

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03138

研究課題名(和文) ノンコーディングRNA獲得による霊長類脳エピゲノム成立機構の実験的解明

研究課題名(英文) Experimental approach to understand the mechanism mediating epigenome formation in the primate brain by the evolutionary acquisition of non-coding RNAs

研究代表者

今村 拓也 (IMAMURA, TAKUYA)

広島大学・統合生命科学研究科(理)・教授

研究者番号：90390682

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、ヒト・非ヒト霊長類・マウスを分ける遺伝子発現制御機構に着目し、種に固有の臓器表現型をもたらす細胞の機能エピゲノムの違いと、それを基礎とした細胞同士の時空間相互作用の違いを、霊長類iPS細胞・脳オルガノイド・マウス個体の高度利用により定量的に解析した。神経幹細胞に着目した成果として、多数の動物種特異的なノンコーディングRNA(pancRNA)が遺伝子活性化に関わることを明らかにした。これらのうち、多くのヒト特異的pancRNA制御下遺伝子が細胞の増殖に関連し、マウス個体への賦与した場合には、大脳の容積拡大に寄与できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、種を超えて高い相同性を示す分子の振る舞いを指標に、多細胞系の形成と機能化のロジックを解く研究が進められてきた。しかし、獣医学・畜産学領域ではさまざまな動物を取り扱うため、個体や臓器の高度な活用や疾病治療に向けては、種にしたがったロジックの違いをよく理解するための動物生命科学を発展させる必要がある。本研究により、種に固有の臓器形成メカニズムを司るネットワークモジュール群が明らかになりつつあり、今後は動物組織を適応・進化させる原動力を紐解くことで、疾病ゲノムから明らかにする従来型データ解析とは全く異なる礎とし、また、新しい実験動物提供等の応用基盤創出に繋げることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on the regulatory mechanisms that differentiate the gene expression patterns in primate and rodents, that possibly lead to the differential morphology and functions of organs depending on species through epigenetic mechanisms. Utilizing the neural stem cells, we identified a fraction of species specific promoter-associated non-coding RNAs (pancRNA) that can specifically upregulate the partner genes. Among them, most of the human-specific pancRNAs were related to the cell cycle progression, and the mimicking the human type expression in the fetal mouse neural stem cells by in utero electroporation frequently showed the enlargement of the neocortex.

研究分野：RNA生物学

キーワード：ノンコーディングRNA エピゲノム 霊長類 脳 動物種差

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の生命科学の発展により、発生過程や組織恒常性維持については老化を制御する、生物間で保存された現象に対する分子・遺伝子レベルの解明が大きく進展した。しかし、例えば、ブタの結腸は円錐型であるのに対し、ウシは円盤型であり、また、ヒト・マウスの胎盤は盤状であるのに対し、イヌ・ネコは帯状であり、ウマ・ブタは散在性を示すなど、表現型は種ごとに多岐にわたるが、その分子基盤解明は黎明期にあると言わざるをえない。ほ乳類において著しく発達した機能を支える脳の場合も同様であり、ヒトでは脳溝・脳回がある一方、マウスではいわゆる平滑脳という形態を示す。例えば、タンパク質をコードする遺伝子配列の類似性は、ヒトとマウスでは 85%、ヒトとチンパンジーでは 99%など、極めて高い相同性を示すものの、細胞機能や組織・臓器レベルの生体機能における種特異的な性質とは何であるのか、また、個体レベルにおける生物種間との差異は何であるのか、を説明できていない。これらの問いに解答するための、種特異的な制御機構の定性・定量化をもたらすインパクトは計り知れない。

遺伝子セットが進化的によく保存されているにも関わらず動物間で細胞・個体が様々な観点から異なる挙動を示す原因として、転写・翻訳・タンパク質の修飾や分解速度の違い、ncRNAの発現差などが考えられる。いずれのプロセスも転写がなければ成立せず、これまでの膨大な研究結果も機能性分子の調節には転写制御が大事な役割を果たすことを示している。「動物らしさ」を規定する遺伝子発現制御の基盤としては、種特異的エピゲノム修飾や、それを規定する遺伝子制御領域のゲノム配列特異性の存在が想定できるが、ここで大事なことは、ゲノムの 98%をも占める遺伝子外領域に目を向けることであると考えており、遺伝子転写の ON/OFF や程度を調節する ncRNA、さらにはその修飾規定の根源を成す遺伝子発現制御領域配列 (レトロトランスポゾン挿入部位や遺伝子自体の配置を含む) に着目することで、遺伝子の制御構造の特徴をよく捉えることが可能となり、種特異性のルール描出に資すると考えられる。

2. 研究の目的

本課題では、霊長類・齧歯類を分ける遺伝子発現制御機構に着目し、種に固有の臓器表現型をもたらす細胞の機能エピゲノムの違いと、それを基礎とした細胞同士の時空間相互作用の違いを、霊長類 iPS 細胞・脳オルガノイド・マウス個体の高度利用により定量的に解析することとした。特に、種特異的ノンコーディング RNA (ncRNA) と種に従って配置の異なるゲノム領域に着目し、それらの存在の有無が制御下遺伝子群にもたらすインパクトを包括的に定量化し、インパクトの大きいゲノムエレメントを複数選定する。さらに、ゲノム編集によるゲノムエレメント交換実験に向けて、観察される細胞の振る舞いの改変度を多階層に渡って定式化することを目指した。

3. 研究の方法

イルミナ社の HiSeq2500 と HiSeqX により、pancRNA と mRNA 発現情報を取得した。pancRNA がヒトにありマウスにない遺伝子として、MEIS1, UCP2, NRSN2, CD63 を選択し、ヒト神経幹細胞におけるノックダウン (KD) 実験と in utero エレクトロポレーションによるマウス脳への賦与実験を行った。

4. 研究成果

1. UCP2 はヒトとマウスの神経幹細胞 (NSCs) において発現量が大きく異なる

ヒトとマウスの NSCs において発現量が異なる遺伝子を調べるために、Florio et al. (2015) からの RNA-seq データを用いた。このデータセットは、マウス胎仔大脳において、DiI+, Prom1+, Tubb3-GFP- の細胞を apical radial glia (aRG), DiI+, Prom1-, Tubb3-GFP- の細胞を basal radial glia (bRG), DiI+, Tubb3-GFP+, Prom1- をニューロンとして選別されている。ヒトの胎児から単離した脳においても aRG と bRG は、上記マーカーで標識し、さらに G0 期に存在するニューロンと、S-G2-M 期の神経前駆細胞などを DNA 染色により蛍光標識で選別されている。

発現量が大きく異なる遺伝子上位 250 個のうち、Gene Ontology の Human Phenotype カテゴリーに含まれ、代謝に関わっている遺伝子は計 18 遺伝子あった。ヒトとマウスを比較したときに、ヒト NSCs で発現量が多い遺伝子が 11、マウス NSCs で発現量が多い遺伝子が 7 であっ

た。この代謝関連遺伝子の中で、抗酸化応答に働くと考えられる UCP2 に着目した。UCP2 の発現量はヒトの神経幹細胞(aRG)で 396.7 ± 12.75 (TPM) (n=4) であり、マウスの神経幹細胞(aRG)では 10.62 ± 1.21 (TPM) (n=4) であった。つまり、ヒトではマウスの約 40 倍の発現量を示したことから、ヒト幹細胞において UCP2 が重要な機能を果たす可能性が想定できた。また、ヒトにおいて分化運命の決定前後で UCP2 の発現量が変化するかも調べた。その結果、ヒトのニューロンでの発現量は、 236.2 (TPM) (n=2) であり、これは神経幹細胞の発現量の 57.7% であった。このことから、ヒトにおいて UCP2 は幹細胞においてより多く発現していることも分かった。一方、マウスでの UCP2 のニューロンでの発現量は 28.61 ± 1.25 (TPM) (n=4) であり、これは神経幹細胞の約 3 倍の増加であった。ヒトとマウスで幹細胞期とニューロンでの発現様式が異なっていたことから、ヒトとマウスでそれぞれ異なる制御メカニズムが存在すると考えられた。

2. UCP2 の KD は神経幹細胞において細胞増殖を減少させる

ヒト iPS 細胞由来のヒト神経幹細胞である AF22 を用い、UCP2 が神経幹細胞の振る舞いに与える影響について検証した。そのために、shRNA による UCP2 の KD を行い、EdU の取り込み実験によって細胞増殖率を評価した。shRNA による UCP2 の発現変化は qRT-PCR によって評価した。その結果、UCP2-sh1 で $95.4 \pm 0.25\%$ 発現量が低下し、UCP2-sh2 では $79.9 \pm 4.70\%$ 発現量が低下した。つまり、UCP2_sh1 では細胞増殖が約 44% 減少し、UCP2_sh2 では約 55% 減少したことになる (n=6: 図 1)。統計処理の結果、UCP2 を KD することで細胞増殖が有意に減少したと結論付けた。以上のことから、UCP2 の発現は神経幹細胞の細胞増殖の亢進に関わっていると考えられた。

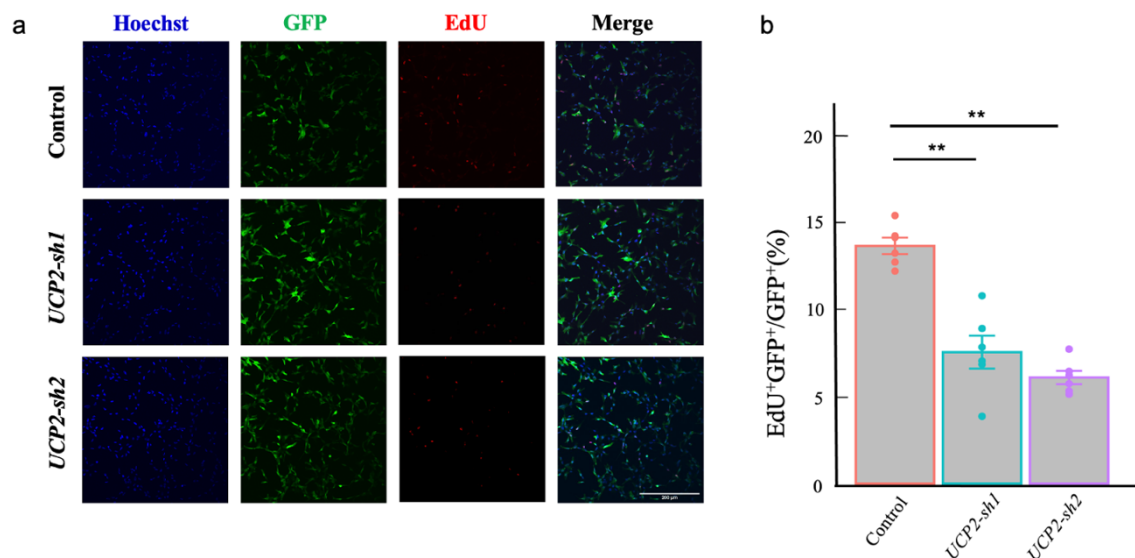


図1. UCP2KDによる細胞増殖率の変化

a) AF22における抗体免疫染色の結果。核をHoechstで染色。GFPはshベクターを含むウイルスが感染した細胞。EdUが増殖している細胞。(スケールバー: 200 μm)

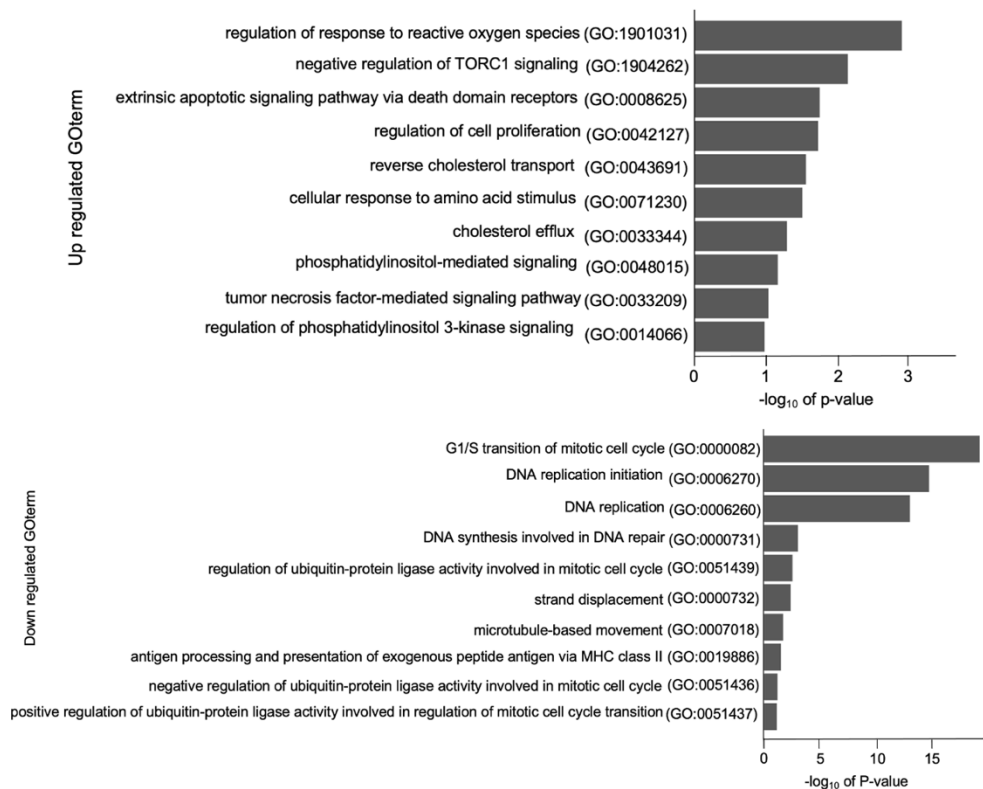
b) 細胞増殖率のグラフ。Controlは $13.6 \pm 0.43\%$ 、UCP2_sh1は $7.52 \pm 5.31\%$ 、UCP2_sh2は $6.07 \pm 0.88\%$ であった。n=6, *P<0.05, **P<0.01, テューキーの多群検定。エラーバーは標準誤差を示す。

3. 網羅的遺伝子発現データは UCP2 の細胞増殖能と細胞生存機能を支持する

UCP2 を KD した場合の遺伝子発現変化を見るために RNA-seq 解析を行った。q 値が 0.05 以下を示す発現変動遺伝子群について GO 解析を行った (n=4)。図 2 に示したように、UCP2 を KD することで発現量が上昇した遺伝子は、ROS 応答, TORC1 シグナルの負の制御, 細胞増殖制御, コレステロール逆輸送・流出やアミノ酸応答などに関連していた。実際に発現量が上昇した遺伝子をみてみると、ストレス応答に関わる Sestrin (SESN) 遺伝子ファミリー, 細胞死に関係する Fas cell surface death receptor (FAS) などがあつた。また、UCP2 の KD によって発現量が減少した遺伝子には、細胞周期の進行, DNA 複製に関わるものが多く挙げられた。実際に発現量が減少した遺伝子をみてみると、chromatin licensing and DNA replication factor

1 (CDT1), cell division and cycle associated 5 (CDCA5), DNA primase subunit 1 (PRIM1), cyclin dependent kinase inhibitor 3 (CDKN3) などがあった。これらのことから、UCP2 の KD によって細胞内シグナルに変化を介して細胞増殖が抑えられ、細胞死が亢進したと考えられた。

図2. RNA-seqデータのGOターム解析



UCP2 の KD によって発現量が増加した遺伝子の GOterm 解析結果。横軸は p 値の $-\log_{10}$ をとった値

4. UCP2 の発現はグルタミン代謝酵素の発現に影響を与える

UCP2 は代謝シフトを促す因子であると考えられている。がん細胞において UCP2 の下流には、解糖系の律速酵素である PFKFB2 の活性化経路が存在する。また、グルコース酸化の変化は、例えばグルタミンの代謝にも関連して影響を与える可能性が考えられる。しかし、RNA-seq 解析では、解糖系の代謝酵素の変化は上位に挙がってこなかった。そこで、神経幹細胞において UCP2 が解糖系酵素の発現に影響を与える可能性を検討するため、UCP2 を KD した AF22 における解糖系関連酵素の発現量を調べた。解糖系に関わる酵素として HK1, PFKFB2, LDHA, グルタミン代謝に関わる酵素として GLS, GLUD1 を調べた。この実験では、KD 効率が高い UCP2_{sh1} を用いてサンプルを作製した。その結果、コントロールでの発現量を 100%としたところ、HK1 では $103 \pm 12.5\%$ 、PFKFB2 では $120 \pm 16.9\%$ 、LDHA では $71.1 \pm 8.68\%$ 、GLS では $64.9 \pm 12.2\%$ 、GLUD1 は $88.1 \pm 9.36\%$ となった (n=3)。標準誤差が大きいが、LDHA と GLS は UCP2KD によって発現量が減少するという結果が得られた。この結果は、UCP2 を KD した AF22 の RNA-seq 解析データとも一致した。

5. ヒト特異的 pancrRNA を有する CD63 のマウス大脳への強制発現は容積増大をもたらす

図 1 に示したようなヒト iPS 細胞由来の神経幹細胞株 AF22 を用いた EdU の取り込み実験と active Caspase3 抗体染色は、UCP2 以外にも複数並行して進めており、MEIS1, NRSN2, CD63 についても、KD すると細胞増殖の有意な抑制と細胞死の増加傾向が認められた。反対に、子宮内エレクトロポレーションによるマウス胎仔脳への過剰発現から神経幹・前駆細胞の増加傾向が認められた。

例えば、エクソソーム膜で機能することが知られるヒト特異的 pancrRNA 駆動型遺伝子 CD63 について、マウス大脳発生中の神経幹細胞においてヒト型発現に改変すると、大脳新皮質の層構造のうち、深層ニューロン (Ctip2+) の数は変化させずに、浅層ニューロン (Satb2+) の数が増大し、さらに、マウスではみられないはずのしわの原基のような構造が、改変当時神経幹細胞だったニューロンにより構築された (図 3)。したがって、pancrRNA 獲得に伴うこれらの遺伝子

の発現量種差は、大脳神経幹細胞増殖変化を介して表現型の違いに寄与してきたことが強く示唆された。

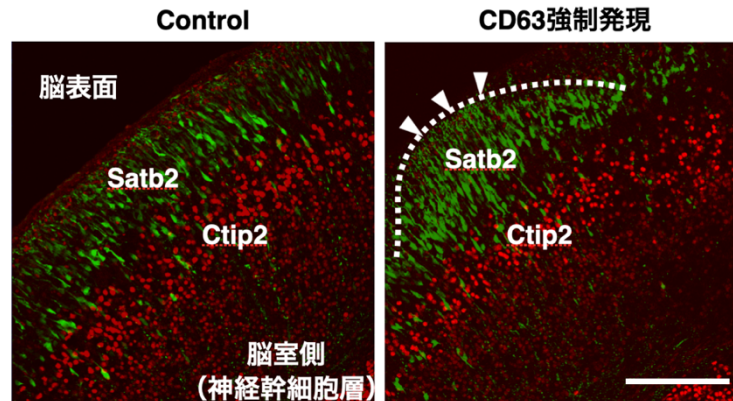


図3. マウス胎仔大脳におけるヒト型発現模倣の効果
マウス CD63 を胎生 13 日齢の大脳神経幹細胞に強制発現すると、大脳の浅層ニューロンの数が増大する。(スケールバー：200 μm)

図 1 に示したように、UCP2 を KD することで細胞増殖が抑えられた。UCP2 の発現は細胞内 ATP レベルを介した AMP-activated protein kinase (AMPK) 経路の変化によって細胞周期を回しうることが知られている。実際にがんにおいて、UCP2 の発現が AMPK 経路の活性を制御し、細胞増殖を促進するという結果が示されている。しかし、発生の過程においても UCP2 が細胞の増殖に機能するのかわかりませんでした。今回、図 2 の GO 解析の結果から、UCP2 の KD によって、例えば ROS の活性を抑える SESN 遺伝子ファミリーの発現などが上昇していたことは、正常な発生においても UCP2 依存性の AMPK 経路制御が機能していることを示唆している。この SESN は DNA 損傷応答を引き起こす p53 の下流に存在し、AMPK シグナルを正に制御することで、mTORC1 シグナルを抑制し、細胞増殖を抑えてしまう。実際、GO 解析から regulation of response to reactive oxygen species と negative regulation of TORC1 signaling に関する遺伝子がエンリッチしていたことから、UCP2 が存在しない場合には、AMPK 経路からの mTORC1 シグナル抑制と ROS 産生が共役して起こり、ヒト神経幹細胞の増殖が負に制御されてしまうのである。したがって、UCP2 はヒト神経幹細胞において解糖系を優位にすることでその増殖活性を維持することに機能していると考えられる。

図 2 から、UCP2 を KD するとコレステロールの取り込みに関わる遺伝子の発現が上昇し、神経幹細胞における UCP2 は脂肪酸代謝にも関係することが示唆された。神経幹細胞やがん細胞などの増殖が盛んな細胞では、グルコースだけではなく脂肪酸やグルタミンの代謝も盛んに行うことで、エネルギー産生や細胞内ホメオスタシス (酸化還元バランス) を維持している。UCP2 は飢餓時などにおいて、グルコース利用から脂肪酸の代謝を促進する働きがあり、UCP2 が脂肪酸のミトコンドリアへの取り込みを修飾する可能性も考えられる。これらのことから、UCP2 の機能を考えるにあたっては、解糖系と酸化的リン酸化のバランスに加えて脂質代謝まで広範にわたった代謝リプログラミングを考慮に入れた上で議論していかねばならないだろう。現在そのメカニズムを詳細化するために、脂質代謝の場合、SCARB1 遺伝子に着目している。この遺伝子は、コレステロールの取り込みを仲介するタンパク質であり、UCP2 を KD したときに発現量が減少した。現在、UCP2 を KD した効果が SCARB1 遺伝子の強制発現にレスキューできるかを評価すること計画しており、その他下流遺伝子の意義についても調べることで、代謝リプログラミングの分子実態が明らかになると考えている。

図 3 に示したように、ヒトにありマウスにない pancRNA をもつ遺伝子の発現をマウスにおいてヒト型に変換すると、神経幹細胞の増殖促進を介して、脳の体積が増大することを明らかにしつつある。現在機能解析に供与している遺伝子は、膜タンパク質、ミトコンドリアタンパク質、転写因子、細胞骨格関連分子と多岐に渡っており、マウスとヒトの脳機能を分ける要因は想像以上に多数の遺伝子の発現調節にあることが考えられる。また、種特異的ノンコーディング RNA の獲得は細胞の数だけではなく質 (より多様な細胞サブタイプの創出) にも影響を及ぼしている可能性も考えられる。今後はシングルセルレベルの解析を通して、脳の高次化を担う分子群の実態を明らかにしていくことで、マウスに簡便にヒト形質を賦与することが可能となり、創薬技術の飛躍的発展に資するものと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Takashi Yoshino, Takahiro Suzuki, Go Nagamatsu, Haruka Yabukami, Mika Ikegaya, Mami Kishima, Haruka Kita, Takuya Imamura, Kinichi Nakashima, Ryuichi Nishinakamura, Makoto Tachibana, Miki Inoue, Yuichi Shima, Ken-ichirou Morohashi, Katsuhiko Hayashi	4. 巻 373
2. 論文標題 Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 eabe0237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abe0237	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Boyang An, Tomonori Kameda, Takuya Imamura	4. 巻 65
2. 論文標題 The evolutionary acquisition and mode of functions of promoter-associated non-coding RNAs (pancRNAs) for mammalian development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Essays in Biochemistry	6. 最初と最後の頁 697 ~ 708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/EBC20200143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Tomonori Kameda, Hideyuki Nakashima, Takumi Takizawa, Fumihito Miura, Takashi Ito, Kinichi Nakashima, Takuya Imamura	4. 巻 67
2. 論文標題 Neuronal activation modulates enhancer activity of genes for excitatory synaptogenesis through de novo DNA methylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 369 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2021-106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sayako Katada, Jun Takouda, Takumi Nakagawa, Mizuki Honda, Katsuhide Igarashi, Takuya Imamura, Yasuyuki Ohkawa, Shoko Sato, Hitoshi Kurumizaka, Kinichi Nakashima	4. 巻 35
2. 論文標題 Neural stem/precursor cells dynamically change their epigenetic landscape to differentially respond to BMP signaling for fate switching during brain development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes and Development	6. 最初と最後の頁 1431 ~ 1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.348797.121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kana Ikegami, Teppei Goto, Sho Nakamura, Youki Watanabe, Arisa Sugimoto, Sutisa Majarune, Kei Horihata, Mayuko Nagae, Junko Tomikawa, Takuya Imamura, Makoto Sanbo, Masumi Hirabayashi, Naoko Inoue, Kei-ichiro Maeda, Hiroko Tsukamura, Yoshihisa Uenoyama	4. 巻 66
2. 論文標題 Conditional kisspeptin neuron-specific Kiss1 knockout with newly generated Kiss1-floxed and Kiss1-Cre mice replicates a hypogonadal phenotype of global Kiss1 knockout mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 359 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jun Takouda, Sayako Katada, Takuya Imamura, Tsukasa Sanosaka, Kinichi Nakashima	4. 巻 9
2. 論文標題 SoxE group transcription factor Sox8 promotes astrocytic differentiation of neural stem/precursor cells downstream of Nfia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacol Res Perspect	6. 最初と最後の頁 e00749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hideyuki Nakashima, Keita Tsujimura, Koichiro Irie, Takuya Imamura, Cleber A. Trujillo, Masataka Ishizu, Masahiro Uesaka, Miao Pan, Hirofumi Noguchi, Kanako Okada, Kei Aoyagi, Tomoko Andoh-Noda, Hideyuki Okano, Alysson R. Muotri, Kinichi Nakashima	4. 巻 35
2. 論文標題 MeCP2 controls neural stem cell fate specification through miR-199a-mediated inhibition of BMP-Smad signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 109124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shiori Minabe, Sho Nakamura, Eri Fukushima, Marimo Sato, Kana Ikegami, Teppei Goto, Makoto Sanbo, Masumi Hirabayashi, Junko Tomikawa, Takuya Imamura, Naoko Inoue, Yoshihisa Uenoyama, Hiroko Tsukamura, Kei-ichiro Maeda, Fuko Matsuda	4. 巻 66
2. 論文標題 Inducible Kiss1 knockdown in the hypothalamic arcuate nucleus suppressed pulsatile secretion of luteinizing hormone in male mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 369 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ryunosuke Kitajima, Risako Nakai, Takuya Imamura, Tomonori Kameda, Daiki Kozuka, Hirohisa Hirai, Haruka Ito, Hiroo Imai, Masanori Imamura	4. 巻 44
2. 論文標題 Modeling of early neural development in vitro by direct neurosphere formation culture of chimpanzee induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 101749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2020.101749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計23件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Boyang An, Tomonori Kameda, Takuya Imamura
2. 発表標題 The human-specific pancCD63-CD63 pair can be involved in developing brain individuality by promoting basal progenitor proliferation
3. 学会等名 The 80th Fujiwara Seminar "Molecular and cellular mechanisms of brain systems generating individuality" (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Arisa Makimura, Boyang An, Akari Ando, Mayuri Tokunaga, Fumihiro Morishita, Tomonori Kameda, Takuya Imamura
2. 発表標題 Species difference in structure and function of a gene for epigenome modification, BMI1/Bmi1, in human/mouse neural stem cells
3. 学会等名 The 80th Fujiwara Seminar "Molecular and cellular mechanisms of brain systems generating individuality" (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akari Ando, Boyang An, Mayuri Tokunaga, Arisa Makimura, Fumihiro Morishita, Tomonori Kameda, Takuya Imamura
2. 発表標題 Potentials of UCP2/Ucp2 for developing brain individuality through metabolic reprogramming of neural stem cells
3. 学会等名 The 80th Fujiwara Seminar "Molecular and cellular mechanisms of brain systems generating individuality" (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mayuri Tokunaga , Boyang An , Akari Ando , Arisa Makimura , Fumihiro Morishita , Tomonori Kameda , Takuya Imamura
2. 発表標題 Discovery of a species-specific long non-coding RNA for differentiating expression of human NRSN2 and mouse Nrsn2 in neural stem cells
3. 学会等名 The 80th Fujiwara Seminar "Molecular and cellular mechanisms of brain systems generating individuality" (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎村有紗, 安博洋, 安東明莉, 徳永真結莉, 森下文浩, 亀田朋典, 今村拓也
2. 発表標題 ヒト・マウス神経幹細胞におけるエピゲノム修飾因子Bmi1遺伝子の構造的・機能的種差の同定
3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永真結莉, 安博洋, 安東明莉, 榎村有紗, 森下文浩, 亀田朋典, 今村拓也
2. 発表標題 ヒトNRSN2は種特異的ノンコーディングRNAによる転写活性化を介して神経幹細胞増殖制御に機能しうる
3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安東明莉, Boyang An, 徳永真結莉, 榎村有紗, 森下文浩, 亀田朋典, 今村拓也
2. 発表標題 pancUCP2-UCP2ペアはヒト特異的神経幹細胞代謝リプログラミングに関与しうる
3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Boyang An, Tomonori Kameda, Takuya Imamura
2. 発表標題 The human-specific pancCD63-CD63 pair can promote basal progenitor proliferation for expansion of the cerebral cortex
3. 学会等名 第114回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今村拓也
2. 発表標題 霊長類特異的プロモーターノンコーディングRNA(pancRNA)の獲得による神経幹細胞機能の変遷
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今村拓也
2. 発表標題 動物種特異的プロモーターノンコーディングRNA(pancRNA)による神経幹細胞動態制御
3. 学会等名 第15回神経発生討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今村拓也、藤本雄一、亀田朋典、吉良潤一、中島欽一
2. 発表標題 母体由来炎症シグナルを胎仔脳由来ノンコーディングRNA制御により緩和する
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会、Web開催(シンポジウム)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今村拓也
2. 発表標題 神経活性化は新規DNAメチル化を介して興奮性シナプス形成に関わる遺伝子のエンハンサー活性を制御する
3. 学会等名 第14回神経発生討論会、Web開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀田朋典、中嶋秀行、滝沢琢己、三浦史仁、伊藤隆司、中島欽一、今村拓也
2. 発表標題 神経活性化による新規DNAメチル化を介した遺伝子エンハンサー活性制御は興奮性シナプス形成に寄与する
3. 学会等名 第14回エピジェネティクス研究会年会、Web開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀田朋典、今村拓也、滝沢琢己、三浦史仁、伊藤隆司、中島欽一
2. 発表標題 ニューロンは神経活性化により新規DNAメチル化を介してエンハンサー活性を調節し、興奮性シナプス形成に影響する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本雄一、亀田朋典、吉良潤一、中島欽一、今村拓也
2. 発表標題 母体由来の炎症シグナルは胎仔脳が発現するサイトカインIL17Dにより緩和できる
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本雄一、亀田朋典、吉良潤一、中島欽一、今村拓也
2. 発表標題 母体由来の炎症シグナルは胎仔脳が発現するサイトカインIL17Dにより緩和できる
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本雄一、亀田朋典、吉良潤一、中島欽一、今村拓也
2. 発表標題 母体由来の炎症シグナルは胎仔脳が発現するサイトカインIL17Dにより緩和できる
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今村拓也、中嶋秀行、中島欽一
2. 発表標題 MeCP2ノックアウトマウス新生仔海馬のシングルセルRNA-seq解析
3. 学会等名 第13回エビジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonori Kameda, Takuya Imamura, Takumi Takizawa, Fumihito Miura, Takashi Ito, Kinichi Nakashima
2. 発表標題 Neuronal activation can modulate enhancer activity through de novo DNA methylation
3. 学会等名 ISSCR/KSSCR International Symposium (韓国) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonori Kameda, Takuya Imamura, Takumi Takizawa, Fumihito Miura, Takashi Ito, Kinichi Nakashima
2. 発表標題 Neuronal activation can modulate enhancer activity through de novo DNA methylation
3. 学会等名 The 10th IBRO World Congress of Neuroscience (韓国) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中嶋秀行、辻村啓太、入江浩一郎、今村拓也、石津正崇、Pan Miao、中島欽一
2. 発表標題 Rett症候群原因因子MeCP2はmiR-199a介して神経幹細胞の分化運命決定を制御する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹生田淳、堅田明子、今村拓也、中島欽一
2. 発表標題 転写因子SOX8はNFIAと協調的に胎生期神経幹細胞のアストロサイト分化を促進する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川拓海、今村拓也、堅田明子、中島欽一
2. 発表標題 胎生期神経幹細胞のアストロサイト分化能獲得における転写制御共役因子Trim28の機能解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Naoki Yamamoto, Masahiro Uesaka, Takuya Imamura, Kinichi Nakashima	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 816
3. 書名 Roles of epigenetics in the neural stem cell and neuron: in Epigenetics in Psychiatry (ed: Jacob Peedicayil, Dennis R. Grayson and Dimitrios Avramopoulos)	

1. 著者名 佐野坂司・今村拓也（分担執筆）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 384
3. 書名 次世代シーケンサーDRY解析教本 改訂第2版（清水厚志・坊農秀雅 編集）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>iPS細胞を使ってチンパンジーの初期神経発生を誘導 - ヒト脳進化の解明に向けたiPS細胞研究に道 - http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/200228_2.html</p> <p>研究代表者の主宰する研究室のホームページ https://sites.google.com/view/imamuralabhiroshima</p>
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

韓国	Catholic University of Korea			
----	------------------------------	--	--	--