

特別講演

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

企画 ゲノム医学研究センター

平成28年11月12日 於 創立30周年記念講堂

Sox2-dependent transcriptional control in neural stem cells *in vitro* and *in vivo*

Silvia K. Nicolis

(Department of Biotechnology and Biosciences, University of Milano-Bicocca)

講演内容

Sox2 は、5'-AACAAT/G-3' という特定の配列に結合する転写因子であり、ES細胞及び神経幹細胞で発現し、それら幹細胞のstemness維持において中心的な働きをしているタンパク質です。また、特定の遺伝子が一度でも発現すれば、その後に生み出される娘細胞では、たとえ、その遺伝子の発現が消失したとしても、全てLacZ陽性細胞として特定できるという手法を用いた解析から、Sox2 は、ES細胞に相当する初期胚の細胞や神経幹細胞のみならず、ほとんど全ての組織の形成の極めて早い時期に発現していることが証明されています。また、Sox2 はiPS細胞誘導の為に必要な、いわゆる山中4因子といわれる因子の中の一つでもあります。このようにSox2 は、様々な種類の幹細胞において、自己増殖性と分化多能性という、幹細胞が持つ共通の性質の維持の中心に位置する転写因子であると考えられています。

本講演の演者であるSilvia K. Nicolis博士は、神経幹細胞におけるSox2の役割を明らかにすることを主な目的として長年研究をされています。Nicolis博士は、神経幹細胞でのSox2遺伝子の発現調節機構について紹介されました。一言に神経幹細胞といっても、胎児期と生後の脳に存在する神経幹細胞は、前者が主に神経を高頻度に生み出す傾向にあるのに対して、後者は、グリアへの変換が顕著であるように、明確に性質が異なるものであり、かつ、胎児期の神経幹細胞といえども、終脳に存在する神経幹細胞と脊髄に存在する神経幹細胞では様々な点で性質が異なることが知られています。そして、Nicolis博士は、そのような中枢神経系の中の様々な領域に存在する神経幹細胞は、Sox2

が発現しているという点においては、共通しているが、そのSox2の発現を規定している発現調節領域に関しては、領域ごとに異なることを示されました。換言すれば、脳全体に渡って存在する神経幹細胞におけるSox2の発現は、様々の種類の発現調節領域の機能がパッチワークのように総和されたものであることを見事に証明されました。

引き続き、Silvia博士は、Sox2転写因子が発現を制御している遺伝子について解説されました。Sox2の下流遺伝子としてSonic hedgehog (Shh) 及びNK2 homeobox1 (NKX2-1) を同定されました。なお、神経幹細胞特異的なSox2遺伝子ノックアウトマウスでは、予想通り、神経幹細胞の数が減ることを確認されましたが、そのコンディショナルノックアウトマウスに対して、Shhを強制発現させた場合に、フェノタイプがかなり緩和されることを示されました。

そして、最後に、Nicolis博士は、がん組織の中の幹細胞に相当するがん幹細胞においても、正常な組織幹細胞での発現と同様に、Sox2遺伝子の発現が重要であることを示され、それ故、Sox2ががんの治療の新たな標的となる可能性を示されました。

なお、本講演は、ゲノム医学研究センターにおける年会であるRCGMシンポジウムの中の一つの講演として発表していただきましたが、今年のシンポジウムのテーマは、「幹細胞とがん細胞の共通点から未来医療を考える」であり、Nicolis博士には、上記にあるように、極めて興味深く、かつ、このテーマに合致した内容の講演をしていただいたと考えています。

(文責 奥田晶彦)