

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	成体脳神経幹細胞の光操作技術の開発と脳神経疾患治療への応用				
研究テーマ (欧文) AZ	Optical manipulation of neural stem cells in the adult brain and its application for regenerative medicine				
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓) イマヨシ	名) イタル	研究期間 B	2014~ 2015 年
	漢字 CB	今吉	格	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Imayhoshi	Itaru	研究機関名	京都大学ウイルス研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名	京都大学ウイルス研究所・特定准教授				
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>従来、ニューロンは個体の発生期にしか作られないと考えられてきたが、近年、ヒトを含めた哺乳類の成体の脳においても、神経幹細胞が存在し、ニューロンの産生が一生継続しているということがわかってきた。本研究者は、光を用いて、神経幹細胞の細胞増殖とニューロンの分化を人工的に操作する技術を開発した。光を用いたこの神経幹細胞の操作方法を、神経外傷、神経変性、また精神疾患などの動物モデルに応用することを試みる。</p> <p>遺伝子発現の光操作を脳内の幹細胞において機能するように至適化し、脳神経系の再生医療戦略の開発に応用するための基盤的技術開発を行った。特に、ウイルス発現ベクターに搭載しての使用を実現し、迅速にマウス個体・脳内における、遺伝子発現の光操作を可能にする事を目的とした。レンチウイルスベクターに、GAVPO や UAS 配列からなる光遺伝子操作システムを組み込み、各種の培養細胞やマウス組織への導入を行った。培養神経細胞や、マウス海馬の歯状回の神経細胞に対して、レンチウイルスベクターの感染を成立させ、光遺伝子操作システムを導入することに成功した。現在、脳内に光ファイバーを挿入し、遺伝子発現の光操作システムを導入した神経幹細胞の光操作と、人工的にニューロン新生を誘導した際の、認知機能への影響を、マウスをモデル動物として用いて検証している。また、Hes1、Ascl1、Olig2 などの bHLH 型転写因子の発現動態が、神経幹細胞の多分化能の維持や、細胞分化運命決定に寄与している事を明らかにした。</p> <p>今後、光照射の有無や条件により、遺伝子発現を自在にコントロールする事が可能になれば、様々な遺伝子の機能や、その発現動態の意義について、脳内の幹細胞を用いて検証する事が可能になると考えられる。</p>					
キーワード FA	神経幹細胞	ニューロン	発生	再生	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）										
雑誌	論文標題 ^{GB}	Real-time imaging of bHLH transcription factors reveals their dynamic control in the multipotency and fate choice of neural stem cells.								
	著者名 ^{GA}	Imayoshi, I., Ishidate, F. and Kageyama, R.		雑誌名 ^{GC}	Front. Cell. Neurosci					
	ページ ^{GF}	Aug 4;9:Article 288		発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	Aug 4;9:Article 288
雑誌	論文標題 ^{GB}									
	著者名 ^{GA}			雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～		発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}									
	著者名 ^{GA}			雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～		発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}									
	書名 ^{HC}									
	出版者 ^{HB}			発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}									
	書名 ^{HC}									
	出版者 ^{HB}			発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

The basic-helix-loop-helix (bHLH) transcription factors Ascl1/Mash1, Hes1, and Olig2 regulate the fate choice of neurons, astrocytes, and oligodendrocytes, respectively; however, these factors are coexpressed in self-renewing multipotent neural stem cells (NSCs) even before cell fate determination. This fact raises the possibility these fate determination factors are differentially expressed between self-renewing and differentiating NSCs with unique expression dynamics. Real-time imaging analysis utilizing fluorescent proteins is a powerful strategy for monitoring expression dynamics. Fusion with fluorescent reporters makes it possible to analyze the dynamic behavior of specific proteins in living cells. However, it is technically challenging to conduct long-term imaging of proteins, particularly those with low expression levels, because a high-sensitivity and low-noise imaging system is required, and very often bleaching of fluorescent proteins and cell toxicity by prolonged laser exposure are problematic. Furthermore, to analyze the functional roles of the dynamic expression of cellular proteins, it is essential to image reporter fusion proteins that are expressed at comparable levels to their endogenous expression. In this review, we introduce our recent reports about the dynamic control of bHLH transcription factors in multipotency and fate choice of NSCs, focusing on real-time imaging of fluorescent reporters fused with bHLH transcription factors. Our imaging results indicate that bHLH transcription factors are expressed in an oscillatory manner by NSCs, and that one of them becomes dominant during fate choice. We propose that the multipotent state of NSCs correlates with the oscillatory expression of several bHLH transcription factors, whereas the differentiated state correlates with the sustained expression of a single bHLH transcription factor.