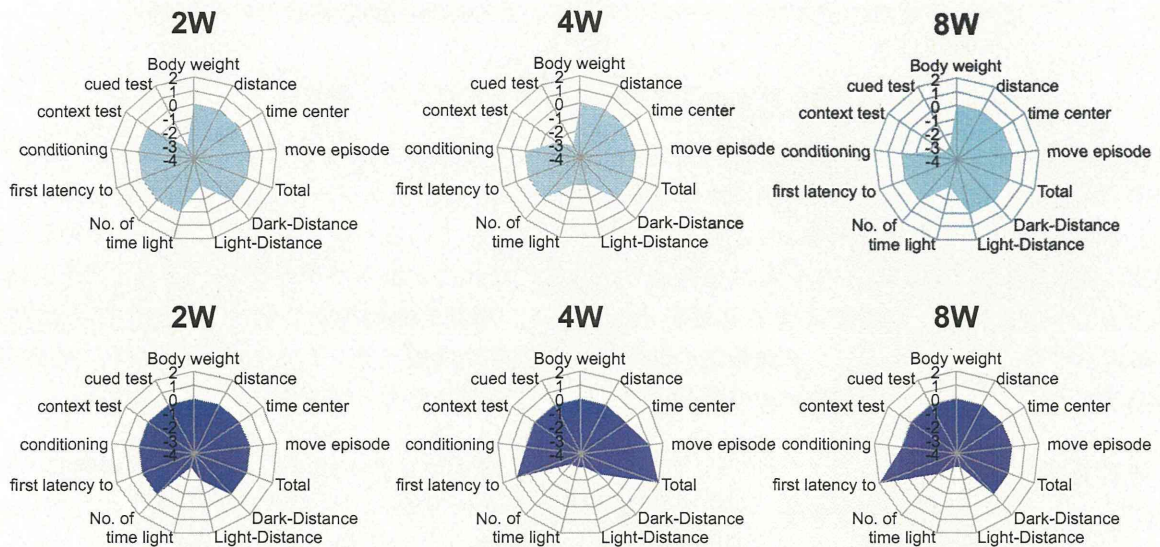


行動解析結果 (male / female)



±1 : ($p < 0.1$); ±2: ($p < 0.05$); ±3 ($p < 0.01$)

ネオニコチノイドは哺乳類の中樞神経系においてニコチン様作用を示す。
[Kuroda et al., PLoS ONE \(2012\).](#)

ネオニコチノイド系農薬アセタミプリド曝露 (50mg/kg)は
情動認知機能に大きな影響を与えた。

↓
より低用量を検討する必要があるが、
曝露時期による影響差は小さいものであった。
(標的となる受容体の問題か?)

アセタミプリド曝露による行動影響には雌雄差が存在した。

↓
今後、影響の雌雄差も検討する必要がある。

神経活動イメージングによる中枢作動性物質の神経回路毒性解析
発生-発達期のビスフェノールA等暴露による神経回路応答改変の機能解析

研究分担者 富永 貴志 徳島文理大学 准教授

神経回路機能に対する化学物質の影響-特に認知機能への影響を計測する手段として膜電位感受性色素(VSD)を用いて網羅的な評価を可能にする手法を開発する。ビスフェノールA暴露の影響を調べることを目的とするが、はじめに行動実験において明確な結果の得られているバルプロ酸の遅発毒性の神経回路機構を詳細に検証した。ビスフェノールAは急性効果が見られないことからバルプロ酸の場合と同様に発達後の行動異常を手がかりに機構解析をする必要が考えられた。網羅的機能探索のための新規共焦点顕微鏡の開発、新規パターン刺激イメージング顕微鏡の開発、膜電位感受性蛍光タンパクを用いた解析、大規模神経回路活動解析など新規のより網羅的で非侵襲的な解析手法の開発を行なっている。

A. 研究目的

これまで情動・認知行動試験では、実際に小児期の化学物質への暴露により、発生・発達期、成熟期において中枢性の異常、影響が認められてきている。この化学物質の中枢神経毒性の遅延性発現の定量化は喫緊の課題である。そのメカニズム解析のために記憶・学習機能の中枢である海馬、海馬-嗅内野-扁桃核の機能、およびその相互作用を定量化することは重要で、それらの中枢神経回路機能の変化を定量化する手法の確立が求められている。本研究では、膜電位感受性色素による神経活動イメージング法を導入して、神経回路活動の定量を行い、*ex vivo* 実験系(スライス標本)でマウスを材料と用いた毒性試験法を確立する。これにより、中枢神経作動性物質の毒性作用の遅延性発現の定量的なメカニズム解析を行うことを目的とする。

B. 研究方法

(1)バルプロ酸による遅発性神経回路改変(中島、種村、五十嵐らとの共同研究)
海馬中の代表的な神経回路としてシャーファー側枝刺激に対応する回路(Sch)、苔状線維刺激に対応する回路(MF)、貫通線維刺激(PP)に対応する回路の3つに分けて光計測を行った。また、ランニングホイールを使って形質がレスキュー出来るかどうかについても検討した。

(2)ビスフェノールA投与による神経回路の急性応答

上記の3つの神経回路の応答について、ビスフェノールAを還流時の応答を検討した。

(3)発達期ビスフェノールA投与の遅発毒性の検討(種村、五十嵐らとの共同研究)

発生発達期におけるビスフェノールA暴露による遅発毒性の影響を調べるために妊娠マウスに0, 0.1, 1, 10 ppmの4つの異なる用量でビスフェノールAを与え、マウスを作成した。このマウスを生後7週齢以降、順次スライス標本の作成に用いて、バルプロ酸で試したのと同様にテストで検定した。

(4)より鋭敏な光計測装置開発

(4)-1 新規共焦点顕微鏡の開発

結果に記載

(4)-2 新規パターン刺激イメージング顕微鏡
結果に記載

(4)-3 膜電位感受性蛍光タンパク質(voltage sensitive fluorescent protein; VSFP)による神経回路解析 (トーマスクヌッフエル Imperial College London との共同研究)

トーマス・クヌッフエル(Imperial College London)の研究室にて、子宮内エレクトロポレー

ションにより膜電位感受性蛍光タンパク質を導入し、2-4週令まで育ったマウスを徳島文理大学に搬入し、1日以内にスライス標本を作成し、光計測に供した。また、遺伝子導入によりこの蛋白質を発現させた動物での実験について準備を行っている。

(4)-4 広視野神経回路機能計測による大脳皮質、領野間情報伝達の機能解析(産総研 梶原、徳島大 吉村らとの共同研究) 広視野の光学系での光計測を行って、大規模神経回路の機能計測を行った。測定野は島皮質から運動野を含む領域や、嗅周囲皮質から嗅内皮質、海馬を含むような大規模なものである。

(4)-5 偏光など膜電位感受性以外の光情報による細胞活動の記録(ウッズホール海洋生物学研究所 谷との共同研究) 染色の必要のない光学信号として光の偏光をつかった脳組織の電位情報の読み出しについて予備的な実験を開始した。

(倫理面への配慮)

動物実験に際しては、徳島文理大学における「徳島文理大学における動物実験と動物の飼養及び保管等に関する規程」にのっとり、あらかじめ実験計画書を同大学実験動物委員会、倫理委員会へ提出し、承認を受けたうえで実施した。

C. 研究結果

(1) バルプロ酸による遅発性神経回路改変(中島、種村、五十嵐らとの共同研究)

行動実験、遺伝子発現、組織学的な遅発性異常が確認されているバルプロ酸投与マウスに関して光計測による機能的神経回路改変の検証を行った。

バルプロ酸の薬理作用から考えて抑制性神経系への効果が最も疑われたので、抑制性神経回路の作用を抽出することにした。また、海馬中の代表的な神経回路としてシャーファー側枝刺激に対応する回路(Sch)、苔状線維刺激に対応する回路

(MF)、貫通線維刺激(PP)に対応する回路の3つに分けて検定を行うこととした。

その結果、どの神経回路でもコントロール条件での反応は、コントロールマウスとバルプロ酸投与マウスで差が見られなかった。一方、GABA_A受容体の阻害剤であるピクロトキシンを還流すると、コントロールマウスのSch, MF回路で顕著な反応の増大が見られる一方、バルプロ酸投与マウスでは増大が見られなかった。つまり、コントロールマウスでは通常は抑制性の神経回路で神経回路が調節されある一定の活動を示しているのに対して、バルプロ酸投与マウスでは神経回路はいつでも抑制による調節の余地なく目一杯に働いていると考えられる。別の言い方をすると、バルプロ酸の投与によって神経回路の活動の修飾の余地がなくなってしまったといえる。

さらにランニングホイールで運動が、上記の神経回路活動の改変を抑制することを明らかにした。このような抑制性神経回路の改変を示すには、膜電位感受性色素によるイメージングは極めて有効であるといえる。

(2) ビスフェノールA投与による神経回路の急性応答

ビスフェノールAの効果をも、10 μ M, 100 μ M, 1mMまで濃度を変えて検定したところ、1mMでは神経応答がほぼ完全に消失する一方、100 μ Mでは僅かな減弱、10 μ Mではほぼ影響が見られなかった。CA1野ではペアドパルスでも調べたがシナプス伝達への影響は見られなかった。

このことから、ビスフェノールAへの急性応答はほぼないものと考えて良いと思われた。

そこで、妊娠マウスにビスフェノールAを飲ませ、その遅発毒性を検定した。バルプロ酸で行った解析とほぼ同じ解析を行ったところ、刺激強度が十分に高い条件のときはどの用量でも差が出なかった。一方、刺激強度をごく弱くして検定を行ったところ海馬CA1野のシャーファー側枝刺激で、BPA用量が低い実験群(0, 0.1ppm)と比較的高い実

験群(1, 10ppm)の2群に分けて比較すると、低用量群ではGABA阻害剤の効果が大きく見え、高用量群ではGABA阻害剤の効果が小さかった(つまりGABA阻害剤を与えても反応は大きくならなかった)。

CA3での再帰回路の応答GABA阻害剤の効果を左右しているようにみえることから、この応答の閾値に影響が出ている可能性を示唆する。

(4)より鋭敏な光計測装置開発

(4)-1 新規共焦点顕微鏡の開発

ピンホール板を固定して、ノイズの少ない共焦点顕微鏡を開発するというアイデアで開発を行った。既存の正立落射蛍光顕微鏡(オリンパスBX-51WI)で20倍の対物レンズをつけた時の共焦点顕微鏡に関しては完成し、論文として掲載された。

(4)-2 新規パターン刺激イメージング顕微鏡

昨年と同様、落射蛍光顕微鏡の投光管の光学的共役面に微小なミラーを集積したデジタルミラーデバイスを設置し、観察面に好きなパターンで紫外光による光を照射しケージド化合物による刺激を行いつつ、その神経応答を光計測する顕微鏡を開発している。光学系の微調整を終え、GABA系の刺激への応用を考えている。

(4)-3 膜電位感受性蛍光タンパク質(voltage sensitive fluorescent protein; VSFP)による神経回路解析 (トーマスクヌッフエルとの共同研究)

人工的な膜電位感受性分子の代わりに、細胞膜にもともと存在し得る膜電位感受性タンパク質(チャンネル部分が不活性な電位感受性チャンネル)に蛍光タンパク(YFP)をくっつけ神経回路の構成要素に特異的に膜電位感受性の蛍光リポーターを発現させる系を理研のトーマスクヌッフエルのグループが作成している。海馬の錐体細胞特異的に発現するVSFPについてその有効性をテストした。子宮内エレクトロポレーションの手法で発現さ

せたタンパクについて、発現量の多いスライスを選び、電気刺激に対する応答を調べたところ、最大0.5ミリ秒/frameの撮像速度で撮像できた。タンパクの作動速度からいって2ミリ秒/frameの撮像速度でのイメージングで最も有効な結果が得られることがわかった。今後、錐体細胞の電気活動だけを有効に計測する上で強力な武器になると考えられる。

現在、共同研究者のところで、この蛋白質を部位特異的に発現させられる遺伝子改変マウスを作成中であり、これが作成された際にはin vivoの標本での計測を進める。

(4)-4 広視野神経回路機能計測による大脳皮質、領野間情報伝達の機能解析(産総研 梶原、徳島大 吉村らとの共同研究) 広視野の光学系での光計測を行って、島皮質から運動野にいたる大規模な神経回路での神経伝達の安定な計測に成功した。また、嗅内野では4-AP誘導の安定な大規模神経回路活動を計測できた。

(4)-5 偏光など膜電位感受性以外の光情報による細胞活動の記録(ウッズホール海洋生物学研究所 谷との共同研究) 染色の必要のない光学信号として光の偏光をつかった脳組織の電位情報として、複屈折の変化による成分の検出に成功した。これはシナプス伝達によることを確かめた。

D. 考察

光計測法による神経回路機構解析の有効性は(1)バルプロ酸の遅発毒性の解析において、抑制性神経回路の発達に影響があることを明瞭に示した点、(2)ビスフェノールAの遅発効果についての影響から、検出系としての機能をはたすことが確かめられた。

検出された異常の解釈として、バルプロ酸の影響については抑制系と興奮系のバランスの違いで説明が可能かと思われる。一方、ビスフェノールの影響については神経興奮の閾値のようなものが関連すると思われるが、さらに詳細なメカニズムを確かめる必要がある。

その他の光計測の新たな試みで見られるような(1)海馬以外の異なる領野での計測、(2)違う手法による検証(VSFP, 複屈折)などが今後この手法による検出感度を上げることに資すると期待している。

E. 結論

今後とも光計測法を軸に、ビスフェノールAを始めとする神経回路の再編成を起こしうる化学物質の神経毒性解析を進めることは、重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

2. 論文発表

1) 書籍

なし

2) 雑誌

© Tominaga T., Kajiwara R., and Tominaga Y. VSD imaging method of ex vivo brain preparation *Journal of Neuroscience and Neuroengineering*, 2013, 2, 211-219 [Selected as a Featured Article]

© Tominaga T & Tominaga Y. A new non-scanning confocal microscopy module for functional voltage-sensitive dye and Ca²⁺ imaging of neuronal circuit activity *Journal of Neurophysiology*, 2013, 110, 553-561 [Also featured as a Key Scientific Articles on Global Medical Discovery(GMD)]

2. 学会発表

TOMINAGA T., TOMINAGA Y., JULIANDI B., IGARASHI K., TANEMURA K., KANNO J., NAKASHIMA K. Attenuation of inhibitory synaptic input of

hippocampal neural activity following exposure to valproic acid: A voltage-sensitive dye imaging study, ; 244.02/S16 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, Society for Neuroscience, 2013

Tominaga T., Tominaga Y., Kajiwara R. (2013) Slowly inactivating potassium conductance controls transmission at area 35 of perichinal cortex: VSD imaging study(緩徐不活性化カリウムコンダクタンスが嗅周回野 35 野の情報伝達を制御する) 第 51 回日本生物物理学会年会(京都国際会館)10 月 28 日から 30 日

五十嵐 勝秀 富永 貴志 古川 佑介 大塚 まき 森山 紀子 菅野 純 種村 健太郎 (2013) Chemical induced reorganization of neural circuit during development - from behavior to epigenetics Neuro2013 (第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会) シンポジウム S3-4-2 6 月 京都国際会館 (口頭発表)

富永 貴志 富永 洋子 五十嵐 勝秀 種村 健太郎 菅野 純 中島 欽一 (2013) Optical assay of abnormal neuronal circuit dynamics: Effect of prenatal exposure to valproic acid. Neuro2013 (第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会) シンポジウム S3-4-2 6 月 京都国際会館 (口頭発表)

梶原 利一 高島 一郎 富永 貴志 (2013) Whole-scale voltage imaging of limbic network using isolated brain preparation. Neuro2013 (第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会) シンポジウム S3-4-2 6 月 京都国際会館 (口頭発表)
富永 洋子 五十嵐 勝秀 種村 健太郎 菅野 純 中島 欽一 富永 貴志 (2013) Disruption of the excitatory/inhibitory balance of hippocampal neural activity by prenatal valproic acid application: A

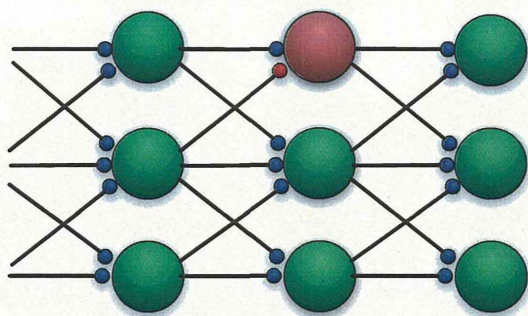
voltage-sensitive dye imaging study.

Neuro2013 (第36回日本神経科学大会・第56回
日本神経化学会大会・第23回日本神経回路学会)
6月 京都国際会館

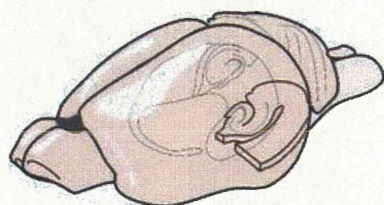
H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

- ①特許取得
- ②実用新案登録
- ③その他

神経回路異常

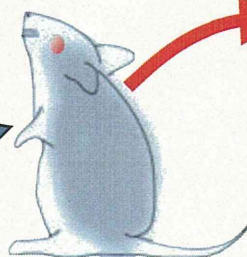


発生一発達期



化学物質

ビスフェノールA



認知機能異常



情動認知行動毒性評価系確立のための 神経回路異常の機能解析と光計測

1. 情動認知の神経回路
2. トランスジェニックマウスによる記憶一学習に関わる神経回路の改変
3. バルプロ酸の発生一発達期投与による神経回路改変

1. 記憶情動系—海馬の位置づけ

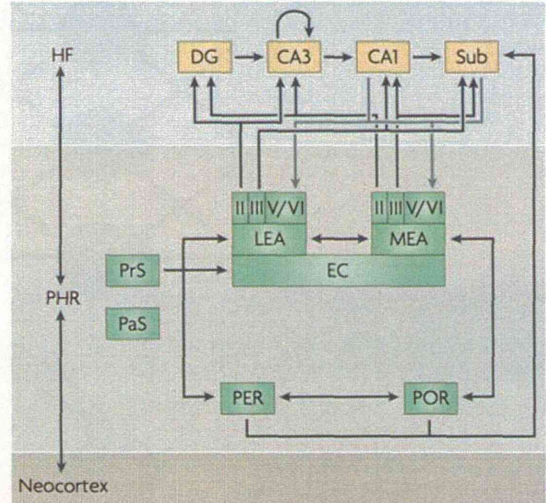
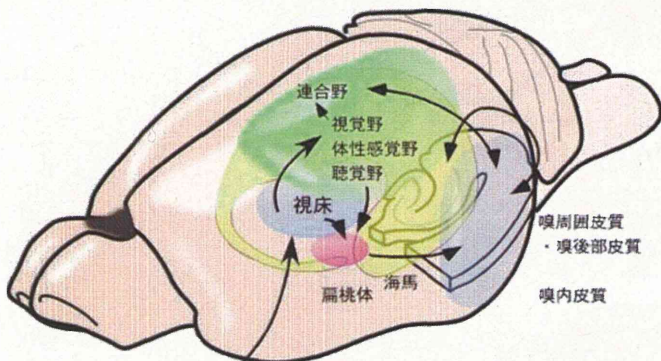
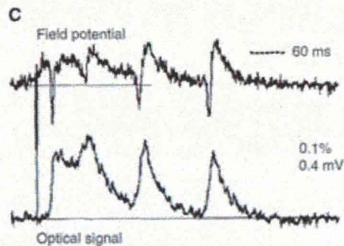
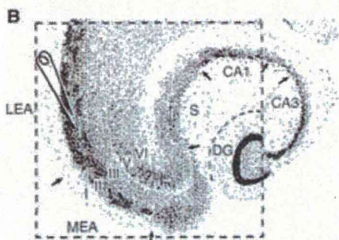
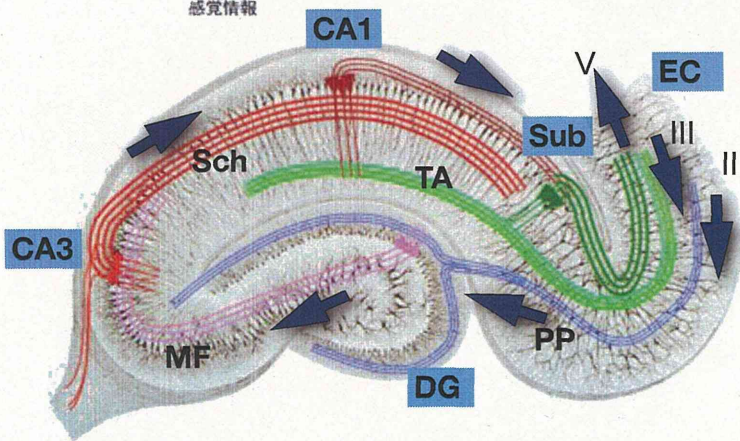


Figure 3 | The standard view of parahippocampal-hippocampal circuitry. The standard view that is

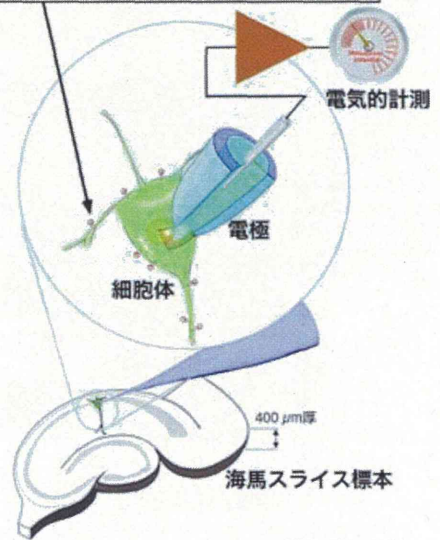
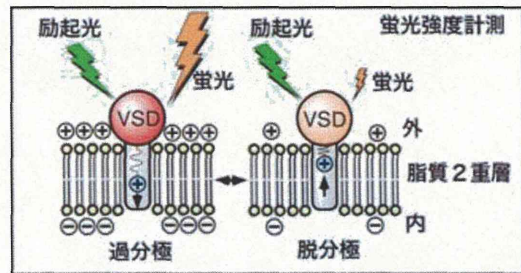
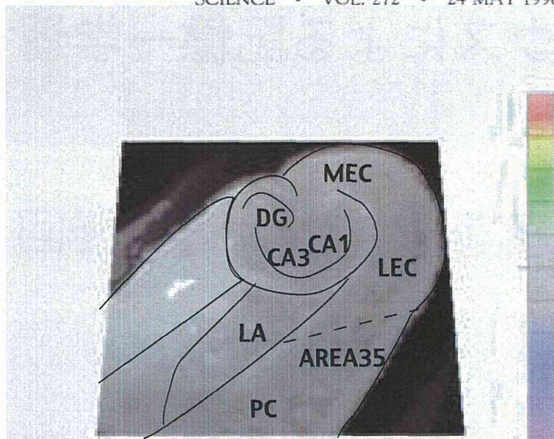
van Strien, N. M., Cappaert, N. L. M., & Witter, M. P. (2009). *Nature reviews Neuroscience*



Entorhinal-Hippocampal Interactions Revealed by Real-Time Imaging

Toshio Iijima,* Menno P. Witter, Michinori Ichikawa, Takashi Tominaga, Riichi Kajiwara, Gen Matsumoto

SCIENCE • VOL. 272 • 24 MAY 1996

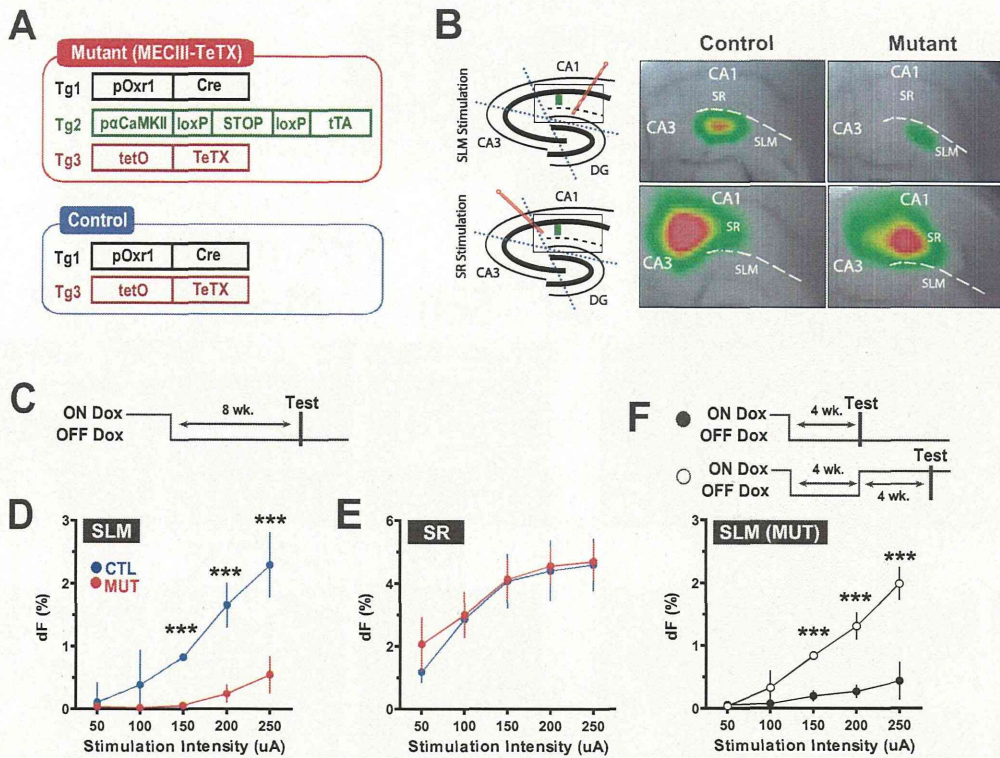


実践！膜電位感受性色素による神経回路解析

高永貴志*, 高永洋子*
*徳島大学大学院
理化学研究所脳神経科学研究センター

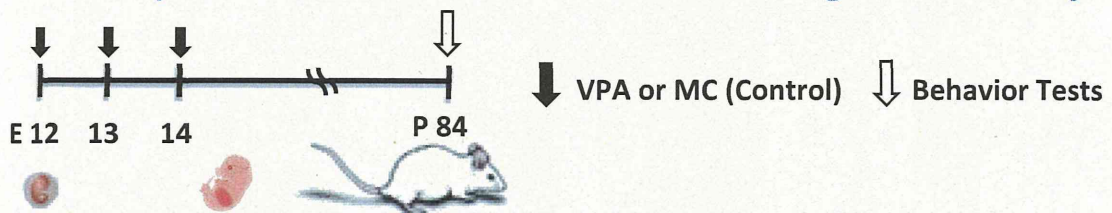
梶原と高永
unpublished

内側嗅内野第3層ニューロン(temporal annmonic pathway;TA)の神経伝達を条件づきで制御



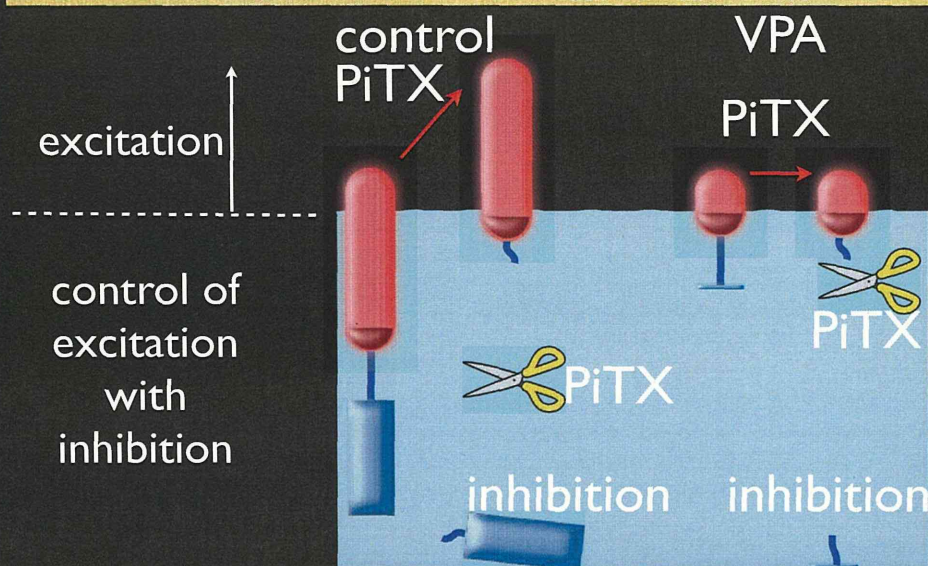
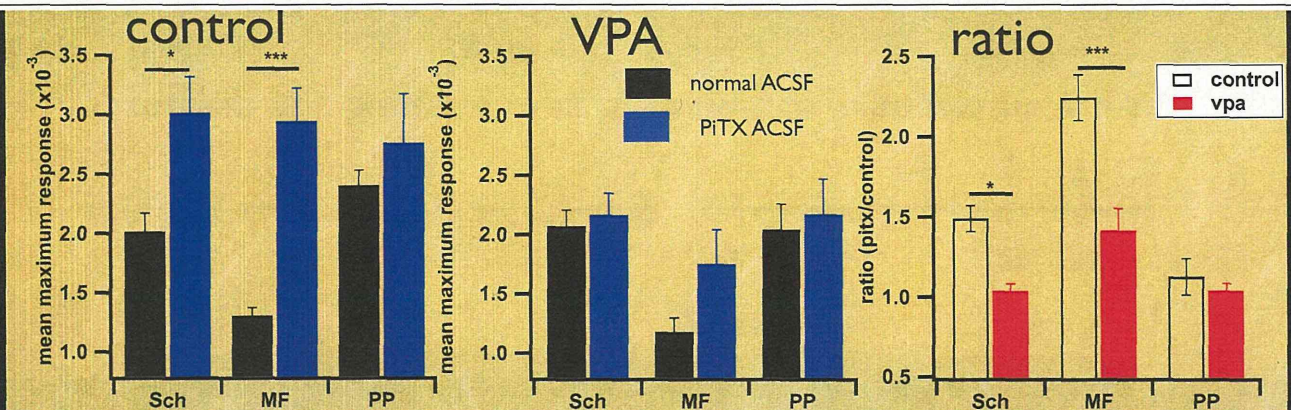
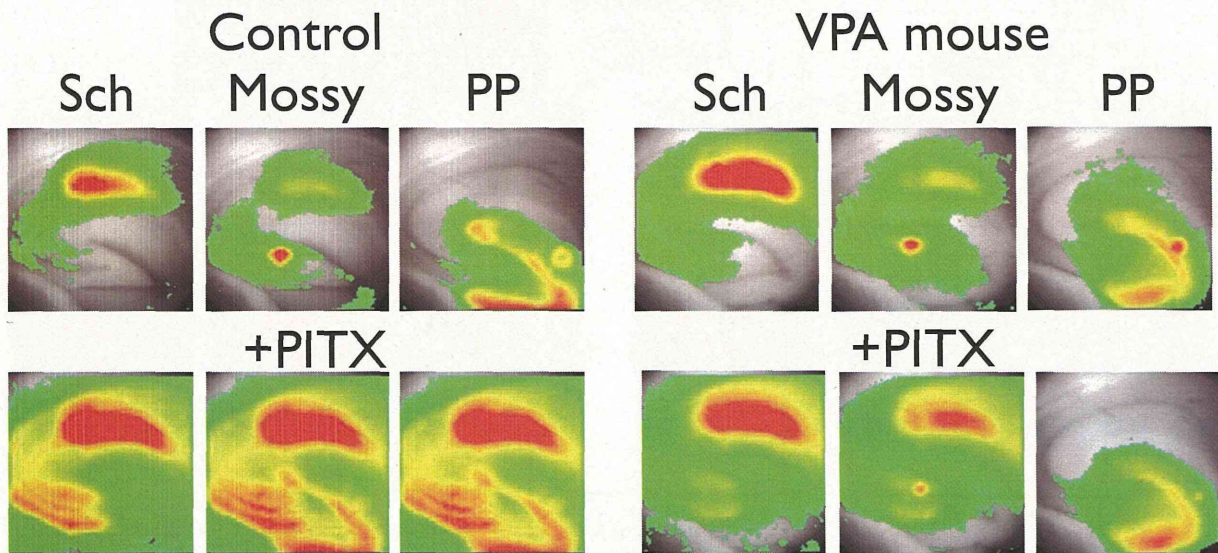
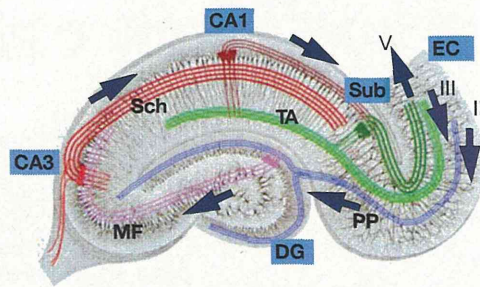
Suh, J., Rivest, A. J., Nakashiba, T., Tominaga, T., & Tonegawa, S. (2011). *Science*

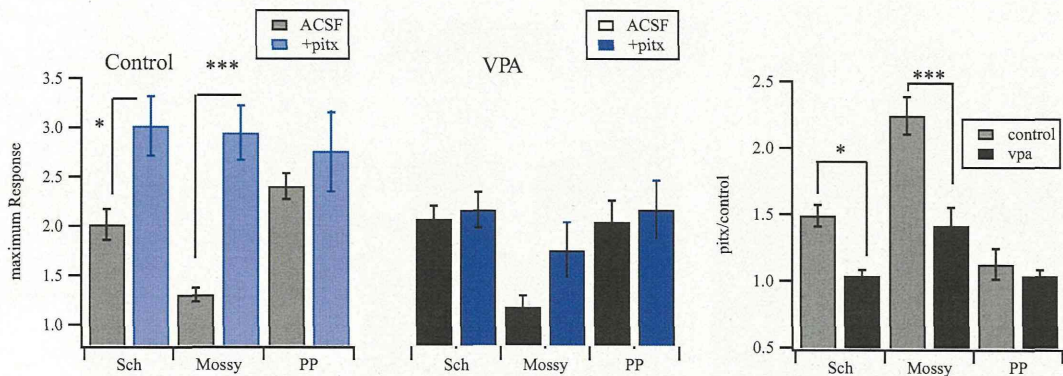
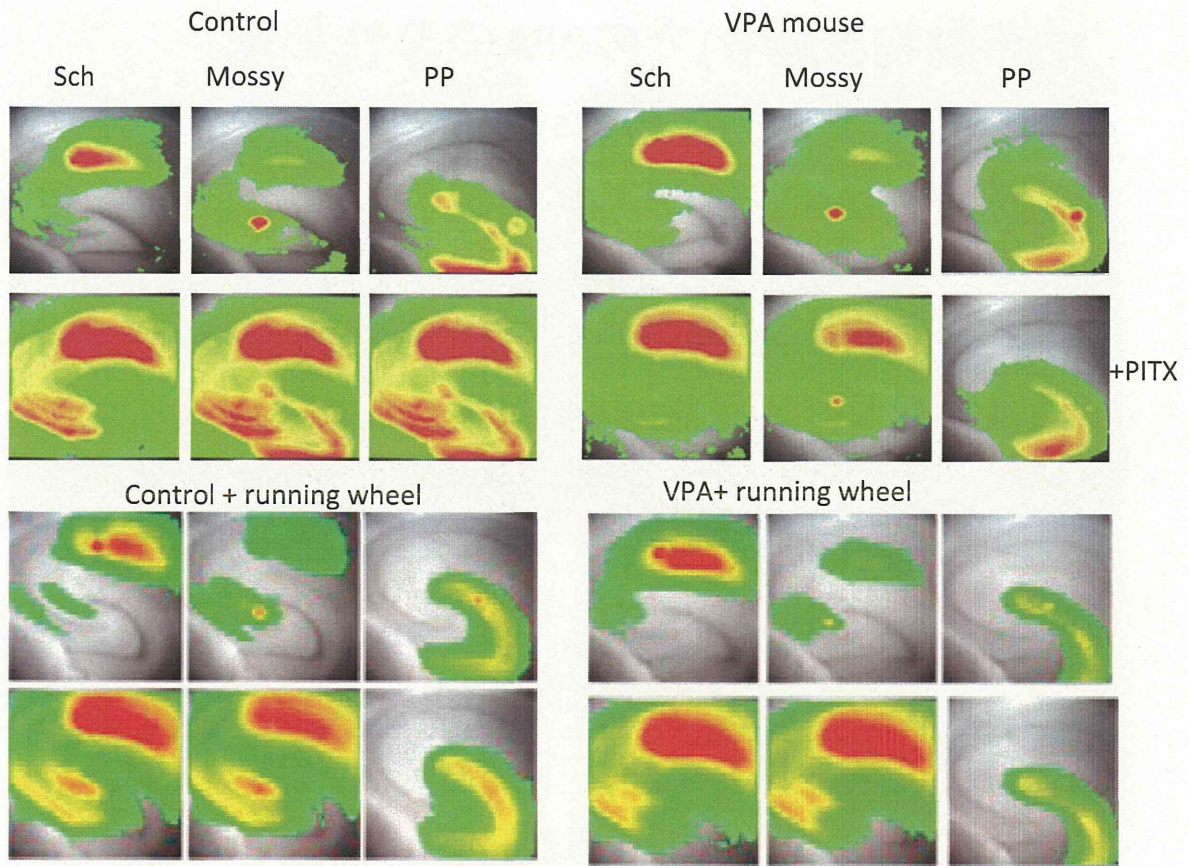
VPA-exposed mice exhibit deficits in learning and memory



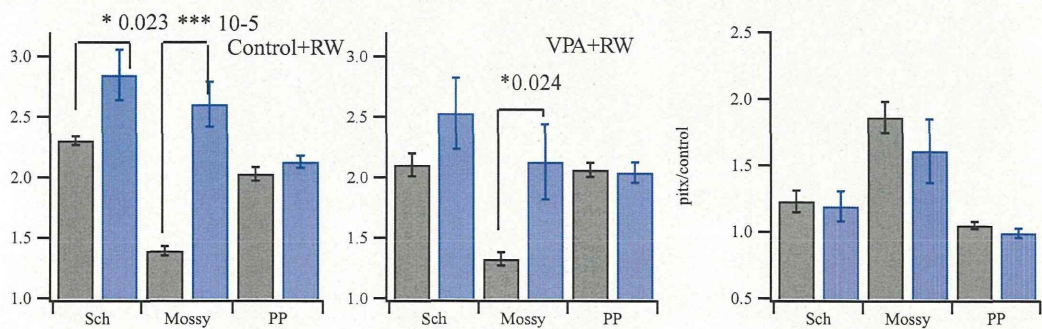
Test Name	Behaviors Assessed	Results
Open Field	general activity level, gross locomotor activity, exploration habits	total distance, center time, move episode, distance per movement
Light/Dark Transition	anxiety-like	dark distance, dark time, transition, light distance, light time, latency to enter light
Elevated Plus Maze	anxiety-like	total distance, open time, close time, open entry, close entry, total entry
Pre-pulse Inhibition	sensorimotor gating	pre 90db/120db, pre 95db/120db, pre 100db/120db
Tail Suspension	depression	immobility time
Contextual/Cued Fear Conditioning	learning and memory	conditioning, contextual, cued
Y-Maze Alternation	learning and memory	correct alternation

バルプロ酸の発生-発達期投与による神経回路変化

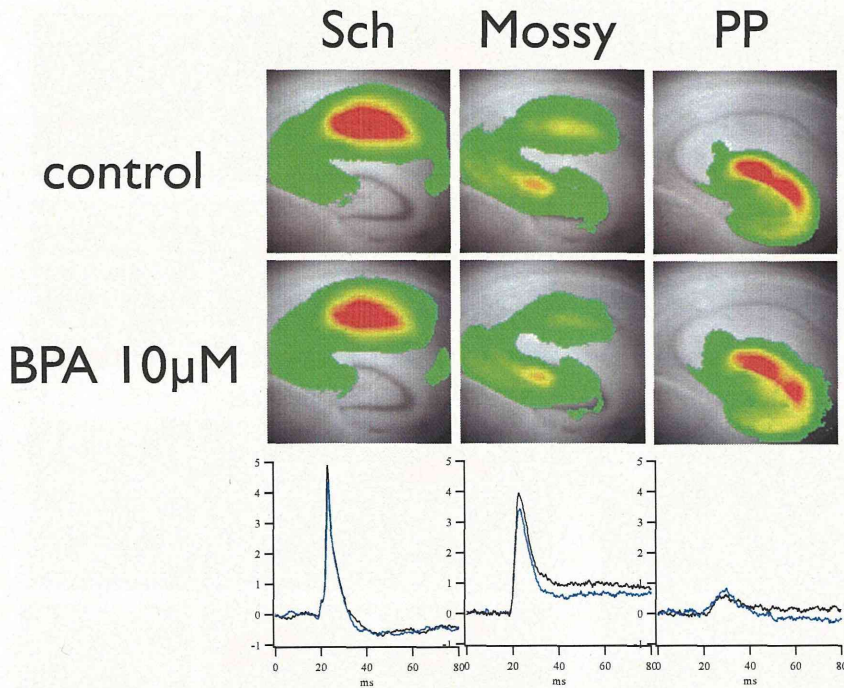




+running wheel

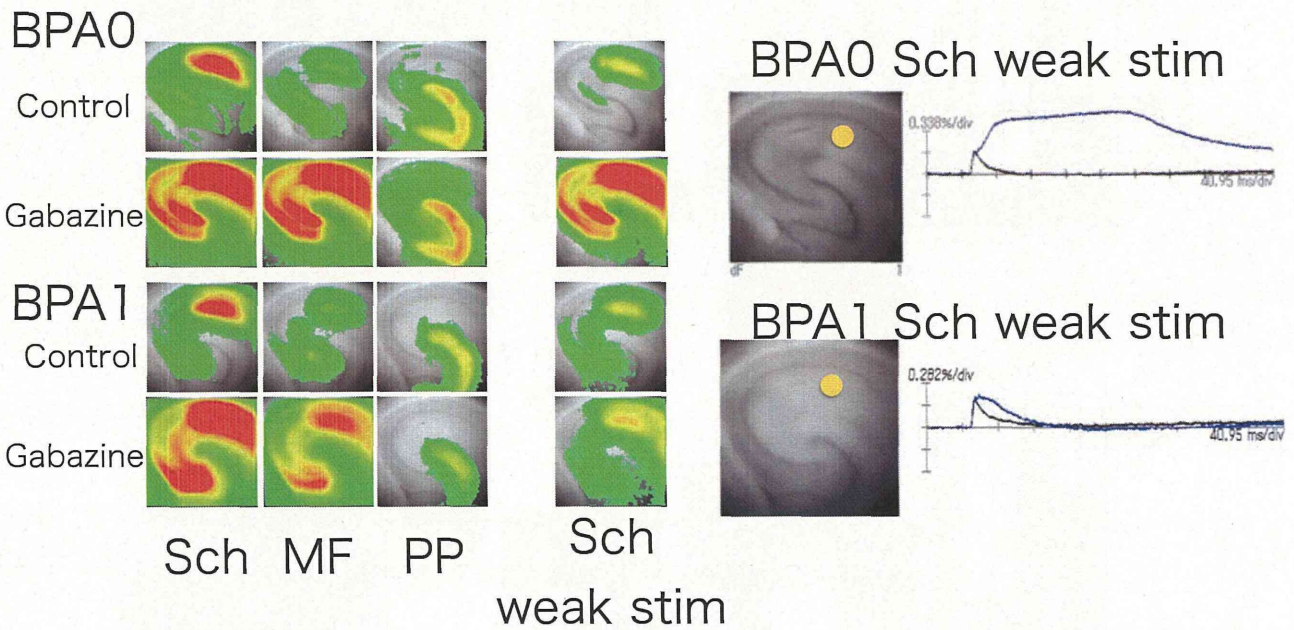


幼若動物(2週令)でのBPAの急性影響



若干の減弱

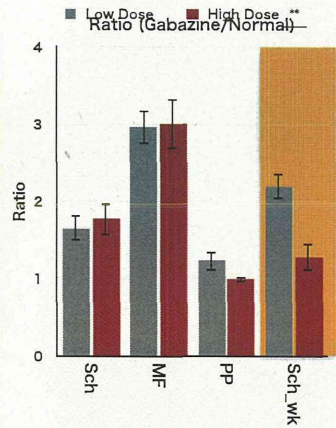
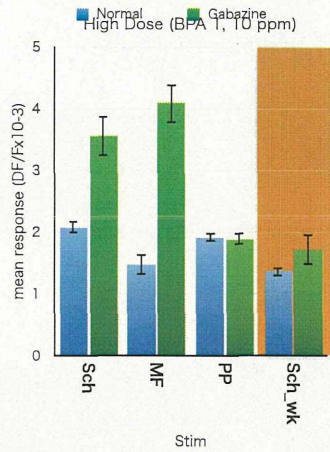
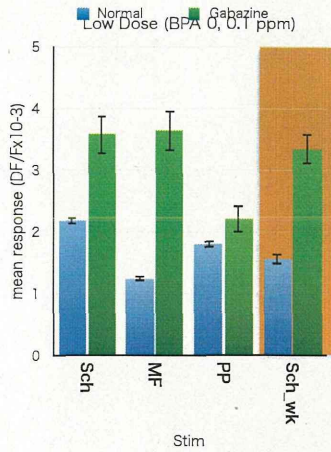
BPA 遅発影響



BPA 遅発影響

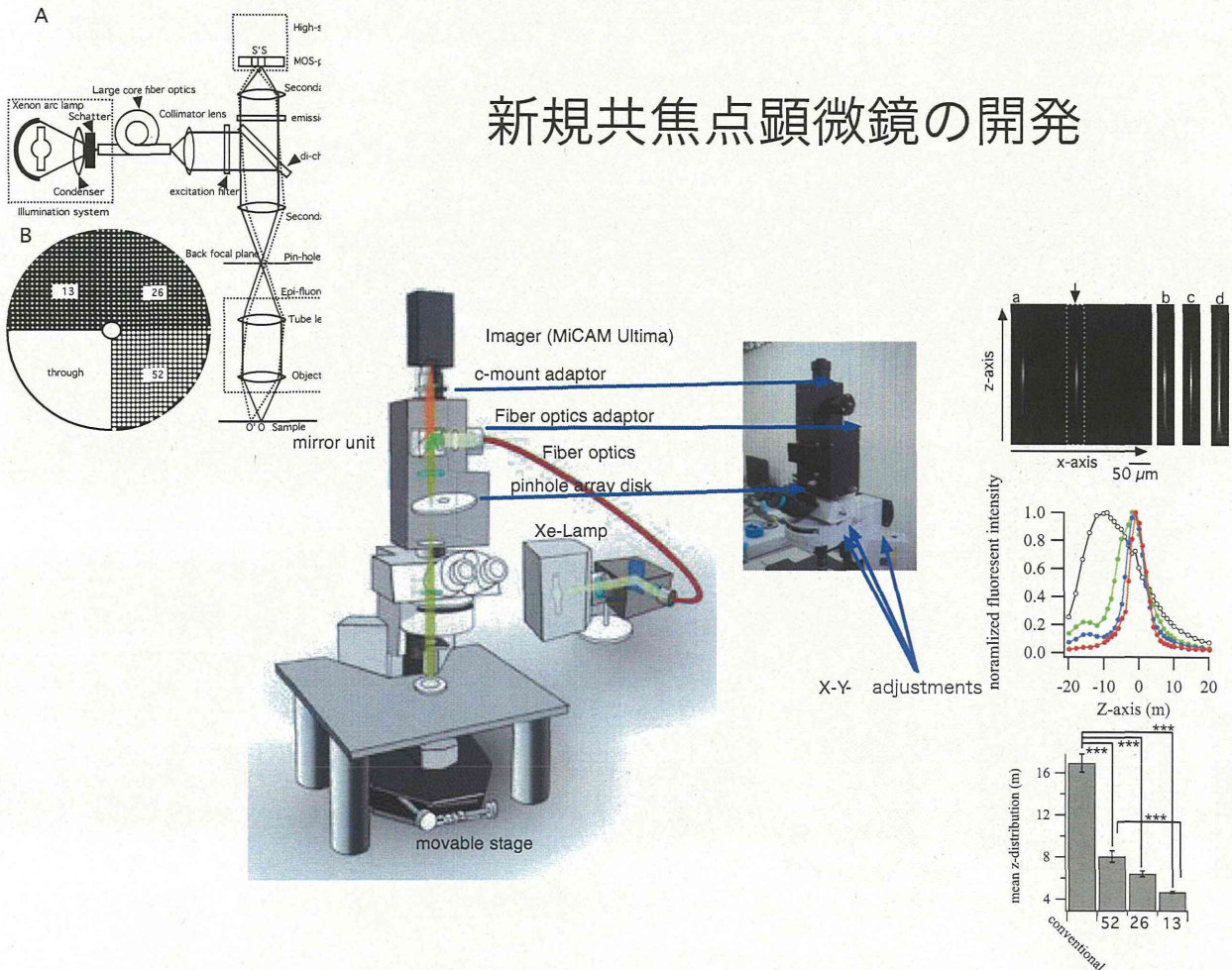
BPA Low Dose
(0, 0.1 ppm)

BPA High Dose
(1, 10 ppm)



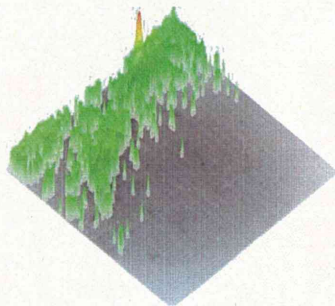
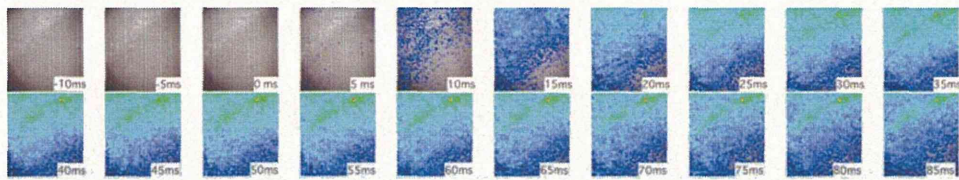
BPAの高用量群では、閾値付近の刺激強度の時にはGABA受容体の阻害をしても持続的な応答をおこすことができない。

新規共焦点顕微鏡の開発

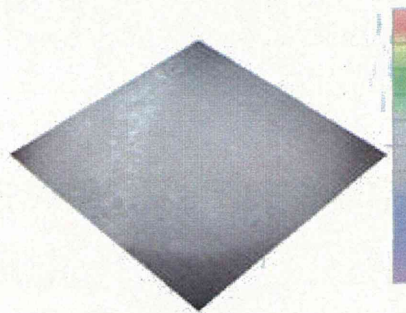
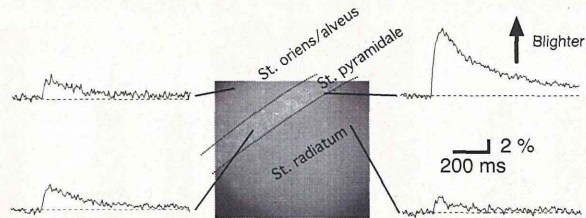


細胞レベル カルシウムイメージング

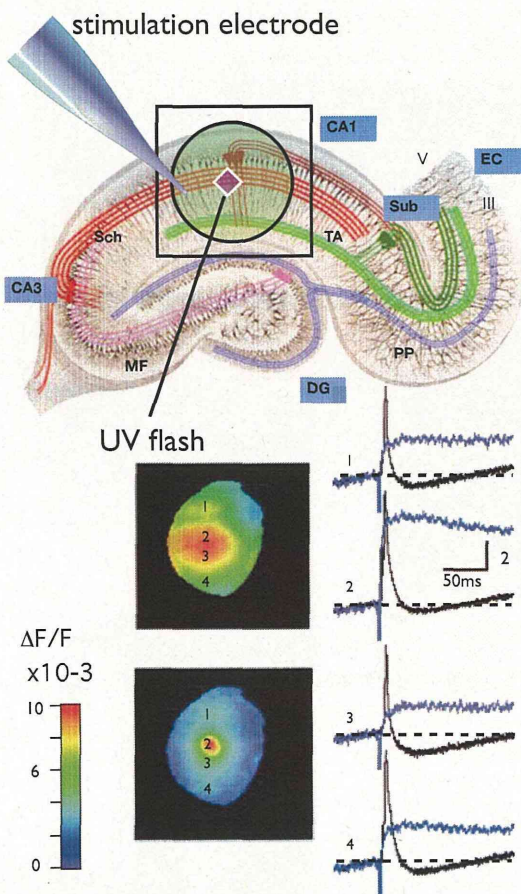
52 μm -pinhole 5 ms /frame



maximum responses mapped on the initial fluorescent image



Imaging of neuronal response to electrical stimulation and photo-stimulation



Electrical stimulation

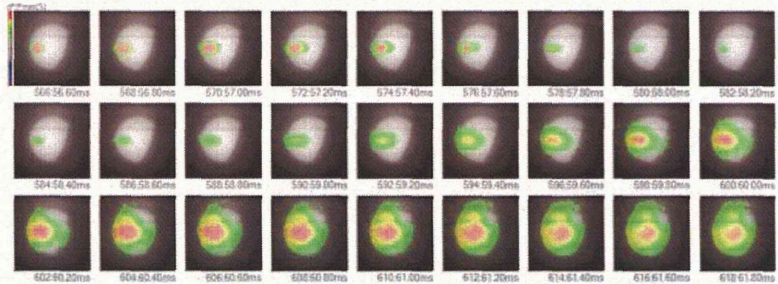
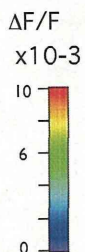
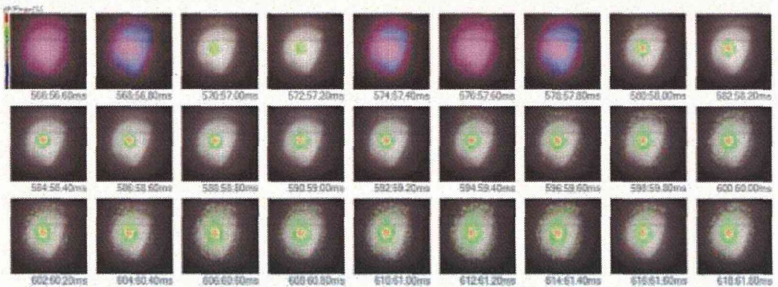
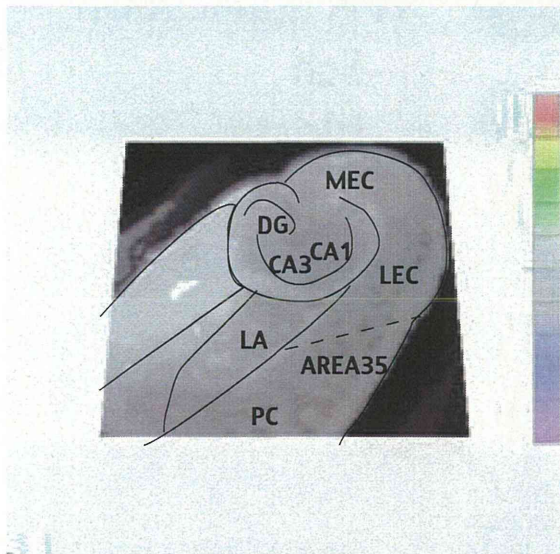


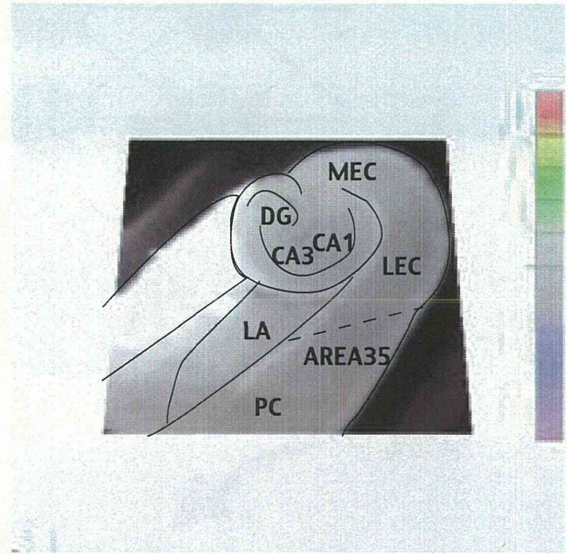
Photo-stimulation



海馬周圍皮質(嗅內皮質、嗅周圍皮質) の神經回路機構解析



Control



4AP 40 μ M

梶原と富永
unpublished

T. Knöpfel and E. Ruppin (Eds.)
Progress in Brain Research, Vol. 196
ISBN: 978-3-03910-422-2
Copyright © 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

CHAPTER 4

Genetically encoded probes for optical imaging of brain electrical activity

Amélie Perron, Walther Akemann, Hiroki Mutoh and Thomas Knöpfel*

RIKEN Brain Science Institute, Hirosawa, Wako City, Saitama, Japan

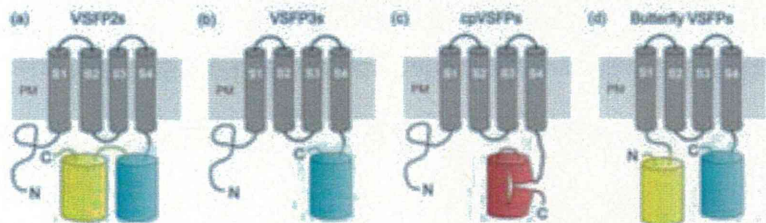
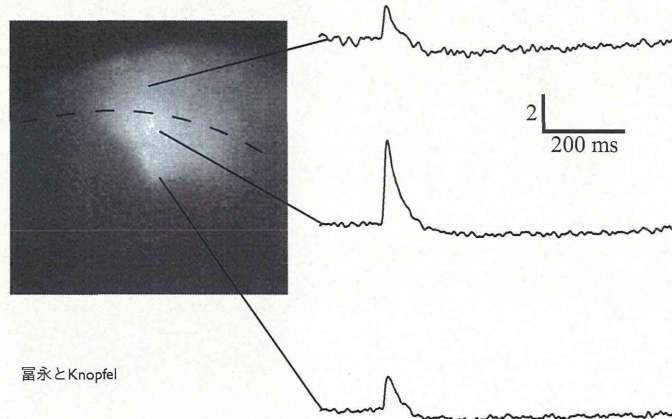


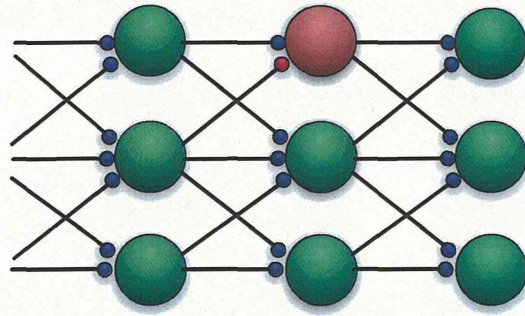
Fig. 1. Schematic action of VSD probes derived from a combination of a voltage-sensing domain and fluorescent moieties.

海馬錐體細胞 特異的VSFP



富永とKnöpfel

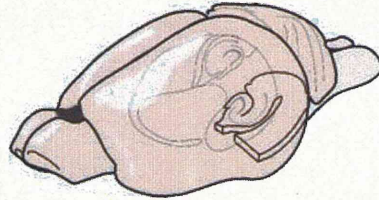
神経回路異常



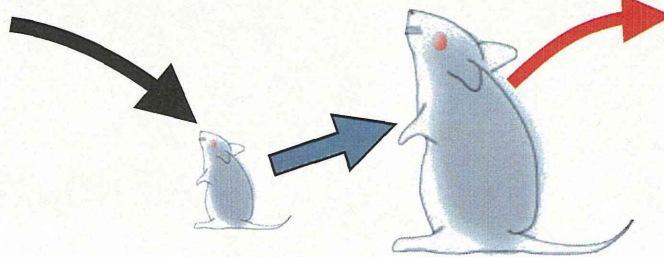
検出された異常

MECIII knock-out
- TA pathway
VPA application
- Sch
- Mossy

発生-発達期



化学物質



認知機能異常

情動認知行動毒性評価系

発生-発達期ビスフェノール等暴露による神経回路応答改変の
迅速検出系の確立にむけて

海馬神経回路で抑制系の阻害剤の利用によって

1. バルプロ酸による興奮/抑制バランスの改変を示した
2. BPAによる神経の過興奮の閾値の変化を示した

発生-発達期ビスフェノール A 暴露による脳構築異常解析
研究分担者 中島 欽一 九州大学大学院医学研究院 教授

本年度の研究では、膣栓確認直後から離乳時（生後 28 日）にかけ、マウスにビスフェノール A (BPA) を飲料水により投与し、28 日目の産仔マウス脳切片の免疫染色による解析を行った。その結果、大脳皮質、特に脳梁におけるアストロサイト数の減少とオリゴデンドロサイト数の増加が観察された。この BPA の作用は *in vitro* 培養系でも確認されたが、その分子メカニズムは依然不明である。

A. 研究目的

脳・神経系は主要な 3 つの細胞種、ニューロン、アストロサイト及びオリゴデンドロサイトによって構成されるが、これらは共通の神経幹細胞から産生され、互いに密接に連携しながら高度な情報処理機能を発揮する。そのためには胎児期から成体における神経幹細胞から各種細胞への分化・成熟が時空間的に精妙に制御される必要がある。これが破綻した場合、これまでも重度な神経疾患や機能障害に至ることが数多く示されているがその原因の詳細については不明な点が多い。本分担者はこれまで、遺伝子配列変換を伴わずに遺伝子発現を制御する「エピジェネティクス」機構が、神経幹細胞の運命決定に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。そこで本研究では、細胞に対し DNA メチル化変化などを誘導することが知られる環境化学物質ビスフェノール A (BPA) に着目し、発生-発達期ビスフェノール A 暴露による脳構築異常の解析とその原因を幹細胞制御の観点から明らかにする。

B. 研究方法

本年度の研究では、膣栓確認直後から離乳時（生後 28 日）にかけ、飲料水（15 ppm）にて BPA をマウスへ与えた。また増殖性細胞をラベルするため、BrdU（100 mg/kg）を妊娠 14 日目マウスへ投与、生後 28 日目に脳を取り出し固定した。40 mm の切片を作成後、増殖細胞カーマー（BrdU）、ニューロンカーマー（NeuN）、アストロサイトマーカ

ー（GFAP、S100b）、に対する抗体を用いて免疫組織染色を行った。また、胎生 14 日目神経幹細胞を取りだし、BPA 存在下に *in vitro* で培養し、その分化への影響も解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は九州大学の動物倫理委員会の規定に基づき行った。

C. 研究結果

昨年報告したように、妊娠 6 日目から 15 日目まで BPA に暴露されたマウス胎仔脳では、コントロールマウス脳には、明らかな差は認められなかったものの、膣栓確認直後から BPA を投与した場合、次のような異常がみられた。1) 胎生 14 日目に増殖しておりその後ニューロンへと分化した細胞は BPA 曝露により減少し、皮質内での局在はより分散していた。アストロサイトについては、特に脳梁において、その数の減少が見られた。*In vitro* 培養系においても、BPA のアストロサイト分化抑制作用、及びオリゴデンドロサイト分化促進作用が確認されたが、その分子メカニズム解明には至らなかった。

D. 考察

In vivo 及び *in vitro* の解析において、BPA によるアストロサイト分化抑制作用が見られたが、アストロサイト分化に重要な転写因子 STAT3 の活性化や、アストロサイト特異的遺伝子 GAPA のプロモーターを用いたルシフェラーゼアッセイで

はBPAの影響は見られなかった。そのためこれらのBPAの直接の標的ではないと考えられた。また、やはり *in vivo* 及び *in vitro* の解析において、BPAのオリゴデンドロサイト分化促進作用が観察された。これまでオリゴデンドロサイト分化に重要な転写因子 Olig2 の発現は、Erk キナーゼの活性化が必要であるとの報告があったため、Erk キナーゼの活性化状態を検討したが、BPAによる影響は見られなかった。そのためBPAによるオリゴデンドロサイト分化促進作用はErk キナーゼ非依存的に発揮されるものと思われた。

E. 結論

BPAには神経幹細胞分化を攪乱する作用があることが明らかになった。しかし、その分子メカニズムは依然不明である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

3. 論文発表

<原著論文>

1. Yi S.H., He X.B., Rhee Y.H., Park C.H., Takizawa T., Nakashima K. & Lee S.H. Foxa2 acts as a co-activator potentiating expression of the Nurrl-induced DA phenotype via epigenetic regulation. *Development* 141, 761-772 (2014).
2. Uesaka M., Nishimura O., Go Y., Nakashima K., Agata K. & Imamura T. Bidirectional promoters are the major source of gene activation-associated non-coding RNAs in mammals. *BMC Genomics* 15, 35 (2014).
3. Yuniarti N., Juliandi B., Muhchy C., Noguchi H., Sanosaka T. & Nakashima K. Prenatal exposure to suberoylanilide hydroxamic acid perturbs corticogenesis.

Neurosci Res 77, 42-49 (2013).

4. Urayama S., Semi K., Sanosaka T., Hori Y., Namihira M., Kohyama J., Takizawa T. & Nakashima K. Chromatin accessibility at a STAT3 target site is altered prior to astrocyte differentiation. *Cell Struct Funct* 38, 55-66 (2013).

<総説>

1. Namihira M. & Nakashima K. Mechanisms of astrocytogenesis in the mammalian brain. *Curr Opin Neurobiol* 23, 921-927 (2013)
2. MuhChyi C., Juliandi B., Matsuda T. & Nakashima K. Epigenetic regulation of neural stem cell fate during corticogenesis. *Int J Dev Neurosci* 31, 424-433 (2013)

2. 学会発表

<国内学会>

1. 中島欽一[○]: 抗てんかん薬バルプロ酸による神経幹細胞制御とその作用、第164回耳鼻咽喉科・頭頸部外科学術講演会、九州大学医学部百年講堂、2013年12月7日 (特別講演)
2. 中島欽一[○]: DNAメチル化による発生段階依存的神経幹細胞のアストロサイト分化能獲得機構、第36回日本分子生物学会、神戸国際会議場、2013年12月3日~6日(4日) (口頭)
3. Chai Muh Chyi[○]、佐野坂 司、Juliandi Berry、種村健太郎、五十嵐勝秀、中島欽一 : Developmental exposure of bisphenol A (BPA) causes brain region-specific abnormalities in mouse brain、第36回日本分子生物学会、神戸国際会議場、2013年12月3日~6日(4日) (ポスター)
4. 松田泰斗[○]、片野友貴、村尾直哉、Juliandi Berry、河合太郎、審良静男、中島欽一 : 自然免疫関連分子Toll様受容体を介したてんか

- ん誘導性異常ニューロン新生抑制機構、第36回日本分子生物学会、神戸国際会議場、2013年12月3日～6日(3日)(ポスター)
5. 中島欽一[○]: Effects of an HDAC inhibitor valproic acid on the development and regeneration in the central nervous system, The 23rd Hot Spring Harbor International Symposium, 九州大学総合研究棟、2013年11月4日～6日(5日)(シンポジウム)
 6. 中島欽一[○]: DNAメチル化酵素を介した発生段階依存的な神経幹細胞の分化制御機構、大阪大学蛋白質研究所セミナー、大阪大学蛋白質研究所、2013年11月1-2日(2日)(セミナー)
 7. 辻村啓太[○]、江頭良明、深尾陽一朗、藤原正幸、入江浩一郎、中嶋秀行、伊藤雅之、高森茂雄、中島欽一: The Rett syndrome-associated protein MeCP2 regulates microRNA processing, 2013年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、名古屋国際会議場、2013年8月29日-9月1日(8月31日)(ポスター)
 8. 辻村啓太[○]、江頭良明、深尾陽一朗、藤原正幸、入江浩一郎、中嶋秀行、伊藤雅之、高森茂雄、中島欽一: Rett症候群原因因子 MeCP2によるmicroRNAプロセッシングを介した神経機能制御、第5回日本RNAi研究会、グランドプリンスホテル広島、2013年8月29日-31日(30日)(口頭)
 9. 入江浩一郎[○]、辻村啓太、中嶋秀行、中島欽一: MeCP2はmiR-199aのプロセッシングを介して軸索伸展を制御する、MeCP2 regulates axon outgrowth through processing of miR-199a, 第5回日本RNAi研究会、広島県、グランドプリンスホテル広島、2013年8月29-31日(30日)(ポスター)
 10. 中嶋秀行[○]、辻村啓太、入江浩一郎、中島欽一: Rett症候群原因遺伝子MeCP2による神経幹細胞分化制御機構の解明、Functional analysis of MeCP2, the Rett syndrome responsible factor, in neural stem cells, 第5回日本RNAi研究会、広島県 グランドプリンスホテル広島、2013年8月29-31日(ポスター)
 11. 中島欽一[○]: 抗てんかん薬バルプロ酸による神経幹細胞制御とその影響、第60回毒素シンポジウム、兵庫県 楓香荘、2013年7月17-19日(18日)(招待、口頭、特別講演)
 12. Juliandi Berry[○]、種村健太郎、五十嵐勝秀、古川佑介、大塚まき、富永貴志、あべ松昌彦、佐野坂司、辻村啓太、菅野純、中島欽一: Reduced adult neurogenesis and neuronal abnormalities in the hippocampus underlie cognitive deficiency following prenatal administration of the antiepileptic drug valproic acid, Neuro 2013 (第36回日本神経科学大会)、京都国際会館、2013年6月20-23日(22日)(口頭)
 13. 富永洋子[○]、五十嵐勝秀、種村健太郎、菅野純、中島欽一、富永貴志: バルプロ酸妊娠期投与による海馬神経回路の興奮-抑制バランスの破綻とVSD可視化解析、Disruption of the excitatory/inhibitory balance of hippocampal neural activity by prenatal valproic acid application: A govtage-sensitive dye imaging study, Neuro 2013 (第36回日本神経科学大会)、京都国際会館、2013年6月20-23日(22日)(ポスター)
 14. 堅田明子[○]、佐野坂司、武藤哲司、中島欽一: 神経幹細胞分化における発生期酸素濃度の影響とその分子機構、Impact of oxygen levels on fate switching of neural stem cells during corticogenesis, Neuro 2013 (第36回日本神経科学大会)、京都国際会館、2013年6月20-23日(22日)(口頭)
 15. 富永貴志[○]、富永洋子、五十嵐勝秀、種村健太郎、菅野純、中島欽一: 神経回路動作の網羅的定量解析-バルプロ酸による神経回路動作変容の解明、Optical assay of abnormal

- neural circuit dynamics: Effect of prenatal exposure to valproic acid, Neuro 2013 (第36回日本神経科学大会)、京都国際会館、2013年6月20-23日(22日)(口頭)
16. 中島欽一[○]: 抗てんかん薬バルプロ酸の神経系細胞分化及び再生に及ぼす影響、Effects of an antiepileptic valproic acid on the development and regeneration in the central nervous system, Neuro 2013 (第36回日本神経科学大会)、京都国際会館、2013年6月20-23日(22日)(口頭)
 17. 中島欽一[○]: 神経発達における化学物質誘発エピジェネティック障害とその改善法、第40回日本毒性学会学術年会、幕張メッセ、2013年6月17-19日(17日)(招待、口頭)
 18. 中島欽一[○]: 脳・神経系の機能を制御するエピジェネティクスとその作用機序、第102回日本病理学会総会、ロイトン札幌、2013年6月6-8日(8日)(招待、口頭)
 19. 入江浩一郎[○]、中嶋秀行、辻村啓太、中島欽一: MeCP2標的miRNAによる神経幹細胞の分化制御機構の解明、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、31日)
 20. 浜崎伸彦[○]、阿形清和、中島欽一、今村拓也: プロモーターノンコーディングRNAによるマウス初期胚エピゲノム改変、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、31日)
 21. 上坂将弘[○]、西村理、中島欽一、阿形清和、今村拓也: プロモーターノンコーディングRNAによるほ乳類エピゲノム形成、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、31日)
 22. 辻村啓太[○]、江頭良明、深尾陽一朗、藤原正幸、入江浩一郎、中嶋秀行、高森茂雄、中島欽一: レット症候群原因遺伝子産物MeCP2によるmicroRNAプロセッシング制御、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、31日)
 23. 五十嵐勝秀[○]、大塚まき、古川佑介、森山紀子、中島欽一、種村健太郎、菅野純: 発生-発達期ビスフェノールA曝露に伴う成長後のマウス脳DNAメチル化変化の網羅的解析、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、30日)
 24. 村尾直哉[○]、松田泰斗、古関明彦、波平昌一、中島欽一: ヘミメチル化DNA認識因子NP95/Uhrf1による成体海馬ニューロン新生制御メカニズムの解明、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、30日)
 25. 中嶋秀行[○]、辻村啓太、入江浩一郎、中島欽一: レット症候群原因因子MeCP2による神経幹細胞の分化制御機構の解明、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、30日)
 26. 佐野坂司[○]、三浦史仁、五十嵐勝秀、藤井信之、森山紀子、菅野純、池尾一穂、伊藤隆司、中島欽一: 発生進行に伴う神経幹細胞のDNAメチル化変動と遺伝子発現解析、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、30日)
 27. 野口浩史[○]、波平昌一、佐野坂司、辻村啓太、深尾陽一朗、五十嵐勝秀、木村文香、中島欽一: 神経幹細胞におけるDNAメチル化酵素DNMT1の機能解析、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、30日)
 28. 木村文香[○]、波平昌一、中島欽一: Dnmt1コンディショナルノックアウトマウスを用いた神経疾患との関連解析、第7回エピジェネティクス研究会年会、奈良県新公会堂、2013年5月30、31日(ポスター、30日)
 29. 中島欽一[○]: レット症候群原因因子MeCP2の新規作用とその神経系細胞における役割、第60回日本実験動物学会総会、2013年5月15日