

Title	脳が大きくなるメカニズムの解明
Sub Title	Mechanisms of brain enlargement
Author	仲嶋, 一範(Nakajima, Kazunori)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2022. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>ヒト進化の過程において、脳は著しく拡大し、高度な知性を獲得するに至った。これはヒト脳の発生過程において、脳室帯だけでなく、脳室下帯にも特殊な神経幹細胞が存在し、膨大な量の神経細胞が産み出されるようになったためと説明されている。一方、我々はマウスにおいても脳室下帯神経幹細胞が見られ、脳の外側部では内側よりも多く存在することを見出した。両者の遺伝子発現比較から、我々は脳室下帯神経幹細胞の産生を正に制御するJA1を同定した。霊長類胎児脳ではJA1はマウスよりも強く広範囲に発現する。またゲノムから単離されたJA1転写調節領域では、ヒトの方がマウスよりも高い転写活性を示す。以上のことから、この転写活性の違いがヒト脳の巨大化の一要因として考えられた。本研究課題では、このJA1転写調節領域の種間の違いの情報学的解析と、その活性の違いを生じる分子生物学的根拠、さらに脳発生への影響について解析する。本年度は、ヒトとマウスのゲノム配列を、共通祖先種の配列と比較して進化傾向を探った。その結果、ヒトではCpGが増加、マウスでは減少していることが示された。転写調節領域におけるCpGの増加はCpGアイランドの強化につながり、ヒトではより多くの転写因子が結合しやすい方向に進化していると考えられる。この領域において、ヒト配列にのみ見られる転写因子モチーフを情報学的に検索し、特定の候補転写因子を同定した。この遺伝子のハプロ不全は小頭症を発症するため、そのJA1遺伝子との関連が目される。そこでさらに、この候補転写因子に対するノックダウンベクターを作成し、ヒトiPS細胞に導入して神経幹細胞へ分化誘導した上で、JA1遺伝子の発現強度を検討した。候補転写因子遺伝子のノックダウン効率はクローンによって異なっていたが、効率の高いクローンはJA1遺伝子の発現もより低下していることが確認された。以上の結果により、候補転写因子はJA1遺伝子の発現を正に制御する可能性が考えられた。</p> <p>During the course of human evolution, the brain has remarkably expanded and acquired a high level of intelligence. This is explained by the existence of specialized neural stem/progenitor cells in the subventricular zone as well as in the ventricular zone during human brain development, which would lead to the production of an enormous amount of neurons. On the other hand, we found that the subventricular zone neural stem cells also exist in mice, and that they are more abundant in the lateral part of the cerebral cortex than in the dorsomedial part. By comparing gene expression between the two parts, we identified JA1 as a positive regulator of subventricular zone neural stem/progenitor cell production. JA1 is more strongly and extensively expressed in the fetal primate brain than in the mouse. In addition, the human JA1 transcriptional regulatory region isolated from the genome shows higher transcriptional activity than that of mouse. These findings suggest that this difference in transcriptional activity may be one of the reasons for the giant size of the human brain. We then compared the genome sequences of human and mouse with those of their common ancestor species to explore evolutionary trends. The results showed that CpGs are increased in humans and decreased in mice. The increase in CpGs in the transcriptional regulatory region may lead to the enhancement of CpG islands. In this region, an informatics search for transcription factor motifs found only in human sequences led to the identification of a certain transcription factor. Since haploinsufficiency of this gene causes microcephaly, its association with the JA1 gene is of interest.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000012-20220011">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000012-20220011</a>

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.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	教授	補助額	1,150 千円
	氏名	仲嶋 一範	氏名（英語）	Kazunori Nakajima		
研究課題（日本語）						
脳が大きくなるメカニズムの解明						
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						
<p>ヒト進化の過程において、脳は著しく拡大し、高度な知性を獲得するに至った。これはヒト脳の発生過程において、脳室帯だけでなく、脳室下帯にも特殊な神経幹細胞が存在し、膨大な量の神経細胞が産み出されるようになったためと説明されている。一方、我々はマウスにおいても脳室下帯神経幹細胞が見られ、脳の外側部では内側よりも多く存在することを見出した。両者の遺伝子発現比較から、我々は脳室下帯神経幹細胞の産生を正に制御するJA1を同定した。霊長類胎児脳ではJA1はマウスよりも強く広範囲に発現する。またゲノムから単離されたJA1転写調節領域では、ヒトの方がマウスよりも高い転写活性を示す。以上のことから、この転写活性の違いがヒト脳の巨大化の一要因として考えられた。本研究課題では、このJA1転写調節領域の種間の違いの情報学的解析と、その活性の違いを生じる分子生物学的根拠、さらに脳発生への影響について解析する。本年度は、ヒトとマウスのゲノム配列を、共通祖先種の配列と比較して進化傾向を探った。その結果、ヒトではCpGが増加、マウスでは減少していることが示された。転写調節領域におけるCpGの増加はCpGアイランドの強化につながり、ヒトではより多くの転写因子が結合しやすい方向に進化していると考えられる。この領域において、ヒト配列にのみ見られる転写因子モチーフを情報学的に検索し、特定の候補転写因子を同定した。この遺伝子のハプロ不全は小頭症を発症するため、そのJA1遺伝子との関連が注目される。そこでさらに、この候補転写因子に対するノックダウンベクターを作成し、ヒトiPS細胞に導入して神経幹細胞へ分化誘導した上で、JA1遺伝子の発現強度を検討した。候補転写因子遺伝子のノックダウン効率はクローンによって異なっていたが、効率の高いクローンはJA1遺伝子の発現もより低下していることが確認された。以上の結果により、候補転写因子はJA1遺伝子の発現を正に制御する可能性が考えられた。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>During the course of human evolution, the brain has remarkably expanded and acquired a high level of intelligence. This is explained by the existence of specialized neural stem/progenitor cells in the subventricular zone as well as in the ventricular zone during human brain development, which would lead to the production of an enormous amount of neurons. On the other hand, we found that the subventricular zone neural stem cells also exist in mice, and that they are more abundant in the lateral part of the cerebral cortex than in the dorsomedial part. By comparing gene expression between the two parts, we identified JA1 as a positive regulator of subventricular zone neural stem/progenitor cell production. JA1 is more strongly and extensively expressed in the fetal primate brain than in the mouse. In addition, the human JA1 transcriptional regulatory region isolated from the genome shows higher transcriptional activity than that of mouse. These findings suggest that this difference in transcriptional activity may be one of the reasons for the giant size of the human brain. We then compared the genome sequences of human and mouse with those of their common ancestor species to explore evolutionary trends. The results showed that CpGs are increased in humans and decreased in mice. The increase in CpGs in the transcriptional regulatory region may lead to the enhancement of CpG islands. In this region, an informatics search for transcription factor motifs found only in human sequences led to the identification of a certain transcription factor. Since haploinsufficiency of this gene causes microcephaly, its association with the JA1 gene is of interest.</p>						
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）			
仲嶋一範	動く細胞が大脳皮質層構造を作るしくみ	第64回日本小児神経学会学術集会	2022年6月			
仲嶋一範	大脳皮質が作られるしくみ	慶應義塾大学薬学部「先端医科学研究」	2022年7月			
仲嶋一範	大脳皮質を作る細胞が発生期に適切に分布するしくみ	日本解剖学会第110回関東支部学術集会	2022年10月			
Kazunori Nakajima	Cell migration in the developing cerebral cortex	14th International Congress of Cell Biology (ICCB) & 9th Asian Pacific Organization for Cell Biology (APOCB) Joint Meeting	2022年11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	進化過程におけるヒト脳巨大化へのJAG1エンハンサー領域の関与	第45回日本分子生物学会年会（日本生物物理学会共催）	2022年11月-12月			
仲嶋一範	動く細胞たちが大脳皮質を作るしくみ	岐阜薬科大学大学院薬学研究科・薬学科創薬育薬コース特別講義	2022年12月			

仲嶋一範	動く細胞たちが大脳皮質を作るしくみ	東京医科大学大学院特別講義・神経発生セミナー	2023年1月
Kazunori Nakajima	Cell migration in the developing cerebral cortex	International Symposium on Neural Development and Diseases	2023年3月