

平成 21 年 5 月 08 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006 ~ 2008

課題番号：18390061

研究課題名 (和文) 神経堤細胞由来器官の構築原理

研究課題名 (英文) Principle of organogenesis derived from neural crest cells

研究代表者

川上 潔 (KAWAKAMI KIYOSHI)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：10161283

研究成果の概要：神経堤細胞系譜が mRFP で特異的に標識されたマウスを構築できた。このマウスを用いて *Six1/Six4* 二重欠損マウスの神経管の中に異所的に生じる一次感覚神経細胞が、神経堤細胞由来であることを明らかにした。この細胞は、神経管のなかに存在する一次感覚神経細胞である無羊膜類の Rohon-Beard 細胞とよく似ていた。従って *Six1* および *Six4* は一次感覚神経の脊髄内および脊髄外の局在を制御する働きがある事が示唆された。また、*Six1/Six4* 二重欠損マウスの脊髄神経節に存在する神経細胞には分化異常が観察された。

Six1/Six4 二重欠損マウスの鼻プラコードにおいては、アポトーシスの有意な増加は認められなかったが、細胞増殖は顕著に低下していた。従って、鼻プラコードの形成不全の原因のひとつは細胞増殖の低下であった。

Six1/Six4 二重欠損マウスの三叉神経節は野生型よりもサイズが小さい。この原因は神経細胞に起きるアポトーシスであり、*Bcl-x* の発現は *Six1/Six4* 二重欠損マウスにおいて顕著に低下していた。NT-3 によるアポトーシスの抑制は観察されなかった。従って、*Six1* および *Six4* の働きは、神経細胞のアポトーシスを *Bcl-x* を介して抑制する事であると示唆された。

比較ゲノム解析とニワトリ胚へのエレクトロポレーションにより、*Six1* および *Eya1* 遺伝子周辺の塩基配列から、*Six1* で 8 箇所、*Eya1* で 10 箇所の特異的なエンハンサーを同定した。これらの活性をあわせると、内在性の *Six1* と *Eya1* の発現をほぼ再現できた。*Six1* の耳プラコードエンハンサーでは *Six1* 自身の自己制御が示唆された。また、PPR エンハンサーではホメオボックスおよび GATA 結合配列が重要であった。PPR の生ずる神経板周辺で発現する *Dlx5* や *Dlx6* がエンハンサーを活性化する可能性が示唆された。

Six1/Six4 二重欠損マウスと野生型との遺伝子発現の比較は、脊髄神経節を単離して行った。詳しい検討は今後行う予定である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2007 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2008 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・解剖学一般

キーワード：(1) 神経堤細胞 (2) 脳神経節 (3) 脊髄神経節 (4) *Six1* (5) *Six4* (6) 遺伝子欠損マウス (7) トランスジェニックマウス (8) 発生と分化

1. 研究開始当初の背景

神経堤細胞は神経板の辺縁部から派生し、上皮-間葉転換を起こした後、長い距離を移動しながら、頭部の骨や筋肉、鰓弓器官、脳神経節、交感神経節、色素細胞、平滑筋などといった多岐にわたる器官を形成するユニークな細胞群である。一方、プラコードは頭部の外胚葉性の肥厚であり、鼻、目、耳などの感覚器官や脳下垂体および脳神経節を派生する。神経堤細胞とプラコード由来の細胞群とは、発生初期にその存在領域が一部共通であること、また、互いの細胞間相互作用が神経やグリアへの分化に必須であることなどから、その発生や分化には相互に密接な関連がある。私たちは、ホメオボックス遺伝子 *Six1* がプラコードからの感覚器官形成において中心的役割を果たすことを、遺伝子欠損マウスの解析から明らかにしてきた (Ozaki et al. Development 2004)。*Six1/Six4* 二重欠損マウスはプラコード由来の器官のみならず神経堤由来の諸器官の形成にも著しい欠陥がみられる。例えば、プラコード由来の細胞と神経堤細胞由来の細胞の両者から形成される三叉神経節において、*Six1/Six4* 二重欠損マウスではそのサイズが小さくなり、両細胞群に由来する細胞群の局在が野生型に比べて著しく変化している事（両細胞群が混じり合わない）や、神経堤細胞由来の細胞群にアポトーシスの亢進を見いだした。

2. 研究の目的

本研究においては、神経堤細胞とプラコード細胞の増殖、分化、移動、細胞死を司る分子機構を解明し、これらの細胞群から生じる多様な器官形成の分子機構解明を最終目標として、以下の諸点を明確にする事を目的とする。

- (1) *Six1/Six4* 二重欠損マウスにおける神経堤細胞およびプラコードの増殖、分化、移動、細胞死の様相を精査し、これらの現象における *Six1* および *Six4* の機能を明確にする。
- (2) 三叉神経節におけるプラコード由来および神経堤由来細胞群の相互作用や、分化の様式を明確にする。
- (3) プラコードおよび神経堤細胞における *Six1/Six4* とその協同作用因子である *Eya1* との発現調節機構を解析し、器官形成に至るシグナル分子と転写因子の関与を明確にする。

3. 研究の方法

(1) *Six1* および *Six4* の神経堤細胞の増殖、分化、移動における機能

① 私たちの構築した *Six1/Six4* 二重欠損マウス

は *Six1* 下流に GFP が、*Six4* 下流に lacZ が挿入されている。神経堤細胞系譜が GFP で追跡できるマウスは入手できるが、同じ GFP がレポーターになっているため *Six1* の発現と区別がつかないので、mRFP で追跡できるマウスを作製する。神経堤細胞由来の細胞系列で発現する Protein0 (MPZ) プロモーターの下流に RFP をつないだトランスジェニックマウスを作製し、*Six1/Six4* 二重変異マウスとの掛け合わせを行う。MPZ プロモーター下流のレポーター遺伝子が神経堤由来の細胞でよく発現する事は既に Yamamura らによって報告されている。発現効率やトランスジェニックマウスの生存率の事を考慮し、MPZ プロモーターに直接 RFP をつないだトランスジェニックマウス、および *Mpz-CRE* トランスジェニックマウスとかけあわせることで RFP を発現する CAG-loxP-STOP-loxP-RFP の 2 種類のマウスを構築する。後者のマウスは CRE の発現制御下で RFP を発現できるので、将来、他のプロモーターを用いた細胞系譜解析に使用できる汎用性の高いマウスである。野生型マウスの神経堤細胞と *Six1/Six4* 二重変異マウスにおける神経堤細胞の動態を RFP の蛍光を指標に比較・精査する。これによって、神経堤細胞の異常の全体像を把握する。

② 神経堤細胞の異常が観察される部位や時期において、*Six1* および *Six4* の抗体染色と、*Msx*, *Slug*, *Mitf*, *Serf* などの分化マーカー、NCAM, カドヘリン 6 などの細胞接着因子、リン酸化ヒストン H3 (Ser10) などの増殖細胞マーカー、カスパーゼ 3 などの細胞死マーカー、*Wnt*, *Shh*, *BMP* などのシグナル分子群との二重染色を行い、神経堤細胞の増殖、移動および分化の異常が生じる場所や時期を明らかにし、異常の基盤を分析する。

(2) 感覚器プラコード細胞の増殖、分化における *Six1* および *Six4* の機能

私たちは *Six1* 欠損マウスにおいて、耳プラコードから耳胞の初期形成まで、また、鼻プラコードから嗅上皮形成の初期過程までは正常で、E10.5 ないし E11.5 の時期から、形態や分化に異常が生じることを明らかにした。*Six1/Six4* 二重欠損マウスでは、耳プラコードから形成される耳胞は、サイズが小さく細胞層が薄く、形態変化も生じないこと、鼻プラコードはいったん形成されるものの、それ以降の細胞分化がほとんどおこらないことなどを観察している。これらプラコードの細胞レベル、および分子レベルでの異常を明確にするために、*Dlx5* や *Pax6* などのプラコードマーカー、細胞増殖やアポトーシスの異常を特異抗体を用いて明確にする。

(3) 三叉神経節におけるプラコード由来および神経堤由来細胞群の相互作用の様式を明確にする。

① 野生型および *Six1/Six4* 二重欠損マウスの三叉神経プラコードや三叉神経節の発生過程を、連続切片を作成して観察する。プラコード由来の神経細胞マーカー *Brn3* や神経堤細胞由来のマーカー *Sox10* の抗体染色、ならびに神経堤細胞由来の神経細胞のマーカー遺伝子 *rdgC* の *in situ* ハイブリダイゼーションを行い、両組織由来の細胞群がどの程度混在し、どの程度独自の集団で存在するかを各発生ステージで記載する。

② 三叉神経節における細胞同士の接着を規定するカドヘリンや CAM などの抗体染色を行い、*Six1/Six4* 二重欠損マウスにおける三叉神経節形成の異常の原因と考えられる分子を特定する。

(4) プラコードおよび神経堤細胞における *Six1/Six4* およびコアクチベーターである *Eya1* の発現調節機構を明確にし、器官形成に至るシグナル分子と転写因子の関与を明確にする。

① 既に同定した 8 種類のマウス *Six1* エンハンサーエレメントのなかで、頭部外胚葉の前プラコード領域 (PPR) での発現を規定するエンハンサーと、神経堤細胞での発現を規定するエンハンサーを中心に解析する。マウス、ニワトリ、カエルでの塩基配列の比較から、保存性の高い転写因子結合配列を同定し、各々の結合が阻害されるような突然変異を導入して、エンハンサー活性への影響を検定する。相同エレメントが複数存在し、一つのエレメントの変異ではエンハンサー活性がなくなる場合には、複数のエレメントに同時に変異を導入し、その活性に対する影響を見極める。これらの解析をまとめて、*Six1* および *Six4* のプラコードおよび神経堤細胞での発現を規定する転写因子とシグナル分子を予想する。

Six1 および *Six4* の発現調節を規定する転写因子やシグナル分子をコードする遺伝子の発現を各プラコードや神経堤細胞で確認する。適切な培養細胞系を用いて、これら転写因子とシグナル分子の作用によって同定したエンハンサー活性の調節が再現されるのかどうかを確かめる。再現された場合には、転写因子とシグナル分子の動態を解析する。最後に、転写因子が *Six1* や *Six4* のエンハンサー領域に結合しているのかどうか、またそれらがシグナル分子の影響を受けて結合の様式が変化するのかどうかをプラコードや神経堤細胞における *in vivo* クロマチン IP 法などによって検証する。

Eya1 については、ニワトリ胚における詳細な発現パターンと、エンハンサーの同定を、*Six1* と同様に進める。

(5) 神経堤細胞およびプラコード細胞の増殖、分化、移動、細胞死の制御機構

神経堤細胞の異常が起きる局面において、異常を直接的に引き起こす原因と考えられる分子機構を解析するために、野生型と *Six1/Six4* 二重欠損マウスの神経管培養を行い、そこから派生する神経堤細胞群の分化や増殖、細胞死等を比較検討する。すなわち、自律神経を誘導する BMP2, 平滑筋分化を誘導する TGF β , 感覚神経を誘導する Wnt1 などのシグナル分子で分化誘導し、生体内の異常が再現されるかどうかを確かめる。再現される場合には、各誘導因子で誘導される遺伝子群のレパートリーを、野生型と *Six1/Six4* 欠損マウス由来の神経堤細胞で、マイクロアレイを用いて比較する。それらのなかで、細胞の分化や増殖、細胞死などに重要な役割を果たすと考えられる遺伝子で、野生型と *Six1/Six4* 欠損マウスとの間で発現量に差異の見られる遺伝子を選択し、*in situ* ハイブリダイゼーションによって、野生型および *Six1/Six4* 欠損マウスの神経堤発生過程での発現パターンを検証する。

4. 研究成果

(1) *Six1* および *Six4* の神経堤細胞の増殖、分化、移動における機能
神経堤細胞系譜が mRFP で特異的に標識されたマウスを構築できた。Mpz プロモーターに直接 mRFP をつないで発現させたマウスはライン化できなかつたが、Mpz-Cre トランスジェニックマウスと CAG-loxP-STOP-loxP-RFP マウスとは構築でき、両者を掛け合わせることで、神経堤細胞由来器官を正しく標識できた。*Six1/Six4* 二重欠損ホモマウスでは、神経管の中に一次感覚神経細胞が異所的に生じる異常が見つかったが、この細胞は mRFP で標識されることから、神経堤細胞由来であることが明らかとなった。この細胞は Tlx3 を発現し、後にアポトーシスによって細胞死を起こし、さらにアクソンを神経管の中と外との両方にのばすなどの特徴を有していた。これは、無羊膜類で神経管のなかに存在する一次感覚神経細胞である Rohon-Beard 細胞の特徴とよく一致する。従って *Six1* および *Six4* は一次感覚神経の脊髄内および脊髄外の局在を制御する働きがある事が示唆された。また、脊髄神経節に存在する神経細胞は mRFP で標識されるが、野生型では Islet2 陽性 Sox10 因子であるのに対し、二重欠損マウスでは Islet2 および Sox10 共陽性となることから、神経堤細胞由来の神経細胞分化に異常が生じたことが明確となった。

(2) プラコードの増殖および分化の解析
鼻プラコードにおいては、アポトーシスの有意な増加は *Six1* 欠損マウスおよび *Six1/Six4* 二重欠損マウスでは認められな

かったが、細胞増殖は *Six1/Six4* 二重欠損マウスで顕著に低下していた。従って、鼻ブラコードの形成不全の原因のひとつは細胞増殖の低下によるものであった。ブラコードマーカである *Dlx5* は *Six1/Six4* 二重欠損マウスにおいて、変化はなかった。

(3) 三叉神経節の低形成の解析

Six1/Six4 二重欠損マウスの三叉神経節は野生型よりもサイズが小さい。細胞増殖及びアポトーシスについて解析したところ、この事の原因は神経細胞に起きるアポトーシスであり、E10.5 で最も顕著であった。アポトーシスを抑制する事が知られる *Bcl-x* の発現を三叉神経節で観察したところ、*Six1/Six4* 二重欠損マウスにおいて発現が顕著に低下していた。神経栄養因子の低下がアポトーシスの原因であるかどうかを知るために、NT-3 存在下に三叉神経節由来の神経細胞を培養したが、アポトーシスの抑制は観察されなかった。これらの結果、三叉神経節においては、*Six1* および *Six4* の発現によって、神経細胞のアポトーシスが抑制されている事が示唆された。

(4) *Six1/Six4* および *Eya1* の発現調節機構 *Six1* 遺伝子および *Eya1* 遺伝子周辺の塩基配列をヒト、マウス、ニワトリ、カエル、フグで比較し、5 種のうち 4 種以上で保存された非コード領域の塩基配列を同定した。*Six1* の 16 箇所、*Eya1* の 29 箇所の保存配列をそれぞれ、EGFP レポーター遺伝子と TK プロモーターを有するプラスミドにつなぎ、ニワトリ胚にエレクトロポレーションすることで、エンハンサー活性を同定した。*Six1* では 8 箇所、*Eya1* では 10 箇所の保存配列が特異的なエンハンサー活性を示した。同定されたエンハンサー活性をあわせると、内在性の *Six1* および *Eya1* の発現をほぼ再現する事ができた。*Six1* のエンハンサーは PPR の一部で発現するエンハンサー、耳ブラコード、鼻ブラコード、脊髄神経節等で発現するエンハンサーについて、どのエレメントが重要なのかを変異の導入によって検索した。耳ブラコード特異的エンハンサーでは *Six1* 自身の結合配列が必須であり、自己制御がある事が明らかになった。また、PPR エンハンサーにおいてはホメオボックス結合配列および GATA の結合配列が重要であった。PPR の生ずる神経板周辺では *Dlx5* や *Dlx6* の発現が知られており、これらが PPR エンハンサー活性を担っている可能性が示唆された。*Eya1* エンハンサーのうち耳ブラコードと頭部間充織で特異的に発現するエンハンサーでは、活性を正および負に制御する複数のエレメントが存在する事を明確にした。

(5) 神経堤細胞の分化、増殖能の検討

従来行われている神経管の培養とそこから生じる神経堤細胞の培養は、ニワトリ体幹部

の神経堤細胞群である。今回マウスの頭部神経管を用いた培養を試したが、培養条件等の適正化がうまく行かず、当初計画の実験を遂行する事ができなかった。*Six1/Six4* 二重欠損マウスと野生型との遺伝子発現の比較については、脊髄神経節を単離して行った。詳しい検討については今後引き続き行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. McCoy, E.L., Kawakami, K., Ford, H. L., and Coletta, R.D. (2009) The *Six1* homeobox gene is critical for proliferation in the developing mouse submandibular salivary gland. *Oral Diseases*, in press (査読有)
2. Ishihara, T., Sato, S., Ikeda, K., Yajima, H., and Kawakami, K. (2008) Multiple Evolutionarily Conserved Enhancers Control Expression of *Eya1*. *Dev. Dyn.* 237, 3142-3156. (査読有)
3. Ishihara, T., Ikeda, K., Sato, S., Yajima, H., and Kawakami, K. (2008) Differential expression of *Eya1* and *Eya2* during chick early embryonic development. *Gene Exp. Patterns*, 8, 357-367. (査読有)
4. Ikeda, K., Ookawara, S., Sato, S., Ando, Z., Kageyama, R. and Kawakami, K. (2007) *Six1* is essential for early neurogenesis in the development of olfactory epithelium. *Dev. Biol.* 311, 53-68. (査読有)
5. Kobayashi, H., Kawakami, K., Asashima, M. and Nishinakamura, R. (2007) *Six1* and *Six4* are essential for *Gdnf* expression in the metanephric mesenchyme and ureteric bud formation, while *Six1* deficiency alone causes mesonephric tubule defects. *Mech. Dev.* 124, 290-303. (査読有)
6. Konishi, Y., Ikeda, K., Iwakura, Y. and Kawakami, K. (2006) *Six1* and *Six4* promote survival of sensory neurons during early trigeminal gangliogenesis. *Brain Res.* 1116, 93-102. (査読有)
7. Chai, L., Yang, J., Di, C., Cui, W., Kawakami, K., Lai, R. and Ma, Y. (2006) Transcriptional activation of the *SALL1* by the human *SIX1* homeodomain during kidney development. *J. Biol. Chem.* 281, 18918-18926. (査読有)

[学会発表] (計 28 件)

1. Ishihara, T., Sato, S., Ikeda, K., Yajima, H., Kawakami, K.: Identification of mouse Eyal enhancers. 第31回日本分子生物学会年会第81回日本生化学会大会合同大会、神戸、2008年12月9-12日。(講演要旨集: p.455)
2. Ikeda, K., Yajima, H., Kawakami, K.: Role of Six1 and Six4 in the development of cranial ganglia. The 9th International Congress on Cell Biology & The 20th Annual Conference of Korean Society for Molecular Biology, Seoul, October 7-10, 2008. (Abstracts: p.320)
3. Sato, S., Ikeda, K., Hayashibara, Y., Nakao, K., Aizawa, S., Kawakami, K.: Evolution of preplacodal region and sensory placodes. The 16th CDB Meeting, Kobe, September 29 - October 1, 2008. (Abstracts: p.122)
4. Ikeda, K., Kawakami, K.: Early neurogenesis in the development of olfactory epithelium. The 31st Annual Meeting of The Japan Neuroscience Society, Tokyo, July 9-11, 2008. (Neuroscience Research, Volume 61, Supplement 1, S23)
5. Sato, S., Ikeda, K., Nakayama, R., Bunno, T., Hayashibara, Y., Aizawa, S., Kawakami, K.: Evolution of *Six1* enhancers in vertebrates. 41st Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, Tokushima, May28-30, 2008. (Program and Abstract Book: p.206)
6. Ishihara, T., Ikeda, K., Sato, S., Yajima, H., Kawakami, K.: Expression patterns of Eyal and Eya2 in chick early development. 41st Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, Tokushima, May28-30, 2008. (Program and Abstract Book: p.212)
7. Ikeda, K., Yajima, H., Yamakado, M., Kawakami, K.: Role of *Six1* and *Six4* in cranial gangliogenesis. 41st Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, Tokushima, May28-30, 2008. (Program and Abstract Book: p.181)
8. Yajima, H., Ikeda, K., Sato, S., Kawakami, K.: Hidden developmental program of Rohon-Beard cells in mice. 41st Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, Tokushima, May28-30, 2008. (Program and Abstract Book: p.180)
9. Ikeda, K., Kawakami, K.: Pioneer neurons in early neurogenesis of olfactory epithelium. Brain Development Symposium, London, May 12-13, 2008. (Abstracts: p.52)
10. 鈴木裕子、池田啓子、川上潔: 舌乳頭形成における *Six4* 遺伝子の発現。第113回日本解剖学会総会・全国学術集会、大分、2008年3月27-29日。(抄録:p.240)
11. 鈴木裕子、池田啓子、川上潔: 舌乳頭形成に関わる *Six1* 遺伝子。日本味と匂学会第41回大会、東京、2007年7月26-28日。(プログラム・予稿集: p.75)
12. Yajima, H., Sato, S., Ikeda, K., Miyamoto, K., Masuda, S., Motohashi, N., Yada, E., Suzuki, Y., Takeda, S., Kawakami, K.: Roles of Six genes in the proliferation and differentiation of muscle satellite cells. 第40回日本発生生物学会 第59回日本細胞生物学会合同大会、福岡、2007年5月28-30日。(要旨集:p.183)
13. Sato, S., Nakayama, R., Ikeda, K., Hayashibara, Y., Nakao, K., Aizawa, S., Kawakami, K.: Placode enhancers of the mouse *Six1* gene - in vivo analysis using chick and mouse embryos. 第40回日本発生生物学会 第59回日本細胞生物学会合同大会、福岡、2007年5月28-30日。(要旨集: p.93)
14. Ikeda, K., Kawakami, K.: Role of *Six1* in established neurogenesis of olfactory epithelium development. 第40回日本発生生物学会 第59回日本細胞生物学会合同大会、福岡、2007年5月28-30日。(要旨集: p.93)
15. Ikeda, K., Ookawara, S., Kawakami, K.: *Six1* is necessary for generation of pioneer neurons and olfactory sensory neuron precursors in olfactory epithelium. 第40回日本発生生物学会 第59回日本細胞生物学会合同大会、福岡、2007年5月28-30日。(要旨集: p.62)
16. Ikeda, K., Kawakami, K., Kageyama, S.: *Six1* is essential for early neurogenesis in olfactory epithelium development. Neurogenesis 2007, Tokyo, May 15-16, 2007. (Abstracts: p.32)
17. 川上潔、池田啓子、佐藤滋、矢嶋浩、鈴木裕子: 感覚器形成を司るホメオボックス転写因子 *Six* の役割。第27回日本医学会総会、大阪、2007年4月6-8日。(学術講演要旨集: p.101)
18. 鈴木裕子、池田啓子、川上潔、瀬田祐司、豊島邦昭: 味蕾と舌乳頭形成における *Six* 遺伝子の発現。第112回日本解剖学会総会・全国学術集会、大阪、2007年3月27-29日。(Acta Anatomica Nipponica, Vol. 82: p.263)

19. 山門誠、大河原重雄、川上潔、池田啓子：
鯉弓神経発生における Six 遺伝子の役割。
第 112 回日本解剖学会総会・全国学術集会、
大阪、2007 年 3 月 27-29 日。(Acta
Anatomica Nipponica, Vo. 82 : p.213)
20. Ikeda, K., Ookawara, S., Kawakami, K. :
Six1 is required for generation of
pioneer neurons and olfactory sensory
neuron precursors in olfactory
epithelium. UK-APDBN Joint Meeting,
Kobe, February 8-10, 2007. (Abstracts :
p.112)
21. Yamakado, M., Ando, Z., Kawakami, K.,
Ikeda, K. : Roles of Six1 and Six4 in
development of cranial ganglia. 16th
Biennial Meeting of the International
Society of Developmental Neuroscience,
Alberta, August 24-28, 2006.
(Abstracts : P34)
22. Ikeda, K., Ando, Z., Kageyama, R.,
Kawakami, K. : Six1 is a key regulator of
multiple cell type differentiation in
olfactory epithelium. 16th Biennial
Meeting of the International Society of
Developmental Neuroscience, Alberta,
August 24-28, 2006. (Abstracts : P33)
23. Sato, S., Ishihara, T., Kawakami, K. :
Molecular dissection of the placode
specific gene expression. European
Society for Evolutionary Developmental
Biology, The First and Founding Meeting,
Prague, August 17-19, 2006.
(Abstracts : p.307)
24. Kobayashi, H., Kawakami, K., Asashima,
M., Nishinakamaru, R. : Six1 and Six4
cooperatively function in the
nephrogenic mesenchyme development.
20th IUBMB International Congress of
Biochemistry and Molecular Biology and
11th FAOBMB Congress, Kyoto, June 18-23,
2006. (Abstracts : p. 745)
25. Ikeda, K., Ando, Z., Ookawara, S.,
Kageyama, R., Kawakami, K. :Development
of mouse olfactory epithelium. 20th
IUBMB International Congress of
Biochemistry and Molecular Biology and
11th FAOBMB Congress, Kyoto, June 18-23,
2006. (Abstracts : p. 544)
26. 山門誠、安藤善一、大河原重雄、川上潔、
池田啓子:脳神経節における Six 遺伝子の役
割。日本発生物学会第 39 回大会、広島、
2006 年 5 月 31 日-6 月 3 日。(発表要旨集:
p.177)
27. 佐藤滋、石原忠、川上潔 : Molecular
dissection of Six1 placode enhancers.
日本発生物学会第 39 回大会、広島、2006
年 5 月 31 日-6 月 3 日。(発表要旨集:p.148)

28. 池田啓子、安藤善一、川上潔 : Six1 は嗅
上皮における種々の細胞の分化を司る転
写因子である。日本発生物学会第 39 回
大会、広島、2006 年 5 月 31 日-6 月 3 日。
(発表要旨集 : p.190)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

<http://www.jichi.ac.jp/biol/home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川上 潔 (KAWAKAMI KIYOSHI)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 10161283

(2) 研究分担者

矢嶋 浩 (YAJIMA HIROSHI)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 10433583

池田 啓子 (IKEDA KEIKO)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 10265241

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

