

神経幹細胞が脳の内側だけで細胞分裂する仕組みが明らかに

神経の発生メカニズムや脳の進化の理解に手掛かり

2011年1月27日プレスリリース

——神経幹細胞について教えてください。

岡本：脳の複雑な神経回路は、数百億個もの細胞で構築されています。神経幹細胞は、これら脳を構成するさまざまな細胞に分化する「多分化能」と、新たな神経幹細胞を生み出す「自己複製能」を持った細胞です。

細胞の分裂・増殖のサイクル「細胞周期」に応じて、細胞核をエレベーターのように移動させ、核が脳室側にあるときだけ細胞分裂を行い、増殖します。しかし、その仕組みは謎のままでした。

——細胞極性、細胞極性制御因子とは。

岡本：細胞極性とは、一つの細胞の中で、一方の端と反対側の端とが、違う性質を持っていることをいいます。細胞が正常に働く上で必須の要素です。細胞極性制御因子は、細胞極性を維持するために必須な因子で、その機能を阻害すると、神経幹細胞の核が脳室側ではなく脳膜側に近い場所にあるときにも分裂・増殖することが分かっていました。また、ショウジョウバエでは細胞極性制御因子は神経幹細胞から神経細胞への分化を抑える因子「分化抑制因子」を制御することも分かっていました。

——どんな実験をしたのですか。

岡本：細胞極性制御因子の機能を失ったゼブラフィッシュの突然変異体を調べたところ、分化抑制因子の活性が著しく減少していること、また、本来であれば脳膜に近いところにはほとんど存在しないはずの分裂・増殖細胞の数が約3倍に増えていることが分かりました（**図B**）。詳しく調べてみると、それらの細胞は神経幹細胞から分化した中間神経前駆細胞でした。次に、この突然変異体に分化抑制因子を活性化する別の因子を発現させてみたところ、脳膜に近いところで分裂・増殖する細胞の数が減り、通常の状態に回復しました（**図C**）。これらの結果から、細胞極性制御因子が分化抑制因子の活性を制御することにより、神経幹細胞の核が脳室側に局在することが分かりました。その結果、核が脳室側にあるときには、分化せずに分裂・増殖するのです。

神経幹細胞は、脳を構成するさまざまな細胞に分化することができ、脳の内側（脳室側）から外側（脳膜側）まで伸びる突起を持った細長い形状をしている。脳の複雑な神経回路が構築されるには、この神経幹細胞が特定の位置で秩序正しく増殖することが必須となる。神経幹細胞は細胞核を移動させ、核が脳室側にあるときだけ細胞分裂を行い増殖するが、その仕組みは謎だった。今回、理研脳科学総合研究センター 発生遺伝子制御研究チームは、東京大学、（独）沖縄科学技術研究基盤整備機構と共同で、ゼブラフィッシュを用いた実験により、「細胞極性制御因子」が神経幹細胞の分化と細胞極性の維持の両方を協調的に制御することにより、神経幹細胞の分裂位置が脳室側だけに限定されることを解明。この成果について、岡本仁チームリーダーに聞いた。

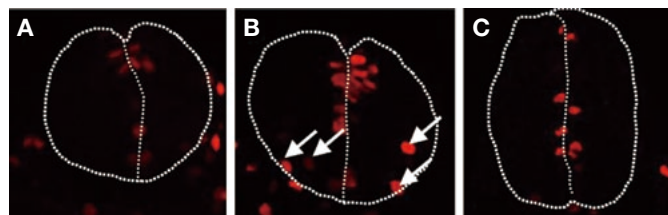


図 脳の断面図

外側の破線は脳の輪郭を、真ん中の破線は脳室面を示している。赤く光っているのは、分裂・増殖している細胞。(A) 野生型胚。(B) 細胞極性制御因子の突然変異胚では、脳室側から外れて、より脳膜側で細胞分裂している(矢印)。(C) 分化抑制因子を活性化する別の因子を発現させたところ、(A)と同様に脳室側だけで細胞分裂する状態に戻った。

——最終的にどのような仕組みだったのでしょうか。

岡本：さらに実験を重ねた結果、①神経幹細胞の脳室面に局在する細胞極性制御因子によって、分化抑制因子の活性が制御される、②分化抑制因子は、神経幹細胞の遺伝子発現を制御して、神経幹細胞を未分化な状態に保つ、③さらに、分化抑制因子は遺伝子発現による制御を介さずに、神経幹細胞の細胞極性を維持する、という全体の仕組みが分かりました。つまり、神経幹細胞の細胞分裂位置は、細胞極性制御因子が分化抑制因子を介して、神経幹細胞の分化と細胞極性の維持の両方を協調的に制御することで決められていたのです。

——この成果は、どのような意義を持つのでしょうか。

岡本：今後、神経幹細胞が細胞分裂するメカニズムの解明が進むと、神経疾患に対する治療へ貢献することが期待できます。また、進化に伴う脳の増大化には、中間神経前駆細胞の数の増加が重要な役割を果たしていると考えられているので、脳の進化の理解にも重要な手掛かりを与えると期待できます。

●『Neuron』(1月27日号) 掲載

※成果の一部は科学研究費補助金とJST 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(CREST)「生物の発生・分化・再生」研究領域における研究課題「Genetic dissectionによる神経回路網形成機構の解析」(研究代表者:岡本仁)によって得られた。