

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 研究活動スタート支援 4. 研究期間 平成21年度～平成22年度
5. 課題番号 2 1 8 0 0 0 3 2
6. 研究課題名 神経幹細胞の性質変化におけるDNA二重鎖切断機構の役割

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
4 0 3 6 0 6 4 8	むとう 武藤 てつじ 哲司	バイオサイエンス研究科	研究員

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。

神経幹細胞における多分化能、特にアストロサイト分化能獲得時の関連遺伝子制御領域のゲノム脱メチル化機構のメカニズムを検証する過程において、昨年度はDNA障害を引き起こす可能性のある複数の要素を検証した。アストロサイト分化能に影響を与えるDNA障害に関連した現象はいくつか見いだしたものの、脱メチル化と平行して起こるものは観察されなかった。一方、解析の過程で、酸素濃度を低くした場合にアストロサイト分化能とゲノム脱メチル化が亢進することを発見した。当初、高濃度酸素下で過剰な活性酸素産生により、引き起こされたDNA障害が脱メチル化を促進すると考えていたため、この現象は予想とは反対であった。しかしあえて、より詳細に解析する過程でさらに、胎生後期（胎生15日）のマウス脳から分離した神経幹細胞は、それよりも早い段階（胎生11日）で分離し、相当日数（4日間）をin vitroで培養した神経幹細胞よりも実はアストロサイトへの分化能が高く、加えて、実際に胎児期の脳組織がマイルドな低酸素環境下にあることを見いだした。さらに実験を行った結果、こうした低酸素環境下においてはHIF1αとNotchシグナルの相乗的な作用により、アストロサイト関連遺伝子制御領域の脱メチル化が引き起こされることが明らかとなった。また、大気中の酸素濃度を上げて胎生中期より妊娠マウスを飼育した場合に、出産直前の胎児脳において、アストロサイト産生の大幅な遅れが観察された。呼吸器の未熟なヒトの未熟児は、一定期間高酸素環境下で保育されるが、長期間の過剰な酸素投与はDNAのメチル化を介した神経幹細胞の分化能に影響を与え得る事が示唆された。以上の結果は論文にまとめ、国際誌への投稿準備を進めている。

10. キーワード

- | | | | |
|-------------|---------------|----------|--|
| (1) 神経幹細胞 | (2) 多能性 | (3) 分化 | |
| (4) NP95 | (5) DNA修復 | (6) 神経細胞 | |
| (7) アストロサイト | (8) エピジェネティクス | | |

（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（ 1 ）件 うち査読付論文 計（ 1 ）件

著者名	論文標題			
Choi, J. W., Herr, D. R., Noguchi, K., Yung, Y. C., Lee, C. W., Mutoh, T., Lin, M. E., Teo, S. T., Park, K. E., Mosley, A. N. and Chun, J.	LPA receptors: subtypes and biological actions			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Annu Rev Pharmacol Toxicol	有	50	2010	157-186

〔学会発表〕 計（ 2 ）件 うち招待講演 計（ 0 ）件

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	
Society for Neuroscience, 40th Annual Meeting	2010. 11. 13	San Diego, CA, USA	

発表者名	発表標題		
Rivera RR, Mutoh T, Lin ME, Herr DR, Lee CW and Chun J	Evidence for an LPA (lysophosphatidic acid) gradient influencing neuronal migration in the embryonic cerebral cortex.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
Society for Neuroscience, 40th Annual Meeting	2010. 11. 16	San Diego, CA, USA	

〔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。

--