

東北大学脳科学 GCOE セミナーのお知らせ

日時 2007年12月7日(金)17:00～18:00

会場 加齢医学研究所・大会議室

演者 田賀 哲也 博士
(熊本大学発生医学研究センター転写制御分野 教授)

演題 細胞内は社会の縮図:神経幹細胞の運命を左右するシグナル経路間の駆け引き

中枢神経系を構成するニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトは共通の前駆細胞である神経幹細胞から分化する。中枢神経系の発生と再生を考える上で、神経幹細胞からこれらの細胞系譜が分化する制御機構の分子基盤ならびに、神経幹細胞が未分化性を保ったまま増殖する自己複製機構の分子基盤の解明がいずれも不可欠である。神経幹細胞の分化を制御する細胞外来性因子はいくつか明らかにされているが、本講演ではそれらの因子で活性化される細胞内シグナル伝達経路群の間に見られる駆け引きとも言える相互作用によって、神経幹細胞がいかにニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの3系譜へ運命付けされるか、また神経幹細胞自身がいかに自己複製するかについて、その分子機構を提案しながら議論したい。

神経幹細胞に対して2種類のサイトカイン LIF と BMP2 が相乗的にアストロサイト分化を誘導するが、これは LIF と BMP2 のそれぞれ下流で働く転写因子 STAT3 と Smad1 が、転写共役因子 p300 を介して複合体を形成し、アストロサイト特異的遺伝子プロモーターに作用することが一因である。BMP 群のサイトカインは神経幹細胞に対してアストロサイト分化誘導性に働く一方でニューロン分化を抑制する。その分子基盤は、神経幹細胞を BMP 群で刺激すると、抑制性 helix-loop-helix (HLH)分子である Id1, Id3, Hes5 の発現が誘導され、これらの分子がニューロン分化誘導性 basic HLH型転写因子の作用を阻害することにある。また、オリゴデンドロサイト分化誘導性の basic HLH型転写因子 OLIG2 はアストロサイト分化に対して抑制的に作用する。OLIG2 がアストロサイト分化誘導性転写因子 STAT3 と転写コアクティベータ p300 との会合を阻害することがその仕組みの一端を担っている。ニューロン分化誘導性の Neurogenin1 によるアストロサイト分化抑制あるいはアストロサイト分化誘導性の BMP 群によるオリゴデンドロサイト分化抑制という他のグループからの報告を総合すると、上述した演者らの知見は、神経幹細胞内に存在している、遺伝子発現を調節する複数のシグナル経路が、相乗的に作用したり相互抑制的に作用したりすることで、中枢神経系の各細胞系譜への分化の運命付けがなされることを示している。

ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトを生み出すポテンシャルを持つ胎生期マウス神経上皮由来の神経幹細胞画分の培養系を用いた実験から、前述の STAT3/p300/Smad1 複合体形成によるアストロサイトの分化誘導に関して興味深い知見を得た。すなわち、LIF 刺激による STAT3 活性化シグナルが、意外にもアストロサイト分化誘導を相乗的に進めるパートナーサイトカインとしての BMP 群の遺伝子発現を誘導して Smad1 活性化に至ることを見出した。LIF などの IL-6 ファミリーサイトカインによる STAT3 経路の活性化を経た BMP 群の発現誘導と Smad1 の活性増強機構は、生体内における効率的なアストロサイト分化を導くために備わったシグナル増幅器として作用するという点で興味深い。

神経幹細胞が未分化性を維持したまま増える自己複製の過程においては、神経幹細胞の増殖を促進させるシグナルと神経幹細胞の分化を抑制するシグナルとの連動が重要である。ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへの分化能を有したまま神経幹細胞を *in vitro* で増殖させる(自己複製させる)ために、bFGF が汎用されるが、この bFGF はつまり神経幹細胞を増殖させる一方で分化の抑制に寄与していることになる。最近、神経幹細胞が、bFGF シグナルと Wnt シグナルとのクロストークによって増殖が促進されることを見出した。また、これらふたつの細胞外来性因子からのシグナルがクロストークすることにより活性化される増殖促進シグナル経路から派生したシグナルが、(1)ニューロン分化抑制的に働く Notch シグナルを増強すること、および(2)アストロサイト分化誘導性の STAT3/p300/Smad1 複合体形成シグナルを抑制すること、などにより未分化性維持に寄与することが示された。これらの知見は神経幹細胞の自己複製に必要な「細胞増殖の促進機構と細胞分化の抑制機構との連動」を司るものであり、自己複製機構を考察する上で重要と考える。