

脳神経を守るアストロサイトが生まれる仕組みを解明

論文タイトル

“Unfolded protein response, activated by OASIS family transcription factors, promotes astrocyte differentiation”
(*Nature Communications*, DOI: 10.1038/ncomms1971)

広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子細胞情報学

今泉 和則（教授）

齋藤 敦（助教）

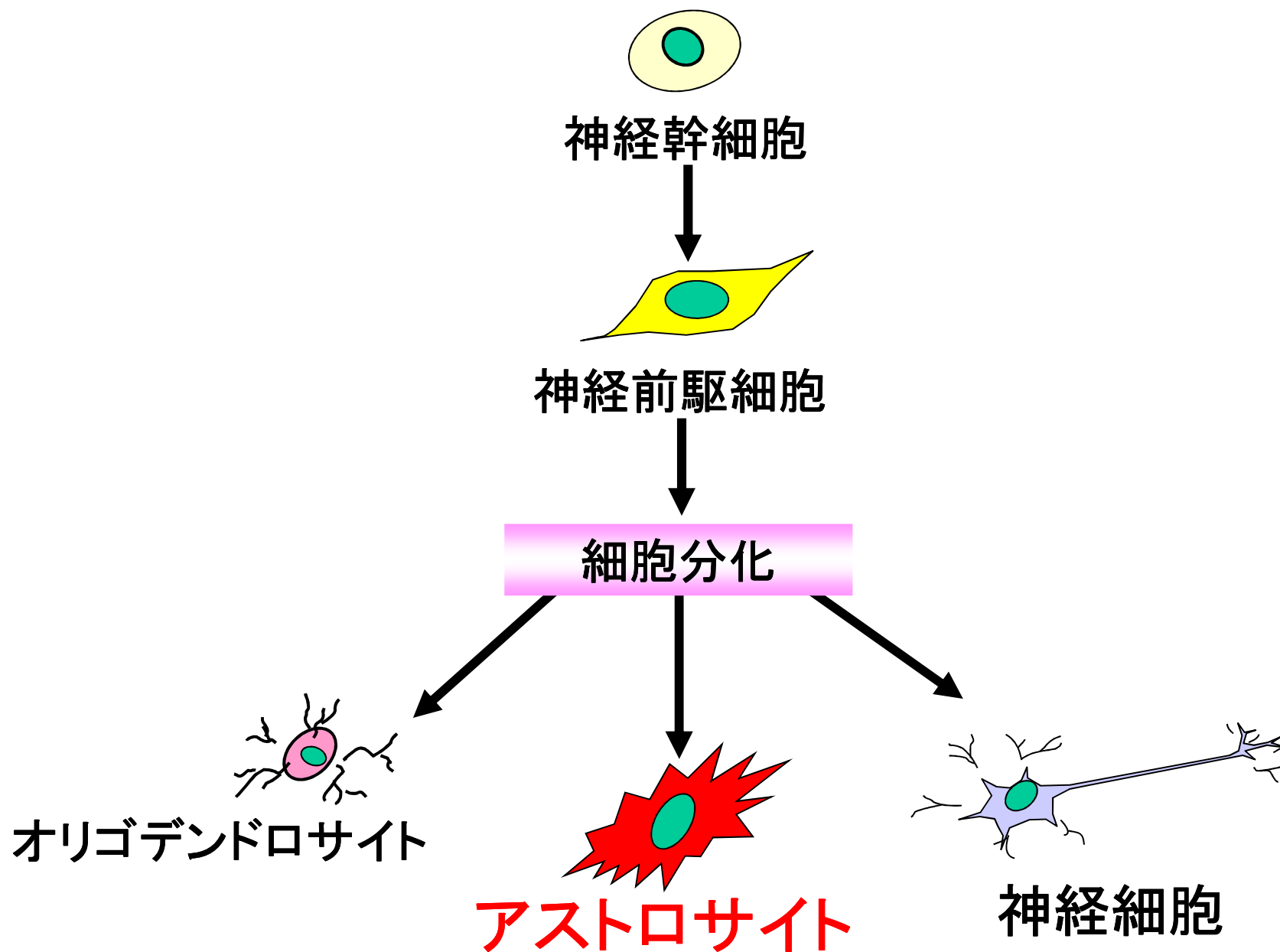
今回の研究でわかったこと

1. 脳神経系細胞のひとつであるアストロサイトの誕生に OASIS という遺伝子が重要な働きをしている。
2. OASIS が無くなったマウスでは、アストロサイトが生まれにくくなる(数が減少する)。
3. このようなマウスは、脳傷害に対して極めて脆弱である。

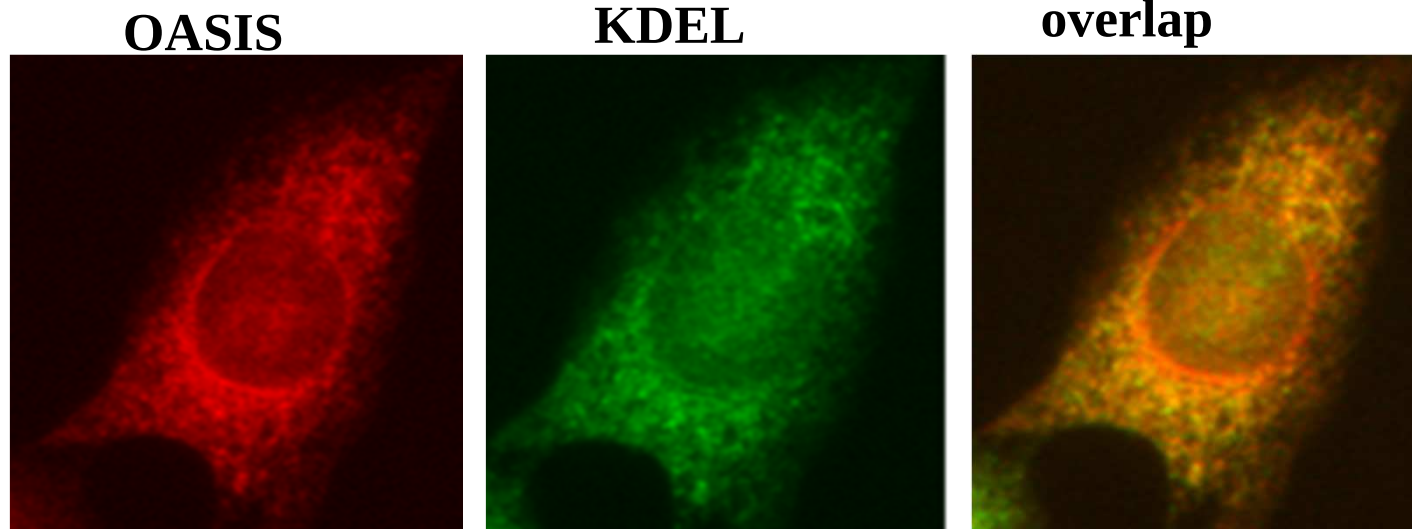
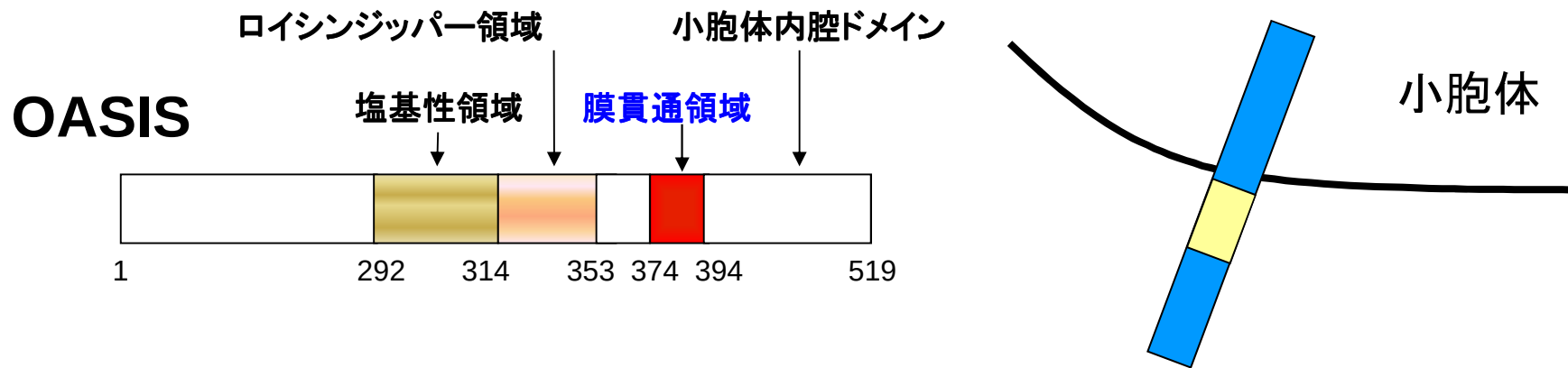
アストロサイトの役割

1. 神経細胞に栄養を供給
2. 神経伝達の修飾
3. 傷害時における再生・修復
4. 血液脳関門の形成

神経系細胞の分化系譜



OASISはアストロサイトの小胞体に局在する転写因子



遺伝子ノックアウトの作成.....相同組換え

ターゲティングベクター

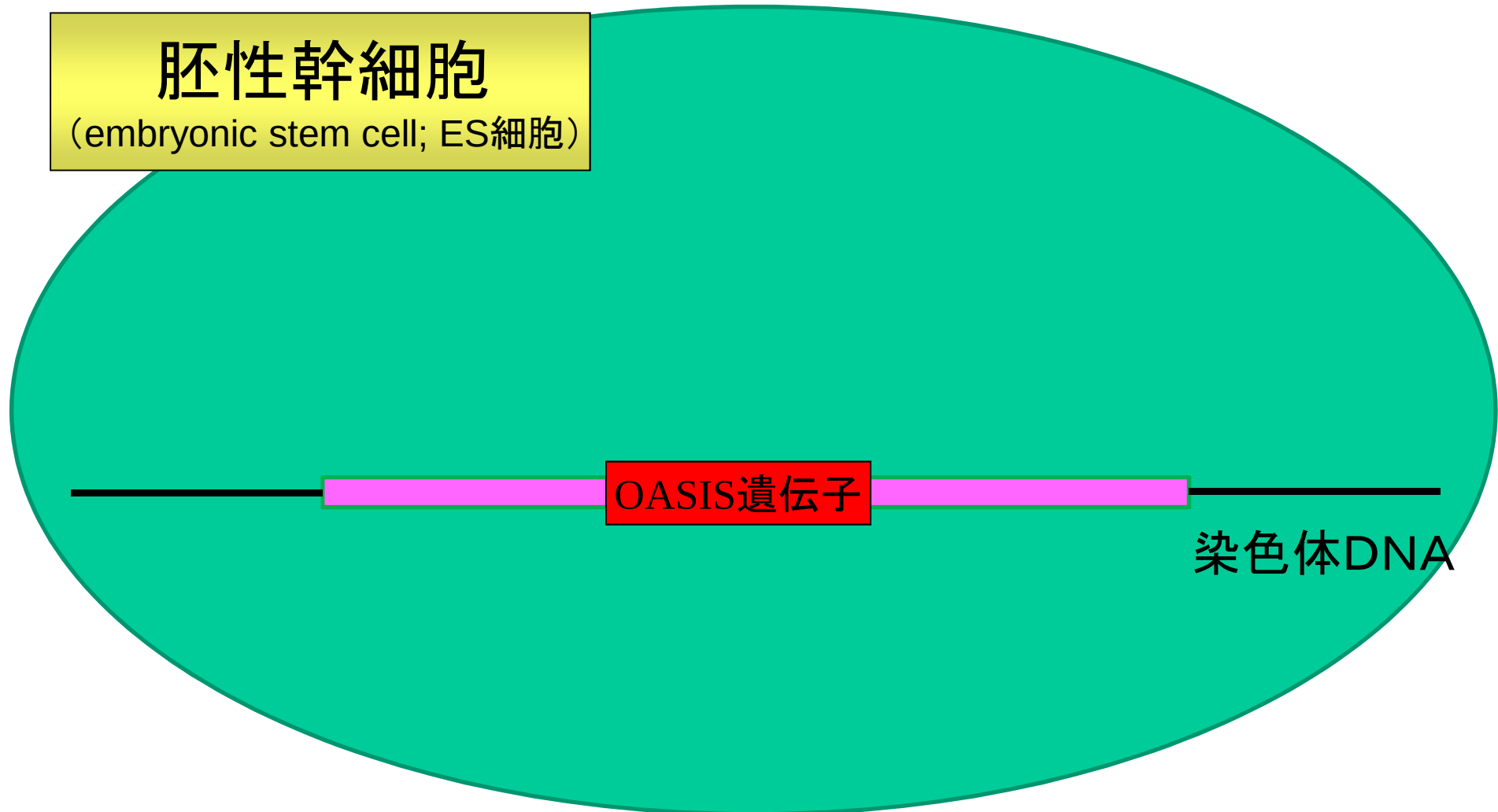
Neo遺伝子

胚性幹細胞

(embryonic stem cell; ES細胞)

OASIS遺伝子

染色体DNA



OASIS遺伝子欠損マウス

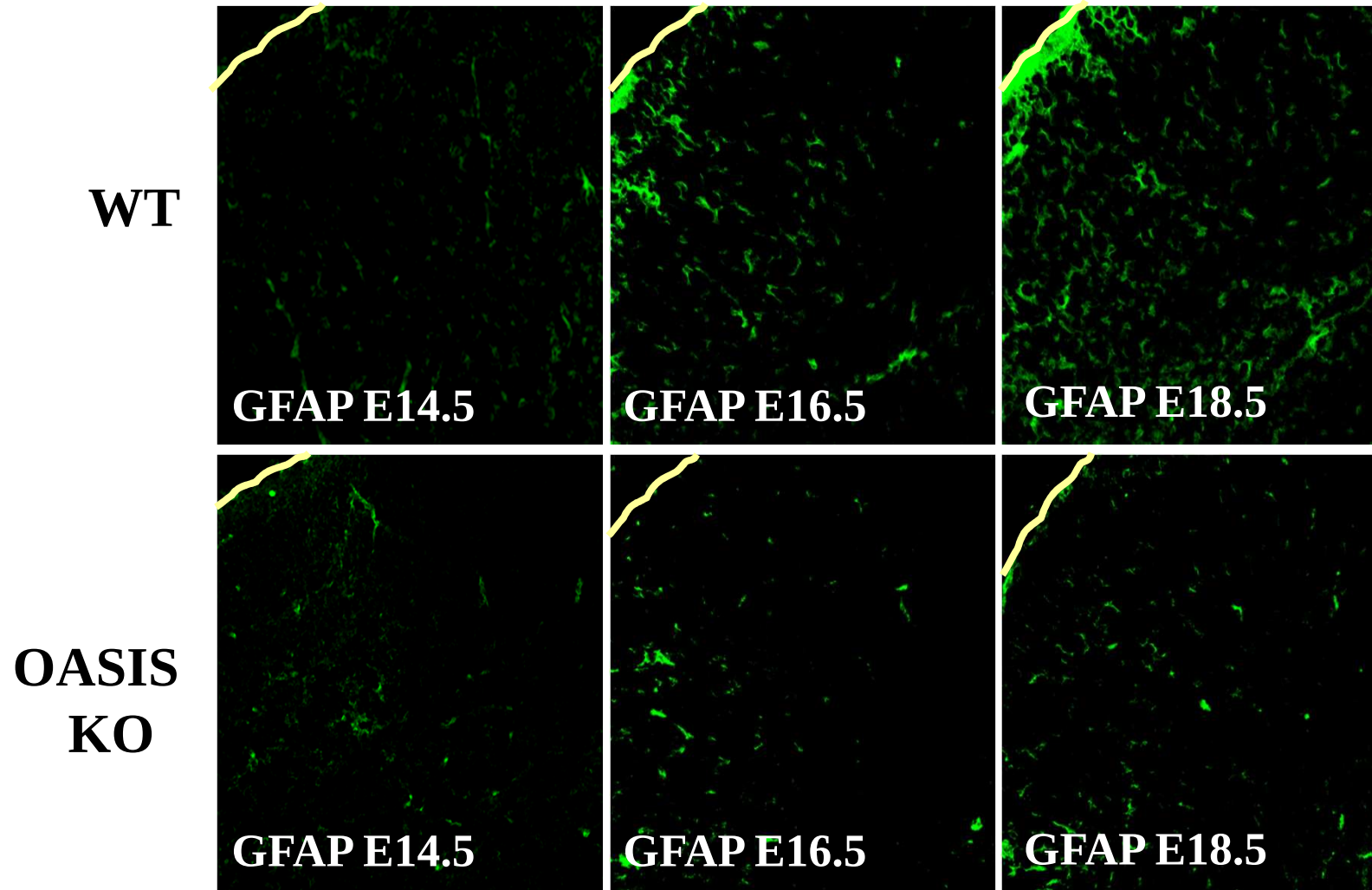
12週齢

WT

KO

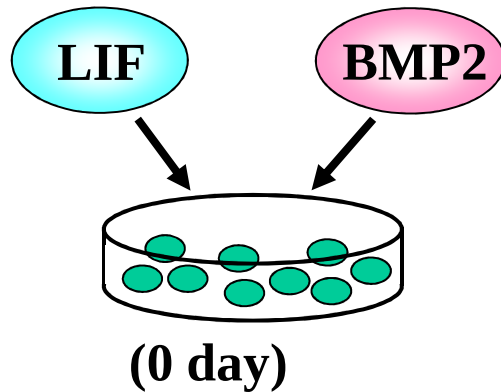


OASIS欠損マウスにおけるアストロサイトの分化障害

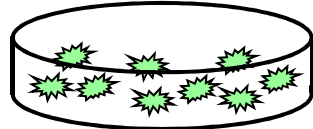


OASIS欠損マウスではアストロサイトの分化異常が起こる

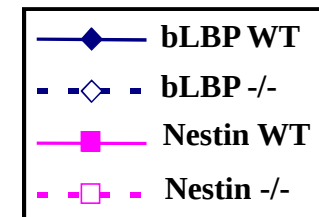
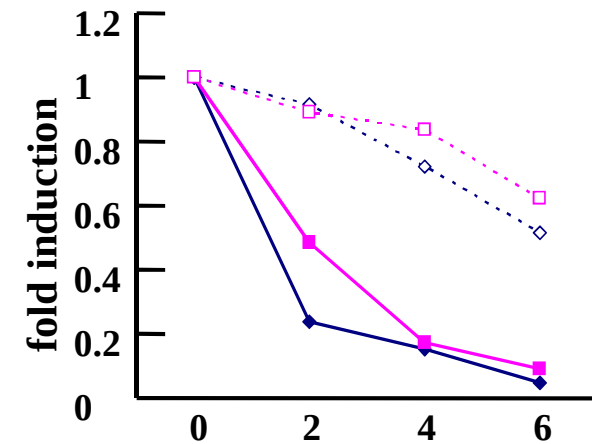
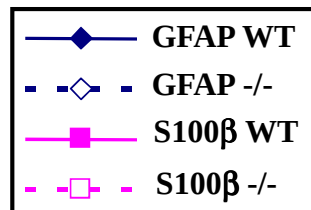
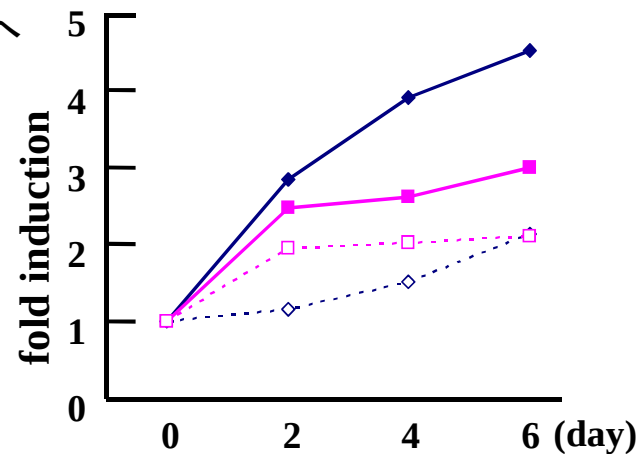
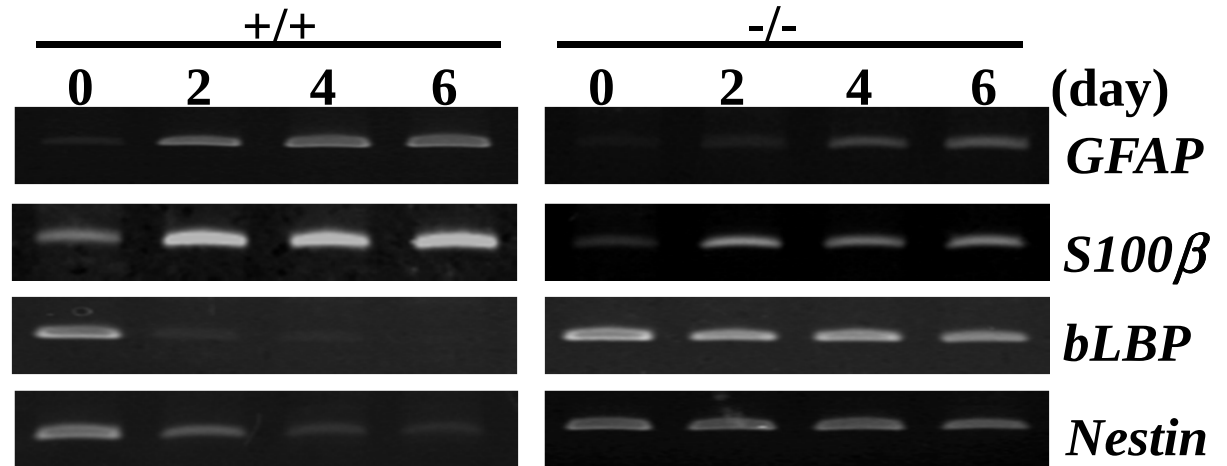
E14.5 マウス大脳より神経前駆細胞



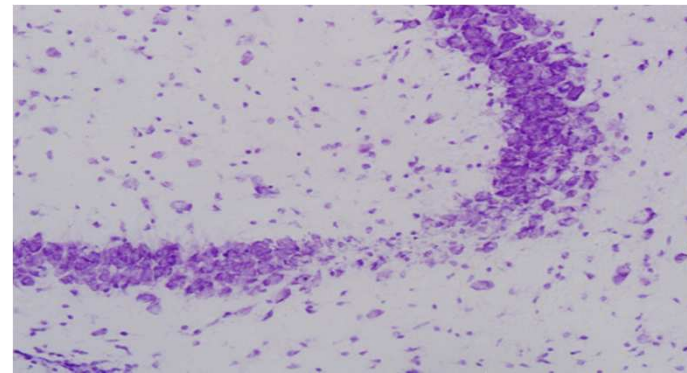
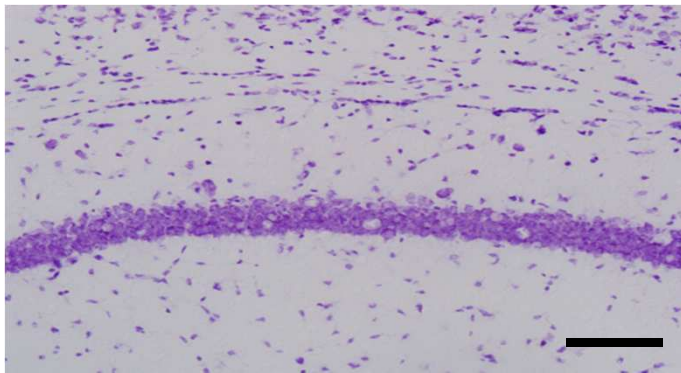
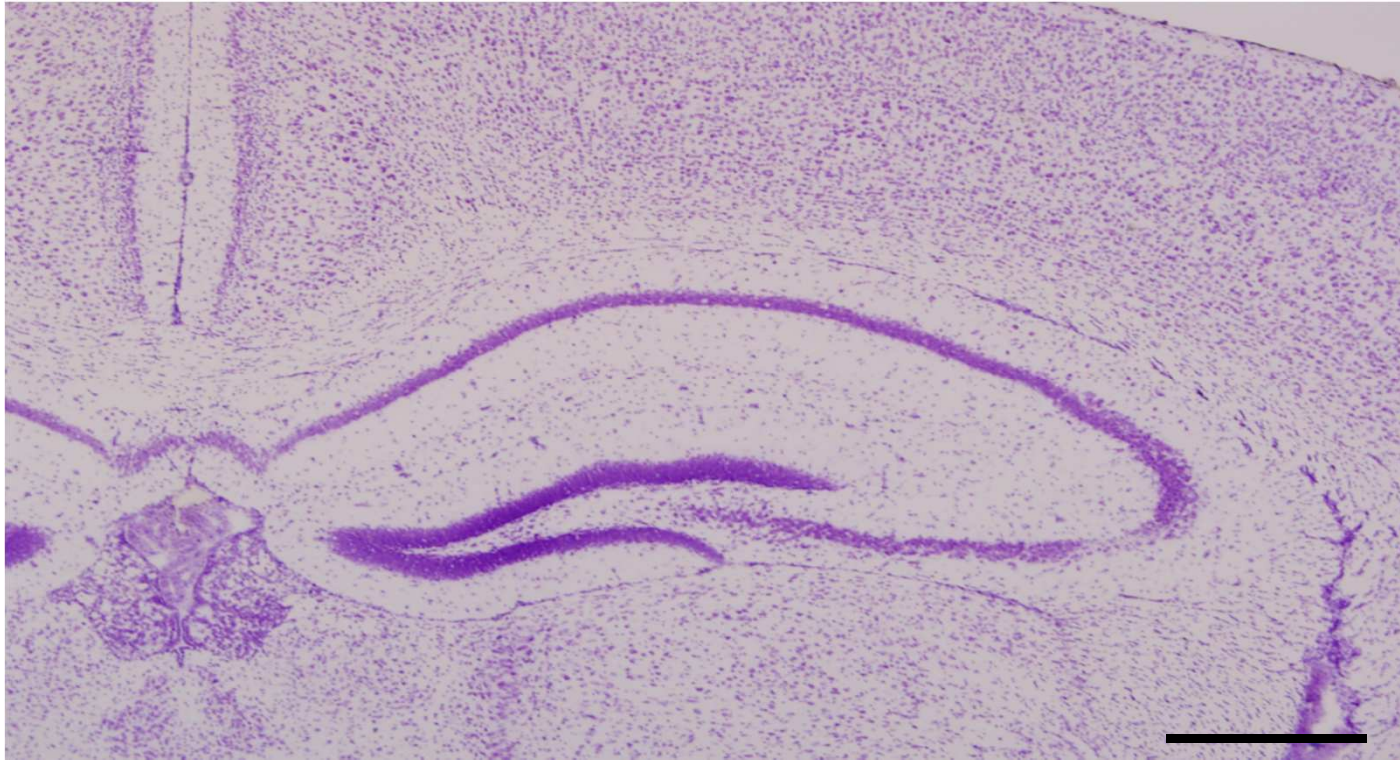
アストロサイトへ



2 day, 4day, 6 day



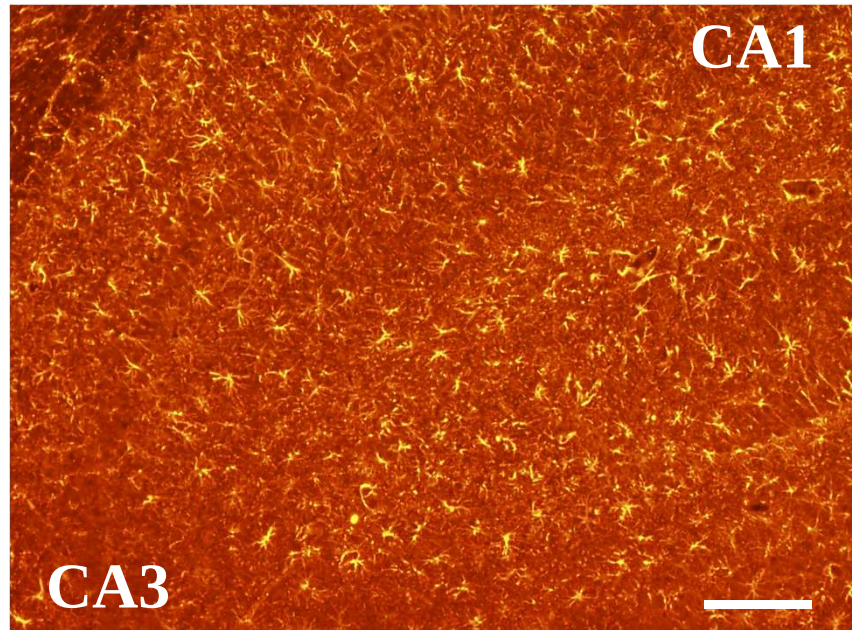
カイニン酸投与後海馬で神経細胞死が起こる



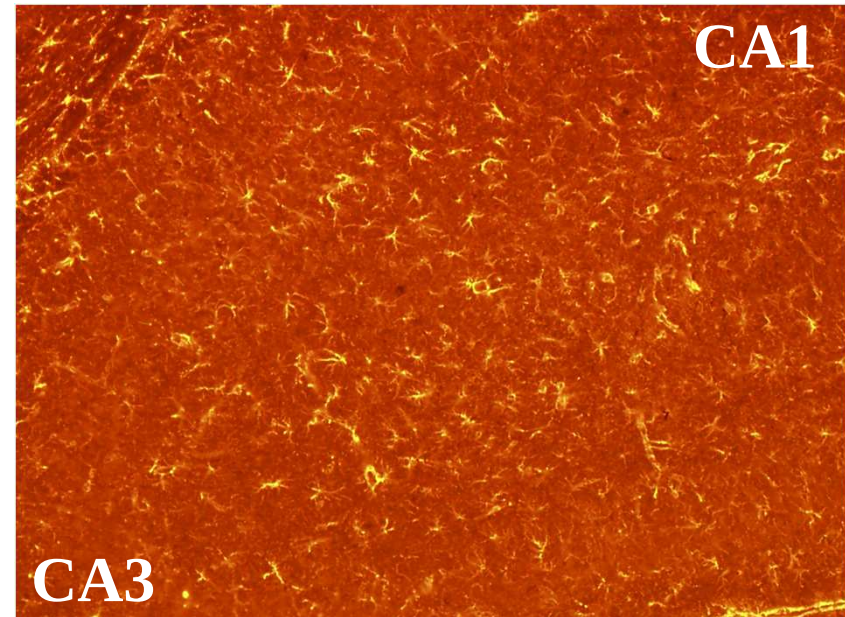
OASIS欠損マウスにおける反応性アストロサイトの細胞数

カイニン酸 24時間後

WT



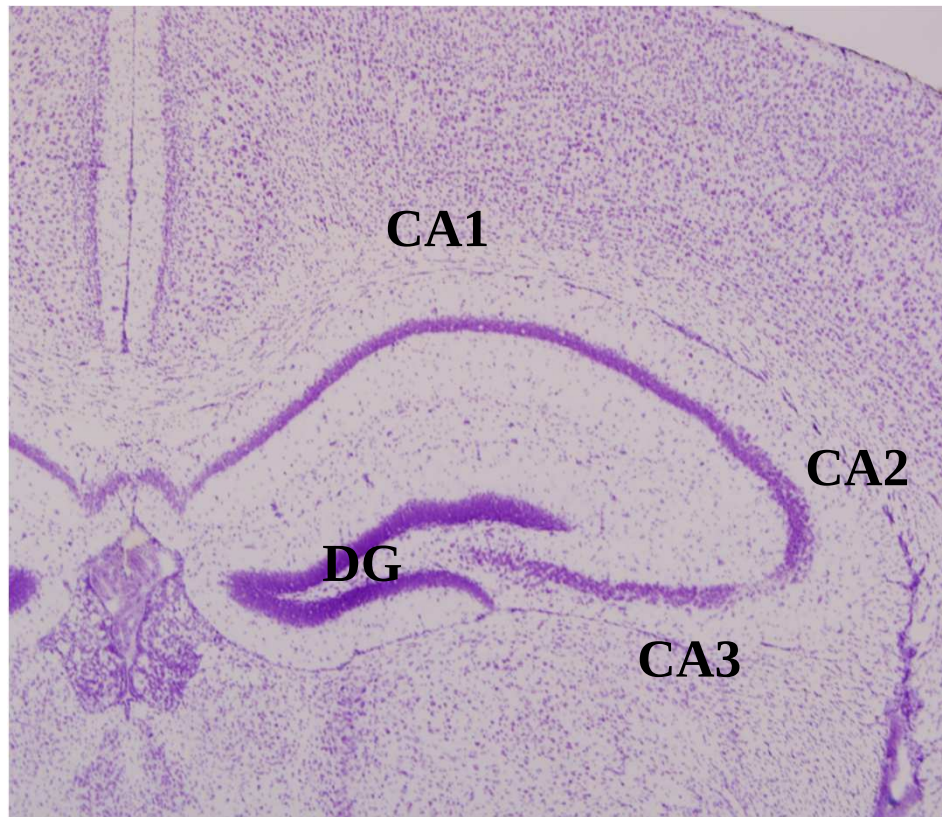
OASIS^{-/-}



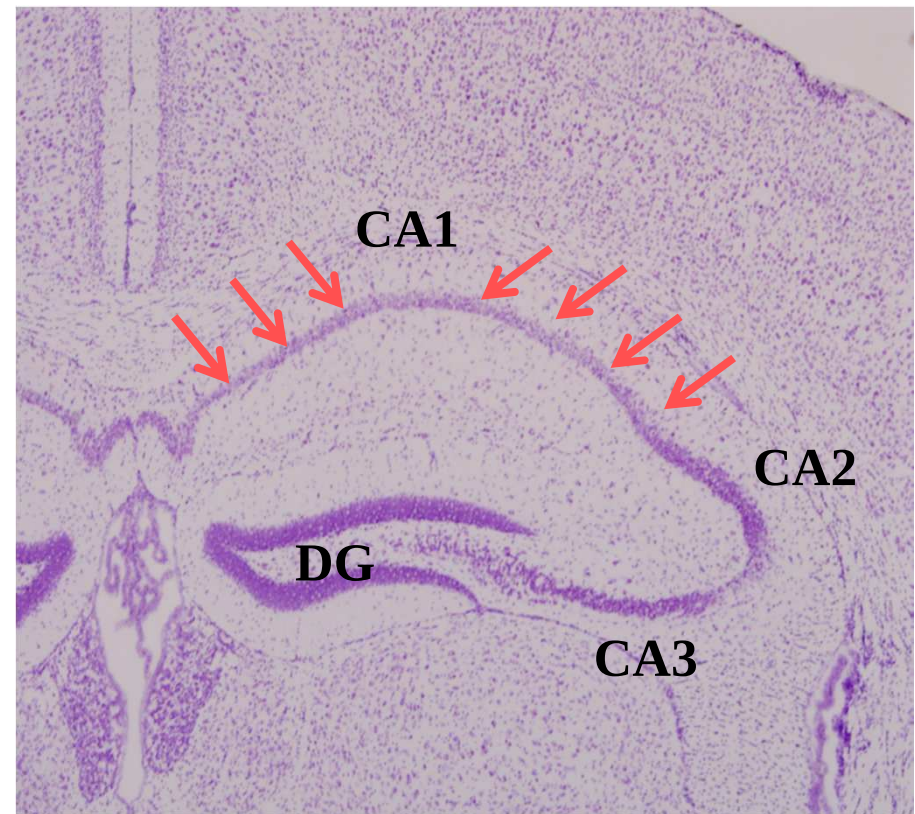
OASIS欠損マウスの神経細胞はカイニン酸に対して脆弱になる

ニッスル染色 (カイニン酸 24h)

WT

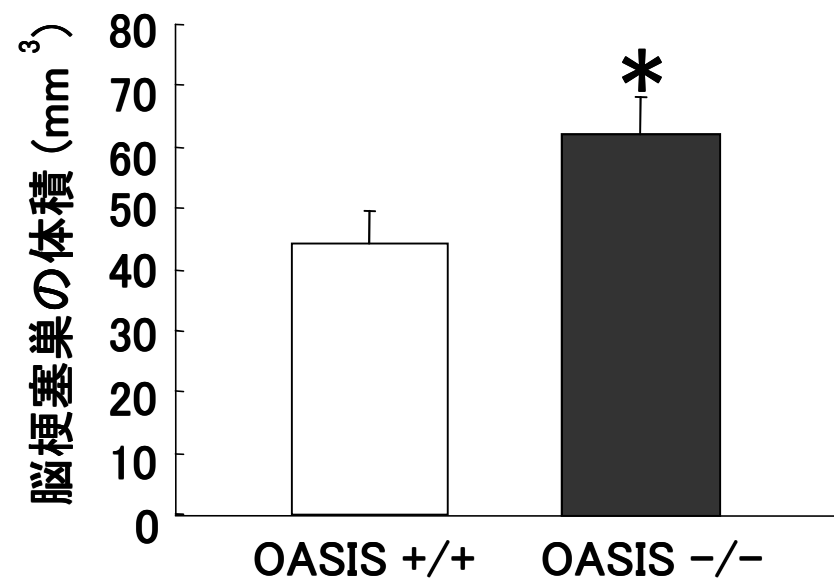
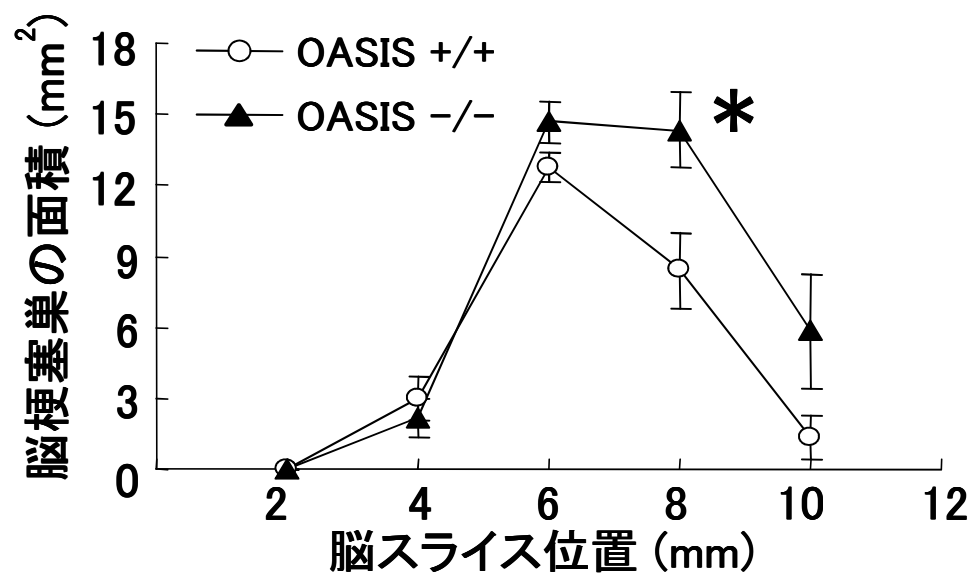


OASIS欠損マウス



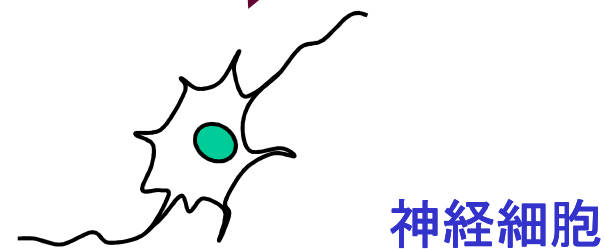
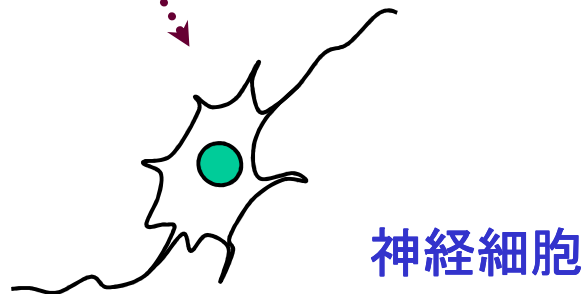
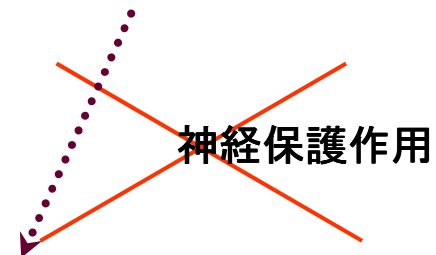
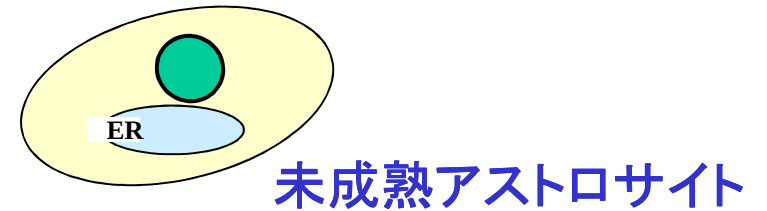
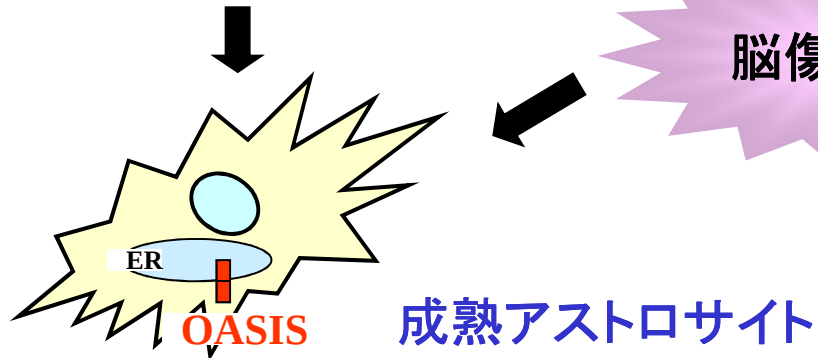
OASIS 欠損マウスは脳虚血に脆弱である

(中大脳動脈永久閉塞(MCAO)による脳梗塞)



OASIS+/+

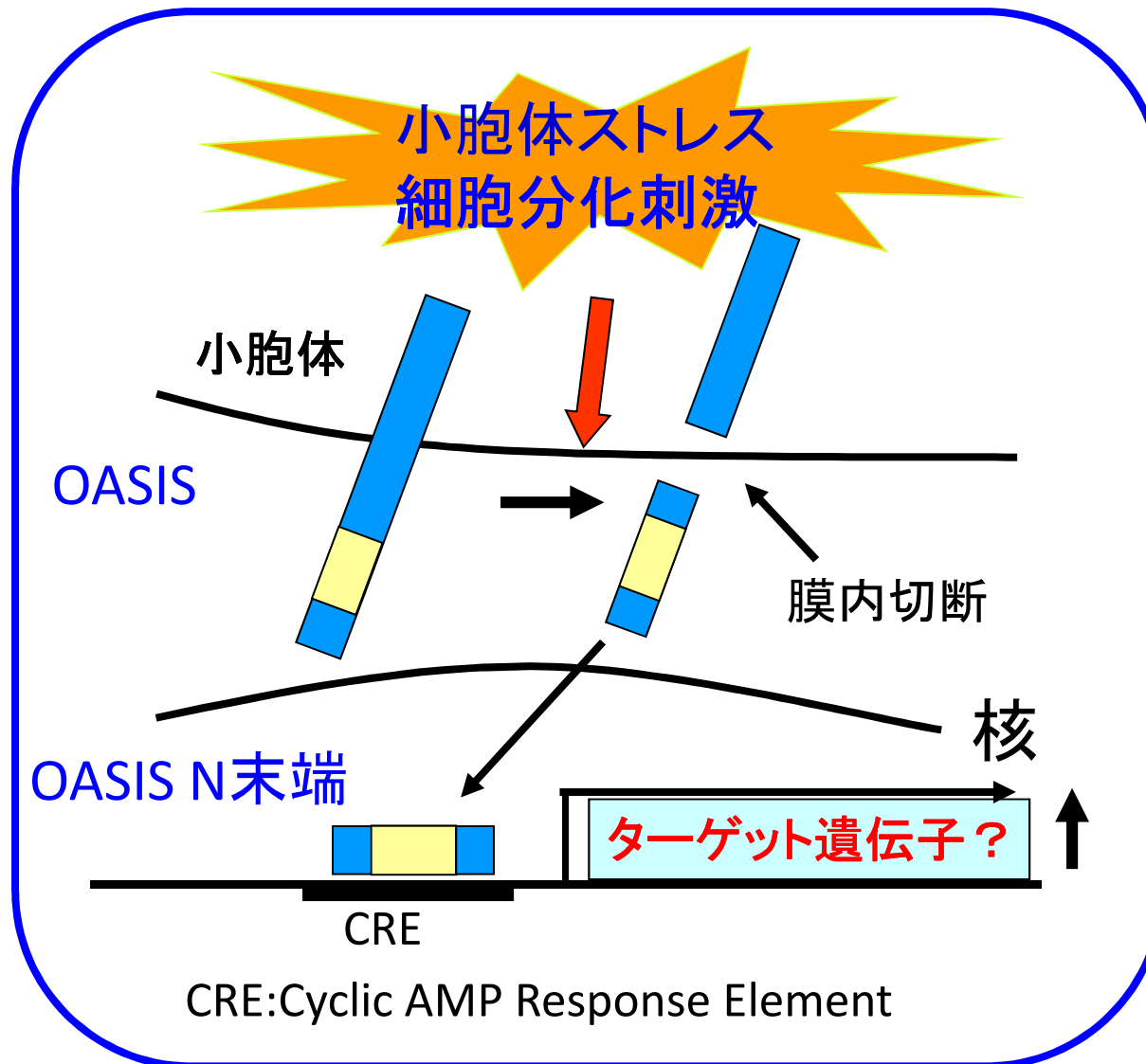
OASIS-/-



細胞生存

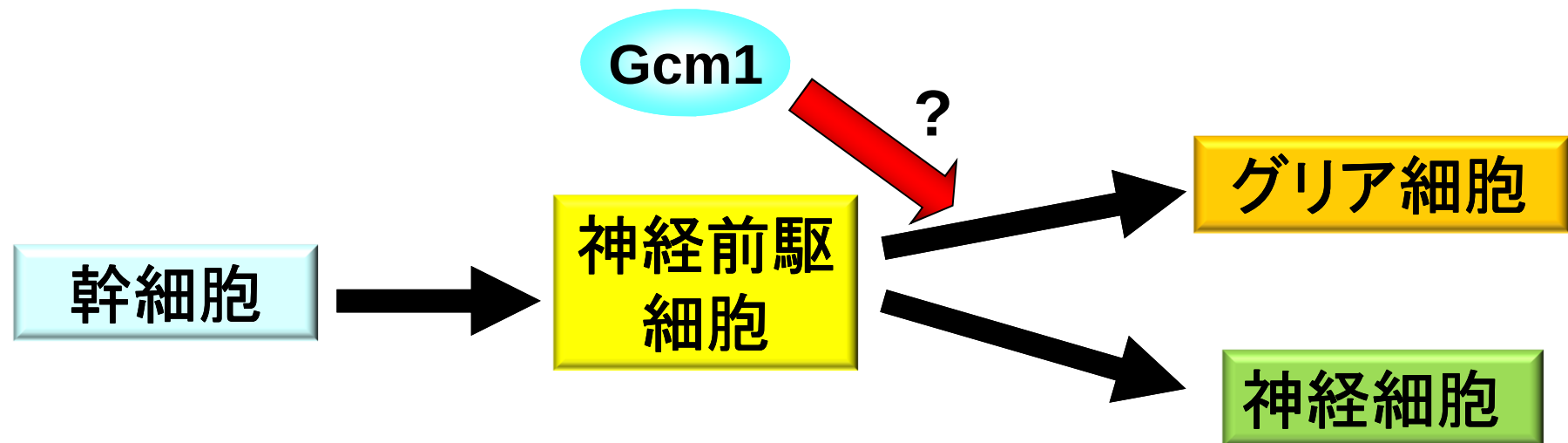
細胞死

OASISの機能



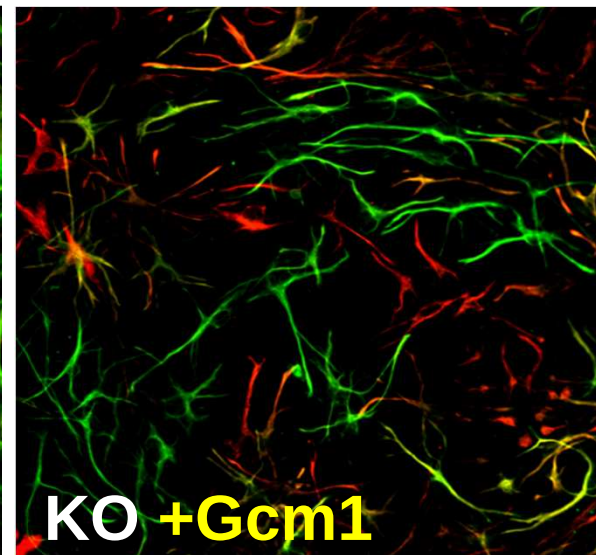
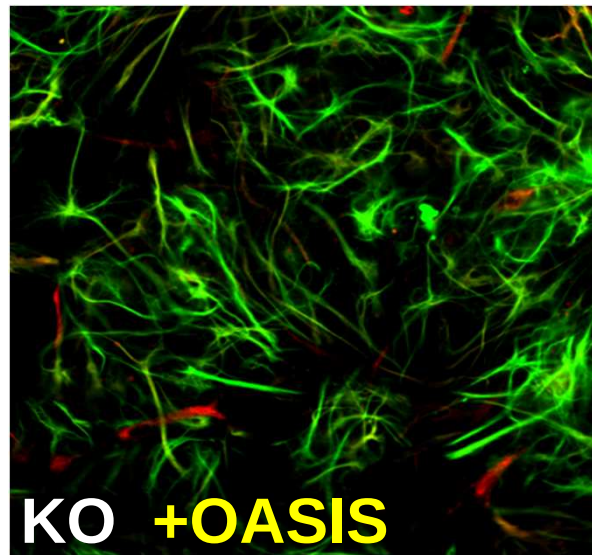
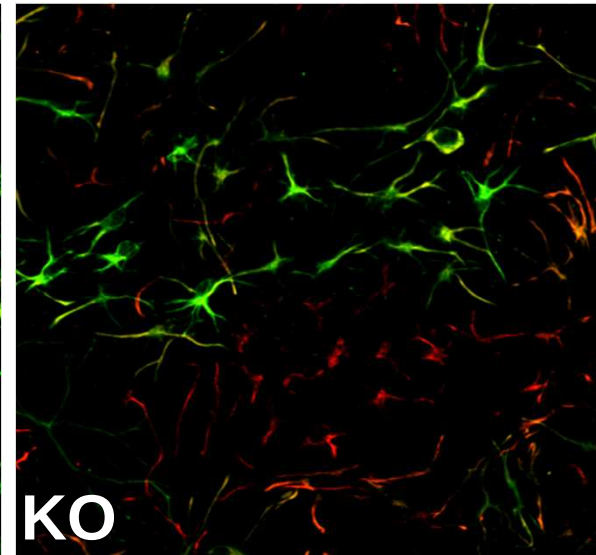
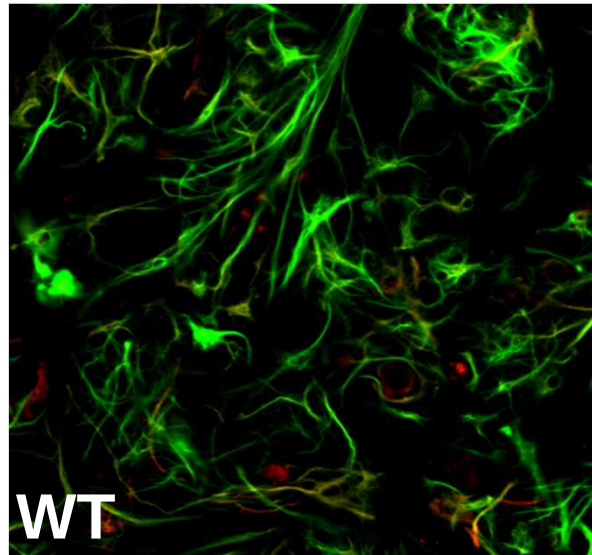
Gcm1(Glial Cell Missing 1)の機能

- ・ ショウジョウバエではgcmがニューロンとグリア細胞の運命を決定する。
- ・ マウス脳に Gcm1 を過剰発現させることでアストロサイト細胞系譜が誘導される。(Iwasaki Y. et al., *Development.*, 2003.)
- ・ 分化関連遺伝子の promoter 領域における DNA 脱メチル化に関与する。
(Hitoshi S. et al., *Nat. Neurosci.*, 2011.)

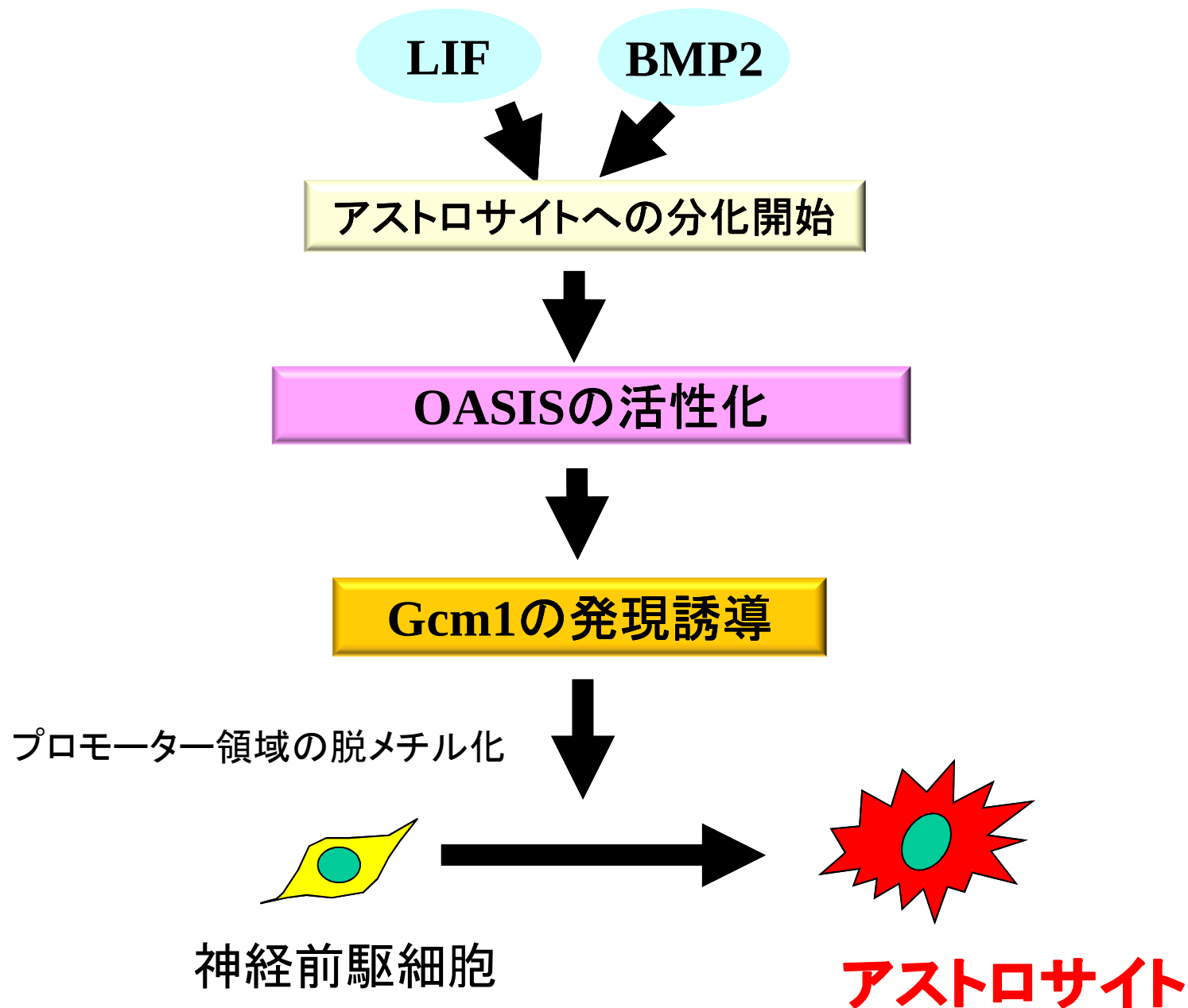


アストロサイト分化におけるOASIS, Gcm1の作用

Green: GFAP
Red: nestin



OASISによるアストロサイト分化制御



本研究の発展性、医療への応用

1. 幹細胞からアストロサイトを生み出す技術の開発
→再生医療への応用
2. OASIS機能の活性化を促す薬開発
→アストロサイトを誘導し、脳傷害から守る治療薬
(脳梗塞、脊髄損傷など)
3. 発達障害の分子機構解明
→アストロサイトの機能異常との関連性

【論文名・著者】

Unfolded protein response activated by OASIS family transcription factors promotes astrocyte differentiation.

Atsushi Saito¹, Soshi Kanemoto¹, Noritaka Kawasaki¹, Rie Asada¹, Hideo Iwamoto¹, Mami Oki¹, Hidetaka Miyagi¹, Soutarou Izumi¹, Tsukasa Sanosaka², Kinichi Nakashima², and Kazunori Imaizumi^{1*}

¹Department of Biochemistry, Institute of Biomedical & Health Sciences, University of Hiroshima.

²Laboratory of Molecular Neuroscience, Graduate School of Biological Sciences, Nara Institute of Science and Technology.

Nature Communications, 3: 967, doi: 10.1038/ncomms1971 (2012)

【共同研究機関】

1. 広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子細胞情報学
齋藤敦、金本聡自、川崎範隆、浅田梨絵、岩本秀雄、沖真実、宮城秀考、泉聡太郎、
今泉和則
2. 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
佐野坂司、中島欽一