

平成23年度科学研究費助成事業（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
- 特別研究員奨励費
4. 研究期間
- 平成23年度～平成24年度
5. 課題番号
- 23・9295
6. 研究課題名
- 抗てんかん薬胎生期暴露による神経幹細胞制御異常と成体マウス行動異常の関連解析
7. 研究代表者

| 研究者番号 |  |  |  |  |  |  |  | 研究代表者名  |     | 所属部局名       |  | 職名            |
|-------|--|--|--|--|--|--|--|---------|-----|-------------|--|---------------|
|       |  |  |  |  |  |  |  | ジュリアンディ | ベリー | バイオサイエンス研究科 |  | 特別研究員<br>(PD) |
|       |  |  |  |  |  |  |  | ジュリアンディ | ベリー |             |  |               |

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

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。

本研究の目的は、（１）バルプロ酸によるヒストン脱アセチル化酵素阻害が胎生期神経幹細胞に与える影響の解明、（２）胎生期から成体期の長期に渡る同阻害影響の解明、（３）同阻害影響を回復・最小化する方策の確立の３点である。これら目的を達成する為、申請者は、神経産生が顕著な時期において妊娠マウスにバルプロ酸を経口投与した。その結果、バルプロ酸投与により胎児の脳におけるヒストンアセチル化が増加した。また、バルプロ酸のアナログであるバルプロミド投与では、ヒストンアセチル化の増加は認められなかった。さらに、胎児における神経産生はバルプロ酸投与により亢進した。これは、成体海馬由来培養神経幹細胞において、神経細胞新生がヒストン脱アセチル化作用により引き起こされる事を示した過去の報告と整合性がある。また、この神経細胞新生の様式の大部分は、中間前駆細胞の形成が関与する神経幹細胞からの非直接的な神経細胞産生経路を介し、浅層神経細胞層厚の増加と深層神経細胞層厚の減少が観察された。さらに申請者は、マウス胚性幹細胞由来神経幹細胞を用いた浅層および深層神経細胞産生の評価モデルを確立し、*in vitro*においても同様に浅層神経細胞の産生量増加と深層神経細胞産生量の減少を確認した。加えて、胎児期のヒストン脱アセチル化酵素阻害により、海馬歯状回における成体脳神経細胞新生および神経細胞形態は異常を示し、胎児期バルプロ酸投与マウスにおける、後の記憶学習能力の低下の原因の一部だと考えられる。

10. キーワード

|               |                  |           |          |
|---------------|------------------|-----------|----------|
| (1) 神経幹細胞     | (2) ヒストン脱アセチル化酵素 | (3) バルプロ酸 | (4) 大脳発生 |
| (5) 成体脳神経細胞新生 | (6)              | (7)       | (8)      |

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。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。

＜区分＞①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。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。

|                          |         |  |   |       |  |  |  |         |  |  |
|--------------------------|---------|--|---|-------|--|--|--|---------|--|--|
| 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 |  |  |
|                          |         |  |   |       |  |  |  |         |  |  |
| 掲載論文の DOI（デジタルオブジェクト識別子） |         |  |   |       |  |  |  |         |  |  |
|                          |         |  |   |       |  |  |  |         |  |  |

〔学会発表〕計（ 3 ）件      うち招待講演    計（ 0 ）件

| 発 表 者 名                                                                               | 発 表 標 題                                                                                  |             |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--|
| <b>Juliandi B.</b> , Tanemura K,<br>Abematsu M, Igarashi K,<br>Kanno, J, Nakashima K. | Adult hippocampal neurogenesis is impaired after prenatal histone deacetylase-inhibition |             |  |
| 学 会 等 名                                                                               | 発表年月日                                                                                    | 発 表 場 所     |  |
| Abcam Neurogenesis 2011                                                               | 2011年6月3日                                                                                | Kobe, Japan |  |

| 発 表 者 名                                                      | 発 表 標 題                                                                                               |                 |  |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--|
| <b>Juliandi B.</b> , Abematsu M,<br>Sanosaka T, Nakashima K. | Induction of neurons for superficial cortical layers from mouse embryonic stem cells by valproic acid |                 |  |
| 学 会 等 名                                                      | 発表年月日                                                                                                 | 発 表 場 所         |  |
| The 8th IBRO World Congress of Neuroscience                  | 2011年7月15日                                                                                            | Florence, Italy |  |

| 発 表 者 名                                                                      | 発 表 標 題                                                                                               |                 |  |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--|
| <b>Juliandi B.</b> , Abematsu M,<br>Sanosaka T, Tsujimura K,<br>Nakashima K. | Induction of neurons for superficial cortical layers from mouse embryonic stem cells by valproic acid |                 |  |
| 学 会 等 名                                                                      | 発表年月日                                                                                                 | 発 表 場 所         |  |
| The 34th Annual Meeting of Molecular Biology Society of Japan                | 2011年12月13日                                                                                           | Yokohama, Japan |  |

〔図 書〕 計（ 0 ）件

| 著 者 名 | 出 版 社 |  |  |       |
|-------|-------|--|--|-------|
|       |       |  |  |       |
| 書 名   |       |  |  | 総ページ数 |
|       |       |  |  |       |

14. 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 |
|----------|-----|-----|-------------|-------|---------|
|          |     |     |             |       |         |
|          |     |     |             | 出願年月日 |         |
|          |     |     |             |       |         |

15. 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w e b ページがある場合は、U R Lを記載すること。

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