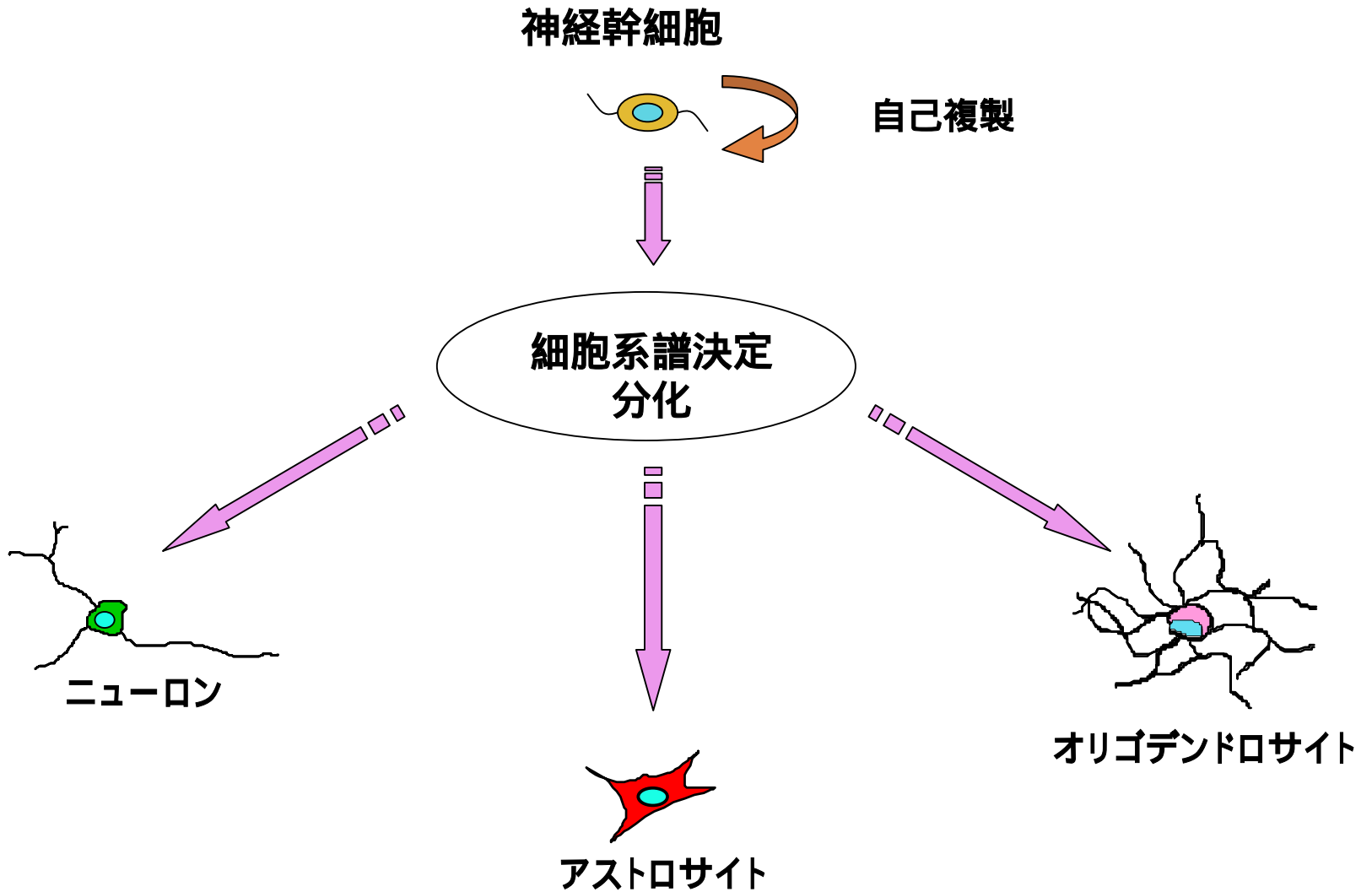


神経幹細胞の分化制御メカニズムとその応用

中島 欽一

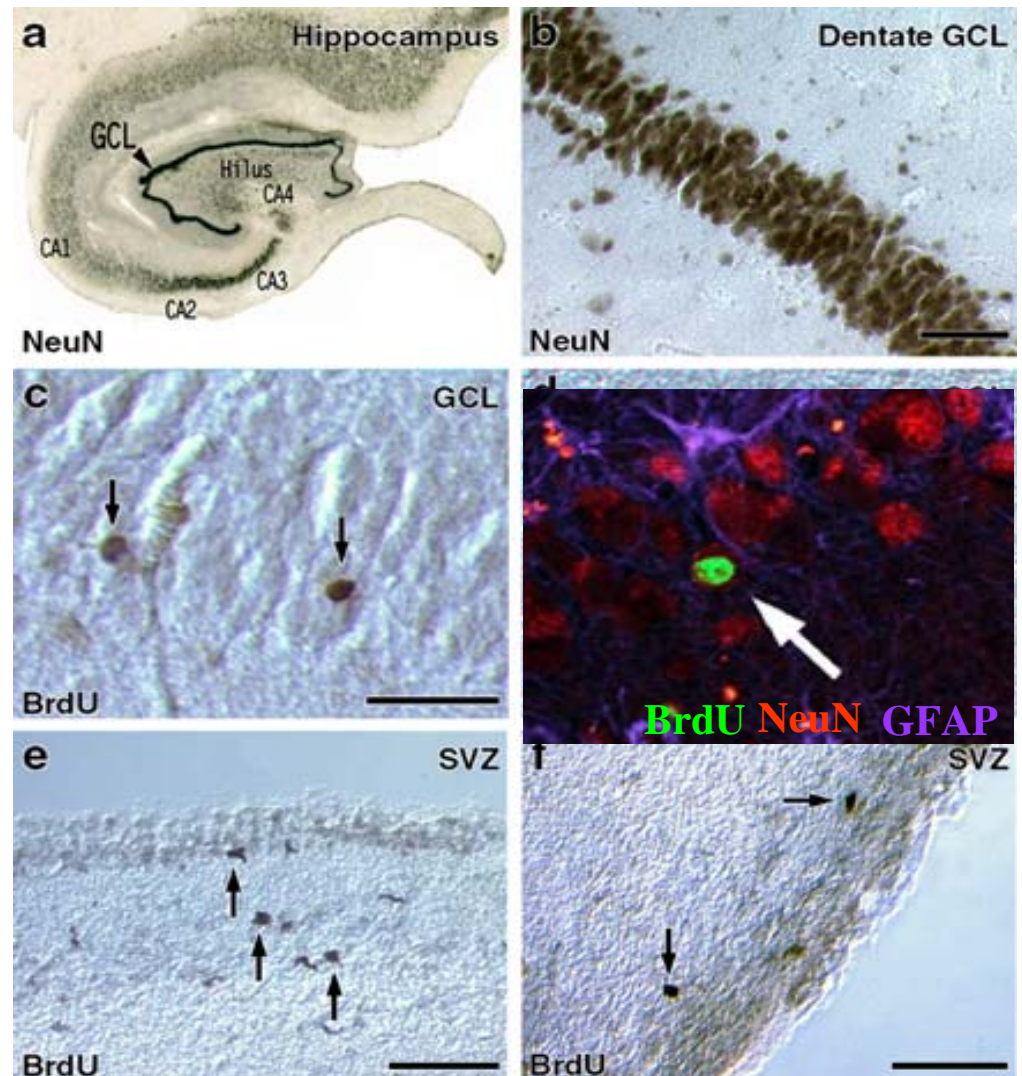
奈良先端科学技術大学院大学
バイオサイエンス研究科
分子神経分化制御学講座

神経幹細胞の分化制御



成体ニューロン新生

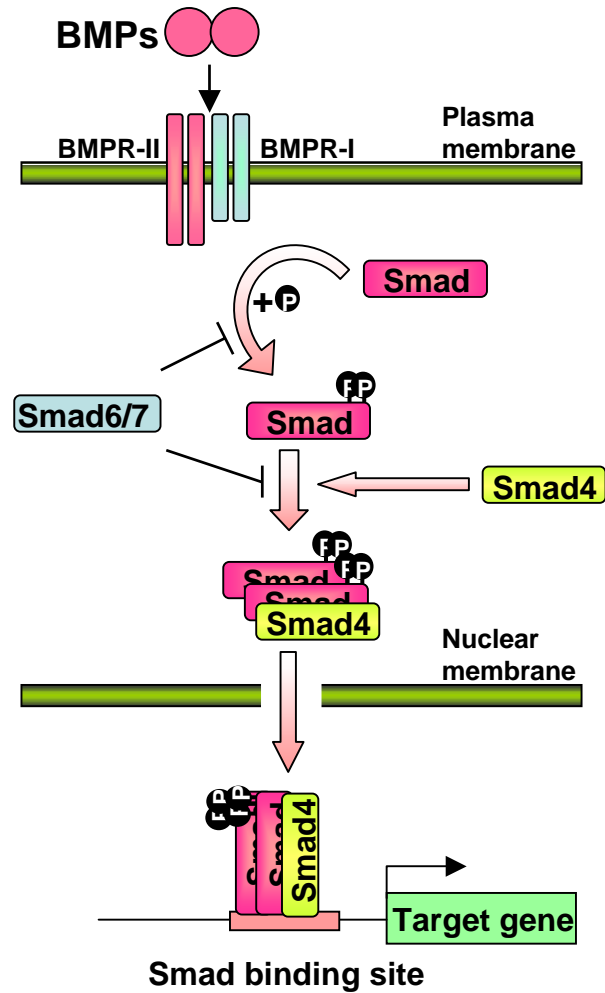
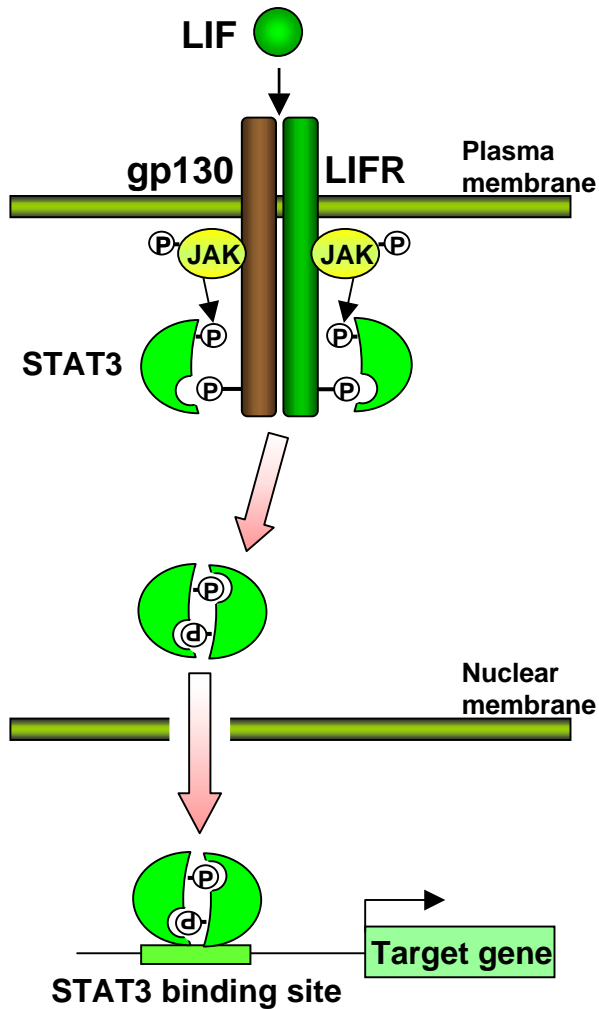
- Mouse
- Rat
- Cat
- Birds
- Tree Shrew
- Marmoset
- Rhesus
- Human



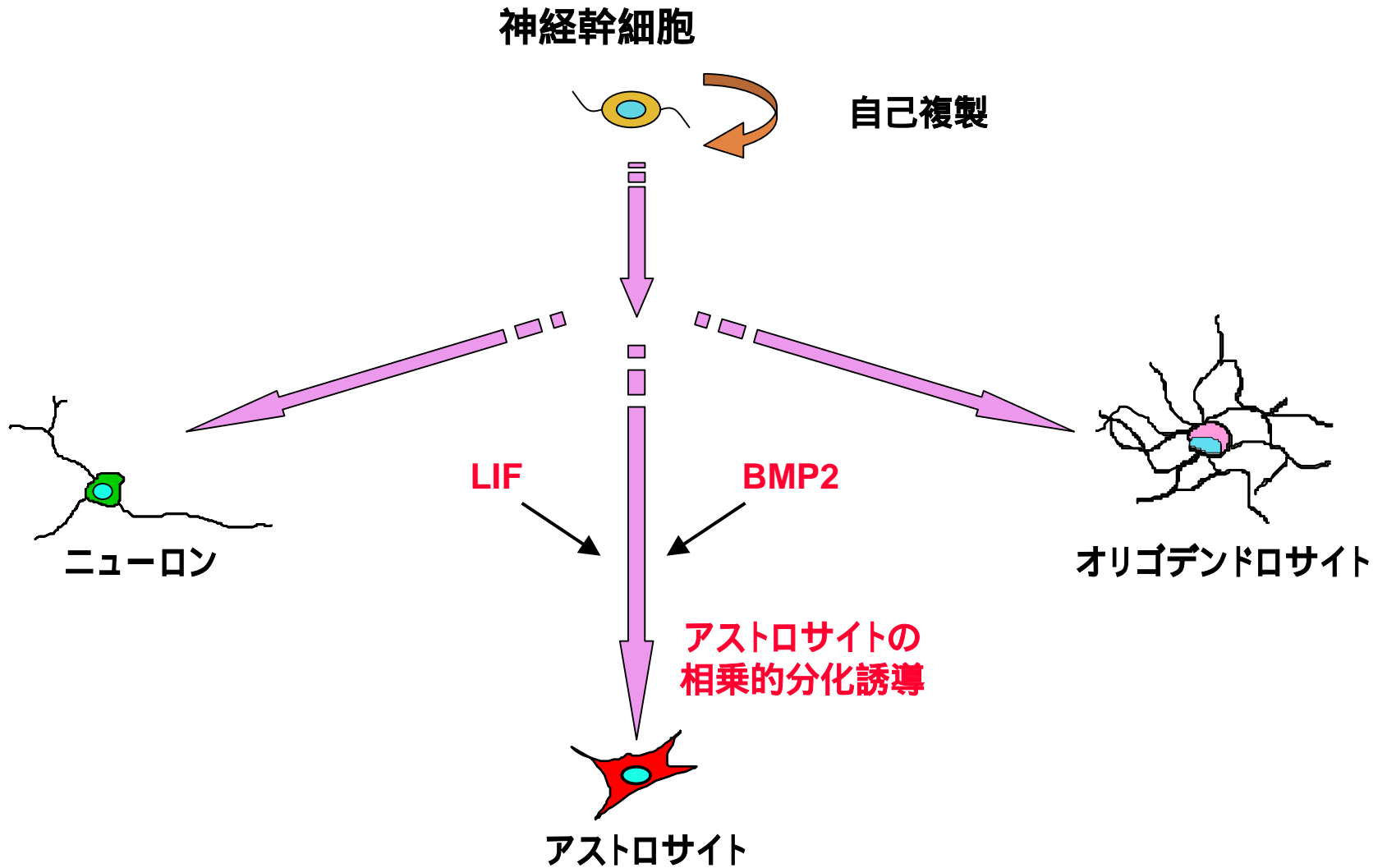
(samples from cancer patients with age from 58-72)

(Eriksson et al., Nat. Med 1998)

LIFとBMPの信号伝達経路



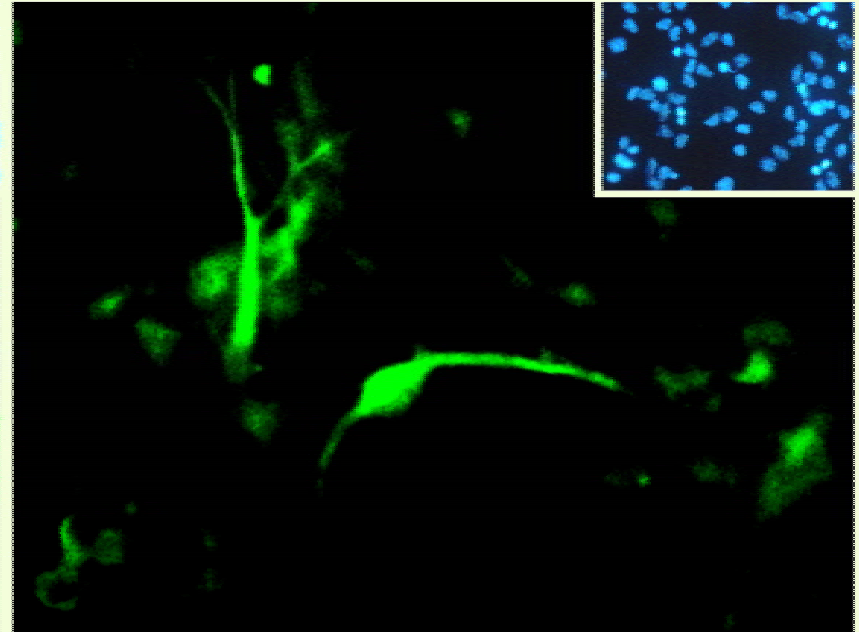
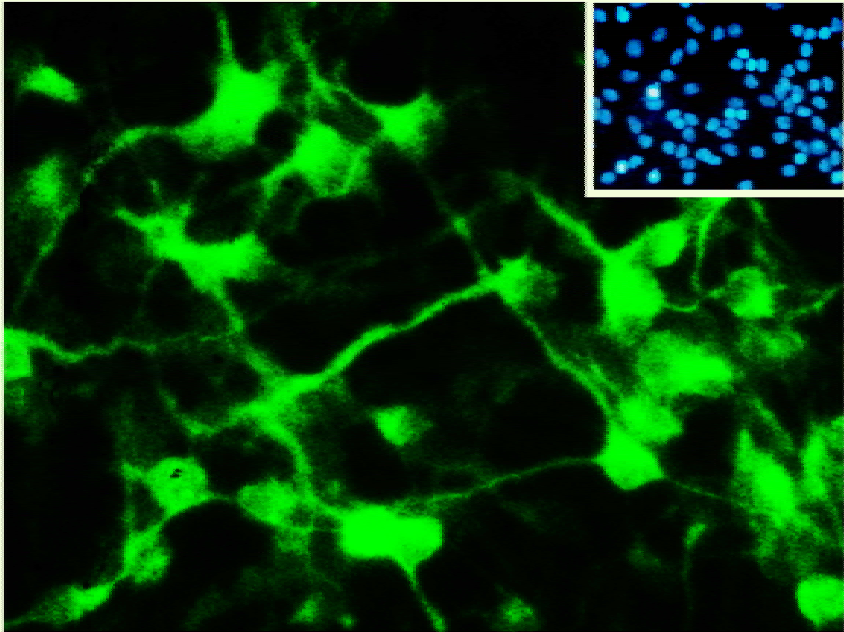
神経幹細胞の分化制御



BMP2による神経上皮細胞のニューロン分化阻害

None (2 days)

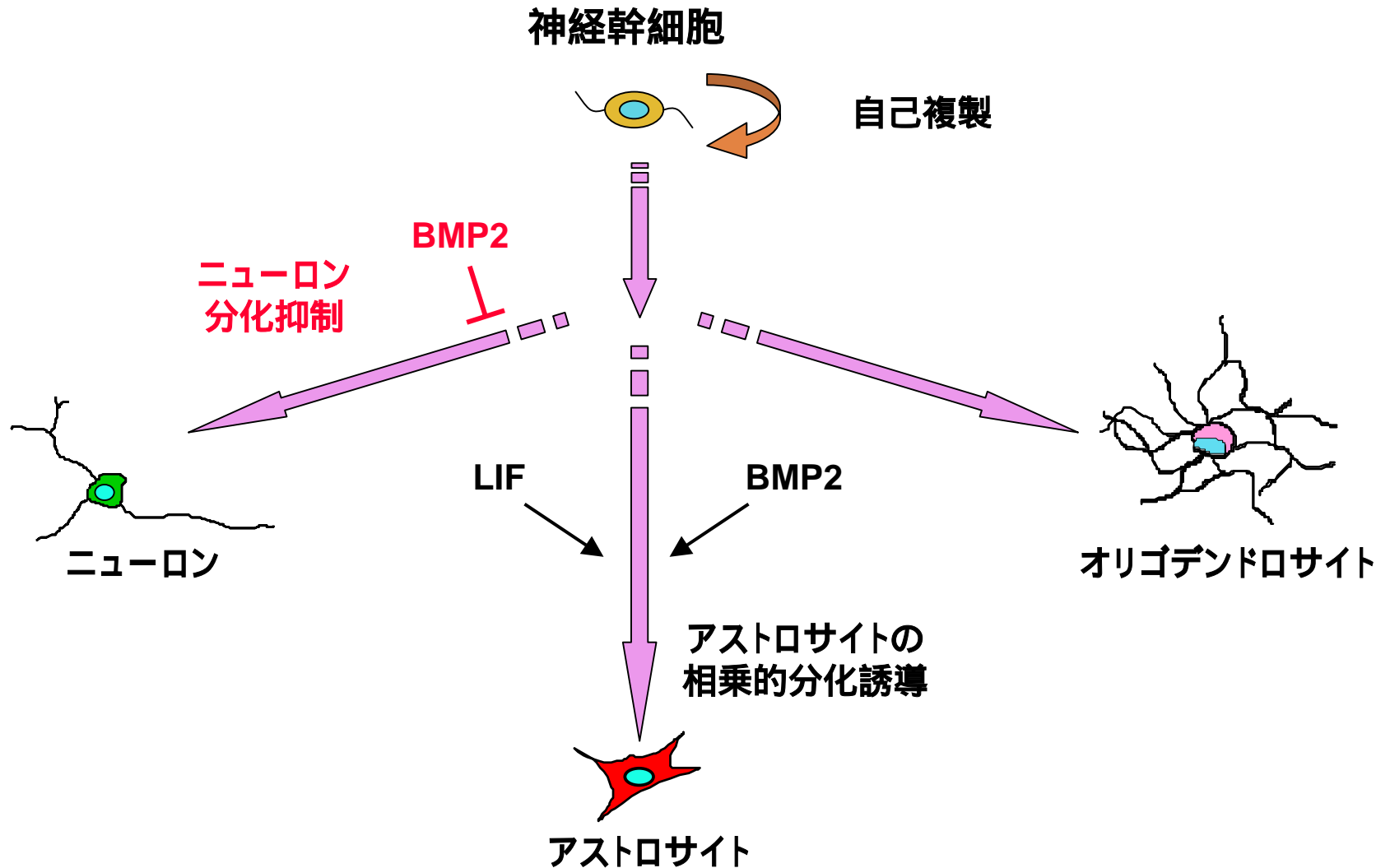
BMP2 (2 days)



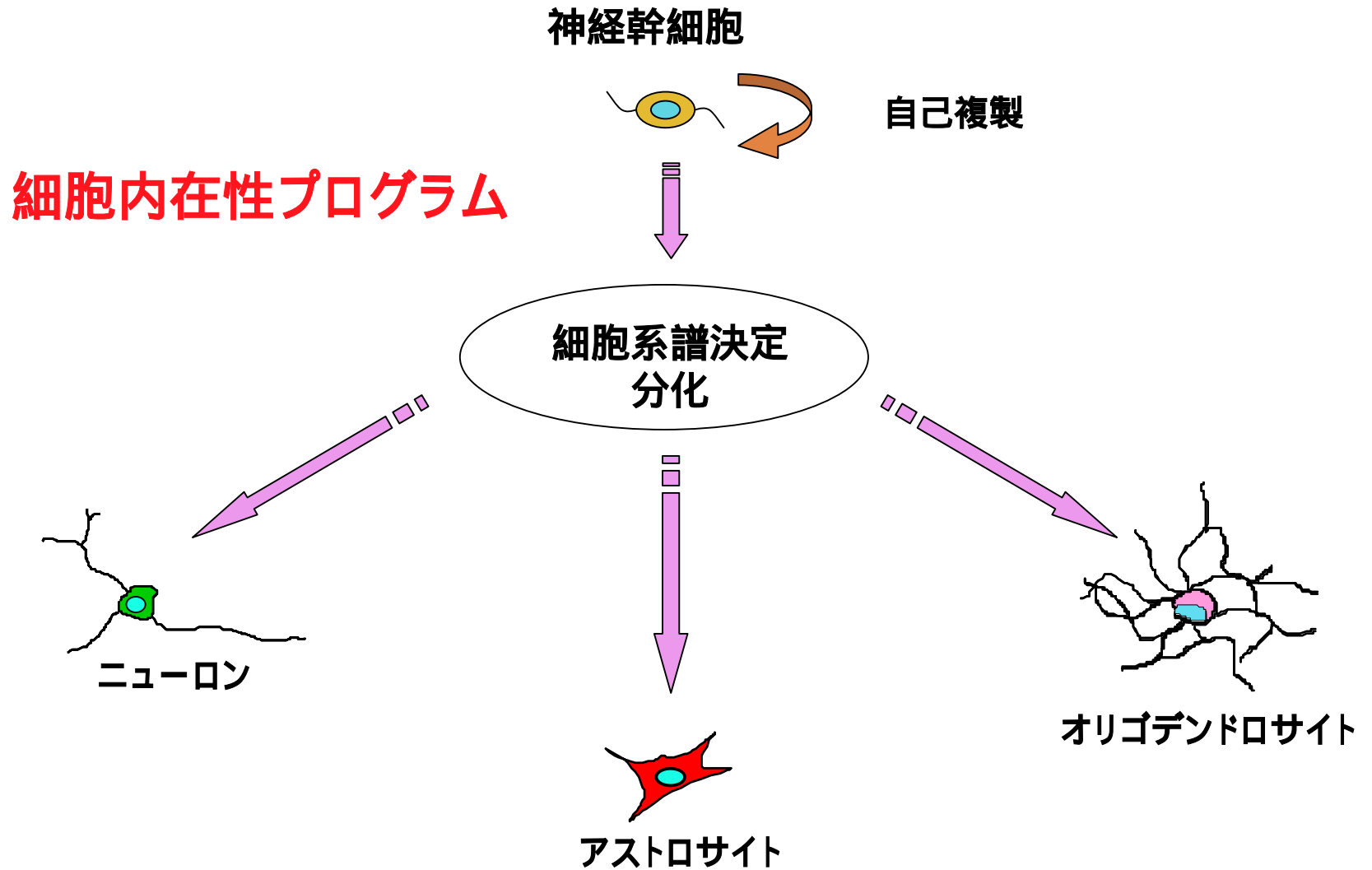
Green: MAP2
Blue: Hoechst

50 μ m

神経幹細胞の分化制御



神経幹細胞の分化制御



エピジェネティクス

遺伝子(DNA)の配列変化を伴わずに子孫や娘細胞などに伝達されるその遺伝子機能の変化.

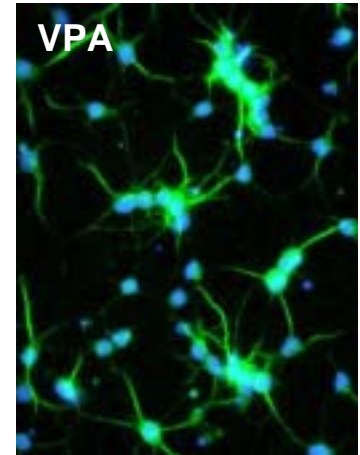
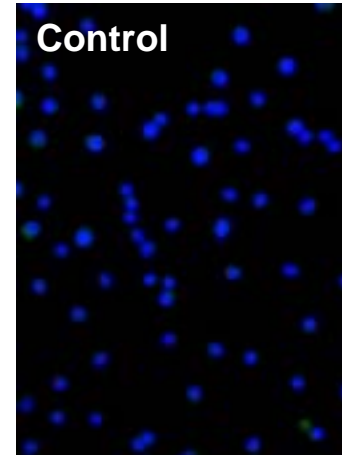
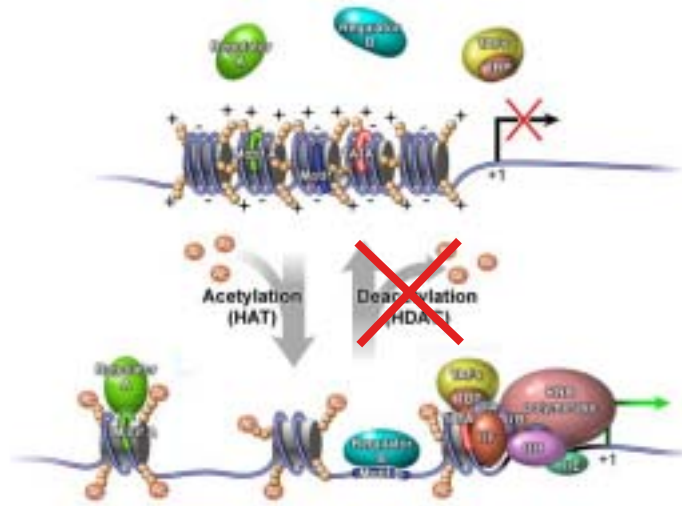
- 哺乳類X染色体不活性化
- ゲノムインプリンティング

クロマチン修飾

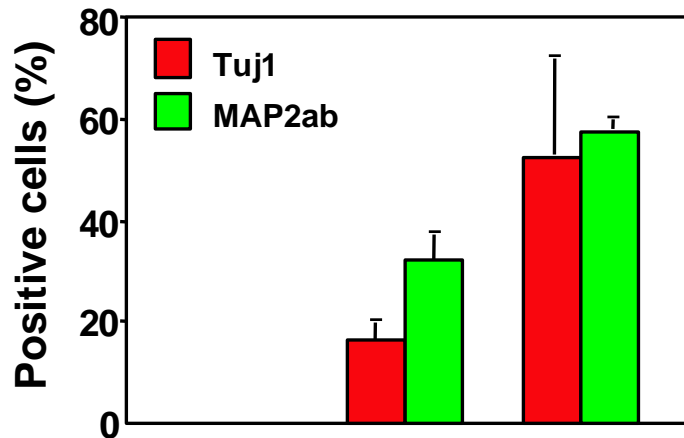
以下のようなものを含む

- **ヒストン修飾**
アセチル化, リン酸化, メチル化,
ユビキチン化
- **DNA メチル化**

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (VPA) は神経幹細胞のニューロンへの分化を促進する



Dapi MAP2ab

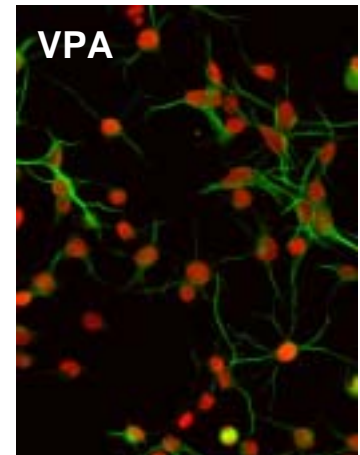
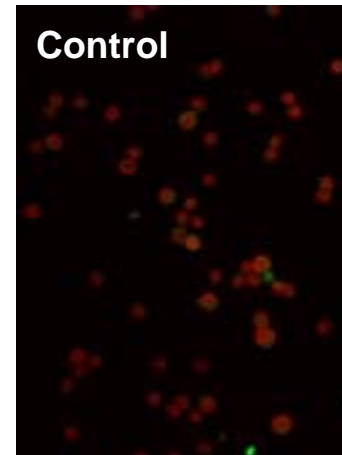


VPA (mM)

0

0.3

1



Ac-H3 MAP2ab

神経幹細胞を利用した神経系疾患への応用

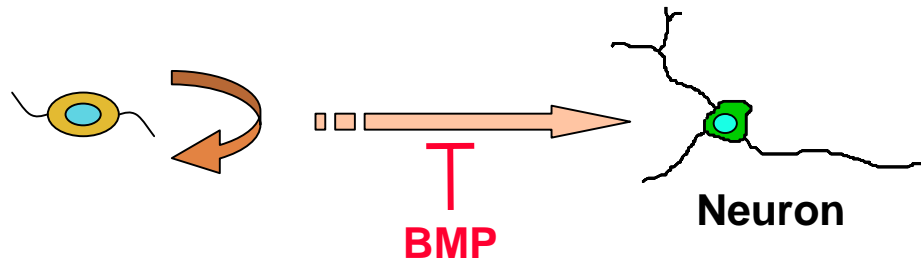
内在性神経幹細胞の増殖・分化制御

移植神経幹細胞の増殖・分化制御

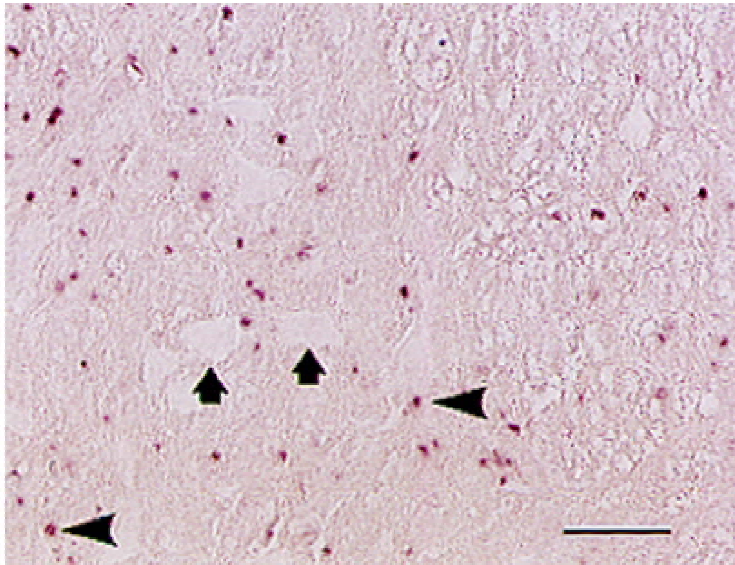
問題点

損傷脊髄などではどちらの神経幹細胞も**アストロサイト**へと分化してしまう

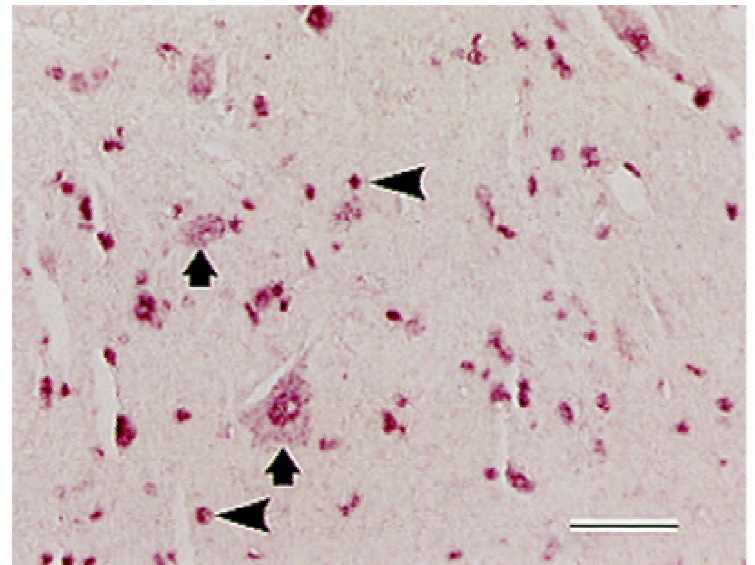
損傷脊髄におけるBMPの発現上昇



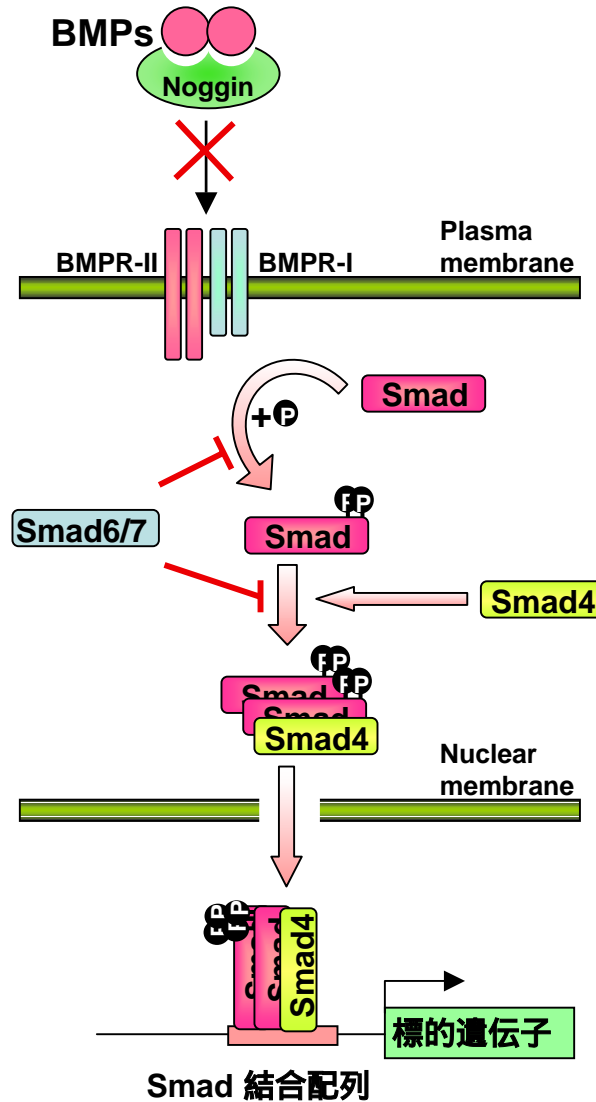
Sham



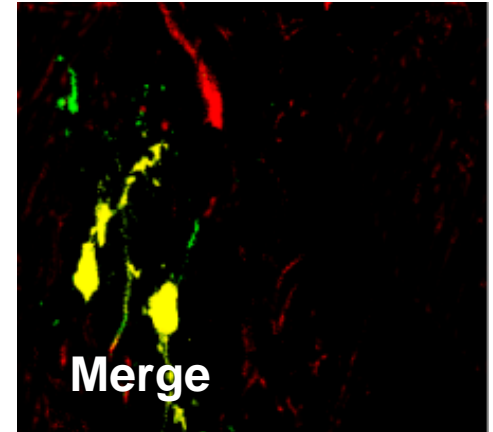
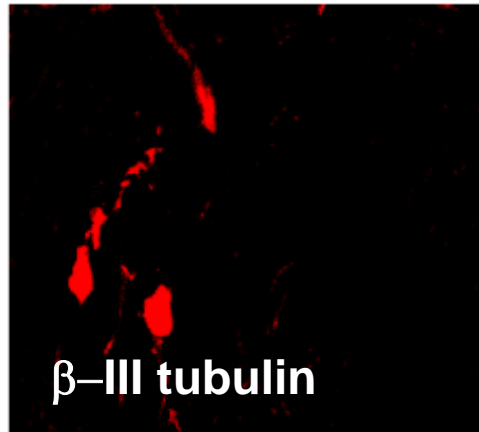
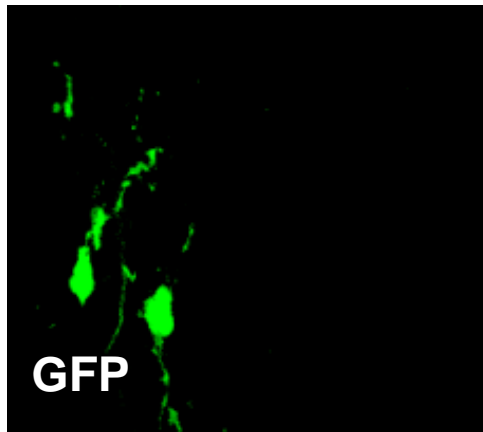
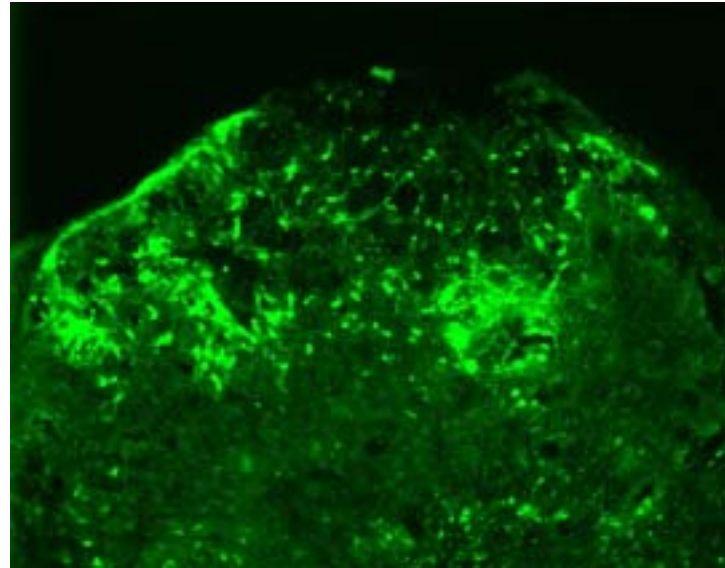
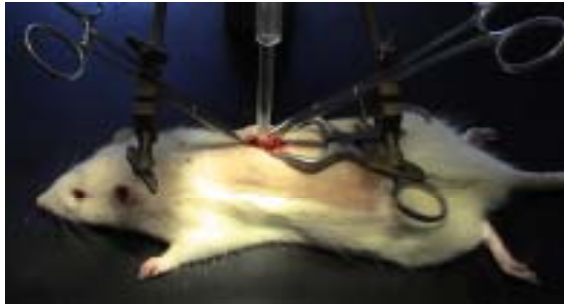
Injured



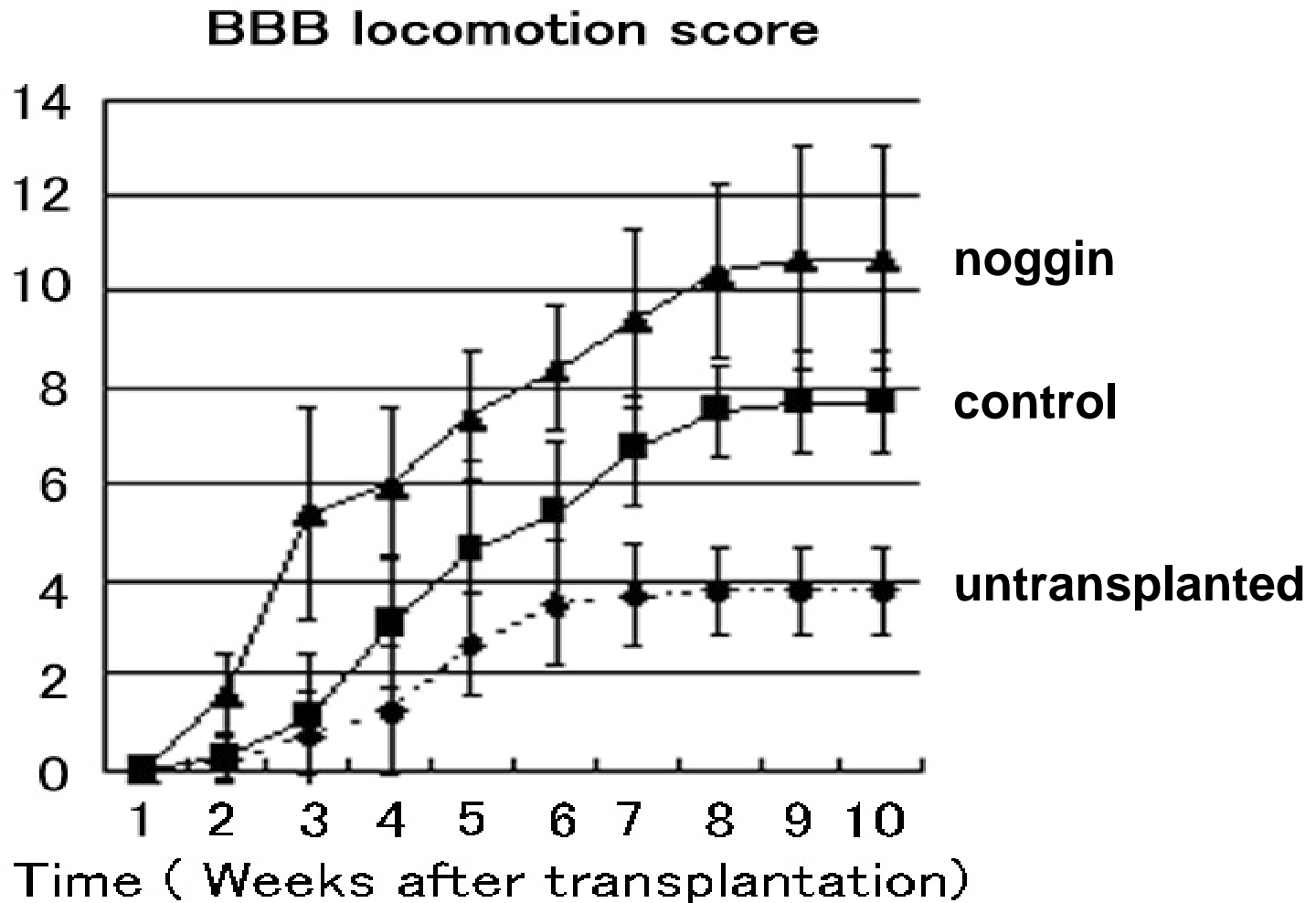
BMPシグナル阻害の分子基盤



Nogginの発現により損傷脊髄における移植神経幹細胞からのニューロン分化が促進される

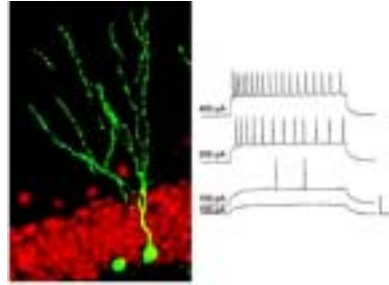
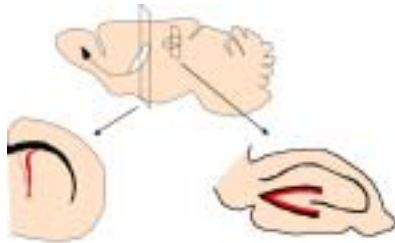


Noggin発現神経幹細胞移植を受けたマウスにおける 神経機能回復



結果と展望

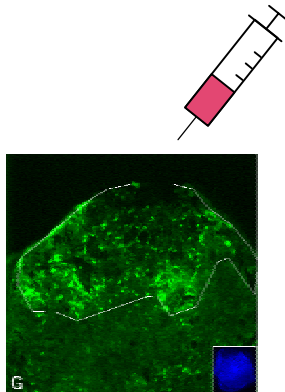
Basic science



細胞外因子と細胞内在性プログラムとの相互作用

神経系の研究で明らかになったメカニズムの一般化

Applied science



基礎科学で得られた知見の応用

必要な細胞種の必要な場所での再生

新生ニューロンの機能的回路介入