

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と
制御技術の創出」
研究課題「神経幹細胞の分化ポテンシャル制御に
よる神経回路構成素子の形成メカニズム」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者：後藤由季子
(東京大学大学院薬学系研究科教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

神経回路の構成素子である多様なニューロンとグリア細胞が正確に生み出されるメカニズムを明らかにし、脳構築原理の理解につなげることが本研究の目標である。

胎生期の神経幹細胞は発生時期依存的に順次産生する細胞の種類を変えるが、我々はその運命転換にポリコム複合体 (PcG) が関与することをこれまで示してきた。そこで本研究では、1. PcG が発生時期依存的に正確に必要な胎生期神経幹細胞の分化運命転換を起こすメカニズムを明らかにする事をひとつの目的とした。一方、成体神経幹細胞は時間進行に従って運命転換せず、非常に長期間維持されて特定のニューロンを生み続ける。本研究では、2. 「成体神経幹細胞の起源となる細胞が既に胎生期に選ばれている」という我々の提唱している仮説を検証し、起源細胞を作るメカニズムを明らかにすることを目的とした。また、3. 成体神経幹細胞の長期維持機構や細胞周期や分化能の制御機構を調べることで新生ニューロンが回路に組みこまれる効率の制御につながる知見を得ることを目的とした。

1. に関する成果

- まず PcG の下流で時期依存的に発現が抑制される遺伝子の網羅的解析を行い、HMGA2 を含む幾つかの遺伝子を同定した。HMGA ファミリータンパク質 (HMGA1, HMGA2) は発生早期のニューロン分化期に発現レベルが高く、発生後期のグリア分化期になると発現が低下する。我々は HMGA が発生早期神経幹細胞のニューロン分化能に必要であること、グリア分化期に HMGA を過剰発現するとニューロン分化能を再獲得 (リプログラミング) することを示した (Kishi et al. *Nat. Neurosci.* 2012)。その他にも PcG ターゲットの中に5層ニューロンサブタイプに関係する *Fezf2* が含まれており、大脳新皮質神経幹細胞が時期依存的に5層ニューロンを産生し終わる際に PcG が必須の役割を果たす事を示した (Suzuki-Morimoto et al. *Development* 2014)。これらの成果は将来神経幹細胞の運命を操作し再生医療応用に繋げられる可能性がある。
- PcG が時期依存的に発現抑制するターゲット遺伝子のひとつに *Neurog1* がある (Hirabayashi et al. *Neuron* 2009)。我々は *Neurog1* のエンハンサー領域において non-coding RNA (*utNgn1*) が転写され、この *utNgn1* が *Neurog1* 遺伝子の発現を正に制御することを見いだした (Onoguchi et al. *PNAS* 2012)。*utNgn1* も PcG のターゲットであり、PcG は遺伝子座だけでなくそのエンハンサーをも時期依存的に抑制することがわかった。
- *Neurog1* などのニューロン分化遺伝子は Wnt シグナルがトリガーとなって転写誘導される。Wnt シグナルの下流では N-Myc が関与すること (Kawahara et al. *Development* 2010)、分化誘導するまでは Wnt シグナルを抑制するために TCF3 が下流を抑制状態にすること (Kawahara et al. *PLoS One* 2014) を見いだした。PcG はこの Wnt シグナルによる転写誘導の「許容性」に携わっている (Hirabayashi and Gotoh, *Nat. Rev. Neurosci.* 2010)。
- グリア分化期に入ってからどの遺伝子がアストロサイト分化に携わるかを検討し、発生後期に神経幹細胞内で発現が上昇する遺伝子群の中で HMGN ファミリーが少なくとも一部貢献する事を見いだした (Nagao et al. *Stem Cells* 2014)。

2. に関する成果

- 「成体神経幹細胞の起源となる (分裂頻度の低い) 細胞が既に胎生早期に選ばれている」という研究提案時の仮説を支持する結果を得た。定量的な解析を行うために、H2B-GFP 希釈システムを構築し、これを用いる事によって胎生期に分裂頻度の低い神経幹細胞が成体脳室下帯に存在する神経幹細胞の多くに貢献する事を明らかにすることが出来た (Furutachi et al. *Nat. Neurosci.* 2015)。これは、胎生期神経幹細胞と成体神経幹細胞の系譜関係について新しい考え方を示すものである。

分裂頻度の低さは、成体における組織幹細胞の共通の特徴である。これまで成体幹細胞になった

結果、分裂頻度が低くなると捉えられてきた。しかし本研究では驚いたことに、成体神経幹細胞系譜の分裂頻度を低くする責任因子 p57 を欠損すると、成体神経幹細胞が作られなくなるのを見いだした(Furutachi et al. Nat. Neurosci. 2015)。即ち、分裂頻度の低さが成体神経幹細胞を作り出す原因であることが示唆された。

3. に関する成果

- 成体神経幹細胞は静止期 (quiescent state) に維持されており、分裂を止めている gate keeper が外れるかどうかはニューロン産生効率を決めると考えられていた。我々は CDK インヒビター p57 がこの gate keeper であり、成体ニューロン新生の重要な制御因子であることを明らかにした(Furutachi et al. EMBO J. 2013)。そして、p57 による分裂頻度の低下が、成体神経幹細胞 (およびニューロン新生) の生涯に渡る長期維持に貢献していることを示唆する結果を得た。
- 成体神経幹細胞を長期間維持するニッチシグナルについては多くの研究がなされているものの未だに決定的な分子は同定されていない。成体神経幹細胞の未分化維持には Notch 経路が必須であるが、本研究において、この Notch 経路を活性化するリガンドが Dll1 であること、Dll1 を供給するニッチ細胞は幹細胞の姉妹細胞 (あるいは子孫細胞) であることを初めて明らかにした(Kawaguchi et al. Nat. Commun. 2013)。従って、成体神経幹細胞は分裂時に生じる姉妹細胞や子孫細胞によりフィードバックシグナルを受けて維持されていることが分かった。
- 成体神経幹細胞が非対称分裂する際の、非対称な運命を決めるトリガーとなる分子は長い間不明であった。本研究により、Dll1 が成体神経幹細胞の分裂中に片側の娘細胞に移動する運命決定因子であることを見出した(Kawaguchi et al. Nat. Commun. 2013)。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

(先導的・独創的であり国際的に高く評価され、今後の科学技術に大きなインパクトを与える成果など)

1. HMGA タンパク質は神経幹細胞にニューロン分化能を賦与する因子である

概要: HMGA1, A2 は発生早期の大脳皮質神経幹細胞がニューロンを生み出すのに必須の因子であることを見出した(Kishi et al. Nat. Neurosci. 2012)。ニューロン産生能を失った発生後期の大脳皮質神経幹細胞であっても、HMGA を過剰発現するだけでニューロン分化能を再獲得すること(「若返り」すること)が明らかになった。

2. 成体神経幹細胞の分化決定因子 Dll1 は娘細胞間において非対称分配される

概要: 成体神経幹細胞の未分化性維持に必須な Notch のリガンドが Dll1 であること、Dll1 を発現しているニッチ細胞は神経幹細胞が分裂した際の姉妹細胞であることを明らかにした。更に、Dll1 が長年探されていた「神経幹細胞分裂で非対称に分配される運命決定因子」であることを示唆する結果を得た(Kawaguchi et al. Nat. Commun. 2013)。

3. CDK インヒビターp57 は成体神経幹細胞の分裂頻度とニューロン産生効率を制御する

概要: 成体神経幹細胞を静止期に留めている gate keeper が p57 であり、ニューロン新生効率を決める重要な制御因子であることを明らかにした。また長期間 p57 を遺伝子破壊すると幹細胞が枯渇することから、分裂停止が成体神経幹細胞の長期維持に必須であることを in vivo で初めて示唆した(Furutachi et al. EMBO J. 2013)。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

(新産業の創出への手掛かりなど出口を見据えた基礎研究から、企業化開発の手前までを含め、科学技術イノベーションに大きく貢献する成果など)

1.

概要: グリア分化期に入ってニューロン分化能を失った大脳新皮質神経幹細胞において、HMGA の過剰発現だけでニューロン分化能を再獲得できた、という上記の知見は再生医療に応用可能な知見であると考えている。例えば脊髄損傷等の場面でもし HMGA を導入あるいは活性化出来れば、神経幹細胞からのニューロン分化能を促進し再生修復に貢献出来る可能性がある。

2.

概要: 成体神経幹細胞において(たとえ老齢期であっても) p57 を遺伝子破壊するだけでニューロン産生が増加する、という上記の知見は、成体ニューロン産生の低下を伴う種々の精神疾患や高齢化による認知症において p57 を薬剤標的に出来る可能性を示唆している。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 後藤グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
後藤由季子	東京大学大学院薬学系 研究科	教授	H21.10～H27.3
樋口麻衣子	同上	助教	H21.10～H24.1
樋口麻衣子	同上	特任助教	H26.4～H27.3
伊藤 靖浩	同上	助教	H21.10～H26.3
伊藤 靖浩	同上	特任研究員	H26.4～H26.9
岸 雄介	同上	助教	H21.10～H27.3
岡崎 朋彦	同上	助教	H21.10～H27.3
古舘 昌平	同上	助教	H21.10～H27.3
壺井 將史	同上	D3	H21.10～H27.3
久保田 紘史	同上	D3	H22.6～H26.9
酒井 寛	同上	D3	H22.6～H27.3
宇都宮 駿	同上	D2	H23.6～H27.3
河合 宏紀	同上	D2	H23.6～H27.3
井上 萌	同上	D1	H24.6～H27.3
遠藤 垂徳	同上	D1	H24.6～H27.3
多賀 亮介	同上	D1	H24.6～H27.3
LANJAKORNSIRIPAN DARIN	同上	D1	H24.6～H27.3
渡辺 知幸	同上	M2	H25.6～H27.3
宮 広明	同上	M2	H25.6～H27.3
青山 幸恵子	同上	M2	H25.6～H27.3
西海 友梨恵	同上	M2	H25.6～H27.3
平野 真太郎	同上	M2	H25.6～H27.3
川路 啓太	同上	M1	H25.9～H27.3
西菌 慶浩	同上	M1	H26.6～H27.3
カン 洪月	同上	M1	H26.6～H27.3
中村 智輝	同上	M1	H26.6～H27.3
京塚 和佳奈	同上	M1	H26.6～H27.3
國屋 敬章	同上	M1	H26.6～H27.3
成嶋 千春	同上	M1	H26.6～H27.3
難波 愛里	同上	B6	H26.6～H27.3
高村 明彦	同上	技術補佐員	H22.4～H27.3
岡島 美由紀	同上	技術補佐員	H24.9～H27.3
井上 貴美子	同上	技術補佐員	H25.2～H27.3
大谷 生央	同上	技術補佐員	H26.4～H27.3
太幡 かおる	同上	特任専門職員	H26.5～H27.3
小野口 真広	東京大学分子細胞生物 学研究所	助教	H21.10～H26.3
鈴木(森本)菜央	同上	特任研究員	H21.10～H26.2
長尾 元史	同上	特任研究員	H22.10～H25.3

大城 洋明	同上	特任研究員	H21.10~H25.12
Kelsey Tyssowski	同上	学術支援職員	H23.9~H25.3
川口 大地	同上	助教	H21.10~H23.1
平林 祐介	同上	助教	H21.10~H25.2
大西 啓介	同上	博士研究員	H21.10~H22.1
藤井 佑紀	同上	D3	H21.10~H25.3
川和 清一郎	同上	D2	H22.4~H22.9
吉田 一成	同上	M2	H23.6~H25.3
須藤 雄太	同上	M2	H23.6~H26.3
南 煥祐	同上	M2	H22.4~H24.10
近藤 茂樹	同上	M2	H22.6~H24.3
本間 亘	同上	M2	H22.4~H24.3
山崎 権彦	同上	M2	H22.4~H23.3
赤岩 慧	同上	M2	H22.6~H23.3
韓 英讚	同上	M2	H22.6~H23.3
田中 和哉	同上	M2	H22.6~H23.3
金 智英	同上	M2	H22.4~H22.8
五十嵐奈都味	同上	技術補佐員	H24.9~H25.10
林 到炫	同上	技術補佐員	H22.9~H24.10
李 昇昱	同上	技術補佐員	H22.10~H25.9
青木 一郎	同上	技術補佐員	H21.10~H24.10
藤山 真	同上	技術補佐員	H22.4~H24.8

研究項目

- ・ 1. 胎生期の神経幹細胞運命制御メカニズムについて
後藤グループ（後藤、平林、岸）
- ・ 2. 成体神経幹細胞の起源とその増殖・分化制御について
後藤グループ（後藤、伊藤、古館）

§ 3 研究実施内容及び成果

研究項目1:胎生期の神経幹細胞運命制御メカニズムについて

① 研究のねらい

神経回路の構成素子である様々なニューロンとグリア細胞は、共通の「神経幹細胞」から発生時期依存的に順次産み出される。それぞれの種類の細胞が必要な場所に必要な数存在することは、神経回路形成の基盤として非常に重要である。そこで項目1では、神経幹細胞が発生過程で運命転換するメカニズムについて、ポリコム群タンパク質 (PcG) の制御と役割を中心に検討する。

② 研究実施方法

(内容は次項目③に併せて記載) 東京大学分子細胞生物学研究所ならびに東京大学薬学系研究科にて実施。

③ 当初の研究計画に対する現在の研究進捗状況と得られた成果

(1) 運命転換における PcG ターゲットの同定

本研究の開始までに PcG が発生時期依存的な種々の運命転換に関与している事を示す結果を得ていたが、いかなるターゲット遺伝子の制御が運命転換に重要であるかについては明らかではなかった。そこで計画通り、(i) 5層から4層ニューロンへの転換メカニズムについて検討すると共に、(ii) 発生時期依存的な神経幹細胞の PcG ターゲットを網羅的に同定する試みを行った。その結果、(i)5層皮質下投射ニューロンの産生終了には PcG による Fezf2 遺伝子座の発現抑制が重要である事を示した (Suzki-Morimoto et al. Development 2014)。(ii)については、神経幹細胞の運命転換に伴って発現量が減少する遺伝子の中で、その発現減少と同時期に H3K27トリメチル化量が上昇し、かつ PcG 不活性化 (Ring1B 遺伝子破壊) で発現減少が起こらなくなる遺伝子に注目し、約 60 の「神経幹細胞 PcG ターゲット候補遺伝子群」を得た。

(2) PcG の時期依存的、遺伝子座依存的な制御メカニズムの解析

PcG により制御される Neurog1 エンハンサー由来 non-coding RNA の同定

PcG が時期依存的に発現抑制するターゲット遺伝子のひとつに Neurog1 がある (Hirabayashi et al. Neuron 2009)。我々は Neurog1 のエンハンサー領域において non-coding RNA (utNgn1) が転写され、この utNgn1 が Neurog1 遺伝子の発現を正に制御することを見いだした (Onoguchi et al. PNAS 2012)。

Wnt シグナルによる神経幹細胞のニューロン分化制御機構

Neurog1 などのニューロン分化遺伝子は Wnt シグナルがトリガーとなって転写誘導される。Wnt シグナルの下流では N-Myc が関与すること (Kawahara et al. Development 2010)、分化誘導するまでは Wnt シグナルを抑制するために TCF3 が下流を抑制状態にすること (Kawahara et al. PLoS One 2014) を見いだした。PcG はこの Wnt シグナルによる転写誘導の「許容性」に携わっている (Hirabayashi and Gotoh, Nat. Rev. Neurosci. 2010)。

④ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果

HMGA によるクロマチン状態とニューロン分化能制御について

上記(1)にて、HMGA2 遺伝子が「神経幹細胞 PcG ターゲット遺伝子」であることを見出した。そこで神経幹細胞の分化能に対する HMGA2 とその類似遺伝子 HMGA1 の機能を調べたところ、大脳新皮質神経幹細胞のニューロン分化能に必須であり、グリア分化能を抑制することを見出した (Kishi et al. Nat. Neurosci. 2012)。しかも、生後の大脳新皮質では通常ニューロンを産生しないが、

HMGA1, A2 を生後マウス大脳神経幹細胞で過剰発現したところ、再びニューロンを生むようになることを見出した。我々はまた、早期神経幹細胞はクロマチン状態が核全体で緩いものに対して、後期になると徐々にクロマチンが核全体で凝集するという興味深い現象を発見した。そして早期の緩いクロマチン状態を作るのに HMGA が重要である事を見出した。発生が進んで分化ポテンシャルを失った神経幹細胞にニューロン分化能を生体内で賦与したという結果は、今後再生医療においても活用しうる知見と考えている。

神経幹細胞のアストロサイト分化制御機構

グリア分化期に入ってからどの遺伝子がアストロサイト分化に携わるかを検討し、発生後期に神経幹細胞内で発現が上昇する遺伝子群の機能解析を行った。その中で HMGN ファミリーが少なくとも一部アストロサイト分化に貢献する事を見出した(Nagao et al. Stem Cells 2014)。

研究項目2:成体神経幹細胞の起源とその増殖・分化制御について

① 研究のねらい

成体においても神経幹細胞は(特定の場所においてのみ)生涯にわたってニューロンを生み続けている。これらの新生ニューロンは既存の神経回路に組み込まれ、記憶、適応応答に寄与すると考えられている。そこで項目2では、(1)成体神経幹細胞が発生過程でいかにして作られ(起源細胞の同定)、(2)いかにして成体でのニューロン産生量や分化能がコントロールされ、そして(3)いかにして成体神経幹細胞が生涯に渡り長期維持されているか、を検討する。これらの知見により、成体における機能的な神経回路構築の理解に貢献し、脳疾患や老化における脳機能低下の克服につなげたい。

② 研究実施方法

(内容は次項目③に併せて記載) 東京大学分子細胞生物学研究所ならびに東京大学薬学系研究科にて実施。

③ 当初の研究計画に対する現在の研究進捗状況と得られた成果

(1) 成体神経幹細胞の発生過程における起源の同定

我々は本研究の開始までに、「胎生期にすでに成体神経幹細胞の起源となる分裂頻度の低い細胞が選ばれている」という仮説を、主に核酸アナログを用いた実験結果により導いていた。しかしながら核酸アナログは生細胞における検出や定量的な解析に適さない。そこで計画の通り、H2B-GFP の保持細胞として分裂頻度の低い細胞を検出したところ、胎生期にすでに分裂頻度の非常に低い神経幹細胞が存在することが確認できた。更にこの H2B-GFP 保持細胞が成体においても維持され、成体脳室下帯神経幹細胞のうち高い割合を占めることも明らかにした(右図参照)(Furutachi et al. Nat Neurosci. 2015)。以上は、成体神経幹細胞の起源細胞が胎生期にすでに選ばれているという提案時の仮説を強く支持する。

H2B-GFP 保持細胞を FACS によって生きたまま単離することにも成功したので、現在胎生期の他の神経幹細胞と発現プロファイルを比較し、生涯に渡るニューロン分化能など成体神経幹細胞を特徴付ける性質の基盤メカニズムを検討中である。

分裂頻度の低さは、成体における組織幹細胞の共通の特徴である。これまで成体幹細胞になった結果、分裂頻度が低くなると捉えられてきた。しかし本研究では驚いたことに、成体神経幹細胞系譜の分裂頻度を低くする責任因子 p57 を欠損すると、成体神経幹細胞が作られなくなることを見いだした(Furutachi et al. Nat Neurosci. 2015)。即ち、分裂頻度の低さが成体神経幹細胞を作り出す原因であることが示唆された。

(2) 成体神経幹細胞のニューロン新生効率を制御するメカニズム

成体ニューロン新生の効率を制御するメカニズムとしては、これまで新生ニューロンの生存や成熟過程に焦点があてられてきた。本研究では、幹細胞の増殖頻度もニューロン新生効率を決める要

因となっている可能性を検討し、成体神経幹細胞の分裂頻度の低さを担う p57 を遺伝子破壊すると実際にニューロン新生効率が上昇することを示した (Furutachi et al. EMBO J. 2013)。運動などにより生体内でニューロン新生効率が上昇する際には p57 のレベルが低下しており、p57 がいない状況では運動によるニューロン新生の上昇が起きなくなっていた。従って、p57 レベルは新生ニューロンの産生効率を決める第一ステップ (gate keeper) であると考えられる。

(3) 成体神経幹細胞の長期維持メカニズム

(i) 本研究では、成体神経幹細胞の低い分裂頻度が長期維持に寄与する可能性についても検討した。その結果、p57 を遺伝子破壊して神経幹細胞の分裂頻度が高くなった場合、2年後には神経幹細胞のプールサイズが減少していることを明らかにした (Furutachi et al. EMBO J. 2013)。従って、分裂頻度を低くすることで成体神経幹細胞プールの枯渇を防いでいると考えられる。

(ii) 成体神経幹細胞の長期維持メカニズムとしては、未分化維持シグナルを供給するニッチシグナルも関与していると考えられる。しかし、どの分子がそのニッチシグナルであるのか、またいずれの細胞がそのニッチシグナルを供給しているのかは不明であった。これまで Notch シグナルが成体神経幹細胞を長期に維持するのに必須の未分化維持シグナルであることが報告されていたが、本研究で我々はその際の Notch リガンドが Delta-like 1 (Dll1) であることを明らかにした。そして重要なことに、Dll1 というニッチシグナルを供給している細胞は神経幹細胞の姉妹細胞 (あるいは子孫の細胞) であることを見出した (Kawaguchi et al. Nat. Commun. 2013)。

(iii) 幹細胞が分裂する際に、幹細胞 + 分化細胞の非対称分裂をすれば、分裂を経ても必ず同じ数の幹細胞が維持されることになる。成体神経幹細胞でも非対称な運命決定が行われていることが予想されていたが、実際に非対称分裂が起きているのか、起きているなら何がその非対称な運命決定を決めるトリガーとなっているのかについては不明であった。本研究では、Dll1 が神経幹細胞の分裂中に片側の娘細胞に非対称に分配されることを見出した。Dll1 は上述のように隣接細胞に対しては Notch を活性化し未分化維持のニッチシグナルとして働く一方で、自身の細胞に対しては分化誘導シグナルとして働く。即ち、Dll1 が長年探されていた神経幹細胞の非対称な運命を決定するトリガー分子であることが強く示唆された (Kawaguchi et al. Nat. Commun. 2013)。

④ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果

成体神経幹細胞の起源細胞を作るメカニズムについて:

成体神経幹細胞の起源となる細胞の特徴である「低い分裂頻度」を担う責任因子 p57 を遺伝子破壊したところ、成体神経幹細胞が作られなくなるということがわかった。さらに p57 を胎生期の神経幹細胞に過剰発現したところ、驚いたことに細胞周期が遅くなるだけでなく未分化性も維持されることが分かった。これらの結果は、低い分裂頻度は成体神経幹細胞が形成された結果の現象ではなく、むしろ成体神経幹細胞が形成される原因であることを強く示唆している。

成体神経幹細胞の維持に関わる非対称分裂機構について:

(③(ii),(iii)に続く) 我々は更に、p57 の発現誘導が Notch シグナルの下流で起きることも見出した。従って、Dll1 による幹細胞の Notch シグナルの活性化は未分化状態の維持に加えて分裂の抑制をも惹起すると予想される。これらの結果から、Dll1 の娘細胞間での非対称な分配は、ニューロン前駆細胞を作りつつ、もう片方の娘細胞を確実に未分化かつ分裂停止した神経幹細胞に戻すという、巧妙ないわば「初期化」のメカニズムとして働いていることが示唆された。

§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際 (欧文) 誌 17 件)

■原著論文(国際(欧文)誌)

1. Kuwahara A, Hirabayashi Y, Knoepfler PS, Taketo, MM, Sakai J, Kodama T, Gotoh Y. (2010) Wnt signaling and its downstream target N-myc regulate basal progenitors in the developing neocortex. *Development*. 137: 1035-1044.
2. Ip JP, Shi L, Chen Y, Itoh Y, Fu WY, Betz A, Yung WH, Gotoh Y, Fu AK, Ip NY.(2011) α 2-chimaerin controls neuronal migration and functioning of the cerebral cortex through CRMP-2. *Nat Neurosci*. 15: 39-47.
3. Kishi Y, Fujii Y, Hirabayashi Y, Gotoh Y. (2012) HMGA regulates the global chromatin state and neurogenic potential in neocortical precursor cells. *Nat Neurosci*. 15: 1127-1133.
4. Watatani K, Hirabayashi Y, Itoh Y, Gotoh Y. (2012) PDK1 regulates the generation of oligodendrocyte precursor cells at an early stage of mouse telencephalic development. *Genes Cells*. 17: 326-335.
5. Aoki I, Higuchi M, Gotoh Y. (2012) NEDDylation controls the target specificity of E2F1 and apoptosis induction. *Oncogene*. 32 (34): 3954-64. DOI: 10.1038/onc.2012.428., 2012.
6. Kishi Y, Kondo S, Gotoh Y. (2012) Transcriptional activation of mouse major satellite regions during neuronal differentiation. *Cell Struct Funct*. 37: 101-110.
7. Onoguchi M, Hirabayashi Y, Koseki H, Gotoh Y. (2012) A noncoding RNA regulates the neurogenin1 gene locus during mouse neocortical development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109: 16939-16944.
8. Higuchi M, Kihara R, Okazaki T, Aoki I, Suetsugu S, and Gotoh Y. (2013) Akt1 promotes focal adhesion disassembly and cell motility through phosphorylation of FAK in growth factor-stimulated cells. *J Cell Sci*. 126:745-755.
9. Itoh Y, Moriyama Y, Hasegawa T, Endo T.A, Toyoda T, and Gotoh Y. (2013) Scratch regulates neuronal migration onset via an epithelial-mesenchymal transition-like mechanisms. *Nat Neurosci*. 16: 416-425.
10. Fujii Y, Kishi Y, and Gotoh Y. (2013) IMP2 regulates differentiation potentials of mouse neocortical neural precursor cells. *Genes Cells*. 18: 79-89.
11. Furutachi S, Matsumoto A, Nakayama K.I. and Gotoh Y. (2013) p57 controls adult neural stem cell quiescence and modulates the pace of lifelong neurogenesis. *EMBO J*. 32: 970-981.
12. Kawaguchi D, Furutachi S, Kawai H, Hozumi K, and Gotoh Y. (2013) Dll1 maintains quiescence of adult neural stem cells and segregates asymmetrically during mitosis. *Nat Commun*. 4: 1880.
13. Kuwahara A, Sakai H, Xu Y, Itoh Y, Hirabayashi Y, Gotoh Y. (2014) Tcf3 represses Wnt- β -catenin signaling and maintains neural stem cell population during neocortical development. *PLoS ONE*. 9 (5): e94408.
14. Morimoto-Suzuki N, Hirabayashi Y, Tyssowski K, Shinga J, Vidal M, Koseki H, Gotoh Y. (2014) The polycomb component Ring 1B regulates the timed termination of subcerebral projection neuron production during neocortical development. *Development*. 141:4343-4353
15. Nagao M, Lanjakornsiripan D, Itoh Y, Kishi Y, Ogata T, and Gotoh Y. (2014) HMGN family proteins promote astrocyte differentiation of neural precursor cells. *Stem Cells*. 32(11) :2983-97
16. Oshiro H, Hirabayashi Y, Furuta Y, Okabe S, and Gotoh Y:Up-regulation of HP1 γ expression during neuronal maturation promotes axonal and dendritic development in mouse embryonic neocortex. *Genes Cells*. 2015 Feb;20(2):108-20,2015

17. Furutachi S, Miya H, Watanabe T, Kawai H, Yamasaki N, Harada Y, Imayoshi I, Nelson M, K.I. Nakayama, Hirabayashi Y and Gotoh Y: Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. **Nature Neuroscience**.(in press)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

(2-1)総説

1. Miyata T, Kawaguchi D, Kawaguchi A, Gotoh Y. (2010) Mechanisms that regulate the number of neurons during mouse neocortical development. **Curr Opin Neurobiol**. 20: 22-28.
2. Hirabayashi Y, Gotoh Y. (2010) Epigenetic control of neural precursor cell fate during development. **Nat Rev Neurosci**. 11: 377-388.
3. Itoh Y, Tyssowski K, Gotoh Y. (2013) Transcriptional coupling of neuronal fate commitment and the onset of migration. **Curr Opin Neurobiol**. 23: 957-964.
4. Tyssowski K, Kishi Y, Gotoh Y. (2013) Chromatin regulators of neural development. **Neuroscience**. 264:4-16. DOI:10.1016/j.neuroscience 2013.10.008.
5. 川口大地, 後藤由季子. (2009) 神経幹細胞の運命制御に関わるシグナル伝達. **最新医学**. 64: 1417-1425.
6. 桑原篤, 後藤由季子. (2009) Wnt シグナル. In: 炎症・再生事典(松島綱治・西脇徹 編), 東京:朝倉書店.
7. 平林祐介, 後藤由季子. (2009) 大脳皮質においてニューロンの数を決定するメカニズム. **細胞工学**. 28: 45-49.
8. 平林祐介, 後藤由季子. (2010) ポリコム複合体による神経系前駆細胞のニューロン分化能制御. **実験医学**. 28: 444-447.
9. 後藤由季子. (2012) nature ダイジェスト 2012年08月号.
10. 岸雄介, 藤井佑紀, 後藤由季子. (2012) HMGA タンパク質群は神経系前駆細胞のクロマチン状態とニューロン分化能を制御する. **実験医学カレントトピックス**, 30 (19): 3100-3103.
11. 岸雄介, 後藤由季子. (2012) 幹細胞とシグナル伝達. 再生医療叢書 1, 幹細胞.
12. 伊藤靖浩, 後藤由季子. (2013) 大脳新皮質ニューロンは上皮間葉転換様のメカニズムにより移動を開始する. **実験医学カレントトピックス**, 8月号, 羊土社, pp. 2125-2129.
13. 伊藤靖浩, 後藤由季子. (2013) 脳の発生学. DOJIN BIOSCIENCE シリーズ 3章 細胞運命決定の分子機構, 化学同人, pp.34-50.
14. 川口大地, 古舘昌平, 後藤由季子. (2014) 成体神経幹細胞の枯渇を防ぐための幹細胞ストラテジー. **細胞工学 Special Review**. Vol.33 No.3, 学研メディカル秀潤社, p2-7.
15. 遠藤垂穂, 後藤由季子. (2014) 大脳新皮質におけるニューロンの数と種類の制御. **生体の科学**. Vol.65 No.3, 医学書院
16. 國屋敬章, 河合宏紀. (2014) 神経幹細胞の分化制御機構②-WntシグナルとNotchシグナルについて, 再生医療シリーズ脳神経系の再生医学, 診断と治療社 p34-39, 2015.1.5 発行
17. 中村智輝, 壺井將史. (2014) 幹細胞の運命制御とポリコム複合体. **医学のあゆみ**. vol.251 Nos2.13, 2014.12.27号 p1113-1117.
18. 川路啓太, 京塚和佳奈, 岸雄介, 後藤由季子. (2015) 神経発生におけるローカル、グローバルなクロマチン制御(仮), Local and global chromatin regulation during neural development, **実験医学**, 2015年6月増刊号(6月5日発行予定), 羊土社

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 21 件、国際会議 21 件)

■招待講演(国際)

1. Gotoh Y. Regulation and functions of the Akt/PKB pathway, AACR/JCA Joint Conference, Hilton Waikoloa Village, Waikoloa, Hawaii, USA, 2010/2/5-9.
2. Gotoh Y. and Hirabayashi Y. Temporal Regulation of Neural Stem Cell Fate in the Mouse Developing Neocortex. CDB Symposium 2010, Riken CDB, Kobe, 2010/3/23-25.
3. Gotoh Y. Chromatin-level regulations during neocortical development. Cold Spring Harbor Conferences Asia, Local Transport-Francis Crick Neuroscience Symposium, Suzhou China, 2010/4/12-17.
4. Gotoh Y. Embryonic and adult neural stem cells in mouse telencephalon. 3rd International Congress on Stem Cells and Tissue Formation, Dresden, Germany, 2010/7/11-14.
5. Gotoh Y. Neural stem cell maintenance in the adult brain. Joint CSH Asia/ISSCR Conference on Cellular Programs & Reprogramming, Suzhou, China, 2011/10/24-28.
6. Gotoh Y. Meeting, Neural stem cell maintenance in the adult brain (Keynote speaker). DiSCUSS (Disease - Stem Cell - Unique Signaling - Standpoint) Dresden, Germany, 2011/12/5-8.
7. Gotoh Y. Faithful coupling of neuronal fate commitment and the onset of neuronal migration during neocortical development. The 59th NIBB Conference (International Symposium of "Neocortical Development"), Okazaki, Japan, 2012/3/10-13.
8. Kishi Y, Fujii Y, Hirabayashi Y, Gotoh Y. GLOBAL REGULATION OF THE CHROMATIN STATE IN MOUSE NEURAL STEM CELLS DURING THE NEOCORTICAL DEVELOPMENT. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, 2012/6/13-16.
9. Gotoh Y. Regulation of neural stem cell fate during mouse brain development. Cold Spring Harbor Conferences Asia "Stem cells and Development" (Co-organizer), Suzhou, China, 2012/12/5-8.
10. Kishi Y, Oshiro H, Koretsune H, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Chromatin regulation during neuronal differentiation, NIG symposium, Circuit construction in the mammalian cerebral cortex. Genetic and imaging approaches Mishima, Japan, 2012/12/15-16.
11. Gotoh Y. Epigenetic regulation of neural stem cell fate during mouse brain development. Keystone Symposium "Neurogenesis" (Co-organizer), Santa Fe, USA, 2013/2/3-8.
12. Gotoh Y. Regulation of neural fate by Polycomb group proteins. UK-Japan Workshop 'Neural Epigenetics: From Mechanisms to Disease', Tokyo, Japan, 2013/2/26-27.
13. Furutachi S, Gotoh Y. Emergence of a slowly dividing origin of adult neural stem cells during embryogenesis. Abcam Meeting Neurogenesis 2013, Matsushima, Japan, 2013/10/16-18.
14. Gotoh Y. Regulation of neural stem cell fate during mouse neocortical development. International Symposium Neocortical Development, (Co-organizer) Okazaki, Japan, 2013/11/22-24.
15. Gotoh Y. Neural stem cell development. Gordon Research Conferences /Phosphorylation & G-Protein Mediated Signaling Networks, Biddeford, USA,

- 2014/6/15-20.
16. Gotoh Y. Regulation of neural stem cell fate. seminar, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA, 2014/7/17.
 17. Gotoh Y. Regulation of neural precursor cell fate in the developing mouse neocortex. Development, functions and disorders of the Nervous System(Joint meeting of the 20th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience and the 5th Annual NeuroDev Net Brain Development Conference), Montreal, Canada, 2014/7/19-24.
 18. Gotoh Y. Embryonic vs adult neural stem cells. The Notch Meeting VIII, Notch signaling in the Nervous System, Athens, Greece, 2014/9/28-10/1.
 19. Gotoh Y. Regulation of neural stem cell fate in mammalian brain. The 38th Naito Conference on "Molecule-based biological systems", Sapporo, Japan, 2014/10/7-10.
 20. Gotoh Y. Regulation of neural stem/progenitor cell fate in the embryonic and adult mouse brains. Global Controls in stem cells, ISSCR Singapore, 2014/11/5-7.
 21. Gotoh Y. Regulation of embryonic and adult neural stem/progenitor cell fate. 2014ASCB/IFCB Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2014/12/6-10.
 22. Gotoh Y. Polycomb regulation of neural stem cell fate. 2nd UK/Japan workshop on Neural Epigenetics, London, UK, 2014/12/15-16.
 23. Gotoh Y. Embryonic vs Adult Neural Stem Cells. Medical Research Center Symposium, London UK, 2014/12/17.
 24. Gotoh Y. Embryonic vs adult neural stem cells, CDB Symposium, Time in Development, Kobe, Japan, 2015/3/23-25.

■招待講演(国内)

1. 後藤由季子. クロマチンレベルでの神経幹細胞運命制御. エピゲノム研究会, 柏, 2009年11月12日.
2. 平林祐介, 鈴木菜央, 壺井将史, 小野口真広, 赤岩慧, 後藤由季子. Temporal regulation of neural stem cell fate in the mouse developing neocortex. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009年12月9-12日.
3. 後藤由季子. Regulation of neural stem cell fate during mouse neocortical development. 第57回日本実験動物学会総会, 京都, 2010年5月12-14日.
4. 後藤由季子. Embryonic and adult neural stem cells in mouse telencephalon. 第6回グローバルCOE国際会議・第20回生体防御医学研究所ホットスプリングハーバーシンポジウム, 福岡, 2009年8月19-20日.
5. 後藤由季子. Embryonic and adult neural stem cells in mouse telencephalon. 第33回日本神経科学大会 (Neuro2010), 神戸, 2009年9月2-4日.
6. 後藤由季子. 神経幹細胞の運命制御. 幹細胞治療研究フォーラム, 東京, 2011年5月12日.
7. 後藤由季子. 神経幹細胞の運命制御. 日本分子生物学会第11回春季シンポジウム, 金沢, 2011年5月25-26日.
8. 後藤由季子. 脳を創る細胞の振舞い. GCOE公開講座, 東京, 2012年1月21日.
9. 後藤由季子. 神経幹細胞の運命制御. 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会, 甲府, 2012年3月26-27日.
10. 後藤由季子. 成体マウスにおけるニューロン新生の制御. 第85回日本内分泌学会学術総会, 名古屋, 2012年4月20日.
11. 後藤由季子. 成体マウスにおける神経幹細胞の制御. 福島医科大学セミナー, 福島, 2012年4月27日.
12. 後藤由季子. 大脳新皮質神経幹細胞の運命制御. 新潟大学脳研究所セミナー, 新潟, 2012年8月4日.

13. 後藤由季子. 大脳新皮質発生における神経幹細胞の分化能制御. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012 年 9 月 18-21 日.
14. 伊藤靖浩, 後藤由季子. 脳新皮質におけるニューロン移動開始を制御するメカニズム. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012 年 12 月 11-14 日.
15. 古舘昌平, 後藤由季子. p57-regulated infrequently dividing subpopulation of neural precursor cells is an embryonic origin of adult SVZ neural stem cells. 第 85 回日本生化学会大会シンポジウム, 福岡, 2012 年 12 月 14-16 日.
16. 後藤由季子. 神経幹細胞の運命制御. 浜松医科大学大学院特別講演、浜松医科大学、浜松、2013 年 11 月 6 日
17. 古舘昌平、遠藤垂穂、後藤由季子. Emergence of a slowly dividing origin of adult neural stem cells during embryogenesis. 第 36 回日本分子生物学会、神戸、2013 年 12 月 3-6 日
18. 後藤由季子. 神経幹細胞(前駆細胞)の運命制御. 大阪バイオサイエンス研究所マンスリーレクチャー、大阪、2014 年 3 月 14 日
19. 後藤由季子. 神経幹細胞の運命制御. 第 20 回 TMFC 研究発表会、大阪、2014 年 7 月 12-13 日
20. 後藤由季子: 神経幹細胞の運命制御 新適塾「脳はおもしろい」第 8 回会合、千里ライフサイエンス振興財団、大阪、2015 年 3 月 13 日
21. Kishi Y, Hirano S and Gotoh Y: Global genomic regulation associated with neuronal maturation, The 8th Annual Meeting for Japanese Developmental Neuroscientists, Fukuoka, Japan, 2015 年 3 月 19-20 日

② 口頭発表 (国内会議 27 件、国際会議 12 件)

■口頭発表(国際)

1. Hirabayashi Y, Suzki N, Tsuboi M, Miguel Vidal, Koseki H, Gotoh Y. Temporal regulation of cortical neural precursor cell fate by polycomb group proteins. 2nd German-Japanese Bilateral Event on Neural Stem Cells and Mammalian Neurogenesis, Spreewald, Germany, 2010/7/14-18.
2. Itoh Y, and Gotoh Y. Neuronal migration from Scratch. 2nd German-Japanese Bilateral Event on Neural Stem Cells and Mammalian Neurogenesis, Spreewald, Germany, 2010/7/14-18.
3. Kishi Y, Fujii Y, Oshiro H, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Global a go-go!. 2nd German-Japanese Bilateral Event on Neural Stem Cells and Mammalian Neurogenesis, Spreewald, Germany, 2010/7/14-18.
4. Hirabayashi Y, Suzki N, Tsuboi M, Gotoh Y. Temporal regulation of cortical neural precursor cell fate by polycomb group proteins. Minisymposium on Developmental Neurobiology, San Diego, USA, 2010/11/13-17.
5. Kishi Y, Fujii Y, Hirabayashi Y, Gotoh Y. GLOBAL REGULATION OF THE CHROMATIN STATE IN MOUSE NEURAL STEM CELLS DURING THE NEOCORTICAL DEVELOPMENT. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012/6/13-16.
6. Kishi Y, Hirabayashi Y, Tyssowski K, Morimoto-Suzuki N, Tsuboi M, and Gotoh Y. Competition between PcG and HMGA on the neurogenic gene loci. 3rd German-Japanese Bilateral Event on Neural Stem Cells and Mammalian Neurogenesis, Miyagi, Japan, 2013/10/13-16.
7. Furutachi S, and Gotoh Y. Slow and steady wins the race. 3rd German-Japanese Bilateral Event on Neural Stem Cells and Mammalian Neurogenesis, 第3回神経幹細胞および哺乳類神経発生に関する日独二国間セミナー, Miyagi, Japan, 2013/10/13-16.

8. Furutachi S, Miya H, Kawai H, Yamasaki N, Imayoshi I, Nelson M, Keiichi I Nakayama, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Identification of an embryonic origin of adult neural stem cells. Gordon Research Seminar (Neural Development), Newport USA, 2014/8/9-10.
9. Taga R, Okazaki T, and Gotoh Y: Investigation of mechanisms regulating apoptotic pore formation, The Spring School of the Collaborative Research Center, Eberburg Germany, 2015/3/2-3.
10. Taga R, Okazaki T, and Gotoh Y: Investigation of mechanisms regulating apoptotic pore formation, Symposium "Current Trend in Nanomedicine", FSU Yena Germany, 2015/3/5
11. Aoyama S, Okazaki T, and Gotoh Y: Dissection of host defense mechanism against virus infection, The Spring School of the Collaborative Research Center, Eberburg Germany, March 2-3, 2015
12. Aoyama S, Okazaki T, and Gotoh Y: Dissection of host defense mechanism against virus infection, Symposium "Current Trend in Nanomedicine", FSU Yena Germany, 2015/3/5

■ 口頭発表(国内)

1. 岸雄介、後藤由季子. Global change of the chromatin state during neuronal maturation, Construction and Reconstruction of the Brain. 淡路, 2009年10月8-10日.
2. 樋口麻衣子, 大西啓介, 韓英讚, 鬼原里奈, 西川紗織, 後藤由季子. Isoform specific regulation of cell migration by Akt. 第82回日本生化学学会大会, 神戸, 2009年10月21-24日.
3. 大西啓介, 樋口麻衣子, 後藤由季子. Regulation of Cell Motility by Akt. 第82回日本生化学学会大会, 神戸, 2009年10月21-24日.
4. 岸雄介, 後藤由季子. Global change of the chromatin state during neuronal maturation. 第82回日本生化学学会大会, 神戸, 2009年10月21-24日.
5. 鈴木菜央, 平林祐介, 後藤由季子. ポリコーン群タンパク質複合体による神経系前駆細胞の発生時期依存的な運命制御機構の解析. 頭部形成研究会, 伊豆, 2009年11月16-18日.
6. 伊藤靖浩, 後藤由季子. Regulation of the onset of neuronal migration during mouse neocortical development. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009年12月9-12日.
7. 岸雄介, 後藤由季子. 神経系前駆細胞の時期依存的なグローバルなクロマチン状態の変化. 第9回日本再生医療学会総会, 広島, 2010年3月18-19日.
8. Kishi Y, Fujii Y, Oshiro H, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Global changes of the chromatin state during neuronal maturation. 第10回東京大学生命科学シンポジウム, 東京, 2010年5月1日.
9. Hirabayashi Y, Suzuki N, Tsuboi M, Gotoh Y. ポリコーン群タンパク質による大脳皮質神経系前駆細胞の分化運命制御. 分生研シンポジウム2011, 東京, 2010年11月2日.
10. Higuchi H, Onishi K, Gotoh Y. Regulation of cell motility by Akt through directed microtubule stabilization. 第16回武田科学振興財団生命科学シンポジウム, 東京, 2010年12月1-2日.
11. 藤井佑紀, 岸雄介, 後藤由季子. Regulation of chromatin state and neurogenic potential in neocortical neural precursor cells. 東京大学生命科学シンポジウム, 東京, 2011年6月4日.
12. 小野口真広, 平林祐介, 後藤由季子. A noncoding RNA regulates the Neurogenin1 gene locus during mouse neocortical development. RNA フロンティアミーティング2011, 知多郡, 2011年8月30-9月1日.
13. 樋口麻衣子, 後藤由季子. Regulation and function of the proto-oncogene Akt. 第70

- 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011年10月3-5日.
14. 小野口真広, 平林祐介, 後藤由季子. A noncoding RNA regulates the Neurogenin1 gene locus during mouse neocortical development. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月11-14日.
 15. 伊藤靖浩, 後藤由季子. 大脳新皮質発生におけるニューロン移動開始制御. 日本発生生物学会 秋期シンポジウム 2011, 岡崎, 2011年12月19-21日.
 16. 後藤由季子. 神経幹細胞の分化ポテンシャル制御による神経回路構成素子の形成メカニズム. CREST「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域 平成24年度領域ミーティング, 東京, 2013年3月1-2日.
 17. Oshiro H, Hirabayashi Y, Koretsune H, Gotoh Y. The role of heterochromatin proteins in neurite arborization during neocortical development. 第五回神経発生討論会, 福井, 2012年3月15-16日.
 18. 岸雄介, 藤井佑紀, 平林祐介, 後藤由季子. HMGAタンパク質群による神経幹細胞のニューロン分化能賦与メカニズムの解析. 2013 新学術領域細胞運命制御 班会議, 鳴門, 2013年5月21-23日.
 19. 平林祐介, 岸雄介, Kelsey Tyssowski, 森本菜央, 壺井将史, 古関明彦, 堀内映美, 鈴木穰, 菅野純夫, 後藤由季子. 胎生期大脳新皮質神経幹細胞による多様な細胞の産生機構の解析. 2013年度ゲノム支援拡大班会議, 神戸, 2013年8月28-29日.
 20. 伊藤靖浩, 後藤由季子. PDK1-Akt pathway regulates neocortical neuronal migration. 3rd German-Japanese Neurogenesis Meeting 2013, 仙台, 2013年10月13-16日.
 21. Darin Lanjakornsiripan, 古舘昌平, 後藤由季子. Layer-specific heterogeneity of astrocytes in the mouse neocortex. 6th Thailand-Japan International Academic Conference, 大阪, 2013年11月9日
 22. 後藤由季子. Regulation of neural stem cell fate during mouse neocortical development. MBSJ symposium New concepts arising in stem cell biology in Kobe, 神戸, 2013年12月3-6日.
 23. 岸雄介, 平林祐介, Kelsey Tyssowski, 後藤由季子. HMGAタンパク質群による神経幹細胞の運命転換における Polycomb domain の制御. 2014 新学術領域細胞運命制御若手の会, 浜松, 2014年4月18-19日.
 24. 岸雄介, 平林祐介, Kelsey Tyssowski, 後藤由季子. HMGAタンパク質群による神経幹細胞のニューロン分化能賦与メカニズムの解析. 2014 新学術領域細胞運命制御 班会議, 東京, 2014年9月2-4日.
 25. 岸雄介, 平林祐介, Kelsey Tyssowski, 古関明彦, 堀内映美, 鈴木穰, 後藤由季子. ポリコームドメインの拡大が大脳新皮質神経系前駆細胞のニューロン分化能を制限する. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 2014年9月11-13日.
 26. 後藤由季子: 神経幹細胞の文化ポテンシャル制御による神経回路構成素子の形成メカニズム. CREST「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域, 平成26年度ミーティング, 東京, 2015年2月21日
 27. 内藤悠輔, 大城洋明, 岸雄介, 後藤由季子: Neuronal activity- and BDNF-induced phosphorylation of HP1 γ , 第8回神経発生討論会, 福岡, 2015年3月19-20日

③ ポスター発表 (国内会議 40件, 国際会議 31件)

■ポスター発表(国際)

1. Hirabayashi Y, Suzuki N, Tsuboi M, Miguel Vidal, Koseki H, Gotoh Y. Temporal regulation of cortical neural precursor cell fate by polycomb group proteins.

- Keystone Symposium - Dynamics of Eukaryotic Transcription during Development, Big Sky, USA, 2010/4/7-12.
2. Gotoh Y, Tsuboi M, Suzki N, Hirabayashi Y, Kish Y. Temporal regulation of neural stem cell fate in the developing mouse neocortex. CSHL, Francis Crick Neuroscience Symposium, 蘇州, 中国, 2010/4/12-17.
 3. Kishi Y, Fujii Y, Oshiro H, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Global changes of the chromatin state during neuronal maturation. CSHL, Francis Crick Neuroscience Symposium, 蘇州, 中国, 2010/4/12-17.
 4. Hirabayashi Y, Suzki N, Tsuboi M, Gotoh Y. Temporal regulation of cortical neural precursor cell fate by polycomb group proteins. 3rd International Congress on Stem Cells and Tissue Formation, Dresden, Germany, 2010/7/11-14.
 5. Kishi Y, Fujii Y, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Global regulation of the chromatin state in mouse neural stem cells during the neocortical development. 3rd International Congress on Stem Cells and Tissue Formation, Dresden, Germany, 2010/7/11-14.
 6. Suzki N, Tsuboi M, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Temporal regulation of neocortical neural precursor cell fate by polycomb group proteins. Gordon Research Conference, Neural Development, New Port, USA, 2010/8/15-20.
 7. Furutachi S, Hirabayashi Y, Matsumoto A, Nakayama K, Gotoh Y. Roles of p57(kip2) in acquisition and maintenance of adult mouse neural stem cell quiescence. Keystone symposia, Adult neurogenesis , New Mexico, USA, 2011/1/9-14.
 8. Hirabayashi Y, Suzki N, Tsuboi M, Miguel Vidal, Koseki H, Gotoh Y. Temporal Regulation of Cortical Neural Precursor Cell Fate by Polycomb Group Proteins. CDB Symposium 2011, Kobe, Japan, 2011/3/14-15.
 9. Fujii Y, Kishi Y, Gotoh Y. Regulation of chromatin state and neurogenic potential in neocortical neural precursor cells. UCSF 36th Annual tetrad research conference, Granlibakken USA, 2011/9/8-10.
 10. Tsuboi M, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Temporal regulation of cortical neural precursor cell fate by polycomb group proteins. UCSF 36th Annual tetrad research conference, Granlibakken USA, 2011/9/8-10.
 11. Onoguchi M, Hirabayashi Y, Gotoh Y. A noncoding RNA regulates the Neurogenin1 gene locus during mouse neocortical development. Cell Symposia 2011-Regulatory RNAs, Chicago, USA, 2011/10/10-12.
 12. Hirabayashi Y, Morimoto-Suzki N, Tsuboi M, Koseki H, Gotoh Y. Gene regulation by polycomb group proteins in the neocortical neural precursor cells. Joint CSH Asia/ISSCR Conference on Cellular Programs & Reprogramming, Suzhou, China, 2011/10/24-28.
 13. Hirabayashi Y, Morimoto-Suzki N, Tsuboi M, Koseki H, Gotoh Y. Temporal changes of the Polycomb targets in the neocortical neural precursor cells. The 59th NIBB Conference(1st International Symposium) , Okazaki, Japan, 2012/3/10-13.
 14. Itoh Y and Gotoh Y. Faithful coupling of neuronal fate commitment and the onset of neuronal migration during neocortical development. The 59th NIBB Conference(1st International Symposium), Okazaki, Japan, 2012/3/10-13.
 15. Furutachi S, Matsumoto A, Nakayama K, Gotoh Y. p57 controls adult hippocampal NSC quiescence and modulate the pace of neurogenesis. The 59th NIBB Conference(1st International Symposium), Okazaki, Japan, 2012/3/10-13.
 16. Hirabayashi Y, Morimoto-Suzki N, Tsuboi M, Koseki H, Gotoh Y. Gene Regulation by Polycomb Group Proteins in the Neocortical Neural Precursor Cells. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012/6/13-16.
 17. Furutachi S, Kubota K, Yamasaki N, Hirabayashi Y, Matsumoto A, Nakayama K, Gotoh Y. An embryonic origin of adult neural stem cells. Gordon Research Conference “Neural Development”, Newport, USA, 2012/8/12-17.
 18. Hirabayashi Y, Morimoto-Suzki N, Tsuboi M, Koseki H, Suzuki Y, Sugano S, Gotoh

- Y. Gene Regulation by Polycomb Group Proteins in the Neocortical Neural Precursor Cells. International Symposium on genetic and epigenetic control of cell fate, Kyoto, Japan, 2012/11/6-7.
19. Oshiro H, Hirabayashi Y, Koretsune H, Nakao K, Aizawa S, Gotoh Y. The role of heterochromatin protein in neurite arborization during neocortical development. Mishima, Japan, 2012/12/15-16.
 20. Hirabayashi Y, Morimoto-Suzuki N, Tsuboi M, Koseki H, Gotoh Y. Gene Regulation by Polycomb Group Proteins in the Neocortical Neural Precursor Cells. Keystone Symposia “Neurogenesis”, Santa Fe, USA, 2013/2/3-8.
 21. Itoh Y. and Gotoh Y. Faithful coupling of Neuronal Fate Commitment and Onset of Neuronal Migration during Neocortical Development. Keystone Symposia “Neurogenesis”, Santa Fe, USA, 2013/2/3-8.
 22. Fujii Y, Kishi Y, Gotoh Y. Regulation of neurogenic potential in neural precursor cells (NPCs). Keystone Symposia “Neurogenesis”, Santa Fe, USA, 2013/2/3-8.
 23. Kishi Y, Oshiro H, Fujii Y, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Global changes of the chromatin state during neuronal maturation. International Symposium on “Sensory Systems and Neural Circuits”, Tokyo, Japan, 2013/2/11-12.
 24. Onoguchi M and Gotoh Y. A long noncoding RNA derived from an enhancer region regulates Neurogenin1 gene expression. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, NY, USA, 2013/8/27-31.
 25. Itoh Y and Gotoh Y. Scratch triggers the onset of neuronal migration via an epithelial-mesenchymal transition-like mechanism. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting – Stem Cell Biology, Cold Spring Harbor USA, 2013/9/24-28.
 26. Itoh Y and Gotoh Y. Scratch triggers the onset of neuronal migration via an epithelial-mesenchymal transition-like mechanism, Abcam Meeting – Neurogenesis 2013, Matsushima, Sendai, Japan, 2013/10/16-18.
 27. Furutachi S, Miya H, Kawai H, Yamasaki N, Imayoshi I, Nelson M, I Nakayama K, Hirabayashi Y, and Gotoh Y. Identification of an embryonic origin of adult neural stem cells. Gordon Research Conference (Neural Development), Newport, USA, 2014/8/10-15.
 28. Tsuboi M, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Different repression modes of differentiation potential by polycomb group proteins in neocortical neural stem cells. CSHL meeting Epigenetics & Chromatin, New York USA, 2014/9/9-13.
 29. Lanjakornsiripan D, Furutachi S and Gotoh Y.: Layer-specific heterogeneity of astrocytes in the mouse neocortex, Gordon research conference, glial biology, Ventura USA, 2015/3/1-6.
 30. Taga R, Okazaki T, and Gotoh Y: Investigation of mechanisms regulating apoptotic pore formation, LMU-DZNE & UTokyo-GPLLI Joint Workshop, LMU Munich Germany, 2015/3/9.
 31. Aoyama S, Okazaki T, and Gotoh Y: Dissection of host defense mechanism against virus infection, LMU-DZNE & UTokyo-GPLLI Joint Workshop, LMU Munich Germany, 2015/3/9.

■ポスター発表(国内)

1. Kawaguchi D and Gotoh Y. Notch ligand regulation of adult neural stem cells. Construction and Reconstruction of the Brain. 淡路, 2009年10月8-10日.
2. Kishi Y and Gotoh Y. Global change of the chromatin state during neuronal maturation. 第4回神経発生討論会, 岡崎, 2010年3月19-20日.
3. Daichi Kawaguchi and Yukiko Gotoh, Notch ligand regulation of adult neural stem

- cells, CDB Symposium 2010、神戸、2010年3月23-25日.
4. 伊藤靖浩, 後藤由季子. Faithful coupling of neuronal fate commitment and the onset of neuronal migration during neocortical development. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ, 神戸, 2011年8月21-24日.
 5. 壺井將史, 平林祐介, 後藤由季子. Temporal regulation of cortical neural precursor cell fate by polycomb group proteins. 第23回高遠シンポジウム,伊那, 2011年8月25-26日.
 6. 小野口真広, 平林祐介, 後藤由季子, A noncoding RNA regulates the Neurogenin1 gene locus during mouse neocortical development. 第34回分子細胞生物学会年会, 横浜, 2011年12月13-16日.
 7. Fujii Y, Kishi Y, Gotoh Y. Regulation of chromatin state and neurogenic potential in neocortical neural precursor cells. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011年12月13-16日.
 8. Honma W, Kishi Y, Ohkawa Y, Gotoh Y. Roles of CHD5 in neural development. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011年12月13-16日.
 9. Kondo S, Kishi Y, Gotoh Y. Regulation of major satellites during neural development. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011年12月13-16日.
 10. 小野口真広, 平林祐介, 古関明彦, 後藤由季子. A noncoding RNA regulates the neurogenin1 gene locus during mouse neocortical development. 第12回東京大学生命科学シンポジウム, 東京, 2012年6月30日.
 11. 岸雄介, 藤井佑紀, 後藤由季子. HMGA regulates the global chromatin state and neurogenic potential in neocortical precursor cells. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ, 仙台, 2012年7月24-27日.
 12. 大城洋明, 平林祐介, 是常裕子, 後藤由季子. The role of heterochromatin proteins in neurite arborization during neocortical development. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ, 仙台, 2012年7月24-27日.
 13. 藤井佑紀, 岸雄介, 後藤由季子. 神経系前駆細胞におけるニューロン分化能を制御する因子の探索. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月11-14日.
 14. 壺井將史, 平林祐介, 後藤由季子. H2A ubiquitylation-independent role of polycomb group proteins in neural precursor cells. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月11-14日.
 15. 河合宏紀, 古舘昌平, 川口大地, 後藤由季子. Localization of the Notch ligand Delta-like1 (Dll1) in neural precursor cells during brain development. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月11-14日.
 16. 酒井寛, 桑原篤, 平林祐介, 後藤由季子. Tcf3 maintains undifferentiated neural precursor cells in the developing mouse neocortex. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月11-14日.
 17. 伊藤靖浩, 後藤由季子. Scratch regulates the onset of neuronal migration via an EMT-like mechanism. CREST「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域 平成24年度領域ミーティング, 東京, 2013年3月1-2日.
 18. 古舘昌平, 後藤由季子. p57-regulated Infrequently Dividing Subpopulation of Neural Precursor Cells is an Embryonic Origin of Adult SVZ Neural Stem Cells. CREST「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域 平成24年度領域ミーティング, 東京, 2013年3月1-2日.
 19. 河合宏紀, 古舘昌平, 川口大地, 後藤由季子. Localization of the Notch ligand Delta-like1 (Dll1) in neural precursor cells during brain development. 第6回神経発生討論会, 和光, 2013年3月14-15日.
 20. 遠藤垂穂, 小野口真広, 壺井將史, 後藤由季子. Domain analysis of an enhancer region of the Neurogenin1 gene. 第6回神経発生討論会, 和光, 2013年3月14-15日.

21. Oshiro H, Hirabayashi Y, Koretsune H, Nakao K, Aizawa S and Gotoh Y. The role of heterochromatin proteins in neurite arborization during neocortical development. 第 13 回東京大学生命科学シンポジウム、東京、2013 年 6 月 8 日.
22. 平林祐介、岸雄介、Kelsey Tyssowski、森本菜央、壺井將史、古関明彦、堀内映美、鈴木穰、菅野純夫、後藤由季子. 胎生期大脳新皮質神経幹細胞による多様な細胞の産生機構の解析. 2013 年度ゲノム支援拡大班会議、神戸、2013 年 8 月 20-21 日.
23. 平林祐介、岸雄介、Kelsey Tyssowski、森本菜央、壺井將史、古関明彦、堀内映美、鈴木穰、菅野純夫、後藤由季子. 胎生期大脳新皮質神経幹細胞による多様な細胞の産生機構の解析. 2013 年度ゲノム支援拡大班会議、神戸、2013 年 8 月 28-29 日.
24. Lanjakornsiripan D, Furutachi S, and Gotoh Y. Layer-specific heterogeneity of astrocytes in the mouse neocortex. 第 36 回日本分子生物学会年会、神戸、2013 年 12 月 3-6 日.
25. Endoh T, Tsuboi M, Onoguchi M, Hirabayashi Y and Gotoh Y. Regulation of neuronal differentiation by Polycomb components Cbx2 and Cbx7. 第 36 回日本分子生物学会年会、神戸、2013 年 12 月 3-6 日.
26. 河合宏紀、古館昌平、川口大地、後藤由季子. Role of the Notch ligand Delta-like 1 (Dll1) in adult neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus. 第36回日本分子生物学会年会、神戸、2013 年 12 月 3-6 日.
27. Hirabayashi Y, Kishi Y, Tyssowski K, Horiuchi T, Suzuki Y, Gotoh Y. Locus specific expansion of Polycomb domain determines the temporal repression of the neurogenic genes in neocortical development. CREST「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域 平成 25 年度ミーティング、東京、2014 年 3 月 2-3 日.
28. Endoh T, Tsuboi M, Onoguchi M, Hirabayashi Y and Gotoh Y. Regulation of neuronal differentiation by Polycomb components Cbx2 and Cbx7. 第 7 回神経発生討論会、大阪、2014 年 3 月 13-14 日.
29. Lanjakornsiripan D, Furutachi S, and Gotoh Y. Layer-specific heterogeneity of astrocytes in the mouse neocortex. 第 7 回神経発生討論会、大阪、2014 年 3 月 13-14 日.
30. Watanabe T, Kawai H, Furutachi S, Gotoh Y. Elucidation of p57 regulators in the embryonic origin of adult neural stem cells. 第七回神経発生討論会、大阪、2014 年 3 月 13-14 日.
31. Morimoto-Suzuki N, Hirabayashi Y, Tyssowski K, Shinga J, Vidal M, Koseki H, Gotoh Y. Polycomb regulates the timed termination of subcortical projection neuron production during mouse neocortical development. 第 11 回日本ショウジョウバエ研究会、金沢、2014 年 6 月 4-6 日.
32. 岸雄介、平林祐介、Kelsey Tyssowski、古関明彦、堀内映美、鈴木穰、後藤由季子. 神経幹細胞の運命転換における Polycomb domain の制御. 第 37 回日本分子生物学会年回、横浜、2014 年 11 月 25-27 日.
33. 西海友梨恵、岸雄介、後藤由季子. 発生早期神経系前駆細胞における HMGA タンパク質群の機能解析. 第 37 回日本分子生物学会、横浜、2014 年 11 月 25-27 日.
34. 平野真太郎、岸雄介、後藤由季子. ニューロン成熟過程におけるグローバルなクロマチン状態の変化. Global changes of the chromatin state during neuronal maturation. 第 37 回日本分子生物学会年会、横浜、2014 年 11 月 25-27 日.
35. 古館昌平、宮広明、渡辺知幸、河合宏紀、後藤由季子. 成体神経幹細胞の胎生期起源細胞の同定とその制御機構. 第 37 回日本分子生物学会年会、横浜、2014 年 11 月 25-27 日.
36. Hirabayashi Y, Kishi Y, Tyssowski K, Koseki H, Suzuki Y and Gotoh Y: Locus specific expansion of Polycomb domain determines the temporal repression of the neurogenic genes in neocortical development, International Symposium on Genome

Science 2015, "Expanding Frontiers of Genome Science II" Tokyo, 2015 年 1 月 25-27 日

37. Hirabayashi Y, Kishi Y, Tyssowski K, Koseki H, Suzuki Y and Gotoh Y: Locus specific expansion of Polycomb domain determines the temporal repression of the neurogenic genes in neocortical development. CREST「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域、平成 26 年度ミーティング、東京、2015 年 2 月 22 日
38. Furutachi S, Gotoh Y: Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. CREST「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域、平成 26 年度ミーティング、東京、2015 年 2 月 22 日
39. 川路啓太、岸雄介、後藤由季子: The role of phosphorylation of histone H1 during neuronal differentiation、第 8 回神経発生討論会、福岡、2015 年 3 月 19-20 日
40. Kyojuka W, Kishi Y, Tsuboi M, Hirabayashi Y, and Gotoh Y: Mbd3 represses the neurogenic potential of neocortical neural precursor cells” 第 8 回神経発生討論会、福岡、2015.3.19-20

(4)受賞・報道等

①受賞

第 6 回(平成 21 年度)日本学術振興会賞(主催 日本学術振興会)

第 6 回(平成 21 年度)日本学士院学術奨励賞(主催 日本学士院)

第 24 回ブレインサイエンス振興財団塚原仲晃記念賞

The Best Poster Award on 2012 Gordon Research Conference: "Neural Development" (古舘昌平) 2012/8

第十二回東京大学生命科学シンポジウム 優秀ポスター賞、小野口真広、平成 24 年 6 月 30 日

2012 年度 東京大学先端生命科学専攻 博士論文特別奨励賞・研究科長賞、小野口真広、平成 25 年 3 月 22 日

公益財団法人 安田記念医学財団 安田医学賞 後藤由季子 平成 25 年 12 月 14 日

第 30 回 井上學術賞 後藤由季子 平成 26 年 2 月 4 日

2014 年 木原記念財団学術賞 後藤由季子 平成 26 年 5 月 20 日

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

「大脳ニューロンが生後に作られなくなる仕組みを解明ー再生医療へ道」

平林祐介、後藤由季子

概要

哺乳類の大脳皮質のニューロンは主に胎児期に作られ、生後になるとほとんど追加されません。今回、大脳の神経幹細胞において、ポリコム分子群というタンパク質複合体がニューロン産生能力を生後に抑制する原因であることを世界で初めて見いだしました。この発見は、幹細胞が色々な細胞に分化出来る能力を持つ仕組みの解明や、再生医療におけるニューロンの効率的な産生を可能にする成果だと期待されます。

毎日新聞 平成 21 年 9 月 10 日夕刊 10 面

共同通信 平成 21 年 9 月 10 日配信

日本経済新聞 平成 21 年 9 月 13 日朝刊 34 面

朝日新聞 平成 21 年 9 月 15 日朝刊 23 面

日経産業新聞 平成 21 年 9 月 17 日朝刊 12 面

Cell 139, 1, 7 Leading edge

「神経幹細胞の若返り因子を発見」

岸雄介、後藤由季子

概要

哺乳類の脳皮質のニューロンは主に胎児期に作られ、生後になるとほとんど追加されません。今回、脳の神経幹細胞において、ポリコム分子群というタンパク質複合体がニューロン産生能力を生後に抑制する原因であることを世界で初めて見いだしました。この発見は、幹細胞が色々な細胞に分化出来る能力を持つ仕組みの解明や、再生医療におけるニューロンの効率的な産生を可能にする成果だと期待されます。

ほ乳類の脳皮質を形作る細胞は、神経幹細胞と呼ばれる細胞から産生されます。神経幹細胞は胎児期にはニューロンを産み出すことができ出来ませんが、出生以降はその能力が失われてい行くことがわかっています。

現在、神経幹細胞を用いニューロンを補い精神疾患を治療する、という再生医療が期待されています。しかし、上記のような神経幹細胞の性質により、神経幹細胞を取り出して移植しても、必要なニューロンを産み出してくれないという問題が生じています。そのため、どうして神経幹細胞はニューロンを産み出すことが出来なくなるのか、ということを知ることは非常に重要な課題でした。

今回、東京大学分子細胞生物学研究所の後藤由季子 教授、岸 雄介 助教、藤井佑紀 大学院生らは、HMGA という遺伝子群(注 1)を発現させることで出生以降の神経幹細胞でもニューロンを産み出すことができるようになる、すなわち神経幹細胞を若返らせることができることを発見しました。また、その若返りは培養皿上だけでなく、生体の脳においても起こりうることを示しました。

これらの結果は、HMGA 遺伝子群の発現や活性を制御し、神経幹細胞のニューロンを産み出す能力を再獲得させることで再生医療に貢献できる可能性を示唆していると考えています。

日刊工業新聞、平成 24 年 7 月 17 日朝刊、17 面

日経産業新聞、平成 24 年 7 月 17 日朝刊、10 面

日本経済新聞、平成 24 年 7 月 16 日朝刊、30 面

ウェブ動画

TBS

http://news.tbs.co.jp/newseye/tbs_newseye5082135.html

ウェブニュース

産経ニュース

<http://sankei.jp.msn.com/science/news/120716/scn12071608520002-n1.htm>

時事通信社

<http://www.jiji.com/jc/zc?k=201207/2012071600173>

日刊工業新聞

<http://www.nikkan.co.jp/news/nkx0720120717eaae.html>

日本経済新聞

http://www.nikkei.com/article/DGXNASDG1501J_V10C12A7CR8000/

QLife Pro

<http://www.qlifepro.com/news/20120718/brain-cell-newborn-mouse-alive-and-helps-promote-stem-cell-success.html>

マイナビニュース

<http://news.mynavi.jp/news/2012/07/19/056/>

<http://news.mynavi.jp/news/2012/07/19/084/>

ナショナルジオグラフィックニュース

http://www.nationalgeographic.co.jp/news/news_article.php?file_id=00020120719002&expand#title

③その他

1. Newton、2012年10月号(8月25日発売)、FOCUSにて特集

2. 「神経幹細胞の分化にはこれまで役割不明だった ncRNA が重要」

小野口真広、後藤由季子

概要

近年、ほ乳類のゲノムは、遺伝子のタンパク質の情報を保持していない“非コード RNA”を大量に転写していることがわかってきました。これらの多くは、遺伝子が転写される際の副産物、すなわち“ノイズ”のようなものではないかと考えられており、その機能はこれまでほとんどわかっていませんでした。

今回、東京大学分子細胞生物学研究所の後藤由季子 教授、小野口真広 学術支援職員らは、胎生期における神経幹細胞のニューロン分化に中心的な役割を果たす Neurog1 遺伝子の発現調節に、非コード RNA が決定的な働きをしていることを世界で初めて示しました。

ニューロン分化には、Neurog1 遺伝子の発現が ON になることが必要です。したがって、適切にニューロンを産生して脳を構築するメカニズムを理解するためには、Neurog1 遺伝子がどのように発現を調節されているのか知る必要があります。今回、研究グループはエンハンサーと呼ばれる DNA 上の制御領域から新規の非コード RNA が転写されていることを発見し、この非コード RNA が Neurog1 遺伝子の発現を調節していることを突き止めました。

この発見は、これまで大きな謎であった非コード RNA の役割の一端を示すものであり、遺伝子の発現制御の仕組みに新しい機構が存在する可能性を示唆しており、これまでの遺伝子発現制御機構に対する考え方を大きく変えうる成果です。将来、遺伝子の発現制御機構の破綻により引き起こされる様々な疾患の原因の解明や、新たな治療方法へのアプローチにつながる可能性をもっています。

マイナビニュース

<http://news.mynavi.jp/news/2012/10/09/089/index.html>

3. 「ニューロンが動き出すメカニズムを解明 ～神経幹細胞から産まれたニューロンが脳内で正しく配置されるための最初のステップ～」

伊藤靖浩、後藤由季子

概要

脳は(特に大脳では)様々な機能を持った種々のニューロンがきちんと層構造を作って配列されることで高度なネットワーク/計算機能を発揮しています。この層構造を作るのに際して、脳の最も内側に存在する神経幹細胞(注1)から「順々に」様々なニューロンが産まれては外側に移動することが重要です。しかし、どうやってニューロンが神経幹細胞から産まれるとすぐに移動できるのか分かっていませんでした。

今回、東京大学分子細胞生物学研究所の後藤由季子 教授、伊藤靖浩 助教らは、神経幹細胞から産まれたニューロンが Scratch という転写因子を発現することによって動き始めることを発見しました。また、実はこのニューロン移動の開始において、癌悪性化でしばしば観察される現象「上皮間葉転換」とそっくりのメカニズムが働いていることを明らかにしました。更に、このメカニズムが働かないと、神経幹細胞がニューロンを産み出してもうまく移動せずに配置が異常になることもわかりました。

ニューロンの移動や配置の異常は精神疾患の原因のひとつと考えられており、今回の発見は精神疾患の病因の解明や治療方法の開発にも繋がる可能性があるかと期待しています。

本研究成果は、JST 戦略的創造研究推進事業、チーム型研究(CREST)「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」研究領域における研究課題「神経幹細胞の分化ポテンシャル制御による神経回路構成素子の形成メカニズム」(研究代表者:後藤由季子)、新学術領域研究「神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築」研究領域における研究課題「胎生期大脳新皮質神経幹細胞による多様な細胞の産生機構の解析」(研究代表者:後藤由季子)によって得られました。

(6)成果展開事例

①社会還元的な展開活動

- ・高校で職業人講和＜研究に対する夢や情熱を語る＞
- ・本研究成果をインターネット(URL;<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~molbio/>)で公開し、一般に情報提供

§ 5 研究期間中の活動

5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
22年8月20日	第6回グローバル COE 国際会議・第20回生体防御医学研究所ホットスプリングハーバーシンポジウム	ザ・ルイガンズ(福岡)	150人	シンポジウム (organizer)
23年9月23日	第84回日本生化学会大会 シグナル伝達研究の新しい展開	京都国際会議場	200人	シンポジウム (organizer)
23年10月12日	第16回分生研シンポジウム 『組織幹細胞と疾患』	東京大学 弥生講堂・一条ホール	100人	シンポジウム (organizer)
23年12月13日	日本分子生物学会 神経幹細胞の分子生物学	パシフィコ横浜 会議センター	500人	シンポジウム (organizer)
24年2月24日	職業人講和 <研究に対する夢や情熱を語る>	茨城県牛久栄進高校	350人	古舘昌平が講演を行った
24年9月20日	第35回日本神経科学大会	名古屋国際会議場	300人	シンポジウム 神経幹細胞の多様性形成機構
24年12月6日	Cold Spring Harbor Conferences Asia	Suzhou, China	250人	シンポジウム Stem cells and development (organizer)
24年12月14日	第85回日本生化学会大会	福岡国際会議場	200人	シンポジウム Development and regulation of neural stem cells
25年2月	Keystone Symposium	Santa Fe Community convention center	200人	シンポジウム (organizer) Neurogenesis
25年12月4日	第36回日本分子生物学会年会	神戸ポートアイランド	500人	シンポジウム 幹細胞生物学のフロンティア
25年9月12日	第37回日本神経科学大会	パシフィコ横浜	300人	シンポジウム 神経発生・発達におけるクロマチン制御(epigenetic 制御)の役割