

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	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
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。2018年度はこのヒトまたはマウスの転写調節領域でマウスJA1を発現するTGマウスの作成、および種間の発現強度の違いをもたらす責任領域の特定を試みた。TGベクターに関しては、exon2内にCre依存的にマウスJA1 cDNAが発現するカセットを挿入した。TGマウスの作成には成功し、ヒトの配列を持つTGマウスは3系統(hJ-TG)、マウスJA1の配列を持つマウス(コントロール)は6系統(mJ-TG)得られた。予想に反してmJ-TGの脳特異的にCreを発現するEmx1-Creとの交配において、重篤な小頭症が生じた。一方、hJ-TGでは目立った構造上の変化は確認されていない。さらに今後の検討が必要である。また、責任領域の特定に関しては、多種間ゲノム比較に基づいて、上流は5つ、下流は3つ(intron1, exon2, intron2)のブロックに分け、ブロック単位での欠失やヒト-マウス間での配列の入れ換えを行い、その発現活性への影響を観察した。その結果、種間の違いをもたらす主たる責任領域は下流であり、特にexon2はヒト配列において、高い発現活性をもたらすことに必須であることが明らかとなった。exon2はコード領域であり、転写活性にどのように関わるのかは今後の課題である。またこの結果は、2018年度に作出されたTG系統においてexon2内に発現カセットを挿入したことにより、その発現調節機能を損なった可能性を示唆する。 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. We have then generated transgenic mice having a human sequence to be compared with those with a mouse sequence. We have further searched for the genomic region that is responsible for the species-specific difference in the transcriptional activity.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000007-20180438

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	1,000 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。2018 年度はこのヒトまたはマウスの転写調節領域でマウス JA1 を発現する TG マウスの作成、および種間の発現強度の違いをもたらす責任領域の特定を試みた。TG ベクターに関しては、exon2 内に Cre 依存的にマウス JA1 cDNA が発現するカセットを挿入した。TG マウスの作成には成功し、ヒトの配列を持つ TG マウスは3系統(hJ-TG)、マウス JA1 の配列を持つマウス(コントロール)は 6 系統(mJ-TG) 得られた。予想に反して mJ-TG の大脳特異的に Cre を発現する Emx1-Cre との交配において、重篤な小頭症が生じた。一方、hJ-TG では目立った構造上の変化は確認されていない。さらに今後の検討が必要である。また、責任領域の特定に関しては、多種間ゲノム比較に基づいて、上流は5つ、下流は3つ(intron1, exon2, intron2)のブロックに分け、ブロック単位での欠失やヒト-マウス間での配列の入れ換えを行い、その発現活性への影響を観察した。その結果、種間の違いをもたらす主たる責任領域は下流であり、特に exon2 はヒト配列において、高い発現活性をもたらすことに必須であることが明らかとなった。exon2 はコード領域であり、転写活性にどのように関わるのかは今後の課題である。またこの結果は、2018 年度に作出された TG 系統において exon2 内に発現カセットを挿入したことにより、その発現調節機能を損なった可能性を示唆する。						
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. We have then generated transgenic mice having a human sequence to be compared with those with a mouse sequence. We have further searched for the genomic region that is responsible for the species-specific difference in the transcriptional activity.						
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	Control of neuronal layer formation during cerebral cortical development	22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (ISDN2018)	2018 年 5 月			
Kazunori Nakajima	Neuronal layer formation during mouse neocortical development	Cortical Evolution Conference 2018	2018 年 6 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	大脳皮質神経細胞の産生調節機構と、その進化 ～マウスとヒトのゲノム配列を用いた機能解析	ワークショップ: “脳発生プログラムの複雑化と、その進化”、第 41 回日本分子生物学会年会	2018 年 11 月			
仲嶋一範	大脳新皮質の形成機構	名古屋大学大学院医学系研究科医学特論	2018 年 12 月			
Kazunori Nakajima	Neuronal migration and layer formation in the developing cerebral neocortex	Brain Malformations: A Roadmap for Future Phenotyping and Research	2019 年 3 月			