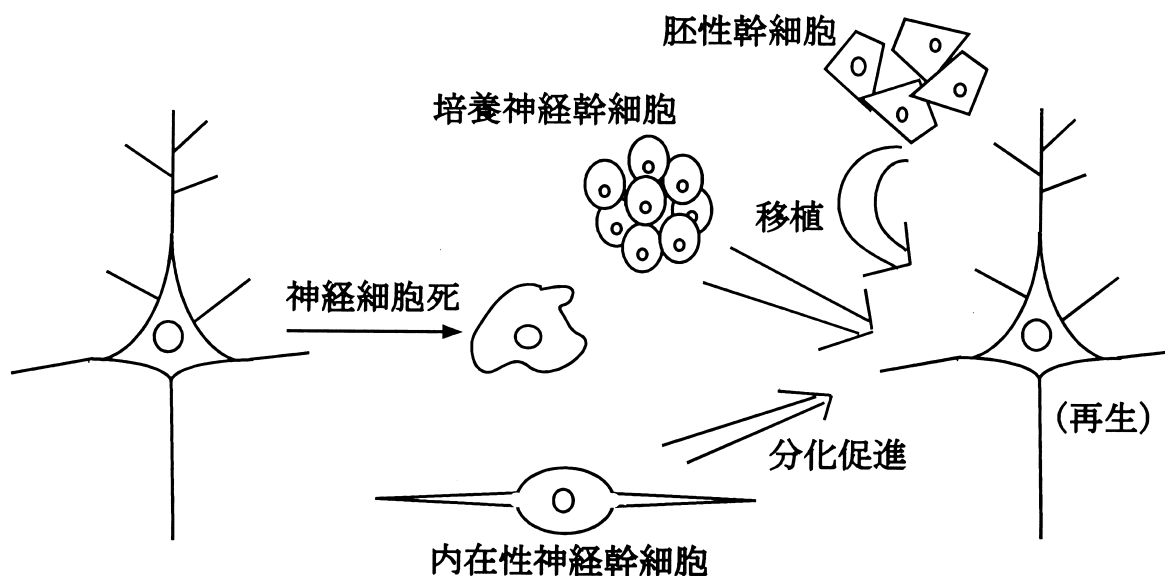


Studies on Molecular Mechanisms Underlying Development, Differentiation and Regeneration of Neural Cells 脳細胞の発生・分化・再生の分子機構

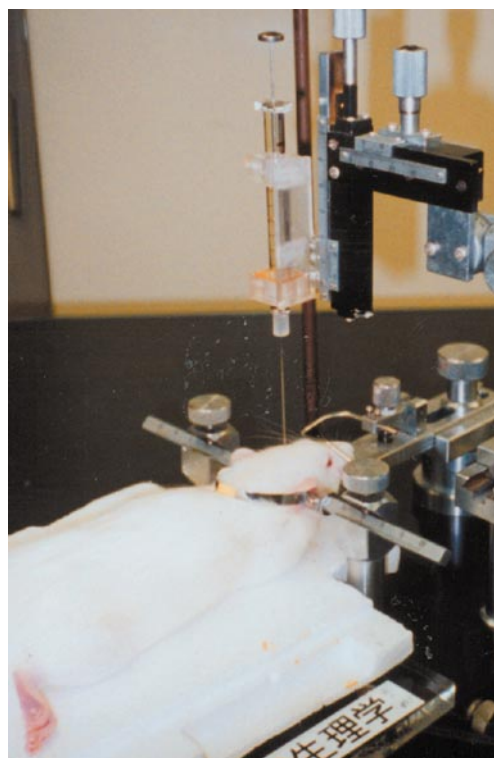
プロジェクトリーダー 池 中 一 裕

岡崎国立共同研究機構
生理学研究所 教授



1. 研究の目的

哺乳類脳神経系の外傷および内因的な疾患において、脳を構成する神経細胞やグリア細胞は再生能力に乏しく、十分な治癒が得られない。特に神経細胞は全く再生しないため、神経変性症の治療は困難を極めている。しかし、他の動物、例えば鳥類や虫類では、神経細胞は再生することが示されてきたので、哺乳類においては神経細胞の前駆細胞がないと信じられてきた。ところが、近年の研究により成人脳にも神経幹細胞（神経細胞とグリア細胞共通の前駆細胞）の存在が明らかとなり、これをどのように処理すれば神経細胞にすることができるかが極めて重要な課題となっている。本プロジェクトにおいては神経幹細胞から神経細胞やグリア細胞の分化機構を明かとし、遺伝子操作等を通じて神経幹細胞の分化を操作しようとするものである。また、胚性幹細胞（身体のどの組織の細胞にも分化し得る分化全能性の細胞）から神経幹細胞の発生様式を理解することにより、胚性幹細胞を特定の脳細胞系譜に導くことも可能とする。



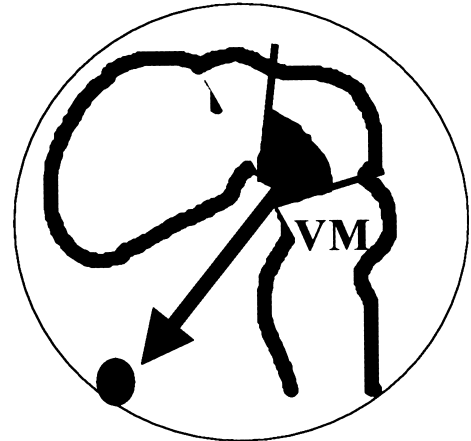
2. 研究の内容

本プロジェクトでは対象とする神経変性疾患としてパーキンソン病と脱髄性疾患を取り上げる。このため、再生させたい脳細胞はドーパミン性神経細胞と髄鞘形成を行うオリゴデンドロサイトである。神経幹細胞をこれらの疾患モデル動物の脳内に移植するとそれぞれ目的の脳細胞へと分化することは分かっているが、ほとんどがアストロサイトに分化してしまい、効率よく目的の細胞に分化誘導できない。本プロジェクトではこの分化の効率化を図る。

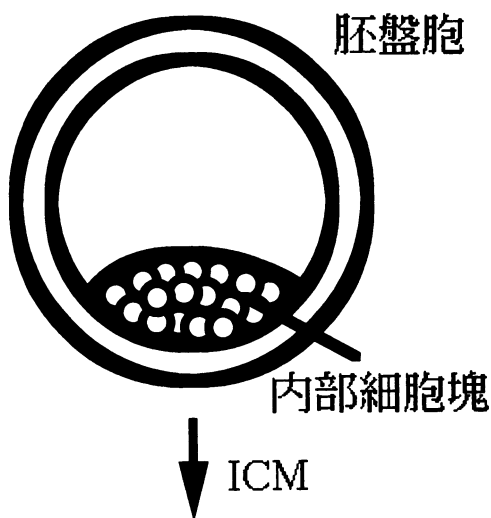
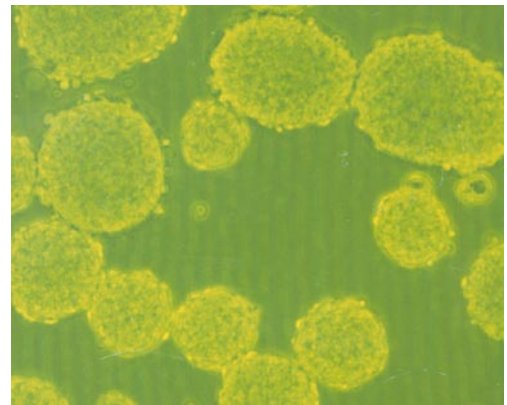
1) 神経幹細胞から特定の神経細胞やグリア細胞への分化機構の解析
ドーパミン性神経細胞やオリゴデンドロサイトで発現している分化および転写因子を発現ベクターに組み込み、脳の各領域から調製した神経幹細胞に強制発現させ、どのような細胞に分化するか検討する。このことにより、脳神経系細胞分化の遺伝子カスケードを明らかにする。

2) 動物個体を用いた神経幹細胞分化誘導

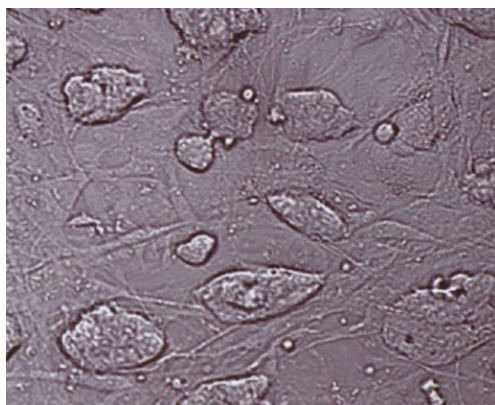
われわれは高力価のレトロウイルスベクターを保有しており、動物脳内の神経幹細胞に直接遺伝子導入が可能である。上述の実験で分化誘導に必要な遺伝子を明らかにするので、レトロウイルスベクターにより神経幹細胞を希望する脳細胞に分化誘導させる。この方法の確立により、ヒト神経変性疾患において内在性神経幹細胞からの再生を試みる。



神経幹細胞



胚性幹細胞 (ES細胞)



3) 胚性幹細胞からの神経誘導

脳神経系の細胞は非常に多様性に富み、全ての脳細胞が神経幹細胞から再生できるかどうか疑わしい。そのため分化全能性を有する胚性幹細胞から効率よく神経誘導する方法を開発する。しかし胚性幹細胞を移植すると目的細胞以外に非神経系の細胞にも分化し、腫瘍塊を形成するので、試験管内で神経幹細胞に分化誘導し、目的の細胞に分化し易いクローンを選別する。また、そのためのマーカーも見いだす。

3. 研究の体制

期 間：2000年6月～2005年3月

構 成：プロジェクト・リーダー1名

コアメンバー2名

研究協力者10名ほか

実施場所：岡崎国立共同研究機構・生理学研究所

名古屋市立大学医学部

大阪大学細胞生体工学センター