

平成22年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号 1 4 6 0 3 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 特別研究員奨励費 4. 研究期間 平成20年度～平成22年度
5. 課題番号 2 0 ・ 9 6 0 2
6. 研究課題名 上皮形成からみる神経管の成り立ち

7. 研究代表者

| 研究者番号 | 研究代表者名 | 所属部局名 | 職名 |
|-------|--------------------|-------------|----------------|
| | しもきた えいすけ 下北 英輔 | バイオサイエンス研究科 | 特別研究員 (DC1) |

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

| 研究者番号 | 研究分担者名 | 所属研究機関名・部局名 | 職名 |
|-------|--------|-------------|----|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

我々の体の中にある多くの器官は上皮細胞によって構成される管構造から成る。生体3次元環境における上皮管形成の仕組みを知ることは極めて重要であるにもかかわらず、モデル系の欠如からその解析は立ち遅れている。本研究では、体の後方領域（尾側）で見られる神経管形成 Secondary neurulation (SN) を新たなモデル系として立ち上げ、その形成メカニズムについて解析を行った。SNでは、間充織細胞が上皮化することによって、管構造が形成される。また、本研究では、ニワトリ胚を用いて解析を行っている。

まず、遺伝子操作の実験系を確立するためにSNを起こす細胞の由来を検証したところ、後方神経板の上皮細胞に由来することが分かった。次に、SNで発現する転写因子 Pax2 を本来は管構造を作らないはずの中胚葉領域に強制発現させたところ、Pax2を発現した細胞は異所的にSNを起こし、神経管を形成することを示した。また、Pax2の下流では、転写因子 Tbx61 の発現抑制が必要であることを示した。さらには、Pax2は転写因子 Sox2 のN1エンハンサーを介してSox2を発現させること、そしてSox2が異所的なSNに必要十分であることを示した。その他、アクチン骨格制御因子として知られる Rho family (Rac1, Cdc42) 遺伝子の役割を調べた。その結果、Rac1の適度な活性化がSNの上皮化に必要であること、Cdc42の活性は低く抑えられていることが重要であることが示された。

本研究では、Sox2 (Pax2) といった転写因子がSNのマスター遺伝子として機能することを明らかにした。ランダムな間充織細胞から規則正しい上皮管構造への変化がこのような単一の転写因子の発現調整によって、引き起こされていることはとても意義深い。本研究の結果は、管構造の詳細な形成メカニズムを理解する上での重要な足がかりになると考えられる。様々な細胞を管構造へと変化させることが可能になれば、再生医療への応用も期待できる。

10. キーワード

- (1) Secondary neurulation (2) 神経管 (3) 上皮化
- (4) ニワトリ胚 (5) Pax2 (6) Sox2
- (7) Tbx61 (8) Rho family

(裏面に続く)

11. 研究発表（平成22年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 1 ）件 うち査読付論文 計（ 1 ）件

| 著者名 | 論文標 題 | | | |
|---|--|----------|------|----------|
| Eisuke Shimokita and Yoshiko Takahashi | Secondary neurulation: Fate-mapping and gene manipulation of the neural tube in tail bud | | | |
| 雑誌名 | 査読の有無 | 巻 | 発行年 | 最初と最後の頁 |
| Development, Growth and Differentiation | 有 | In press | 2011 | In press |

| 著者名 | 論文標 題 | | | |
|-----|-------|---|-----|---------|
| | | | | |
| 雑誌名 | 査読の有無 | 巻 | 発行年 | 最初と最後の頁 |
| | | | | |

| 著者名 | 論文標 題 | | | |
|-----|-------|---|-----|---------|
| | | | | |
| 雑誌名 | 査読の有無 | 巻 | 発行年 | 最初と最後の頁 |
| | | | | |

〔学会発表〕 計（ 1 ）件 うち招待講演 計（ 0 ）件

| 発表者名 | 発表標 題 | | |
|--|---|---------|--|
| Eisuke Shimokita and Yoshiko Takahashi | Secondary neurulation: the neural tube directly formed from Mesenchymal cells in the posterior region of body | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場 所 | |
| 第16回国際分化学会国際会議 | 2010年11月16日 | 奈良県新公会堂 | |

〔図 書〕 計（ 0 ）件

| 著者名 | 出 版 社 | | | |
|-----|-------|--|-----|-------|
| | | | | |
| 書 名 | | | 発行年 | 総ページ数 |
| | | | | |

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出 願〕 計（ 0 ）件

| 産業財産権の名称 | 発明者 | 権利者 | 産業財産権の種類、番号 | 出願年月日 | 国内・外国の別 |
|----------|-----|-----|-------------|-------|---------|
| | | | | | |

〔取 得〕 計（ 0 ）件

| 産業財産権の名称 | 発明者 | 権利者 | 産業財産権の種類、番号 | 取得年月日 | 国内・外国の別 |
|----------|-----|-----|-------------|-------|---------|
| | | | | | |

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

| |
|--|
| |
|--|