

ID No.	228
研究課題名	ポリコーム遺伝子群による神経幹細胞の分化制御機構の解明
研究代表者	徳永 暁憲 (国立長寿医療研究センター・室長)
研究組織 受入教員 研究分担者	吉田 進昭 (東京大学医科学研究所・教授)
研究報告書	
<p>DNA のメチル化やヒストン修飾によるエピジェネティック制御は、細胞の運命決定や恒常性維持に働き、その破綻は発生異常のみならず神経変性疾患など様々な病態を誘発することが知られる。これまでに吉田進昭研究室との共同研究によりヒストン脱メチル化酵素 Kdm2a の遺伝子改変マウスを作製して、全身性の Kdm2a 欠損マウスが胎生 10.5 日で致死となること、その標的因子としてサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p21/cip1 の発現抑制に関わることを見出し、Kdm2a が個体発生に必須の因子であることを報告した(Kawakami et al., 2015)。</p> <p>また Cre/loxP システムを用いた神経系組織特異的 Kdm2a 欠損マウスでは、生後脳において顕著な神経変性およびそれに伴う炎症(ミクログリアの過増殖)が観察され、生後 2 週間前後で致死となった。神経幹細胞の増殖能および分化誘導能がいずれも障害されており、その表現型が低酸素条件下で改善されたことから、酸化ストレスに対する抵抗性の減弱が要因となって神経変性が誘起されることが示唆された。またマイクロアレイ解析による網羅的な遺伝子発現解析から標的候補遺伝子を複数同定しており、ヒストン修飾を伴う Epigenetic 制御の破綻が神経変性を引き起こすメカニズムの解明に寄与するものと考えている。</p> <p>本共同研究事業の成果は、第 36 回日本分子生物学会(2013)、第 37 回日本分子生物学会(2014)、第 14 回日本再生医療学会 (2015)および <i>Keystone Symposia: Neuroepigenetics</i> (2015)にて共同発表を行った。</p>	