

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 若手研究（スタートアップ） 4. 研究期間 平成21年度～平成22年度
5. 課題番号 21800032
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
40360648	フリガナ ムトウ テツジ 武藤 哲司	バイオサイエンス研究科	国際リサーチフェロー

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。

DNA修復機構がDNA脱メチル化を介した神経幹細胞の成熟にどのように関わるかを解析する為、当該年度においては以下の二つの視点から考察を行った。まず、1) DNA障害が、GFAPプロモーターのDNA脱メチル化に起因する、神経幹細胞のアストロサイト分化に影響するかどうかについて、MMSの添加を始めとしたDNA障害の惹起により、アストロサイト分化誘導の促進が確認された。しかしGFAPプロモーターのCpG脱メチル化については、コントロールとの差が検出出来なかった。実験条件の検討と解析を引き続き行っている。次に、2) DNAメチル化とDNA修復に重要な、NP95の神経系における分布とアストロサイト分化に与える影響の解析においては発生中の神経組織におけるNP95と各種分化マーカーの免疫組織化学解析により、NP95は多能性が維持されている神経幹細胞において高発現しており、またDNA二重鎖切断の指標の一つであるγH2AX陽性領域とも重なることが明らかとなった。平行してNP95ノックアウトES細胞の神経細胞への分化実験を行った結果、NP95ノックアウトES細胞は、DNAメチル化維持機構での共役分子とされるDnmt1のノックアウト細胞とは異なり、神経幹細胞への分化転換は細胞死を起こすことなく進行した。さらに神経細胞、アストロサイトへの分化も確認されたが、様々な細胞種の量比や、出現するタイミングについては対照ES細胞との相違が確認されている。コンディショナルノックアウトマウスを用いた神経幹細胞の解析においても表現型の解析を行っており、神経幹細胞の維持と分化にNP95の機能が重要であることが示唆されるデータが得られている。神経幹細胞を用いた再生医療において、幹細胞の性質を制御するメカニズムにおいては多くが解明されておらず、分化転換や癌化などの危険性も未知数である。神経幹細胞における、DNA修復機構・エピジェネティクスメカニズム制御とNP95の関与を軸とした研究はこうした局面において、基礎的で重要な情報を提供する。

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21年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（ 1 ）件 うち査読付論文 計（ 0 ）件

著 者 名	論 文 標 題				
Noguchi K, Herr D, Mutoh T, and Chun J.	Lysophosphatidic acid (LPA) receptors				
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁	
Current Opinion in Pharmacology	無	1	2009	15-23	

著 者 名	論 文 標 題				
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁	

著 者 名	論 文 標 題				
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁	

〔学会発表〕 計（ 1 ）件 うち招待講演 計（ 0 ）件

発 表 者 名	発 表 標 題		
Tetsuji Mutoh, Richard R. Rivera, Mu-En Lin, Deron R. Herr, Chang-Wook Lee, and Jerold Chun.	Evidence for an LPA signaling gradient influencing neuronal migration in the embryonic cerebral cortex.		
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	2009/12/9	パシフィコ横浜	

〔図 書〕 計（ 1 ）件

著 者 名	出 版 社		
Mutoh T and Chun J*	Springer Press.		
書 名	発 行 年	総ページ数	
Lysophosphatidic acid and Sphingosine 1-phosphate activation of G P rotein-coupled receptors, THE HANDBOOK OF CELL SIGNALING	2009	9	

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。