

[最近のトピックス]

リアルタイムイメージングと可視化実験法による幹細胞研究

田巻 玉器

北海道医療大学歯学部口腔構造機能発育学系組織学分野

Tamaki YOKOHAMA-TAMAKI

Division of Histology, Department of Oral Growth and Development, Health Science University of Hokkaido

生物の体を形成する細胞はたえず新しい細胞と入れ替わっている。体性幹細胞は生涯に渡って老化や損傷により機能しなくなった細胞の代替細胞を供給している。体性幹細胞は胚性幹細胞とは異なり、細胞系譜に有る一定の臓器特異的な制限がある。これまでに骨髄、脳、肝臓、脾臓、皮膚、歯、筋、生殖器など体の様々な臓器で体性幹細胞の存在が示されている。幹細胞の発生や維持は細胞や細胞外マトリックスが形成する特殊な微小環境によって調節されていると考えられているが、その詳細は明らかでは無い。近年、リアルタイムイメージング技術を使って幹細胞の複雑な挙動を生組織内で観察する試みが行われている。特に造血系幹細胞や神経幹細胞をターゲットにした幹細胞生物学研究では遺伝子改変マウスを使った解析が進み、幹細胞の存在部位や分化調節機構が明らかになりつつある。これらの先行研究の多くは組織内の目的細胞を可視化するために、臓器特異的な幹細胞マーカーや目的タンパク質のプロモータ領域に蛍光もしくは発光タンパク質を挿入した遺伝子改変マウスを使用している。しかし立体的な構造内部で特定の細胞を観察する場合は顕微鏡の焦点深度の限界が問題となる。この問題に対する1つの手段として薄切片した胚や組織を共焦点レーザー顕微鏡上で培養しつつタイムラプス撮影を行う手法がとられている。Boisset JCらはLy-6a (Sca-1) promoterの下流にGFPを結合させた遺伝子改変マウス (Ly-6A-GFP mice: すべての造血系幹細胞でGFPが発現するマウス) の胎仔を使用して胎生期の造血幹細胞の発生を観察し、大動脈腹側内腔の内皮細胞から実際に造血幹細胞が出芽する様子を捉えている(1)。またMiyataらはコラーゲンゲルに埋没したマウスの大脳スライス培養を行い、神経幹細胞が非対称分裂を行う瞬間を捉えている。さらに連続撮影を行った結果、分裂後の娘細胞のうち神経繊維が維持されたものは、そ

うではない細胞にくらべて脳壁内部を素早く遊走してニューロンに分化することが明らかになった(2)。組織内ライブイメージング法では従来の固定サンプルや細胞培養による実験では捉えきれなかった三次元的な空間と時間軸を加えた解析が出来るため、従来考えられてきた幹細胞のモデルとは異なる幹細胞の振る舞いが報告されている。我々はマウスの切歯に存在する歯の上皮系幹細胞を調節する仕組みを解析している。今後非侵襲的なライブイメージング技術を使ってより詳細な歯の幹細胞の維持や分化調節機構の解明に取り組みたい。

参考文献

1. Boisset JC, van Cappellen W, Andrieu-Soler C, Galjart N, Dzierzak E, Robin C. Nature. 2010, 4; 464 (7285): 116-120. In vivo imaging of haematopoietic cells emerging from the mouse aortic endothelium.
2. Miyata T, Ogawa M. Curr Biol. 2007, 23; 17 (2): 146-151. Twisting of neocortical progenitor cells underlies a spring-like mechanism for daughter-cell migration.