

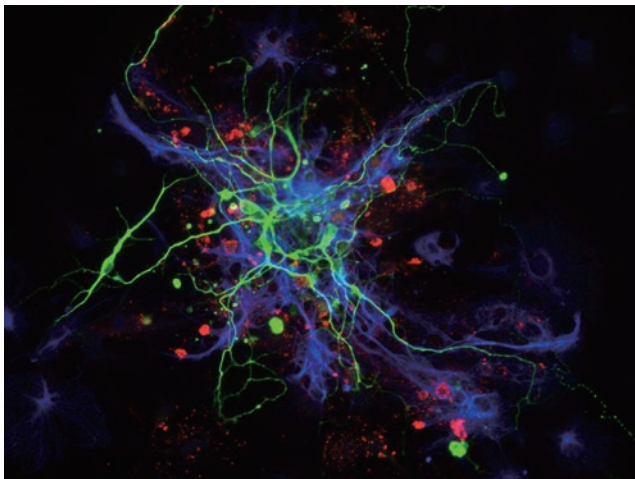
石井聖二

21世紀COEプログラムRA →
GCOE RA →
JSPS DC →
GCOE PD →

Center for Neuroscience Research, Children's National Medical Center,
Postdoctoral Research Associate

前脳型コリン作動性ニューロンの分化制御に重要な役割を果たすLhx8の下流標的遺伝子の同定とその機能解析

発生初期の神経幹細胞(early NSPCs)の生存や増殖を促すシグナル分子の機能に関しては、今までほとんど解析されてこなかった。そこで、これまでに確立したマウスES細胞から、early NSPCsをニューロスフェアとして選択的に培養するシステム(Okada Y. et al, Stem Cells, 2008)を応用し、early NSPCsの生存促進因子の解析を行った。そして、特にストローマ細胞として知られているPA6細胞の培養上清がES細胞由来early NSPCsの生存を促進すること、またこの生存促進効果がPI3K-AktシグナルとMAPKシグナルの両方を介していることを見出した(Ishii S. et al, J. Neurosci. Res, 2010; 図参照)。次に申請者はearly NSPCsからのみ生み出される前脳型コリン作動性ニューロン(BFCN)に着目した。アルツハイマー病(AD)患者の剖検脳では、BFCNの起始核であるマイネルト核の大型神経細胞に、約80%の消失が認められる。したがって、BFCNの発生の分子制御機構を解明することは、ADの原因究明、さらにはBFCNの再生を目指した治療法確立の基盤となる。申請者は、LIM homeobox protein 8 (Lhx8)ノックアウトマウスで中隔野や線条体におけるBFCNの細胞数が半減することに注目し、Lhx8の下流のBFCNの分化制御機構を解明することを目的として研究を行った。まずマウスES細胞から前脳腹側のearly NSPCsを高効率に誘導する培養法を開発した。この方法を用い、レンチウイルスによりLhx8のshRNAをEGFPと共に前脳腹側のearly NSPCsに導入し、フローサイトメーターによりshRNA導入細胞を純化してDNAマイクロアレイによる解析を行ったところ、Lhx8の下流標的遺伝子と考えられる候補の転写因子1個を同定した。この転写因子はLhx8と複合体を形成し、BFCNの分化を制御している可能性が考えられた。現在は子宮内電気穿孔法により、マウス胎仔脳で同定したLhx8下流候補遺伝子のノックダウン(KD)を行い、中隔野や線条体でのBFCNへの分化への関与を生体内で確認している。この新たなBFCN分化制御因子の同定により、効果的な治療法が確立されていないADの新治療法の開発の手がかりとなることが期待される。



[図]
PA6細胞の培養上清存在下で作製した二次ニューロスフェアからニューロン(bIII-tubulin:緑)、アストロサイト(GFAP:青)、オリゴデンドロサイト(O4:赤)に分化させ、各種抗体での免疫染色により観察した写真。この論文が掲載された雑誌の表紙を飾った写真です。

21世紀COE/グローバルCOEに参加して

私は2012年10月からアメリカに留学しています。アメリカ留学は以前から考えていたことですが、それをあっさり可能にしてくれたのは21世紀COE/GCOEのおかげであったと感じています。慶應には海外の研究者が数多く来るので、英語での意思疎通はもちろん、日本と海外の研究の進め方の違いを肌で感じることができました。特にアメリカでは共同研究が盛んなので、コミュニケーション能力が重要となります。アメリカの研究者の方々からそのような多くの大切なアドバイスを受けることができました。この報告書をハリケーンSandyの影響で停電になった真っ暗な家の中で書きましたが、めげずに研究成果を着実に出していきたいです。