慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	脳の肥大化機構の解明
Sub Title	Mechanisms of brain enlargement
Author	仲嶋, 一範(Nakajima, Kazunori)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	進化過程でヒトが巨大脳を獲得した主要な要因は神経幹細胞の多層化にあると考えられている。我々はその責任遺伝子の候補としてJA1を同定し、またその発現強度が多層化に関与する可能性を示唆した。ヒトとマウスのJA1遺伝子の5kbp上流～1.5kbp下流を単離し、その転写活性をルシフェラーゼ活性で測定した結果、ヒトの配列はマウスよりも強い転写活性を示すことが観察された。その違いをもたらす責任領域を特定するため、ヒト、マウス間で部分的に配列を入れ替え、転写活性への影響を観察した結果、下流側の特にexon #2が重要であることが明らかとなった。2019年度はヒト及びマウスJA1 exon #2、およびその周囲の配列について比較ゲノム解析を進めた。興味深いことに、exon #1〜intron #2の最初の約800bpの領域において、ヒトではG-C対が集積しており、大きなCpGアイランドを形成していた。一方、マウスでは相同のCpGアイランドはexon #2で途切れており、また、CpGアイランド内でのG-C対頻度も低かった。exon #2がコードしている102アミノ酸のうち、ヒトとマウスでは1アミノ酸の違いしかないが、同じアミノ酸をコードするコドンでもヒトでは20塩基対でG-C対に変化しており、逆にA-T対に変化しているものは4塩基対だけであった。以上のことから、ヒトではexon1からintron2の領域のCpGアイランドが強化しており、このことにより当該領域のメチル化の減少とそれに伴う転写因子の結合促進が示唆された。さらにヒトとマウスの共通祖先で予想される塩基配列からの塩基置換を予想すると、マウスではよりA-T対が増加する方向に進化しており、脳サイズ縮小への淘汰圧が推測された。また、ヒト転写領域でマウスJA1を発現するプラスミドを子宮内電気穿孔法により導入すると、脳室下帯において外来JA1が強く発現し、その周囲における神経幹細胞のマーカー（Pax6）の異所性発現が観察された。これはヒトの転写調節領域により、マウス皮質内にヒトのような多層化した神経幹細胞が一部誘導されたことを示唆する。 One of the important events for the human brain enlargement during evolution is thought to be the generation of multiple layers of neural stem/progenitor cells. We have identified a candidate gene JA1 for this event. In this study, we have isolated the human and mouse JA1 genes and found that the human sequence had a stronger transcriptional activity than the mouse sequence. The responsible region for the species-specific difference in the transcriptional activity was found in the exon1-intron2 region, in which the G-C pair contents were increased and formed a strong and broad CpG island in human. The introduction of mouse JA1 driven by human JA1 transcription regulatory region using in utero electroporation induced ectopic Pax6-positive cells, a marker for neural stem cells, in the subventricular zone.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000009-20190400

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2019 年度　学事振興資金（部門横断型共同研究）研究成果実績報告書

2020 年 4 月 2 日

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	教授	補助額	1,000　千円
	氏名	仲嶋 一範	氏名（英語）	Kazunori Nakajima		

研究課題（日本語）

脳の肥大化機構の解明

研究課題（英訳）

Mechanisms of brain enlargement

研究組織

氏　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
仲嶋　一範（Kazunori Nakajima）	医学部・解剖学教室・教授
榊原　康文（Yasubumi Sakakibara）	理工学部・生命情報学科・教授

１．研究成果実績の概要

進化過程でヒトが巨大脳を獲得した主要な要因は神経幹細胞の多層化にあると考えられている。我々はその責任遺伝子の候補として JA1 を同定し、またその発現強度が多層化に関与する可能性を示唆した。ヒトとマウスの JA1 遺伝子の 5kbp 上流～1.5kbp 下流を単離し、その転写活性をルシフェラーゼ活性で測定した結果、ヒトの配列はマウスよりも強い転写活性を示すことが観察された。その違いをもたらす責任領域を特定するため、ヒト、マウス間で部分的に配列を入れ替え、転写活性への影響を観察した結果、下流側の特に exon #2 が重要であることが明らかとなった。2019 年度はヒト及びマウス JA1 exon #2、およびその周囲の配列について比較ゲノム解析を進めた。興味深いことに、exon #1～intron #2 の最初の約 800bp の領域において、ヒトでは G-C 対が集積しており、大きな CpG アイランドを形成していた。一方、マウスでは相同の CpG アイランドは exon #2 で途切れており、また、CpG アイランド内での G-C 対頻度も低かった。exon #2 がコードしている 102 アミノ酸のうち、ヒトとマウスでは 1 アミノ酸の違いしかないが、同じアミノ酸をコードするコドンでもヒトでは 20 塩基対で G-C 対に変化しており、逆に A-T 対に変化しているものは 4 塩基対だけであった。以上のことから、ヒトでは exon1 から intron2 の領域の CpG アイランドが強化しており、このことにより当該領域のメチル化の減少とそれに伴う転写因子の結合促進が示唆された。さらにヒトとマウスの共通祖先で予想される塩基配列からの塩基置換を予想すると、マウスではより A-T 対が増加する方向に進化しており、脳サイズ縮小への淘汰圧が推測された。また、ヒト転写領域でマウス JA1 を発現するプラスミドを子宮内電気穿孔法により導入すると、脳室下帯において外来 JA1 が強く発現し、その周囲における神経幹細胞のマーカー（Pax6）の異所性発現が観察された。これはヒトの転写調節領域により、マウス皮質内にヒトのような多層化した神経幹細胞が一部誘導されたことを示唆する。

２．研究成果実績の概要（英訳）

One of the important events for the human brain enlargement during evolution is thought to be the generation of multiple layers of neural stem/progenitor cells. We have identified a candidate gene JA1 for this event. In this study, we have isolated the human and mouse JA1 genes and found that the human sequence had a stronger transcriptional activity than the mouse sequence. The responsible region for the species-specific difference in the transcriptional activity was found in the exon1-intron2 region, in which the G-C pair contents were increased and formed a strong and broad CpG island in human. The introduction of mouse JA1 driven by human JA1 transcription regulatory region using in utero electroporation induced ectopic Pax6-positive cells, a marker for neural stem cells, in the subventricular zone.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
Kazunori Nakajima	Neuronal migration and layer formation in the developing cerebral neocortex	EMBO Workshop “Emerging Concepts of the Neuronal Cytoskeleton 5th Edition”, Villarrica (Chile)	2019 年 4 月
田畑秀典、八谷剛史、下田耕治、林周宏、永田浩一、榊原康文、仲嶋一範	幹細胞性を司る遺伝子の転写活性によるヒト脳巨大化への役割	第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学会大会合同大会（Neuro2019）	2019 年 7 月
仲嶋一範	大脳皮質の形成機構	東京慈恵会医科大学大学院「脳・神経科学研究法概論」	2019 年 11 月
仲嶋一範	大脳皮質の形成機構	山口大学医学部特別専門講義	2019 年 12 月