

令和 3 年 4 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03541

研究課題名(和文) 高等哺乳動物を用いた脳神経系形成メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanisms of the brain formation in higher mammals

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) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：大脳の表面にはシワ(脳回)が存在する。脳回は高次脳機能の獲得に重要だと考えられているが、その形成原理の解明は遅れている。本研究ではフェレットを用いて、脳回の形成機構の解析を行った。その結果、FGFシグナルが脳回形成に必須であることを見いだした。FGFは神経前駆細胞の分裂を促進して脳回形成を促進することが示唆された。脳回形成に重要となる細胞生物学的プロセスを検討し、大脳皮質表層への細胞の移動が重要であることを見出した。さらにsonic hedgehogシグナルがoRG神経前駆細胞を未分化状態に維持することにより前駆細胞数を増加させ、脳回形成を促進することを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳皮質は脳機能の中核であり、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の解明は脳神経科学の最重要課題の一つである。ヒトなどの高等哺乳動物の大脳皮質の表面にはシワ(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と考えられている。従って、脳回は大脳皮質の高機能化の基盤となった重要な構造と考えられている。さらに滑脳症や多小脳回症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、脳回の形成原理の解明は極めて重要である。

研究成果の概要(英文)：The cerebrum of higher mammals exhibits folds (i.e. gyrus and sulcus) on its surface. The gyrus is thought to be important for the acquisition of higher brain functions, but the mechanisms of its formation still remain unclear. In this study, we analyzed the mechanisms of gyrus formation using gyrencephalic carnivore ferrets. We found that FGF signaling is essential for gyrus formation. Our findings suggest that FGF promotes the division of neural progenitors and gyrus formation. We investigated the cell biological processes that are important for gyrus formation and found that migration of neurons into the surface layers of the cerebral cortex is important. Furthermore, we found that sonic hedgehog signaling increases the number of progenitors by maintaining their immature state and as a result, promotes gyrus formation.

研究分野：脳神経科学

キーワード：大脳

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質は脳機能の中核であり、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の解明は脳神経科学の最重要課題の一つである。ヒトなどの高等哺乳動物の大脳皮質の表面にはシワ(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と考えられている。従って、脳回は大脳皮質の高機能化の基盤となった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、脳回の形成原理の解明は極めて重要である。

このように脳回の形成機構への関心は高いが、その解明は遅れている。その理由として、以下の2点が挙げられる。i) 現在の脳研究には分子遺伝学的解析が容易なマウスがよく用いられるが、マウスの大脳には脳回は存在しないことから、マウスを用いた脳回の解析は困難である。ii) 脳回のある発達した大脳をもつ哺乳動物では、解析に必要な分子遺伝学的技術が整備されていなかった。

そこで我々はこれまでに、脳回を持つ食肉類哺乳動物フェレットに着目し、フェレット大脳における分子生物学的技術を独自に確立してきた。フェレット用マイクロアレイを作成し、高等哺乳動物で特徴的な発現分布を示す遺伝子を報告してきた(Iwai and Kawasaki, 2009; Iwai et al., 2013; Kawasaki et al., 2004; Sato et al., 2017)。また子宮内電気穿孔法を齧歯類以外としては初めてフェレットで成功し、フェレット大脳皮質への遺伝子導入を可能とした(Kawasaki et al., 2012; Kawasaki et al., 2013)。これらの技術を用いてこれまでに、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体シグナルの活性化が多小脳回症を引き起こす原因となり得ること、転写因子 Tbr2 が脳回形成に重要であることを見いだしてきた(Masuda et al., 2015; Toda et al., 2016)。しかし、脳回形成の分子機構および大脳皮質の発生期に見られる神経前駆細胞の増殖や分化の制御機構には不明な点が多く残されている。

2. 研究の目的

そこで本研究では、フェレットに関する我々の独自技術を用いて、脳回形成の分子機構を明らかにすることを目的とした。本研究の成果は、脳回形成原理の解明といった基礎神経科学への貢献のみならず、滑脳症や多小脳回症などの病態解明といった臨床脳医学にも貢献するなど、社会的インパクトも大きい。さらに脳回以外にも、ヒトなど高等哺乳動物に特有な様々な脳神経構築の研究への突破口となるなど波及効果も大きい。

3. 研究の方法

3-1. 子宮内電気穿孔法を用いたフェレット大脳皮質への遺伝子導入

フェレットに麻酔をかけた状態で側脳室にプラスミドを注入し、電気パルスをかけることで大脳皮質へ遺伝子導入を行った。

3-2. 免疫組織染色

クリオスタットで切片を作成した後に、一次抗体および二次抗体で処理を行った。

3-3. *in situ* hybridization 法

クリオスタットで切片を作成した後に、ハイブリバッファーに溶かしたプローブで処理をし、SSC で洗った後に NBT/BCIP で発色反応を行った。

4. 研究成果

1) フェレット大脳皮質における遺伝子ノックアウト法の確立

これまでに我々は子宮内電気穿孔法を応用して、フェレットの大脳皮質への遺伝子導入法を報告してきた(Kawasaki et al., 2012; Kawasaki et al., 2013)。そこで、フェレット大脳皮質において遺伝子ノックアウトを実現するために、CRISPR/Cas9 システムと子宮内電気穿孔法を組み合わせた。その結果、フェレット大脳皮質の神経細胞において効率よく遺伝子ノックアウトができる技術の確立に成功した(Shinmyo and Kawasaki, 2017; Shinmyo et al., 2017)。

2) 脳回形成の分子機構の解明

これまでに FGF シグナルを活性化することにより多小脳回症が生じることを報告していた(Masuda et al., 2015)。そこで FGF シグナルが脳回形成に必要であるか解析するために、優性不能型 FGF 受容体をフェレット大脳皮質へ導入したところ、脳回形成が抑制されることを見いだした。この結果は FGF シグナルが脳回形成に必須であることを意味している(Matsumoto et al., 2017b)。組織学的に解析した結果、FGF シグナルは oRG 神経前駆細胞の分裂を促進し、その結果として脳回形成に繋がること示唆された(Matsumoto et al., 2017b)。続いて、oRG 神経前駆細胞

胞の分化制御メカニズムの解析を進めた。様々なシグナルを解析した結果、sonic hedgehog(shh)シグナルが oRG 神経前駆細胞の未分化性を維持して、oRG 前駆細胞数を増加させることを見いだした(Matsumoto et al., 2020)。さらに shh シグナルの活性化が脳回形成に重要であることを見いだした(Matsumoto et al., 2020)。

次の課題は、脳回という3次元構築の形成原理である。FGF シグナル及び shh シグナルを活性化させ、脳回が増加した大脳皮質を組織学的に解析すると、大脳皮質表層である2/3層の厚さが増加していたことから(Matsumoto et al., 2017b; Matsumoto et al., 2020)、大脳皮質の深層に対して表層が相対的に増加することにより脳回が形成されるとの仮説を立てた。この仮説を検証するために、優性不能型 Cdk5 を用いて層特異的に細胞移動を阻害したところ、表層神経細胞の移動を阻害したときのみ脳回形成が阻害された(Shinmyo et al., 2017)。この結果は、大脳皮質表層の神経細胞の増加が、脳回形成に重要であることを示唆している。

3) その他

フェレットを用いることにより脳室周囲ヘテロトピアや髄膜ヘテロトピアの病態を明らかにした(Matsumoto et al., 2017a; Matsumoto et al., 2018)。さらに発達した大脳に見られる神経線維層の形成過程や進化プロセスを明らかにした(Saito et al., 2019; Yoshino et al., 2020)。マウスを用いた解析では、発生期での神経細胞産生からアストロサイト産生への切り替わりに FGF シグナルが重要であることを見いだした(Dinh Duong et al., 2019)。また神経科学研究で盛んに行われている組織透明化技術を産婦人科領域に応用して、新たな筋層の存在を報告した(Kagami et al., 2020; Kagami et al., 2017, 2018)

<引用文献>

- Dinh Duong, T.A., Hoshiba, Y., Saito, K., Kawasaki, K., Ichikawa, Y., Matsumoto, N., Shinmyo, Y., and Kawasaki, H. (2019). FGF signaling directs the cell fate switch from neurons to astrocytes in the developing mouse cerebral cortex. **Journal of Neuroscience** 39, 6081-6094.
- Iwai, L., and Kawasaki, H. (2009). Molecular development of the lateral geniculate nucleus in the absence of retinal waves during the time of retinal axon eye-specific segregation. **Neuroscience** 159, 1326-1337.
- Iwai, L., Ohashi, Y., van der List, D., Usrey, W.M., Miyashita, Y., and Kawasaki, H. (2013). FoxP2 is a parvocellular-specific transcription factor in the visual thalamus of monkeys and ferrets. **Cerebral Cortex** 23, 2204-2212.
- Kagami, K., Ono, M., Iizuka, T., Matsumoto, T., Hosono, T., Sekizuka-Kagami, N., Shinmyo, Y., Kawasaki, H., and Fujiwara, H. (2020). A novel third mesh-like myometrial layer connects the longitudinal and circular muscle fibers -A potential stratum to coordinate uterine contractions. **Scientific Reports** 10, 8274.
- Kagami, K., Shinmyo, Y., Ono, M., Kawasaki, H., and Fujiwara, H. (2017). Three-dimensional visualization of intrauterine conceptus through the uterine wall by tissue clearing method. **Scientific Reports** 7, 5964.
- Kagami, K., Shinmyo, Y., Ono, M., Kawasaki, H., and Fujiwara, H. (2018). Three-dimensional evaluation of murine ovarian follicles using a modified CUBIC tissue clearing method. **Reprod Biol Endocrinol** 16, 72.
- Kawasaki, H., Crowley, J.C., Livesey, F.J., and Katz, L.C. (2004). Molecular organization of the ferret visual thalamus. **Journal of Neuroscience** 24, 9962-9970.
- Kawasaki, H., Iwai, L., and Tanno, K. (2012). Rapid and efficient genetic manipulation of gyrencephalic carnivores using *in utero* electroporation. **Molecular Brain** 5, 24.
- Kawasaki, H., Toda, T., and Tanno, K. (2013). *In vivo* genetic manipulation of cortical progenitors in gyrencephalic carnivores using *in utero* electroporation. **Biology Open** 2, 95-100.
- Masuda, K., Toda, T., Shinmyo, Y., Ebisu, H., Hoshiba, Y., Wakimoto, M., Ichikawa, Y., and Kawasaki, H. (2015). Pathophysiological analyses of cortical malformation using gyrencephalic mammals. **Scientific Reports** 5, 15370.
- Matsumoto, N., Hoshiba, Y., Morita, K., Uda, N., Hirota, M., Minamikawa, M., Ebisu, H., Shinmyo, Y., and Kawasaki, H. (2017a). Pathophysiological analyses of periventricular nodular heterotopia using gyrencephalic mammals. **Human Molecular Genetics** 26, 1173-1181.
- Matsumoto, N., Kobayashi, N., Uda, N., Hirota, M., and Kawasaki, H. (2018). Pathophysiological analyses of leptomeningeal heterotopia using gyrencephalic mammals. **Human Molecular Genetics** 27, 985-991.
- Matsumoto, N., Shinmyo, Y., Ichikawa, Y., and Kawasaki, H. (2017b). Gyrfication of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain. **eLife** 6, e29285.
- Matsumoto, N., Tanaka, S., Horiike, T., Shinmyo, Y., and Kawasaki, H. (2020). A discrete subtype of neural progenitor crucial for cortical folding in the gyrencephalic mammalian brain. **eLife** 9, e54873.
- Saito, K., Mizuguchi, K., Horiike, T., Dinh Duong, T.A., Shinmyo, Y., and Kawasaki, H. (2019). Characterization of the inner and outer fiber layers in the developing cerebral cortex of gyrencephalic ferrets. **Cerebral Cortex** 29, 4303-4311.

- Sato, C., Iwai-Takekoshi, L., Ichikawa, Y., and Kawasaki, H. (2017). Cell type-specific expression of FoxP2 in the ferret and mouse retina. **Neuroscience Research** *117*, 1-13.
- Shinmyo, Y., and Kawasaki, H. (2017). CRISPR/Cas9-mediated gene knockout in the mouse brain using *in utero* electroporation. **Current Protocols in Neuroscience** *79*, 3.32.31-33.32.11.
- Shinmyo, Y., Terashita, Y., Dinh Duong, T.A., Horiike, T., Kawasumi, M., Hosomichi, K., Tajima, A., and Kawasaki, H. (2017). Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals. **Cell Reports** *20*, 2131-2143.
- Toda, T., Shinmyo, Y., Dinh Duong, T.A., Masuda, K., and Kawasaki, H. (2016). An essential role of SVZ progenitors in cortical folding in gyrencephalic mammals. **Scientific Reports** *6*, 29578.
- Yoshino, M., Saito, K., Kawasaki, K., Horiike, T., Shinmyo, Y., and Kawasaki, H. (2020). The origin and development of subcortical U-fibers in gyrencephalic ferrets. **Molecular Brain** *13*, 37.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Mishima Rei, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi, Ogawa-Ochiai Keiko	4. 巻 5
2. 論文標題 Effect of maternal yokukansan treatment on somatosensory map formation in the cerebral cortex of newborn mouse pups	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 98 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tkm2.1199	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 Kagami Kyosuke, Shinmyo Yohei, Ono Masanori, Kawasaki Hiroshi, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Three-dimensional evaluation of murine ovarian follicles using a modified CUBIC tissue clearing method	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Biology and Endocrinology	6. 最初と最後の頁 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12958-018-0381-7	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 Mizuguchi Keishi, Horiike Toshihide, Matsumoto Naoyuki, Ichikawa Yoshie, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 43
2. 論文標題 Distribution and Morphological Features of Microglia in the Developing Cerebral Cortex of Gyrencephalic Mammals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 1075 ~ 1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-018-2520-0	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 Kawasaki Hiroshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Molecular Investigations of the Development and Diseases of Cerebral Cortex Folding using Gyrencephalic Mammal Ferrets	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1324 ~ 1329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00142	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 Martineau F. S., Sahu S., Plantier V., Buhler E., Schaller F., Fournier L., Chazal G., Kawasaki H., Represa A., Watrin F. and Manent J.-B.	4. 巻 28
2. 論文標題 Correct Laminar Positioning in the Neocortex Influences Proper Dendritic and Synaptic Development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 2976-2990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhy113	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 Matsumoto Naoyuki, Kobayashi Naoki, Uda Natsu, Hirota Miwako, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Pathophysiological analyses of leptomenigeal heterotopia using gyrencephalic mammals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 985 ~ 991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy014	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 Kalebic Nereo, Gilardi Carlotta, Stepien Barbara, Wilsch-Brauninger Michaela, Long Katherine R., Namba Takashi, Florio Marta, Langen Barbara, Lombardot Benoit, Shevchenko Anna, Kilimann Manfred W., Kawasaki Hiroshi, Wimberger Pauline, Huttner Wieland B.	4. 巻 24
2. 論文標題 Neocortical Expansion Due to Increased Proliferation of Basal Progenitors Is Linked to Changes in Their Morphology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 535 ~ 550.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2019.02.017	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 Kostic Milos, Paridaen Judith T.M.L., Long Katherine R., Kalebic Nereo, Langen Barbara, Grubling Nannette, Wimberger Pauline, Kawasaki Hiroshi, Namba Takashi, Huttner Wieland B.	4. 巻 27
2. 論文標題 YAP Activity Is Necessary and Sufficient for Basal Progenitor Abundance and Proliferation in the Developing Neocortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1118.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.091	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 Dinh Duong Tung Anh, Hoshiba Yoshio, Saito Kengo, Kawasaki Kanji, Ichikawa Yoshie, Matsumoto Naoyuki, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 39
2. 論文標題 FGF Signaling Directs the Cell Fate Switch from Neurons to Astrocytes in the Developing Mouse Cerebral Cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 6081 ~ 6094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2195-18.2019	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 Saito Kengo, Mizuguchi Keishi, Horiike Toshihide, Dinh Duong Tung Anh, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Characterization of the Inner and Outer Fiber Layers in the Developing Cerebral Cortex of Gyrencephalic Ferrets	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 4303 ~ 4311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhy312	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 Matsumoto Naoyuki, Shinmyo Yohei, Ichikawa Yoshie, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e29285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.29285	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 Shinmyo Yohei, Terashita Yukari, Dinh Duong Tung Anh, Horiike Toshihide, Kawasumi Muneo, Hosomichi Kazuyoshi, Tajima Atsushi, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Folding of the Cerebral Cortex Requires Cdk5 in Upper-Layer Neurons in Gyrencephalic Mammals	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2131 ~ 2143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.08.024	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 Yamasaki Tokiwa, Deki-Arima Norie, Kaneko Asahito, Miyamura Norio, Iwatsuki Mamiko, Matsuoka Masato, Fujimori-Tonou Noriko, Okamoto-Uchida Yoshimi, Hirayama Jun, Marth Jamey D., Yamanashi Yuji, Kawasaki Hiroshi, Yamanaka Koji, Penninger Josef M., Shibata Shigenobu, Nishina Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Age-dependent motor dysfunction due to neuron-specific disruption of stress-activated protein kinase MKK7	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-07845-x	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, Shinmyo Yohei, Ono Masanori, Kawasaki Hiroshi, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Three-dimensional visualization of intrauterine conceptus through the uterine wall by tissue clearing method	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06549-6	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 93
2. 論文標題 Molecular investigations of development and diseases of the brain of higher mammals using the ferret	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 259 ~ 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.93.017	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 Hasegawa Hiroki, Hatano Miyako, Sugimoto Hisashi, Ito Makoto, Kawasaki Hiroshi, Yoshizaki Tomokazu	4. 巻 44
2. 論文標題 The effects of unilateral cochlear ablation on the expression of vesicular glutamate transporter 1 in the lower auditory pathway of neonatal rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 690 ~ 699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2017.01.007	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 Matsumoto Naoyuki, Hoshiba Yoshio, Morita Kazuya, Uda Natsu, Hirota Miwako, Minamikawa Maki, Ebisu Haruka, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Pathophysiological analyses of periventricular nodular heterotopia using gyrencephalic mammals	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddx038	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, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 79
2. 論文標題 CRISPR/Cas9-Mediated Gene Knockout in the Mouse Brain Using In Utero Electroporation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Current Protocols in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 3.32.1 ~ 3.32.11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpns.26	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 Sato Chihiro, Iwai-Takekoshi Lena, Ichikawa Yoshie, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 117
2. 論文標題 Cell type-specific expression of FoxP2 in the ferret and mouse retina	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2016.11.008	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 Ebisu Haruka, Iwai-Takekoshi Lena, Fujita-Jimbo Eriko, Momoi Takashi, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Foxp2 Regulates Identities and Projection Patterns of Thalamic Nuclei During Development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 3648-3659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhw187	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 Wakamatsu Yoshio, Egawa Shiro, Terashita Yukari, Kawasaki Hiroshi, Tamura Koji, Suzuki Kunihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Homeobox code model of heterodont tooth in mammals revised	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49116-x	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 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 1~1
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 ~ 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 ~ 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morita K., Matsumoto N., Saito K., Hamabe-Horiike T., Mizuguchi K., Shinmyo Y. and Kawasaki H.	4. 巻
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 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Y. Shinmyo, Y. Terashita, T.A. Dinh Duong, T. Horiike, M. Kawasumi, K. Hosomichi, A. Tajima, H. Kawasaki,
2. 発表標題 Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals
3. 学会等名 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Matsumoto, Y. Shinmyo, Y. Ichikawa, H. Kawasaki
2. 発表標題 Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain
3. 学会等名 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinmyo Y, Terashita Y, Dinh Duong TA, Horiike T, Kawasumi M, Hosomichi K, Tajima A, Kawasaki H
2. 発表標題 Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals
3. 学会等名 2018 Korean-Japan Joint Symposium on Neurodevelopment (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Uncovering the mechanisms underlying cortical folding using gyrencephalic ferrets
3. 学会等名 Cortical Evolution 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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形成機構の解析
3. 学会等名 イメージング数理研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yohei Shinmyo, Yukari Terashita, Tung Anh Dinh Duong, Toshihide Horiike, Muneo Kawasumi, Kazuyoshi Hosomichi, Atsushi Tajima, Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoyuki Matsumoto, Yohei Shinmyo, Yoshie Ichikawa, Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying the formation of the cerebral cortex in the mammalian brain
3. 学会等名 沖縄科学技術大学院大学(OIST)ワークショップ(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 Uncovering the mechanisms underlying cortical folding using ferrets
3. 学会等名 第61回日本神経化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 高等哺乳動物フェレットを用いた大脳皮質の形成機構の解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Uncovering the mechanisms underlying cortical folding using gyrencephalic ferrets
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Meeting(Latest Advances in Development & Function of Neuronal Circuits)（国際学会）
4. 発表年 2018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形成機構の解析
3. 学会等名 神経発達・再生研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 フェレットを用いた高等哺乳動物の大脳皮質形成機構の解析
3. 学会等名 東京理科大学 第2回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤健吾, 水口敬司, 堀池俊秀, Tung Anh Dinh Doung, 新明洋平, 河崎洋志
2. 発表標題 フェレット大脳皮質の形成期における神経線維層の解析
3. 学会等名 第41回分子生物学会年会
4. 発表年 2018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機構の解析
3. 学会等名 シナプス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kengo Saito, Keishi Mizuguchi, Toshihide Horiike, Tung Anh Dinh Duong, Yohei Shinmyo and Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Characterization of the inner and outer fiber layers in the developing cerebral cortex of gyrencephalic ferrets
3. 学会等名 国立遺伝学研究所研究会Circuit construction in the mammalian brain (哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Uncovering the mechanisms underlying the formation and malformation of the cerebral cortex using gyrencephalic mammal ferrets
3. 学会等名 先魁2018プロジェクト国際シンポジウム New Frontier in Neuroscience
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yohei Shinmyo, Yukari Terashita, Tung Anh Dinh Duong, Toshihide Horiike, Muneo Kawasumi, Kazuyoshi Hosomichi, Atsushi Tajima and Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals
3. 学会等名 先魁2018プロジェクト国際シンポジウム New Frontier in Neuroscience
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoyuki Matsumoto, Yohei Shinmyo, Yoshie Ichikawa and Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain
3. 学会等名 先魁2018プロジェクト国際シンポジウム New Frontier in Neuroscience
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kengo Saito, Keishi Mizuguchi, Toshihide Horiike, Tung Anh Dinh Duong, Yohei Shinmyo and Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Uncovering the features of fiber layers in the developing cerebral cortex of mice and ferrets
3. 学会等名 先魁2018プロジェクト国際シンポジウム New Frontier in Neuroscience
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tung Anh Dinh Duong, Yoshio Hoshiba, Kengo Saito, Yoshie Ichikawa, Naoyuki Matsumoto, Yohei Shinmyo and Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 FGF signaling directs the cell fate switch from neurons to astrocytes in the developing mouse cerebral cortex
3. 学会等名 先魁2018プロジェクト国際シンポジウム New Frontier in Neuroscience
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kengo Saito, Keishi Mizuguchi, Toshihide Horiike, Tung Anh Dinh Duong, Yohei Shinmyo and Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Investigation of fiber layers in the developing cerebral cortex of ferrets and mice
3. 学会等名 第12回神経発生討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tung Anh Dinh Duong, Yoshio Hoshiba, Kengo Saito, Kanji Kawasaki, Yoshie Ichikawa, Naoyuki Matsumoto, Yohei Shinmyo and Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 FGF signaling directs the cell fate switch from neurons to astrocytes in the developing mouse cerebral cortex
3. 学会等名 第12回神経発生討論会
4. 発表年 2019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形成機構とその異常疾患病態の解析
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshio Wakamatsu, Shiro Egawa, Noriko Osumi, Hiroshi Kawasaki, Koji Tamura, Kunihiro Suzuki
2. 発表標題 Homeobox code in the jaw primordia of marsupial opossum (<i>Monodelphis domestica</i>) may represent the prototypical state for the heterodont dentition of mammals
3. 学会等名 日本発生生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Uncovering the mechanisms underlying development and diseases of the cerebral cortex using ferrets
3. 学会等名 日本神経科学学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本直之、干場義生、森田一矢、宇田菜都、広多見和子、南川真季、蛭子はるか、新明洋平、河崎洋志
2. 発表標題 フェレットを用いた脳室周囲結節性ヘテロトピアの病態生理学的解析
3. 学会等名 日本神経科学学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新明洋平、戸田智久、Dinh Duong Tung Anh、榎田宏輔、河崎洋志
2. 発表標題 大脳の脳回形成における SVZ 神経前駆細胞の重要性
3. 学会等名 日本神経科学学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Mechanisms of brain formation in mammals
3. 学会等名 OIST Developmental Neurobiology Course (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017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形成機構とその異常
3. 学会等名 日本神経化学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Uncovering the mechanisms of cortical folding using ferrets
3. 学会等名 The brain conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河崎洋志
2. 発表標題 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
3. 学会等名 フェレットを用いた大脳皮質の形成機構および疾患病態解析 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Uncovering the mechanisms underlying cortical folding using ferrets
3. 学会等名 Annual meeting of the society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Genetic manipulation for the ferret cortex using in utero electroporation and CRISPR/Cas9
3. 学会等名 Ferret Brain meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Kawasaki
2. 発表標題 Uncovering the mechanisms underlying cortical folding using ferrets
3. 学会等名 75'th Anniversary Symposium of the Krasnoyarsk State Medical University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shinmyo Y., Masuda K., Hoshiba Y., Ebisu H. and Kawasaki H.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer Publishers	5. 総ページ数 438
3. 書名 Brain Evolution by Design	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>金沢大学 河崎研究室 http://square.umin.ac.jp/top/kawasaki-lab/ 河崎研究室 http://square.umin.ac.jp/top/kawasaki-lab/</p>
--

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
研究 分 担 者	田嶋 敦 (Tajima Atsushi) (10396864)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	

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