

研究者 INTERVIEW

研究代表者 Ryoichiro Kageyama

影山 龍一郎

京都大学 ウイルス研究所 教授



神経幹細胞はどうやって 多様な細胞をつくりだすのか、 その分子機構を明らかにする

ヒトの脳新皮質では、100億以上の多様な神経細胞が整然と配列され、その間をグリア細胞が埋めています。この基本構造は、脳新皮質がつかさどる記憶や学習、思考などの高次機能の土台となります。「神経幹細胞」は、いったいどのようなメカニズムで神経細胞やグリア細胞を規則正しくつくりだしているのでしょうか。その解明に取り組んでいる影山龍一郎教授に、これまでの研究と本領域で目指すことを聞きました。

取材・構成 サイテック・コミュニケーションズ/秦 千里

神経幹細胞の巧みな分裂様式

脳新皮質は、神経細胞が種類ごとに集まって6つの層を形成し、その間をグリア細胞が埋めています。これらの細胞はすべて、胎児期に「神経幹細胞」が分裂を繰り返すことでつくりだされます。

神経幹細胞は、最初は、分裂して自分自身と同じ細胞をもう1個つくります(図1)。これを「対称分裂」といいます。対称分裂を繰り返し、神経幹細胞がじゅうぶんに増えたら、今度は、1個の神経幹細胞と、1個の神経細胞をつくる「非対称分裂」に変わります。つまり、一方は神経幹細胞を維持しながら、もう一方は別の細胞をつくりだすようになるのです。「あるときは幹細胞だけ、あるときは特定の神経細胞、ある

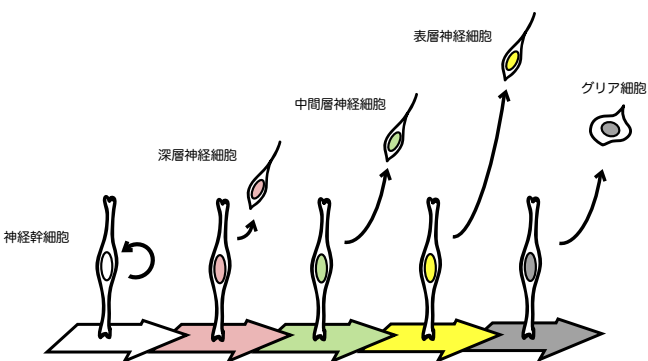


図1:最初は「対称分裂」で神経幹細胞だけをつくりだし、その後は、「非対称分裂」によって、一方は神経幹細胞を維持しながら、もう一方は神経細胞を深層から順に、最後はグリア細胞をつくる。

ときはグリア細胞というように、神経幹細胞は自分自身の性質を変えて、順々に決まった細胞をつくりだしています。本領域では、神経幹細胞がどうやって性質を変えているのか、その分子機構を明らかにしたいと思っています」

非対称分裂を可能にする分子経路

影山教授は、20年前にHes1とHes5という遺伝子が、神経幹細胞を維持するのに重要な役割をしていることを明らかにしました。Hes1とHes5の遺伝子を壊したノックアウトマウスをつくると、本来は非対称分裂をして幹細胞と神経細胞をつくるはずなのに、神経細胞だけができる分裂が頻発し、次第に幹細胞は枯渇してしまいました。このことから神経幹

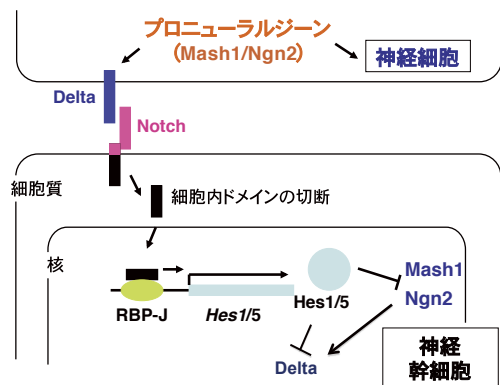


図2:プロニューラル遺伝子が発現すると、その細胞は神経細胞に分化する。また、同時に、プロニューラル遺伝子は隣接する細胞を幹細胞として維持させるための経路をオンにする。

細胞の維持には、Hes1 や Hes5 が必須であることがわかったのです。

では、Hes1 や Hes5 は、どのように神経幹細胞の維持にかかわっているのでしょうか。

分裂してつくりだされた細胞は、プロニューラルジーンという遺伝子が働いて、その細胞自身を神経細胞に分化させます(図2)。それと同時に、プロニューラルジーンは、Delta という遺伝子をオンにして、細胞の表面に発現させます。

Delta は、隣接する細胞の表面に出ている Notch というタンパク質と結合し、細胞内へとシグナルを伝えます。このシグナルによって発現が促された Hes1 / 5 は、プロニューラルジーンである Mash1 や Ngn2 の発現を抑制します。プロニューラルジーンが発現しないため、この細胞は神経細胞には分化しません。

つまり、プロニューラルジーンが発現するほうの細胞は神経細胞になり、隣接する細胞は神経幹細胞として維持されるわけです。

振動という不思議な現象

このモデルをもとに考えると、プロニューラルジーンが発現している細胞では Hes は発現せず、逆に Hes が発現している細胞では、プロニューラルジーンは発現しないこととなります。

「ところがよくよく観察してみると、プロニューラルジーンが発現している細胞は、神経細胞のはずですが、幹細胞でもプロニューラルジーンが発現しているものがあったのです。プロニューラルジーンが発現しているのに、なぜ幹細胞でどまっているのかという新たな疑問が出てきました」

そこで影山教授が思い出したのが、以前、繊維芽細胞という細胞で発見した Hes1 のオシレーション(振動)という現象です。繊維芽細胞では、Hes1 が増えたり減ったりを2~3時間の周期で繰り返し、振動しているように見えるのです。神経幹細胞でも同じことが起こっているのではないかと思います、Hes1 を注意深く観察してみると、やはり神経幹細胞でも Hes1 は2~3時間周期で増えたり減ったりしていることがわかりました。

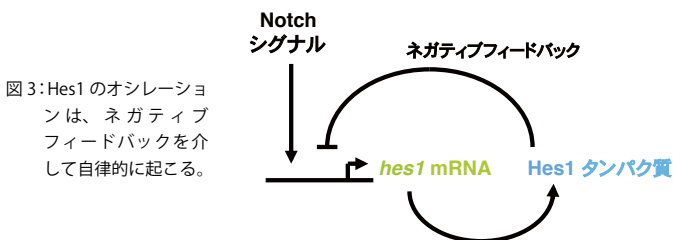


図3: Hes1 のオシレーションは、ネガティブフィードバックを介して自律的に起こる。

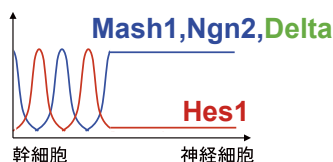


図4: オシレーションしているときは神経幹細胞、オシレーションしなくなり、プロニューラルジーンが持続的に発現するようになると、下流遺伝子が発現して神経細胞に分化する。

細胞内で Hes1 タンパク質が増えると、Hes1 タンパク質は自身のプロモーターに結合して、Hes1 の発現を抑制します(図3)。そうすると、Hes1 タンパク質はつくられず、徐々にその量は減っていくので、プロモーターはまた動き出し、Hes1 が発現されるようになります。このように、Hes1 はネガティブフィードバックで自律的に増えたり減ったりを繰り返しているのです。プロニューラルジーンや Delta は、Hes1 によって抑制されるので、Hes1 とは逆の振動をしていることもわかりました。

「振動しているときは、プロニューラルジーンが発現していても、神経細胞に分化しません。なぜかという、プロニューラルジーンが発現して、神経細胞の分化に必要な下流遺伝子がオンになるまで5~6時間以上かかるからです。2~3時間周期の発現では、神経細胞には分化しません。つまり、振動しているときは幹細胞で、振動しなくなると神経細胞に分化していくというわけです(図4)」

振動は時間を刻んでいる?

では、オシレーションにはいったい何の意味があるのでしょうか。これまで影山教授は、背骨や肋骨、筋肉のもとになる「体節」という組織において、Hes1 と Hes7 のオシレーションが、2時間を刻む生物時計として働いていることを明らかにしました。マウスの体節は、頭部から尾部にかけて約65対あり、発生の過程で2時間ごとに1対ずつ形成されます(図5)。この2時間のリズムを刻む生物時計の本体が Hes1 と Hes7 だったのです。

「神経幹細胞では、Hes のオシレーションが何の時間を測っているのかわかっていません。Hes の周期ごとに何が変化するか、それを本領域で明らかにしたいと思っています。振動しているときは、大部分の下流遺伝子は発現しませんが、一部の遺伝子は発現していることがわかってきました。これらの遺伝子がじわじわ増えたり減ったりすることで、その和として、神経幹細胞が性質を変えているのかもしれませんが、本領域の他の先生方が調べている因子と関連してくるのではないかと期待しています」



図5: マウスの体節は、2時間ごとにひとかたまりの細胞集団がくびれて切れることで、全部で約65対の体節が形成される。Hes1 と Hes7 は、この2時間のリズムを刻む生物時計として働く。

影山 龍一郎 (カゲヤマ リョウイチロウ)

1982年に京都大学医学部を卒業、86年に同大学院医学研究科博士課程修了、米国 NIH 研究員。89年に京都大学大学院医学研究科助手、91年に同大学院助教授を経て、97年から京都大学ウイルス研究所教授。1994年に日本生化学会奨励賞受賞。