

報道関係各位

平成25年12月25日

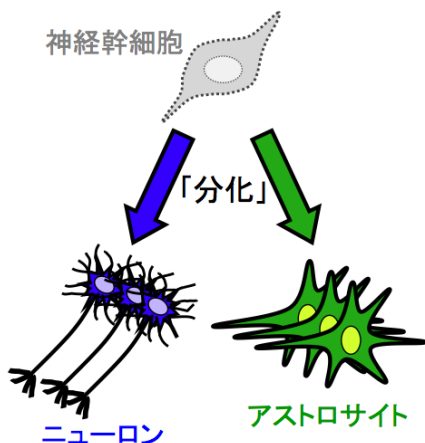
国立大学法人 東京医科歯科大学

## 「神経幹細胞の自己複製を制御する仕組みを解明」 — 幹細胞が枯渇しないメカニズムを明らかに —

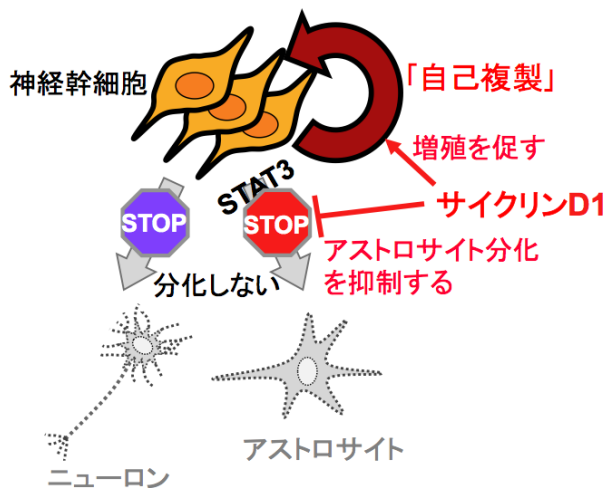
### 【ポイント】

- 神経幹細胞が自己複製する際は増殖すると同時に、ニューロンやアストロサイトなどに分化しないことが重要です。しかし、その詳しい仕組みについては解明されていませんでした。
- 本研究で、増殖を促す細胞内分子サイクリン D1 が、神経幹細胞を増殖させる一方で、アストロサイトへの分化を抑制することを新たに発見しました。
- この発見は神経幹細胞にとどまらず、多くの臓器の幹細胞がどのように自己複製するかを理解するための重要な手掛かりになります。

神経幹細胞は脳を構成する細胞に分化するが、  
全て分化すると枯渇してしまう



枯渇しないように自己複製する



**本研究の発見**  
増殖しながら分化を抑制する  
自己複製のしくみを解明

図1: 神経幹細胞は脳を構成するニューロンやアストロサイトなどに分化しますが、全て分化してしまうと神経幹細胞が枯渇してなくなってしまいます(図左)。神経幹細胞が枯渇してしまわないように自己複製するときには分化しないことが重要ですが、その詳しい仕組みは解明されていませんでした。本研究では、細胞増殖を促す細胞内分子サイクリン D1 がアストロサイト分化に関わる因子 STAT3 を抑制し、自己複製に寄与することを発見しました(図右)。

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 幹細胞制御分野の田賀哲也教授と鹿川哲史准教授の研究グループは、神経幹細胞が自身を枯渇させないように自己複製する仕組みを解明しました。この研究は文部科学省研究費補助金、武田科学振興財団研究助成金、ならびに難治疾患共同研究経費の支援のもと、主に大学院生の備前典久によって行われたもので、その研究成果は、米国科学誌 STEM CELLS (ステムセルズ)のオンライン速報版で2013年12月3日付で公表され、2014年の同誌に掲載予定です。

### 【研究の背景】

神経幹細胞は、脳を構成する主要な細胞(ニューロンやアストロサイトなど)を生み出す能力を持っていますが、全て分化してしまうと神経幹細胞が枯渇します。それを防ぐために自身を複製する「自己複製」の能力も持っています。神経幹細胞はヒトを含めた哺乳類の脳において、胎児から大人まで一生にわたって存在しており、分裂しながら必要な細胞を供給することで、脳の構築と、その後の高次機能維持に重要な役割を果たしています。したがって、神経幹細胞がどのように自己複製するかを理解することは、治療が困難な脳や脊髄の損傷あるいは神経疾患の克服に取り組む上で極めて重要ですが、その仕組みの詳細は不明でした。

### 【研究成果の概要】

この研究では、神経幹細胞の増殖の鍵となる分子であるサイクリン D1 が、アストロサイトの分化を促す機構の鍵となる分子 STAT3 の働きを妨げることで、アストロサイトへの分化を抑制することを発見しました。このことから、サイクリン D1 には細胞増殖を促進するという従来知られている働きの他に、神経幹細胞の分化を抑制するという別の機能があることが新たにわかりました。

### 【研究成果の意義】

この研究成果は、本研究チームが以前に神経幹細胞が自己複製するときにニューロン分化が抑制される仕組みを明らかにしたことに基づき、アストロサイト分化が抑制される仕組みも解明した(図2右)ことで、神経幹細胞が増殖するときになぜ分化しないままでいられるのかという疑問を解決する新たな発見(図3右)として極めて重要なものです。この発見は神経幹細胞だけにとどまらず、多くの臓器の幹細胞がどのように自己複製するかを理解するための手掛かりになると考えられます。この成果は、幹細胞の意図的な増幅や目的とする種類の細胞への分化を人為的かつ効率的に促すための手立てになる可能性があり、難治性疾患の治療法開発への応用が期待されます。

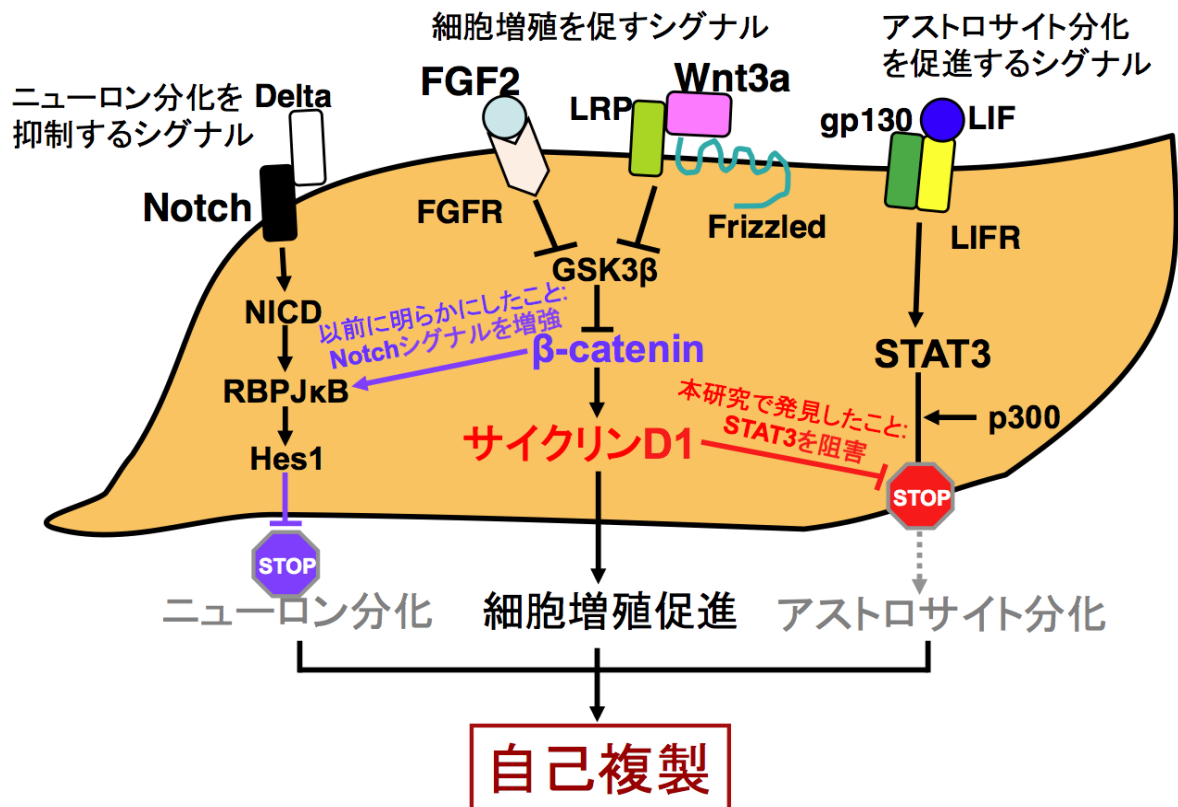


図 2: 神経幹細胞が自己複製するとき細胞増殖を促すシグナルが細胞分化を抑制する仕組み  
 本研究チームは以前に、神経幹細胞の増殖を促す細胞外因子である FGF2 と Wnt3a によって安定化された  $\beta$ -catenin という分子が、細胞内分子サイクリン D1 を介して増殖を促すことを明らかにしました。さらに、この  $\beta$ -catenin がニューロン分化を抑制する働きがある Notch シグナルを増強することでニューロン分化を抑制することを世界に先駆けて発見しました。今回の研究では、サイクリン D1 がアストロサイト分化を促す機構の鍵となる分子 STAT3 の働きを妨げることで、アストロサイト分化を抑制することを新たに解明しました。このように、細胞増殖を促す仕組みが各細胞への分化を抑えることで自己複製が成立すると考えられます。

**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学難治疾患研究所

幹細胞制御分野 氏名 田賀 哲也(タガ テツヤ)

氏名 鹿川 哲史(カガワ テツシ)

TEL:03-5803- 5814(田賀) 03-5803- 5816(鹿川) FAX:03-5803- 5814

E-mail: taga.scr(ここに@を入れてください)mri.tmd.ac.jp

kagawa.scr(ここに@を入れてください)mri.tmd.ac.jp

研究室ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/scr/greetings/index.html>

<http://www.tmd-research.jp/special/vol01/student.html>

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp