

平成21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 14603      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 21300123
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 |
|----------|-------------------------|-------------|----|
| 80302892 | フリガナ ナカシマ キンイチ<br>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 |
|----------|------------------------|-------------|----|
| 30531115 | フリガナ タキザワ タクミ<br>滝沢 琢己 | バイオサイエンス研究科 | 助教 |
|          | フリガナ                   |             |    |
|          | フリガナ                   |             |    |
|          | フリガナ                   |             |    |
|          | フリガナ                   |             |    |

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、遅延型遺伝子群でヒストンH3の9番目リジンのメチル化(H3K9me)が高かった。ヘテロクロマチンタンパク質HP1はH3K9meに結合しヘテロクロマチン形成に寄与しているが、細胞分裂期にH3の10番目セリンのリン酸化(H3S10p)に伴い解離することが知られている。HP1のクロマチンからの解離がニューロンでの転写制御にも関与している可能性が考えられた。遅延型遺伝子群ではグルタミン酸受容体刺激後にH3S10pが増加し、HP1βの結合が減少することが分かった。しかし、H3K9meの低い早期群でも刺激前にHP1β結合が認められたことから、H3K9me修飾とは独立した現象であることが示唆された。現在、HP1βの標的遺伝子に関し、ゲノムワイドな解析を計画している。さらに、別のクロマチン関連分子としてリンカーヒストンH1のダイナミクスをFRAP法にて検討したところ、H1は神経活動に依存してハイパーダイナミックな挙動を示すことが分かった。これに関与する機構としてH1のポリADPリボシル化を想定し、責任酵素であるPARPの阻害薬にて検討した結果、H1のハイパーダイナミックな挙動は抑制された。

これらの結果は、ニューロンの細胞核内では神経活動に依存してダイナミックなクロマチン制御が行われていることを示すものである。今後、どの遺伝子がこのダイナミックな制御下にあるか、ゲノムワイドな検討を予定している。

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21年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 5 ）件      うち査読付論文 計（ 5 ）件

| 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 |   |         |          |
| 雑誌名   | 査読の有無   | 巻 | 発行年     | 最初と最後の頁  |
| Journal of Cell Biology   | 有   | — | 2 0 1 0 | In press |

| 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   | 189 | 2 0 1 0 | 159-170 |

| 著者名   | 論文標 題   |     |         |         |
|---|---|-----|---------|---------|
| Tsujimura K, Abematsu M, Kohyama J, Namihira M, Nakashima K | Neuronal differentiation of neural precursor cells is promoted by the methyl-CpG-binding protein MeCP2. |     |         |         |
| 雑誌名   | 査読の有無   | 巻   | 発行年     | 最初と最後の頁 |
| Experimental neurology                                      | 有   | 219 | 2 0 0 9 | 104-111 |

| 著者名   | 論文標 題   |    |         |           |
|---|---|----|---------|-----------|
| Asano H, Aonuma M, Sanosaka T, Kohyama J, Namihira M, Nakashima K | Astrocyte differentiation of neural precursor cells is enhanced by retinoic acid through a change in epigenetic modification. |    |         |           |
| 雑誌名   | 査読の有無   | 巻  | 発行年     | 最初と最後の頁   |
| Stem cells (Dayton, Ohio)   | 有   | 27 | 2 0 0 9 | 2744-2752 |

| 著者名  | 論文標 題  |    |         |           |
|--|--|----|---------|-----------|
| Kuwabara T, Hsieh J, Muotri A, Yeo G, Warashina M, Lie DC, Moore L, Nakashima K, Asashima M, Gage FH | Wnt-mediated activation of NeuroD1 and retro-elements during adult neurogenesis. |    |         |           |
| 雑誌名  | 査読の有無  | 巻  | 発行年     | 最初と最後の頁   |
| Nature neuroscience  | 有  | 12 | 2 0 0 9 | 1097-1105 |

〔学会発表〕 計（ 33 ）件      うち招待講演 計（ 10 ）件

| 発表者名   | 発表標 題  |      |
|--|--|------|
| Semi K, Namihira M, Kohyama J, Sanosaka T, Nakashima K | Committed neuronal precursors confer astrocyte-differentiation potential on neural stem cells through Notch-signal mediated DNA demethylation during mouse brain development |      |
| 学会等名   | 発表年月日  | 発表場所 |
| 第7回幹細胞シンポジウム   | 2009年5月15日   | 東京都  |

| 発表者名                    | 発表標 題                       |      |
|-------------------------|-----------------------------|------|
| 滝沢琢己, Tom Misteli, 中島欽一 | アストロサイト特異的遺伝子GFAPの核内配置と転写活性 |      |
| 学会等名                    | 発表年月日                       | 発表場所 |
| 第3回日本エピジェネティクス研究会年会     | 2009年5月22日                  | 東京都  |

| 発表者名                | 発表標 題                          |         |
|---------------------|--------------------------------|---------|
| 笹岡寛敏, 滝沢琢己, 中島欽一    | ニューロンでの遺伝子発現におけるエピジェネティック修飾の解析 |         |
| 学 会 等 名             | 発表年月日                          | 発 表 場 所 |
| 第3回日本エピジェネティクス研究会年会 | 2009年5月22日                     | 東京都     |

| 発表者名                       | 発表標 題                                   |         |
|----------------------------|---|---------|
| 辻村啓太, 松昌彦, 神山淳, 波平昌一, 中島欽一 | メチル化DNA結合タンパク質MeCP2によるニューロン分化誘導機構と中枢神経系 |         |
| 学 会 等 名                    | 発表年月日                                   | 発 表 場 所 |
| 第3回日本エピジェネティクス研究会年会        | 2009年5月22日                              | 東京都     |

| 発表者名                                       | 発表標 題   |         |
|--|---|---------|
| Nakashima K                                | Neuro-to-gliogenic switch triggered by Notch-induced demethylation in neural stem cells |         |
| 学 会 等 名                                    | 発表年月日   | 発 表 場 所 |
| CREST Neuroscience International Symposium | 2009年6月2日   | 淡路市     |

| 発表者名           | 発表標 題                                     |         |
|----------------|---|---------|
| 滝沢琢己, 中島欽一     | アストロサイト特異的遺伝子GFAP発現制御に関するDNAメチル化と遺伝子座核内配置 |         |
| 学 会 等 名        | 発表年月日                                     | 発 表 場 所 |
| 第52回日本神経化学学会大会 | 2009年6月22日                                | 渋川市     |

| 発表者名                            | 発表標 題                           |         |
|---------------------------------|---------------------------------|---------|
| 中島欽一                            | メチル化DNA結合タンパク質による神経系細胞の分化・可塑性制御 |         |
| 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 (GRT) 第24回学術集会 | 2009年6月21日                      | 渋川市     |

| 発表者名           | 発表標 題                 |         |
|----------------|-----------------------|---------|
| 中島欽一           | 神経幹細胞が生み出す細胞の順番付けの仕組み |         |
| 学 会 等 名        | 発表年月日                 | 発 表 場 所 |
| 第52回日本神経化学学会大会 | 2009年6月22日            | 渋川市     |

| 発表者名  | 発表標 題  |         |
|---|--|---------|
| Takizawa T, Nakashima K, Gudla RP, Lockett S, Misteli T | Allele-specific nuclear positioning of the monoallelically expressed astrocyte marker GFAP |         |
| 学 会 等 名   | 発表年月日  | 発 表 場 所 |
| 第24回内藤コンファレンス   | 2009年6月23日   | 札幌市     |

| 発表者名   | 発表標 題  |         |
|--|--|---------|
| Semi K, Namihira M, Kohyama J, Sanosaka T, Nakashima K | Committed neuronal precursors confer astrocyte-differentiation potential on neural stem cells through Notch-signal mediated DNA demethylation during mouse brain development |         |
| 学 会 等 名  | 発表年月日  | 発 表 場 所 |
| 第24回内藤コンファレンス  | 2009年6月23日   | 札幌市     |

| 発表者名  | 発表標 題  |                  |
|---|--|------------------|
| Kohyama J, Tsujimura K, Kirikae I, Abematsu M, Takebayashi H, Nakashima K | REGULATION OF NEURAL CELL DIFFERENTIATION PLASTICITY IN ADULT CENTRAL NERVOUS SYSTEM |                  |
| 学会等名  | 発表年月日  | 発表場所             |
| ISSCR 7th Annual Meeting  | 2009年7月8日  | Barcelona, Spain |

| 発表者名   | 発表標 題  |                  |
|--|--|------------------|
| Sanosaka T, Namihira M, Kohyama J, Semi K, Benjamin D, Taga T, Nakashima K | COMMITTED NEURONAL PRECURSORS CONFER ASTROCYTE-DIFFERENTIATION POTENTIAL ON NEURAL STEM CELLS THROUGH NOTCH SIGNAL MEDIATED DNA DEMETHYLATION DURING MOUSE BRAIN DEVELOPMENT |                  |
| 学会等名   | 発表年月日  | 発表場所             |
| ISSCR 7th Annual Meeting   | 2009年7月8日  | Barcelona, Spain |

| 発表者名  | 発表標 題  |                  |
|---|--|------------------|
| Asano H, Namihira M, Kohyama J, Aonuma M, Sanosaka T, Nakashima K | RETINOIC ACID-INDUCED CHROMATIN REMODELING PROMOTES ASTROCYTE DIFFERENTIATION OF NEURAL STEM CELLS |                  |
| 学会等名  | 発表年月日  | 発表場所             |
| ISSCR 7th Annual Meeting  | 2009年7月8日  | Barcelona, Spain |

| 発表者名                                       | 発表標 題  |                  |
|--|--|------------------|
| Takizawa T, Taga T, Misteli T, Nakashima K | DYNAMIC CHANGES IN DNA METHYLATION AND SPATIAL POSITIONING OF AN ASTROCYTE SPECIFIC GENE,GFAP DURING ASTROCYTE DIFFERENTIATION |                  |
| 学会等名                                       | 発表年月日  | 発表場所             |
| ISSCR 7th Annual Meeting                   | 2009年7月8日  | Barcelona, Spain |

| 発表者名   | 発表標 題   |                 |
|--|---|-----------------|
| Nakashima K  | Epigenetic Regulations for Neural Cell Differentiation and Plasticity |                 |
| 学会等名   | 発表年月日   | 発表場所            |
| Lasker/IRRF Initiative for Innovation in Vision Research | 2009年7月13日  | Woods Hole, USA |

| 発表者名                       | 発表標 題   |      |
|----------------------------|---|------|
| 蟬克憲, 波平昌一, 神山淳, 佐野坂司, 中島欽一 | Sequential differentiation of neural stem cells into neuron first and the n astrocyte |      |
| 学会等名                       | 発表年月日   | 発表場所 |
| 第4回Notchシグナル研究会            | 2009年7月30日  | 三島市  |

| 発表者名  | 発表標 題  |              |
|---|--|--------------|
| Nakashima K                                   | Mechanism for sequential acquisition of differentiation potential of neural stem cells |              |
| 学会等名  | 発表年月日  | 発表場所         |
| The22th Biennial Meeting of the ISN/APSN 2009 | 2009年8月23日   | Busan, Korea |

| 発表者名                        | 発表標 題                                      |      |
|-----------------------------|--|------|
| 中島欽一                        | 胎仔期HDAC阻害剤暴露によるマウス脳内環境変化で誘発される成体期行動以上と原因解明 |      |
| 学会等名                        | 発表年月日                                      | 発表場所 |
| シンポジウム「脳を巡る環境-遺伝子相互作用の分子基盤」 | 2009年8月29日                                 | 東京都  |

| 発表者名   | 発表標 題                              |         |
|--|------------------------------------|---------|
| Sanosaka T, Namihira M,<br>Kohyama J, Semi K, Taga T,<br>Nakashima K | 神経幹細胞のアストロサイト分化能獲得を制御するエピジェネティクス機構 |         |
| 学 会 等 名  | 発表年月日                              | 発 表 場 所 |
| 第32回日本神経科学大会   | 2009年9月16日                         | 名古屋市    |

| 発表者名  | 発表標 題                          |         |
|---|--------------------------------|---------|
| あべ松昌彦, 辻村啓太, 山野真利子,<br>斉藤美知子, 河野憲二, 神山淳, 波<br>平昌一, 小宮節郎, 中島欽一 | 移植神経幹細胞のエピジェネティック制御による損傷脊髄再生治療 |         |
| 学 会 等 名   | 発表年月日                          | 発 表 場 所 |
| 第32回日本神経科学大会  | 2009年9月16日                     | 名古屋市    |

| 発表者名         | 発表標 題               |         |
|--------------|---------------------|---------|
| Nakashima K  | 脊髄損傷に対するエピジェネティック治療 |         |
| 学 会 等 名      | 発表年月日               | 発 表 場 所 |
| 第32回日本神経科学大会 | 2009年9月16日          | 名古屋市    |

| 発表者名                       | 発表標 題                       |         |
|----------------------------|-----------------------------|---------|
| 高木美智, 笹岡寛敏, 滝沢琢己, 中<br>島欽一 | ニューロン活動依存的に発現する遺伝子の核内空間配置解析 |         |
| 学 会 等 名                    | 発表年月日                       | 発 表 場 所 |
| 第82回日本生化学会大会               | 2009年10月23日                 | 神戸市     |

| 発表者名                      | 発表標 題                          |         |
|---------------------------|--------------------------------|---------|
| 笹岡寛敏, 滝沢琢己, 木村宏, 中島<br>欽一 | ニューロンでの遺伝子発現におけるエピジェネティック修飾の解析 |         |
| 学 会 等 名                   | 発表年月日                          | 発 表 場 所 |
| 第82回日本生化学会大会              | 2009年10月23日                    | 神戸市     |

| 発表者名   | 発表標 題  |         |
|--|--|---------|
| Takizawa T, Sasaoka H, Takagi M,<br>Kimura H, Nakashima K                    | The spatio-temporal regulation of activity-dependent genes in post-mitotic neurons |         |
| 学 会 等 名  | 発表年月日  | 発 表 場 所 |
| The 4th International Workshop on Cell Regulations<br>in Division and Arrest | 2009年11月29日  | 沖縄      |

| 発表者名                                       | 発表標 題   |         |
|--|---|---------|
| Nakashima K                                | Mechanism in sequential differentiation of neural stem cells mediated by neuron-stem cell interaction |         |
| 学 会 等 名                                    | 発表年月日   | 発 表 場 所 |
| The 1st International Global COE Symposium | 2009年12月7日  | 仙台      |

| 発表者名                                   | 発表標 題   |         |
|--|---|---------|
| 畑田出穂, 波平昌一, 森田純代, 堀<br>居拓郎, 木村美香, 中島欽一 | Astrocyte-specific genes are generally demethylated in neural precursor cells prior to astrocytic differentiation |         |
| 学 会 等 名                                | 発表年月日   | 発 表 場 所 |
| 第32回日本分子生物学会年会                         | 2009年12月9日  | 横浜市     |

|                                  |  |      |
|----------------------------------|--|------|
| 発表者名                             | 発表標 題                                    |      |
| 浅野弘嗣, 青沼真, 佐野坂司, 神山淳, 波平昌一, 中島欽一 | レチノイン酸誘導製ヒストンアセチル化による神経幹細胞のアストロサイト分化促進機構 |      |
| 学会等名                             | 発表年月日                                    | 発表場所 |
| 第32回日本分子生物学会年会                   | 2009年12月9日                               | 横浜市  |

|                             |   |      |
|-----------------------------|---|------|
| 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 | Analysis of DNA methylation-independent regulatory mechanisms of astrocyte specific gene expression |      |
| 学会等名                        | 発表年月日   | 発表場所 |
| 第32回日本分子生物学会年会              | 2009年12月9日  | 横浜市  |

|  |   |      |
|--|---|------|
| 発表者名   | 発表標 題   |      |
| Berry J, Tsujimura K, Abematsu M, Kohyama J, Nakashima K | The Role of Histone Acetylation on Cortical Development |      |
| 学会等名   | 発表年月日   | 発表場所 |
| 第32回日本分子生物学会年会   | 2009年12月9日  | 横浜市  |

|                             |  |      |
|-----------------------------|--|------|
| 発表者名                        | 発表標 題  |      |
| 佐野坂司, 大伏浩規, 神山淳, 滝沢琢己, 中島欽一 | A source of astrocyte-inducing cytokines in the developing mouse brain |      |
| 学会等名                        | 発表年月日  | 発表場所 |
| 第32回日本分子生物学会年会              | 2009年12月9日   | 横浜市  |

|                       |   |      |
|-----------------------|---|------|
| 発表者名                  | 発表標 題   |      |
| 笹岡寛敏, 滝沢琢己, 木村宏, 中島欽一 | Analysis of chromatin modifications and transcriptional regulations of activity-dependent genes in post-mitotic neurons |      |
| 学会等名                  | 発表年月日   | 発表場所 |
| 第32回日本分子生物学会年会        | 2009年12月9日  | 横浜市  |

|                        |                             |      |
|------------------------|-----------------------------|------|
| 発表者名                   | 発表標 題                       |      |
| 高木美智, 滝沢琢己, 笹岡寛敏, 中島欽一 | ニューロン活動依存的に発現する遺伝子の核内空間配置解析 |      |
| 学会等名                   | 発表年月日                       | 発表場所 |
| 第32回日本分子生物学会年会         | 2009年12月9日                  | 横浜市  |

|                  |                          |      |
|------------------|--------------------------|------|
| 発表者名             | 発表標 題                    |      |
| 辻村啓太, 鈴木暁也, 中島欽一 | 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4回神経発生討論会       | 2010年3月19日               | 岡崎   |

〔図 書〕 計 ( 2 ) 件

|  |          |          |  |
|--|----------|----------|--|
| 著者名                                    | 出版社      |          |  |
| Juliandi B, Abematsu M, Nakashima K    | Elsevier |          |  |
| 書名                                     | 発行年      | 総ページ数    |  |
| The new molecular and medical genetics | 2010     | In press |  |

|   |                                   |      |       |
|---|-----------------------------------|------|-------|
| 著者名   | 出版社                               |      |       |
| Suzuki A, Raya A, Kawakami Y,<br>Morita M, Matsui T, Nakashima<br>K, Gage FH, Rodriguez-Esteban C,<br>Izpisua Belmonte JC | Humana Press                      |      |       |
|   | 書名                                | 発行年  | 総ページ数 |
|   | Regulatory networks in stem cells | 2009 | 21    |

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。

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