

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 基盤研究(B)(一般) 4. 研究期間 平成21年度～平成23年度
5. 課題番号 2 1 3 0 0 1 2 3

6. 研究課題名 ニューロン活動依存的転写応答の差異に関与するクロマチンダイナミクス変動解析

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
8 0 3 0 2 8 9 2	ナカシマ 中島 キンイチ 欽一	バイオサイエンス研究科	教授

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
3 0 5 3 1 1 1 5	タキザワ 滝沢 ナクミ 琢己	バイオサイエンス研究科	助教

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。

マウス海馬ニューロンの培養系を用いて、グルタミン酸受容体刺激後発現誘導される遺伝子をマイクロアレイにて網羅的に解析したところ、刺激後速やかに転写量が増加する早期転写型遺伝子群と刺激後緩やかに増加する遅延型遺伝子群に分類されることが分かった。それぞれの群のクロマチン修飾の差異をクロマチン免疫沈降法にて検討した結果、遅延型遺伝子群で転写抑制に関与するヒストンH3の9番目リジンのメチル化(H3K9me)が高いことが、昨年までの研究で明らかにされた。今年度は、さらにこの遅延型遺伝子群の中に、もう一つの転写抑制性修飾であるH3K27me3が高い遺伝子が存在することを明らかにした。通常、H3K27me3にはポリコーム複合体1 (PRC1) が結合しクロマチンを凝縮状態に保っている。そして隣接するセリン残基S28のリン酸化によりPRC1はクロマチンから遊離されることで、クロマチンが緩み転写誘導に至ることが示唆されている。今後、ニューロンにおいても神経活動依存性にH3S28のリン酸化およびPRC1のクロマチンからの遊離の有無を検討したい。一方、上述のマイクロアレイによる解析にて、通常分裂細胞にてS期に発現が上昇する複製依存性コアヒストンH3の転写が増強していることが分かった。また、塩抽出法などによりコアヒストンH3は、転写のみでなくタンパク質レベルでの発現上昇が認められることが分かった。申請者らは、現在、クロマチンの中心的構成因子であるコアヒストンも神経活動に依存して発現が上昇し、上昇した新生コアヒストンは、すでにヌクレオソームに取り込まれているヒストンと交換されるのではないかと仮定している。今後、新生タンパク質の代謝ラベルと、クロマチン免疫沈降、およびマイクロアレイを組み合わせることで、ゲノムのどの領域でこのようなヌクレオソームレベルでのダイナミックなクロマチン制御が行われているかを明らかにしていきたいと考えている。

10. キーワード

- (1) クロマチンダイナミクス (2) エピジェネティクス (3) ニューロン
- (4) 転写応答 (5) Bdnf (6)
- (7) (8) (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（6）件 うち査読付論文 計（6）件

著者名	論文標題			
Muotri A.R., Marchetto M.C., Coufal N.G., Oefner R., Yeo G., Nakashima K. & Gage F.H.	L1 retrotransposition in neurons is modulated by MeCP2.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Nature	有り	468	2010	443-446

著者名	論文標題			
Mira H., Andreu Z., Suh H., Lie D.C., Jessberger S., Consiglio A., San Emeterio J., Hortiguera R., Marques-Torrejon M.A., Nakashima K., Colak D., Gotz M., Farinas I. & Gage F.H.	Signaling through BMPR-IA regulates quiescence and long-term activity of neural stem cells in the adult hippocampus.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Cell Stem Cell	有り	7	2010	78-89

著者名	論文標題			
Kohyama J., Sanosaka T., Tokunaga A., Takatsuka E., Tsujimura K., Okano H. & Nakashima K.	BMP-induced REST regulates the establishment and maintenance of astrocytic identity.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Journal of Cell Biology	有り	189	2 0 1 1 0	159-170

著者名	論文標題			
Juliandi B., Abematsu M. & Nakashima K.	Chromatin remodeling in neural stem cell differentiation.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Current Opinion in Neurobiology	有り	20	2 0 1 1 0	408-415

著者名	論文標題			
Juliandi B., Abematsu M. & Nakashima K.	Epigenetic regulation in neural stem cell differentiation.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Development, Growth & Differentiation	有り	52	2 0 1 1 0	493-504

著者名	論文標題			
Abematsu M., Tsujimura K., Yamano M., Saito M., Kohno K., Kohyama J., Namihira M., Komiya S. & Nakashima K.	Neurons derived from transplanted neural stem cells restore disrupted neuronal circuitry in a mouse model of spinal cord injury.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Journal of Clinical Investigation	有り	120	2 0 1 1 0	3255-3266

〔学会発表〕 計（33）件 うち招待講演 計（7）件

発表者名	発表標題		
武藤哲司、中島欽一	Oxygen tension can control the DNA methylation status of GFAP promoter through Notch signaling and allows propagation and maturation of neuronal progenitor		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第8回幹細胞シンポジウム	2010年5月13日	淡路市	

発表者名	発表標 題	
Juliandi B.、辻村啓太、楠松昌彦、 神山淳、中島欽一	The role of histone acetylation on cortical development	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第8回幹細胞シンポジウム	2010年5月13日	淡路市

発表者名	発表標 題	
中島欽一	移植神経幹細胞由来ニューロンによる脊髄損傷治療	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
神経組織の成長・再生・移植研究会 第25回学術集会	2010年5月22日	大阪市

発表者名	発表標 題	
中島欽一	HDAC阻害剤を用いた神経幹細胞制御による損傷脊髄新規治療法	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
日本エピジェネティクス研究会第4回年会	2010年5月28日	米子市

発表者名	発表標 題	
武藤哲司、武藤正弘、古関庸子、古 関明彦、中島欽一	成体海馬ニューロン新生におけるNP95の役割	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
日本エピジェネティクス研究会第4回年会	2010年5月28日	米子市

発表者名	発表標 題	
辻村啓太、鈴木暁也、藤原正幸、深 尾洋一朗、中島欽一	メチル化DNA結合タンパク質MeCP2の新規相互作用因子の探索	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
日本エピジェネティクス研究会第4回年会	2010年5月28日	米子市

発表者名	発表標 題	
Takagi M., Sasaoka H., Itoh K., Kimura H., Nakashima K., Takizawa T.	Spatiotemporal regulation of activity dependent gene expression in post-mitotic ne urons.	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
The 75 th Cold Spring Harbor Symposium	2010年6月2日	New York USA

発表者名	発表標 題	
裏山悟司、滝沢琢己、堀由貴奈、神 山淳、中島欽一	胚性幹細胞におけるGFAP遺伝子の発現制御機構の解析	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
日本分子生物学会 第10回春季シンポジウム	2010年6月8日	宮城県宮城郡松島町

発表者名	発表標 題	
中島欽一	発生期脳における神経幹細胞のアストロサイトへの分化能獲得および分化誘導 機構	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第50回日本先天異常学会学術集会	2010年7月8日	淡路市

発表者名	発表標題	
Nakashima K.	Neurons derived from transplanted neural stem cells reconstruct disrupted neuronal circuits in the injured mouse spinal cord.	
学会等名	発表年月日	発表場所
2010 Shanghai Summer Stem Cell Symposium	2010年8月9日	Shanghai

発表者名	発表標題	
滝沢琢己、高木美智、笹岡寛敏、伊藤謙治、中島欽一	神経活動依存性遺伝子発現の時空間制御	
学会等名	発表年月日	発表場所
Neuro2010	2010年9月2日	神戸市

発表者名	発表標題	
齋藤敦、落合希実子、村上智彦、佐野坂司、中島欽一	アストロサイト分化における小胞体ストレス応答の役割	
学会等名	発表年月日	発表場所
Neuro2010	2010年9月2日	神戸市

発表者名	発表標題	
佐野坂司、波平昌一、滝沢琢己、中島欽一	アストロサイト分化誘導性サイトカイン発現細胞の同定	
学会等名	発表年月日	発表場所
Neuro2010	2010年9月2日	神戸市

発表者名	発表標題	
辻村啓太、鈴木暁也、深尾陽一郎、藤原正幸、中島欽一	メチル化DNA結合タンパク質MeCP2の相互作用因子解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
Neuro2010	2010年9月2日	神戸市

発表者名	発表標題	
Juliandi B., Tanemura K., Abematsu M., Igarashi K., Kanno J., Nakashima K.	Prenatal HDAC inhibition affects adult hippocampal neurogenesis	
学会等名	発表年月日	発表場所
Neuro2010	2010年9月2日	神戸市

発表者名	発表標題	
中島欽一、Juliandi B.	抗てんかん薬バルプロ酸の神経系における良い作用と悪い作用	
学会等名	発表年月日	発表場所
日本遺伝学会第82回大会	2010年9月20日	札幌市

発表者名	発表標題	
中島欽一	Astrocyte Differentiation Mediated by Cytokines' Signaling	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 29 th NAITO CONFERENCE ON GLIA WORLD	2010年10月5日	神奈川県三浦郡葉山町

発表者名	発表標題	
武藤哲司、古関庸子、武藤正弘、古関明彦、中島欽一	Np95 Regulates Astroglialgenesis in the Developing Cerebral Cort	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 29 th NAITO CONFERENCE ON GLIA WORLD	2010年10月5日	神奈川県三浦郡葉山町

発表者名	発表標題	
佐野坂司、波平昌一、滝沢琢己、中島欽一	Meningeal Cells Induce Astrocyte Differentiation of Neural Stem Cells	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 29 th NAITO CONFERENCE ON GLIA WORLD	2010年10月5日	神奈川県三浦郡葉山町

発表者名	発表標題	
Berry J., Tsujimura K., Abematsu M., Kohyama J., Nakashima K.	The effects of histone deacetylaseinhibition on cortical development	
学会等名	発表年月日	発表場所
40 th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010	2010年11月13日	San Diego USA

発表者名	発表標題	
Mutoh T., Nakashima K.	Hypoxic condition facilitates Notch induced DNA demethylation of astrocytic genes, resulting in the enhanced astrocyte differentiation of neural precursor cells in response to the astrocyte inducing cytokine LIF	
学会等名	発表年月日	発表場所
40 th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010	2010年11月13日	San Diego USA

発表者名	発表標題	
Urayama S., Takizawa T., Hori Y., Kohyama J., Nakashima K.	Analysis of DNA methylation independent regulatory mechanisms of astrocyte specific gene expression in embryonic stem cells	
学会等名	発表年月日	発表場所
40 th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010	2010年11月13日	San Diego USA

発表者名	発表標題	
Tsujimura K., Fukao M., Fujiwara R., Suzuki A., Nakashima K.	Protemic identification of co-factors for the methyl-CpG binding protein, MeCP2	
学会等名	発表年月日	発表場所
40 th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010	2010年11月13日	San Diego USA

発表者名	発表標題	
Sanosaka T., Namihira M., Takizawa T., Nakashima K.	Meningeal cells express astrocyte inducing cytokines in the developing mouse brain	
学会等名	発表年月日	発表場所
40 th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010	2010年11月13日	San Diego USA

発表者名	発表標題	
Abemstu M., Tsujimura K., Yamano M., Saito M., Kohno K., Kohyama J., Namihira M., Komiya, S., Nakashima K.	Epigenetic regulation of transplanted neural stem cells reconstructed injured spinal cord	
学会等名	発表年月日	発表場所
40 th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010	2010年11月13日	San Diego USA

発表者名	発表標題	
Takiazawa, T., Takagi M., Itoh K., Nakashima K.	Spatiotemporal regulation of activity dependent genes in post-mitotic neurons	
学会等名	発表年月日	発表場所
40 th Annual Meeting NEUROSCIENCE2010	2010年11月13日	San Diego USA

発表者名	発表標題	
中島欽一	神経幹細胞制御におけるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の影響とその影響	
学会等名	発表年月日	発表場所
大阪大学蛋白質研究所セミナー	2010年11月25日	大阪市

発表者名	発表標題	
中島欽一	抗てんかん薬バルプロ酸のエピジェネティックな作用とその応用	
学会等名	発表年月日	発表場所
第3回Stroke Science Academy	2010年12月3日	福岡市

発表者名	発表標題	
滝沢琢己	神経系細胞における遺伝子座核内配置	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2010	2010年12月7日	神戸市

発表者名	発表標題	
武藤哲司、中島欽一	Hypoxic condition facilitates Notch-induced DNA demethylation of astrocytic genes, resulting in the enhanced astrocyte differentiation of neural precursor cells	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2010	2010年12月7日	神戸市

発表者名	発表標題	
鈴木暁也、辻村啓太、中島欽一	Rett症候群原因遺伝子産物MeCP2の新規機能解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2010	2010年12月7日	神戸市

発表者名	発表標題	
裏山悟司、滝沢琢己、神山淳、中島欽一	Analysis of DNA methylation-independent regulatory mechanisms of astrocyte specific gene expression in embryonic stem cells (ESCs)	
学会等名	発表年月日	発表場所
BMB2010	2010年12月7日	神戸市

発表者名	発表標題	
滝沢琢己	Identification and Spatio-temporal Regulation of Distinct Classes of Activity-dependent Genes in Post-mitotic Neurons	
学会等名	発表年月日	発表場所
International Symposium on the Physicochemical Field for Genetic Activities	2011年1月24日	淡路市

〔図 書〕 計 (1) 件

著 者 名	出 版 社		
Juliandi B, Abematsu M, Nakashima K	Elsevier		
書 名		発 行 年	総ページ数
Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics		2010	14

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。

--