

論文の内容の要旨

論文題目 成体神経幹細胞の発生起源と制御機構

氏名 古舘 昌平

I 成体神経幹細胞の細胞周期制御とその意義

我々ヒトを含む哺乳類の脳には成体神経幹細胞が存在し、毎日数千個ものニューロンが生涯にわたって新生され続けていることが近年明らかになった。成体神経幹細胞による恒常的なニューロン新生は学習や記憶に貢献すると考えられている。大脳の脳室下帯と海馬歯状回に少数のみ存在する成体神経幹細胞は、ニューロンを産生する過程で一過的増殖細胞やニューロブラストへと分化して行き最終的には多数のニューロンを産生する。一過的増殖細胞やニューロブラストは盛んに増殖を繰り返すが、非常に興味深いことに、成体神経幹細胞自身は増殖能を保ちつつも稀にしか分裂しない、つまり quiescent である。それでは、成体神経幹細胞の細胞周期の進行はいかなるメカニズムで遅くなっているのだろうか？また、成体神経幹細胞の細胞周期の進行が遅いことの生理的意義は何なのだろうか？これらの点はこれまで明らかにされていなかったので、本研究で検討した。

まず、成体神経幹細胞の細胞周期を遅くするメカニズムについて検討した。その結果、細胞周期の進行を負に制御することが知られている CDK inhibitor p57 が成体神経幹細胞で強く発現していることが示唆された。また、p57 の成体神経幹細胞特異的なコンディショナルノックアウトを行なったところ、野生型マウスに比べて p57 コンディショナルノックアウトマウスでは成体神経幹細胞の細胞分裂が早まることが示唆された。従って、p57 は成体神経幹細胞の細胞周期の進行を遅くする責任因子であることが示唆された。そこで次に、p57 コンディショナルノックアウトによって成体神経幹細胞の quiescence を減じることで、成体神経幹細胞が quiescent であることの生理的意義は何かについて検討した。その結果、p57 コンディショナルノックアウトマウスでは成体神経幹細胞の総数が増加していることが示唆された。従って、成体神経幹細胞が quiescent であることは、幹細胞数の制限に貢献していることが示唆された。

以上のように本研究の第 I 章では、p57 は成体神経幹細胞の細胞周期を遅くする責任因子であることが示唆された。また、成体神経幹細胞の細胞周期の進行が非常に遅いことには、幹細胞の総数を制限するという意義があることが示唆された。

II 成体神経幹細胞の発生起源と制御機構

成体神経幹細胞は発生の過程でどのようにして作り出されるのだろうか？成体神経幹細胞は胎生期神経系前駆細胞の一部に由来することが報告されている。また、胎生期神経系前駆細胞は増殖期やニューロン分化期を経た後にグリア分化期を迎えるとニューロンを産生しなくなるが、成体神経幹細胞はニューロンを産生する。これまで胎生期神経系前駆細胞はある程度均一な細胞

集団であると考えられており、グリア産生期を迎えて一度はニューロンを産生しなくなった神経系前駆細胞の一部が生後ランダムに選ばれて再び成体神経幹細胞としてニューロンを産生するようになる、という考え方が支配的であった。しかし本研究から、胎生期で既に成体神経幹細胞の起源となる細胞が選ばれている可能性が示唆された。成体神経幹細胞には、未分化性を長期間強固に維持しつつも稀にしか分裂しないという性質がある。一方で、胎生期神経系前駆細胞は、発生において短い期間に脳を構築するためにすばやく分裂する。そこで本研究では、胎生期大脳に slow-dividing な細胞群が存在するならば、その細胞群は成体神経幹細胞の胎生期における起源である可能性があるとの仮説をたて、検証した。その結果、胎生期の大脳に slow-dividing な細胞群が存在し、その少なくとも一部は成体神経幹細胞になることが示唆された。

それでは、成体神経幹細胞の発生期における起源はどのようにして作られるのだろうか？ 本研究から、CDK inhibitor p57 が成体神経幹細胞の細胞周期を遅くする責任因子であることが示唆された。そこで p57 の胎生期大脳における発現を調べた所、胎生期の slow-dividing 細胞で発現していることが分かった。胎生期において p57 を中枢神経系特異的にノックアウトしたところ、胎生期の slow-dividing な細胞が減少していた。従って、p57 は胎生期の slow-dividing な細胞の分裂速度を遅くするのに必要であることが示唆された。そこで次に、胎生期の slow-dividing な細胞が作り出されるメカニズムについて検討した。その結果、非常に興味深いことに、未分化性維持シグナルとして知られている Notch シグナルは p57 の発現を誘導し細胞周期を遅くすることと、p57 の発現は Notch シグナルを活性化させ胎生期神経系前駆細胞の未分化性を維持することが示唆された。つまり、p57 の発現と Notch シグナルがポジティブフィードバックを形成することが示唆された。従って、胎生期神経系前駆細胞の中で、何かをきっかけにしてこのフィードバックが回り始めた細胞では細胞周期が次第に遅くなるとともに Notch シグナルが亢進して行き、その結果として未分化性が強固に確立され、やがて成体の神経幹細胞になるという可能性が示唆された。

以上のように本研究から、胎生期の大脳に slow-dividing な細胞が存在し、その細胞は成体神経幹細胞の胎生期における起源である可能性があることが示唆された。また、成体神経幹細胞の胎生期における起源細胞において、その未分化性を強固に確立、維持するために p57 と Notch シグナルのポジティブフィードバックが貢献している可能性が示唆された。また、成体の幹細胞が発生の過程で slow-dividing になることには、DNA 複製エラーを回避するだけでなく、未分化性の強固な確立に貢献するという意義があることが示唆された。