

厚生労働科学研究補助金（化学物質リスク研究事業）
総合研究報告書（分担4）

研究課題名

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)

分担研究課題名

「神経幹細胞動態解析および大脳層構造形態解析と異常基準値の設定、新規毒性マーカー探索」

研究分担者

中島 欽一（九州大学大学院医学研究院・基盤幹細胞学分野・教授）

【研究要旨】

本研究は、抗てんかん薬バルプロ酸の胎生期曝露が、成体期の海馬ニューロン新生を減少させることを定量化でき、また副腎皮質由来褐色細胞腫細胞株を用いて、特定のノン・コーディングRNAが遺伝子発現を制御できることを明らかにできたことを受けて、ネオニコチノイド系農薬暴露による影響の定量化することを目的として着手された。これまで、アセタミプリド（10mg/kg）、イミダクロプリド（8mg/kg）投与直後には、海馬ニューロン新生への影響が検出しにくいことが分かった。その影響を明らかにするためには、成体期でのニューロン新生解析とノンコーディングRNA解析による定量化が必要であると考えられたため、次世代シーケンサーによるRNA発現プロファイリングが神経系への影響を定量化する指標となりうるかどうかを検討するための研究を進め、農薬暴露による異常値検出の精度を鋭敏化できる一例を示すことに成功した。

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・幼若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。ところで、ネオニコチノイド系の農薬であるアセタミプリドとイミダクロプリドの幼若期暴露によって遅発性の情動・認知行動異常が生じることが明らかとなっており、またニューロン新生への影響が示唆される結果が研究代表者らによって得られている。そこで、本分担者は、対象化学物質として、ネオニコチノイド系農薬を選択し、ニューロン新生とノンコーディング RNA の発現・機能に及ぼす影響の詳細な解析、及びその定量化を目的として研究に着手した。

B. 研究方法

まず、幼若期(2週齢)マウスに、コントロールとしてコーンオイル、アセタミプリド(10mg/kg)、イミダクロプリド(8mg/kg)を単回経口投与し、その後1週間 BrdU (100 mg/kg/日)を腹腔内投与した群、及び成体期(12週齢)まで待つて同じく BrdU を投与した群を作製、脳を固定し成体海馬ニューロン新生解析用とした。それぞれ脳切片を作製し、幼若ニューロンマーカーである doublecortin (DCX) と BrdU に対する抗体を用いてニューロン新生を定量化した。また、同様に2週齢マウスに、コーンオイル、アセタミプリド、イミダクロプリドを単回経口投与し、3週齢時あるいは成体期(13週齢)まで待ち、遺伝子とノンコーディング RNA 発現解析用に脳を凍結保存した。この脳よりノンコーディング RNA を含む RNA を抽

出し、ライブラリーを作製後、次世代シーケンサーを用いて発現データを得る(生後単回投与群)。更に、母マウスにコーンオイル、アセタミプリド(0.01mg/kg/day)、イミダクロプリド(0.01mg/kg/day)に飲水投与することで、胎生11日目から出生後28日目まで慢性に暴露し、遺伝子とノンコーディング RNA 発現解析用に脳を凍結保存した。この脳よりノンコーディング RNA を含む RNA を抽出し、ライブラリーを作製し、次世代シーケンサーを用いて発現データを得ることを計画した(慢性母性投与群)。

C. 研究結果

アセタミプリド及びイミダクロプリド投与後1週間 BrdU を投与したマウスについてニューロン新生の解析を行ったが、コントロールと比較して、明らかな差は観察されなかった。

生後単回投与群において、1週間後に発現上昇してくる遺伝子群には、細胞増殖関連のものや細胞移動関連のものが認められた。例えば、イミダクロプリド投与群の場合、ジーンオントロジー(GO)タームに属する遺伝子として、MITOTIC CYTOKINESIS や MYOSIN II COMPLEX 関連の遺伝子が総じて発現上昇していた(図1)。したがって、神経幹細胞の増殖が異常に促進され、細胞移動を開始し、ニューロンに早期分化してしまうと考えられた。一方で、成体期に発現減少する遺伝子のプロファイリングから、ニューロンの質の低下あるいは量の減少が晩発性の影響として起こってしまうことも分かってきた。例えば、イミダクロプリド及びアセタミプリドいずれの投与群においても、GOタームに属する遺伝子として、NEURON SPINE 関連の遺伝子が総じて発現減少していた(図2)。

この生後単回投与群のノンコーディング RNA 発現解析については、生後単回投与群におけるノンコーディング RNA の発現プロファイルを得るためのモデルトランスクリプトの作製スキームを開発中であり、定量したモデルトランスクリプト候補と遺伝子発現との関連付けの予備的検討を終えたところである。慢性母性投与群については、各

脳より抽出した RNA を用いて、シーケンス用のライブラリー作製まで行った。

D. 考察

今回、ネオニコチノイド系農薬である、アセタミプリドとイミダクロプリドの2週齢マウス投与直後には、ニューロン新生への影響は見られなかった。しかし、研究代表者が行った、同様に両農薬を投与したマウスの成体期(12-13週齢)における行動解析では、恐怖条件付けテストにおいて明らかに障害がみられており、そのことに一致して、今回、遺伝子発現プロファイリングから、ニューロンの質の低下あるいは量の減少が起こっていたことは興味深い。原因についても今回の遺伝子発現プロファイリングから明らかになりつつあり、ネオニコチノイド投与が1週間以内に神経幹細胞の異常増殖・早期分化を引き起こしたことである可能性が高い。今後、生後単回投与群と慢性母性投与群の結果を併せることで、上記の考察をサポートできる結果を得ることができるかは興味深く、また引き続きこのような取り組みを行うことで、ノンコーディング RNA の発現プロファイルを得るためのモデルトランスクリプトの精度が格段に上昇することが期待できる。

E. 結論

今回の解析から、ネオニコチノイド系農薬である、アセタミプリド(10mg/kg)、イミダクロプリド(8mg/kg)投与直後には、免疫染色では海馬ニューロン新生への影響は見られなかったもの、それが次世代シーケンサー解析による遺伝子発現プロファイリングにより検出できたことは意義深く、現在取り組んでいるノンコーディング RNA の発現プロファイルを得るためのモデルトランスクリプトの精度上昇により、農薬暴露による異常値検出の精度を更に鋭敏なものにすることも強く期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

該当なし。

2) 雑誌

1. Kawamura Y, Takouda J, Yoshimoto K, Nakashima K. New aspects of glioblastoma multiforme revealed by similarities between neural and glioblastoma stem cells. *Cell Biol Toxicol.* 2018 Jan 31. doi: 10.1007/s10565-017-9420-y. [Epub ahead of print] Review. PMID:29383547.
2. Kawamura Y, Katada S, Noguchi H, Yamamoto H, Sanosaka T, Iihara K, Nakashima K. Synergistic induction of astrocytic differentiation by factors secreted from meninges in the mouse developing brain. *FEBS Lett.* 2017 Nov;591(22):3709-3720. doi: 10.1002/1873-3468. 12881. PMID: 29029363.
3. Sanosaka T, Imamura T, Hamazaki N, Chai M, Igarashi K, Ideta-Otsuka M, Miura F, Ito T, Fujii N, Ikeo K, Nakashima K. DNA Methylome Analysis Identifies Transcription Factor-Based Epigenomic Signatures of Multilineage Competence in Neural Stem/Progenitor Cells. *Cell Rep.* 2017 Sep 19;20(12):2992-3003. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.086. PMID: 28930691.
4. Kimura A, Matsuda T, Sakai A, Murao N, Nakashima K. HMGB2 expression is associated with transition from a quiescent to an activated state of adult neural stem cells. *Dev Dyn.* 2018 Jan;247(1):229-238. doi: 10.1002/dvdy.24559. PMID: 28771884.
5. Zhu Y, Uezono N, Yasui T, Nakashima K. Neural stem cell therapy aiming at better functional recovery after spinal cord injury. *Dev Dyn.* 2018 Jan;247(1):75-84. doi: 10.1002/dvdy.24558. Review. PMID: 28766845.

6. Honda M, Nakashima K, Katada S. PRMT1 regulates astrocytic differentiation of embryonic neural stem/precursor cells. *J Neurochem*. 2017 Jul 11. doi: 10.1111/jnc.14123. [Epub ahead of print] PMID: 28695568.
7. Kameda T, Imamura T, Nakashima K. Epigenetic regulation of neural stem cell differentiation towards spinal cord regeneration. *Cell Tissue Res*. 2018 Jan;371(1):189-199. doi: 10.1007/s00441-017-2656-2. Epub 2017 Jul 10. Review. PMID: 28695279.
8. Yasui T, Uezono N, Nakashima H, Noguchi H, Matsuda T, Noda-Andoh T, Okano H, Nakashima K. Hypoxia Epigenetically Confers Astrocytic Differentiation Potential on Human Pluripotent Cell-Derived Neural Precursor Cells. *Stem Cell Reports*. 2017 Jun 6;8(6):1743-1756. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.05.001. PMID: 28591654.
9. Brulet R, Matsuda T, Zhang L, Miranda C, Giacca M, Kaspar BK, Nakashima K, Hsieh J. NEUROD1 Instructs Neuronal Conversion in Non-Reactive Astrocytes. *Stem Cell Reports*. 2017 Jun 6;8(6):1506-1515. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.04.013. Epub 2017 May 11. PMID: 28506534.
10. Uesaka M, Agata K, Oishi T, Nakashima K, Imamura T. Evolutionary acquisition of promoter-associated non-coding RNA (pancrRNA) repertoires diversifies species-dependent gene activation mechanisms in mammals. *BMC Genomics*. 2017 Apr 7;18(1):285. doi: 10.1186/s12864-017-3662-1. PMID: 28388877.
11. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, Shimamoto S, Imamura T, Nakashima K, Saitou M, Hayashi K. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*. 2016 Nov 10;539(7628):299-303. doi: 10.1038/nature20104. PMID: 27750280
12. Morita S, Noguchi H, Horii T, Nakabayashi K, Kimura M, Okamura K, Sakai A, Nakashima H, Hata K, Nakashima K, Hatada I. Targeted DNA demethylation in vivo using dCas9-peptide repeat and scFv-TET1 catalytic domain fusions. *Nat Biotechnol*. 2016 Oct;34(10):1060-1065. doi: 10.1038/nbt.3658. PMID: 27571369
13. Noguchi H, Kimura A, Murao N, Namihiro M, Nakashima K. Prenatal deletion of DNA methyltransferase 1 in neural stem cells impairs neurogenesis and causes anxiety-like behavior in adulthood. *Neurogenesis (Austin)*. 2016 Sep 9;3(1):e1232679. PMID: 27844025
14. Irie K, Tsujimura K, Nakashima H, Nakashima K. MicroRNA-214 Promotes Dendritic Development by Targeting the Schizophrenia-associated Gene Quaking (Qki). *J Biol Chem*. 2016 Jun 24;291(26):13891-904. doi: 10.1074/jbc.M115.705749. PMID: 27129236
15. Yamamoto N, Agata K, Nakashima K, Imamura T. Bidirectional promoters link cAMP signaling with irreversible differentiation through promoter-associated non-coding RNA (pancrRNA) expression in PC12 cells. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jun 20;44(11):5105-22. doi: 10.1093/nar/gkw113. PMID: 26945044
16. Noguchi H, Murao N, Kimura A, Matsuda T, Namihiro M, Nakashima K. DNA Methyltransferase 1 Is Indispensable for Development of the Hippocampal Dentate Gyrus. *J Neurosci*. 2016 Jun 1;36(22):6050-68. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0512-16.2016. PMID: 27251626

17. Ito K, Sanosaka T, Igarashi K, Ideta-Otsuka M, Aizawa A, Uosaki Y, Noguchi A, Arakawa H, Nakashima K, Takizawa T. Identification of genes associated with the astrocyte-specific gene Gfap during astrocyte differentiation. *Sci Rep*. 2016 Apr 4;6:23903. doi: 10.1038/srep23903. PMID: 27041678
 18. 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).
 19. Noguchi H., Kimura A., Muraio 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).
 20. 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).
 21. Muraio N., Noguchi H. & Nakashima K. Epigenetic regulation of neural stem cell property from embryo to adult. *Neuroepigenetics* (2015).
 22. Matsuda T., Muraio 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).
 23. 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).
 24. 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).
 25. 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).
 26. 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)
1. 中島欽一[○]: 胎生期エピジェネティック攪乱による遅発性学習記憶障害とてんかん感受性増加のメカニズム、第26回海馬と高次脳機能学会、愛知県、名古屋市立大学、2017年9月30-10月1日(30日)(特別講演)
 2. 今村拓也[○]、佐野坂司、浜崎伸彦、Chai Muh Chyi、五十嵐勝秀、大塚まき、三浦史仁、伊藤隆司、藤井信之、池尾一穂、中島欽一: DNA methylome s identify transcription factor-based epigenomic signatures for

- timed acquisition of differentiation competence in neural stem/progenitor cells towards neuronal and glia lineages、4th World Congress of Reproductive Biology、沖縄県、沖縄コンベンションセンター、2017年9月27-29日(29日)(ポスター)
3. 吉川容司[○]、吾郷哲郎、立花正輝、古森元浩、芝原友也、脇坂義信、黒田淳哉、中嶋秀行、中島欽一、北園孝成：海馬歯状回における傷害反応性神経幹細胞増殖と神経新生における活性酸素種産生酵素Nox4の役割、第26回海馬と高次脳機能学会、愛知県、名古屋市立大学、2017年9月30-10月1日(30日)(一般口演)
 4. 中島欽一[○]：Hypoxia epigenetically confers astrocytic differentiation potential on human pluripotent cell-derived neural precursor cells、The 72nd Fujihara Seminar Molecular Mechanism of Molding and Disruption of the Epigenomes Underlying Cellular Community、北海道、グランドホテルニュー王子、2017年9月13-15日(13日)(口頭)
 5. 今村拓也[○]佐野坂司、浜崎伸彦、Chai Muh Chyi、五十嵐勝秀、大塚まき、三浦史仁、伊藤隆司、藤井信之、池尾一穂、中島欽一：DNA methylome analysis identifies transcription factor-based epigenomic signatures of multi-lineage competence in neural stem/progenitor cells、The 72nd Fujihara Seminar Molecular Mechanism of Molding and Disruption of the Epigenomes Underlying Cellular Community、北海道、グランドホテルニュー王子、2017年9月13-15日(13-14日)(ポスター)
 6. 本田瑞季[○]、堅田明子、大塚まき、山本直樹、五十嵐勝秀、今村拓也、中島欽一：Mechanism underlying developmental stage dependent changes in neural stem cells responsiveness to Bone Morphogenetic Proteins、The 72nd Fujihara Seminar Molecular Mechanism of Molding and Disruption of the Epigenomes Underlying Cellular Community、北海道、グランドホテルニュー王子、2017年9月13-15日(13-14日)(ポスター)
 7. 亀田朋典[○]、今村拓也、滝沢琢己、三浦史仁、伊藤隆司、中島欽一：Neuronal activity-dependent DNA methylation changes in the naïve hippocampal neurons accelerate gene expression responses to the following stimuli、The 72nd Fujihara Seminar Molecular Mechanism of Molding and Disruption of the Epigenomes Underlying Cellular Community、北海道、グランドホテルニュー王子、2017年9月13-15日(13-14日)(ポスター)
 8. 今村拓也[○]、山本直樹、阿形清和、中島欽一：Regulation of non-coding RNA contributes to the complete cessation of cell proliferation of neuron-like cells、第43回内藤コンファレンス、北海道、シャトレゼガトキングダム sapporo、2017年8月27日-30日(29日)(ポスター)
 9. 中嶋秀行[○]、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40回日本神経科学大会、千葉市、幕張メッセ、2017年7月20日-23日(22日)(口頭)
 10. 中島欽一[○]：DNA Methylation Regulating Neuron-Glia Fate Switching of Neural Stem Cells、第40回日本神経科学大会、千葉市、幕張メッセ、2017年7月20-23日(21日)(シンポジウム)
 11. 今村拓也[○]：長鎖ノンコーディングRNAによるほ乳類エピゲノム制御、第2回次世代生命科学の研究会、福岡県、九州大学コラボレーションI、2017年7月13-14日(14日)(口頭)
 12. 今村拓也[○]：ニューロンにおけるエピゲノム制御とその破綻、第44回日本毒

- 性学会学術年会、神奈川県、パシフィコ横浜、2017年7月10-12日(12日)(シンポジウム)
13. 亀田朋典[○]、今村拓也、滝沢琢己、三浦史仁、伊藤隆司、中島欽一：マウス海馬ニューロンは神経活動依存的にDNAメチロームを変動し、脱メチル化を介して遺伝子発現応答を高速化する、第11回日本エピジェネティクス研究会年会、東京都、学術総合センター橋講堂、2017年5月22-23日(23日)(ポスター)
 14. 松田泰斗[○]、入江剛史、アデフィンアリア、中島欽一：エピゲノム変換を介したミクログリアからニューロンへの直接分化転換機構の解明、第11回日本エピジェネティクス研究会年会、東京都、学術総合センター橋講堂、2017年5月22-23日(22日)(ポスター)
 15. 中島欽一[○]：HDAC阻害剤胎生期暴露による学習記憶障害とその改善法、第35回日本認知症学会学術集会、東京都、東京国際フォーラム、2016年12月1-12月3日(2日)(シンポジウム)
 16. 本田瑞季[○]、堅田明子、大塚まき、山本直樹、五十嵐勝秀、今村拓也、中島欽一：胎生期の神経幹細胞における発生時期依存的なBMP応答性変化の分子機構、第39回日本分子生物学会年会、横浜市、パシフィコ横浜、2016年11月30-12月2日(2日)(ポスター)
 17. 安井徹郎[○]、上藪直弘、中嶋秀行、松田泰斗、中島欽一：低酸素培養によるヒトiPS由来神経幹細胞の短期アストロサイト分化誘導、第39回日本分子生物学会年会、横浜市、パシフィコ横浜、2016年11月30-12月2日(1日)(ポスター)
 18. 藤本雄一[○]、亀田朋典、小野田孝太、吉良潤一、中島欽一、今村拓也：ヒトES/iPS細胞から神経幹細胞への誘導とその分化過程におけるノンコーディングRNA(pancRNA)を介した特異的遺伝子活性化、第39回日本分子生物学会年会、横浜市、パシフィコ横浜、2016年11月30-12月2日(1日)(ポスター)
 19. 中島欽一[○]：神経幹細胞のエピジェネティック制御と脊髄損傷治療への応用、第39回日本分子生物学会年会、横浜市、パシフィコ横浜、2016年11月30-12月2日(30日)(シンポジウム)
 20. 坂井淳彦[○]、松田泰斗、加藤聖子、中島欽一：胎児期抗てんかん薬曝露マウスの成体でのけいれん感受性増加、第39回日本分子生物学会年会、横浜市、パシフィコ横浜、2016年11月30-12月2日(30日)(ポスター)
 21. 亀田朋典[○]、今村拓也、滝沢琢己、木村文香、三浦史仁、伊藤隆司、中島欽一：マウス海馬ニューロンにおいて神経活動によりDNA化が変動し遺伝子発現応答能を改変する、第39回日本分子生物学会年会、横浜市、パシフィコ横浜、2016年11月30-12月2日(30日)(ポスター)
 22. 山本直樹、阿形清和、中島欽一、今村拓也[○]：長鎖ノンコーディングRNAはほ乳類ニューロン完全増殖停止に必須である、第109回日本繁殖生物学会大会、神奈川県、麻布大学、2016年9月11-15日(13日)
 23. 中島欽一[○]：神経系細胞のエピジェネティクス、第46回新潟神経学夏期セミナー、新潟県、新潟大学脳研究所、2016年7月28-7月30日(30日)(招待講演)
 24. 坂井淳彦[○]、中島欽一、加藤聖子：マウス神経幹細胞の胎仔期バルプロ酸曝露による晩発性影響とその分子基盤の解明、第26回日本サイトメトリー学会学術集会、福岡市、九州大学百年講堂、2016年7月23-24日(23日)
 25. 中島欽一[○]：Mechanism of Rett syndrome pathogenesis、第39回日本神経科学大会、横浜市、パシフィコ横浜、2016年7月20-22日(20日)(シンポジウム)
 26. 中島欽一[○]：レット症候群原因因子MeCP2のmiRNA生合成を介したニューロン機能制御、第43回日本毒性学会学術年会、愛知県、ウインクあいち、2016年6月29-7月1日(30日)(シンポジウム)

27. 山本直樹、阿形清和、中島欽一、今村拓也[○] : Regulation of Non-coding RNA Contributes to the Complete Cessation of Cell Proliferation of Neuron-like Cells、第35回札幌国際がんシンポジウム、北海道、ロイトン札幌、2016年6月24-25日(24日)(ポスター)
28. 亀田朋典[○]、今村拓也、滝沢琢己、木村文香、三浦史仁、伊藤隆司、中島欽二 : マウス胎仔海馬由来初代培養ニューロンにおける神経活動依存的DNAメチローム変動の検出、第35回札幌国際がんシンポジウム、北海道、ロイトン札幌、2016年6月24-25日(24日)(ポスター)
29. 中島欽一[○] : 神経系におけるエピジェネティクス、第10回日本エピジェネティクス研究会、大阪府、千里ライフサイエンスセンター、2016年5月19-20日(20日)(講演)
30. 今村拓也[○]、山本直樹、阿形清和、中島欽一 : cAMPシグナルによるPC12細胞の最終分化機構には両方向性プロモーター由来のノンコーディングRNA(pancRNA)発現制御が必須である、第10回日本エピジェネティクス研究会、大阪府、千里ライフサイエンスセンター、2016年5月19-20日(20日)(ポスター)
31. 亀田朋典[○]、今村拓也、滝沢琢己、木村文香、三浦史仁、伊藤隆司、中島欽二 : マウス胎仔海馬由来初代培養ニューロンにおける神経活動依存的DNAメチローム変動の検出、第10回日本エピジェネティクス研究会、大阪府、千里ライフサイエンスセンター、2016年5月19-20日(19日)(ポスター)
32. 小野田孝太[○]、佐藤弘明、浜崎伸彦、中嶋秀行、東村博子、前多敬一郎、中島欽一、今村拓也 : マウス性的二型核内の細胞でみられるアンドロジェン依存的なDNAメチル化レベルの変化、第10回日本エピジェネティクス研究会、大阪府、千里ライフサイエンスセンター、2016年5月19-20日(19日)(ポスター)
33. 中島欽一[○] : 神経幹細胞分化とニューロン機能を制御するエピジェネティック機構、第1回 名市大頭脳循環セミナー、名古屋市、名古屋市立大学、2016年4月8日
34. 中島欽一[○] : 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)
35. 堅田明子[○]、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)
36. 河村陽一郎[○]、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)
37. 松田泰斗[○]、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)
38. 亀田朋典[○]、今村拓也、滝沢琢己、木村文香、三浦史仁、伊藤隆司、中島欽二 : 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)
39. 安井徹郎[○]、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)
40. 中島欽一[○] : 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)
41. 松田泰斗[○]、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)
 42. 村尾直哉[○]、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)
 43. 中島欽一[○]：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、九州大学コラボレーションI、2015年10月24日 (講演)
 44. 中島欽一[○]：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、シャトレゼガトキングダムサッポロ、2015年9月15日-18日 (17日) (招待)
 45. 村尾直哉[○]、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、シャトレゼ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)
 46. 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、シャトレゼ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)
 47. 中島欽一[○]：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)
 48. 松田泰斗[○]、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)
 49. 村尾直哉[○]、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)
 50. 中嶋秀行[○]、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)
 51. 入江浩一郎[○]、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)
 52. 中島欽一[○]：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) (シンポジウム)
 53. 浜崎伸彦[○]、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)
54. 上坂将弘[○]、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回日本発牛生物学会年会、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)
55. 浜崎伸彦[○]、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)
56. 山本直樹[○]、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)
57. 上坂将弘[○]、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)
58. 今村拓也[○]、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)
- K., Nakashima K. : Regulation of non-coding RNA contributes to the complete cessation of cell proliferation of neuron-like cells, France·Japan EPIGENETICS Workshop 2017, Paris-Diderot University, November 6-8, 2017
2. Katada, S., Honda, M., Takouda, J., Igarashi, K., and Nakashima K. : Developmental stage-dependent change of SMAD target genes defines the direction of neural stem cell differentiation induced by bone morphogenetic proteins, EMBO Conference 'Gene regulatory mechanisms in neural fate decisions', San Juan de Alicante, Spain, September 7-10, 2017
3. Katada, S., Yamashita, R., Nakashima K. : Implication of structure and functional changes of aging choroid plexus in neural stem cells regulation and brain functions, KEYSTONE SYMPOSIA, Olympic Valley, January 8-12, 2017
4. Nakashima K. : Insights into Rett Syndrome using Neural Stem Cells, KEYSTONE SYMPOSIA, Olympic Valley, January 8-12, 2017
5. Imamura, T., Yamamoto, N., Agata, K., Nakashima K. : Regulation of non-coding RNA contributes to the complete cessation of cell proliferation of neuron-like cells. Society for Neuroscience 2016, San Diego Convention Center, November 12-16, 2016
6. Nakashima K. : Neural Stem Cell Regulation and Its Therapeutic Application to Spinal Cord Injury, Gordon Research Conference (Molecular & Cellular Neurobiology) (Hong Kong, China) June 12-17, 2016
7. Katada, S., Honda, M., Nakashima K. : Oxygen regulates fate specification of neural stem cell during cortical development.

<国際学会>

1. Imamura, T., Yamamoto, N., Agata,

