

Title	動いて脳を作る細胞群の動態制御機構
Sub Title	Mechanisms that regulate migrating cell dynamics in the developing brain
Author	仲嶋, 一範(Nakajima, Kazunori) 田畑, 秀典(Tabata, Hidenori) 荒巻, 道彦(Aramaki, Michihiko) 野田, 万理子(Noda, Mariko) 小川, 雪乃(Ogawa, Yukino) 田中, 大介(Tanaka, Daisuke) 金谷, 繁明(Kanatani, Shigeaki)
Publisher	
Publication year	2015
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2014.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>発生期の脳皮質において移動する細胞の動態及びその制御機構を明らかにした。すなわち、まず抑制性ニューロンの移動経路を制御する機構を明らかにするとともに、その移動能が哺乳類への進化に伴って変化したこと、さらに脳皮質II~IV層には哺乳類特有の「場」が形成されており移動抑制性ニューロンの動態に影響を与えることなどを見出した。さらに、従来報告のない新規の細胞移動様式を複数発見した。また、動く脳皮質細胞が示す細胞間相互作用の特徴を、数理モデルと培養実験とを組み合わせることによって明らかにした。</p> <p>We have uncovered some novel dynamics and regulatory mechanisms of migrating cells in the developing cerebral cortex. First, we revealed the migratory profiles of inhibitory interneurons and their evolutionary change in the migratory ability. We found that the cellular environment in the neocortical layers II~IV has some features unique to mammals. Secondly, we discovered novel modes of cell migration in the developing cortex. Thirdly, we analyzed the cellular interaction among the moving cortical cells using both mathematical modeling and a cell culture system.</p>
Notes	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：22111004 研究分野：発生神経生物学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22111004seika

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.

平成 27 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

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：22111004

研究課題名（和文）動いて脳を作る細胞群の動態制御機構

研究課題名（英文）Mechanisms that regulate migrating cell dynamics in the developing brain

研究代表者

仲嶋 一範（NAKAJIMA, KAZUNORI）

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：90280734

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 141,800,000円

研究成果の概要（和文）：発生期の脳皮質において移動する細胞の動態及びその制御機構を明らかにした。すなわち、まず抑制性ニューロンの移動経路を制御する機構を明らかにするとともに、その移動能が哺乳類への進化に伴って変化したこと、さらに脳皮質II～IV層には哺乳類特有の「場」が形成されており移動抑制性ニューロンの動態に影響を与えることなどを見出した。さらに、従来報告のない新規の細胞移動様式を複数発見した。また、動く脳皮質細胞が示す細胞間相互作用の特徴を、数理モデルと培養実験とを組み合わせることによって明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We have uncovered some novel dynamics and regulatory mechanisms of migrating cells in the developing cerebral cortex. First, we revealed the migratory profiles of inhibitory interneurons and their evolutionary change in the migratory ability. We found that the cellular environment in the neocortical layers II-IV has some features unique to mammals. Secondly, we discovered novel modes of cell migration in the developing cortex. Thirdly, we analyzed the cellular interaction among the moving cortical cells using both mathematical modeling and a cell culture system.

研究分野：発生神経生物学

キーワード：細胞移動 脳皮質 発生分化

1. 研究開始当初の背景

脳のニューロン群は興奮性ニューロンと抑制性ニューロンとに分類することができ、両者がバランス良く配置され相互に適切に連絡することによって、機能的システムを構築している。大脳皮質については、興奮性ニューロンは主に皮質(外套)の脳室面近くで誕生し、脳表面に向かって放射状に移動するのに対し、抑制性ニューロンは腹側の基底核原基(ganglionic eminence, GE)で誕生し、脳表面に平行に移動して皮質に進入する。これら移動ニューロンは、目的地に向かってほぼ直線的に移動するわけではなく、興味深いことに一見無駄とも思われるような、確固とした方向性に欠ける動きを途中で見せるが、それでも最終的には目的地にたどり着くことができる。この移動経路は周囲の場との相互作用によって制御されると考えられるが、その詳細な細胞動態や経路選択の制御機構、意義等については未解明の部分が多かった。

2. 研究の目的

哺乳類の脳を構成するニューロン群は、その誕生部位と、実際に神経ネットワークを形成して機能する最終配置部位とが遠く離れているという特徴がある。すなわち、各々のニューロンは、前駆細胞(神経上皮)から誕生後、はるか彼方にある最終目的地に向かって「動く」必要がある。本研究では、「動く細胞」として主にマウス発生期の大脳皮質中を「動いている」ニューロン群に注目し、それら移動ニューロンが周囲の「場」といかなる相互作用をすることによって「秩序」ある動きを獲得し、正しい目標にたどり着くことができるのかを解明することを目指す。大脳皮質ニューロンの最終目的地に向けた移動開始方向・経路やその動態の決定・制御機構とその意義を、移動細胞内在的なマシナリーと細胞外の「場」との連携という視点で明らかにすることを目標とする。

3. 研究の方法

詳細は次項目で各実験の結果とともに記載するが、子宮内胎児脳電気穿孔法で遺伝子を導入したり、子宮内胎児脳への細胞移植や全大脳半球培養法などを用いて細胞分布を解析するなどの方法により、移動経路や移動中の細胞形態の変化、さらにその後の最終目的地などを明らかにした。また、マイクロアレイ、whole mount *in situ* hybridizationなどを駆使してその細胞動態を制御する分子基盤を見出した。さらに、細胞の凝集・選別を模倣できる数理モデルを構築し、生きた細胞を使った実験と比較しながらその動態の基盤にある細胞間相互作用の実態を明らかにした。

4. 研究成果

(1)大脳の尾側基底核原基(caudal ganglionic eminence, CGE)から尾側に向かう抑制性ニューロンの細胞移動経路である「尾側細胞移動経路 caudal migratory stream (CMS)」を構成する細胞成分を確実に把握するため、その発生起源を詳細に明らかにするための検討を行った。その結果、従来観察していた尾側基底核原基そのものだけではなく、視索前野(POa)の一部に由来し尾側基底核原基を通過してさらに尾側に向かう細胞成分が存在していることがわかった。そして、そのPOa由来のCMS移動細胞は、極めて限局した細かい経路をほぼ特異的に通って尾側に向かうことを観察した。そこで、この特定の経路を通過してから皮質に分布する意義や機構を調べるため、この経路を人為的に乱した場合の皮質への分布を調べた結果、皮質に進入するタイミングと分布する部位が変化することを見いだした。また、CGE、外側基底核原基(lateral ganglionic eminence, LGE)、POaの各々のマイクロアレイ解析をマウス胎生13.5日で行い、比較検討して、移動細胞側で「場」からの拘束を受容する細胞表面分子の候補を検索した。そこで得られた候補分子について、さらに胎生期マウス脳を用いた whole mount *in situ* hybridization で局在がCMSと似ている分子を同定した。さらにRNAiベクターを子宮内胎児脳電気穿孔法でPOa特異的に導入したり、全大脳半球培養法を用いて細胞分布を解析すること等により、この移動経路に与える影響を検討した。以上の一連の実験の結果、POaに由来するCMSの細胞はその後さらに背側に移動して大脳皮質全体に広く分布するか、腹側に向かって扁桃体に分布するかのいずれかであることがわかった。そのどちらに分布するかについては、特定の受容体の発現が適切に制御されることが重要である可能性を、全大脳半球培養法等を用いて見出した。すなわち、この分子機構は、CMSを移動する抑制性ニューロンの最終配置部位を決める上でスイッチのように働き、細胞がCMSから背側に向かうか腹側に向かうかがそのON/OFFによって制御されるという新しいメカニズムの存在が示唆された。そこでさらに *in vivo* での阻害実験、及び、上流因子の発現を阻害した状態で受容体を強制発現する等の実験を行い、仮説をサポートする結果が得られた(投稿中)。また、CGEに特異的に発現する分子を検索した結果、常染色体優性外側側頭葉てんかん(Autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy, ADLTE)の原因遺伝子である Leucine-rich glioma inactivated 1 (Lgi1)を見いだした。さらに、分泌タンパク質として報告されている

LGI1 タンパク質が、胎生期においては CGE 神経細胞特異的に核内に局在することを見だし、その核移行を担うシグナル配列を同定した。

(2) 大脳皮質の抑制性ニューロンは、大脳基底核原基から脳表面に平行に背側に向かって移動した後に皮質板へと進入するが、その際、鳥類や哺乳類においては終脳壁全体を移動していくのに対し、げっ歯類においては主に辺縁帯及び脳室下帯を移動していく。移植実験の結果から、この特異的な移動経路はげっ歯類における「場」の変化によることが示唆された。そこで、この「場」が霊長類においても存在するかを検討するため、マーマセットにおける抑制性ニューロンの移動経路を調べた。胎生80日及び91日のマーマセットで形態学的に解析したところ、げっ歯類と同様に辺縁帯及び脳室下帯を主に移動することを見いだした。以上より、抑制性ニューロンが好む特異的な移動経路の「場」は、霊長類においても保存されていることが示唆された。また、マウス、マーマセット、ニワトリ、スッポンの4種の基底核原基の細胞を子宮内マウス胎児の大脳基底核原基に移植してその後の挙動を調べる実験を行ったところ、マウス大脳新皮質のV/VI層にはすべての種由来の移動細胞が進入できるものの、大脳新皮質II~IV層にはほ乳類(マウス、マーマセット)の細胞しか進入できないことを見いだした。すなわち、ほ乳類に特徴的な構造と考えられている大脳新皮質II~IV層には、鳥類や爬虫類の移動抑制性ニューロンは進入できないことがわかった。以上の結果は、大脳新皮質のII~IV層にはほ乳類特有の「場」が形成されており、移動抑制性ニューロン側の変化と相俟って、機能的な新皮質という秩序構造が進化上成立した可能性を示唆する。

(3) 発生期大脳皮質内を特定の軌道をとらずにランダムに方向転換しながら移動する新しい細胞群を見出した。これらは、通常の細胞分裂部位である脳室帯や脳室下帯のみならず中間帯や皮質板内など、さまざまな部位で分裂しうる。そこでその移動速度や軌道等を定量的に解析した結果、従来知られている細胞移動様式のいずれとも大きく異なる全く新しい細胞移動様式であることがわかった。この移動様式をとる細胞のcharacterizationを行うため、スライス培養中にレーザーをあてて細胞を標識し、その後それを分散して培養し各種マーカーに対する抗体で染色するという実験を行った。その結果、この移動様式をとる細胞の系譜を明らかにすることができた。そこで現在、その特徴的な細胞動態がいかにして生じるのかを、

周囲の足場となる構造に注目して解析中である。

(4) 発生期海馬の錐体細胞は、大脳新皮質とは全く異なる移動様式をとることを発見した。すなわち、多数の突起を伸縮しながらジグザグと移動していくことを見出した。従来報告のない移動様式であったため、クライミング様式と命名して報告した。

(5) 放射状に移動するニューロンの移動終了部位である辺縁帯直下においては、移動を終えたニューロンが次々に集合して層構造を形成する。そこで、辺縁帯で分泌されるリーリンを異所的に発現させたところ、ニューロンが凝集することを見出した。実際に、辺縁帯直下では未成熟なニューロンが一時的に高密度で集積する領域が存在することを見出し、移動ニューロンがここを通過する際にインテグリンを介した経路が活性化されて使われることを見出した。さらにこのリーリンによる細胞凝集に関わる細胞間相互作用を理解するため、分散した細胞の再凝集培養、及びそれをシミュレートするための数理モデルを作成し、両者を比較しつつ細胞間相互作用の変化の実態を明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 52 件)

- 1) Kazuhiro Ishii, Taku Nagai, Yuki Hirota, Mariko Noda, Toshitaka Nabeshima, Kiyofumi Yamada, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima, *Reelin has a preventive effect on phencyclidine-induced cognitive and sensory-motor gating deficits.*, *Neurosci. Res.*, 査読有, in press., doi:10.1016/j.neures.2014.12.013
- 2) Kazunori Nakajima (4人中4番目), *Cellular dynamics of neuronal migration in the hippocampus.*, *Front. Neurosci.*, 査読有, 24 April, (2015), doi:10.3389/fnins.2015.00135
- 3) Sonja Rakić, Shigeaki Kanatani, David Hunt, Clare Faux, Anna Cariboni, Francesca Chiara, Shabana Khan, Olivia Wansbury, Beatrice Howard, Kazunori Nakajima, Margareta Nikolić, and John G. Parnavelas, *Cdk5 phosphorylation of ErbB4 is required for tangential migration of cortical interneurons.*, *Cereb. Cortex.*, 査読有, 25(4), 991-1003 (2015), doi:10.1093/cercor/bht290
- 4) Kazunori Nakajima* (9人中8番目), *Importance of Reelin C-terminal region in the development and maintenance of the postnatal cerebral cortex and its regulation by specific proteolysis.*, *J. Neurosci.*, 査読有, 35(11), 4776-4787 (2015), (*co-corresponding and last author), doi:10.1523/JNEUROSCI.4119-14.2015
- 5) Mai Yamakawa, Daisuke Ito, Takao Honda, Ken-ichiro Kubo, Mariko Noda, Kazunori Nakajima, and Norihiro Suzuki, *Characterization of the dipeptide repeat protein in the molecular pathogenesis of c9FTD/ALS.*, *Hum. Mol. Genet.*, 査読有, 24(6), 1630-1645 (2015), doi:10.1093/hmg/ddu576
- 6) Kazunori Nakajima (7人中7番目), *Reelin*

- receptors ApoER2 and VLDLR are expressed in distinct spatio-temporal patterns in developing mouse cerebral cortex., *J. Comp. Neurol.*, 査読有, 523(3), 463-478 (2015)., doi:10.1002/Cne.23691
- 7)Hidenori Tabata(8人中7番目), Morphological characterization of mammalian Timeless in the mouse brain development., *Neurosci. Res.*, 査読有, 92, 21-28(2015)., doi:10.1016/j.neures.2014.10.017.
- 8)Hidenori Tabata(10人中8番目), Role of an adaptor protein Lin-7B in brain development: possible involvement in autism spectrum disorders., *J. Neurochem.*, 査読有, 132(1), 61-69(2015)., doi: 10.1111/jnc.12943.
- 9)Hidenori Tabata, Diverse subtypes of astrocytes and their development during corticogenesis., *Front. Neurosci.*, 査読有, 9, 114(2015)., doi:10.3389/fnins.2015.00114.
- 10)Kazunori Nakajima(9人中8番目), Cdk5 and its substrates, Dcx and p27^{kip1}, regulate cytoplasmic dilation formation and nuclear elongation in migrating neurons., *Development*, 査読有, 141(18), 3540-3550(2014)., doi:10.1242/dev.111294
- 11)Katsutoshi Sekine, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima, How does Reelin control neuronal migration and layer formation in the developing mammalian neocortex?, *Neurosci. Res.*, 査読有, 86 (September), 50-58(2014)., doi:10.1016/J.Neures.2014.06.004
- 12)Kazunori Nakajima(16人中13番目), Time-lapse imaging of cell cycle dynamics during development in living cardiomyocyte., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 査読有, 72(July), 241-249(2014)., doi:10.1016/j.yjmcc.2014.03.020
- 13)Kazunori Nakajima(6人中6番目), Hippocampal pyramidal neurons switch from a multipolar migration mode to a novel "climbing" migration mode during development., *J. Neurosci.*, 査読有, 34(4), 1115-1126(2014)., doi:10.1523/JNEUROSCI.2254-13.2014.
- 14)Hidenori Tabata(12人中3番目), SIL1, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjogren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex., *EMBO Mol. Med.*, 査読有, 6(3), 414-429(2014)., doi:10.1002/emmm.201303069.
- 15)Hidenori Ito, Rika Morishita, Hidenori Tabata, and Koh-ichi Nagata, Roles of Rho small GTPases in the tangentially migrating neurons., *Histol. Histopathol.*, 査読有, 29(7), 871-879(2014)., http://www.hh.um.es/Abstracts/Vol_29/29_7/29_7_871.htm
- 16)Soumya Narayan, Kazunori Nakajima, and Akira Sawa, DISC1: a key lead in studying cortical development and associated brain disorders., *The Neuroscientist*, 査読有, 19(5), 451-464(2013)., doi:10.1177/1073858412470168
- 17)Kazunori Nakajima(22人中16番目), Taiji Adachi, Toshihiko Fujimori, Masahiro Ueda, Shigeo Hayashi, Kozo Kaibuchi, and Takaki Miyata, TAG-1-assisted progenitor elongation streamlines nuclear migration to optimize subapical crowding., *Nat. Neurosci.*, 査読有, 16(11), 1556-1566(2013)., doi:10.1038/nn.3525
- 18)Hidenori Tabata, Hachiva Tsuyoshi, Koh-ichi Nagata, Yasubumi Sakakibara, and Kazunori Nakajima, Screening for candidate genes involved in the production of mouse subventricular zone proliferative cells and an estimation of their changes in evolutionary pressure during primate evolution., *Front. Neuroanat.*, 査読有, Volume 7, Article 24(12 pages), (2013)., doi:10.3389/fnana.2013.00024
- 19) Mio Oshikawa, Kei Okada, Kazunori Nakajima, and Itsuki Ajioka, Cortical excitatory neurons become protected from cell division during neurogenesis in an Rb family-dependent manner., *Development*, 査読有, 140(11), 2310-2320(2013)., doi:10.1242/dev.095653
- 20)Yuko Gonda, William D. Andrews, Hidenori Tabata, Takashi Namba, John G. Parnavelas, Kazunori Nakajima, Shinichi Kohsaka, Carina Hanashima, and Shigeo Uchino, Robo1 regulates the migration and laminar distribution of upper-layer pyramidal neurons of the cerebral cortex., *Cereb. Cortex*, 査読有, 23(6), 1495-1508(2013)., doi:10.1093/cercor/bhs141.
- 21)Kazunori Nakajima(12人中9番目), Dab1-mediated colocalization of multi-adaptor protein CIN85 with Reelin receptors, ApoER2 and VLDLR, in neurons., *Genes to Cells*, 査読有, 18(5), 410-424(2013)., doi:10.1111/gtc.12045.
- 22)Mitsuaki Nishikimi, Koji Oishi, and Kazunori Nakajima., Axon guidance mechanisms for establishment of callosal connections., Special Issue: "Physiology and Plasticity of Interhemispheric Connections" *Neural Plast.*, 査読有, Volume 2013, Article ID 149060 (7 pages), (2013)., doi: 10.1155/2013/149060.
- 23)Kazunori Nakajima(11人中10番目), RP58 regulates the multipolar-bipolar transition of newborn neurons in the developing cerebral cortex., *Cell Reports*, 査読有, 3(2), 1-14(2013)., doi:10.1016/j.celrep.2013.01.012
- 24)Hidenori Tabata(9人中8番目), Biochemical and morphological characterization of A2BP1 in neuronal tissue., *J. Neurosci. Res.*, 査読有, 91(10), 1303-1311(2013)., doi:10.1002/jnr.23266.
- 25)Kazunori Nakajima(8人中8番目), Reelin in controls neuronal positioning by promoting cell-matrix adhesion via inside-out activation of integrin $\alpha 5 \beta 1$., *Neuron*, 査読有, 76(2), 353-369(2012)., doi:10.1016/j.neuron.2012.07.020.
- 26)Satoshi Yoshinaga, Takahiro Ohkubo, Shinji Sasaki, Mutsuo Nuriya, Yukino Ogawa, Masato Yasui, Hidenori Tabata, and Kazunori Nakajima, A phosphatidylinositol T1pids system, Lamellipodin and Ena/VASP regulate dynamic morphology of multipolar migrating cells in the developing cerebral cortex., *J. Neurosci.*, 査読有, 32(34), 11643-11656(2012)., doi:10.1523/JNEUROSCI.0738-12.2012.
- 27)Rokuya Nochi, Tomomasa Kato, Jun Kaneko, Yoshie Itou, Hiroshi Kuribayashi, Satoshi Fukuda, Yasushi Terazono, Ayumu Matani, Shigeaki Kanatani, Kazunori Nakajima, and Tatsuhiro Hisatsune, Involvement of mGluR5-signaling in activity-related proliferation of adult hippocampal neural stem cells., *Eur. J. Neurosci.*, 査読有, 36(3), 2273-2283(2012)., doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08128.x.
- 28)Sayaka Kusuzawa, Takao Honda, Yuko Fukata, Masaki Fukata, Shigeaki Kanatani, Daisuke H. Tanaka, and Kazunori Nakajima, Leucine-rich glioma inactivated 1 (LgIT), an epilepsy-related secreted protein, has

a nuclear localization signal and localizes both to the cytoplasm and nucleus of the caudal ganglionic eminence neurons., *Eur. J. Neurosci.*, 査読有, 36(3), 2284-2292(2012)., doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08129.x.

29) Daisuke H. Tanaka and Kazunori Nakajima, Migratory pathways of GABAergic interneurons when they enter the neocortex., *Eur. J. Neurosci.*, 査読有, 35(11), 1655-1660(2012)., doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08111.x.

30) Daisuke H. Tanaka and Kazunori Nakajima, GABAergic interneuron migration and the evolution of the neocortex., *Dev. Growth Differ.*, 査読有, 54(3), 366-372(2012)., doi:10.1111/j.1440-169X.2012.01351.x.

31) Hidenori Tabata, Satoshi Yoshinaga, and Kazunori Nakajima, Cytoarchitecture of mouse and human subventricular zone in developing cerebral neocortex., *Exp. Brain Res.*, 査読有, 216(2), 161-168(2012)., doi:10.1007/s00221-011-2933-3.

32) Mitsuaki Nishikimi, Koji Oishi, Hidenori Tabata, Kenichi Torii, and Kazunori Nakajima, Segregation and pathfinding of callosal axons through EphA3 signaling., *J. Neurosci.*, 査読有, 31(45), 16251-16260(2011)., (“This Week in The Journal” で紹介)., doi:10.1523/JNEUROSCI.3303-11.2011.

33) Daisuke H. Tanaka, Kazuya Toriumi, Ken-ichiro Kubo, Toshitaka Nabeshima, and Kazunori Nakajima, GABAergic precursor transplantation into the prefrontal cortex prevents phencyclidine-induced cognitive deficits., *J. Neurosci.*, 査読有, 31(40), 14116-14125(2011)., doi:10.1523/JNEUROSCI.2786-11.2011.

34) Itsuki Ajioka, Shizuko Ichinose, Kazunori Nakajima, and Hidehiro Mizusawa, Basement membrane-like matrix sponge for the three-dimensional proliferation culture of differentiated retinal horizontal interneurons., *Biomaterials*, 査読有, 32(25), 5765-5772(2011)., doi:10.1016/j.biomaterials.2011.04.062.

35) Kazunori Nakajima (8人中7番目), Laminal and areal expression of *Unc5d* and its role in cortical cell survival., *Cereb. Cortex*, 査読有, 21(8), 1925-1934(2011)., doi:10.1093/cercor/bhq265.

36) Yee Ping Yip, Guangdou Zhou, Ken-ichiro Kubo, Kazunori Nakajima, and Joseph W. Yip, Reelin inhibits migration of sympathetic preganglionic neurons in the spinal cord of the chick., *J. Comp. Neurol.*, 査読有, 519(10), 1970-1978(2011)., doi:10.1002/cne.22616.

37) Takao Honda, Kazuma Kobayashi, Katsuhiko Mikoshiba, and Kazunori Nakajima, Regulation of cortical neuron migration by the Reelin signaling pathway., *Neurochem. Res.*, 査読有, 36(7), 1270-1279(2011)., doi:10.1007/s11064-011-0407-4.

38) Katsutoshi Sekine, Takao Honda, Takeshi Kawauchi, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima, The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-dependent “inside-out” lamination in the neocortex., *J. Neurosci.*, 査読有, 31(25), 9426-9439(2011)., (cover illustration), doi:10.1523/JNEUROSCI.0650-11.2011.

39) Kenji Tomita, Ken-ichiro Kubo, Kazuhiro Ishii, and Kazunori Nakajima, Disrupted-in-Schizophrenia-1 (Disc1) is necessary for migration of the pyramidal neurons during mouse hippocampal

development., *Hum. Mol. Genet.*, 査読有, 20(14), 2834-2845(2011)., doi:10.1093/hmg/ddr194.

40) Mima Shikanai, Kazunori Nakajima, and Takeshi Kawauchi, N-Cadherin regulates radial glial fiber-dependent migration of cortical locomoting neurons., *Commun. Integr. Biol.*, 査読有, 4(3), 326-330(2011)., doi:10.4161/cib.4.3.14886.

41) Daisuke H. Tanaka, Ryo Oiwa, Erika Sasaki, and Kazunori Nakajima, Changes in cortical interneuron migration contribute to the evolution of the neocortex., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 査読有, 108(19), 8015-8020(2011)., doi:10.1073/pnas.1102153108.

42) Kazunori Nakajima (18人中15番目), DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex., *Nature*, 査読有, 473(7345), 92-96(2011)., doi:10.1038/nature09859.

43) Yuichi Tamura, Keisuke Matsumura, Motoaki Sano, Hidenori Tabata, Kensuke Kimura, Masaki Teda, Takahide Arai, Yohei Ohno, Hideaki Kanazawa, Shinsuke Yuasa, Ruri Kaneda, Shinji Makino, Kazunori Nakajima, Hideyuki Okano, and Keiichi Fukuda, Neural crest-derived stem cells migrate and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 査読有, 31(3), 582-589(2011)., doi:10.1161/ATVBAHA.110.214726.

44) Kazunobu Sawamoto, Yuki Hirota, Clara Alfaro-Cervello, Mario Soriano-Navarro, Xiaoping He, Yoshika Hayakawa-Yano, Masayuki Yamada, Keigo Hikishima, Hidenori Tabata, Akio Iwanami, Kazunori Nakajima, Yoshitaki Toyama, Toshio Ttoh, Arturo Alvarez-Buylla, Jose Manuel Garcia-Verdugo, and Hideyuki Okano, Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain., *J. Comp. Neurol.*, 査読有, 519(4), 690-713(2011)., doi:10.1002/cne.22543.

45) Kazunori Nakajima (9人中9番目), Migration defects by DISC1 knockdown in C57BL/6, 129X1/SvJ, and ICR strains via *in utero* gene transfer and virus-mediated RNAi., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, 400(4), 631-637(2010)., doi:10.1016/j.bbrc.2010.08.117.

46) Ken-ichiro Kubo, Takao Honda, Kenji Tomita, Katsutoshi Sekine, Kazuhiro Ishii, Asuka Uto, Kazuma Kobayashi, Hidenori Tabata, and Kazunori Nakajima, Ectopic Reelin induces neuronal aggregation with a normal birthdate-dependent “inside-out” alignment in the developing neocortex., *J. Neurosci.*, 査読有, 30(33), 10953-10966(2010)., (cover illustration) (“This Week in The Journal” で紹介)., doi:10.1523/JNEUROSCI.0486-10.2010.

[学会発表](計 154 件)

1) Kazunori Nakajima, “Control of the final destinations of GABAergic interneurons” (oral, invited), Symposium: “Cortical interneurons in development and disease” (Chair: John Parnavelas), IBRO (International Brain Research Organization) 9th World Congress, 2015年7月7-11日, Rio de Janeiro (Brazil)

2) Kazunori Nakajima, “Cell migration in the developing cerebral cortex” (oral, invited), EMBO Workshop: “Cortical

development in health and disease”, 2015年4月26-29日, Weizmann Institute of Science, Rehovot (Israel)

3) Kazunori Nakajima, “Neuronal migration and layer formation in the developing cerebral cortex” (oral, invited), Special Interest Subgroup: “Cellular and Molecular Mechanisms Involved in Migration and Polarization of Cortical Neurons During Development”, 2013 The American Society for Cell Biology (ASCB) Annual Meeting, 2013年12月14-18日, New Orleans Memorial Convention Center, New Orleans, LA (U.S.A.)

4) Kazunori Nakajima, “Keynote Lecture: Neuronal migration and layer formation in the developing cerebral neocortex” (invited, oral), Symposium “Cell migration and histogenesis” (organizer: Woong Sun), Annual Meeting of Korean Associations of Anatomists, 2012年10月17-20日, Buyeo (Korea)

5) Kazunori Nakajima, “Neuronal migration and layer formation in the developing cerebral cortex” (invited, oral), The 4th Biennial Symposium on Brain and Mind Research in the Asia-Pacific (APRU-BMAP 2012/FIRST 2012 Symposium) “Diseases and Evolution of the Brain and Mind”, 2012年8月29-31日, Mita Campus, Keio University, Tokyo

6) Kazunori Nakajima, “Layer formation in the developing cerebral cortex” (invited lecture), 2011年2月24日, Karolinska Institute, Stockholm (Sweden)

〔図書〕(計 7 件)

1) Katsutoshi Sekine, Hidenori Tabata, and Kazunori Nakajima, Amsterdam, Academic Press, Cell polarity and initiation of migration (Chapter 12)., *Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections* (J.L.R. Rubenstein, P. Rakic, ed.), 2013, 231-244

〔その他〕

1) アウトリーチ講演活動、サイエンス・カフェ (計 5 件)

仲嶋一範. “動く細胞たちが織りなす脳の形づくり”. 学校法人桐朋学園 桐朋中学・高等学校、国立、2013年11月19日

仲嶋一範. “記念講演：脳ができるときの神経細胞たちの振る舞い”. 「めんたるぷれい」全国指導者研修大会、ワイズ企画（知能教育教材出版）、東京、2013年8月6日

仲嶋一範. “進化の最高傑作” 大脳皮質の形づくり（高校1年生向け）. 栄光学園、鎌倉、2011年2月9日

仲嶋一範. 動く細胞たちが作る脳という細胞社会 - 正常とその“破綻” - （一般向け公開）. 栄光学園、鎌倉、2011年2月9日

2) テレビ出演での研究紹介 (計 2 件)

仲嶋一範. NHK ワールド TV: Science View 「The Leading Edge: Shape Shifting Neurons」2012年8月31日

仲嶋一範. NHK サイエンス ZERO 「シリーズ細胞の世界 見えた！神経細胞の变幻自在」2011年7月30日

3) 研究室公開による研究紹介 (計 2 件)

4) プレスリリース (計 5 件)

5) 雑誌、新聞、インターネット上での紹介 Nature、Newton、日刊工業新聞、週刊科学新聞、日経産業新聞、化学工業日報等、及びインターネット上の多くのサイトで紹介。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仲嶋 一範 (NAKAJIMA, Kazunori)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：90280734

(2) 研究分担者

田畑 秀典 (TABATA, Hidenori)
愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・神経制御学部・室長
研究者番号：80301761
(25-26 年度)

(3) 連携研究者

田畑 秀典 (TABATA, Hidenori)
慶應義塾大学・医学部・専任講師
研究者番号：80301761
(22-24 年度)

荒巻 道彦 (ARAMAKI, Michihiko)
慶應義塾大学・医学部・特任助教
研究者番号：20338099

野田 万理子 (NODA, Mariko)
慶應義塾大学・医学部・特任助教
研究者番号：50571311

小川 雪乃 (OGAWA, Yukino)
慶應義塾大学・医学部・特任助教
研究者番号：10624405

田中 大介 (TANAKA, Daisuke)
慶應義塾大学・医学部・特任助教
研究者番号：90456921

金谷 繁明 (KANATANI, Shigeaki)
慶應義塾大学・医学部・特任助教
研究者番号：50424180