

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 特定領域研究 4. 研究期間 平成20年度～平成21年度
5. 課題番号 20022027
6. 研究課題名 発生段階依存的な神経幹細胞の性質変換を誘導する分子メカニズムの解明

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 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
	フリガナ		
	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。

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。しかし神経幹細胞は始から多分化能を有しているわけではなく、まず胎生中期にニューロンへのみの分化能を獲得し、胎生後期にニューロン機能を支持するグリア細胞（アストロサイト及びオリゴデンドロサイト）への分化能を獲得し多分化能を持った神経幹細胞として成熟する。近年「細胞外シグナル」とエピジェネティックなゲノム修飾などを含む「細胞内在性プログラム」の双方が神経幹細胞の分化制御に重要であることが明らかになりつつある。研究代表者らは胎生中期から後期にかけてアストロサイト特異的遺伝子群が脱メチル化を受けることで神経幹細胞はアストロサイトへの分化能を獲得し、LIFなどのサイトカインシグナルを受けとることでアストロサイトへの分化が誘導されることを明らかにしていた。しかしこの脱メチル化を誘導するメカニズムについては不明であった。本研究課題ではこの問題に取り組み以下のような結果を得た。1) 発生過程で先に産生されたニューロン及びニューロン前駆細胞は多機能性膜タンパク質であるNotchのリガンドを発現しており、残存している神経幹細胞のNotchを活性化することでアストロサイト特異的遺伝子の脱メチル化を誘導する。2) このプロセスはNotch活性化によって誘導された転写因子NFIAがアストロサイト特異的遺伝子プロモーター領域に結合し、それによって維持型DNAメチル化酵素DNMT1のプロモーター領域への会合が阻害され、結果としてDNA複製（細胞増殖）に依存した受動的脱メチル化が引き起こされるというメカニズムによって進行する。現在さらにこのDNMT1の解離メカニズムについて解析を行っている。

10. キーワード

- | | | |
|--------------|---------------|-----------|
| (1) 神経幹細胞 | (2) エピジェネティクス | (3) 多分化能 |
| (4) DNA脱メチル化 | (5) アストロサイト | (6) Notch |
| (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		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		In press	

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	2009	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	2009	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	2009	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, Kohyama J, Semi K, Taga T, 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, 斉藤美知子, 河野憲二, 神山淳, 波 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 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 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, 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 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 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	In press	

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

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。

--