

令和 4 年 5 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02448

研究課題名(和文)小脳神経回路形成に関わるニューロン分化の遺伝プログラムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of genetic program controlling cerebellar neural circuit formation

研究代表者

日比 正彦(Hibi, Masahiko)

名古屋大学・理学研究科・教授

研究者番号：40273627

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：神経回路を構成するニューロンは、発生過程において神経幹細胞または神経前駆細胞から産生される。しかし、これらの細胞から複雑な神経回路構造を形成する個々のニューロンへ分化するメカニズムは未だ不明な点が多い。本研究では、小脳神経回路を構成する小脳プルキンエ細胞とその入力細胞である下オリーブ核ニューロンに焦点を当て、これらニューロンの分化および神経回路の形成過程を制御する遺伝プログラム的一端を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物の複雑な行動を制御する神経回路は遺伝プログラムに従って形成される。本研究では、小脳神経回路をモデルとして、小脳神経回路を構成するプルキンエ細胞と下オリーブ核ニューロンの、細胞分化や神経回路形成を制御する遺伝プログラム的一端を解明した。本研究は、多様な神経細胞が産生される発生生物学のメカニズムを明らかにするだけでなく、小脳神経回路の異常によって引き起こされる種々のヒト疾患の病態解明や治療法の開発にも貢献する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Neurons in functional neural circuits are generated from neural stem cells or neural progenitor cells during development. However, the mechanisms of differentiation from these cells into individual types of neurons that form complex neural circuit structures is still largely unknown. In this study, we focused on cerebellar Purkinje cells and their input cells, the neurons in the inferior olivary nucleus, which constitute cerebellar neural circuits, and elucidated part of the genetic program that controls the differentiation of these neurons and the formation of neural circuits.

研究分野：発生生物学

キーワード：発生・分化 神経科学 脳・神経 遺伝学 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

動物の複雑な行動を制御する神経回路は遺伝プログラムに従って形成される。発生過程において、神経組織の前後軸に沿って領域が決定され、個々の領域では神経幹細胞または神経前駆細胞が作られる。ニューロンは、これらの細胞から産生され、細胞移動しながら神経突起を伸長し神経回路を形成する。ニューロン分化、神経回路形成を制御する遺伝プログラムは未だ不明な点が多いが、小脳神経回路はその解析に有用なモデルを与える。

小脳神経回路においては、小脳内の顆粒細胞とプルキンエ細胞が小脳外から入力を受け取る(図1A)。プルキンエ細胞は、後脳腹側に位置する下オリブ核ニューロンからの入力線維(登上線維)を受け取る。顆粒細胞は中枢神経の様々な領域に存在する小脳前核からの入力線維(苔状線維)を受け取り、その情報は顆粒細胞(平行線維)を介してプルキンエ細胞に伝えられる。二つの入力情報はプルキンエ細胞で統合され小脳外へ出力されることで、高度な運動制御や学習機能を発揮する。出力と入力ニューロンの細胞体の間には相対的な位置関係(topographic map)が存在し、正確な接続は小脳の機能に重要であると考えられている。

小脳神経回路は、基本的に脊椎動物で保存されており、ゼブラフィッシュの受精後5日目の仔魚においても観察される(図1B)。

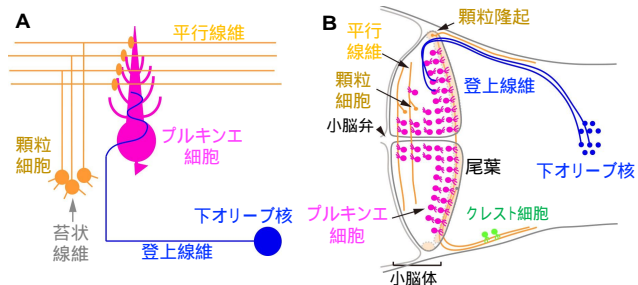


図1 (A)小脳神経回路の模式図。(B)ゼブラフィッシュ仔魚小脳神経回路

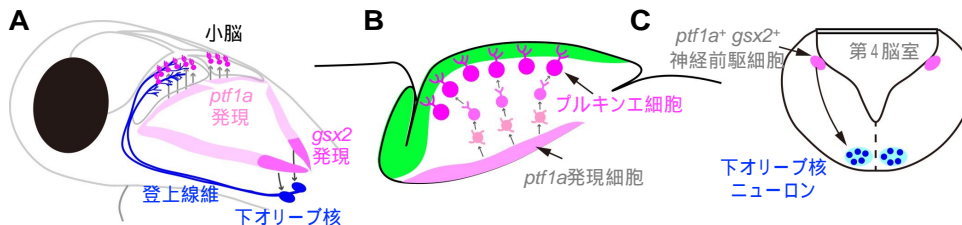


図2 (A)仔魚後脳の $ptf1a$, $gsx2$ 発現領域。プルキンエ細胞(B)および下オリブ核ニューロン(C)の分化過程。

マウスおよびゼブラフィッシュを用いた発生生物学的研究から、プルキンエ細胞と下オリブ核ニューロンは、後脳背側に存在しプロニューラル遺伝子 $ptf1a$ を発現する神経前駆細胞から分化することが明らかとなっている(図2A)。プルキンエ細胞は後脳前端(小脳脳室帯)の $ptf1a^+$ 神経前駆細胞から産生され、分化しながら背側に移動し、樹状突起を形成し登上線維・平行線維とシナプスを形成する(図2B)。一方、下オリブ核ニューロンは後脳後端の $ptf1a^+$ 神経前駆細胞から産生され、分化しながら腹側に移動し、軸索伸長し登上線維を形成する(図2C)。プルキンエ細胞と下オリブ核ニューロンは、共に $ptf1a^+$ 神経前駆細胞から産生されるが、プルキンエ細胞は GABA 作動性抑制性であり、下オリブ核ニューロンはグルタミン酸作動性であり、かつ入力・出力の関係にある。このことは、この二種類のニューロン分化が、異なる遺伝プログラムによって制御されていることを示している。しかし、プルキンエ細胞と下オリブ核ニューロンの分化を制御する遺伝プログラムの詳細は不明である。

2. 研究の目的

ゼブラフィッシュを用いて、 $ptf1a$ を発現する神経前駆細胞から、下オリブ核ニューロンとプルキンエ細胞の二つの異なるニューロンが分化するメカニズムを解明することを目的とした。

私達はこれまで、ゼブラフィッシュ小脳神経回路の解剖学的・発生生物学的解析を行ってきた。その過程で、プルキンエ細胞の分化過程で発現する遺伝子および下オリブ核ニューロンの前駆細胞に発現する遺伝子の機能解析を行った。これら小脳神経回路形成関連遺伝子のゼブラフィッシュ変異体の解析から、フォークヘッド型転写因子 $Foxp1b$ と $Foxp4$ および転写共抑制因子 $Skor1b$ と $Skor2$ がプルキンエ細胞の分化に、ホメオボックス型転写因子 $Gsx2$ が下オリブ核ニューロンの分化に必須の因子であることを見出した。本研究では、ゼブラフィッシュを用いて、これら分化の鍵となる転写制御因子を介したプルキンエ細胞と下オリブ核ニューロンの分化機構を解明することを具体的な目的とした。

3. 研究の方法

(1) ゼブラフィッシュ系統

野生型として Oregon AB 系統を使用した。トランスジェニック系統 $Tg(UAS:EGFP)$ $nkuasgfp1aTg$, $Tg(ptf1a:EGFP)$, $TgBAC(mnx2b:GFF)$, $TgBAC(gsx2:LOXP-Tomato-LOXP-GFP)$, $TgBAC(ptf1a:GAL4-VP16)$ を用いた。下オリブ核ニューロンに Gal4 を発現する $hspGFFDMC28C$ 、および $mafba$ 遺伝子に Gal4 遺伝子が挿入されている $gSAIzGFFM35A$ 系統を用いた。さらに、Gal4 依存性にピオチン標識した $Gsx2$ を発現する $Tg(UAS-hsp70l:gsx2BLRP-P2A-BirA-P2A-mCherry)$, $Tg(aldoca:birA-P2A-mCherry)$, $Tg(aldoca:foxp1bBLRP-P2A-mCherry)$, $Tg(aldoca:foxp4BLRP-P2A-mCherry)$, $Tg(aldoca:skor1bBLRP-P2A-mCherry)$, $Tg(aldoca:skor2BLRP-P2A-mCherry)$ を作製し本研

究に用いた。また、*mafba*^{b337} 変異体、*fgf8a*^{ti282a}, *neurogn1*^{hi1059Tg} 変異体も本研究に用いた。

(2) CRISPR/Cas9 法を用いたゼブラフィッシュ変異体の作製

ウェブソフトウェア ZiFit Targeter を用いて guide(g) RNA をデザインした。gRNA と Cas9 mRNA または Cas9 タンパク質 (Toolgen) をゼブラフィッシュ 1 細胞期胚にインジェクションし、その胚を飼育することで F0 世代を作製した。その後、野生型と交配し F1 世代を作製し、その魚の尾ヒレからゲノム DNA を抽出し、標的遺伝子を PCR で増幅しアクリルアミド電気泳動で解析することで、欠失あるいは挿入変異を探索した。得られた変異ゲノム DNA を pTAC-2 vector (BioDynamics Laboratory) にサブクローニングし、シーケンス解析を行い、変異の性状を解析した。本研究で作製した変異体は、*gsx2*^{Δ5}, *gsx2*^{Δ8}, *ptf1a*^{Δ4}, *ptf1a*⁺¹¹, *gsx2*^{Δ5}, *foxp1b*^{Δ26}, *foxp4*^{Δ7}, *skor1b*^{Δ10}, *skor2*^{Δ8}, *lhx1a*^{Δ10}, *lhx1b*^{Δ17}, *lhx5*^{Δ10} である。これらの変異体は、機能に必須のドメインが欠失しており、完全欠失型 (null) アレルであると考えられる。

(3) アンチセンスモルフォリンによる遺伝子機能阻害実験

fgf3, *aldh1a2*, *pbx2*, *pbx4* の翻訳を阻害するアンチセンスモルフォリン (MO) を用いた。

(4) *in situ* hybridization および発現実験に必要な cDNA のクローニング

ゼブラフィッシュ仔魚の total RNA から cDNA を作製し、遺伝子特異的プライマーを用いて PCR によって cDNA を増幅した。cDNA 断片を pGEMT-easy (Promega), pTA2 (Toyobo) または pTAC-2 にサブクローニングした。また、*hoxb4a* を発現させるために、PCR で得られた *hoxb4a* の open reading frame (ORF) を pCS2+MT にサブクローニングした。

(1) から (4) および *in situ* hybridization、免疫染色、mRNA のインジェクションの詳細は Development 147, dev190603, 2020 に記載されている。

4. 研究成果

(1) Gsx2 は Ptf1a 発現神経前駆細胞から下オリブ核ニューロンへの運命決定に必要である

gsx2 は下オリブ核ニューロンの前駆細胞に発現する

gsx2 遺伝子の発現制御領域依存性に RFP を発現する *TgBAC(gsx2:LOXP-Tomato-LOXP-GFP)*、および *ptf1a* 遺伝子の発現領域依存性に EGFP を発現する *Tg(ptf1a:EGFP)* を用いた解析から、*gsx2* と *ptf1a* の両方発現する細胞が、後方後脳の背側に存在し、これらの細胞が下オリブ核ニューロンの神経前駆細胞であることが明らかとなった。また、*gsx2* は、*mafba* が発現する第 5, 6 菱脳節の後方に発現することから、第 7 菱脳節と脊髄に発現することが示された。

gsx2 および *ptf1a* 遺伝子の変異体では下オリブ核ニューロンが減少・消失する

下オリブ核ニューロンに蛍光タンパク質を発現する *hspGFFDMC28C; Tg(UAS:EGFP)* 系統、

TgBAC(mnx2b:GFP); Tg(UAS:EGFP) 系統を

用いた解析、および下オリブ核ニューロンの

マーカー遺伝子 *pou4f1*, *grm5a*, *foxp2* の

発現解析から、*gsx2* および *ptf1a* 変異体では

下オリブ核ニューロンが減少・消失する

ことが明らかとなった (*gsx2* 変異体のデータ: 図 3)。しかし、*gsx2* と *ptf1a* の発現はそれぞれ

ptf1a と *gsx2* 変異体で変化しないことから、この二つの遺伝子は独立して制御

されていることが明らかとなった。また、アポトーシスの

マーカーである活性型 caspase3 の免疫染色を行ったところ、

ptf1a 変異体では後方後脳でアポトーシスを起こした細胞

が増加していたが、*gsx2* 変異体では優位な変化を認めなかつた。

この結果は、Ptf1a が神経前駆細胞の産生・維持に

関与するが、Gsx2 は細胞運命決定に関与することを示している。

TgBAC(ptf1a:GAL4-VP16); Tg(UAS-hsp70l:gsx2BLRP-P2A-BirA-P2A-mCherry) を

用いて、*gsx2* を *ptf1a* 発現神経前駆細胞に強制的に発現させても、

異所的な下オリブ核ニューロンは誘導されなかつた。

このことは、*ptf1a* と *gsx2* だけでは、下オリブ核ニューロンを誘導するには十分でないことを

示している。

gsx2 の発現は後脳の前後軸パターニングのプログラムにより制御されている

下オリブ核ニューロンが作られる後方後脳の前後軸のパターニングは、第 4 菱脳節に発現する *Fgf3* と *Fgf8a*、形成中の体節で産生されるレチノイン酸 (RA) のシグナルの勾配によって制御されることが知られている。*fgf8a* 変異体に *fgf3* の MO をインジェクションして *Fgf* シグナルを阻害した仔魚、および FGF 受容体の阻害剤で処理した仔魚では、*gsx2* の発現および下オリブ核ニューロンの領域が前方に拡大した。*mafba* は *Fgf* シグナルの下流で機能することが知られるが、*mafba* 変異体でも *gsx2* の発現および下オリブ核ニューロンの領域がわずかながら前

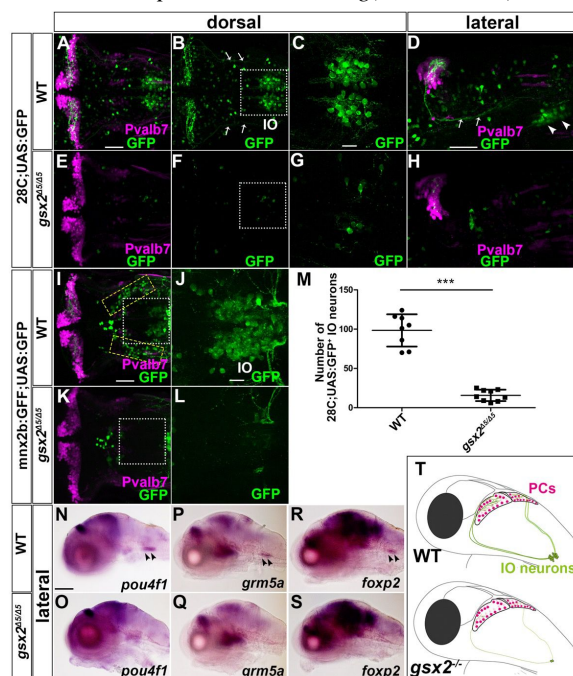


図3 下オリブ核ニューロンの分化にはGsx2が必要 (A-M) 野生型およびgsx2変異体における下オリブ核ニューロン (IO)。下オリブ核ニューロンはhspGFFDMC28C; UAS:EGFPおよびmnx2b:GFP; UAS:EGFPで標識。(N-S) 野生型およびgsx2変異体における下オリブ核ニューロンのマーカー遺伝子の発現。(T) 結果の模式図。

方に拡大した。この結果は、*gsx2* の発現が Fgf シグナルによって負に制御されていること、Fgf シグナルの下流で *mafba* が機能することが明らかとなった。

一方、RA 合成酵素をコードする *aldh1a2* 遺伝子を MO で阻害、または、Aldh1a2 の阻害剤で処理した仔魚では、*gsx2* の発現が低下、下オリブ核ニューロンの数が減少した。RA シグナルは、*hoxb4a* などの後方後脳での *hox* 遺伝子の発現を制御することが知られている。Hox の関与を検討するために、Hox の共因子 Pbx2 と Pbx4 の遺伝子機能を MO にて阻害した結果、*gsx2* の発現は低下し下オリブ核ニューロンの数が減少した。反対に *hoxb4a* を過剰発現により、*gsx2* の発現が増大すること、RA 産生を阻害による減少した下オリブ核ニューロンを回復できることが分かった。これらの結果は、*gsx2* の発現は RA シグナルによって正に制御されること、RA シグナルの下流で *hox* 遺伝子が *gsx2* の発現に関与することを示している。

以上の結果から、Gsx2 は、神経前後軸パターニングのメカニズムによって制御され、Ptf1a 発現前駆細胞から下オリブ核ニューロンへの運命決定に関わる因子であることが示された (図 4)。

(2) フォークヘッド型転写因子 Foxp1b と Foxp4、転写共抑制因子 Skor1b と Skor2 はプルキンエ細胞分化に必須の因子である

プルキンエ細胞は Ptf1a と Neurogenin1(Neurog1)を発現する神経前駆細胞から分化する

ptf1a 変異体ではプルキンエ細胞は減少するが消失しなかった。小脳領域で発現するプロニューラル遺伝子 *neurog1* との二重変異体を作製したところ、プルキンエ細胞が大きく減少または消失したことから、プルキンエ細胞の分化は Ptf1a や Neurog1 によって制御されていると考えられた。

Ptf1a と Neurog1 の下流で制御されるプルキンエ細胞転写制御因子

プルキンエ細胞のトランスクリプトーム解析から、分化過程でプルキンエ細胞に発現する転写制御因子が同定されてきた。その中に、フォークヘッド型転写因子 Foxp1b/4、転写共抑制因子 Skor1b/2、Lhx ファミリー転写因子 Lhx1a/1b/5、オルファン核内受容体 Rora/β、ジンクフィンガー転写因子 Ebf3a が含まれる。*ptf1a;neurog1* 変異体でのこれらの発現を検討したところ、少なくとも *skor1b*、*foxp1b/4*、*lhx1a*、*rorb* に関して発現が強く減弱あるいは消失していた。これらの結果は、これらプルキンエ細胞転写制御因子が Ptf1a と Neurog1 の下流で機能することを示している。

GABA 作動性介在神経や広樹状突起細胞の分化にも Ptf1a と Neurog1 が関与

ptf1a;neurog1 変異体では、GABA 作動性介在神経のマーカーである *pax2a*、投射神経 (出力ニューロン) である広樹状突起細胞のマーカーである *olig2* の発現が減少していたことから、これら細胞集団も Ptf1a と Neurog1 発現神経前駆細胞に由来すると考えられた。

foxp1b;foxp4 および *skor1b;skor2* 二重変異体ではプルキンエ細胞が減少・消失する

CRISPR/Cas9 法で *foxp1b*、*foxp4*、*skor1b*、*skor2* の変異体を作製し、仔魚での表現型解析を行った。その結果、*foxp1b*、*foxp4* 単独変異体で顆粒細胞・プルキンエ細胞とも数は大きく変化しなかったが、*foxp1b;foxp4* 二重変異体ではプルキンエ細胞だけが大きく減少した。*skor1b*、*skor2* 単独変異体では大きなプルキンエ細胞の減少は見られなかったが、*skor1b;skor2* 二重変異体ではプルキンエ細胞が消失し、その代わりに顆粒細胞が増大していた。これらの結果から、Foxp1b と Foxp4 はプルキンエ細胞の分化の促進に機能し、Skor1b と Skor2 は Ptf1a 発現神経前駆細胞から顆粒細胞への分化を抑制することでプルキンエ細胞分化を促進している可能性が考えられた。

Foxp1b/4 および Skor1b/2 の標的遺伝子の探索

ビオチン化した Foxp1b、Foxp4、Skor1b、Skor2 をプルキンエ細胞で発現するトランスジェニックフィッシュを作製した。ゼブラフィッシュ成魚の小脳から、これら転写制御因子に結合したクロマチンを、ストレプトアビジンビーズを用いて回収しシーケンス解析 (ChIP 解析) を行った。また、Foxp1b の抗体を用いて、転写因子結合部位解析方法である Cut&Run 法を用いて内在性の Foxp1b に結合するゲノム DNA の解析を行った。結合配列に関しては、バイオインフォーマティクス解析が進行中である。

他のプルキンエ細胞転写制御因子の解析

CRISPR/Cas9 法を用いてプルキンエ細胞転写制御因子の変異体を作製した。*lhx1a;lhx1b;lhx5* 変異体では、プルキンエ細胞が大きく減少した。培養細胞を用いた解析から Lhx ファミリータンパク質と Skor1b/2 が会合することから、Lhx1a/1b/5 と Skor1b/2 の相互作用がプルキンエ細胞の分化に関与する可能性が示唆された。さらに、Rora/β および Ebf3a の F0 変異体で、プルキンエ細胞が減少することを見出した。これら転写制御因子が関与する遺伝プログラムが、プルキンエ細胞分化に重要な役割を果たしていると考えられた。

本研究は、Ptf1a を発現する神経前駆細胞から下オリブ核ニューロンとプルキンエ細胞という二つの異なるニューロンが分化する過程で働く遺伝プログラム的一端を解明した。

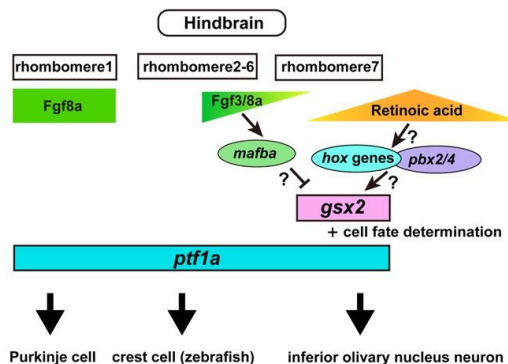


図4 下オリブ核ニューロンの運命決定におけるGsx2の役割

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tine Verreet , Cory J Weaver , Hiromu Hino , Masahiko Hibi, Fabienne E Poulain	4. 巻 6
2. 論文標題 Syntaphilin-Mediated Docking of Mitochondria at the Growth Cone Is Dispensable for Axon Elongation In Vivo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 ENEURO.0026-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0026-19.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Takayuki Nimura, Tsubasa Itoh, Hanako Hagio, Takuto Hayashi, Vincenzo Di Donato, Miki Takeuchi, Takeaki Itoh, Fuduki Inoguchi, Yoshikatsu Sato, Naoyuki Yamamoto, Yu Katsuyama, Filippo Del Bene, Takashi Shimizu, Masahiko Hibi	4. 巻 455
2. 論文標題 Role of Reelin in Cell Positioning in the Cerebellum and the Cerebellum-Like Structure in Zebrafish	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 393-408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2019.07.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ryuji Dohaku, Masahiro Yamaguchi, Naoyuki Yamamoto, Takashi Shimizu, Fumitaka Osakada, Masahiko Hibi	4. 巻 13
2. 論文標題 Tracing of Afferent Connections in the Zebrafish Cerebellum Using Recombinant Rabies Virus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2019.00030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Wada Seiji, Shen Baoguo, Kawano-Yamashita Emi, Nagata Takashi, Hibi Masahiko, Tamotsu Satoshi, Koyanagi Mitsumasa, Terakita Akihisa	4. 巻 115
2. 論文標題 Color opponency with a single kind of bistable opsin in the zebrafish pineal organ.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 11310-11315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1802592115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara Yuichiro, Takeuchi Miki, Kageyama Yuta, Tatsumi Kaori, Hibi Masahiko, Kiyonari Hiroshi, Kuraku Shigehiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Madagascar ground gecko genome analysis characterizes asymmetric fates of duplicated genes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Biology	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12915-018-0509-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagao Yusuke, Takada Hiroyuki, Miyada Motohiro, Adachi Tomoko, Seki Ryoko, Kamei Yasuhiro, Hara Ikuyo, Taniguchi Yoshihito, Naruse Kiyoshi, Hibi Masahiko, Kelsh Robert N., Hashimoto Hisashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Distinct interactions of Sox5 and Sox10 in fate specification of pigment cells in medaka and zebrafish.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1007260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計16件(うち招待講演 1件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 日比正彦
2. 発表標題 小型魚類を用いた小脳神経回路の形成と機能の解析
3. 学会等名 第一回小脳システム研究会シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hagio H, Matsuda K, Shimizu T, Nagata T, Koyanagi M, Terakita A, Hibi M
2. 発表標題 Generation of novel optogenetic tools controlling intracellular second messengers in neurons
3. 学会等名 第25回小型魚類研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Itoh T, Yura S, Takeuchi M, Sakagami M, Shimizu T, Hibi M
2. 発表標題 Differentiation of inferior olivary nucleus neurons and Purkinje cells from Ptf1a-expressing progenitors
3. 学会等名 第25回小型魚類研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hibi M, Itoh T, Yura S, Matsuda K, Shimizu T
2. 発表標題 Development and function of zebrafish cerebellar neural circuitry
3. 学会等名 NEURO2019 (第42回日本神経科学大会、第62回日本神経化学会大会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hibi M, Itoh T, Yura S, Matsuda K, Shimizu T
2. 発表標題 Development and function of zebrafish cerebellar neural circuits
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yura S, Itoh T, Shimizu T, Hibi M
2. 発表標題 Roles of transcriptional regulators Foxp1b/Foxp4 and Skor1b/Skor2 in differentiation of Purkinje cells in the zebrafish cerebellum
3. 学会等名 第52回日本発生生物学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu T, Inoue S, Sun X, Hibi M
2. 発表標題 Cfdp1 regulates cell cycle and differentiation of granule cells in the zebrafish cerebellum
3. 学会等名 第52回日本発生生物学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Itoh T, Takeuchi M, Sakagami M, Shimizu T, Hibi M
2. 発表標題 Molecular mechanisms for differentiation of the inferior olivary nucleus neurons in zebrafish
3. 学会等名 第52回日本発生生物学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hibi M, Itoh T, Yura S, Matsuda K, Shimizu T
2. 発表標題 Transcriptional regulators controlling formation of the cerebellar neural circuits.
3. 学会等名 5th Imaging Structure and Function in the Zebrafish Brain Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Itoh T, Takeuchi M, Sakagami M, Asakawa K, Kawakami K, Shimizu T, Hibi M
2. 発表標題 Genetic control for development of the inferior olive nucleus neurons in zebrafish.
3. 学会等名 13th International Zebrafish Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hibi M, Nimura T, Itoh T, Hayashi T, Takeuchi M, Di Donata V, Del Bene F, Shimizu T.
2. 発表標題 Involvement of axonal transport of Reelin in the layer and the neural circuit formation of the cerebellum and the optic tectum.
3. 学会等名 13th International Zebrafish Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuda K, Yoshida M, Hosomi R, Tanabe H, Kawakami K, Hibi M, Shimizu T
2. 発表標題 The cerebellar neural circuits differentially regulate freezing and active avoidance responses in the classical fear conditioning.
3. 学会等名 13th International Zebrafish Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimizu T, Matsuda K, Hibi M
2. 発表標題 Optogenetic manipulation of zebrafish neural circuits toward understanding higher order function of the cerebellum.
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nimura T, Di Donata V, Hayashi T, Takeuchi M, Shimizu T, Del Bene F, Hibi M
2. 発表標題 Role of axonal transport of Reelin in layer and neural circuit formation in the cerebellum and the optic tectum.
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会第51回日本発生生物学会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dohaku R, Takeuchi M, Shimizu T, Hibi M
2. 発表標題 Fat2 controls formation of cerebellar neural circuits in zebrafish.
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会第51回日本発生生物学会合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Itoh T, Takeuchi M, Sakagami M, Asakawa K, Kawakami K, Shimizu T, Hibi M
2. 発表標題 Molecular mechanisms that control development of the inferior olive nucleus neurons in zebrafish.
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会第51回日本発生生物学会合同学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	バース大学			
米国	南カロライナ大学	UTサウスウェスタン・メディカル・センター		
フランス	キューリー研究所			
スウェーデン	カロリンスカ研究所			
韓国	仁荷大学校			