

様式 C-7-1

平成19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 特定領域研究      4. 研究期間 平成18年度～平成19年度
5. 課題番号 1 8 0 2 2 0 2 7
6. 研究課題名 メチル化DNA結合タンパク質群による神経系細胞分化可塑性制御機構の解析

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	リガナ 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
	リガナ		
	リガナ		
	リガナ		
	リガナ		
	リガナ		

9. 研究実績の概要(国立情報学研究所でデータベース化するため、600字～800字で記入。図、グラフ等は記載しないこと。)

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。

神経幹細胞は自己複製能とニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへの多分化能を有した細胞である。我々はこれまでに、胎生期神経幹細胞がアストロサイトへの分化能を獲得するためには、アストロサイト特異的遺伝子プロモーターのDNA脱メチル化というエピジェネティックな制御が重要であることを明らかにしてきた。特にアストロサイト特異的遺伝子の一つであるGFAP遺伝子プロモーター中のSTAT3結合配列の脱メチル化を中心に解析を進めてきたが、この部位が脱メチル化された胎生後期～成体の神経幹細胞からもニューロンは産生され、そのニューロンをSTAT3活性条件下で培養してもGFAPの発現は見られずニューロンとして存在し続ける。以上のことからSTAT3結合部位のメチル化以外に未知な細胞分化可塑性制御メカニズムの存在が示唆された。そこで昨年度は中枢神経系においてニューロン特異的に発現する転写抑制因子メチル化DNA結合タンパク質ファミリー分子群(MBDs)に着目し、これらMBDsがニューロンにおいて高度にメチル化が維持されたGFAP遺伝子のエクソン1領域に結合してアストロサイトへの分化を制限していることを明らかにした。

本年度はこのMBDsの発現がほとんどみられないオリゴデンドロサイトにおいては、STAT3活性化にตอบสนองしてアストロサイト特異的遺伝子GFAPの発現が誘導されることをin vitroおよびin vivoにおいて確認した。以上のことから、MBDsは神経系細胞における分化可塑性制御に重要な役割を果たしているものと考えられる。

※ 成果の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差し控え期間等を記入した調書(A4判縦長横書1枚)を添付すること。

10. キーワード

- (1) 神経幹細胞      (2) エピジェネティクス      (3) 分化・可塑性
- (4) メチル化DNA結合タンパク質      (5) オリゴデンドロサイト      (6)
- (7)      (8)

(裏面に続く)

## 11.研究発表（平成19年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（5）件

著者名	論文標題			
Namihira, M. <i>et al.</i>	Epigenetic mechanisms regulating fate specification of neural stem cells			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Phil. Trans. R. Soc. B</i>	有		11	in press

著者名	論文標題			
Li, W. <i>et al.</i>	Nuclear receptor TLX regulates cell cycle progression in neural stem cells of the developing brain			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Mol. Endocrinol.</i>	有	22	2008	56-64

著者名	論文標題			
Fukuda, S. <i>et al.</i>	Potentiation of astroglialogenesis by STAT3-mediated activation of bone morphogenetic protein-Smad signaling in neural stem cells			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Mol. Cell. Biol.</i>	有	27	2007	4931-4937

著者名	論文標題			
Jessberger, S. <i>et al.</i>	Epigenetic modulation of seizure-induced neurogenesis and cognitive decline			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>J. Neurosci.</i>	有	27	2007	5967-5975

著者名	論文標題			
Chang, M.Y. <i>et al.</i>	Bcl-XL/Bax Proteins Direct the Fate of Embryonic Cortical Precursor Cells			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
<i>Mol. Cell. Biol.</i>	有	27	2007	4293-4305

〔学会発表〕 計（15）件

発表者名	発表標題	
中島 欽一、他	エピジェネティクスが関与する神経系細胞分化・可塑性制御とその応用	
学会等名	発表年月日	発表場所
第30回日本神経科学大会	2007.9.10-12	横浜

発表者名	発表標題	
中島 欽一	神経系細胞の分化・可塑性制御とエピジェネティクス	
学会等名	発表年月日	発表場所
第64回発生工学・疾患モデル研究会	2007.8.28	東京

発表者名	発表標題	
構松 昌彦、他	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤バルプロ酸による神経幹細胞分化制御と損傷脊髄再生への応用	
学会等名	発表年月日	発表場所
第8回運動器科学研究会	2007.8.24, 25	徳島

発表者名	発表標 題	
精松 昌彦、他	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤バルプロ酸による神経幹細胞分化制御機構の 解明と損傷脊髄再生治療への応用	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第28回日本炎症・再生医学会	2007.8.2, 3	東京

発表者名	発表標 題	
神山 淳、他	神経幹細胞分化及び可塑性制御とエピジェネティクス	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第1回日本エピジェネティクス研究会年会	2007.6.15, 16	大阪

発表者名	発表標 題	
波平 昌一、他	隣接細胞により誘導されるDNA脱メチル化を伴う神経幹細胞の多分化能獲得機 構の解析	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第1回日本エピジェネティクス研究会年会	2007.6.15, 16	大阪

発表者名	発表標 題	
波平 昌一、他	メチル化DNA結合蛋白質を介した神経幹細胞分化可塑性制御機構の解析	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第5回幹細胞シンポジウム	2007.5.17-19	兵庫

発表者名	発表標 題	
浅野 弘嗣、他	レチノイン酸によるヒストン修飾変換を介した神経幹細胞のアストロサイト分 化促進機構の解明	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第5回幹細胞シンポジウム	2007.5.17-19	兵庫

発表者名	発表標 題	
精松 昌彦、他	ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による神経幹細胞分化制御と損傷脊髄再生治 療への応用	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第5回幹細胞シンポジウム	2007.5.17-19	兵庫

発表者名	発表標 題	
辻村 啓太、他	MeCP2によるニューロン分化誘導機構の解析とその再生医療応用への可能性	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第5回幹細胞シンポジウム	2007.5.17-19	兵庫

発表者名	発表標 題	
佐野坂 司、他	神経幹細胞の多分化能獲得制御に関与する転写調節因子群の探索	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
第5回幹細胞シンポジウム	2007.5.17-19	兵庫

発表者名	発表標 題	
Kohyama, J. <i>et al.</i>	Epigenetic mechanism regulating fate determination and differentiation plasticity of cells in the mammalian brain	
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所
NAIST GCOE international Symposium	2008.1.16, 17	Nara, Japan

発表者名	発表標題		
Kohyama, J. <i>et al.</i>	Epigenetic regulation of neural cell differentiation plasticity in the adult mammalian brain		
学会等名	発表年月日	発表場所	
37 <sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience	2007.11.3-7	San Diego, USA	

発表者名	発表標題		
Namihira, M. <i>et al.</i>	Differentiating neurons confer astrocyte-differentiation potential to neural stem cells through Notch-signal mediated DNA demethylation during brain development		
学会等名	発表年月日	発表場所	
37 <sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience	2007.11.3-7	San Diego, USA	

発表者名	発表標題		
Namihira, M. <i>et al.</i>	Pregenerated Differentiating Neurons Confer an Astroglial Potential to Neural Precursors through Notch-signal Activation		
学会等名	発表年月日	発表場所	
The 19 <sup>th</sup> Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology	2007.10.17-19	Seoul, Korea	

〔図書〕 計 ( 0 ) 件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	
	■ ■ ■		

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。

<http://bsw3.naist.jp/achievements/>