

平成23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 新学術領域研究 4. 研究期間 平成23年度～平成24年度

5. 課題番号

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 5 | 1 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|

6. 研究課題名 抗てんかん薬バルプロ酸胎生期暴露による脳構築及び行動異常解析

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 キンイチ 中島 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 |
|-------|--------|-------------|----|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

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。

発生期に脳構築過程が攪乱された場合、成体になって精神遅滞や自閉症などの精神神経疾患へとつながることは容易に想像できる。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACI)は、ガン治療薬や抗てんかん薬としての作用が知られるが、妊婦などがこれらを服用した場合の胎児への影響については不明な点が多い。本代表者は以前に、神経幹細胞に抗てんかん薬であり且つHDACIでもあるバルプロ酸(VPA)を作用させると、ニューロンへの分化が劇的に促進されることを発見した。このことは、脳構築中の胎児がVPAに暴露されると、異常脳構築が行われる可能性を示している。そこで本研究ではマウス胎仔をモデルとして、妊娠マウスにVPAを投与し、発生段階を追って脳構造構築異常を解析すると同時に、成長後の行動異常を解析する。また、これらの解析を通し、VPA胎仔期暴露による、ヒストンアセチル化亢進というエピジェネティック変化が誘導する行動異常の原因を幹細胞制御と脳構築の観点から明らかにすることを目的として研究に着手した。本年度はまず、妊娠12～14日目マウスにVPAを300mg/kg/dayで投与し、胎生15日目と生後7日目のニューロン分化と層構造解析を行った。その結果、バルプロ酸の投与によって、神経幹細胞からニューロン分化への分化が促進されると同時に、深層ニューロンの産生が減少しかつ浅層ニューロンの産生が亢進することが分かった。また、培養系においても発生段階依存的な神経幹細胞の性質変化をある程度再現できるES細胞を用いた実験において、VPAに上述と同様の作用が観察された。これらのことは、神経幹細胞が深層ニューロン産生から浅層ニューロン産生へと性質を変化させる際に、ヒストン脱アセチル化酵素が重要な役割を果たすことを示唆している。

10. キーワード

- (1) 神経幹細胞 (2) 層形成 (3) バルプロ酸 (4) ヒストンアセチル化
 (5) エピジェネティクス (6) (7) (8)

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。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。
 <区分>①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

| |
|---|
| (区分) ②おおむね順調に進展している。 |
| (理由) この年度の研究計画として記載したことは、全て行った。表現系も見られ、今後そのメカニズム解明に向けた研究を展開できる目途が立ったため。 |

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。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。

| |
|--|
| 特に問題点等は感じていない。しかし次年度は、マイクロアレイ解析からこの現象に関係のある遺伝子を選択し、その遺伝子についての詳細な既報の調査、及び細胞や胎仔脳へ実際に導入して作用が見られるかの検討など、時間と労力が必要とされる過程に入るため、慎重にムダのないよう進行させる努力が必要であると考えている。 |
|--|

13. 研究発表（平成23年度の研究成果）

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

〔雑誌論文〕 計(4)件 うち査読付論文 計(4)件

| 著者名 | 論文標題 | | | | | | |
|---|---|---|-----|---|---|---------|---------|
| Kuwabara T., Kagalwala M. N., Onuma Y., Ito Y., Warashina M. Sanosaka T., Nakashima K. Gage F. H., Asashimal M. | Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. | | | | | | |
| 雑誌名 | 査読の有無 | 巻 | 発行年 | | | 最初と最後の頁 | |
| EMBO Mol Med | 有 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | 742-754 |
| 掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) | | | | | | | |
| 10.1002/emmm.201100177 | | | | | | | |

| 著者名 | 論文標題 | | | | | | |
|--|---|----|-----|---|---|---------|-------|
| Juliandi B., Abematsu M., Sanosaka T., Tsujimura K., Smith A. & Nakashima K. | Induction of superficial cortical layer neurons from mouse embryonic stem cells by valproic acid. | | | | | | |
| 雑誌名 | 査読の有無 | 巻 | 発行年 | | | 最初と最後の頁 | |
| Neurosci Res | 有 | 72 | 2 | 0 | 1 | 2 | 23-31 |
| 掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) | | | | | | | |
| 10.1016/j.neures.2011.09.012 | | | | | | | |

| 著者名 | 論文標題 | | | | | | |
|--|---|----|-----|---|---|---------|---------|
| Mutoh T., Sanosaka T., Ito K. & Nakashima K. | Oxygen levels epigenetically regulate fate switching of neural precursor cells via HIF1 α -Notch signal interaction in the developing brain. | | | | | | |
| 雑誌名 | 査読の有無 | 巻 | 発行年 | | | 最初と最後の頁 | |
| Stem Cells | 有 | 30 | 2 | 0 | 1 | 2 | 561-569 |
| 掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) | | | | | | | |
| 10.1002/stem.1019 | | | | | | | |

| 著者名 | 論文標題 | | | | |
|--|--|----------|-----|---|---------|
| Fujimoto Y., Abematsu M., Falk ., Tsujimura K., Sanosaka t., Juliandi B., Semi K., Namihira M., Komiya S., Smith A. & Nakashima K. | Treatment of aouse model of spinal cord injury by transplantation of human iPS cell-derived long-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells. | | | | |
| 雑誌名 | 査読の有無 | 巻 | 発行年 | | 最初と最後の頁 |
| Stem Cells | 有 | in press | 2 | 0 | 12 |
| 掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子) | | | | | |
| 10.1002/stem.1083 | | | | | |

【学会発表】計 (28) 件 うち招待講演 計 (9) 件

| 発表者名 | 発表標題 | | |
|--|--|---------|--|
| Nakashima, K. | Hdac inhibitor and neural stem cell transplantation(HINT)method for t he treatment of spinal cord injury. Symposium of the Bavarian Research Network for Adult Neural Stem Cells ForNeuroCell, | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| Symposium of the Bavarian Research Network for Adult Neural Stem Cells ForNeuroCell (招待講演) | April 7, 2011 | Munchen | |

| 発表者名 | 発表標題 | | |
|-------------------------|---------------------------------------|----------|--|
| 蟬克憲、佐野坂司、波平昌一、畑田出穂、中島欽一 | 転写因子NFIAによって誘導されるOlig1遺伝子プロモーターの脱メチル化 | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 第5回日本エピジェネティクス研究会年会 | 平成23年5月19日 | KKRホテル熊本 | |

| 発表者名 | 発表標題 | | |
|-----------------------|--------------------|----------|--|
| 波平昌一、Fan Guoping、中島欽一 | DNAメチル化による神経発生制御機構 | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 第5回日本エピジェネティクス研究会年会 | 平成23年5月19日 | KKRホテル熊本 | |

| 発表者名 | 発表標題 | | |
|--|--|------------------------|--|
| Juliandi Berry、種村健太郎、精松昌彦、五十嵐勝秀、菅野純、中島欽一 | Adult hippocampal neurogenesis is impaired after prenatal hitone deace tylase-inhibition | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| Neurogenesis 2011 | 平成23年6月2日 | 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター | |

| 発表者名 | 発表標題 | | |
|--------------------------|---|------------------------|--|
| 中島欽一 | Intra-and extra-cellular factors regulating astrocyte differentiation of neural stem cells during development | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| Neurogenesis 2011 (招待講演) | 平成23年6月2日 | 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター | |

| 発表者名 | 発表標題 | | |
|---------------------|---|---------------|--|
| 中島欽一 | Epigenetic regulation of neural stem cells by surrounding environment | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 第576回生医研セミナー (招待講演) | 平成23年6月17日 | 九州大学生体防御医学研究所 | |

| 発表者名 | 発表標 題 | |
|-----------------------|-----------------------------|-----------|
| 中島欽一 | 抗てんかん薬と神経幹細胞移植による脊髄損傷治療の可能性 | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 第10回京都鴨川脊椎手術研究会（招待講演） | 平成23年6月25日 | 京都リサーチパーク |

| 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作用による神経幹細胞制御とその影響 | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 第38回日本トキシコロジー学会学術年会（招待講演） | 平成23年7月11日 | パシフィコ横浜 |

| 発表者名 | 発表標 題 | |
|---|--|----------|
| Nakashima, K. | Intra-and extra-cellular factors regulating neural stem cell differentiation during brain development. | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 8 th IBRO WORLD CONGRESS OF NEUROSCIENCE | July 14, 2011 | Florence |

| 発表者名 | 発表標 題 | |
|--|---|----------|
| Tsujimura, K., Fukao, Y., Fujiwara, M. & Nakashima, K. | Proteomic identification of co-factors for the Rett syndrome responsible gene product, MeCP2. | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 8 th IBRO WORLD CONGRESS OF NEUROSCIENCE, | July 14-18, 2011 (複数日発表) | Florence |

| 発表者名 | 発表標 題 | |
|--|--|-------|
| Nakashima, K. | Effect of Valproic Acid on Neural Stem Cell Differentiation and Its Therapeutic Application to Spinal Cord Injury. | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 2011 Seoul Symposium on Stem Cell Research（招待講演） | August 31, 2011 | Seoul |

| 発表者名 | 発表標 題 | |
|--|--|--------|
| Nakashima, K. | BMP-INDUCED REST/NRSF REGULATES THE ESTABLISHMENT AND MAINTENANCE OF ASTROCYTE IDENTITY. | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 10 th European meeting on Glial Cells in Health and Disease（招待講演） | September 13, 2011 | Prague |

| 発表者名 | 発表標 題 | |
|-------------------------|-------------------------------|---------|
| 蟬克憲、佐野坂司、波平昌一、畑田出穂、中島欽一 | 転写因子が誘導するOlig1遺伝子プロモーターの脱メチル化 | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 第34回日本神経科学大会 | 平成23年9月14日 | パシフィコ横浜 |

| 発表者名 | 発表標 題 | |
|--------------------------|----------------------------------|------------|
| 中島欽一 | エピジェネティック因子による神経幹細胞制御とその再生医療への応用 | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 第37回日本重症心身障害学会学術集会（招待講演） | 平成23年9月29日 | ホテルクレメント徳島 |

| 発表者名 | 発表標題 | |
|--|--|----------|
| Nakashima, K. | Effect of HDAC Inhibitor VPA on neural stem cell differentiation and its application to the treatment of spinal cord injury. | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| The 2011 international forum for stem cell translational research meeting (招待講演) | October 22, 2011 | Shanghai |

| 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 |
| StepAhead Australia Ltd's 7 th Annual Scientific Conference (招待講演) | November 29, 2011 | Melbourne |

| 発表者名 | 発表標題 | |
|--------------------------------|--|---------|
| 田中友規、波平昌一、野口浩史、五十嵐勝秀、辻村啓太、中島欽一 | Functional analysis of DNA-methyltransferase 1 in post-mitotic neurons | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 第34回日本分子生物学会年会 | 平成23年12月13日 | パシフィコ横浜 |

| 発表者名 | 発表標題 | |
|--------------------------|--|---------|
| 野口浩史、波平昌一、田中友規、佐野坂司、中島欽一 | DNMT1 inhibits the neuronal differentiation of late-gestational neural precursor cells | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 第34回日本分子生物学会年会 | 平成23年12月13日 | パシフィコ横浜 |

| 発表者名 | 発表標題 | |
|-------------------------|---|---------|
| 蟬克憲、佐野坂司、波平昌一、畑田出穂、中島欽一 | NFIA-induced DNA demethylation in <i>Olig1</i> promoter regulates the expression of the gene in late-gestational neural precursor cells | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 第34回日本分子生物学会年会 | 平成23年12月13日 | パシフィコ横浜 |

| 発表者名 | 発表標題 | |
|--------------------|---|---------|
| 武藤哲司、佐野坂司、伊藤慧、中島欽一 | Epigenetically regulated fate switching of neural stem cells by oxygen levels through HIF1 α -Notch signal interaction in the developing brain | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 第34回日本分子生物学会年会 | 平成23年12月13日 | パシフィコ横浜 |

| 発表者名 | 発表標題 | |
|--|--|-------------------------|
| Noguchi, H., Namihira, M., Tanaka, T., Sanosaka, T., Nakashima, K. | DNMT1 regulates neuronal differentiation of neural precursor cell in late-gestational forebrain. | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 |
| 40 th KEYSTONE SYMPOSIA | January 17, 2012 | Keystone, Colorado, USA |

| | | | |
|---|--|-------------------------|--|
| 発表者名 | 発表標題 | | |
| Sanosaka, T., Mutoh, T., Ito, K., Nakashima, K. | Oxygen levels epigenetically regulate fate switching of neural precursor cells during brain development. | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 40 th KEYSTONE SYMPOSIA | January 17, 2012 | Keystone, Colorado, USA | |

| | | | |
|--------------------|--|---------|--|
| 発表者名 | 発表標題 | | |
| 佐野坂司、武藤哲司、伊藤慧、中島欽一 | Oxygen levels play a critical role in fate switching of neural stem cells during brain development | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 第34回日本分子生物学会年会 | 平成23年12月13日 | パシフィコ横浜 | |

| | | | |
|--------------------------|--|---------------|--|
| 発表者名 | 発表標題 | | |
| 波平昌一、野口浩史、田中友規、佐野坂司、中島欽一 | DNMT1 regulates neuronal differentiation of neural precursor cell in late-gestational forebrain, 1 st International Symposium/59 th NIBB Conference NEOCORTICAL ORGANIZATION | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 岡崎コンファレンスセンター | 平成24年3月10日 | 岡崎コンファレンスセンター | |

| | | | |
|--|---|---------------|--|
| 発表者名 | 発表標題 | | |
| Juliandi B.、精松昌彦、佐野坂司、辻村啓太、Smith A.、中島欽一 | Induction of superficial cortical layer neurons from mouse embryonic stem cells by valproic acid, 1 st International Symposium/59 th NIBB Conference NEOCORTICAL ORGANIZATION | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 岡崎コンファレンスセンター | 平成24年3月10日 | 岡崎コンファレンスセンター | |

| | | | |
|----------------------|-----------------------------------|----------|--|
| 発表者名 | 発表標題 | | |
| 入江浩一郎、辻村啓太、中嶋秀行、中島欽一 | 神経系細胞におけるmiR-199aの機能解析、第5回神経発生討論会 | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 第5回神経発生討論会 | 平成24年3月15日 | 福井県県民ホール | |

| | | | |
|----------------------|-----------------------------------|----------|--|
| 発表者名 | 発表標題 | | |
| 中嶋秀行、辻村啓太、入江浩一郎、中島欽一 | 神経幹細胞に置けるRett症候群原因遺伝子産物MeCP2の機能解析 | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 第5回神経発生討論会 | 平成24年3月15日 | 福井県県民ホール | |

| | | | |
|----------------------|-------------------------------------|----------|--|
| 発表者名 | 発表標題 | | |
| 辻村啓太、中嶋秀行、入江浩一郎、中島欽一 | Rett症候群原因遺伝子産物MeCP2によるmicroRNA生合成制御 | | |
| 学会等名 | 発表年月日 | 発表場所 | |
| 第5回神経発生討論会 | 平成24年3月15日 | 福井県県民ホール | |

【図書】計(5)件

| | | | | | |
|---|----------|-------|--|--|--|
| 著者名 | 出版社 | | | | |
| Namihira M, Nakashima K. | 東京スプリングー | | | | |
| 書名 | 発行年 | 総ページ数 | | | |
| in Neurogenesis in the adult brain I (eds. Seki, T., Sawamoto, K., Parent, J.M. & Alvarez-Buylla, A.) | 2011 | 21 | | | |

| | | | | | | |
|------|----------|-----|---|-------|---|---|
| 著者名 | 出版社 | | | | | |
| 中島欽一 | 株式会社 金芳堂 | | | | | |
| | 書名 | 発行年 | | 総ページ数 | | |
| 脳 21 | | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 |

| | | | | | | |
|----------------|----------|-----|---|-------|---|---|
| 著者名 | 出版社 | | | | | |
| 藤元祐介、精松昌彦、中島欽一 | 株式会社 金芳堂 | | | | | |
| | 書名 | 発行年 | | 総ページ数 | | |
| 脳 21 | | 2 | 0 | 1 | 1 | 7 |

| | | | | | | |
|----------------|------|-----|---|-------|---|----|
| 著者名 | 出版社 | | | | | |
| 野口浩史、田中友規、中島欽一 | 医学書院 | | | | | |
| | 書名 | 発行年 | | 総ページ数 | | |
| 生体の科学 | | 2 | 0 | 1 | 1 | 10 |

| | | | | | | |
|------------------|---------|-----|---|-------|---|---|
| 著者名 | 出版社 | | | | | |
| 精松昌彦、藤元祐介、中島欽一 | アークメディア | | | | | |
| | 書名 | 発行年 | | 総ページ数 | | |
| Bone Joint Nerve | | 2 | 0 | 1 | 1 | 5 |

14. 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 |
|----------|-----|-----|-------------|-------|---------|
| | | | | 出願年月日 | |
| | | | | | |

15. 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。

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