

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22123007

研究課題名（和文）神経細胞分化制御と層特異的投射の分子機構

研究課題名（英文）Molecular mechanisms for neural differentiation and layer-specific projection

研究代表者

大隅 典子（OSUMI, Noriko）

東北大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：00220343

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 110,300,000円

研究成果の概要（和文）：大脳新皮質には多くの種類の神経細胞が存在し、それぞれが特異的な神経回路形成に関わっている。本研究では、神経発生において中心的な役割を果たす転写制御因子Pax6やその下流分子に着目し、(I)大脳新皮質構築の分子機構に関して、Pax6の下流分子であるnineinおよびDmrt1が神経幹細胞の細胞周期依存的核移動および大脳新皮質における神経細胞分化の制御に関わることを明らかにした。また、(II)神経軸索誘導に関わるplexin-A4が、体性感覚野に加えて視覚野においても視床からの入力を受ける第4層を構成する細胞で発現することを見出し、視床からの投射を制御している可能性が推察された。

研究成果の概要（英文）：The mammalian neocortex consists with various types of neurons that forms specific neuronal networks. Production of these neurons requires proper maintenance and differentiation of neural progenitor cells. In this study, we focused on the function of Pax6 transcription factor and its downstream molecules. We found that a centrosomal protein ninein regulates nuclear movement of neural progenitor cells via anchoring to microtubules. We also revealed that Dmrt1 functions to induce Neurogenin2 that is critical for production of excitatory neurons within the developing neocortex. Furthermore, an axon guidance molecule plexin-A4 is observed to be expressed in the layer IV neurons not only of the somatosensory cortex but also of the visual cortex, suggesting that these neurons may regulate projection from the thalamus.

研究分野：神経発生学

キーワード：neocortex development Pax6 ninein Dmrt1 plexin-A4

1. 研究開始当初の背景

(1) 神経細胞分化制御の分子機構

大脳新皮質には多くの種類の神経細胞が存在し、それぞれが特異的な神経回路形成に関わっている。このような多様な神経細胞の産生には、神経幹細胞が、未分化性を維持するとともに、適切な時期に適切な神経細胞を生み出すシステムが必要である。

興奮性神経細胞の分化制御と Pax6 による多様な標的分子発現制御
発生期において、大脳新皮質を形成する興奮性神経細胞は、終脳背側部の神経上皮より産生される。転写因子 Pax6 は、神経幹細胞の未分化性の維持と神経細胞の分化の両方を制御する(Osumi et al., Stem Cell, 2008)。これらの制御は Pax6 が異なる標的分子の発現を制御することにより行われると推察され、このような標的分子として、我々は、脂肪酸結合蛋白質 Fabp7 が神経幹細胞の未分化性の維持を制御することを明らかにしている(Arai et al., J. Neurosci., 2005)。一方、近年、Pax6 変異ラットの大脳新皮質において、転写因子をコードする *Dmrt* family の発現低下、並びに、*Dmrt4* が転写因子 *Ngn2* 発現を誘導し神経細胞の分化を制御すること見出している(吉川ら、未発表)。これらの知見は、*Dmrt* family 分子が興奮性神経細胞の分化制御を担う分子であることを示唆する。また、神経上皮細胞では細胞周期に従って核の位置が上下することが知られているが(interkinetic nuclear migration, INM)、Pax6 はこの制御に関わり(Tamai et al., Genes Cells, 2007) その下流では中心体タンパク質の1つである *ninein* が働いていることを見出しつつある(篠原ら、未発表)。

層形成のタイミング制御

大脳新皮質の異なる層を構成する神経細胞は、神経幹細胞より異なる時期に生み出される。我々は、Pax6 ヘテロ接合体ラットにおいて、特定の神経細胞サブタイプの産生時期が早まるという異常を見出しており(梅田ら、未発表)、Pax6 が神経細胞の産生時期を制御し、多様な神経細胞を生み出す分子機構に関与すると推察している。また、Pax6 ヘテロ接合体ラットは、神経細胞サブタイプ産生時期の制御を明らかにするために、良いモデル動物となる。

前頭野の領域決定と抑制性神経細胞の分化制御

前頭野は意思決定等の高次機能に関わり、これらの機能には、興奮性神経細胞に加え抑制性神経細胞が重要な役割を担う。Pax6 は、前頭野の領域決定を制御することが示唆されているが、Pax6 変異マウスが生後直後に死亡するため、成体での前頭野形成にどのように寄与するか明らかでない。一方、我々は嗅球の抑制性介在神経細胞の発生に Pax6 が関与することを明らかにしており(Haba et

al., Neuroscience, 2008)、前頭野においても、Pax6 が抑制性神経細胞の分化を制御すると予測している。

(2) 層特異的投射と新皮質領域間連絡の形成機構

一方、大脳新皮質における神経回路網の特徴として、入力線維が大脳新皮質内の特定の細胞層と選択的な接続を行うこと、ならびに、領野間での多様な線維連絡を形成していることが挙げられる。このような層特異的投射 / 接続を制御する分子機構は不明であったが、軸索誘導分子 *Sema6A* と *Sema6B* の二重遺伝子変異マウス、及び、その受容体 *plexin-A4* の遺伝子変異マウスにおいて、入力線維の標的外細胞層への異所的投射が生じており、*Sema6A/Sema6B* と *plexin-A4* による層特異的投射の制御が示唆される(石塚ら、未発表; 層特異的投射制御)。また、大脳皮質領野間連絡の形成に関する発生学的研究はほとんど行われておらず、その分子機構は不明である。

2. 研究の目的

本研究は、神経発生において中心的な役割を果たす転写制御因子 Pax6 やその下流分子に着目し、(I)大脳新皮質構築の分子機構を神経細胞分化の視点から解明すること、また、(II)軸索誘導分子 *Semaphorin* とその受容体 *plexin* を中心に大脳新皮質における神経回路形成の分子機構を解明することを当初の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 大脳新皮質構築の分子機構の解析においては、自然発症 Pax6 変異マウスや *Dmrt1* 遺伝子ノックアウト(KO)マウスを材料とし、交配して得られる胚に対して、各種細胞種のマーカーに対する免疫染色等の形態学的解析、全胚培養法ならびに子宮内手術による電気穿孔法による遺伝子導入当の実験発生学的解析、大脳新皮質原基のスライス培養法を用いた細胞生物学的解析等を複合的に組み合わせ研究を遂行した。

(2) 大脳新皮質における神経回路形成の分子機構の解析においては、*plexin-A4* KO マウスと *Sema6A/Sema6B* KO マウスを材料とし、生後マウスの視床皮質投射を線維マーカーに対する免疫染色による解析と、細胞自律性検討のため、コンデシヨナルノックアウトマウスの作製にむけた targeting vector の構築と ES 細胞を用いた標的組換えを行った。

4. 研究成果

(1) 大脳新皮質構築の分子機構の解析

細胞周期依存核移動メカニズムの解析

Pax6 変異ラット大脳皮質原基において細胞周期依存核移動(internuclear movement: INM)に異常が生じていることから、特異的

に発現が減少している分子の1つである ninein に着目した。Ninein は細胞において中心体を構成するタンパク質の1つであり、大脳皮質原基において脳室側に局在する。この機能を阻害するために、ラット大脳皮質原基のスライス培養下で、ninein に対する特異的な RNAi コンストラクトを導入したところ、INM の異常が引き起こされた。ラット大脳皮質原基由来神経幹細胞の培養系を用いたニコダゾールによる微小管の再成長系において、ninein を同様に阻害すると、微小管の再成長が阻害された。RNAi および Pax6 変異ラット由来神経幹細胞に対する ninein 導入の回復実験も合わせて、Pax6 により制御される ninein は正常な INM において、微小管にアンカーして正常な動態を制御することにより、INM を維持するのに働くことが示唆された。この成果は Biol Open 誌に発表した(図1)。

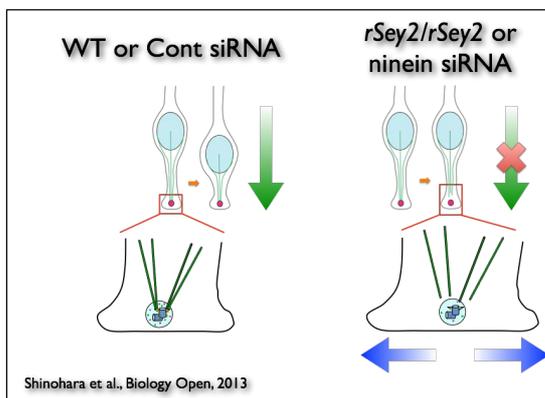


図1

Cyclin D2 の基底膜側局在メカニズムと神経細胞分化

細胞周期の制御に関わる Cyclin D2 は、その mRNA およびタンパク質ともに、マウス大脳皮質原基において神経前駆細胞の基底膜側 endfoot 領域に強く局在する。この局在には Cyclin D2 3'UTR 領域に存在する 50 bp の cis 配列が必要十分であることを明らかにした。Cyclin D2 をノックダウンもしくは強制発現させて基底膜側の局在パターンを乱すと、それぞれ、ニューロンの産生が増える、もしくは減ることが示された。したがって、基底膜側に局在する Cyclin D2 は、神経前駆細胞が非対称分裂する際に、基底膜側の突起を受け継いだ方の娘細胞に受け継がれることにより、神経幹細胞の維持に働くことが示唆された(図2)。

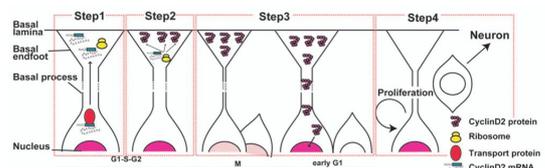


図2

ヒト胎児大脳原基においても同様の基底膜側局在が認められることを合わせて考え

ると、Cyclin D2 の mRNA が基底膜側に輸送されるメカニズムは大きな哺乳類脳を構築する上で、神経前駆細胞を長い期間維持して多数のニューロンを生み出すための重要なメカニズムであることが推察される。この成果は EMBO J 誌に報告し、さらに Cell Cycle 誌および Dev Growth Differ 誌の総説において議論を深めた。

大脳皮質構築における Dmrta1 の機能解析 神経分化過程に関わる Pax6 の下流遺伝子を同定するために、マイクロアレイ解析を用いて Pax6 変異ラット胚終脳において発現が顕著に減少する遺伝子 Dmrta1 (doublesex and mab-3 related transcription factor like family A1, Dmrt4) を同定した。転写因子 Dmrta1 の発現は Pax6 と同様に、将来の大脳皮質を形成する終脳背側領域の神経上皮細胞に発現しており、全胚培養と電気穿孔法を組み合わせた手法により、Dmrta1 が興奮性神経細胞の分化制御を担う Neurog2 の発現の誘導と、抑制性神経細胞の分化制御を担う Ascl1 の発現を抑制することを見いだした。さらに Dmrt ファミリーの一員である Dmrt3 も終脳背側領域で Dmrta1 と同様に発現していることから、Dmrta1 および Dmrt3 特異的な siRNA によるノックダウン実験を行ったところ、Neurog2 陽性細胞の数が減少した。以上の結果から Dmrt3 と Dmrta1 が協調的に皮質ニューロン分化に関わっている可能性が示唆された。以上の結果は、Gene Cells 誌に発表した(図3)。

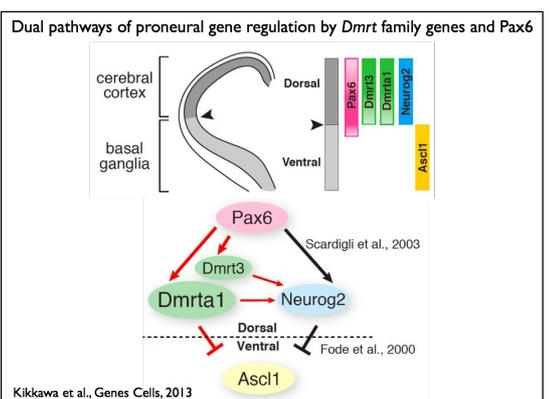


図3

(2) 大脳新皮質における神経回路形成の分子機構の解析

大脳新皮質への入力線維の層特異的な投射に関与する軸索誘導分子 Sema6A/Sema6B とその受容体 plexin-A4 について、機能部位を推定するために、Sema6A を特異的に認識するニワトリ抗体を新たに作製した。既存の plexin-A4 抗体とともに分子分布解析を行い、視床由来の軸索において plexin-A4 と Sema6A 分子の分布に

相補性を認めた。plexin-A4 は体性感覚系で強く発現する一方で、Sema6A は視覚系で強く発現していた。Sema6A が軸索反撥作用を有することから視床由来の軸索走行制御において、これらの分子が感覚特異的な経路走行を制御することが推察された。Sema6B 分子については抗体作製を試みたが、染色可能で特異性の高い抗体は得られていない。また、生後発達において、plexin-A4 の遺伝子発現細胞と分子分布を詳細に解析し、plexin-A4 が大脳新皮質で継続的に発現することを確認した。体性感覚野に加えて、視覚野においても視床からの入力を受ける第 4 層を構成する細胞で発現していたことから視床からの投射を制御している可能性が推察された。さらに、生体内での分子制御について、軸索ガイド分子受容体 plexin-A4 の機能部位を明らかにするために、コンディショナルノックアウトマウスの作製を進め、相同組換え ES 細胞を単離し、キメラマウスの作製を進めた。

以上のように、本新学術領域研究は順調に遂行され、大脳新皮質構築の分子メカニズムに関して種々の新たな知見を得ることができ、多数の論文発表に繋げることができた。また、胎生期の脳新皮質構築における神経新生メカニズムは、生後の神経新生にも共通する点が多く、そのような研究の進展にも役だった。

Ninein とともに大脳新皮質原基の脳室面に局在し、Pax6 の下流制御されていると考えられる delta-catenin 分子の機能や、Cyclin D2 mRNA の基底膜輸送の分子マシナリー、Dmrt1 および Dmrt3 のカハール・レチウス細胞産生に対する影響など、本研究の過程において見出した発見を、今後さらに発展させていきたい。また、本研究期間内に十分に解析することができなかつた前頭前野の構築メカニズムに関して、予備的なデータを得つつあるので、機会を得て進めることができると願う。

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 34 件)(英文はすべて査読有り、和文はすべて査読無し)

- 1) Suzuki J, Sakurai K, Yamazaki M, Abe N, Inada H, Sakimura K, Katori Y, Osumi N: Horizontal basal cell-specific deletion of Pax6 impedes recovery of the olfactory neuroepithelium following severe injury. *Stem Cells Dev*, in press 2015 [Epub ahead of print] PMID: 25808240
- 2) Osumi N, Guo N, Matsumata M, Yoshizaki K: Neurogenesis and sensorimotor gating: bridging a microphenotype and an endophenotype. *Curr Mol Med*, 15,

129-137, 2015

- 3) Yamashita, N., Usui, H., Nakamura, F., Chen, S., Sasaki, Y., Hida, T., Suto, F., Taniguchi, M., Takei, K., and Goshima, Y. Plexin-A4-dependent retrograde semaphorin 3A signaling regulates the dendritic localization of GluA2-containing AMPA receptors. *Nat Commun*, 5:3424 2014
- 4) Sasaki T, Oga T, Nakagaki K, Sakai K, Sumida K, Hoshino K, Miyawaki I, Saito K, Suto F, Ichinohe N: Developmental genetic profiles of glutamate receptor system, neuromodulator system, protector of normal tissue and mitochondria, and reelin in marmoset cortex: Potential molecular mechanisms of pruning phase of spines in primate synaptic formation process during the end of infancy and prepuberty (II). *Biochem Biophys Res Commun*, 444, 307-310, 2014
- 5) Sasaki T, Oga T, Nakagaki K, Sakai K, Sumida K, Hoshino K, Miyawaki I, Saito K, Suto F, Ichinohe N: Developmental expression profiles of axon guidance signaling and the immune system in the marmoset cortex: Potential molecular mechanisms of pruning of dendritic spines during primate synapse formation in late infancy and prepuberty (I). *Biochem Biophys Res Commun*, 444, 302-306, 2014
- 6) Suzuki J, Osumi N: Neural crest and placode contributions to olfactory development. *Curr Top Dev Biol*, 111, 351-371, 2015
- 7) Matsumata M, Inada H, Osumi N: Fatty acid binding proteins and the nervous system: Their impact on mental conditions. *Neurosci Res*, 2014, Epub ahead of print
- 8) Tokuda H, Kontani M, Kawashima, H, Kiso Y, Shibata H, Osumi N: Differential effect of arachidonic acid and docosahexaenoic acid on age-related decreases in hippocampal neurogenesis. *Neurosci Res*, 88, 58-66, 2014
- 9) Takahashi M, Makino S, Kikkawa T, Osumi N: Preparation of rat serum suitable for mammalian whole embryo culture. *J Vis Exp*, 90, e51969, 2014
- 10) Tsunekawa Y, Kikkawa T, Osumi N: Asymmetric inheritance of Cyclin D2 maintains proliferative neural stem/progenitor cells: a critical event in brain development and evolution. *Dev Growth Differ*, 522, 3520-3528, 2014
- 11) Suzuki J, Oshima T, Yoshida, N, Kimura R, Takata Y, Owada Y, Kobayashi T, Katori Y, Osumi N: Preservation of cochlear function in Fabp3 (H-Habp) knockout mice.

- Neurosci Res, 81-82, 64+68, 2014
- 12) Seki, T., Sato, T., Toda, K., Osumi, N., Imura, T. and Shioda, S.: Distinctive population of Gfap-expressing neural progenitors arising around the dentate notch migrate and form the granule cell layer in the developing hippocampus. *J Comp Neurol.* **522(2)**, 261-283, 2014.
 - 13) Katayama K, Imai F, Suto F, Yoshida Y: Deletion of Sema3a or plexinA1/plexin3 causes defects in sensory afferent projections of statoacoustic ganglion neurons. *PLoS ONE*, 8(8), e72512, 2013
 - 14) Shinohara H, Sakayori N, Takahashi M, Osumi N: Ninein is essential for the maintenance of the cortical progenitor character by anchoring the centrosome to microtubules. *Biol Open*, 2(7), 739-749, 2013
 - 15) Kikkawa T, Obayashi T, Takahashi M, Fukuzaki-Dohi U, Numayama-Tsuruta K and Osumi N: Dmrta1 regulates proneural gene expression downstream of Pax6 in the mammalian telencephalon. *Genes Cells.* **18(8)**, 636-649, 2013.
 - 16) Sugiyama T, Osumi N, Katsuyama Y: The germinal matrices in the developing dentate gyrus are composed of neuronal progenitors at distinct differentiation stages. *Dev Dyn.* **242(12)**, 1442-1453, 2013.
 - 17) Sakayori N, Osumi N: Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in neural development and implications for psychiatric disorders. *Current Psychopharmacology.* **2(1)**, 73-83, 2013.
 - 18) Sakayori N, Kimura R, Osumi N: Impact of lipid nutrition on neural stem/progenitor cells. *Stem Cell International.* **2013**, 12, 2013
 - 19) Guo N, Yoshizaki K, Kimura R, Suto F, Yanagawa Y, Osumi N: A sensitive period for GABAergic interneurons in the dentate gyrus in modulating sensorimotor gating. *J Neurosci* 33(15), 6691-6704, 2013
 - 20) Tsunekawa Y, Britto JM, Takahashi M, Polleux F, Tan SS, Osumi N: Cyclin D2 in the basal process of neural progenitors is linked to non-equivalent cell fates. *EMBO J*, 31, 1879-1892, 2012
 - 21) Matsumata N, Sakayori N, Maekawa M, Owada Y, Yoshikawa T, Osumi N: The effects of Fabp7 and Fabp on postnatal hippocampal neurogenesis in the mouse. *Stem Cells*, 30, 1532-1543, 2012
 - 22) Suzuki J Yoshizaki K, Kobayashi T, Osumi N: Neural crest-derived horizontal basal cells as tissue stem cells in the adult olfactory epithelium. *Neurosci Res*, 75(2), 112-120, 2012
 - 23) Yamanishi E, Takahashi M, Saga Y, Osumi N: Penetration and differentiation of cephalic neural crest-derived cells in the developing mouse telencephalon. *Dev Growth Differ*, 54(9), 785-800, 2012
 - 24) Tsunekawa T, Osumi N: How to keep proliferative neural stem/progenitor cells: A critical role of asymmetric inheritance of Cyclin D2. *Cell Cycle* 11, 3550-3554, 2012
 - 25) Sakayori N, Kikkawa T, Osumi N: Reduced proliferation and excess astrogenesis of Pax6 heterozygous neural stem/progenitor cells. *Neurosci Res*, 74(2), 116-121, 2012
 - 26) Matsumoto Y, Tsunekawa Y, Nomura T Suto F, Tsuchiya S, Osumi N: Differential proliferation rhythm of neural progenitor and oligodendrocyte precursor cells in the young adult hippocampus. *PLoS ONE*, 6(11), e27628, 2011
 - 27) Takahashi M, Osumi N: Pax6 regulates boundary-cell specification in the rat hindbrain. *Mech Dev*, 128, 289-302, 2011
 - 28) Matsuoka RL, Chivatakarn O, Badea TC, Samuels IS, Cahill H, Katayama K, Kumar SR, Suto F, Chédotal A, Peachey NS, Nathans J, Yoshida Y, Giger RJ, Kolodkin AL: Class 5 transmembrane semaphorins control selective mammalian retinal lamination and function. *Neuron*, 71(3), 460-473, 2011
 - 29) Kobayashi K, Masuda T, Takahashi M, Miyazaki J, Nakagawa M, Uchigashima M, Watanabe M, Yaginuma H, Osumi N, Kaibuchi K, Kobayashi K: Rho/Rho-kinase signaling controls axon patterning of a specified subset of cranial motor neurons. *Eur J Neurosci*, 33, 612-621, 2011
 - 30) 吉崎嘉一、大隅典子：神経新生とわれわれのこころ。心身医学 51, 19-27, 2011
 - 31) Umeda T, Takashima N, Nakagawa R, Maekawa M, Ikegami S, Yoshikawa T, Kobayashi K, Okanoya K, Inokuchi K, Osumi N: Evaluation of Pax6 mutant rat as a model for autism. *PLoS ONE*, 5, e15500, 2010
 - 32) 吉崎嘉一、大隅典子：生後脳における神経新生 (neurogenesis) の分子メカニズムと精神機能。BRAIN and NERVE 62, 1315-1322, 2010
 - 33) Takahashi M, Osumi N: The method of rodent whole embryo culture using the rotator-type bottle culture system. *J Vis Exp*, 42, pii: 2170, 2010
 - 34) Takeuchi H, Inokuchi K, Aoki M, Suto F, Tsuboi A, Matsuda I, Suzuki M, Aiba A, Serizawa S, Yoshihara Y, Fujisawa H, Sakano H. Sequential arrival and graded secretion of Sema3F by olfactory neuron exons specify map topography at the bulb. *Cell*, 141, 1056-1067, 2010

〔学会発表〕(計 57 件)主なもののみ

- 1) Osumi N: Molecular and cellular mechanisms of corticogenesis based on the structure of radial glia. 解剖生理合同大会連携シンポジウム(招待講演). 2015年3月23日. 神戸・国際会議場.
- 2) Son A, Suto F, Morozov Y, Ishii S, Rakic P, Levitt P, Hashimoto-Torii K, Torii M: Plexin-A4 Mediates the Maintenance of Postnatal Callosal Axons. *Neuroscience* 2014. 2014年11月18日. Washington DC (米国) Convention Center
- 3) Osumi N: Brain development and mental diseases: genetic and epigenetic mechanisms. NIH-Japan-JSPS Symposium (招待講演), 2014年10月23日. Bethesda (米国)
- 4) Osumi N: Radial glial molecules in cortical development. 新学術領域大脳皮質構築 第2回国際シンポジウム Neocortical Organization 2 (招待講演). 2013年11月22日. 岡崎・カンファレンスセンター
- 5) Osumi N: Molecular and cellular mechanisms of cortical development: Its significance in brain evolution and psychiatric diseases. The 12th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (招待講演). 2014年8月24日. 高雄 (台湾)

〔図書〕(計 8 件)

- 1) Takahashi N, Kikkawa T, Osumi N: Gene transfer into cultured mammalian embryos by electroporation. *In* Electroporation Methods in Neuroscience; Springer Protocols, Neuromethods vol. 102 (ed by T. Saito). Humana Press, pp141-257, 2015
- 2) 佐藤達也, 大隅典子: 脊椎動物脳形成の分子基盤. 「分子脳科学: 分子から脳機能と心に迫る」(編集: 三品昌美). 化学同人. pp229-241, 2015.
- 3) 大隅典子, 吉川貴子. 「神経幹細胞における Pax6 の機能」再生医療シリーズ 脳神経系の発生・再生の融合的新展開, 診断と治療社, pp40-44, 2014年
- 4) Osumi N, Kikkawa T: The role of the transcription factor Pax6 in brain development and evolution: Evidence and hypothesis. *In* Cortical Development: Neural Diversity and Neocortical Organization. (ed by R Kageyama, T Yamamori). Springer, pp43-61, 2013
- 5) 吉川貴子, 大隅典子: 神経新生. 「イラストで徹底理解するシグナル伝達キーワード事典」(編集: 山本雅、仙波憲太郎、山梨裕司) 羊土社, pp258-265, 2012
- 6) 大隅典子: 「心の病」の齧歯類モデルにチャレンジする. 「*in vivo* 実験医学によるヒ

ト疾患解明の最前線」(編集: 御子柴克彦) 羊土社, pp65-71, 2012

- 7) Osumi N, Guo N: Impaired neurogenesis as a risk factor for schizophrenia and related mental diseases. *In* Neurogenesis in the adult brain II: Clinical Implications. (Ed by T. Seki, K. Sawamoto, J.M. Parent, A. Alvarez-Buylla), Springer, pp109-131, 2011
- 8) 大隅典子: 「脳の発生・発達—神経発生学入門: 脳科学ライブラリー」朝倉書店. 171pp, 2010年

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

“Have you seen?” (EMBO J, 31, 1850-1852. 2012): Cyclin D2 at the edge: splitting up cell fate.

<http://emboj.embopress.org/content/31/8/1850>

Science Editor's Choice (18 May, 2012): Who hid Cyclin D2?

<http://nair.chbe.gatech.edu/PDFs/EdsChoice.pdf>

東北大学プレスリリース(2012年5月11日): 生後の脳で新生する神経細胞の数を適切に調整する仕組み

<http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2012/05/press20120510-03.html>

(Yahoo!ニュース、科学新聞等に取り上げられた)

東北大学プレスリリース(2012年3月7日): 胎生期脳の幹細胞から神経細胞が生まれる仕組みの解明-サイクリン D2 が片方の娘細胞に受け継がれ、未分化性を維持する-
<http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2012/03/press20120302-05.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

大隅 典子 (OSUMI, Noriko)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 00220343

(2)研究分担者

須藤 文和 (SUTO, Fumikazu)

国立精神・神経医療研究センター神経研究所・室長

研究者番号: 40345848