

後藤 由季子 教授  
Yukiko GOTOH

研究分野：神経生物学、分子生物学、細胞生物学

研究内容：我々の思考や行動を司る脳は、非常に複雑な神経回路とそれを支える構造により、高度な情報処理を行っています。我々は、神経回路の素子である様々な種類のニューロンやグリア細胞を作り出す「神経幹細胞」の運命がどのように制御されるのかを分子レベルで理解することを目指しています。

1992年 東京大学理学系研究科生物化学専攻博士課程修了  
1993年 京都大学ウイルス研究所 助手  
1996年 Fred Hutchinson Cancer Research Center 研究員  
1997年 Harvard Medical School/Children's Hospital 研究員

1999年 東京大学分子細胞生物学研究所 助教授  
2005年 同 教授  
2013年 東京大学大学院薬学系研究科 教授

## 脳を作る神経幹細胞の運命制御

### 発生期における神経幹細胞の分化ポテンシャルの制御

我々の脳は、非常に多様な種類のニューロンやグリア細胞から構成されています。これらの細胞は共通の前駆細胞「神経幹細胞」から作り出されますが、決してランダムに作られる訳ではありません。必要な細胞の種類が必要な数生み出され、それらが正しい場所に配置されることが、脳の正常な機能において必須です。したがって、神経幹細胞の運命がどのように制御されるかが、複雑で精巧な脳という組織を正しく作り上げるための鍵を握っていると言えます。

大脳新皮質の神経幹細胞は、発生時期依存的に種々のニューロン(第6層から第2層)とグリア細胞を順序よく生み出します。我々はこれまでにポリコム群タンパク質 (PcG) が、分化運命に関わる幾つもの標的遺伝子座の転写を発生時期依存的に順次抑制することにより、神経幹細胞の運命転換において主要な役割を果たすことを示してきました。しかし、PcGの働きに「時間依存性」を与える時計の実態は不明でした。最近我々は、標的遺伝子座においてPcGと拮抗するクロマチン制御因子を同定し、その活性が発生時間の進行に伴って減少することがPcGの働きに必須であることを見出しました。

### 成体期のマウス脳における神経幹細胞の運命制御

神経幹細胞は、発生期だけでなく成体の脳にも存在し、一生の間ニューロンを作り続けています。この成体におけるニューロン新生は、学習や記憶などの適応応答、また本能的・生得的な行動において重要な役割を果たしていると考えられています。それでは、成体における神経幹細胞はどのようなメカニズムで長期間維持されているのでしょうか。

我々はこれまでに、成体神経幹細胞の分裂頻度を低く保つ責任因子 (p57) を同定しました。興味深いことに、p57をノックアウトしてから長期間経つと成体神経幹細胞の数が減少することを見出しました。この結果は、神経幹細胞の分裂できる回数には上限があり、成体神経幹細胞は出来るだけ分裂頻度を抑えることによって自身を長期間保っていることを示唆しています。また、成体神経幹細胞が分裂する際に、二つの娘細胞のうち一つは幹細胞、もう一つは分化細胞となるような「非対称分裂」が起こることが報告されてきました。我々は神経幹細胞の分化・未分化状態を決める因子Dil1が分裂時に片方の細胞に偏って分配され、これが娘細胞の非対称な運命決定に寄与することを明らかにしました。これも、分裂を経て同じ数の幹細胞が維持されるメカニズムのひとつであると考えられます。

### 成体神経幹細胞の発生起源

では、成体神経幹細胞は発生の過程でどの細胞からどのようなメカニズムで形成されるのでしょうか。これまで、発生期において素早く分裂を繰り返した神経幹細胞の一部が、生後にランダムに選ばれて、稀にしか分裂しない成体神経幹細胞になると信じられていました。しかし、成体神経幹細胞は分裂の回数を重ねることによって枯渇する可能性があるため、成体神経幹細胞が本当に発生期の素早く分裂を繰り返す細胞に由来するのかは疑問が残るところでした。

最近我々は、実は発生期の神経幹細胞の一部に分裂頻度を低く保った特別な神経幹細胞 (起源細胞) 群が存在し、その細胞群が成体神経幹細胞になることを見出しました。興味深いことに、そのような細胞 (起源細胞) 群においてはp57が高発現していました。さらにp57の遺伝子破壊により成体神経幹細胞の形成が阻害されること、p57を過剰発現させた細胞は成体神経幹細胞様の細胞になりやすいことも明らかとなりました。すなわち、p57を高発現し分裂頻度の低い発生期神経幹細胞から成体神経幹細胞が形成される可能性が示されました。

本講演では、発生期および成体脳における神経幹細胞の運命制御について最新の知見をご報告するとともに、成体神経幹細胞が作り出される仕組みについてもお話をさせていただきたいです。

図1 1細胞実時間分泌測定

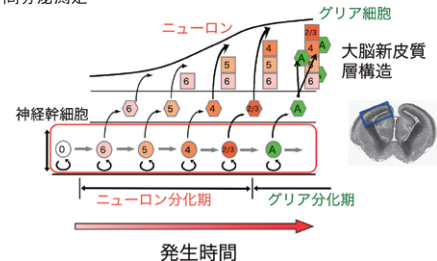


図2 成体神経幹細胞の「起源細胞」が胎生期に別系譜として存在

