

Title	大脳皮質層形成のメカニズム
Sub Title	Mechanisms of layer formation in the cerebral cortex
Author	仲嶋, 一範(Nakajima, Kazunori)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>大脳皮質の興奮性神経細胞は脳室面近くで産生されたのち放射状に移動し、脳表面に平行な多層構造を作る。この層構造は、移動終点にある細胞から分泌されるリーリン分子が欠損すると全体として逆転するが、リーリンの作用機序はよくわかっていなかった。本研究では、リーリンが神経細胞に直接作用して、N-カドヘリン依存的な相互接着を一過的に促進することを見出し、確かに正常脳では脳表面直下に細胞が縦に並んだクラスターが形成されることを示した。</p> <p>In the developing cerebral cortex, excitatory neurons are generated near the ventricle and migrate radially to form a layered structure near the brain surface. Reelin, which is secreted near the brain surface, is essential for this layer formation, because Reelin deficiency causes almost inverted layering. However, Reelin function on migrating neurons is not fully understood. In this study, we found that Reelin directly promotes N-cadherin-dependent adhesion among neurons transiently. Indeed, we observed clusters of immature neurons near the surface of normal cortices.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (A) (一般) 研究期間：2015～2018 課題番号：15H02355 研究分野：発生神経生物学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15H02355seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15H02355seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和元年5月23日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H02355

研究課題名(和文) 大脳皮質層形成のメカニズム

研究課題名(英文) Mechanisms of layer formation in the cerebral cortex

研究代表者

仲嶋 一範 (Nakajima, Kazunori)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：90280734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,900,000円

研究成果の概要(和文)：大脳皮質の興奮性神経細胞は脳室面近くで産生されたのち放射状に移動し、脳表面に平行な多層構造を作る。この層構造は、移動終点にある細胞から分泌されるリーリン分子が欠損すると全体として逆転するが、リーリンの作用機序はよくわかっていなかった。本研究では、リーリンが神経細胞に直接作用して、N-カドヘリン依存的な相互接着を一過的に促進することを見出し、確かに正常脳では脳表面直下に細胞が縦に並んだクラスターが形成されることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳皮質は進化の最高傑作とも言われ、様々な高次脳機能を担っている。統合失調症など様々な精神神経疾患で、発生過程に微細な異常が生じることが生後の発症リスクを高める可能性が示唆され、注目されている。本研究でその大脳皮質発生過程における機能の一端を明らかにしたリーリンは、ゲノム解析などで統合失調症などとの関連が強く示唆されている分子でもあり、それら疾患の発症機序解明にも資する可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the developing cerebral cortex, excitatory neurons are generated near the ventricle and migrate radially to form a layered structure near the brain surface. Reelin, which is secreted near the brain surface, is essential for this layer formation, because Reelin deficiency causes almost inverted layering. However, Reelin function on migrating neurons is not fully understood. In this study, we found that Reelin directly promotes N-cadherin-dependent adhesion among neurons transiently. Indeed, we observed clusters of immature neurons near the surface of normal cortices.

研究分野：発生神経生物学

キーワード：大脳皮質 発生・分化 層構造

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大脳皮質の inside-out 様式での層形成はリーリンの欠損によって大きく乱れるが、リーリン発現後 20 年以上たった現在でも、リーリンが移動ニューロンに及ぼす作用を及ぼして層形成を制御するのか、その欠損によってなぜ層構造が乱れるのかは未解明である。

我々はこれまでの研究で、ニューロンの移動途中でリーリンを異所的に強制発現させると、ニューロンが凝集塊を形成することを明らかにした。しかしながらこの実験では、リーリンが直接ニューロン間の接着を増強させて凝集したのか、それともリーリンに触れたニューロンが周囲の細胞外環境から反発された結果として凝集塊を形成したのかは区別できていなかった。

また、inside-out 様式でニューロンが配置されるためには、リーリンによるニューロンの凝集は後輩の移動ニューロンの通過を阻害しないことが必要と考えられる。阻害してしまうと、先輩ニューロンの下に後輩ニューロンが配置することになってしまうからである。しかしながら、本研究課題の申請時にはその点も不明であった。

### 2. 研究の目的

(1) リーリンはニューロン間の接着を直接増強させて凝集させるのかを明らかにするとともに、凝集させるのであればそれを担う分子機構を見出す。

(2) 発生期の脳においてリーリンが産生される辺縁帯直下における細胞構築の詳細を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) リーリン欠損マウスであるリーラーマウスの発生期大脳皮質の細胞を分散培養し、リーリンを添加することによって凝集するかを直接検討した。また、凝集時には細胞体よりむしろ突起部分で強く凝集するのではと予想し、辺縁帯や、リーリン強制発現時に生じる異所性凝集塊の中心部分(先導突起部分)に局在する細胞接着関連分子を探索した。候補分子については、子宮内胎仔脳電気穿孔法などを用いて機能解析を行った。また、原子間力顕微鏡を用いて接着力の変化を定量的に調べた。

(2) 電子顕微鏡や免疫組織化学染色、子宮内胎仔脳電気穿孔法による細胞標識などにより、辺縁帯直下における細胞構築を形態学的に調べた。

### 4. 研究成果

(1) リーラーマウスの発生期大脳皮質の細胞を分散培養した系において、受容体に結合できない点突然変異を導入したリーリンの添加では凝集は認められなかったが、野生型リーリンを添加すると有意にニューロンが凝集することがわかった。この凝集は、リーリンの下流でそのシグナルを細胞内に伝達する上で必須のアダプター分子 Dab1 の欠損マウス(ヨタリマウス)の大脳皮質細胞を使った場合には認められなかった。以上より、リーリンは Dab1 を介する経路によって、ニューロン間の接着を直接亢進させる機能を有することが示唆された。そこで、辺縁帯や、リーリン強制発現時に生じる異所性凝集塊の中心に局在する細胞接着関連分子を探索し、N-カドヘリンが濃縮して存在することを見出した。リーリン強制発現時に N-カドヘリンを阻害したところ、確かに凝集塊形成は阻害された。また、リーラーマウスの胎生期大脳皮質細胞を分散させてリーリンを添加する実験においても、N-カドヘリン阻害によってニューロンの凝集が阻害されることを確認した。すなわち、リーリンは N-カドヘリン依存的にニューロン同士を凝集させることがわかった。そこで次に、確かに N-カドヘリンに対する接着力がリーリンによって増強するかを定量的に直接検証するため原子間力顕微鏡を用いて検討したところ、予想通り増強することがわかった。一方、回旋培養器を用いた別の再凝集培養実験においては、「リーリンがニューロン間の接着力を強める」機能だけでは説明がつかない想定外の結果が得られた。そこで、数理モデルを用いたシミュレーションによって検討した結果、ニューロン間の接着力増強は一過的にしか起こらず、強くなった後に弱くなる可能性が推測された。そこで原子間力顕微鏡を用いて調べたところ、確かにリーリンによる接着力増強は一時的な現象であることが明らかになった。子宮内胎仔脳電気穿孔法を用いて、マウス胎児の脳で N-カドヘリンを介したニューロン間の接着が強いまま維持されるようにしたところ、脳の層構造形成が乱れることも明らかになった。また、我々は以前、Dab1 が細胞質と核との間を行き来するタンパク質であることを見出したが、本研究ではさらに、移動ニューロンにおいて Dab1 の細胞質内の量が適切なレベルに維持されていることが重要であることも見出した。

さらに、当初想定していなかった成果として、脳室側から移動してきたニューロンが、リーリンが分布している辺縁帯の直下でその移動を終える過程に関与する分子を新たに発見した。Pafah1b1 という細胞骨格に関係した分子であり、この分子の発現が適切に制御されていることが、ニューロンが辺縁帯直下で正しく停止する上で非常に重要であることがわかった。また、この分子の量を変化させて辺縁帯内にまで移動を続けさせた場合には、本来第 4 層のサブタイプのニューロンになるべき細胞が第 2/3 層のニューロンの特徴を呈するようになってしまうことや、ニューロンのオリエンテーションも大きく乱れることもわかった。この分子は、ヒトにおいて遺伝子重複などによって精神神経症状が生じることが報告されており、それらの疾患との関連の有無が今後の研究で注目される。

(2) 辺縁帯の直下には NeuN 陰性の比較的未成熟なニューロンが濃縮した帯状の領域

‘primitive cortical zone (PCZ)’ が存在することを以前見出して命名し報告したため、まずは電子顕微鏡を用いてPCZのニューロン同士がどのように配列しているのかを調べた。その結果、PCZを構築するニューロンは辺縁帯に対して法線方向に並んでいる傾向があり、互いに細胞体で直接接していることが分かった。そこでこのニューロン集団を‘primitive neuronal cluster’と命名して報告した。このクラスターは概ね法線方向に3~7個、接線方向に1~2個並んだ細胞で形成され、主に NeuN 陰性の未熟なニューロンで構成されていた。次に、クラスターを形成するニューロンの誕生時期を、連続子宮内電気穿孔法等を用いて調べた。その結果、早生まれのニューロンは、遅生まれのニューロンが取り込まれるにつれてクラスター内で深い位置に移っていくことが分かった。さらに抑制性ニューロンを蛍光ラベルしてクラスターとの関係を調べたところ、抑制性ニューロンも興奮性ニューロンと接してクラスターの中に存在することが分かった。平均6個のニューロンで形成されるクラスターの中に、抑制性ニューロンは平均0.7個含まれていた。さらに、類似したクラスターはマウスだけではなく、ヒトやサルを含む霊長類でも存在することが明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 35 件)

- 1) Both excitatory and inhibitory neurons transiently form clusters at the outermost region of the developing mammalian cerebral neocortex. Minkyung Shin, Ayako Kitazawa, Satoshi Yoshinaga, Kanehiro Hayashi, Yukio Hirata, Colette Dehay, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima. *J. Comp. Neurol.*, 527 (10), 1577-1597 (2019). 査読有, doi: 10.1002/cne.24634
- 2) Drebrin-like (Dbnl) controls neuronal migration via regulating N-cadherin expression in the developing cerebral cortex. Seika Inoue, Kanehiro Hayashi, Kyota Fujita, Kazuhiko Tagawa, Hitoshi Okazawa, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima. *J. Neurosci.*, 39 (4), 678-691 (2019). 査読有, doi:10.1523/JNEUROSCI.1634-18.2018
- 3) Subtype specification of cerebral cortical neurons in their immature stages. Koji Oishi and Kazunori Nakajima. *Neurochem. Res.*, 43 (1), 238-244 (2018). 査読有, doi: 10.1007/s11064-017-2441-3
- 4) ApoER2 controls not only neuronal migration in the intermediate zone, but also termination of migration in the developing cerebral cortex. Yuki Hirota, Ken-ichiro Kubo, Takahiro Fujino, Tokuo T. Yamamoto, and Kazunori Nakajima. *Cereb. Cortex*, 28 (1), 223-235 (2018). 査読有, doi: 10.1093/cercor/bhw369
- 5) A crossroad of neuronal diversity to build circuitry. (Perspective). Satoshi Yoshinaga and Kazunori Nakajima. *Science*, 356 (6336), 376-377 (2017). 査読無, doi: 10.1126/science.aan2856
- 6) Impaired dendritic growth and positioning of cortical pyramidal neurons by activation of aryl hydrocarbon receptor signaling in the developing mouse. Eiki Kimura, Ken-ichiro Kubo, Toshihiro Endo, Wenting Ling, Kazunori Nakajima, Masaki Takeyama, and Chiharu Tohyama. *PLoS One*, 12 (8), e0183497 (2017). 査読有, doi: 10.1371/journal.pone.0183497
- 7) Enhanced expression of Pafah1b1 causes over-migration of cerebral cortical neurons into the marginal zone. Kei-ichi Katayama, Kanehiro Hayashi, Seika Inoue, Kazushige Sakaguchi, and Kazunori Nakajima. *Brain Struct. Funct.*, 222 (9), 4283-4291 (2017). 査読有, doi: 10.1007/s00429-017-1497-9
- 8) Dendritic homeostasis disruption in a novel frontotemporal dementia mouse model expressing cytoplasmic fused in sarcoma. Gen Shiihashi, Daisuke Ito, Itaru Arai, Yuki Kobayashi, Kanehiro Hayashi, Shintaro Otsuka, Kazunori Nakajima, Michisuke Yuzaki, Shigeyoshi Itoharu, and Norihiro Suzuki. *EBioMedicine*, 24 (October) 102-115 (2017). 査読有, doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.005
- 9) Excessive activation of AhR signaling disrupts neuronal migration in the hippocampal CA1 region in the developing mouse. Eiki Kimura, Ken-ichiro Kubo, Toshihiro Endo, Kazunori Nakajima, Masaki Takeyama, and Chiharu Tohyama. *J. Toxicol. Sci.*, 42 (1), 25-30 (2017). 査読有, doi: 10.2131/jts.42.25
- 10) Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development. Yuki Matsunaga, Mariko Noda, Hideki Murakawa, Kanehiro Hayashi, Arata Nagasaka, Seika Inoue, Takaki Miyata, Takashi Miura, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 114 (8), 2048-2053 (2017). 査読有, doi: 10.1073/pnas.1615215114
- 11) Control of neuronal migration and aggregation by Reelin signaling in the developing cerebral cortex. Yuki Hirota and Kazunori Nakajima. *Front. Cell Dev. Biol.*, 5, Article 40 (2017). 査読有, doi: 10.3389/fcell.2017.00040
- 12) Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants. Ken-ichiro Kubo, K. Deguchi, T. Nagai, Y. Ito, K. Yoshida, T. Endo, S. Benner, W. Shan, A. Kitazawa, M. Aramaki, K. Ishii, M. Shin, Y. Matsunaga, K. Hayashi, M. Takeyama, C. Tohyama, K.F. Tanaka, K. Tanaka, S. Takashima, M. Nakayama, M. Itoh, Y. Hirata, B. Antalffy, D.D.

- Armstrong, K. Yamada, K. Inoue, Kazunori Nakajima. *JCI Insight*, 2 (10), e88609 (2017). 査読有, doi:10.1172/jci.insight.88609
- 13) Mechanisms of Neuronal Migration during Corticogenesis. Chiaki Ohtaka-Maruyama, Kazunori Nakajima, Alessandra Pierani, Nobuaki Maeda. *Front. Neurosci.*, 10, Article 172 (2016). 査読有, doi: 10.3389/fnins.2016.00172
  - 14) The mitotic tensesegrit guardian tau protects mammary epithelia from katanin-like1-induced aneuploidy. Haruka Sudo and Kazunori Nakajima. *Oncotarget*, 7 (33), 53712-53734 (2016). 査読有, doi: 10.18632/oncotarget.10728.
  - 15) DISC1 a key molecular lead in psychiatry and neurodevelopment: No-More Disrupted-in-Schizophrenia. Minae Niwa, Tyler Cash-Padgett, Ken-Ichiro Kubo, Atsushi Saito, Kazuhiro Ishii, Akiko Sumitomo, Yu Taniguchi, Koko Ishizuka, Hanna Jaaro-Peled, Toshifumi Tomoda, Kazunori Nakajima, Akira Sawa, and Atsushi Kamiya. *Mol. Psychiatry*, 21 (11), 1488-1489 (2016). 査読有, doi: 10.1038/mp.2016.154.
  - 16) ADP ribosylation factor 6 regulates neuronal migration in the developing cerebral cortex through FIP3/Arfophilin-1-dependent endosomal trafficking of N-cadherin. Yoshinobu Hara, Masahiro Fukaya, Kanehiro Hayashi, Takeshi Kawauchi, Kazunori Nakajima, and Hiroyuki Sakagami. *eNeuro*, 3 (4) e0148-16.2016, 1-20 (2016). 査読有, doi: 10.1523/ENEURO.0148-16.2016.
  - 17) Reelin and neuropsychiatric disorders. Kazuhiro Ishii, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima. *Front. Cell. Neurosci.*, 10, Article 229 (2016). 査読有, doi: 10.3389/fncel.2016.00229
  - 18) *In utero* bisphenol A exposure induces abnormal neuronal migration in the cerebral cortex of mice. Wenting Ling, Toshihiro Endo, Ken-ichiro Kubo, Masaki Kakeyama, Kazunori Nakajima, and Chiharu Tohyama. *Front. Endocrinol.*, 7, Article 7 (2016). 査読有, doi: 10.3389/fendo.2016.00007
  - 19) Identity of neocortical layer 4 neurons is specified through correct positioning into the cortex. Koji Oishi, Nao Nakagawa, Kashiko Tachikawa, Shinji Sasaki, Michihiko Aramaki, Shinji Hirano, Nobuhiko Yamamoto, Yumiko Yoshimura, and Kazunori Nakajima. *eLife*, 5, e10907 (2016). 査読有, doi: 10.7554/eLife.10907.001
  - 20) Mutually repressive interaction between Brn1/2 and Rorb contributes to establishment of neocortical layer 2/3 and layer 4. Koji Oishi, Michihiko Aramaki, and Kazunori Nakajima. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 113 (12), 3371-3376 (2016). 査読有, doi: 10.1073/pnas.1515949113
  - 21) Proper level of cytosolic Disabled-1, which is regulated by dual nuclear translocation pathways, is important for cortical neuronal migration. Takao Honda and Kazunori Nakajima. *Cereb. Cortex*, 26 (7), 3219-3236 (2016). 査読有, doi: 10.1093/cercor/bhv162
  - 22) SUMOylation of DISC1: a potential role in neural progenitor proliferation in the developing cortex. Stephanie Tankou, Kazuhiro Ishii, Christina Elliott, Krishna C. Yalla, Jon P. Day, Keiko Furukori, Ken-ichiro Kubo, Nicholas J. Brandon, Qiyi Tang, Gary Hayward, Kazunori Nakajima, Miles D. Houslay, Atsushi Kamiya, George Baillie, Koko Ishizuka, and Akira Sawa. *Mol. Neuropsychiatry*, 2 (1), 20-27 (2016). 査読有, doi:10.1159/000444257
  - 23) The PDK1-Akt pathway regulates radial neuronal migration and microtubules in the developing mouse neocortex. Yasuhiro Itoh, Maiko Higuchi, Koji Oishi, Yusuke Kishi, Tomohiko Okazaki, Hiroshi Sakai, Takaki Miyata, Kazunori Nakajima, and Yukiko Gotoh. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 113 (21), E2955-2964 (2016). 査読有, doi: 10.1073/pnas.1516321113
  - 24) Importance of Reelin C-terminal region in the development and maintenance of the postnatal cerebral cortex and its regulation by specific proteolysis. Takao Kohno, Takao Honda, Ken-ichiro Kubo, Yoshimi Nakano, Ayaka Tsuchiya, Tatsuro Murakami, Hideyuki Banno, Kazunori Nakajima, and Mitsuharu Hattori. *J. Neurosci.*, 35 (11), 4776-4787 (2015). 査読有, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4119-14.2015 (K. Nakajima and M. Hattori contributed equally to this work and are the corresponding authors)
  - 25) Cellular dynamics of neuronal migration in the hippocampus. Kanehiro Hayashi, Ken-ichiro Kubo, Ayako Kitazawa, and Kazunori Nakajima. *Front. Neurosci.*, 9, Article 135 (2015). 査読有, doi: 10.3389/fnins.2015.00135.
  - 26) Reelin has a preventive effect on phencyclidine-induced cognitive and sensory-motor gating deficits. Kazuhiro Ishii, Taku Nagai, Yuki Hirota, Mariko Noda, Toshitaka Nabeshima, Kiyofumi Yamada, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima. *Neurosci. Res.*, 96, 30-36 (2015). 査読有, doi: 10.1016/j.neures.2014.12.013
  - 27) Analysis of cardiomyocyte movement in the developing murine heart. Hisayuki Hashimoto, Shinsuke Yuasa, Hidenori Tabata, Tomohisa Seki, Shugo Tohyama, Nozomi Hayashiji, Fumiyuki Hattori, Dai Kusumoto, Akira Kunitomi, Makoto Takei, Shin Kashimura, Gakuto Yozu, Masaya Shimojima, Chikaaki Motoda, Naoto Muraoka, Kazunori Nakajima, Asako Sakaue-Sawano, Atsushi Miyawaki, and Keiichi Fukuda. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 464 (4), 1000-1007 (2015). 査読有, doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.036
  - 28) The COUP-TFII/Neuropilin-2 is a molecular switch steering diencephalon-derived GABAergic

- neurons in the developing mouse brain. Shigeaki Kanatani, Takao Honda, Michihiko Aramaki, Kanehiro Hayashi, Ken-ichiro Kubo, Mami Ishida, Daisuke H. Tanaka, Takeshi Kawauchi, Katsutoshi Sekine, Sayaka Kusuzawa, Takahiko Kawasaki, Tatsumi Hirata, Hidenori Tabata, Per Uhlén, and Kazunori Nakajima. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 112 (36), E4985-94 (2015). 査読有, doi: 10.1073/pnas.1420701112
- 29) Neuronal heterotopias affect the activities of distant brain areas and lead to behavioral deficits. Kazuhiro Ishii, Ken-ichiro Kubo, Toshihiro Endo, Keitaro Yoshida, Seico Benner, Yukiko Ito, Hidenori Aizawa, Michihiko Aramaki, Akihiro Yamanaka, Kohichi Tanaka, Norio Takata, Kenji F. Tanaka, Masaru Mimura, Chiharu Tohyama, Masaki Kakeyama, and Kazunori Nakajima. *J. Neurosci.*, 35 (36), 12432-12445 (2015). 査読有, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3648-14.2015
- 30) Developmental origin of abnormal dendritic growth in the mouse brain induced by *in utero* disruption of aryl hydrocarbon receptor signaling. Eiki Kimura, Ken-ichiro Kubo, Chieri Matsuyoshi, Seico Benner, Mayuko Hosokawa, Toshihiro Endo, Wenting Ling, Masanobu Kohda, Kazuhito Yokoyama, Kazunori Nakajima, Masaki Kakeyama, and Chiharu Tohyama. *Neurotoxicol. Teratol.*, 52 (Pt A), 42-50 (2015). 査読有, doi: 10.1016/j.ntt.2015.10.005.

〔学会発表〕(計 147 件)

- 1) Kazunori Nakajima, “Neuronal migration and layer formation in the developing cerebral neocortex” Brain Malformations: A Roadmap for Future Phenotyping and Research, Weizmann Institute of Science, 2019 年 3 月 17-20 日(招待講演)
- 2) 仲嶋一範, “大脳新皮質の形成機構” 名古屋大学大学院医学系研究科医学特論、2018 年 12 月 14 日(招待講演)
- 3) Kazunori Nakajima, “Reelin function in the developing cerebral neocortex” Symposium: “Brain Development and Mental Disorder” World Federation of the Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry (WFSBP 2018 KOBE), 2018 年 9 月 7-9 日(招待講演)
- 4) Kazunori Nakajima, “Neuronal layer formation during mouse neocortical development” Cortical Evolution Conference 2018, 2018 年 6 月 4-6 日(招待講演)
- 5) Kazunori Nakajima, “Control of neuronal layer formation during cerebral cortical development” Symposium: “Cell migration and layer formation in the developing cerebral cortex” 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (ISDN2018), 2018 年 5 月 22-25 日(招待講演)
- 6) 仲嶋一範, “大脳皮質神経細胞による層形成機構”シンポジウム: “脳・神経形成のメカニズム: 細胞から回路・組織構築まで” 第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2018 年 3 月 28-30 日(招待講演)
- 7) 仲嶋一範, “特別講演: 大脳皮質層構造の形成機構” 第 39 回 Neuroscience Seminar Tokushima、2018 年 3 月 12 日(招待講演)
- 8) Kazunori Nakajima, “Neuronal layer specification during development of the cerebral cortex” Symposium: “Cortical development” (organizers: Chong-Hyun Kim and Seunghee Lee) Korean Society for Brain and Neural Science (KSBNS), 20th Annual Meeting, 2017 年 8 月 30-31 日(招待講演)
- 9) Kazunori Nakajima, “Neuronal layer formation during cerebral cortical development” KBRI Special Seminar, 2017 年 4 月 28 日(招待講演)
- 10) Kazunori Nakajima, “Neuronal layer formation during development of the cerebral cortex” NUS-KEIO JOINT SCIENTIFIC SYMPOSIUM “Frontiers of Translational Medicine –From Cradle to Ageing”, 2017 年 1 月 10-11 日(招待講演)
- 11) Kazunori Nakajima, “Specification of neuronal layer identity during neocortical development” シンポジウム: “神経細胞の誕生と初期神経回路形成の分子メカニズム(Generation of neuronal subtypes and initial steps of circuit formation)”第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日(招待講演)
- 12) Kazunori Nakajima, “Cell-intrinsic and -extrinsic mechanisms that control the specification of neuronal layer identity during neocortical development” International Symposium 2016: “Circuit Construction in the Mammalian Brain”, 2016 年 8 月 8-9 日(招待講演)
- 13) Kazunori Nakajima, “Cell-extrinsic and -intrinsic mechanisms that control the neuronal layer identity in the developing neocortex (細胞外環境と細胞内機構による大脳新皮質ニューロンの層特異的分化制御)” シンポジウム: “神経発達の分子基盤と精神疾患” 第 39 回日本神経科学大会、2016 年 7 月 20-22 日(招待講演)
- 14) 仲嶋一範, “環境因子が大脳皮質の発生・発達過程に与える影響” 九州大学精神科・特別セミナー、2016 年 7 月 7 日(招待講演)
- 15) 仲嶋一範, “大脳皮質構築のメカニズム” 京都大学大学院医学研究科セミナー、2016 年 6

月 28 日 (招待講演)

- 16) 仲嶋一範、“大脳皮質ニューロンの移動制御機構” シンポジウム：“形作りのダイナミクスとその制御機構の探索 ～新たな発生原理の解明を目指して” 第121回日本解剖学会総会・全国学術集会、2016年3月28-30日 (招待講演)
- 17) Kazunori Nakajima, “Control of cell migration in the developing cerebral cortex” Symposium: “Neuroscience III: Mechanisms of cerebral cortical development” 7<sup>th</sup> Asia Pacific International Congress of Anatomists, 2016年3月17-20日 (招待講演)
- 18) 仲嶋一範、“動く細胞による大脳皮質の形成機構” 「神経科学序説」講義、2015年6月23日 (招待講演)
- 19) 仲嶋一範、“環境因子が脳の発達や機能に与える影響とその保護” シンポジウム：“From the bench: Bedside を見据えた脳発達基礎医学の新展開” 第57回日本小児神経学会学術集会、2015年5月28-30日 (招待講演)
- 20) Kazunori Nakajima, “Cell migration in the developing cerebral cortex” EMBO Workshop: “Cortical development in health and disease” Weizmann Institute of Science, 2015年4月26-29日 (招待講演)

〔図書〕(計2件)

- 1) Kanehiro Hayashi, Katsutoshi Sekine, Hidenori Tabata, and Kazunori Nakajima, “Cell polarity and initiation of migration” in *Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections* (J.L.R. Rubenstein, P. Rakic, ed.), Academic Press, in press.
- 2) Kanehiro Hayashi, Seika Inoue, and Kazunori Nakajima, “Reelin” in *Encyclopedia of Signaling Molecules (Living Edition)*, (Sangdun Choi, ed.), Springer (2018). 査読有, doi: 10.1007/978-1-4614-6438-9\_101808-1

〔その他〕

- 1) アウトリーチ活動 (計5件)  
特別展「人体 —神秘への挑戦—」(主催: 国立科学博物館、NHK、NHK プロモーション、朝日新聞社) にて脳に関する展示に協力、2018年3月13日-6月17日  
慶應義塾大学四谷祭一般向け研究室ツアー、2017年11月4-5日及び2018年11月3日  
オープンラボによる研究室一般公開、2017年8月9日  
JST グローバルサイエンスキャンパス事業 高校生対象講演、2015年12月26日
- 2) 報道関連 (計21件)  
Keio Research Highlights にて紹介 (2017年7月27日) \ 河北新報朝刊 21面に掲載 (2017年7月22日) \ 中国新聞朝刊に掲載 (2017年6月25日) \ 科学新聞 6面に掲載 (2017年6月9日) \ NHK ニュース にて紹介 (2017年6月2日) \ 日経産業新聞 朝刊 8面に掲載 (2017年5月31日) \ 医療介護 CB news にて紹介 (2017年5月24日) \ 日刊工業新聞 朝刊 21面に掲載 (2017年5月19日) \ 長崎新聞朝刊 24面に掲載 (2017年5月19日) \ パイオの社にて紹介 (2016年3月6日) \ 大学ジャーナルオンラインにて紹介 (2016年2月29日) \ マイナビにて紹介 (2016年2月28日) \ 日刊工業新聞朝刊 25面及び電子版に掲載 (2016年2月25日) \ 財経新聞 (2015年9月15日) \ KJB 検査技師人材バンク臨床検査技師ニュースに掲載 (2015年9月12日、2016年2月26日) \ 日経産業新聞朝刊 9面にて紹介 (2015年8月31日) \ QLifePro 医療 NEWS にて紹介 (2015年8月28日、2016年2月25日、2017年5月23日) \ キャリアブレイン医療介護 CB news にて紹介 (2015年8月26日)
- 3) 一般向け web サイトでの研究紹介 (計1件)  
マウス発生期大脳皮質において、リールンはN-カドヘリン依存的な神経細胞接着を一過的に促進する。松永友貴、野田万理子、仲嶋一範. 神経化学トピックス、日本神経化学会 web サイト (2017). doi: 10.11481/topics41

## 6. 研究組織

- (1) 研究分担者  
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。