

### 脳幹 野生型とER $\alpha$ KIマウスとの比較

ER $\alpha$ KIマウスにおいて、野生型マウスと比較し発現が有意に、

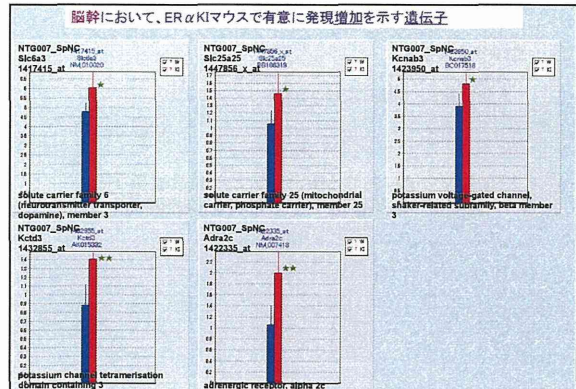
**増加:** 205 ps  
**減少:** 25 ps

**増加:**  
・神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない  
(Upstream解析) 発現領域上流にEsr1がリストアップされない

**減少:**  
・神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない

一神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない

73



### 脳幹 Upstream解析 (IPA)

上流にEsr1がリストアップされない

© 2000-2016 QIAGEN. All rights reserved.  
Upstream 1 Exp Fold C Molecule T Predicted A Activation z Notes p-value of 4 Target molecules in dataset

1	1SF1PA1	transporter (molecule)	2.249	bias	2.81E-05	TCMT1, EGR1, FOS, HBA1, HBA2, LIG1, PDI
2	loxamipha	chemical di	1.982	bias	3.68E-05	DDIT4, NFKBIA, PDK4, SGK1
3	FbxO29	enzyme			6.34E-05	EGR1, FOS

227	COX4I	transmembr	1.34E-02		RBM3, SYT7, XAF1
228	ESR1	ligand-opp	1.291		BET1L, COG5, DDIT4, EGR1, FOS, HSD17B
229	gentamicin	chemical di	1.40E-02		GPNMB, Pvr, RBM3

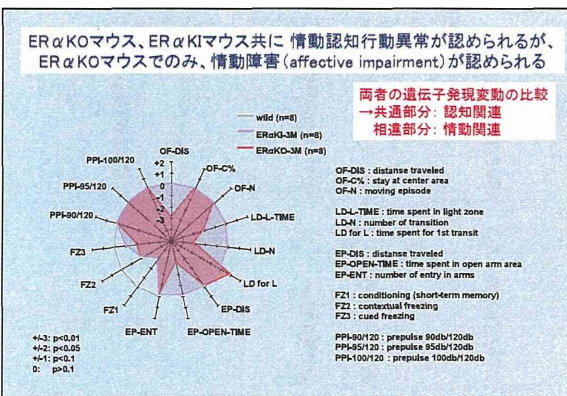
→発現増加した205 psの中に、18のER $\alpha$ の標的遺伝子が含まれていた

BET1L, COG5, DDIT4, EGR1, FOS, HSD17B7, MYO6, NFKBIA, NOV, PDGFD, PDK4, SEMA3F, SGK1, SMC2, TCF7L2, TMEM2, TRAK1, WNK1

75

まとめ: 成熟期の雄性ER $\alpha$ KIマウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)サンプルの網羅的に遺伝子発現変動解析 → 野生型のものと比較・検討

- 大脳皮質** (>細胞一個あたり1.0コピー)  
ER $\alpha$ KIマウス: 283 (増加:168, 減少:115) psの有意な発現変動  
神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない  
ただし、細胞内外のイオンや有機物質の輸送が亢進、またERシグナルが活性化している可能性を示唆(血液中エストロゲン濃度の上昇?、スプライシングバリエーションの影響?) (Slc遺伝子、Upstream解析でEsr1が抽出)
- 海馬** (>細胞一個あたり0.7コピー)  
ER $\alpha$ KIマウス: 972 (増加:908, 減少:64) psの有意な発現変動  
興奮性・抑制性双方の神経伝達亢進  
細胞内外のイオンや有機物質の輸送が亢進、またERシグナルが活性化している可能性を示唆(血液中エストロゲン濃度の上昇?、スプライシングバリエーションの影響?) (GABA、アセチルコリン、グルタミン酸、アドレナリン受容体、K<sup>+</sup>チャネル遺伝子、Ca<sup>2+</sup>チャネル、Upstream解析でEsr1およびOreb1が抽出)
- 脳幹** (>細胞一個あたり0.8コピー)  
ER $\alpha$ KIマウス: 230 (増加:205, 減少:25) psの有意な発現変動  
神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない



### ER $\alpha$ 欠失マウスとER $\alpha$ KIマウスとの比較

平成24年度 (ER $\alpha$ 欠失マウス) vs 平成27年度 (ER $\alpha$ KIマウス)

成熟期の雄性ER $\alpha$ 欠失マウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹) ≠ 野生型

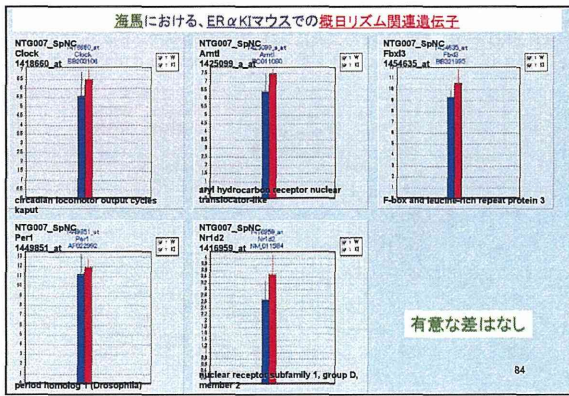
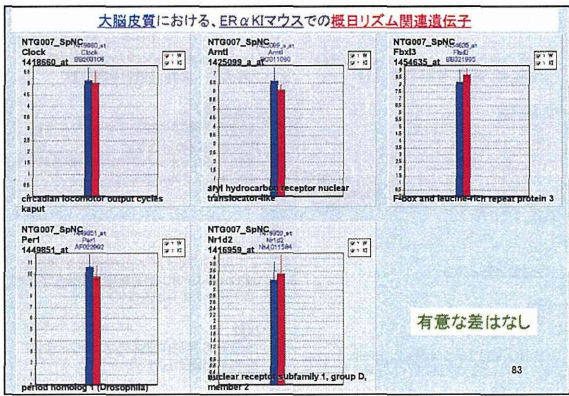
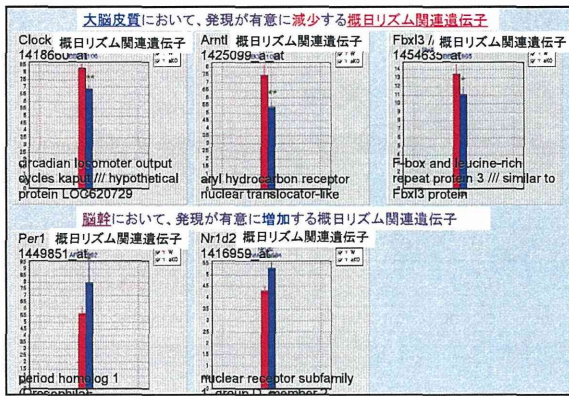
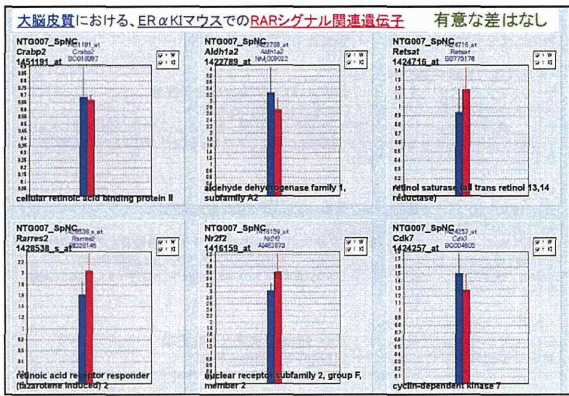
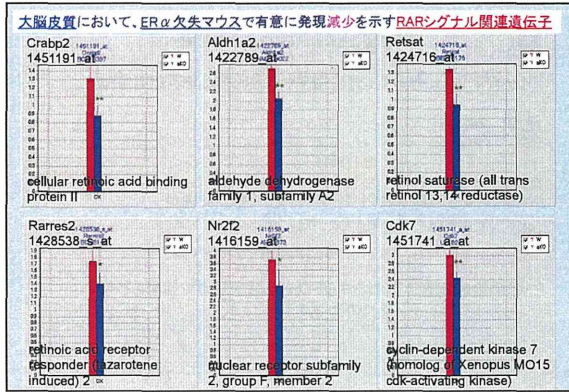
- 大脳皮質**  
RARシグナル伝達が低下  
神経活動の活性化  
概日リズムが乱れる  
(RAR関連遺伝子、カリウムチャネル、グルタミン酸受容体、セロトニン受容体、概日リズム関連遺伝子、アンドロゲン受容体、メチルCp結合タンパク(MBD)関連遺伝子)
- 海馬**  
野生型と変化なし
- 脳幹**  
概日リズムが乱れる  
神経活動が活性化  
(概日リズム関連遺伝子、セロトニン受容体、カリウムチャネル、グルタミン酸受容体、GABA受容体、アンドロゲン受容体)

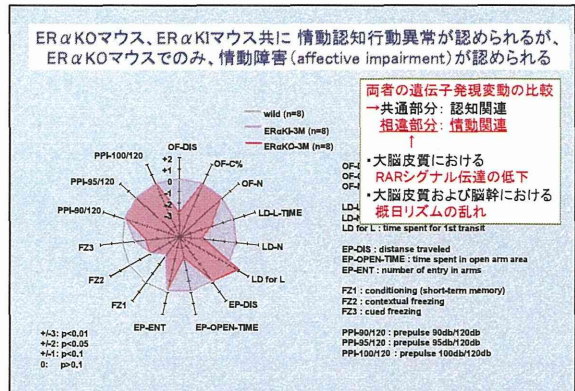
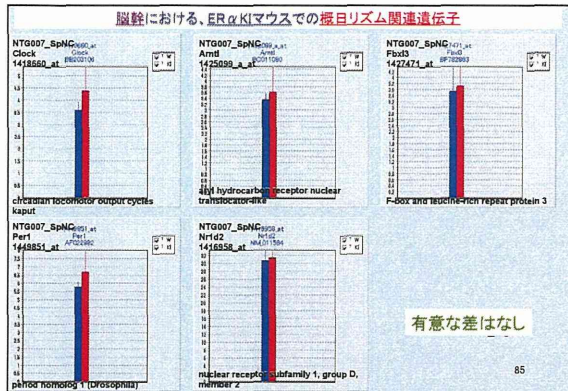
成熟期の雄性ER $\alpha$ KIマウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹) ≠ 野生型

- 大脳皮質**  
神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない  
(細胞内外のイオンや有機物質の輸送が亢進、またERシグナルが活性化)
- 海馬**  
興奮性・抑制性双方の神経伝達活性化  
(細胞内外のイオンや有機物質の輸送が亢進、またERシグナルが活性化)
- 脳幹**  
神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない

脳におけるER $\alpha$ 欠失マウスとER $\alpha$ KIマウスにおける違い  
 → ER $\alpha$ 欠失マウス:  
 大脳皮質におけるRARシグナル伝達の低下  
 大脳皮質および脳幹における概日リズムの乱れ

ER $\alpha$ KIマウスにおけるRARシグナル関連遺伝子と概日リズム関連遺伝子の発現変動の確認





ERαKIマウス: ERαの発現が低下したERαノックダウンマウス

→ 少なくとも大脳皮質と海馬において、ERαシグナルがむしろ活性化していることが示唆された

ERαKIマウス: ERαスプライシングバリエントが発現できないマウス

→ 多くのERαスプライシングバリエントがERαシグナルに対して dominant-negative

→ ERαシグナルが活性化していることが推察

87

まとめ: 成熟期の雄性ERαKIマウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)サンプルの網羅的に遺伝子発現変動解析 → 野生型のものと比較・検討

・大脳皮質 (>細胞一個あたり1.0コピー)  
 ERαKIマウス: 283 (増加:168、減少:115) psの有意な発現変動  
 神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない  
 ただし、細胞内外のイオンや有機物質の輸送が亢進、またERシグナルが活性化している可能性を示唆(血液中エストロゲン濃度の上昇?、スプライシングバリエントの影響?)  
 (Slc遺伝子、Upstream解析でEsr1が抽出)

・海馬 (>細胞一個あたり0.7コピー)  
 ERαKIマウス: 972 (増加:908、減少:64) psの有意な発現変動  
 興奮性・抑制性双方の神経伝達亢進  
 細胞内外のイオンや有機物質の輸送が亢進、またERシグナルが活性化している可能性を示唆(血液中エストロゲン濃度の上昇?、スプライシングバリエントの影響?)  
 (GABA、アセチルコリン、グルタミン酸、アドレナリン受容体、K<sup>+</sup>チャネル遺伝子、Ca<sup>2+</sup>チャネル、Upstream解析でEsr1およびOreb1が抽出)

・脳幹 (>細胞一個あたり0.8コピー)  
 ERαKIマウス: 230 (増加:205、減少:25) psの有意な発現変動  
 神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない

ERα欠失マウスとERαKIマウスとの比較

平成24年度 平成27年度

成熟期の雄性ERα欠失マウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)⇨野生型

・大脳皮質  
 RARシグナル伝達が低下  
 神経活動の活性化  
 概日リズムが乱れる  
 (RAR関連遺伝子、カリウムチャネル、グルタミン酸受容体、セロトニン受容体、概日リズム関連遺伝子、アンドロゲン受容体、メチルCpG結合タンパク(MBD)関連遺伝子)

・海馬  
 野生型と変化なし

・脳幹  
 概日リズムが乱れる  
 神経活動が活性化  
 (概日リズム関連遺伝子、セロトニン受容体、カリウムチャネル、グルタミン酸受容体、GABA受容体、アンドロゲン受容体)

成熟期の雄性ERαKIマウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)⇨野生型

・大脳皮質  
 神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない  
 (細胞内外のイオンや有機物質の輸送が亢進、ERシグナルが活性化)

・海馬  
 興奮性・抑制性双方の神経伝達活性化  
 (細胞内外のイオンや有機物質の輸送が亢進、ERシグナルが活性化)

・脳幹  
 神経系の障害に関わるネットワークは現時点で認められない

ERシグナルが活性化: ERαスプライシングバリエントの多くがERαシグナルに対して dominant-negative であるため、ERαスプライシングバリエントが発現できないERαKIマウスでは、ERシグナルが活性化する可能性がある

H27 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

発生-発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と、  
その毒性学的評価系構築に資する研究  
(H27-化学-一般-007)

分担研究課題：学習異常を伴う海馬神経新生異常を指標にした神経毒性評価

研究分担者 中島 欽一 九州大学大学院医学研究院 教授

【研究要旨】

本年度の研究では、マウス胎仔期バルプロ酸により、成体期の海馬ニューロン新生が減少し学習記憶障害が生じること、さらに成体期マウスへのカイニン酸投与で異所性かつ形態異常な海馬ニューロン新生が増大することを報告した。今後はこれらの表現型が、他の物質による神経系への影響を測る指標となりうるかどうかを検討する。

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く、また種々の化学物質によりこれらが受ける影響を数値化し、定量的に解析する方法も乏しい。そこで本分担者は、化学物質として、バルプロ酸とカイニン酸を選択し、それぞれ胎仔期暴露による成体海馬のニューロン新生及び成体期投与による海馬ニューロン新生の増減を解析した。

B. 研究方法

本年度の研究では、妊娠12、13、14日目にバルプロ酸を母マウスに経口投与し、産仔が成体になってからの海馬神経幹細胞の増殖をBrdUの取り込みを指標に解析した。またカイニン酸に関しては、成体マウスに腹腔内投与を行い、同様にBrdUの取り込みを指標に海馬神経幹細胞の増

殖を解析した。また、両研究において、新に産生されたニューロンは、BrdUとニューロンマーカーに対する抗体に共陽性となるかどうかで検出した。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学の動物実験委員会の規定に基づき行うものである。

C. 研究結果

バルプロ酸胎仔期暴露マウスにおいては、成体海馬の増殖性神経幹細胞が2/3にまで減少することがわかった。また、その結果新生ニューロンの数も約2/3にまで減少していた。またこれらの減少が、自発的運動（回し車によるランニング）により、コントロールマウスと同程度まで回復することも明らかとなった。続いて成体期のカイニン酸投与により、ニューロン新生が約2倍にまで増加することがわかった。さらにこれらの中には通常あまりに見られない海馬歯状回門に局在する、異所性の新生ニューロンが約10倍増加していることもわかった。加えて、この異所性ニューロン新生は、自然免疫受容体であるTLR9の欠損や、ミクログリアの不活性化によりさらに増大することも明らかとなった。

#### D. 考察

我々は以前にバルプロ酸が神経幹細胞からニューロンへの分化を促進することを報告しており、今回の胎仔期バルプロ酸暴露では、バルプロ酸のこの作用により、本来成体海馬まで保存されているべき神経幹細胞がニューロンへと分化させられてしまい、枯渇してしまったために、成体海馬における、ニューロン新生が減少したものと思われる。成体期カイニン酸投与の場合は、ニューロンの異常な活性化が生じ、その結果、異所性のニューロン新生が増大したものと思われる。また、生理的条件下では、ミクログリアに存在するTLR9が、変性ニューロンから放出される内在性DNAを認識し、その結果ミクログリアから産生されるTNF $\alpha$ が神経幹細胞の増殖を抑制し、異所性のニューロン新生の増大を抑えるように働いているものと考えられた。

#### E. 結論

両研究において、成体海馬ニューロン新生の異常を定量化することができた。また、これらの異常はいずれも認知機能の低下と関連していた。今後は、これらのニューロン異常を指標として、他の化学物質の影響が定量化できるかどうかの検討を実施したい。また、今年度は特定ノン・コーディングRNAが遺伝子発現を制御できることも明らかにしたので、他の化学物質の投与により、これらのノン・コーディングRNAの発現が変動し、その変化が化学物質の影響の指標となるかどうかも検討したい。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

Murao N., Noguchi H. & Nakashima K. Epigenetic regulation of neural stem cell property from embryo to adult. Neuroepigenetics in press.

Juliandi B., Tanemura K., Igarashi K., Tominaga T., Furukawa Y., Otsuka I.M., Moriyama N., Ikegami D., Abematsu M., Sanosaka T., Tsujimura K., Narita M., Kanno J. & Nakashima K. Reduced adult

hippocampal neurogenesis and cognitive impairments following prenatal administration of the antiepileptic drug, valproic acid. *Stem Cell Reports* 5, 996-1009 (2015).

Tsujimura K., Irie K., Nakashima H., Egashira Y., Fukao Y., Fujiwara M., Itoh M., Uesaka M., Imamura T., Nakahata Y., Yamashita Y., Abe T., Takamori S. & Nakashima K. miR-199a Links MeCP2 with mTOR Signaling and Its Dysregulation Leads to Rett Syndrome Phenotypes. *Cell reports* 12, 1887-1901 (2015).

Noguchi H., Kimura A., Murao N., Matsuda T., Namihira M. & Nakashima K. Expression of DNMT1 in neural stem/precursor cells is critical for survival of newly generated neurons in the adult hippocampus. *Neurosci Res* 95, 1-11 (2015).

Nakamura A., Funaya H., Uezono N., Nakashima K., Ishida Y., Suzuki T., Wakana S. & Shibata T. Low-cost three-dimensional gait analysis system for mice with an infrared depth sensor. *Neurosci Res* 100, 55-62 (2015).

Matsuda T., Murao N., Katano Y., Juliandi B., Kohyama J., Akira S., Kawai T. & Nakashima K. TLR9 signalling in microglia attenuates seizure-induced aberrant neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature communications* 6, 6514 (2015).

Hamazaki N., Uesaka M., Nakashima K., Agata K. & Imamura T. Gene activation-associated long noncoding RNAs function in mouse preimplantation development. *Development* 142, 910-920 (2015).

Andoh-Noda T., Akamatsu W., Miyake K., Matsumoto T., Yamaguchi R., Sanosaka T., Okada Y., Kobayashi T., Ohyama M.,

Nakashima K., Kurosawa H., Kubota T. & Okano H. Differentiation of multipotent neural stem cells derived from Rett syndrome patients is biased toward the astrocytic lineage. *Mol Brain* 8, 31 (2015).

Abdulhaleem M.F., Song X., Kawano R., Uezono N., Ito A., Ahmed G., Hossain M., Nakashima K., Tanaka H. & Ohta K. Akhirin regulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in intact and injured mouse spinal cord. *Developmental neurobiology* 75, 494-504 (2015).

## 2. 学会発表

(国内学会)

中島欽一<sup>○</sup>: miR-199aはMeCP2とmTORシグナルをリンクしレット症候群発症に関与する、大阪大学蛋白質研究所セミナー、大阪府、大阪大学蛋白質研究所、2015年12月11日-12日(11日)

堅田明子<sup>○</sup>、中島欽一: 中枢神経系の発生・発達から老化までをも制御する組織としての脈絡叢、第38回日本分子生物学会年会、兵庫県、神戸ポートアイランド、2015年12月1日-4日(4日)(口頭)

河村陽一郎<sup>○</sup>、野口浩史、堅田明子、中島欽一: 胎生期マウス終脳におけるアストロサイト分化誘導因子産生細胞の同定、第38回日本分子生物学会年会、兵庫県、神戸ポートアイランド、2015年12月1日-4日(2日)(ポスター)

松田泰斗<sup>○</sup>、村尾直哉、審良静男、河合太郎、中島欽一: ミクログリアにおける自然免疫受容体TLR9シグナルはてんかん発作依存的な異常ニューロン新生を抑制する、第38回日本分子生物学会年会、兵庫県、神戸ポートアイランド、2015年12月1日-4日(2日)(ポスター)

亀田朋典<sup>○</sup>、今村拓也、滝沢琢己、木村文香、三浦史仁、伊藤隆司、中島欽一: マウス胎仔海馬由来初代培養ニューロンにおけるPost-Bisulfite Adapter-Tagging法を用いた神経活動依存的DNAメチローム変動解析、第38回日本分子生物学会年会、兵庫県、神戸ポートアイランド、2015年12月1日-4日(2日)(ポスター)

安井徹郎<sup>○</sup>、上菌直弘、野口浩史、村尾直哉、松田泰斗、中島欽一: ヒト神経幹細胞の発生進行に伴った性質変化には低酸素条件が重要である、第38回日本分子生物学会年会、兵庫県、神戸ポートアイランド、2015年12月1日-4日(1日)(口頭)(ポスター)

中島欽一<sup>○</sup>: 神経幹細胞のエピジェネティック制御とその作用、第6回神経科学と構造生物学の融合研究会、愛知県、岡崎コンファレンスセンター、2015年11月26日-27日(26日)

松田泰斗<sup>○</sup>、村尾直哉、審良静男、河合太郎、中島欽一: ミクログリアにおける自然免疫受容体TLR9シグナルはてんかん発作依存的な異常ニューロン新生を抑制する、第11回成体脳のニューロン新生懇談会、愛知県、名古屋市立大学、2015年11月14日(口演)

村尾直哉<sup>○</sup>、松田泰斗、野口浩史、古関明彦、波平昌一、中島欽一: 成体海馬ニューロン新生におけるヘミメチル化DNA認識因子Np95/Uhrf1の役割、第11回成体脳のニューロン新生懇談会、愛知県、名古屋市立大学、2015年11月14日(ポスター)

中島欽一<sup>○</sup>: 幹細胞って何? 神経幹細胞を中心とした病気や再生医療に関する話題、第8回形態科学シンポジウム、福岡県、九州大学コラボステーションI、2015年10月24日(講演)

今村拓哉<sup>○</sup>、浜崎伸彦、上坂将弘、阿形清和、中島欽一: 雌性発生胚を活用したPost-Bisulfite Adapter-Tagging法によるマウスDNAメチローム解析第108回日本繁殖生物学会大会、宮崎市、宮崎大学、2015年9月19日(口頭)

中島欽一<sup>○</sup>: The microRNA, linking MeCP2 with mTOR signaling and its dysregulation cause Rett syndrome phenotypes、第40回内藤コンファレンス、北海道、シャトレセガトキングダムサッポロ、2015年9月15日-18日(17日)(招待)

村尾直哉<sup>○</sup>、松田泰斗、野口浩史、古関明彦、波平昌一、中島欽一: Epigenetic regulator Np95/Uhrf1 regulates multiple stages of adult hippocampal neurogenesis、第40回内藤コンファレンス、北海道、シャトレセガトキングダムサッポロ、2015年9月15日-18日(17日)(ポスター)

野口浩史<sup>○</sup>、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、中嶋秀行、中島欽一: Maintenance DNA methyltransferase DNMT1 contributes to the fate regulation of neural stem cells through DNA methylation-dependent and-independent manners during cortical development、第40回内藤コンファレンス、北海道、シャトレセガトキングダムサッポロ、2015年9月15日-18日(16日)(ポスター)

中島欽一<sup>○</sup>: エピジェネティックな神経幹細胞制御、第16回運動器科学研究会、鹿児島県、みなみホール、2015年9月11日-12日(11日)(招待)(セミナー)

松田泰斗<sup>○</sup>、村尾直哉、片野友貴、Juliandi Berry、審良静男、神山 淳、河合太郎、中島欽一: TLR9 signaling in microglia ensures homeostatic neurogenesis in the adult hippocampus、第38回日本神経科学大会、兵庫県、神戸コンベンションセンター、2015年7月28日-31日(28日)(口頭)

村尾直哉<sup>○</sup>、松田泰斗、野口浩史、古関明彦、波平昌一、中島欽一: 成体海馬ニューロン新生におけるヘミメチル化DNA認識因子 Np95/Uhrf1の役割、第38回日本神経科学大会、兵庫県、神戸コンベンションセンター、2015年7月28日-31日(29日)(口頭)

中嶋秀行<sup>○</sup>、辻村啓太、入江浩一郎、中島欽一: Functional analysis of MeCP2, the Rett syndrome responsible factor, mediated by microRNA in neural stem cells fate specification、第38回日本神経科学大会、兵庫県、神戸コンベンションセンター、2015年7月28日-31日(28日)(口頭)

入江浩一郎<sup>○</sup>、辻村啓太、中嶋秀行、中島欽一: Analysis of the molecular mechanism of dendritic formation by MeCP2 through miR-199a processing、第38回日本神経科学大会、兵庫県、神戸コンベンションセンター、2015年7月28日-31日(28日)(ポスター)

山本直樹<sup>○</sup>、上坂将弘、阿形清和、中島欽一、今村拓哉: Bidirectional promoter-derived antisense noncoding RNA epigenetically regulates irreversible differentiation of PC12 cells、第38回日本神経科学大会、兵庫県、神戸コンベンションセンター、2015年7月28日-31日(28日)(ポスター)

中島欽一<sup>○</sup>: 胎生期HDAC阻害剤曝露による遅発性学習記憶障害とその発症機序、第42回日本毒性学会学術年会、ホテル日航金沢、2015年6月29日-7月1日(7月1日)(シホジウム)

浜崎伸彦<sup>○</sup>、上坂将弘、中島欽一、阿形清和、今村拓也: Gene activation-associated long noncoding RNAs function in mouse preimplantation development、第48回日本発生生物学会年会、茨城県、つくば国際会議場、2015年6月2日-5日(4日)(口頭)

上坂将弘<sup>○</sup>、阿形清和、中島欽一、今村拓也: Species-specific repertoires of promoter-associated non-coding RNAs may contribute to the diversification of gene expression profile、第48回日本発生生物学会年会、茨城県、つくば国際会議場、2015年6月2日-5日(3日)(ポスター)

浜崎伸彦<sup>○</sup>、上坂将弘、中島欽一、阿形清和、  
今村拓也：長鎖ノンコーディングRNAによる  
マウス胚性遺伝子活性化機構、第9回日本  
エピジェネティクス研究会年会、東京都、学  
術総合センター一橋講堂、2015年5月25日  
-26日(26日)(ポスター)

該当なし。

3. その他  
特になし。

山本直樹<sup>○</sup>、上坂将弘、阿形清和、中島欽一、  
今村拓也：Bidirectional promoter-derived  
antisense noncoding RNA epigenetically  
regulates irreversible differentiation of  
PC12 cells、第9回日本エピジェネティクス  
研究会年会、東京都、学術総合センター一橋  
講堂、2015年5月25日-26日(26日)(ポスター)

上坂将弘<sup>○</sup>、阿形清和、中島欽一、今村拓也：  
Species-specific repertoires of  
promoter-associated non-coding RNAs may  
contribute to the diversification of gene  
expression profile、第9回日本エピジェネ  
ティクス研究会年会、東京都、学術総合セン  
ター一橋講堂、2015年5月25日-26日(25日)(ポ  
スター)

今村拓也<sup>○</sup>、浜崎伸彦、上坂将弘、阿形清和、  
中島欽一：雌性発生胚を活用した  
Post-Bisulfite Adapter-Tagging法によるマ  
ウスDNAメチローム解析、第9回日本エピ  
ジェネティクス研究会年会、東京都、学術総  
合センター一橋講堂、2015年5月25日-26日(25  
日)(ポスター)

#### <国際学会>

Katada, S., Honda, M., Nakashima, K.:  
Oxygen regulates fate specification of  
neural stem cell during cortical  
development. KEYSTONE SYMPOSIA, Santa Fe,  
February 22-26, 2015

H. 知的財産所有権の出願・登録状況(予定も含  
む)

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録



H27年度厚労科研費班会議  
平成28年 3月9日 東京国際フォーラム

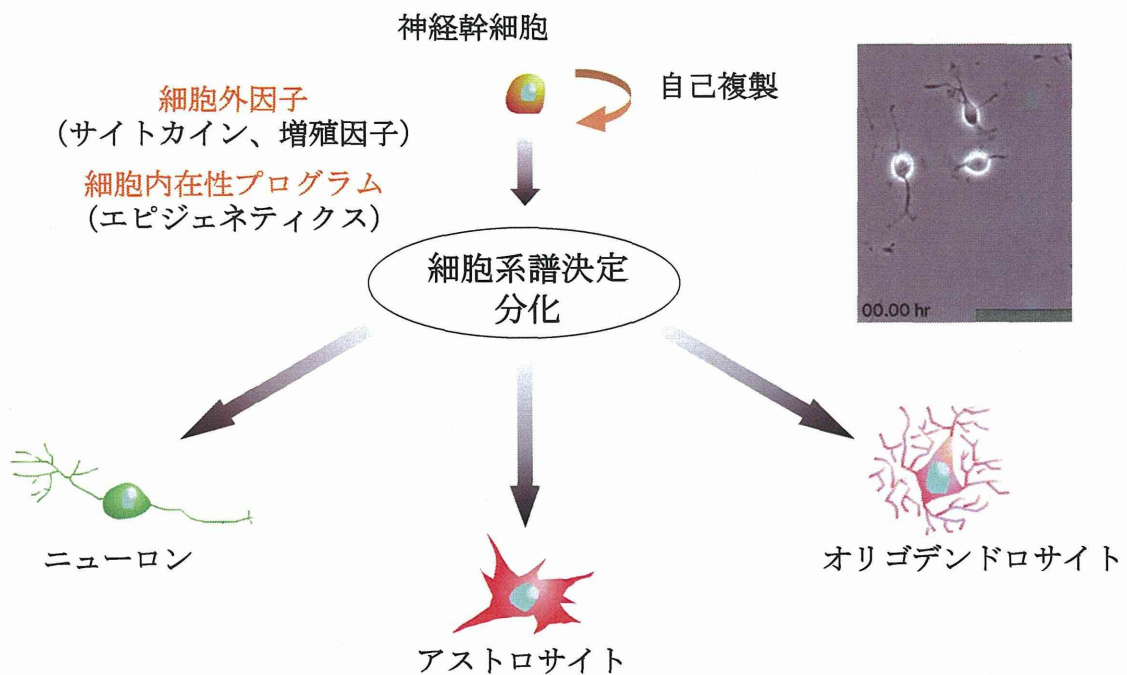
# 学習異常を伴う海馬神経新生異常を 指標にした神経毒性評価

中島 欽一

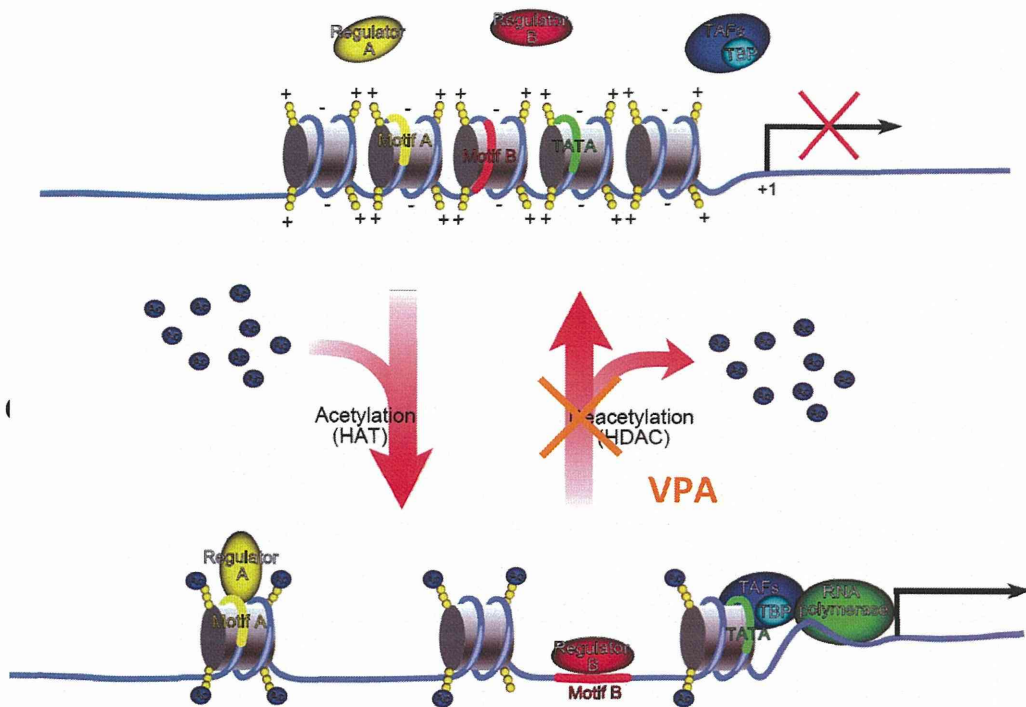
九州大学大学院医学研究院  
応用幹細胞医科学部門  
基盤幹細胞学分野



## 神経幹細胞の分化制御



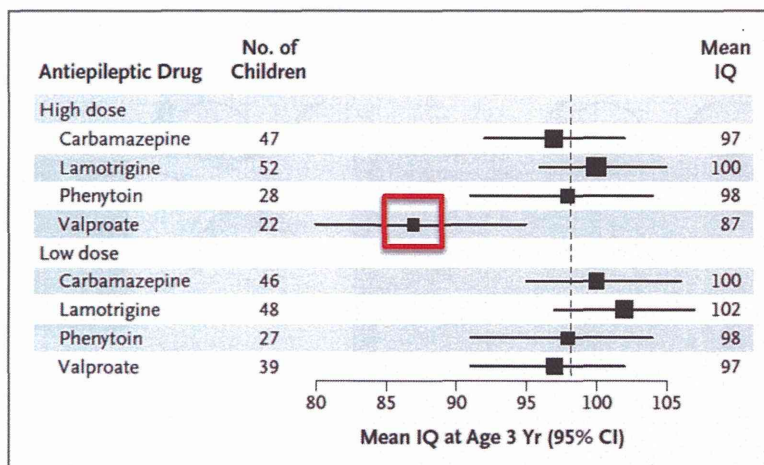
抗てんかん薬かつHDAC阻害剤バルプロ酸 (VPA) は神経幹細胞からグリア細胞への分化を抑制しつつニューロンへの分化を促進する



Hsieh, Nakashima et al PNAS 2004

3

### 抗てんかん薬胎仔期曝露による認知機能の低下



Meador et al., N Engl J Med 2009

神経幹細胞の増殖・分化制御の観点から解析