

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域: 生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出
2. 研究開発課題名: 環境適応・ストレス応答の生体恒常性を司る神経幹細胞の制御と破綻
3. 研究開発代表者: 後藤由季子(東京大学大学院薬学系研究科)
4. 研究開発の成果

近年、学習・記憶やストレスからの回復に、成体脳でニューロンを日々新生する神経幹細胞の存在が重要であることが示唆されています。成体神経幹細胞の異常がうつなどの精神疾患の要因のひとつであることが示唆されていますので、その成り立ちや制御を明らかにすることは重要であると言えます。成体脳の2カ所(脳室下帯と海馬歯状回)において神経幹細胞が存在しますが、胎生期・幼少発達期にどのようにしてこの成体神経幹細胞を作り出すのか、そのメカニズムについては不明でした。私達はこれまでに、胎生期の脳にゆっくりと分裂する神経幹細胞群があること、またそれを特殊なタンパク質でラベルすると成体期脳室下帯の神経幹細胞になることを示しました。従って胎生期の脳においてゆっくり分裂するこの細胞集団が成体期神経幹細胞の「起源細胞」であることを見いだしました(Furutachi et al. Nature Neuroscience 2015) (図参照)。

しかしながら、この「起源細胞」がなぜ一生の間ニューロンを生み続けることが出来るのかなど、その性質を決める分子メカニズムについては明らかではありません。私達は本年度に、神経幹細胞がアストロサイトというグリア細胞を生み出す分子メカニズムの解明を行いました。アストロサイトはニューロンの機能を様々な側面から支持し、支配する重要な細胞です。このアストロサイトは胎生後期の神経幹細胞から生み出されることが知られています。私達は胎生後期の脳新皮質神経幹細胞において高いレベルで発現する転写因子 Zbtb20 がアストロサイト分化に重要な役割を果たすことを見出しました(Nagao et al. Nature Communications 2016) (図参照)。脳室下帯の神経幹細胞はほとんどアストロサイトには分化しなくなりますので、私たちが同定した起

源細胞においてはアストロサイト分化運命が抑制されているはずですが、そこで現在、この Zbtb20 が起源細胞においてどのように発現や活性が抑制されているのかを検討しています。

私達は引き続き、この新たに同定した「起源細胞」の性質を明らかにするとともに、胎生期のストレスなどが「起源細胞」に及ぼす影響などを検討していきます。

