

平成 22 年 6 月 16 日現在

研究種目： 特定領域研究
 研究期間： 2005 ～ 2009
 課題番号： 17024051
 研究課題名（和文） 神経分化と可塑性の転写後レベルにおける調節メカニズム
 研究課題名（英文） Regulation of neuronal differentiation and plasticity at
 posttranscriptional level

研究代表者

岡野 栄之 (OKANO HIDEYUKI)
 慶應義塾大学・医学部・教授
 研究者番号： 60160694

研究成果の概要（和文）：神経分化のプロセスや成熟神経細胞の可塑性において、複数のタンパク質の発現タイミングを同期的に制御し、またその発現量を微調整するために、RNA 結合タンパク質が担う翻訳調節・mRNA 安定性制御など転写後調節が重要な働きをしていることが明らかになった。本研究において、Musashi や Hu、Hzf など神経系に発現する RNA 結合タンパク質の機能解析により、神経幹細胞から神経細胞への分化段階や成熟過程を転写後調節により制御する機構が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：Neural RNA binding proteins play important roles in the processes of brain development and maturation. Here we show that Hu, Hzf and Musashi control neuronal differentiation, RNA transport and neural stem cell maintenance, respectively, through the post-transcriptional regulation of messenger RNA in the embryonic and adult brain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	3,500,000	0	3,500,000
2006年度	3,600,000	0	3,600,000
2007年度	8,000,000	0	8,000,000
2008年度	7,900,000	0	7,900,000
2009年度	8,600,000	0	8,600,000
総計	31,600,000	0	31,600,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：分子・細胞神経科学 RNA 結合タンパク質 神経幹細胞 翻訳調節 神経分化 Hu Hzf Musashi

1. 研究開始当初の背景

Hu タンパク質は、神経細胞特異的な発現パターンを示す RNA 結合タンパク質で、ショウジョウバエの神経細胞の分化と維持に必須のタンパク質である ELAV と高い相同性があることから、哺乳類の神経系の発生および維持においても重要な機能を持つ

のではないかと考えられてきた。Hu タンパク質ファミリーは神経細胞特異的に発現する HuB HuC HuD およびユビキタスに発現する HuA からなる。三つの神経特異的 Hu タンパク質は極めて相同性の高いアミノ酸配列を共有することから同じ標的を制御していると考えられており、それらの発現は脊椎動物の神

経発生過程において、神経幹・前駆細胞が分裂を停止し神経細胞へ分化し始める初期の段階で上昇し、成熟神経細胞においても維持される (Okano HJ et al. *J Neurosci.* 1997)。我々はマウス胚への電気穿孔法による Hu 遺伝子の導入実験によって、生体内で Hu タンパク質が神経系の重要な分化促進因子として機能していることを示した (Akamatsu W et al. *PNAS* 1999)。これらの知見は Hu が神経分化に関わる複数の因子の時間的、空間的発現を統合的に調節している可能性を強く示唆しており、Hu タンパク質が結合する標的 mRNA およびタンパク質の同定、遺伝子改変動物を用いた解析により、Hu による神経分化促進機構の分子メカニズムが明らかになると期待された。



E14 マウス脊髄における Musashi, Huの発現

RNA 結合蛋白質の Musashi (Msi) は、ショウジョウバエの非対称性分裂制御因子として我々が同定し (Nakamura M et al. *Neuron* 1994)、さらに Msi が標的遺伝子である *ttk69* を翻訳レベルで抑制して神経系の細胞の運命を決定することを明らかにした (Okabe M et al. *Nature* 2001)。マウスにおいても相同性の高い Msi ファミリータンパク質が 2 つ (Msi1, Msi2) 同定され、神経幹細胞に強く発現することが明らかとなった (Sakakibara S et al. *J Neurosci* 1997)。マウス神経幹細胞において Msi1 は標的遺伝子 *m-numb* の翻訳抑制を介して、神経発生や分化を制御する Notch シグナルを促進的に調節し、神経細胞の分化抑制に関与する (Imai T et al. *Mol Cell Biol* 2001)。また Msi1 欠損マウスは上衣細胞付近の細胞の増殖異常による先天性水頭症を呈して生後数週間で死亡するが、ノックアウトマウス由来神経幹細胞の Neurosphere 形成能の解析より、神経幹細胞の維持のためには Msi1 だけでなく Msi2 も不可欠な役割を担っていることが明らかになった (Sakakibara S et al. *PNAS* 2002)。

小脳プルキンエ細胞におけるシナプス可塑性 (長期抑圧、Long Term Depression, LTD) には、イノシトール 3 リン酸受容体 1 型 (IP3R1) が重要な働きをしていることが知られており、しかも IP3R1 の mRNA がプルキンエ細胞の樹状突起に輸送されることが明らかになっている。しかしこの樹状突起への mRNA 局在化の分子機序は不明であった。我々は expression library screening によって IP3R1 mRNA の 3' UTR に

結合する因子を検索し、RNA 結合タンパク質 Hzf (hematopoietic zinc finger) を同定した。Hzf は 3 個の C2H2 型 Zinc-Finger motif を有するタンパク質で、中枢神経系においては IP₃R1 とほぼ同様に小脳プルキンエ細胞、海馬、大脳皮質ニューロンなどで強い発現が認められる。これまでに我々は、小脳プルキンエ細胞において Hzf が細胞質のみならず樹状突起にも局在していることを示しており、遺伝子改変動物を使った in vivo 解析により Hzf の脳における機能の詳細を明らかにできると考えた。

2. 研究の目的

発生過程において細胞分化に関わる多くのタンパク質の発現制御が転写後調節によって行われていることが明らかになってきた。さらには、神経系のシナプス可塑性においてシナプス領域における局所翻訳が重要な役割を果たすことが示唆されている。これらの現象において、RNA の非翻訳領域に含まれる制御配列の情報、ひいてはその配列に結合するタンパク質がそれぞれの遺伝子産物の生成・消去のタイミングや発現場所を調節していると考えられている。我々は、中枢神経系において強く発現する RNA 結合性タンパク質を基軸に神経発生の制御機構およびシナプス可塑性の遺伝子の転写後レベルでの調節機構の解析を行ってきた。本研究は、脊椎動物の神経発生過程において時間的、空間的に極めて限定された発現様式を示す RNA 結合タンパク質 Musashi、Hu の機能を解析することによって、神経の発生・分化における転写後発現調節機構の複雑なネットワークの一端を明らかにするとともに、小脳プルキンエ細胞における樹状突起への RNA の輸送に関わる RNA 結合タンパク質 Hzf による、RNA の樹状突起への輸送機構と局所における翻訳調節、長期抑圧現象、運動学習の制御機構を分子レベルで解明することを目的としている。

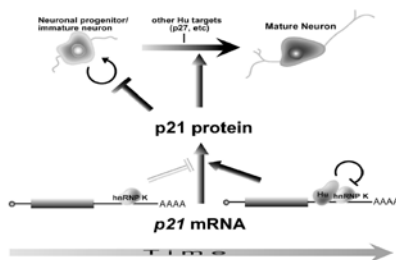
3. 研究の方法

RNA 結合蛋白質 Hu、Hzf および Musashi-1 について、神経幹・前駆細胞、成熟神経細胞における機能を分子・細胞・個体レベルで詳細に解析した。それぞれについて、プロテオミックスを用いた各 RNA 結合蛋白質を含む複合体の同定および結合タンパク質の探索、標的 RNA の同定を行った。また各 RNA 結合蛋白質の遺伝子ノックアウトマウスを作成し、それらの動物の形質解析を行うことにより、生体における機能を解析した。

4. 研究成果

神経分化過程において機能するさまざまな転写因子群やシグナルトランスダクション

関連因子、神経栄養因子受容体、細胞骨格タンパク質などのタンパク質の発現は緻密かつダイナミックに制御されている。各因子の発現の順番や発現量、さらにはそのON-OFFのタイミングまでもがきわめて厳密に規定されており、逆にその統制が少しでも乱れると分化のプロセスが止まって細胞死が起こり、神経細胞の数や脳の構築に異常をきたすことが知られている。この5年間に我々が行った研究により、極めて速いスピードで進行する神経分化のプロセスや成熟神経細胞の可塑性において、複数のタンパク質の発現タイミングを同期的に制御し、またその発現量を微調整するために、RNA結合タンパク質が担う翻訳調節・mRNA安定性制御など転写後調節が重要な働きをしていることが明らかになった。



Musashi や Hu、Hzf など翻訳調節を調節する RNA 結合タンパク質の機能の詳細が解明されることにより、神経幹細胞から神経細胞への分化段階や成熟過程を制御する分子機構が明らかになるだろう。

(1) Huタンパク質のin vitro, in vivoにおける機能解析

①Hu 結合因子の解析

Hu タンパク質と複合体を形成する因子の精製および質量分析による同定を試み、hnRNPK (RNA 結合タンパク質) および NF45 (RNA 結合タンパク質複合体サブユニット) が全長 Hu タンパク質と RNA 非依存的に直接結合することを明らかにした。hnRNPK は Hu に結合するのみならず、Hu の細胞周期抑制機能および神経分化促進機能の両方を量依存的に阻害することがわかった。さらに Hu の下流標的分子であり Hu によりタンパク質発現が促進されることが知られる CDK 抑制因子 p21CIP1 mRNA の翻訳に対しても、hnRNPK が抑制的に働くことが示された。より詳細な解析により hnRNPK が p21CIP1 mRNA 3' UTR 中の CU-rich 配列に特異的に結合することによって翻訳を制御することが明らかとなった。これらの結果は、神経幹・前駆細胞の分裂から神経分化へのスイッチングが、拮抗的に働く二つの RNA 結合タンパク質によって制御されていることを示している (Yano et al. *JBC* 2005)。Hu と複合体を形成するもう一つの因子である NF45 は、Double-strand

RNA 結合タンパク質 p110 (NF90) と結合することが報告されている。我々は生化学的手法を用いて Hu と NF45/p110 が細胞質において 3 者複合体を形成することを明らかにした。NF45、p110 とともに胎生期マウス脳の cortical plate において高発現し、ニューロンにおいて Hu と共局在すること、マウス胎児大脳皮質抽出液より免疫沈降により in vivo においても Hu/p110/NF45 複合体が形成されることが明らかになった。また、Hu と NF45/NF90 の共通標的と考えられる p21 mRNA に対する NF45/NF90 複合体の影響、および Hu との機能的相互関係を明らかにするためレポーターアッセイを用いて検討したところ、NF45/NF90 は p21 mRNA 3' UTR 依存的に翻訳を促進し、さらに Hu を共発現させることにより p21 の発現に対して共役的に働くことが示された。これらの研究結果により、Hu、hnRNPK、NF45/NF90 など複数の RNA 結合タンパク質が神経細胞において共通の標的 mRNA の発現に対し共役的もしくは拮抗的に働き、結果的にそれらの因子の機能的バランスが神経幹/前駆細胞の分裂・分化のスイッチングを制御していることが強く示唆された。

②HuD splice variant の機能解析

HuD には、3 つの RNA 認識領域 (RNA recognition motif: RRM) のうち、RRM2 と RRM3 の間で配列の異なる 3 種の splice variant (sv1, sv2, sv4) が存在する。初代神経上皮細胞を神経細胞へ分化誘導したところ、HuD-sv1, sv2 は常に発現していたのに対し、HuD-sv4 は分化誘導初期にのみ発現し、その後消失することがわかった。同細胞において HuD を過剰発現させたところ、HuD-sv1 は神経細胞への分化を誘導したのに対し、HuD-sv4 は殆ど誘導しなかった。また、細胞内局在の解析から HuD-sv1 は細胞質に存在するのに対し、HuD-sv2, HuD-sv4 は細胞質と核の両方に局在することがわかった。核移行シグナル(NLS)を付加した HuD-sv1 では神経突起伸長誘導活性が減弱し、核輸送シグナル(NES)を付加した HuD-sv4 は同活性が増強したことから、細胞質への局在が神経突起伸長誘導の重要な要素であることが示唆された。一方、N1E-115 細胞に対する細胞増殖抑制活性は HuD-sv2 および sv4 が sv1 より強かった (sv4 > sv2 > sv1)。以上の結果から、HuD-sv1, sv2 は常に発現して神経細胞の分化に寄与しているのに対し、HuD-sv4 は神経分化過程の限られた期間にのみ発現して増殖抑制に働いている可能性が示唆された (Hayashi et al. in preparation)。

③Hu 遺伝子ノックアウトマウスの解析

HuD のノックアウトマウスは胎生期に三叉神経の発達に異常が認められる上、成体マウスは失調様運動障害を呈し、野生型に比べ寿命が短いことが明らかとなった。また野生型

と比較してノックアウトマウス由来神経幹細胞は自己複製能の増強が見られ、逆に神経分化能が低下していることが明らかとなった。さらに BrdU/IdU 二重標識法によりマウス胎児大脳皮質における分裂細胞プロファイルを詳細に調べたところ、ノックアウトマウスにおいては分裂休止細胞の数が減少し、逆にゆっくりと分裂する細胞が増加しており、*in vivo* においても Hu が細胞周期を抑制し神経分化を促進する機能を持つことが示された (Akamatsu et al. *PNAS* 2005)。また HuD ノックアウトマウス神経系において Hu の標的の一つと考えられてきた GAP-43 mRNA の安定性が低下していることがわかり、GAP-43 mRNA が真の標的であることが示された (Bolognani et al. *Neurochem Res* 2007)。

一方、成熟神経細胞における Hu タンパク質の機能についてはこれまで詳細な研究が進んでおらず、我々は HuC ノックアウトマウスを用いて成体マウスにおける Hu の機能の解明を試みた。HuC ノックアウトマウスは正常に成長し、生後3ヶ月までは神経系に解剖学的異常は見られなかったが、生後7ヶ月において下肢運動機能の異常及び身体の震え、歩行障害など典型的な小脳失調症を呈することを見いだした。成体マウス小脳のプルキンエ細胞では HuC が発現しているが、HuB、HuD の発現は極めて低く、HuC が成体プルキンエ細胞において特異的な機能を担っていることが予想されていた。HuC ノックアウトマウスの小脳においてプルキンエ細胞の数や大きさ及び、その樹上突起に顕著な異常は見られなかったが、カルピンジン染色を行ったところ、プルキンエ細胞の軸索がビーズ状に肥大する形態異常が観察された上、プルキンエ細胞から小脳核に投射された軸索の数が顕著に減少していることがわかった。これらの異常は生後8週齢では見られないことから、成体小脳において遅延性に軸索変性が起こったと考えられる。電子顕微鏡による詳細な形態解析を行った結果、顆粒細胞層ではビーズ状に肥大した軸索にミトコンドリアが貯留している様子が観察された。またプルキンエ細胞樹状突起を観察したところ、ノックアウトでは滑面小胞が異常に集積している様子が観察された。さらに成体プルキンエ細胞における HuC の機能について、その分子機序を明らかにするために RIP-Chip 法を用いて、HuC に特異的に結合する RNA の探索を行い成体小脳における標的候補因子を複数同定した。以上の結果は HuC がプルキンエ細胞の軸索の機能維持において、極めて重要な機能を持つことを強く示唆しており、本マウスの詳細な解析は遅発性小脳変性疾患の発生機序を

考える上でも重要なモデルとなる可能性があると考えられる。

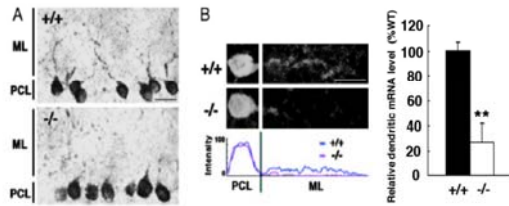
(2) Hzf の同定と機能解析

小脳プルキンエ細胞におけるシナプス可塑性 (長期抑圧、Long Term Depression, LTD) には、イノシトール 3 リン酸受容体 1 型 (IP3R1) が重要な働きをしていることが知られており、しかも IP3R1 の mRNA がプルキンエ細胞の樹状突起に輸送されることが明らかになっている。しかしこの樹状突起への mRNA 局在化の分子機序は不明であった。我々は expression library screening によって IP3R1 mRNA の 3' UTR に結合する因子を検索し、RNA 結合タンパク質 Hzf (hematopoietic zinc finger) を同定した。Hzf は 3 個の C2H2 型 Zinc-Finger motif を有するタンパク質で、中枢神経系においては IP₃R1 とほぼ同様に小脳プルキンエ細胞、海馬、大脳皮質ニューロンなどで強い発現が認められる。小脳プルキンエ細胞においては、Hzf が細胞質のみならず樹状突起にも局在していることが明らかとなっている。さらに、Hzf 遺伝子ノックアウトマウスを解析した結果、ホモ接合体において振戦、姿勢異常をはじめとした特徴的な小脳失調様の神経症状を認めた。このマウスの中枢神経系における IP3R1 の発現挙動を調べたところ、小脳プルキンエ細胞の樹状突起に局在する IP₃R1 mRNA が著しく減少していることが明らかになった。さらに Hzf が刺激依存的な IP3R1 mRNA の翻訳調節に関わっていることを強く示唆する知見を得た (Iijima et al. *PNAS* 2005)。Hzf ノックアウトマウスに見られる運動異常等についてより詳細な行動解析を行った結果、自発運動の低下、姿勢維持異常、回転棒試験における運動異常が認められた。Wire-hanging test の結果はほぼ正常であったことから、Hzf ノックアウトマウスに認められる運動異常は筋力の低下によるのではなく、中枢神経系の障害によるものであることが示された。また連合学習の一つである瞬目反射条件付けにおいても有意な異常が観察された。この結果は Hzf ノックアウトマウスが小脳依存的運動学習を担う神経回路のどこかに障害があることを示している。一方、Hzf は海馬 CA1, 2 領域の神経細胞にも発現していることが知られているが、Y-maze task など海馬依存的空間学習には異常が認められなかった。以上の結果から、Hzf が小脳依存的運動学習の形成過程に重要な働きを担っていることが明らかとなった (Iijima et al. *Neurosci Res* 2007)。

(3) Musashi の機能解析

① Musashi1 の生化学的解析

神経幹細胞および神経分化過程における Msi の機能の分子機構を明らかにするために、



Hzf KOマウスではブルキン細胞の樹状突起においてIP,RI mRNA量が減少している

プロテオミックスを用いて Msi1 に結合するタンパク質を探索し、翻訳開始因子の一つ PABP (Poly (A)-binding Protein) に結合することを示した。Musashi1 は標的 mRNA の 5' -Cap に形成される基本翻訳因子複合体の key molecule である eIF4G の機能を部分阻害し、自らの RNA 結合ドメインにより特異的に結合した mRNA の翻訳を抑制する働きを有する。この翻訳抑制は、Musashi1 が eIF4G と競合して PABP に結合することにより起こることを明らかにした。また、この翻訳抑制では、80S ribosomal complex の形成が阻害されているが、48S pre-initiation ribosomal complex の形成は阻害されないことが明らかになった。Musashi1 による翻訳抑制は、基本翻訳因子の eIF4G, PABP を標的とするため、的確に制御される必要があるが、我々は翻訳抑制解除の分子機構が Protein Kinase C によるリン酸化に起因し、RNA 結合能の低下を招くことによって下流標的遺伝子の翻訳抑制をスイッチオフしていることを見出した。他の Musashi1 制御蛋白質を明らかにするために、行われた共沈降蛋白質同定の結果、RISC 複合体因子である Argonaut2 (Ago2) と Musashi1 は同一複合体に存在し、細胞内でも共局在していることが明らかとなり、Musashi1 による翻訳抑制は miRNA を介した経路も介している可能性が示唆された。

②Musashi2 遺伝子ノックアウトマウスの解析

Msi1 と相同性の高い配列を持つ Musashi2 (Msi2) の神経系における機能を明らかにするため Msi2 欠損マウスを作成し、解析を行った。Msi2 欠損マウスは有意な感覚神経障害を伴っており、組織学的解析の結果、背側神経節から脊髄への感覚神経細胞の線維が減少していることが明らかになった。標的 RNA のスクリーニングにより、Msi2 は Pleiotrophin (Ptn) mRNA の 3' 非翻訳領域に特異的に結合し、その発現を転写後レベルで促進することがわかった。そこで神経軸索進展促進作用を担う Ptn が Msi2 の下流調節因子であることを確認するため、背側神経節細胞の初代培養系を用いて解析した結果、遺伝子欠損マウス由来細胞では軸索進展作用が低下していること、電気穿孔法にて Msi2 を強制発現すると軸索進展能が回復すること、そして Ptn に対する siRNA の導入によって Msi2 に

よる機能回復が再び失われることが明らかになった。また、Ptn 遺伝子欠損マウスにおいても類似の症状が観察された。一方、障害後の末梢神経では Ptn の発現が上昇し機能回復を促進することが知られていることから、野生型および Msi2 の遺伝子欠損マウスにおいて障害後の Ptn の発現量の変化と機能回復の程度を比較解析した。その結果、Msi2 の遺伝子欠損マウスでは野生型と比べて Ptn の上昇が小さく、機能回復も有意に遅延していた。以上のことから、Msi2 および Ptn が感覚神経のネットワーク形成および末梢神経障害後の回復過程に重要な役割を果たしていることが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

1. Oki K, Kaneko N, Kanki H, Imai T, Suzuki N, Sawamoto K, **Okano H**. Musashi1 as a marker of reactive astrocytes after transient focal brain ischemia. *Neurosci. Res.* Apr;66(4): 390-5. Epub 2009 Dec 28. 査読あり
2. Susaki K, Kaneko J, Yamano Y, Nakamura K, Inami W, Yoshikawa T, Ozawa Y, Shibata S, Matsuzaki O, **Okano H**, Chiba C, Musashi-1, an RNA-binding protein, is indispensable for survival of photoreceptors. *Experimental eye research* 88, 347-55, 2009. 査読あり
3. Kawahara H, Imai T, Imataka H, **Okano H**. Neural RNA-binding protein Musashi1 Inhibits Translation Initiation by Competing with eIF4G for PABP. *J. Cell Biol.* 181: 639-653, 2008. 査読あり
4. Kawagishi H, Wakoh T, Uno H, Maruyama M, Moriya A, Morikawa S, **Okano H**, Sherr CJ, Takagi M, Sugimoto M, Hzf regulates adipogenesis through translational control of C/EBPalpha. *The EMBO journal* 27, 1481-90, 2008. 査読あり
5. Naka H, Nakamura S, Shimazaki T, **Okano H**. Requirement for COUP-TFI and II in the temporal specification of neural stem cells in CNS development. *Nature neuroscience* 11, 1014-23, 2008. 査読あり
6. Kawahara H, Yano M, Imai T, Akamatsu W, **Okano HJ**, **Okano H**, Kawahara H, Yano M, Imai T, Akamatsu W, Okano HJ, Okano H Kerala, India, 2008. 査読あり
7. Nakano A, Kanemura Y, Mori K, Kodama E, Yamamoto A, Sakamoto H, Nakamura Y, **Okano H**, Yamasaki M, Arita N.: Expression of neural RNA binding protein, Musashi1 in pediatric brain tumors. *Pediatric Neurosurgery*, 43: 279-283, 2007. 査読あり
8. Bolognani F, Tanner DC, Nixon S, **Okano HJ**, **Okano H**, Perrone-Bizzozero NI.: Coordinated Expression of HuD and GAP-43 in Hippocampal Dentate Granule Cells During Developmental and Adult Plasticity. *Neurochem Res.* 32: 2142-2151, 2007. 査読あり
9. Iijima T, Ogura H, Takatsuki K, Shigenori Kawahara S, Wakabayashi K, Nakayama D, Fujioka M, Kimura Y, Bernstein A, **Okano HJ**, Kirino Y, **Okano H**. Impaired Motor Functions in Mice Lacking the RNA-binding Protein Hzf. *Neurosci Res* 58: 183-189, 2007. 査読あり
10. Watanabe K, Kondo K, Takeuchi N, **Okano H**, Yamasoba T: Musashi-1 expression in postnatal mouse olfactory epithelium. *Neuroreport* 18: 641-644, 2007 査読あり

11. Sakaguchi M, Shingo T, Shimazaki T, Okano HJ, Shiwa M, Ishibashi S, Oguro H, Ninomiya M, Kadoya T, Horie H, Shibuya A, Mizusawa H, Poirier F, Nakauchi H, Sawamoto K, **Okano H.** A carbohydrate-binding protein, Galectin-1, promotes proliferation of adult neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.*: 103(18): 7112-7117, 2006. 査読あり
 12. Chan C, Moore BE, Cotman CW, **Okano H.**, Tavares R, Hovanesian V, Pinar H, Johanson CE, Svendsen CN and Stopa EG: Musashi1 antigen expression in human fetal germinal matrix development. *Exp Neurol.* 201: 515-518, 2006. 査読あり
 13. Yano M, **Okano HJ, Okano H.** Involvement of Hu and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in neuronal differentiation through p21 mRNA post-transcriptional regulation. *The Journal of biological chemistry* 280,12690-12699,2005. 査読あり
 14. Akamatsu W, Fujihara H, Mitsuhashi T, Yano M, Shibata S, Hayakawa Y, Okano HJ, Sakakibara S, Takano H, Takano T, Takahashi T, Noda T, **Okano H.** The RNA-binding protein HuD regulates neuronal cell identity and maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 4625-30, 2005. 査読あり
 15. **Okano H.** Kawahara H, Toriya M, Nakao K, Shibata S, Imai T, Function of RNA-binding protein Musashi-1 in stem cells. *Experimental cell research* 306, 349-56, 2005. 査読あり
 16. Iijima T, Imai T, Kimura Y, Bernstein A, **Okano HJ,** Yuzaki M, **Okano H.** Hzf protein regulates dendritic localization and BDNF-induced translation of type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptor mRNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 17190-5, 2005. 査読あり
- [学会発表] (計 9 件)
1. **Okano HJ.**: Roles of RNA Binding Protein Hu in Developing and Mature Neurons., 36th International Congress Of Physiological Sciences (IUPS2009) 2009.7.3, Kyoto, Japan
 2. **Okano H.**: Neural differentiation of pluripotent stem cells based therapy for spinal cord injury, the National Centre for Adult Stem Cell Research conference, Adult Stem Cells - Biology and Clinical Applications Meeting, 2008.11.27, Griffith University, Queensland, Australia
 3. **Okano H.**: Regeneration of the damaged CNS using stem cells, Neural Stem Cells & Regenerative Neuroscience Workshop, 2008.9.6, Scientia Building, UNSW, Sydney Australia
 4. **Okano H.**: Neural differentiation and cell therapy using pluripotent stem cells, 2nd Symposium on Brain and Mind Research in the Asia / Pacific (BMAP) 2008.9.3, the Matrix, Biopolis, Singapore.
 5. **Okano H.**: Strategies for the regeneration of damaged CNS, The 17th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience. 2008.6.3, Asilomar, CA, U.S.A.
 6. **Okano H.**: Neural differentiation of pluripotent stem cells based therapy for spinal cord injury, the National Centre for Adult Stem Cell Research conference, Adult Stem Cells - Biology and Clinical Applications Meeting, 2008.11.27, Griffith

- University, Queensland, Australia
7. **Okano, H.**: Molecular Identification of Neural Stem Cell Self-renewing Factor, 4th Annual Christopher Reeve "HOT TOPICS" IN STEM CELL BIOLOGY, Satellite Symposium at the 2007 Annual Meeting of the Society For Neuroscience, 2007.11.15, San Diego, USA.
8. **Okano, H.**: Neural Stem Cells: their involvement in adult neurogenesis and CNS-repair, 8th World Congress on Inflammation, 2007.6.16-20, Copenhagen, Denmark.
9. **Okano, H.**: Neural Stem Cells: their involvement in adult neurogenesis and CNS-repair, Stem Cells and CNS Regeneration (Symposium by biosymposia, Inc.), 2007.5.31-6.1, Boston, USA.

[図書] (計 1 件)

Kawahara, H., Yano, M., Imai, T., Akamatsu, W., **Okano, HJ.** & **Okano, H.** Functions of neural RNA-binding proteins Musashi and Hu in steml 2690-9 (2005) cells and neuronal differentiation. *RNA Binding Proteins in Development and Disease.* (Edited by Robert B. Denman), Research Signpost, Kerala, India 107-121, 2008. 総ページ数 15

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 神経損傷治療剤及び神経損傷治療方法
 発明者: 岡野栄之、他
 権利者 (出願人): 学校法人慶應義塾、国立大学法人京都大学
 種類: 特許権
 番号: 特願 2008-058447
 出願年月日: 2008.3.7
 国内外の別: 国内

名称: 脊髄損傷治療薬剤

発明者: 岡野栄之、他
 権利者 (出願人): 学校法人慶應義塾、国立大学法人大阪大学、クリングルファーマ株式会社
 種類: 特許権
 番号: PCT/JP2007/053804
 出願年月日: 2008.2.8
 国内外の別: 国外

○取得状況 (計 1 件)

名称: 神経幹細胞の増殖抑制剤
 発明者: 岡野栄之、他
 学校法人慶應義塾、独立行政法人産業技術総合研究所
 種類: 特許権
 番号: 7662385
 取得年月日: 2010.2.16
 国内外の別: 国外

[その他]

ホームページ等

<http://www.okano-lab.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡野 栄之 (OKANO HIDEYUKI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号: 60160694

(2) 研究分担者

岡野 ジェイムス洋尚 (OKANO JAMES

HIROTAKA)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号: 90338020

(3) 連携研究者

該当なし