

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24300130

研究課題名(和文) マウス大脳皮質バレル領野構築に関わる細胞・分子機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of cellular and molecular machinery to elaborate the barrel area specific cytoarchitecture in the mouse cerebral cortex

研究代表者

井上 高良 (Inoue, Takayoshi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・疾病研究第六部・室長

研究者番号：20370984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、生後間もないマウス大脳皮質の接線軸方向に沿ってユニークな発現様式を示すシナプス・細胞間接着分子カドヘリン遺伝子群に着目し、それら発現制御機構や領野形成に果たす役割を探索することから、これまで不明であった大脳皮質機能領野個々の発生に関わる細胞・分子機序に迫ることを主目的とした。その結果、生後1週間の短期間に視床からの入力やバレルIV層神経細胞自身の活動に依存してカドヘリンサブクラスの発現動態が精妙に調節され、各サブクラスのもつ選択的な接着特異性が動的かつ協同的に神経細胞体の配置や樹状突起の配向性を制御することによってバレル領野特異的な組織構築様式を表出することが明白となった。

研究成果の概要(英文)：This research project mostly aims to reveal cellular and molecular machinery for cortical arealization by systematically analyzing gene regulatory mechanism and function of each subclass of cell-cell and synapse adhesion molecules, cadherins, whose expression distinctively demarcates tangential units in the postnatal mouse cerebral cortex. As the results, it has been clarified that neuronal activity dependent expression profiles of cadherin subclasses with differential selective adhesiveness cooperatively balance postnatal neuronal positioning and dendrite dynamics to elaborate the specific cytoarchitecture of a mouse cortical area, somatosensory barrels, within the period of the first postnatal week.

研究分野：分子神経発生生物学

キーワード：脳・神経 発現制御 ゲノム 細胞・組織 発生・分化 大脳皮質 機能領野 カドヘリン

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質は6層の細胞組織構築様式によって大別される哺乳類特有の脳領域で、高度な認知機能の中核であると考えられている。この大脳皮質各層の厚さや細胞・神経繊維密度が領域(前頭葉⇔後頭葉、頭頂葉⇔側頭葉など)によって大きく変化することは既に100年前、Brodmannが見出しており、その後の研究でそれら層構築様式の相違が機能の違いにきわめて良く反映されることも確認されている。これら大脳皮質内の組織構成単位である『機能領野』が正しく配置・形成されることは正常な脳機能の発動に必須のできごとで、実際ヒトでは特定の領野が形成不全となることで癲癇や精神発達異常をきたす症例が多く知られている。よって機能領野の形成機序を明白にすることはヒトの先天的脳疾患の発症機序、ひいては「こころ」の理解に繋がる重要課題といえる。しかしながら機能領野個々を規定する遺伝的プログラムについてはほとんど不明であった。

2. 研究の目的

研究代表者はこれまで、マウス脳の初期発生段階で形態的に区別可能となる神経板/管の基本ユニット、neuromereの境界形成に関わる細胞・分子機序に関して、先導的な研究を行ってきた(Inoue T et al., 1997: *Dev Biol* 183, 183-194; Inoue T et al., 2000: *Dev Biol* 219, 373-383; Inoue T et al., 2001: *Development* 128, 561-569; Inoue T et al., 2008: *Dev Biol* 315, 506-520; Inoue YU et al., 2009: *Neurosci Res* 63, 2-9)。これらと同様の原理が同じく細胞組織構築様式の違いから区別可能となる大脳皮質機能領野の形成にも関わるといえる。この目的で、マウス胎生期(E16.5)の大脳皮質を前後、背腹軸に沿って等分・単離し、それぞれのドメインの遺伝子発現プロファイルをcDNAマイクロアレイによって網羅的に検索した。その結果幾つかの遺伝子群が大脳皮質の接線軸方向に沿って特徴的な発現様式(i.e. 前後軸や背腹軸に沿って発現濃度勾配をもつ、特定のドメインに局限して強く発現する、等)を示すことが明確となった(Funatsu N, Inoue T et al., 2004: *Cereb Cortex* 14, 1031-1044)。

そこで本研究は、上記の網羅的遺伝子発現プロファイリングの結果、生後間もないマウス大脳皮質の接線軸方向に沿って、他では認められないユニークな発現様式を示すことがわかったシナプス・細胞間接着分子カドヘリン遺伝子群に着目し、それら特異的な発現様式が機能領野の境界形成や維持にどのような役割を果たし、どのような制御を受けているのかを探索することから、これまでほとんどわかっていなかった大脳皮質機能領野個々(特に体性感覚バレル野)の発生に関わる細胞・分子機序の詳細に迫ることを主目的とした。

3. 研究の方法

生後間もないマウス大脳皮質で発現している様々な分子の機能を特定層に局限した形式で検証するため、条件付き子宮内電気穿孔法を新たに確立した。具体的には薬剤(Doxycycline: DOX)を投与した時にのみ外来遺伝子の発現誘導が可能となるtet-ON発現システムをメダカ由来のトランスポゾンTol2に組み込み、これをTransposase発現ベクターとともにマウス胎児の終脳室内へ子宮内電気穿孔導入することで神経幹細胞のゲノムに組み込ませた(図1)。ここで電気穿孔の時期と電場の方向を調節することで、それぞれ導入される大脳皮質層と領域(領野)を限定し、生後に薬剤を加える期間を調節することで外来遺伝子作用期間を局限することを可能とした(図1)。

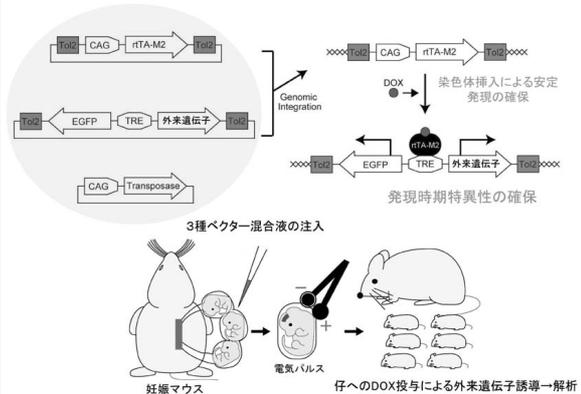


図1: 子宮内電気穿孔法を用いた空間特異的外来遺伝子安定導入および時間特異的発現誘導システム
3種ベクターを混合後、マウス子宮内胎児の脳室に注入して電気穿孔を行うと、かけた電場の方向に応じてそれらベクターが脳室面にある神経幹細胞内に導入される。このうち Tol2 配列をもった2種のベクターがTransposase活性によりゲノムに挿入され、出生後、仔マウスにDOXを腹腔内投与することで外来遺伝子とその発現細胞を標識するEGFPの発現が両方向性に高効率で同時に誘導される。rTA, reverse tetracycline transactivator; TRE, tetracycline response element; CAG, cytomegalovirus enhancer + beta-actin promoter, DOX, doxycycline, EGFP, enhanced green fluorescent protein 発現カセット。

遺伝子発現制御領域(i.e. エンハンサーやプロモーター)の体系的な絞り込みには研究代表者が独自に醸成した細菌人工染色体(Bacterial Artificial Chromosome: BAC)を解析単位とする手法(Inoue T et al., 2008: *Dev Biol* 315, 506-520; Asami et al., 2011: *Transgenic Res* 20, 913-924)を用いた。例えば大脳皮質層や領野に対応して発現する遺伝子の調節領域を絞り込む場合、まず、その遺伝子座を異なる様式でカバーする複数のBACクローンを選別し、それらに対してエンハンサートラップ用レポーターカセット(Tn:BGZ40)を含むトランスポゾンを実験室内で転位させた(図2)。これら修飾済みBACをマウス受精卵の前核に直接マイクロインジェクションすることからトランスジェニック(Tg)個体を樹立し、レポーター活性が大脳皮質で検出されると、そのBAC内

に大脳皮質発現に必要なエンハンサーが含まれることが予測されるが、BAC クローンの重なり具合と活性の有無を統合的に判断することから、エンハンサーを含むゲノム領域を限定した(図2)。さらに相同組換えの原理を用いたゲノム領域の体系的除去実験を行うことからレポーター活性表出に必要な部位を絞り込むことによって効率的に遺伝子発現調節領域を特定した(図2)。特定されたエンハンサー活性は、マウス大脳皮質領野の発生過程の可視化や細胞系譜追跡実験にも応用した(後述)。

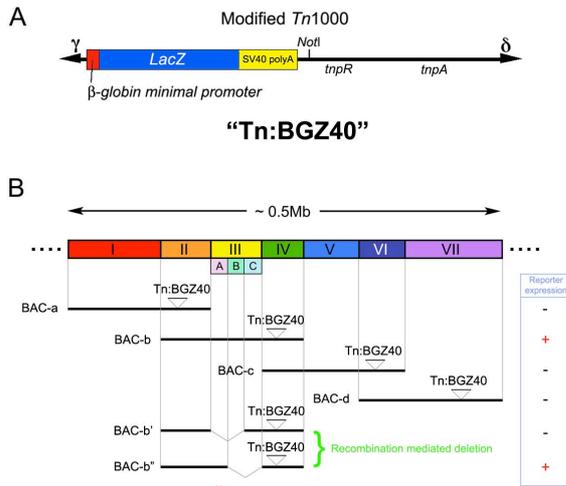


図2: BACを解析単位とした遺伝子発現制御領域の体系的な絞り込み(研究代表者論文より改変)

(A) 哺乳類のエンハンサーをトラップ可能な修飾型トランスポゾン Tn1000。トランスポゾンを挿入した BAC クローンに遺伝子発現制御モジュール (=エンハンサー) が存在する場合、ヒト β-globin minimal promoter を介して LacZ レポーター発現が誘導される。tnpR, tnpA はトランスポゾン転位に必要な酵素をコードしている。両端配列 γ/δ はトランスポゾン転位後も保持されるため、制限酵素 NotI 認識部位とともに BAC 内の転位部位同定に用いられる。Tn:BGZ40 = beta-globin minimal promoter-LacZ-simian virus 40 polyA 付加シグナルカセットをもった Tn1000。

(B) 巨大ゲノム領域からエンハンサーを体系的に絞り込む方法。この場合 ~0.5 Mb からなるゲノム領域をほぼ均等にカバーする 4 つの BAC クローン a~d を準備し、それぞれトランスポゾン修飾した状況を示している。これら修飾済み BAC からトランスジェニック (Tg) マウス系統を作出した際、クローン b のみ特定のレポーター発現が認められたとすると、セグメント III にその発現制御モジュールがあると推測される。ここでクローン b のセグメント III 内に相同組換えを用いて欠失を導入したクローン b'、b'' を用意し、Tg マウス系統を作出した時、クローン b'' のみレポーター発現が認められたとするとセグメント IIIA 内にその発現制御モジュールが絞り込まれる。こうして、たった 6 通りの BAC 修飾-Tg マウス系統の作出から ~15 kb 程度にまで遺伝子発現制御モジュールを短期間で絞り込むことが可能である。

複数遺伝子機能の多重操作や発現様式の多重標識を行う目的で CRISPR/Cas9 システムを用いた最新ゲノム編集技術を導入し、Cas9 酵素/合成 RNA 複合体をマウス受精卵へマイクロインジェクションもしくは電気穿孔によって安定かつ高効率に送達する方法を改良・確立した。これにより迅速かつ安価に遺伝子ノックアウト/ノックインマウス系統の作出が可能となった(図3)。

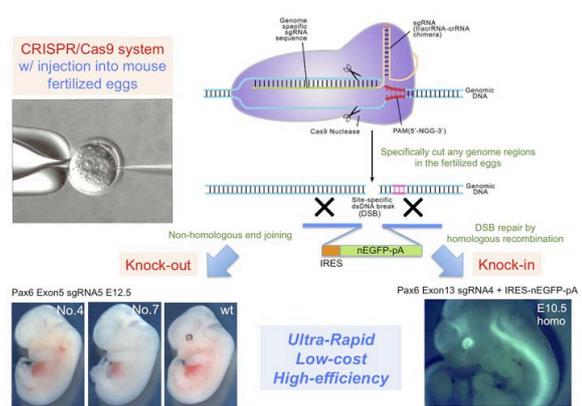


図3: CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集技術の確立
CRISPR/Cas9 酵素と編集したいゲノム配列を含む人工合成 tracerRNA-crRNA 複合体を混和し、マウス受精卵へ直接マイクロインジェクションもしくは電気穿孔することによってノックアウトマウス個体の作出が可能である(左下:この場合 Pax6 遺伝子配列が破壊され、眼のないマウス胚=ノックアウトホモ個体が ~80% の高効率で得られた)。またそれら酵素/合成 RNA 複合体に挿入したい遺伝子カセット(この場合、核移行シグナルを含む緑色蛍光蛋白の発現カセット nlsEGFPpA)を含む一本鎖もしくは二本鎖 DNA を加えることでノックインマウス個体の作出も可能となる(右下:ノックインされた蛍光蛋白質によって Pax6 遺伝子の発現様式が完全再現されている点に注目)。

4. 研究成果

(1) マウスバレル領野に対応して発現する遺伝子制御領域の絞り込みと領野標識への応用

生後間もないマウス体性感覚バレル領野に対応して発現する遺伝子のひとつ *Cdh6* 遺伝子は蛋白質コーディング領域が 2.5 kb 以下である一方、きわめて巨大 (150 kb 前後) かつ複雑な遺伝子構造をもつ。そこでこの巨大遺伝子座を異なる様式でカバーする BAC クローン群を図2の要領でトランスポゾン修飾し、それぞれから Tg マウスを作出後、必要なゲノムセグメントを絞り込んだ。その後、相同組換え除去による検定(図2)を経て stop コドンを含む最終エクソン前後 5 kb のゲノム領域がバレル領野の IV 層神経細胞の発現に必要なエンハンサーを含むこと確定した。このエンハンサー領域を含む BAC クローンの *Cdh6* 翻訳開始点以下を核移行シグナル付きの LacZ (nlsLacZ) や EGFP (nlsEGFP) あるいは膜結合型の EGFP、CreERT2 発現カセット等に相同組換えで置き換え、順次 Tg マウス系統を作出したところ、バレル領野の IV 層神経細胞でそれぞれの導入遺伝子カセット活性が確認された。これによって生後間もないバレル野 IV 層細胞の配置とカドヘリン発現動態との連関が初めて明確となった(図4A; 雑誌論文欄③および⑧)。

以上に加えてマウス *Cdh6* と相補的な領野発現特性を示す *Cdh8* 遺伝子座 (*Cdh6* よりもさらに複雑な遺伝子構造ともつ)、*Cdh6* に隣接して巨大クラスターを成す *Cdh9*, *Cdh10* 遺伝子座や遺伝子間領域(ヒトにおいては自閉症スペクトラム障害 (ASD) 関連 SNPs の存在が示唆されている: 後述)についても図2の手法に基づくエンハンサートラップ解析が進行中である(研究代表者未発表)。

(2) マウスバレル領野境界形成時期の決定と境界形成に関わる細胞・分子機序の解明

マウスの大脳皮質機能領野個々に特徴的な組織構築様式は、成体で顕著である一方、出生直後には領域差が少ないため、実際どの時期から領野特異性を獲得するのかについてはよくわかっていなかった。そこで(1)で作出した *Cdh6::CreERT2-BAC-Tg* マウスを *Rosa26* マウスと交配し、産仔に様々なタイミングで *Tamoxifen* を腹腔内投与することによって組換えを誘導する実験を行った。これによりレポーター発現が *Cdh6* 発現細胞に限局して時期特異的に ON になるため、体性感覚野における *Cdh6* 発現細胞の分布動態が検証可能となる。その結果、生後 4 日目 (P4) 以降に標識した細胞群でのみバレル領野 IV 層で認められる細胞分布境界がはっきりと区別可能になることが明らかとなった (雑誌論文欄⑧)。これは機能領野の境界が生後 1 週間以内に形成されることを世界で初めて示した重要な成果である。またバレル領野境界形成のタイミングに合致して発現する *Cdh6* を図 1 の方法に基づいて、境界付近で過剰発現させると領野境界構造が攪乱されること、また頬髭からの感覚入力すべてを *infraorbital nerve* 切除によって遮断するとバレル IV 層神経細胞における転写因子 *RORβ* の発現低下とともに *Cdh6* 転写活性も低下することが確認された (雑誌論文欄⑧)。以上の結果から領野特異的な組織構築様式の構築に大脳皮質への感覚入力に依存した *Cdh6* の機能発現が必須であることが示唆された。

(3) マウスバレル領野に特徴的な組織構築様式の表出に関わる細胞・分子機序の究明

生後間もないマウスバレル領野 IV 層に位置する神経細胞群は視床から入力する軸索 (*Thalamo-cortical axon*: TCA) の末端を取り囲むように配置され、それらから伸びる樹状突起もより TCA 末端へ向かうようなバイアスを持って形成されるなど、特徴的な組織構築様式をとっている (図 4A)。このとき(1)の解析や mRNA に対する *in situ* hybridization 解析などにより IV 層神経細胞や TCA 末端には様々なカドヘリンサブクラスが differential に発現することが再確認されている (図 4A)。また (2) の解析で領野特異的な組織構築にカドヘリンサブクラスのひとつ *Cdh6* が一定の役割を担うことが示されている。カドヘリンは同種親和的に細胞間もしくはシナプス間の接着性を制御することが知られている。そこでこれらカドヘリンの発現様式がもつ生理的意義をさらに詳細に検証するため、様々なカドヘリンサブクラスやドミナントネガティブ分子を図 1 の手法を用いて生後間もない時期の大脳皮質 IV 層神経細胞に限局して過剰発現させる実験を行った。その結果、大脳皮質 IV 層バレル神経細胞と TCA 末端の両方に発現しているカドヘリンサブクラス (*Cdh2* および *Cdh6*) を過剰発現した時の

み、TCA 末端がつくるバレルユニット境界の崩壊と、バレル IV 層神経細胞から TCA 末端へ向けた樹状突起の配向バイアスに乱れが生じることが明確となった (図 4B; 雑誌論文欄③)。また発現細胞の神経活動を抑制する *Kir2.1* を同様に、バレル IV 層神経細胞へ強制発現したところ、TCA 末端に伸びる樹状突起の配向バイアスがドミナントネガティブカドヘリンを強制発現した場合と同様にランダム化することがわかった (雑誌論文欄③)。さらにバレル IV 層神経細胞の一次培養系に *Kir2.1* を強制発現させると、*Cdh6* の転写活性が有意に低下することも確認された (雑誌論文欄③)。以上および(2)の成果を統合すると生後 1 週間の短期間にカドヘリンサブクラスの発現バランスが視床からの入力やバレル IV 層神経細胞自身の活動に依存して精妙に調節され、各サブクラスの選択的接着性によって神経細胞体の配置や樹状突起の配向性が動的かつ協同的に制御された結果としてバレル領野特異的な組織構築様式が表出されることが明白となった (図 4C)。現在研究代表者が新規開発に成功した *SpDamID* 法 (雑誌論文欄④) によって各カドヘリンサブクラスの発現調節機序の詳細を掘り下げるとともに、図 3 の手法により複数カドヘリン同時ノックアウトマウスを作出した時、領野形成にどのような影響が及ぶのかを解析中である (学会発表欄①)。

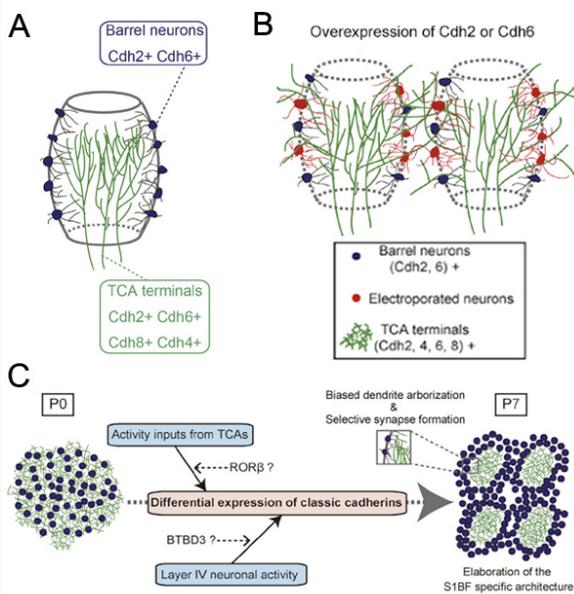


図 4: マウスバレル領野に特徴的な組織構築様式の表出果たす細胞・シナプス接着分子カドヘリンの役割 (A) 生後 7 日目 (P7) バレル領野 IV 層におけるカドヘリンサブクラスの発現様式。TCA, thalamo-cortical axon. (B) 図 1 の方法によって *Cdh2* もしくは *Cdh6* をバレル領野に限って過剰発現させた時に認められる変化。過剰発現バレル神経細胞 (赤色) で余剰な樹状突起の伸長がおこり、(A)に示したような TCA 末端に向かう伸長バイアスが崩れるとともに、TCA 末端の segregation にまで影響がおよんだ結果、バレル構造が崩壊する (点線)。 (C) バレル野 (=S1BF) IV 層では P0 の神経細胞体と TCA 末端が混在する状態から P7 の神経細胞体が TCA 末端を取り囲む状態へ動的な組織配置変換がおこる。この過程に神経活動に依存したカドヘリンサブクラスの発現制御が深く関わることが示唆された (詳細は本文参照)。

(4) カドヘリン発現制御との連関が示唆されている ASD 関連 SNPs の機能解析

ヒトカドヘリン 9/10 遺伝子間領域に存在し、ASD 患者間で最も共有されている SNPs の機能的意義を、研究代表者独自の BAC を解析単位とした方法論 (図 2) を応用することにより検討した。その結果、それらカドヘリンに大脳皮質領野特異性を賦与するエンハンサーとは全く別の霊長類特異的な lncRNA (=カドヘリンとは異なる独自の領野特異性をもっていることが判明) およびその特異性調節領域が ASD 関連 SNPs の存在する連鎖不平衡ブロック内にあることをつきとめ、論文として公表する (雑誌論文欄①) とともに、所属機関よりプレスリリースを行った。以上の解析結果はヒトゲノム領域の機能をマウス個体内で検証可能であることを示したという点でもきわめて意義深く、今後、異種ゲノム Tg 解析を通して機能領野の発生のみならず、進化的局面を解明する重要な足掛かりとなることが期待される。

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 8 件)

- ① Inoue YU, Inoue T : Brain enhancer activities at the gene-poor 5p14.1 autism-associated locus. *Sci. Rep.* 6, 31227, 2016.
[プレスリリース: 2016年9月1日]
DOI: 10.1038/srep31227
- ② Hashimoto R, Hori K, Owa T, Miyashita S, Dewa K, Masuyama N, Sakai K, Hayase Y, Seto Y, Inoue YU, Inoue T, Ichinohe N, Kawaguchi Y, Akiyama H, Koizumi S, Hoshino M: Origins of oligodendrocytes in the cerebellum, whose development is controlled by the transcription factor, Sox9. *Mech. Dev.* 140, 25-40, 2016.
DOI: 10.1016/j.mod.2016.02.004
- ③ Egusa SF, Inoue YU, Asami J, Terakawa YW, Hoshino M, Inoue T : Classic cadherin expressions balance postnatal neuronal positioning and dendrite dynamics to elaborate the specific cytoarchitecture of the mouse cortical area. *Neurosci. Res.* 105, 49-64, 2016.
DOI: 10.1016/j.neures.2015.09.006
- ④ Hass MR, Liow HH, Chen X, Sharma A, Inoue YU, Inoue T, Reeb A, Martens A, Fulbright M, Raju S, Stevens M, Boyle S, Park JS, Weirauch MT, Brent MR, Kopan R : SpDamID: Marking DNA bound by protein complexes identifies Notch-Dimer

responsive enhancers. *Mol. Cell* 59, 685-697, 2015.

DOI: 10.1016/j.molcel.2015.07.008

- ⑤ Ito Y, Inoue N, Inoue YU, Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa YW, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T, Inoue K : Additive dominant effect of a SOX10 mutation underlies a complex phenotype of PCWH. *Neurobiol. Dis.* 80, 1-14, 2015.
[Cover Article]
DOI: 10.1016/j.nbd.2015.04.013
 - ⑥ Yamada M, Seto Y, Taya S, Owa T, Inoue YU, Inoue T, Kawaguchi Y, Nabeshima Y, Hoshino M : Specification of spatial identities of cerebellar neuronal progenitors by Ptf1a and Atoh1 for proper production of GABAergic and glutamatergic neurons. *J. Neurosci.* 34, 4786-4800, 2014.
DOI:10.1523/JNEUROSCI.2722-13.2014
 - ⑦ Seto Y, Nakatani T, Masuyama N, Taya S, Kumai M, Minaki Y, Hamaguchi A, Inoue YU, Inoue T, Miyashita S, Fujiyama T, Yamada M, Chapman H, Campbell K, Magnuson MA, Wright CV, Kawaguchi Y, Ikenaka K, Takebayashi H, Ishiwata S, Ono Y, Hoshino M : Temporal identity transition from Purkinje cell progenitors to GABAergic interneuron progenitors in the cerebellum. *Nature Commun.* 5, 3337, 2014.
DOI: 10.1038/ncomms4337
 - ⑧ Terakawa YW, Inoue YU, Asami J, Hoshino M, Inoue T : A sharp cadherin-6 gene expression boundary in the developing mouse cortical plate demarcates the future areal border. *Cereb. Cortex* 23, 2293-2308, 2013.
DOI: 10.1093/cercor/bhs221
- [学会発表] (計 10 件)
- ① Hiraga K, Inoue YU, Hoshino M, Inoue T: CRISPR/Cas9 システムを用いた複数クラシックカドヘリン遺伝子ノックアウトマウスの作出. 第39回日本分子生物学学会年会, 2016年12月2日, 横浜.
 - ② Inoue YU, Inoue T: クローニングフリー CRISPR/Cas9 システムによるノックインマウス作製. 第39回日本分子生物学学会年会, 2016年12月2日, 横浜.
 - ③ Kikkawa T, Inoue YU, Inoue T, Casingal CR, Osumi N: Analysis of CyclinD2 mRNA transportation in the cortical

development using CRISPR/Cas9 genome editing system. 第 39 回日本分子生物学学会年会, 2016 年 12 月 1 日, 横浜.

- ④ Inoue YU, Inoue T: クローニングフリー CRISPR/Cas9 システムによるノックインマウス作製. 第 1 回日本ゲノム編集学会大会, 2016 年 9 月 6 日, 広島.
- ⑤ Inoue YU, Hiraga K, Inoue T : Ultra-rapid generation of genome-edited mice crucial for neurodevelopmental research via CRISPR/Cas9. 第 6 回太平洋地区神経科学連合 (FAONS) 大会・第 11 回中国神経科学大会, 2015 年 9 月 21 日, 烏鎮, China. [招待発表]
- ⑥ Egusa SF, Inoue YU, Asami J, Hoshino M, Inoue T : Cadherin expression profiles balance integration of the somatosensory barrel layer IV neurons. The 8th Annual Meeting for Japanese Developmental Neuroscientists, 2015 年 3 月 19 日, 福岡.
- ⑦ Inoue YU, Inoue T : Ultra-rapid generation of Pax6 mutant via CRISPR/Cas9-mediated genome engineering. 第 37 回日本神経科学大会, 2014 年 9 月 11 日, 横浜.
- ⑧ Inoue YU, Inoue T : Brain enhancer activities at the gene poor 5p14.1 autism-associated locus. The 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2013 年 11 月 13 日, San Diego, USA.
- ⑨ Inoue YU, Inoue T : A 5p14.1 gene-poor region encompassing autism spectrum disorder associated SNPs has enhancer activities in the developing brain. 第 36 回日本神経科学大会, 2013 年 6 月 22 日, 京都.
- ⑩ Egusa SF, Inoue YU, Asami J, Hoshino M, Souta T, Inoue T : マウス大脳皮質聴覚野における Cadherin-6 発現の役割. 第 35 回日本神経科学大会, 2012 年 9 月 20 日, 名古屋.

[図書] (計 0 件)

[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

http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r_diag/index.html

○プレスリリース

研究成果として公表した雑誌論文欄①に関して研究代表者所属機関より 2016 年 9 月 1 日付でプレスリリースを行った (詳細は <http://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=115> 参照) とし、『科学新聞』第 3600 号で紹介されるなど大きな反響を呼んだ。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 高良 (INOUE TAKAYOSHI)
国研) 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: 20370984

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

井上 由紀子 (INOUE YUKIKO)
国研) 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所・科研費研究員

浅見 淳子 (ASAMI JUNKO)
国研) 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所・センター研究補助員

寺川 洋平 (TERAKAWA YOUHEI)
国研) 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所・研究生

江草 早紀 (EGUSA SAKI)
国研) 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所・研究生

平賀 孔 (HIRAGA KOU)
国研) 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所・流動研究員