

令和 6 年 4 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03338

研究課題名(和文) フェレットを用いた脳神経系の形成メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms underlying brain development using ferrets

研究代表者

河崎 洋志 (Kawasaki, Hiroshi)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：50303904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：oRGのなかにGli1陽性とGli1陰性の2群が存在することを見いだした。Shhシグナルを活性化させたところGli1陽性oRGが増加し、逆にShhシグナルを阻害するとGli1陽性oRGが減少したことから、ShhシグナルはGli1陽性oRGの増加に必要な十分であることがわかった。さらに活性化型Shhを用いてGli1陽性oRGを増やすと脳回も増加し、またShhシグナルを抑制しGli1陽性oRGを減らすと脳回形成も抑制された。またマウスに比べてフェレットの脳でShhシグナルが強く活性化していた。従ってShh活性の増加がGli1陽性oRGを増加させ、その結果、脳回が増加したことを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳表面に存在する脳回は大脳の高機能化の基盤となる重要な構造であるが、マウスでの解析が困難であるためにその形成機構および異常疾患病態は不明な点が多い。そこで本研究では、脳回を持つ食肉類哺乳動物フェレットを用いることにより、脳回形成の分子機構を解明することを目的とした。その結果、Shhシグナルが脳回形成に重要であること、およびShhシグナルはoRG細胞の分化を制御していることを見いだした。これらの成果は、大脳の発生や進化といった基礎神経科学面での学術的な重要性のみならず、滑脳症や多小脳回症などの脳回に関する疾患の病態解明にも発展するなど社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：We found that there are two groups of oRG cells: Gli1-positive and Gli1-negative. Activation of Shh signaling increased Gli1-positive oRG cells, whereas inhibiting Shh signaling decreased Gli1-positive oRG cells, indicating that Shh signaling is necessary and sufficient for increasing Gli1-positive oRG cells. Furthermore, increasing Gli1-positive oRG cells by activating Shh signaling resulted in an increase in gyri, and suppressing Shh signaling reduced Gli1-positive oRG cells and inhibited gyri formation. Additionally, Shh signaling was more strongly activated in the ferret's cerebrum than in mouse's cerebrum. These results suggest that enhanced Shh activity increases Gli1-positive oRG cells and, as a result, increases in gyri.

研究分野：脳神経科学

キーワード：大脳皮質 脳回 フェレット

## 1. 研究開始当初の背景

大脳皮質は脳機能の中枢であり、様々な脳神経疾患や発達障害の首座であることから、大脳皮質の形成機構およびその異常疾患病態の解明は脳神経科学の最重要課題の一つである。ヒトの発達した大脳皮質にはシワ(脳回)が存在する。脳回の獲得により大脳皮質の表面積が著しく増加し、多くの神経細胞を持つことが可能となったことから、脳回は大脳皮質の高機能化の基盤となる重要な構造と考えられている。さらに滑脳症(lissencephaly)や多小脳回症(polymicrogyria)など脳回異常疾患の病態解明も必要であり、また自閉症や統合失調症での脳回異常も報告されていることから、脳回の形成原理、進化的な獲得プロセスおよび異常疾患病態の解明は極めて重要である。

大脳皮質形成機構の解明は世界的にも競争の激しい研究分野である。従来、大脳皮質の形成機構の分子遺伝学的研究はおもにマウスを用いて行われてきた。しかし、マウスには脳回は存在せずマウスを用いた解析が困難であることから研究は遅れている。脳回の形成機構については従来より様々な仮説が提唱されてきた。大脳皮質の表層の神経細胞が深層に比して増えたために突出ができたとの説、また神経軸索が物理的張力を作っているとの説などである。このように様々な仮説が提唱されてきたが適切な実験系がなかったために実験的検証がほとんどなされていなかった。

そこで我々は発達した大脳皮質を持ち分子遺伝学的解析が可能であるモデル動物が必要と考えフェレットに着目した研究を独自に進めてきた。フェレットはイタチ科の中型食肉類哺乳動物であり、脳回など発達した大脳皮質構築を持つ。さらにフェレットは欧米を中心に電気生理実験や神経解剖学研究に多く使われており、他の動物に比べてこれらの情報が使えるというメリットがあった。我々はフェレットに分子遺伝学的解析技術を導入できれば、発達した脳神経系の解析の突破口になると考えた。

そこで我々はこれまでに独自のフェレット用マイクロアレイを作製し、高等哺乳動物に特徴的な発現分布を示す遺伝子群の同定を行ってきた(1-4)。また、子宮内電気穿孔法をフェレット大脳皮質に応用することに成功し、フェレット大脳皮質での遺伝子の過剰発現を可能にした(5, 6)。さらに子宮内電気穿孔法とゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 を組み合わせ、フェレット大脳皮質での遺伝子ノックアウト技術を確立した(7)。これらの技術的優位性を駆使して、脳回形成に線維芽細胞増殖因子(FGF)シグナルや大脳皮質の表層の増加が重要であることを見いだすなど、脳回形成に関わる分子メカニズムを世界に先駆けて明らかにしてきた(7-10)。

また、脳回を持つ動物の大脳皮質には外側放射状グリア(oRG)細胞と呼ばれる神経前駆細胞が多く存在しており、脳回を持たないマウスでは oRG 細胞がほとんど存在しないことから、oRG 細胞が脳回形成に重要ではないかと提案されてきた。しかしマウスに oRG 細胞がほとんど存在しないことから、脳回形成における oRG 細胞の重要性、および oRG 細胞の増殖分化制御機構の解明は遅れていた。我々の独自の研究技術を用いることにより、FGF シグナルが oRG 細胞の増殖に重要な役割を担っていること、oRG 細胞が脳回形成にも重要であることも明らかにしてきた(8, 10)。

さらに脳回形成異常である多小脳回症(polymicrogyria)、皮質下異所性灰白質(subcortical heterotopia)のフェレット疾患モデルを作成し病態解析を行うなど(10-12)、高等哺乳動物を用いた脳神経系の分子遺伝学的研究を牽引してきた。

## 2. 研究の目的

上述のように我々はこれまでに、FGF シグナルが脳回形成に重要であることを報告している。ところが、FGF シグナルを阻害しても脳回は完全には消失しないことから、FGF シグナル以外にも脳回形成を制御するメカニズムが存在するのではないかとこの着想に至った。さらに FGF シグナルは oRG 細胞の細胞増殖を制御していたが、oRG 細胞の分化制御メカニズムは不明だった。そこでヒトやサル神経前駆細胞の single cell transcriptome の論文などを参考に検討した結果、ソニックヘッジホッグ(Shh)シグナルが oRG 細胞の分化および脳回形成に関与しているとの着想に至った。

そこで本研究では脳回や oRG 細胞を持つ食肉類哺乳動物フェレットを用いて、Shh シグナルを突破口とし、oRG 細胞の分化制御機構および oRG 細胞を切り口とした脳回の形成原理を解明することを目的とした。本研究の成果は、脳回の形成メカニズムのみならず高等哺乳動物に特徴的な様々な神経構築の解析を可能とするものであり発展性が大きい。さらに滑脳症や多小脳回症など疾患病態の解明に大きく貢献するなど波及効果も大きい。

## 3. 研究の方法

### (1) 免疫組織化学

フェレット大脳切片を PBS 中の 0.3% Triton X-100 で透過処理した後、2% スキムミルク/0.3% Triton X-100/PBS でブロッキングした。一次抗体で一晩インキュベートした後に洗浄し、さらに Alexa Fluor 647 および Cy3 結合二次抗体および 1 µg/ml Hoechst 33342 と 2 時間インキュベート

した。切片を PBS で洗浄し封入した。

## (2) 顕微鏡観察

蛍光顕微鏡観察は BZ-9000 顕微鏡および BZ-X810 顕微鏡(Keyence)を用いて実施した。共焦点顕微鏡検査は LSM 900 顕微鏡(Carl Zeiss)を用いて実施した。

## 4 . 研究成果

本研究では、脳回を持つ食肉類哺乳動物フェレットを用いることにより、脳回形成の分子機構と oRG 細胞の分化制御機構を解明することを目的とした。そのために我々が確立したフェレット大脳への子宮内電気穿孔法とゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 を応用した遺伝子操作技術を駆使した研究を行った。

フェレットの形成期大脳皮質での Gli1 の mRNA 発現を *in situ* hybridization を用いて検討した結果、oRG 細胞のなかに Gli1 陽性と Gli1 陰性の 2 群の細胞が存在することを見いだした。続いて、活性化型 Shh (Shh-N)を胎生 33 日齢のフェレット大脳皮質へ導入し Shh シグナルを活性化させたところ Gli1 陽性 oRG 細胞が増加し、逆に Shh シグナルを阻害するために Hhip $\Delta$ C22 を導入したところ Gli1 陽性 oRG 細胞が減少したことから、Shh シグナルは Gli1 陽性 oRG 細胞の増加に必要な十分であることがわかった。さらに活性化型 Shh をフェレット大脳皮質に導入し Gli1 陽性 oRG 細胞を増やしたところ脳回も増加し、また Hhip $\Delta$ C22 を導入し Gli1 陽性 oRG 細胞を減少させたところ脳回形成も抑制された。またフェレットとマウスを比較したところ、フェレット大脳皮質で Shh シグナルが強く活性化していた。

これらの結果は、進化の過程での Shh 活性の増加が Gli1 陽性 oRG 細胞を増加させ、その結果として脳回が増加したことを示唆している。これらの成果は、滑脳症や多小脳回症などの脳回に関する疾患の病態解明にも発展するのみならず、脳回以外の高等哺乳動物に特有の多様な脳神経構築の形成機構解明への突破口となるなど波及効果も大きい(13)。

## <引用文献>

1. Kawasaki H, Crowley JC, Livesey FJ, Katz LC. Molecular organization of the ferret visual thalamus. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(44):9962-70.
2. Iwai L, Kawasaki H. Molecular development of the lateral geniculate nucleus in the absence of retinal waves during the time of retinal axon eye-specific segregation. *Neuroscience*. 2009;159(4):1326-37.
3. Iwai L, Ohashi Y, van der List D, Usrey WM, Miyashita Y, Kawasaki H. FoxP2 is a parvocellular-specific transcription factor in the visual thalamus of monkeys and ferrets. *Cerebral Cortex*. 2013;23(9):2204-12.
4. Sato C, Iwai-Takekoshi L, Ichikawa Y, Kawasaki H. Cell type-specific expression of FoxP2 in the ferret and mouse retina. *Neuroscience Research*. 2017;117:1-13.
5. Kawasaki H, Iwai L, Tanno K. Rapid and efficient genetic manipulation of gyrencephalic carnivores using *in utero* electroporation. *Molecular Brain*. 2012;5:24.
6. Kawasaki H, Toda T, Tanno K. *In vivo* genetic manipulation of cortical progenitors in gyrencephalic carnivores using *in utero* electroporation. *Biology Open*. 2013;2(1):95-100.
7. Shinmyo Y, Terashita Y, Dinh Duong TA, Horiike T, Kawasumi M, Hosomichi K, et al. Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals. *Cell Reports*. 2017;20(9):2131-43.
8. Matsumoto N, Shinmyo Y, Ichikawa Y, Kawasaki H. Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain. *eLife*. 2017;6:e29285.
9. Toda T, Shinmyo Y, Dinh Duong TA, Masuda K, Kawasaki H. An essential role of SVZ progenitors in cortical folding in gyrencephalic mammals. *Scientific Reports*. 2016;6:29578.
10. Masuda K, Toda T, Shinmyo Y, Ebisu H, Hoshiba Y, Wakimoto M, et al. Pathophysiological analyses of cortical malformation using gyrencephalic mammals. *Scientific Reports*. 2015;5:15370.
11. Matsumoto N, Hoshiba Y, Morita K, Uda N, Hirota M, Minamikawa M, et al. Pathophysiological analyses of periventricular nodular heterotopia using gyrencephalic mammals. *Human Molecular Genetics*. 2017;26(6):1173-81.
12. Matsumoto N, Kobayashi N, Uda N, Hirota M, Kawasaki H. Pathophysiological analyses of leptomeningeal heterotopia using gyrencephalic mammals. *Human Molecular Genetics*. 2018;27:985-91.
13. Matsumoto N, Tanaka S, Horiike T, Shinmyo Y, Kawasaki H. A discrete subtype of neural progenitor crucial for cortical folding in the gyrencephalic mammalian brain. *eLife*. 2020;9:e54873.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Shinmyo Y. and Kawasaki H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Investigation of the mechanisms underlying the development and evolution of the cerebral cortex using gyrencephalic ferrets	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neocortical Neurogenesis in Development and Evolution	6. 最初と最後の頁 527-546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/9781119860914.ch24	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 Okuzono Sayaka, Fujii Fumihiko, Matsushita Yuki, Setoyama Daiki, Shinmyo Yohei, Taira Ryoji, Yonemoto Kousuke, Akamine Satoshi, Motomura Yoshitomo, Sanefuji Masafumi, Sakurai Takeshi, Kawasaki Hiroshi, Han Kihoon, Kato Takahiro A., Torisu Hiroyuki, Kang Dongchon, Nakabeppu Yusaku, Sakai Yasunari, Ohga Shouichi	4. 巻 193
2. 論文標題 Shank3a/b isoforms regulate the susceptibility to seizures and thalamocortical development in the early postnatal period of mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 13~19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2023.03.001	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 Torii Tomohiro, Miyamoto Yuki, Nakata Rinaho, Higashi Yuto, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi, Miyasaka Tomohiro, Misonou Hiroaki	4. 巻 71
2. 論文標題 Identification of Tau protein as a novel marker for maturation and pathological changes of oligodendrocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1002-1017
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/glia.24322	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 Edwards-Faret Gabriela, de Vin Filip, Slezak Michal, Gollenbeck Lennart, Karaman Ruchan, Shinmyo Yohei, Batiuk Mykhailo Y., Pando Carmen Menacho, Urschitz Johann, Rincon Melvin Y., Moisyadi Stefan, Schnutgen Frank, Kawasaki Hiroshi, Schmucker Dietmar, Holt Matthew G.	4. 巻 508
2. 論文標題 A New Technical Approach for Cross-species Examination of Neuronal Wiring and Adult Neuron-glia Functions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 40-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2022.11.029	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 Roboon Jureepon, Hattori Tsuyoshi, Nguyen Dinh Thi, Ishii Hiroshi, Takarada-Iemata Mika, Kannon Takayuki, Hosomichi Kazuyoshi, Maejima Takashi, Saito Kengo, Shinmyo Yohei, Mieda Michihiro, Tajima Atsushi, Kawasaki Hiroshi, Hori Osamu	4. 巻 16
2. 論文標題 Isolation of ferret astrocytes reveals their morphological, transcriptional, and functional differences from mouse astrocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 877131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2022.877131	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 Kawasaki H.	4. 巻 2
2. 論文標題 Mechanisms underlying the development and evolution of the mammalian cerebral cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Siberian Medical Review	6. 最初と最後の頁 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20333/25000136-2022-2-105	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 Wang Shuolun, Saito Kengo, Kawasaki Hiroshi, Holland Maria A.	4. 巻 18
2. 論文標題 Orchestrated neuronal migration and cortical folding: A computational and experimental study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1010190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1010190	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 Ye Yunyan, Dinh Duong Tung Anh, Saito Kengo, Shinmyo Yohei, Ichikawa Yoshie, Higashide Tomomi, Kagami Kyosuke, Fujiwara Hiroshi, Sugiyama Kazuhisa, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Visualization of the Retina in Intact Eyes of Mice and Ferrets Using a Tissue Clearing Method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.9.3.1	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 Fujishiro Takashi, Honjo Megumi, Kawasaki Hiroshi, Asaoka Ryo, Yamagishi Reiko, Aihara Makoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Structural Changes and Astrocyte Response of the Lateral Geniculate Nucleus in a Ferret Model of Ocular Hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041339	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 Kalebic Nereo, Langen Barbara, Helppi Jussi, Kawasaki Hiroshi, Huttner Wieland B.	4. 巻 159
2. 論文標題 In Vivo Targeting of Neural Progenitor Cells in Ferret Neocortex by In Utero Electroporation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 e61171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/61171	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 Yoshino Mayuko, Saito Kengo, Kawasaki Kanji, Horiike Toshihide, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 The origin and development of subcortical U-fibers in gyrencephalic ferrets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00575-8	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 Matsumoto Naoyuki, Tanaka Satoshi, Horiike Toshihide, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 A discrete subtype of neural progenitor crucial for cortical folding in the gyrencephalic mammalian brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e54873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.54873	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 Kagami Kyosuke, Ono Masanori, Iizuka Takashi, Matsumoto Takeo, Hosono Takashi, Sekizuka-Kagami Naomi, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 A novel third mesh-like myometrial layer connects the longitudinal and circular muscle fibers - A potential stratum to coordinate uterine contractions-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65299-0	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 Hamabe-Horiike Toshihide, Kawasaki Kanji, Sakashita Masataka, Ishizu Chihiro, Yoshizaki Tomokazu, Harada Shin-ichi, Ogawa-Ochiai Keiko, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Glial cell type-specific gene expression in the mouse cerebrum using the piggyBac system and in utero electroporation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84210-z	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 Okada Masayasu, Kawagoe Yosuke, Sato Yuta, Nozumi Motohiro, Ishikawa Yuya, Tamada Atsushi, Yamazaki Hiroyuki, Sekino Yuko, Kanemura Yonehiro, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi, Kaneko Naoko, Sawamoto Kazunobu, Fujii Yukihiko, Igarashi Michihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00755-0	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 Maeyama Hiroki, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 26
2. 論文標題 The expression of aristaless-related homeobox in neural progenitors of gyrencephalic carnivore ferrets	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.100970	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 Morita Kazuya, Matsumoto Naoyuki, Saito Kengo, Hamabe-Horiike Toshihide, Mizuguchi Keishi, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 BMP signaling alters aquaporin-4 expression in the mouse cerebral cortex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89997-5	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 Yoshimatsu Sho, Murakami Rei, Nakajima Mayutaka, Sato Tsukika, Kawasaki Hiroshi, Okano Hideyuki	4. 巻 53
2. 論文標題 Establishment of an induced pluripotent stem cell line from a female domestic ferret ( <i>Mustela putorius furo</i> ) with an X chromosome instability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102385	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 Sugiyama Takashi, Mura Naoya, Kadowaki Hisae, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Matsushita Yosuke, Katagiri Toyomasa, Futatsugi Akira, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi, Sakai Juro, Shiomi Kazutaka, Nakazato Masamitsu, Takeda Kohsuke, Mikoshiba Katsuhiko, Ploegh Hidde L., Ichijo Hidenori, Nishitoh Hideki	4. 巻 24
2. 論文標題 ERAD components Derlin-1 and Derlin-2 are essential for postnatal brain development and motor function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102758	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 Takahashi Masanori, Fukabori Ryoji, Kawasaki Hiroshi, Kobayashi Kazuto, Kawakami Kiyoshi	4. 巻 529
2. 論文標題 The distribution of Cdh20 mRNA demarcates somatotopic subregions and subpopulations of spiny projection neurons in the rat dorsolateral striatum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 3655 ~ 3675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.25215	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 Shinmyo Yohei, Saito Kengo, Hamabe-Horiike Toshihide, Kaneya Narufumi, Ando Akitaka, Kawasaki Kanji, Duong Tung Anh Dinh, Sakashita Masataka, Roboon Jureepon, Hattori Tsuyoshi, Kannon Takayuki, Hosomichi Kazuyoshi, Slezak Michal, Holt Matthew G., Tajima Atsushi, Hori Osamu, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Localized astrogenesis regulates gyrification of the cerebral cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabi5209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abi5209	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 Fujishiro Takashi, Honjo Megumi, Kawasaki Hiroshi, Aihara Makoto	4. 巻 66
2. 論文標題 Visual cortex damage in a ferret model of ocular hypertension	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 205 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-022-00901-8	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 Shinmyo Yohei, Hamabe-Horiike Toshihide, Saito Kengo, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Investigation of the Mechanisms Underlying the Development and Evolution of the Cerebral Cortex Using Gyrencephalic Ferrets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 847159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.847159	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 Kawasaki Hiroshi	4. 巻 532
2. 論文標題 Investigation of the mechanisms underlying the development and evolution of folds of the cerebrum using gyrencephalic ferrets	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 e25615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.25615	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 Barresi Mikaela, Hickmott Ryan Alexander, Bosakhar Abdulhameed, Quezada Sebastian, Quigley Anita, Kawasaki Hiroshi, Walker David, Tolcos Mary	4. 巻 34
2. 論文標題 Toward a better understanding of how a gyrified brain develops	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 bhae055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhae055	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 Yoshino Mayuko, Shiraishi Yoshitake, Saito Kengo, Kameya Narufumi, Hamabe-Horiike Toshihide, Shinmyo Yohei, Nakada Mitsutoshi, Ozaki Noriyuki, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 200
2. 論文標題 Distinct subdivisions of subcortical U-fiber regions in the gyrencephalic ferret brain	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2023.10.004	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 Imai Yuta, Nagaya Satomi, Araisai Yuhei, Meguro-Horike Makiko, Togashi Tomoki, Horike Shin-ichi, Kawasaki Hiroshi, Morishita Eriko	4. 巻 230
2. 論文標題 Functional analysis of two abnormal antithrombin proteins with different intracellular kinetics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 18~26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2023.08.010	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 -

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 フェレットを用いた大脳の肥大化と複雑化のメカニズムの解析
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新明洋平、齋藤健吾、浜辺-堀池俊秀、亀谷匠郁、服部剛志、観音隆幸、細道一善、Michal Slezak、Matthew G. Holt、田嶋敦、堀修、河崎洋志
2. 発表標題 FGFシグナルのポジティブフィードバックループがアストロサイトの増加と大脳の脳回形成を誘導する
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 高等哺乳動物を用いた脳神経系の形成、進化および疾患病態の研究
3. 学会等名 第22回日本分子脳神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水口敬司、齋藤健吾、堀池俊秀、亀谷匠郁、新明洋平、池田博子、中田光俊、河崎洋志
2. 発表標題 高等哺乳動物を用いた新規膠芽腫モデル
3. 学会等名 第22回日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 フェレットを用いた脳神経系の発生と進化の研究
3. 学会等名 第2回反分野的生物医療学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Yohei Shinmyo, Kengo Saito, Toshihide Hamabe-Horiike, Narufumi Kameya, Tsuyoshi Hattori, Takayuki Kannon, Kazuyoshi Hosomichi, Michal Slezak, Matthew G. Holt, Atsushi Tajima, Osamu Hori, Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題	A positive feedback loop of FGF signaling induces astrocyte expansion and folding of the cerebral cortex in gyrencephalic animals
3. 学会等名	International symposium "Development and Plasticity of the Brain" (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	河崎洋志
2. 発表標題	Mechanisms underlying the development and evolution of folds of the cerebral cortex of the brain
3. 学会等名	第21回武田科学振興財団生命科学シンポジウム「ヒト発生と進化の理解に向けて」
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	河原 裕憲、奥野 龍禎、八杉 徹雄、佐藤 純、新明 洋平、河崎 洋志、望月 秀樹、華山 力成
2. 発表標題	細胞外小胞を介したシヌクレイン伝播機構の解明
3. 学会等名	第43回 日本神経科学大会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	松本 直之、田中 智、堀池 俊秀、新明 洋平、河崎 洋志
2. 発表標題	フェレット大脳皮質の外側放射状グリア増加と脳回形成におけるShhシグナルの役割
3. 学会等名	第43回 日本神経科学大会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 吉野 真優子, 齋藤 健吾, 川崎 寛二, 堀池 俊秀, 新明 洋平, 河崎 洋志
2. 発表標題 フェレット大脳におけるU-fiberの形成過程解析
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 フェレットを用いた大脳皮質の形成と進化、異常病態の解析
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会・42回日本生物学的精神医学会年会・第4回日本精神薬学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 マウスとフェレットを用いた大脳皮質の形成と進化のメカニズム解析
3. 学会等名 第63回日本神経化学学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 フェレットとマウスを用いた大脳皮質の形成、進化と異常病態の解析
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀池 俊秀、川崎 寛二、坂下正考、石津 千裕、新明 洋平、原田 真市、小川 恵子、河崎 洋志
2. 発表標題 子宮内エレクトロポレーション法を用いた大脳皮質グリア細胞選択的な遺伝子操作
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawasaki H.
2. 発表標題 Mechanisms underlying the formation and evolution of cortical folds
3. 学会等名 遺伝研研究会「哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saito K., Yoshino M., Hamabe-Horiike T., Dinh Duong T.A., Shinmyo Y., Kawasaki H.
2. 発表標題 Investigation of the inner and outer fiber layers in the developing cerebral cortex of gyrencephalic ferrets
3. 学会等名 23rd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsumoto N., Saito K., Kawasaki K., Horiike T., Shinmyo Y., Kawasaki H.
2. 発表標題 Sonic hedgehog signaling regulates folding of the cerebral cortex in gyrencephalic carnivore ferrets
3. 学会等名 23rd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 フェレットとマウスを用いた大脳皮質の形成と進化のメカニズム解析
3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masayasu Okada, Yosuke Kawagoe, Naoko Kaneko, Hiroyuki Yamazaki, Hiroshi Kawasaki, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi
2. 発表標題 Identification of an axonal growth marker in both rodent and primate
3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森田 一矢、松本 直之、斎藤 健吾、浜辺(堀池) 俊秀、水口 敬司、新明 洋平、河崎 洋志
2. 発表標題 マウス大脳皮質におけるアクアポリン4の発現はBMPシグナルによって制御されている
3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Naoko Kaneko, Hiroyuki Yamazaki, Yohei Shinmyo, Hiroshi Kawasaki, Yonehiro Kanemura, Kazunobu Sawamoto, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi
2. 発表標題 Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker representing the growing axons in a wide range of mammals including primates
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Investigation of molecular mechanisms underlying the expansion and gyrification of the cerebral cortex using ferrets
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research/Tokyo 2021 Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Investigation of molecular mechanisms underlying the expansion and gyrification of the cerebral cortex using ferrets
3. 学会等名 50th Annual meeting for the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yohei Shinmyo, Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 A positive feedback loop of FGF signaling induces astrocyte expansion and folding of the cerebral cortex in gyrencephalic animals
3. 学会等名 Novel Insights into Glia Function & Dysfunction, AWAJI, JAPAN (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yohei Shinmyo, Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 A positive feedback loop of FGF signaling induces astrocyte expansion and folding of the cerebral cortex in gyrencephalic animals
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2024年



1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying the formation of folds on the mammalian cerebral cortex
3. 学会等名 BLACK SEA NEUROGENESIS 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying the folding of the mammalian cerebral cortex
3. 学会等名 Cortical Evolution 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉野真優子、白石昌武、齋藤健吾、亀谷匠郁、浜辺俊秀、新明洋平、中田光俊、尾崎紀之、河崎洋志
2. 発表標題 フェレット脳を用いたU線維領域の構造的特徴の解析
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 MECHANISMS UNDERLYING THE FORMATION AND EVOLUTION OF FOLDS ON THE MAMMALIAN CEREBRAL CORTEX
3. 学会等名 11th IBRO World Congress of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 イタチを使った脳の発達と疾患病態の研究
3. 学会等名 第3回 ABISS学会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yohei Shinmyo, Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 A positive feedback loop of FGF signaling induces astrocyte expansion and folding of the cerebral cortex in gyrencephalic animals
3. 学会等名 第50回 内藤コンファレンス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yohei Shinmyo, Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Localized astrogenesis controls gyrification of the cerebral cortex
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 なぜ大脳の皺があるのか?
3. 学会等名 第9回「生命システムの動作原理と基盤技術」研究会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

金沢大学医学系脳神経医学研究分野  
<http://square.umin.ac.jp/top/kawasaki-lab/>  
河崎研究室ホームページ  
<http://square.umin.ac.jp/top/kawasaki-lab/>

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
---------	---------