

## 化学遺伝学が明かす神経幹細胞の複雑な機能

青野 晴美

中枢神経系腫瘍は、正常神経幹細胞と類似点を持つ癌幹細胞によって増殖している。このため、強力な幹細胞選択的な抗増殖剤は脳腫瘍の新しい治療薬として期待される。パーキンソン病患者の悪性腫瘍の発生率が、健常な人に比べ少ないことから、抗パーキンソン病薬が神経前駆細胞に効果があることが示唆され、既存の中枢神経系に作用する化合物が脳腫瘍幹細胞にも作用することが明らかになった。複雑な神経前駆細胞の”ground state”の存在は、既存している神経活性剤の配置転換により、即効性があり、また毒性のない難治性中枢神経系腫瘍の治療法を与える可能性をもたらす。今回活性の知られている化合物を用いて **neurosphere** 増殖阻害剤のスクリーニングを行い、**neurosphere** 阻害活性を示す、神経伝達系に作用する小分子を発見した報告があったので紹介する。

### 紹介論文

Chemical genetics reveals a complex functional ground state of neural stem cells

Diamandis P., Wildenhain J., Clarke I D., Sacher A G., Graham J., Bellows D S., Ling E K M., Ward R J., Jamieson L G., Tyers M. & Dirks P B.

*Nat. Chem. Biol.* (2007), **3**: 268-273

### 要旨

哺乳類の脳内にある自己複製と多分化能を持つ神経幹細胞(NSCs)の発見は、神経系疾患の治療の可能性と脳腫瘍に対する新たな見解をもたらした。しかし、”ground state”と著者らが称する神経幹細胞の増殖と自己複製を調節するシグナル経路の大部分は解明されていない。候補遺伝子アプローチは神経幹細胞生物学の必須経路のみが発見された。神経幹細胞の操作可能な神経回路を探索するために、神経幹細胞の増殖と **neurosphere** における増殖の密接な関係に基づいて、**neurosphere** 増殖阻害物質の遺伝生化学探索を行った。この探索から、成熟中枢神経系で神経伝達経路に作用することが知られている小分子を発見した。これらの化合物は、脳腫瘍幹細胞を多く含む培養細胞にも強力な阻害活性をもたらした。このような結果は、臨床的に認可されている神経調節物質が成熟中枢神経系を再構築し、脳腫瘍の治療に応用されることが期待される。

### 参考論文

Stem cells, cancer, and cancer stem cells

Reya T., Morrison S J., Clark M E. & Weissman I L.

*Nature* (2001), **414**; 105-111