



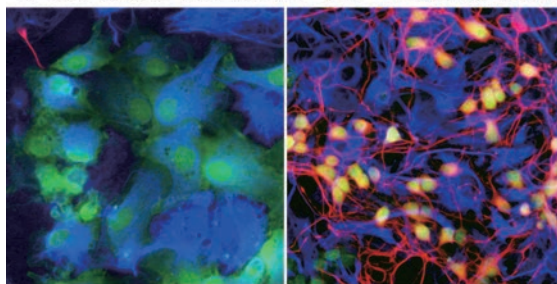
仲-金田 勇人

21世紀COEプログラムRA →
慶應義塾大学医学部生理学教室 →
理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 幹細胞制御研究YCIラボ・
Young Chief Investigator

神経幹細胞の時間特異性の分子機構の解明(当時) 幹細胞老化の解明と制御(現在)

神経系の細胞は神経・グリアともに神経幹細胞から生み出されるが、発生初期には神経ばかりを作り、後期になってグリアを作るように性質が変化する。また、神経変性疾患で選択的に変性・脱落する神経は、発生初期にしか作られないものも多く、現在も特定の神経だけを誘導することは困難である。当時、このような神経幹細胞の時間特異性を制御する因子は同定されておらず、神経幹細胞の薬剤スクリーニングへの利用等、応用化の障害となっていた。私達は発生初期の神経幹細胞が潜在的にグリアへの分化能を有しているにもかかわらず、発揮できないことに注目し、独自のスクリーニング系を構築してCOUP-TFI/IIの同定に成功した。COUP-TFI/IIの発現抑制によってグリア新生が阻害されて開始されず、神経幹細胞は神経を作り続けるようになる。また、発生初期に生み出される神経サブタイプの産生期間が延長する効果も見られた。さらに詳しく神経幹細胞の時間特異性のスイッチに関する分子機構を調べたところ、同定したCOUP-TFI/IIは神経幹細胞からの神経やグリアの分化促進・抑制には直接関与せず、グリア分化誘導シグナルへの応答性獲得に必須という珍しい機能であることが分かった。私達はこれを“コンピテンシーの変化”と呼び、幹細胞の運命決定段階以前に、コンピテンシーを獲得して分化能を発揮できるようになる必要性を示した。このような新しい多段階制御機構があることを突き止めたことによって、今後飛躍的に幹細胞制御機構の理解が進むと期待される。

グリア誘導シグナル因子 (LIF + BMP2) 添加



Control COUP-TFI/II 発現抑制

GFP : 遺伝子導入細胞
βIII-tubulin : 神経
GFAP : グリア

【図】
神経幹細胞のコンピテンシー制御による神経新生の持続。
COUP-TFI/IIの発現を抑制した神経幹細胞(右)では、グリア新生期まで培養してもグリア誘導シグナル因子(LIFおよびBMP2)に抵抗性を示し、神経新生を持続する。

代表論文

1. Naka H., Nakamura S., Shimazaki T., Okano H. Requirement for COUP-TFI and II in the temporal specification of neural stem cells in CNS development. Nat Neurosci 11, 1014-1023 (2008).

21世紀COE/グローバルCOEに参加して

私は現在、理化学研究所の若手リーダー(PI)育成プログラムに採択され、Young Chief Investigatorとして小規模な研究室をスタートさせた。学位取得後これほど早期に独立するのは日本では異例な事であるが、21世紀COE/グローバルCOEを通して研究者に必要な能力を総合的に培うことができたことが評価され、更なる成長が期待されているからだと考えている。実際、独自研究領域を考案する力、チームを運営する教育・指導・統率力、研究費獲得やコスト管理などのマネジメント力、国内外の研究者との繋がりを構築するコミュニケーション力は必須であり、COEで掲げられていた自己複製能、多分化能、遊走能の全てを獲得することの重要性を実感している。今後は私自身が人材を育て、送り出せるようになるべく、あらゆる面で挑戦を続けていきたい。