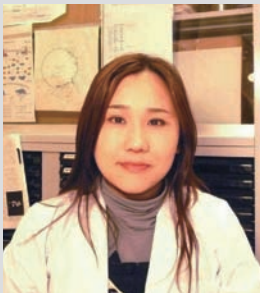


成体の脳内で新しい神経をつくり出す力

ゲノムの翻訳領域と非翻訳領域を制御する機能の解明



桑原 知子
くわばら ともこ

t.warashina@aist.go.jp

幹細胞工学研究センター
研究員
(つくばセンター)

成体の組織に存在する各種の幹細胞を制御する機構について解析し、新しい創薬や再生医療の技術開発の手助けになるような研究を目指しています。

関連情報:

- 共同研究者

Fred H. Gage (米国ソーク研究所)

- 参考文献

[1] T. Kuwabara *et al.*: *Nature Neuroscience* 12, 1097-1105 (2009).

[2] P. Vanderhaeghen *et al.*: *Nature Neuroscience* 12, 1079-1081 (2009).

- 用語の説明

*ノンコーディング(非翻訳)領域

タンパク質に翻訳されないDNA領域。最終的に機能する転写産物の遺伝情報のDNA領域を「翻訳領域」といい、それ以外の領域を指す。

**レトロトランスポゾン

「動く遺伝子」の一種であり、多くの生物の組織のゲノム内に普遍的に存在する。レトロトランスポゾンはRNAに転写された後、逆転写酵素によって自分自身の遺伝情報をDNAに複製し、ゲノムDNA中に埋め込むことで転移する。レトロトランスポゾンの転移では、そのコピー数が埋め込まれたゲノム中で増加するため、宿主細胞のゲノムサイズが大幅に増大する。

神経細胞の再生

成人では脳内の神経細胞は再生しないと信じられていましたが、脳の海馬という部分には神経幹細胞が存在し、新しい神経細胞が絶えずつくり出されています。神経疾患治療への応用や、効果的な創薬・医療開発には、「成体」での神経幹細胞からの分化制御の仕組みを解析することが重要です。ところが、成体の脳内で新しい神経をつくり出す詳しいメカニズムは、これまで解明されていませんでした。

神経幹細胞の機能解明

成体の神経幹細胞は、自分自身を複製する能力と、神経を含む3種類の細胞に分化できる「多能性」をもっています。どの道筋を選ぶかは、幹細胞の運命決定であり、それを左右する重要なシグナルに「Wnt3a」という因子があります。Wnt3aからのシグナルを下流のβカテニン遺伝子から絶つことでどうなるかという、運命決定への影響を、ラットと遺伝子改変マウスの成体の海馬で調べました。その結果、βカテニン遺伝子を抑制すると、神経幹細胞は新しい神経を生み出すことがほとんどできなくなることがわかりました(90%以上の抑制)^{[1][2]}。

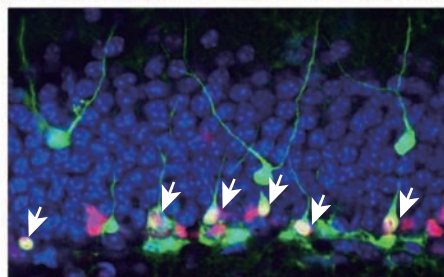
さらに、この影響はゲノムの大半を占めるノンコーディング(非翻訳)領域*にも及ぶことが発見しました。私たちのゲノムの98%以上が

ノンコーディング領域であり、進化の過程で哺乳類になって爆発的にゲノムに含まれる割合を増やしたものが「レトロトランスポゾン**」という動く遺伝子です。Wnt3aシグナルが活性化すると、レトロトランスポゾン配列も活性化することが確かめられました。このことにより、レトロトランスポゾン配列の近隣にある遺伝子も、その影響を間接的に受けて発現量が左右される可能性が示唆されました。これらの遺伝子の中には、神経疾患に関連する遺伝子や、神経の機能を調節する重要な遺伝子が多く含まれていました。

今後の展開

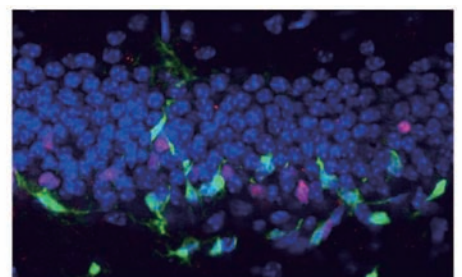
私たちは、私たちの身体の中にある成体幹細胞を独自に解析し、新規の再生医療・創薬開発に役立てる研究を行っています。成体の神経新生は、個人の状態によっても左右される現象であり、記憶や学習機能だけでなく、鬱病やアルツハイマーなどの神経疾患とも密接な関係があることがわかっています。個人個人の状態に密接にリンクしたシグナルから、豊富な種類の神経細胞が生み出される仕組みの糸口がわかった今、どのようにバランスが崩れて鬱病やアルツハイマーなどの疾患が生じてしまうのか、その道筋を詳細に解析していきます。

神経幹細胞から新しく神経になった新生神経細胞(正常状態の脳海馬)



マウスの正常な海馬での神経新生
新しく産まれた細胞(緑)が神経として機能している。

Wnt3a因子の活性化の機構に必要な遺伝子を神経幹細胞が分化する前に不活性化した場合



Wnt3a因子の作用するβカテニン遺伝子を発現できなくしたマウスの海馬の様子
新しい神経細胞が、ほとんど産み出されていない。