



領域略称名：脳のパターン形成
領域番号：809

研究成果報告書

脳・神経系形成における誘導のメカニズムの解明

課題番号：10220101

平成10年度～平成16年度科学研究費補助金特定領域研究(1)

平成17年6月

領域代表者：仲村春和
東北大学生命科学研究科教授

はしがき

[脳のパターン形成研究]班は平成 10-15 年の 6 年にわたって、最新の分子生物学的手法、遺伝子改変のテクニックなどを駆使して、脊椎動物の脳・神経系の形態形成に焦点を当てて研究を行ってきた。本研究プロジェクトでは、特に（１）発生初期の神経としての分化の決定、（２）その後中枢神経内でのコンパートメントの形成、（３）コンパートメント内での位置特異性の決定、（４）神経回路の形成の機構についての各班員が分担して研究を行った。

ニワトリ胚で開発されたエレクトロポレーションによる遺伝子強制発現法がいろいろな動物にまで応用されるようになり、さらには siRNA と組み合わせたノックアウト法も確立されニワトリ胚の実験動物としての復権につながった。また本研究領域の計画研究者によるノックアウトマウス作成による解析、GFP 発現ゼブラフィッシュでの解析、さらにはケージ化合物による時期特異的遺伝子発現法などが開発され、発足当初では考えられないほどの研究の進展を見た。

平成 16 年 10 月にはその総まとめとして公開国際シンポジウムを開催した。シンポジウムには海外から Marion Wassef, Andrea Wizenmann, Elizabeth Grove 博士を招待し、国内講演者は本研究班の班員を中心とし、関連の研究者を加え、13 人の演者による発表が行われた。シンポジウムでは、脊椎動物脳のパターン形成に関して様々な視点からの講演と討論が行われ、これまでの各演者の成果を交換するとともに今後の研究の展開、共同研究の可能性についても意見が交換された。

I 研究組織

領域代表者：仲村春和（東北大学大学院生命科学研究科・教授）

計画研究代表者：

大隅典子：東北大学医学系研究科・教授（平成 10-15 年度）

岡本仁：理化学研究所・脳科学総合研究センター・グループディレクター
（平成 10-15 年度）

影山龍一郎：京都大学ウイルス研究所・教授（平成 10-15 年度）

笹井芳樹：理化学研究所・発生再生総合研究センター（平成 10-15 年度）

嶋村健児：熊本大学発生医学研究センター・教授（平成 10-15 年度）

武田洋幸：東京大学理学研究科・教授（平成 10-13 年度）

田中英明：熊本大学医学研究科・教授（平成 10-15 年度）

森憲作：東京大学医学研究科・教授（平成 10-13 年度）

山口正洋：東京大学医学研究科・講師（平成 14-15 年度）

弥益恭：埼玉大学理学部・助教授（平成 14-15 年度）

II 交付決定額(配分額)

金額単位：千円

	直接経費	間接経費	合計
平成10年度	103,300		103,300
平成11年度	125,600		125,600
平成12年度	61,200		61,200
平成13年度	100,700		100,700
平成14年度	79,000		79,000
平成15年度	79,000		79,000
平成16年度	1,500		1,500
総計			550,300

Ⅲ. 成果発表

1. 出版

実験医学増刊「脳・神経研究のフロンティア」仲村春和、村上富士夫編 (2002)

2. 主催シンポジウム・ワークショップ

25-26 Nov. 1999, 文部省特定領域研究B「脳のパターン形成」公開シンポジウム Brain Pattern Formation, Gonryo-Kaikan, Sendai

平成 12 年 10 月 28 日、特定領域研究「浅島班, 仲村班, 瀬原班」合同公開シンポジウム、東京大学大学院数理科学研究科大会議室

平成 14 年 1 月 9-10 日 特定領域研究「脳のパターン形成」、「脊椎動物の分節」

琉球大学医学部生化学第二講座合同ワークショップ「かたちづくりの原理をもとめて」沖縄コンベンションセンター

October 29th, 2004, Symposium on Vertebrate Brain Pattern Formation

32nd IDAC Symposium and Symposium of Brain Pattern Formation (MEXT)、IDAC Meeting Room (ポスター添付)

3. 主な発表論文

英文総説

Nakamura, H. (2001) Regionalisation and polarity formation of the optic tectum. **Prog. Neurobiol.**, 65, 473-488

Nakamura, H. (2001) Regionalisation of the optic tectum: Combination of the gene expression that defines the tectum. **Trends Neurosci.** 24, 32-39.

Nakamura, H., Funahashi, J. (2001) DNA introduction into chick embryos by in ovo electroporation. **Methods**, 24, 43-48.

Nakamura, H., Sugiyama, S. (2004) Polarity and laminar formation of the optic tectum in relation to retinal projection. **J. Neurobiol.**, 59, 48-56.

Nakamura, H., Katahira, T., Watanabe, Y., Funahashi, J. (2004) Gain- and loss-of-function in chick embryos by electroporation. **Mech Devel.** 121, 1137-1143

Osumi, N., Inoue, T.: Gene Transfer into Cultured Mammalian Embryos by Electroporation. **Methods** 24, 35-42, 2001

Takahashi, Y., Osumi, N., Patel, N.H.: Body patterning. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 98, 12338-12339, 2001

Inoue, T., Nakamura, S., Osumi, N. (2001) Current topics in comparative developmental biology of vertebrate brains. **Neurosc. Res.** 39, 371-376.

Okamoto, H., Hirate, Y., Ando, H. (2004) Systematic identification of factors in zebrafish regulating the early midbrain and cerebellar development by ordered differential display and caged mRNA technology. **Front Biosci.** 9:93-9.

Sasai, Y. (2000) Regulation of neural determination by evolutionally conserved signals: anti-BMP factors and what next? **Curr. Opin. in Neurobiol.** 11, 22-26

Sasai, Y. (1998) Identifying the missing links: genes that connect neural induction and primary neurogenesis in vertebrate embryos. **Neuron** 21, 455-458

Saga, Y., Takeda, H. (2001). The making of the somite: molecular events in vertebrate segmentation. **Nature Rev. Genet.** 2, 835-845

- Kageyama, R., Ohtsuka, T. (1999) The Notch-Hes pathway in mammalian neural development. **Cell Res.** **9**, 79-88.
- Hatakeyama, J. and Kageyama, R. (2002) Retrovirus-mediated gene transfer to retinal explants. **Methods** **28**, 387-395.
- Bessho, Y., Kageyama, R. (2003) Oscillations, clocks and segmentation. **Curr. Opin. Genet. Dev.** **13**, 379-384.
- Kageyama, R., Hirata, H., Hatakeyama, J. (2003) Retroviral vectors for gene delivery to dividing progenitor cells. In *Viral Vectors for Treating Diseases of the Nervous System* (Ed. D.S. Latchman). **Int. Rev. Neurobiol.** **55**, 123-147.
- Hatakeyama, J. and Kageyama, R. (2004) Retinal cell fate determination and bHLH factors. **Seminars Cell Dev. Biol.** **15**, 83-89.
- Mori, K., Nagao, H., and Yoshihara, Y. (1999) The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. **Science**, 286, 711-715.
- Mori, K., von Campenhausen, H., Yoshihara, Y. (2000) Zonal organization of the mammalian main and accessory olfactory systems. **Phil. Trans. R. Soc. Lond. B**, 355, 1801-1812.
- Yoshihara, Y., Nagao, H., Mori, K. (2001) Sniffing out odors with multiple dendrites. **Science**, 291, 835-837.
- Nagao H., Yamaguchi, M., Takahashi, Y. K., Mori, K. (2002) Grouping and representation of odorant receptors in domains of the olfactory bulb sensory map. **Microscopy Res. Tech.** **58**, 168-175.
- Mori, K. (2003) Grouping of odorant receptors: odour maps in the mammalian olfactory bulb. **Biochem. Soc. Trans.**, 31, 134-136.

英文原著論文

仲村春和

- Funahashi, J., Okafuji, T., Ohuchi, H., Noji, S., Tanaka, H., Nakamura, H. (1999) Pax-5 regulates mid hindbrain organizer's activity through an interaction with Fgf8. **Dev. Growth Differ.**, 41, 59-72.
- Araki, I., Nakamura, H. (1999) Engrailed defines the position of dorsal di-mesencephalic boundary by repressing diencephalic fate. **Development** 126, 5127-5135.
- Matsunaga, E., Araki, I., Nakamura, H. (2000) Pax6 defines the di-mesencephalic boundary by repressing En1 and Pax2. **Development**, 127, 2357-2365.
- Sugiyama, S., Funahashi, J., Nakamura, H. (2000) Antagonizing activity of chick Grg4 against tectum-organizing activity. **Dev. Biol.** 221, 168-180.
- Koshiba-Takeuchi, K., Takeuchi, J. K., Matsumoto, K., Momose, T., Uno, K., Hoepker, V., Ogura, K., Takahashi, N., Nakamura, H., Yasuda, K., Ogura, T. (2000) Tbx5 and the retinotectum projection. **Science**, 287, 134-137.
- Watanabe, Y., Nakamura, H. (2000) Control of chick tectum territory along dorsoventral axis by sonic hedgehog. **Development**, 127, 1131-1140.
- Sato, T., Araki, I., Nakamura, H. (2001) Inductive signal and tissue responsiveness to define the tectum and the cerebellum. **Development**, 128: 2461-2469.
- Matsunaga, E., Araki, I., Nakamura, H. (2001) Role of Pax3/7 in the tectum regionalization. **Development**, 128, 4069-4077.
- Ye, W., Bouchard, M., Stone, D., Liu, X., Vella, F., Lee, J., Nakamura, H., Ang, S. L., Busslinger, M., Rosenthal, A. (2001) Distinct regulators control the expression of the mid-hindbrain organizer signal FGF8. **Nature Neurosci.** **4**, 1175-1181.
- Matsunaga, E., Katahira, T., Nakamura, H. (2002) Role of Lmx1b and Wnt1 in mesencephalon and metencephalon development. **Development**. 129: 5269-5277
- Sugiyama, S., Nakamura, H. (2003) The role of Grg4 in tectal laminar formation.

Development, 130, 451-462

Watanabe, Y., Toyoda, R., Nakamura, H. (2004): Navigation of Trochlear axons along the midbrain-hindbrain boundary to neuropilin-2. **Development**, 131, 681-692.

Sato, T., Nakamura, H. (2004) The Fgf8 signal causes cerebellar differentiation by activating Ras-ERK signaling pathway. **Development** 131, 4275-4285.

大隅典子

Inoue, T., Nakamura, S., Osumi, N. (2000) Fate mapping of the mouse prosencephalic neural plate. **Dev. Biol.** 219, 373-383.

Nagase, T., Shimoda, Y., Sanai, Y., Nakamura, S., Harii, K., Osumi, N. (2000) Differential Expression of Two Glucuronyltransferases Synthesizing HNK-1 carbohydrate epitope in the sublineages of the rat myogenic progenitors. **Mech Devel** 98, 145-149.

Inoue, T., Tanaka, T., Takeichi, M., Chisaka, O., Nakamura, S., Osumi, N. (2001) The role of cadherins in maintaining the compartment boundary between the cortex and striatum during development. **Development** 128, 561-569.

Takahashi, M. & Osumi, N.: Pax6 regulates specification of ventral neuron subtypes in the hindbrain by establishing progenitor domains. **Development** 129, 1327-1338, 2002

Nomura, T., Osumi, N. (2004) Misrouting of mitral cells in *Pax6/Small eye* rat telencephalon. **Development** 131, 787-796.

岡本仁

Mieda, M., Kikuchi, Y., Hirate, Y., Aoki, M., Okamoto, H. (1999) Compartmentalized expression of zebrafish *ten-m3* and *ten-m4*, homologues of the *Drosophila ten^m/odd Oz* gene, in the central nervous system. **Mech. Devel.** 67: 223-227.

Higashijima, S., Hotta, Y., Okamoto, H. (2000) Visualization of cranial motor neurons in live transgenic zebrafish expressing GFP under the control of the Islet-1 promoter/enhancer. **J. Neurosci.** 20: 206-218.

Masai, I., Okamoto, H., Wilson, S. W. (2000) Midline signals regulate retinal neurogenesis in zebrafish. **Neuron**, 27:251-263.

Yeo, S.-Y., Little, M. H., Yamada, T., Miyashita, T., Halloran M. C, Kuwada, J. Y., Huh T.-L., Okamoto, H. (2001) Overexpression of a Slit Homologue Impairs Convergent Extension of the Mesoderm and Causes Cyclopia in Embryonic Zebrafish. **Dev. Biol.** 230:1-17.

Segawa H., Miyashita T., Hirate Y., Higashijima S., Chino N., Uyemura K., Kikuchi Y., Okamoto H. (2001) Functional repression of Islet-2 by disruption of the heteromeric complex with Ldb impairs peripheral axonal outgrowth by the primary sensory and motor neurons in embryonic zebrafish. **Neuron** 30: 423-436.

Mizuno T., Kawasaki M., Nakahira M., Kagamiyama H., Kikuchi Y., Okamoto H., Mori K., Yoshihara Y. (2001) Molecular diversity in zebrafish ncam family: three members with different vase usage and distinct localization. **Mol Cell Neurosci.** 18:119-130.

Ando, H., Furuta, T., Tsien, R. Y., Okamoto, H. (2001) Photo-mediated gene activation using caged RNA/DNA in zebrafish embryos. **Nature Genet**, 28: 317 – 325.

Masai I, Lele Z, Yamaguchi M, Komori A, Nakata A, Nishiwaki Y, Wada H, Tanaka H, Nojima Y, Hammerschmidt M, Wilson SW, Okamoto H. (2003) N-cadherin mediates retinal lamination, maintenance of forebrain compartments and patterning of retinal neurites. **Development** 130(11):2479-2494.

Miyashita, T., Yeo, S.Y., Hirate, Y., Segawa, H., Wada, H., Little, M.H., Yamada, T., Takahashi, N., Okamoto, H. (2004) PlexinA4 is necessary as a downstream target of Islet2 to mediate Slit signaling for promotion of sensory axon branching. **Development.** 131,

影山龍一郎

- Tsuda, H., Takebayashi, K., Nakanishi, S., Kageyama, R. (1998) Structure and promoter analysis of *Math3* gene, a mouse homolog of *Drosophila* proneural gene *atonal*: neural-specific expression by dual promoter elements. **J. Biol. Chem.** **273**, 6327-6333.
- Ohtsuka, T., Ishibashi, M., Gradwohl, G., Nakanishi, S., Guillemot, F., Kageyama, R. (1999) *Hes1* and *Hes5* as Notch effectors in mammalian neuronal differentiation. **EMBO J.** **18**, 2196-2207.
- Tomita, K., Hattori, M., Nakamura, E., Nakanishi, S., Minato, N., Kageyama, R. (1999) The bHLH gene *Hes1* is essential for expansion of early T cell precursors. **Genes Dev.** **13**, 1203-1210
- Jensen, J., Pedersen, E.E., Galante, P., Hald, J., Heller, R.S., Ishibashi, M., Kageyama, R., Guillemot, F. Serup, P., Madsen, O.D. (2000) Control of endodermal endocrine development by HES-1. **Nature Genet.** **24**, 36-44.
- Bae, S.-K., Bessho, Y., Hojo, M., and Kageyama, R. (2000) The bHLH gene *Hes6*, an inhibitor of *Hes1*, promotes neuronal differentiation. **Development** **127**, 2933-2943.
- Hojo, M., Ohtsuka, T., Hashimoto, N., Gradwohl, G., Guillemot, F., Kageyama, R. (2000) Glial cell fate specification modulated by the bHLH gene *Hes5* in mouse retina. **Development** **127**, 2515-2522.
- Hirata, H., Ohtsuka, T., Bessho, Y., Kageyama, R. (2000) Generation of structurally and functionally distinct factors from the bHLH gene *Hes3* by alternative first exons. **J. Biol. Chem.** **275**, 19083-19089
- Tomita, K., Moriyoshi, K., Nakanishi, S., Guillemot, F., Kageyama, R. (2000) Mammalian *achaete-scute* and *atonal* homologs regulate neuronal versus glial fate determination in the central nervous system. **EMBO J.** **19**, 5460-5472.
- Satow, T., Bae, S.-K., Inoue, T., Inoue, C., Bessho, Y., Hashimoto, N., Kageyama, R. (2001) The bHLH gene *hesr2* promotes gliogenesis in mouse retina. **J. Neurosci.** **21**, 1265-1273.
- Hatakeyama, J., Tomita, K., Inoue, T., Kageyama, R. (2001) Roles of homeobox and bHLH genes in specification of a retinal cell type. **Development** **128**, 1313-1322
- Ohtsuka, T., Sakamoto, M., Guillemot, F., Kageyama, R. (2001) Roles of Notch signaling in expansion of neural stem cells of the developing brain. **J. Biol. Chem.** **276**, 30467-30474.
- Hirata, H., Tomita, K., Bessho, Y., Kageyama, R. (2001) *Hes1* and *Hes3* regulate maintenance of the isthmus organizer and development of the mid/hindbrain. **EMBO J.** **20**, 4454-4466.
- Bessho, Y., Sakata, R., Komatsu, S., Shiota, K., Yamada, S., Kageyama, R. (2001) Dynamic expression and essential functions of *Hes7* in somite segmentation. **Genes Dev.** **15**, 2642-2647
- Haruta, M., Kosaka, M., Kanegae, Y., Saito, I., Inoue, T., Kageyama, R., Nishida, A., Honda, Y., Takahashi, M. (2001) Induction of photoreceptor-specific phenotypes in adult mammalian iris tissue. **Nature Neurosci.** **4**, 1163-1164.
- Hirata, H., Yoshiura, S., Ohtsuka, T., Bessho, Y., Harada, T., Yoshikawa, K., Kageyama, R. (2002) Oscillatory expression of the bHLH factor *Hes1* regulated by a negative feedback loop. **Science** **298**, 840-843.
- Bessho, Y., Hirata, H., Masamizu, Y., Kageyama, R. (2003) Periodic repression by the bHLH factor *Hes7* is an essential mechanism for the somite segmentation clock. **Genes Dev.** **17**, 1451-1456.
- Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Bessho, Y., Kageyama, R. (2003) The bHLH genes *Hesr1/Hes1* and *Hesr2/Hes2* regulate maintenance of neural precursor cells in the brain. **J. Biol. Chem.** **278**, 44808-44815.
- Sumazaki, R., Shiojiri, N., Isoyama, S., Masu, M., Masu, K., Osawa, M., Nakauchi, H.,

- Kageyama, R., Matsui, A. (2004) Conversion of biliary system to pancreatic tissue in *Hes1*-deficient mice. **Nature Genet.** **36**, 83-87.
- Miyoshi, G., Bessho, Y., Yamada, S., Kageyama, R. (2004) Identification of a novel bHLH gene, *Heslike*, and its role in GABAergic neurogenesis. **J. Neurosci.** **24**, 3672-3682.
- Hirata, H., Bessho, Y., Masamizu, Y., Yamada, S., Lewis, J., Kageyama, R. (2004) Instability of *Hes7* protein is critical for the somite segmentation clock. **Nature Genet.** **36**, 750-754.
- Hatakeyama, J., Bessho, Y., Katoh, K., Ookawara, S., Fujioka, M., Guillemot, F., Kageyama, R. (2004) *Hes* genes regulate size, shape and histogenesis of the nervous system by control of the timing of neural stem cell differentiation. **Development**, 134, 5539-5550

笹井芳樹

- Mizuseki, K., Kishi, M., Shiota, K., Nakanishi, S. Sasai, Y. (1998) Sox-D is an essential mediator for induction of anterior neural tissues in *Xenopus* embryos. **Neuron** **21**, 77-85.
- Mizuseki, K., Kishi, M., Matsui, M., Nakanishi, S., Sasai, Y. (1998) *Xenopus* Zic-related-1 and Sox-2, two factors induced by Chordin, have distinct activities in the initiation of neural induction. **Development** **125**, 579-587.
- Onai, T., Sasai, N., Matsui, M., Sasai, Y. (2004) Anterior Neuroectodermal Specification by the Sal-Class Zinc-Finger Factor *Xenopus* XsalF: An Essential Regulator of Anterior-Specific Transcription of *GSK3 β* and *Tcf3* **Dev. Cell** **7**, 95-106
- Sasai, N., Nakazawa, Y., Haraguchi, T., Sasai, Y. (2004) The Neurotrophin Receptor-related Protein PNTR is Essential for Convergent Extension Movements **Nature Cell Biol.** **6**, 741-748.
- Kawasaki, H., Mizuseki, K., Nishikawa, S., Kaneko, S., Kuwana, Y., Nakanishi, S., Nishikawa, S.-I., Sasai, Y. (2000) Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by Stromal Cell-Derived Inducing Activity. **Neuron** **28**, 31-40.
- Matsui, M., Mizuseki, K., Nakatani, J., Nakanishi, S., Sasai, Y. (2000) *Xenopus* Kielin: A novel patterning factor containing multiple Chd-type repeats secreted from the embryonic midline. **PNAS** **97**, 5291-5296
- Kishi, M., Mizuseki, K., Sasai, N., Yamazaki, H., Shiota, K., Nakanishi, S., Sasai, Y. (2000) Requirement of *Sox2*-mediated Signaling for Differentiation of Early *Xenopus* Neuroectoderm. **Development** **127**, 791-800
- Sasai, N., Mizuseki, K. Sasai, Y. (2001) Requirement of FoxD3-class Signaling for Neural Crest Determination in *Xenopus*. **Development** **128**, 2525-2536
- Tsuda, H., Sasai, N., Matsuo-Takasaki, M., Sakuragi, M., Murakami, Y., Sasai, Y. (2002) Dorsalization of the Neural Tube by *Xenopus* Tiarin, a Novel Patterning factor Secreted by the Flanking Non-Neural Head Ectoderm. **Neuron** **33**, 515-528.
- Mizuseki, K., Sakamoto, T., Watanabe, K., Muguruma, K., Ikeya, M., Nishiyama, A., Arakawa, A., Suemori, H., Nakatsuji, N., Kawasaki, H., Murakami, F., Sasai, Y. (2003) Generation of Neural Crest-Derived PNS Neurons and Floor Plate Cells from Mouse and Primate ES Cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **100**, 5828-5833
- Tada, M., Morizane, A., Kimura, H., Kawasaki, H., Ainscough, J.F.X., Sasai, Y., Nakatsuji, N. and Tada, T. (2003) Pluripotency of reprogrammed somatic genomes in ES hybrid cells. **Dev. Dyn.** **227**, 504-510

嶋村健児

- Ye, W., Shimamura, K., Rubenstein, J. L. R., Hynes, M. A., Rosenthal, A. (1998) FGF and Shh signals control dopaminergic and serotonergic cell fate in the anterior neural plate. **Cell** **93**, 755-766.
- Mizuguchi, R., Sugimori, M., Takebayashi, H., Kosako, H., Nagao, M., Yoshida, S., Nabeshima, Y., Shimamura, K., Nakafuku, M. (2001) Combinatorial roles of Olg2 and Neurogenin2 in the coordinated induction of pan-neuronal and subtype-specific properties of motoneurons. **Neuron** **31**, 759-773.
- Kobayashi, D., Kobayashi, M., Matsumoto, K., Ogura, T., Nakafuku, M., Shimamura, K. (2002) Early subdivisions in the neural plate define distinct competence for inductive signals. **Development** **129**, 83-93.
- Hashimoto-Torii, K., Motoyama, J., Hui, C.C., Kuroiwa, A., Nakafuku, M., Shimamura, K. (2003) Differential activities of Sonic hedgehog mediated by Gli transcription factors define distinct neuronal subtypes in the dorsal thalamus. **Mech. Devel.** **120**, 1097-1111.

武田洋幸

- Sawada, A., Fritz, A., Jiang, Y.-J., Yamamoto, A., Yamasu, K., Kuroiwa, A., Saga, Y., Takeda, H. (2000). Zebrafish *Mesp* family genes, *mesp-a* and *mesp-b* are segmentally expressed in the presomitic mesoderm, and *Mesp-b* confers the anterior identity to the developing somites. **Development** **128**: 1691-1702.
- Sakaguchi, T., Kuroiwa, A., Takeda, H. (2001). Expression of zebrafish *btg-b*, an anti-proliferative cofactor, during early embryogenesis. **Mech. Devel.** **104**: 113-115.
- Sakaguchi, T., Kuroiwa, A., Takeda, H. (2001). A novel sox gene, *226D7*, acts downstream of Nodal signaling to specify endoderm precursors in zebrafish. **Mech. Devel.** **107**: 25-38.
- Shinya, M., Koshida, S., Sawada, A., Kuroiwa, A., Takeda, H. (2001). Fgf signalling through MAPK cascade is required for development of the subpallial telencephalon in zebrafish embryos. **Development** **128**: 4153-4154.
- Sawada, A., Shinya, M., Jiang, Y.-J., Kawakami, A., Kuroiwa, A., Takeda, H. (2001). Fgf/MAPK signalling is a crucial positional cue in somite boundary formation. **Development** **128**: 4873-4880.
- Koshida, S., Shinya, M., Nikaido, M., Ueno, N., Shulte-Merker, S., Kuroiwa, A., Takeda, H. (2002). Inhibition of BMP activity by the FGF signal promotes posterior neural development in zebrafish. **Dev. Biol.** **244**: 9-20.
- Sekimizu, K., Nishioka, N., Sasaki, H., Takeda, H., Karlstrom, R., Kawakami, A. (2004) The zebrafish *iguana* locus encodes *Dzip1*, a novel zinc finger protein required for proper regulation of hedgehog signaling. **Development** **131**, 2521-32.

田中英明

- Hornberger, M.R., Duting, D., Ciossek, T., Yamada, T., Handwerker, C., Lang, S., Weth, F., Huf, J., Webel, R., Logan, C., Tanaka, H., Drescher, U. (1999). Modulation of EphA receptor function by coexpressed EphrinA ligands on retinal ganglion cell axons. **Neuron** **22**, 731-742.
- Yamada T, Okafuji T, Ohta K, Handwerker C, Drescher U., Tanaka H. (2001). Analysis of ephrin-A2 in the chick retinotectal projection using a function-blocking monoclonal antibody. **J. Neurobiol.** **47**, 245-254.
- Mu, H., Ohta, K., Kuriyama, S., Shimada, N., Tanihara, H., Yasuda, K., Tanaka, H. (2003). Equarin, a novel soluble molecule expressed with polarity at chick embryonic lens equator, is involved in eye formation. **Mech. Devel.** **120**, 143-155.
- Ohta, K., Lupo, G., Kuriyama, S., Keynes, R., Holt, C.E., Harris, W.A., Tanaka, H. Ohnuma, S.

(2004). Tsukushi functions as a novel organizer inducer by inhibition of BMP activity in cooperation with chordin. **Dev. Cell**, 1, 1-11.

森憲作・山口正洋

Yoshihara, Y., Mizuno, T., Nakahira, M., Kawasaki, M., Watanabe, Y., Kagamiyama, H., Jishage, K., Ueda, O., Suzuki, H., Tabuchi, K., Sawamoto, K., Okano, H., Noda, T., Mori, K. (1999) A genetic approach to visualization of multi-synaptic neuronal pathways using plant lectin transgens. **Neuron**, 22, 33-41.

Kashiwadani, H., Sasaki, Y., Uchida, N., Mori, K. (1999) Synchronized oscillatory discharges of mitral/tufted cells with different molecular receptive ranges in the rabbit olfactory bulb. **J. Neurophysiol.**, 82, 1786-1792.

von Campenhausen, H., Mori, K. (2000) Convergence of segregated pheromonal pathways from the accessory olfactory bulb to the cortex. **Eur. J. Neurosci.**, 12, 33-46.

Yamaguchi, M., Saito, H., Suzuki, M., Mori, K. (2000) Visualization of neurogenesis in the central nervous system using nestin promoter-GFP transgenic mice. **NeuroReport**, 11, 1991-1996.

Uchida, N., Takahashi, Y. K., Tanifuji, M., Mori, K. (2000) Odor maps in the mammalian olfactory bulb: domain organization and odorant structural features. **Nature Neurosci.**, 3, 1035-1043.

Sawamoto, K., Nakao, N., Kakishita, K., Ogawa, Y., Toyama, Y., Yamamoto, A., Yamaguchi, M., Mori, K., Goldman S. A., Itakura, T., Okano, H. (2001) Generation of dopaminergic neurons in the adult brain from mesencephalic precursor cells labeled with a nestin-GFP transgene. **J. Neurosci.**, 21, 3895-3903.

Inaki, K., Takahashi, Y. K., Nagayama, S., Mori, K. (2002) Molecular-feature domains with posterodorsal-anteroventral polarity in the symmetrical sensory maps of the mouse olfactory bulb. mapping of odourant-induced Zif268 expression. **Eur. J. Neurosci.**, 15, 1563-1574.

Kempermann, G., Gast, D., Kronenberg, G., Yamaguchi, M., Gage, F.H. (2002) Early determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice. **Development**, 130, 391-399

Fukuda, S., Kato, F., Tozuka, Y., Yamaguchi, M., Miyamoto, Y., Hisatsune, T. (2003) Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus. **J. Neurosci.**, 23, 9357-9366.

Fukuda, S., Kato, F., Tozuka, Y., Yamaguchi, M., Miyamoto, Y., Hisatsune, T. (2003) Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus. **J. Neurosci.**, 23, 9357-9366.

弥益恭

Tonou-Fujimori, N., Takahashi, M., Onodera, H., Kikuta, H., Koshida, S., Takeda, H., Yamasu, K. (2002) Expression of the FGF receptor 2 gene (*fgfr2*) during embryogenesis in the zebrafish *Danio rerio*. **Mech. Dev.** 119, Suppl 1, S173-178 (2002)

Kikuta, H., Kanai, M., Ito, Y., Yamasu, K. (2003) *gbx2* homeobox gene is required for the maintenance of the isthmus region in the zebrafish embryonic brain. **Dev. Dyn.** 228, 433-450.

IV. 研究領域の概要

脊椎動物の脳・神経系は複雑な構造と神経回路を持つ高度に特殊化した組織であるが、1個の受精卵から細胞増殖および細胞間・組織間の相互作用の連続というダイナミックな過程の結果形成される。近年発生過程における相互作用を担う分子の実体が明らかにされつつあり、しかもこれら形態形成に関わる分子は動物界を通じてかなり共通であることがわかってきている。発足当時、アプローチの難しかった脊椎動物の中枢神経系形成のメカニズムに焦点を当てて研究をする機運が高まっており、各国の研究者がしのぎを削っていた。本研究領域は対象を脊椎動物の脳・神経系の形態形成に焦点を当て、その形成のための誘導（相互作用）の分子機構を明らかにするための研究プロジェクトとして発足した。ルーチンの手法になっている標的遺伝子破壊、および自然発生突然変異動物を用いた loss of function による遺伝子機能の解析、ゼブラフィッシュやゼノパスの受精卵への mRNA の注入、さらに本研究領域の担当者らによって開発されこれも現在ではルーチンの手法になっている in ovo エレクトロポレーションによる遺伝子の gain of function により、脳の形態形成のメカニズムを総合的に解析してきた。さらに、研究期間内に開発された新しい手法により、ゼブラフィッシュで特定の領域で特定の発生段階での遺伝子の強制発現が可能になり、特定の神経を GFP でラベルすることにより神経回路形成の解析等に応用された。

領域申請時に（1）発生初期の神経としての分化の決定、（2）その後中枢神経内での領域の形成、（3）領域内での位置特異性の決定、（4）神経回路の形成の機構の解明を行い、脊椎動物の中枢神経系の発生・分化のメカニズム解明のためのブレイクスルーを目指すと記しているが、以下に述べるように本領域はこれら目標に果敢に挑戦し、大きな成果をあげたものと思っている。

V. 研究領域の研究組織と各研究項目の連携状況

仲村春和：視蓋の誘導・位置特異性決定の分子機構

大隅典子：領域特異的な神経細胞分化および軸索誘導に対する Pax-6 遺伝子の役割

岡本仁：中脳小脳形成を支配する相互誘導作用

影山龍一郎：哺乳動物の神経分化を制御する細胞内分子機構

笹井芳樹：初期神経板パターン形成における領域間相互作用の分子機構

嶋村健児：脊椎動物の前脳における領域特異性決定機構の解明

武田洋幸：脊椎動物中枢神経系における前後軸・背腹軸の成立機構（平 10-13 年度）

田中英明：運動ニューロンの identity を反映する分子群探索

森憲作：嗅球の誘導の分子機構（平 10-13 年度）

弥益恭：脊椎動物中枢神経系における前後軸・背腹軸の成立機構（平 14-15 年度）

山口正洋：嗅球の誘導の分子機構（平 14-15 年度）

本研究領域は9つの研究グループより構成されており、笹井、武田（弥益）らにより神経誘導及び神経の初期パターン形成の研究を行い、その後の領域形成を大隅、嶋村、仲村、岡本らが受け持つ。嶋村、大隅が前脳、仲村、岡本が中脳・後脳の領域形成の研究を行う。

また、影山が特に HES 遺伝子を中心として神経分化の研究を行い、田中は運動神経のアイデンティティの形成及び神経回路形成を研究する。森（山口）は嗅球の領域形成と回路形成の研究を担当した。一連の研究により、脊椎動物の中樞神経系の形態形成を総括的に理解しようとするものである。

各研究班は有機的に連携して研究を行った。仲村らの開発した **electroporation** 法による遺伝子の強制発現系は大隅、影山がマウス胚用に、嶋村がごく初期のニワトリ胚用に改良して効果をあげている、笹井も新しく同定した分子の機能解析にエレクトロポレーションを導入している。岡本がゼブラフィッシュで単離した **Canpy** 遺伝子について、そのニワトリホモログを単離し、比較発生学的研究が進行中である。弥益は **Fgf** シグナルを中心に研究を行っているので、仲村等との連携はスムーズに行われている。山口は森の研究を踏襲し、各グループとの連携を保ちつつ研究を進展させた。各研究グループの間で抗体、プローブの交換等は頻繁に行われており、田中も仲村と共同でこの方法による論文を発表した。笹井、武田はどちらも無羊膜初期胚を扱っているということから、また仲村、岡本は研究対象が近いことから、特に情報交換を密にしている。岡本と森、総括班員岡野と森、と岡野の共同研究も論文として公表された。

VI. 研究領域の設定目的及びその達成度

領域の設定目的としては（１）初期神経発生におけるパターン形成、（２）その後中樞神経内での領域の形成、（３）領域内での位置特異性の決定とそれに基づく神経分化、（４）神経回路の形成の機構の解明を行う。また領域のタイトルにもなっている誘導についての理解を深めることが大きな目的である。

次の主な研究成果で述べるように各設定目的をおおむね達成した。6年前には予想できなかったような成果が上がったと思われる。位置特異性と神経分化という目的は全体としてはほぼ目的を達成している。しかし、運動神経のサブタイプの決定機構に関しては大きな成果は見られなかった。ただ、その戦略の過程で得られた分子が初期発生で重要な働きをしていることが示唆され、注目を浴びるに至っている。

VII. 主な研究成果

1) 初期神経発生

神経誘導に関しては笹井が精力的な研究を展開した。神経誘導のごく初期から神経板に発現している Sox2 の解析から、Sox2 は神経分化に関する permissive な役割を果たし、in vivo における神経板領域を決定する外胚葉パターン形成に寄与していることを示した。また笹井はシグナルペプチドセレクション法により Chordin とホモロジーを有している Kielin 遺伝子を単離した。Kielin は脊索と底板に発現し、神経誘導因子 Chordin や nodal-related 4 などで制御されている。中胚葉に作用すると背側中胚葉（筋や脊索）を分化誘導する。笹井はまた幹細胞からの神経細胞の分化に焦点を当てて研究を行った。胚

性幹細胞 (ES cell) を、ストローマ細胞をフィーダー細胞として培養することにより、ドパミン作動性のニューロンに分化させることに成功した。これはパーキンソン病の治療の観点からも非常に注目されている。

武田と弥益はゼブラフィッシュのミュータントの解析を行った。オーガナイザーを欠き、神経誘導因子 *chordin* の発現もみられない腹側化ゼブラフィッシュでも後方神経マーカー *hoxa-1* が発現していることから organizer やそこから分泌される因子に依存しない後方神経誘導機構が存在することが示唆された。このことから、Fgf3 が後方神経誘導に関わっていること、Fgf3 が標的細胞内で BMP シグナルを遮断することを明らかにした。これらの結果より神経誘導 (BMP シグナルの阻害) には2つの経路が存在することが示唆された。一つは、オーガナイザー因子で細胞外で BMP と結合する。もう一つは、後方神経誘導に関与する背側の胚盤周縁からの Fgf で、標的細胞内で BMP シグナルと拮抗する。この後方神経誘導に関わっている遺伝子として、弥益と武田により Fgf3 が同定された。

2) 中枢神経の領域形成

前脳領域

神経誘導の後、神経管各領域の特殊化、すなわち脳の領域化が生じる。**嶋村**は、ホメオボックス型の転写因子 *Irx3* が、プロソメア 2 から中脳にかけて発現することに注目し、*Irx3* の強制発現を行い、*Irx3* は Fgf8 シグナルに対して *En* を誘導するというシグナル応答に関係しているということを明らかにした。

大隅は前脳領域形成における細胞系譜的解析を行った。全胚培養下で神経上皮細胞の標識と追跡を行うことにより、マウス胚における前脳分節形成様式を解析し、*Pax6* の遺伝子発現が前脳特異的に開始し (4 体節期) さらに *cadherin6* の発現が開始する (5 体節期) 時期に前脳分節が確立することを明らかにした。また、嗅球を形成するニューロンのうち、最も早く分化する僧帽細胞が終脳背側前方部に起源をもち、*Pax6* 遺伝子に突然変異を有する自然発症遺伝子変異ラット胚では、この腹側前方部へ移動する僧帽細胞の移動方向が後方に変わることで、この移動の異常は細胞非自律的であることを見いだした。

中脳小脳領域

中脳・小脳の領域形成に関して、**仲村**の成果は期待以上のものがある。彼の一連の研究により中脳として分化する条件は *Otx2*, *Pax2*, *En1* が発現することであり、そこに *Pax3/7* の発現が加わると視蓋として分化することが明らかとなった。中脳後脳境界部 (峡部) および前脳前端はオーガナイザーとして働くが、このオーガナイザーの役割は標的領域の転写因子群の発現を変えたり、安定化したりすることにあることも明らかとなった。峡部オーガナイザーシグナルである Fgf8 の機能解析も行われた。Fgf8 には8つのアイソフォームがあるが、そのうちの Fgf8a と Fgf8b が峡部で発現している。Fgf8a をエレクトロポレーションにより強制発現させると、視蓋が大きくなるが、Fgf8b を強制発現させると中脳部に視蓋のかわりに小脳が分化した。Fgf8b を希釈してエレクトロポレーションすることにより、Fgf8a と Fgf8b の違いはシグナルの強さの違いに帰することが明らかとなった。またドミナントネガティブ型の Ras を強制発現すると小脳の変わりに視蓋が分化

することから、強い Fgf8 シグナルにより、Ras-ERK のシステムが活性化されて、小脳が分化するということが明らかにされた。さらに Ras-ERK 経路には Sprouty2 という負の調節因子があるが、Sprouty2 は Fgf8 により速やかに誘導され、しかも正常発生での発現は Fgf8 と重複している。強制発現を行うとドミナントネガティブ型 Ras の強制発現と同様小脳の変わりに視蓋が分化し、Sprouty2 の機能を遮断すると中脳後脳境界が乱れることから、Fgf8 による Ras-ERK シグナルの強さは常に負の調節因子である Sprouty2 により調節されないといけないということも明らかとなった。

中脳の背腹軸の形成に関しては Shh が腹側化因子として働いていることが仲村らにより明らかにされた。

岡本は LIM/Homeodomain 型転写因子 Islet-3 の LIM 領域を過剰発現することによってその機能を阻害すると、眼・中脳・小脳の分化が特異的に抑制されることを見出した。そこで、正常胚及び LIM 過剰発現胚の頭部をもちいた ordered differential display 法および subtractive hybridization 法により 2 種類の新規遺伝子を同定した。そのうち、峡部領域で働く Canopy 遺伝子の解析が進んでいる。アンチセンスモルフォリノオリゴにより Canopy1 をノックダウンすると峡部が形成されず、視蓋の低形成も見られる。Canopy1 ノックダウン胚では活性型 ERK の量が減少する。Canopy1 ノックダウン胚では Fgf8 ビーズによる eng2 の誘導が起こらないが、薬剤により Fgf 受容体を二量体化すると eng2 の誘導が起こることから、Canopy1 は Fgf8 あるいは Fgf8 受容体と直接相互作用する分子だと考えられる。現在ゼブラフィッシュで解析を進めるとともに、仲村と共同でニワトリ胚での Canopy 遺伝子の解析を行っている。

武田と弥益はゼブラフィッシュでは Fgf3 と Fgf8 が前脳胞前端部と峡部に発現しているが、大脳の発生には Fgf3 が、峡部でのシグナルとしては Fgf8 が重要であることを示した。彼らの研究により重複して発現する **Fgf** の役割分担が神経組織ではじめて明らかになった。

3) 神経の分化

影山は哺乳動物の神経発生過程を、①神経幹細胞の増殖・維持、②神経幹細胞からニューロンの分化、③神経幹細胞からグリアの分化という3つに分け、これら3つの過程を制御する転写因子を明らかにすることを目的として研究を行った。Hes1 と Hes3 が峡部でのニューロンの分化を抑え、峡部がオーガナイザーとして働いていることを明らかにした。Hes1 と Hes5 は網膜ではグリア細胞である Muller 細胞の分化を促すが、大脳では神経幹細胞の分化を抑え、幹細胞の状態にとどめることを示した。また網膜で Mash1 と Math3 の bHLH 型転写因子が双極細胞の分化に必須であることを示した。網膜での細胞分化から、峡部オーガナイザーの解析まで幅広く、当初の目標以上の成果が得られた。また、後述するように Hes の生物時計としての役割が明らかとなり、大きなインパクトを与えている。

田中は運動神経のサブタイプの分化機構の解明ということで出発した。この研究に関しては苦戦しているが、シグナルとラップ法により単離した TSK 遺伝子が初期発生で重要

な役割を果たしていることが明らかとなり、注目を浴びている。

大隅は脳のパターンニングとそれに基づく神経細胞分化と軸索伸長に対する Pax6 の役割について解析することを目的として研究を行い、まず菱脳腹側のニューロンサブタイプ分化に関する Pax6 の役割を明らかにすした。さらに転写因子 Pax6 の標的遺伝子候補についてマイクロアレイ法を用いて解析した結果、脳型脂肪酸結合タンパク質 (B-FABP/FABP7) が有力な候補として挙がってきた。FABP7 の発現パターンは Pax6 と極めて似ており、Pax6 変異ラットではその発現はほとんど消失していた。電気穿孔法により Pax6 遺伝子を強制発現すると、FABP7 は直ちに転写が開始した。したがって FABP7 遺伝子は Pax6 の標的遺伝子候補である可能性が高いことが明らかになった。神経上皮細胞において FABP7 の機能を RNA 干渉法によって失わせると、異所性に分化したニューロンが生じたことから、神経発生において Pax6 の関わる機能のうち、FABP7 は神経幹細胞の維持に働く可能性が伺われた。

4) 神経回路形成

嗅覚の一次中枢である嗅球は、約 1000 種類もの匂い分子受容体からのシグナルを受け取る。**森**は嗅球でこの情報が表現される空間的パターン、いわゆる「匂い地図」の、構造と形成メカニズムを解明することを目的とした。細胞接着分子の発現パターンから、嗅球の解剖学的、分子的なゾーン構造を明らかにした。また、内因性信号の光学的測定を用いて、嗅球の機能的なドメイン構造を明らかにした。更に軸索の誘引反発に関わる分子のノックアウト動物を用いて、これらの構造の形成機構が示された。さらに**山口**は新生神経細胞が回路に組み込まれるかどうかは匂い入力の有無に左右され、ある特定の期間の匂い入力に強く依存することを明らかにした(臨界期の存在)。その特定の期間に匂い入力がないと、新生神経細胞はアポトーシス経路を活性化させて死ぬ。嗅球の解剖学的、分子的、機能的な領域構造の存在と、その形成メカニズムが解明され、さらに成体で神経回路が入力(経験)依存的に再構成される細胞分子機構にまで発展しており当初の目的を十分達成している。

岡本は Islet1 発現制御の下に GFP を発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを作成し、生体での軸索進展の様子を観察可能にした。さらに、PlexinA4 が Islet2 の下流で働き、Slit シグナルと相互作用することにより、軸索の分枝を促すことを発見した。

滑車神経は視蓋後縁に沿って上行するが、**仲村**はこの走行に Sema3F-Neuropilin2 のシステムが関与していることを示した。

田中は Eph 受容体型チロシンキナーゼのリガンド ephrin-A2 に対する機能障害抗体を開発した。ephrin-A2 は視蓋の後ろ側で発現し、耳側網膜線維を反発すると考えられているが、ephrin-A2 機能障害抗体により、in vitro では反発活性が消え、in vivo でも投射の乱れが見られることを明らかにした。

(VI) 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度

1. 方法の開発による貢献

岡本は **CagedRNA** を作り、不活性 (**Caged**) の状態でゼブラフィッシュ受精卵に注入し、適当な時期に光を照射することによりその **RNA** を活性化し、目的とする部位で、目的とする発生段階での目的分子の強制発現に成功した。これは非常に注目を浴びている方法であり、発生生物学のすべての分野で取り入れられるテクニックだと思われる。

岡本による **Islet-1-GFP** トランスジェニックゼブラフィッシュは、生きたままの胚で軸索進展の観察を可能にしており、画期的なテクニックである。

山口と森は **Nestin** プロモーターにより **GFP** を発現するトランスジェニックマウスの作成に成功した。これにより、神経幹細胞を可視化することが可能になり、幹細胞研究の視点から非常に注目を浴びている。

仲村により開発されたエレクトロポレーション法は**大隅**によってマウス全胚培養用に、また**嶋村**により発生初期のニワトリ胚用に改良された。今や、子宮内のマウス胚へのエレクトロポレーションもルーチンの方法になっており、貢献度は大きい。

さらに、**仲村**らはエレクトロポレーションによる **siRN** 導入法も開発したので、ニワトリ胚にを用いて、遺伝子の強制発現と機能阻害の方法が確立された。

2. 研究成果の他の領域への貢献

影山は **Hes1** の発現がいろいろな細胞で2時間周期で増減を繰り返していることを発見した。このオシレーションはネガティブフィードバックを介して細胞自律的に起こっていることがわかり、**Hes1** の生物時計としての機能が明らかとなった。この生物時計はマウスで2時間周期で進行する**体節形成**を制御していることがわかっている。現在影山らにより神経発生での役割について研究が行われている。

近年、発生現象の多くが、シグナル伝達の観点から理解が進んでいる。**田中**は神経系発生において機能する未知のシグナル分子を探索するために、トリ胚のレンズや運動ニューロンを材料として、シグナルシーケンストラップ cDNA クローニング法を行った。得られた機能未知分子の一つは、ニワトリ初期胚のヘンゼン結節から原条に発現が見られ、あたかも土筆のようだと **Tsukushi(TSK)** と命名された。TSK は BMP に直接結合して BMP 活性を阻害する BMP アンタゴニストであり、別の BMP アンタゴニストである **chordin** とも結合し、BMP-TSK-chordin のコンプレックスを形成し、より強く BMP 活性を阻害することが明らかとなった。さらに TSK はヘンゼン結節形成に必須な分子であることが gain-of-function と loss-of-function の解析から明らかになり、**原腸形成**、**神経誘導**との関係で研究が展開されている。

岡本は中脳領域の神経回路の研究から、左右で神経回路が異なることを発見し、現在研究が進行中であるが、脳の左右差の解析にまで発展している。

一〇二二〇一〇一 特定領域研究 脳・神経系形成における誘導のメカニズムの解明

東北大学生命科学研究科 仲村春和 平成一七年六月

一〇二二〇一〇一 特定領域研究 脳・神経系形成における誘導のメカニズムの解明

東北大学生命科学研究科 仲村春和 平成一七年六月

一〇二二〇一〇一 特定領域研究 脳・神経系形成における誘導のメカニズムの解明

東北大学生命科学研究科 仲村春和 平成一七年六月

Symposium on Vertebrate Brain Pattern Formation

32nd IDAC Symposium and Symposium of Brain Pattern Formation (MEXT)

Friday, October 29th, 2004, IDAC Meeting Room

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 09:20** Opening remarks
- 09:30** Harukazu Nakamura, Tohoku University
Isthmic organizing signal
- 10:00** Hitoshi Okamoto, RIKEN Brain Science Institute
Canopy1, a novel enhancer of FGF8 signaling in the midbrain-hindbrain boundary development
- 10:30** Marion Wassef, Ecole Normale Supérieure, Paris
Roof plate positioning and differentiation at the mid/hindbrain junction: involvement of the isthmic organizer
- 11:15** Toshihiko Ogura, Tohoku University
The prepattern factor *Irx2*, a direct target of the FGF8/MAP kinase cascade, regulates cerebellum formation
- 11:45** Hiroyuki Takeda, University of Tokyo
Fgf signaling in body and neural patterning of the fish
- 13:30** Masayuki Masu, University of Tsukuba
Role of heparan sulfate endosulfatases in extracellular signaling
- 14:00** Kenji Shimamura, Kumamoto University
Nucleus formation in the thalamus
- 14:30** Andrea Wizenmann, GSF-Stem Cell Institute, Munich
The interplay of Wnt signaling and homeobox transcription factors in midline formation
- 15:00** Yoshihiro Yoshihara, Hitomi Matsuno, RIKEN Brain Science Institute
Telencephalin delays spine maturation
- 15:45** Elizabeth Grove, University of Chicago
Patterning the mammalian cerebral cortex
- 16:15** Noriko Osumi, Tohoku University
The role of Pax6 in neurogenesis
- 16:45** Mineko Kengaku, RIKEN, Brain Science Institute
Novel ligand of Notch DNER regulating neuron-glia interaction during cerebellar development
- 17:15** Makoto Sato, Fukui University
Filamin A and FILIP regulate cell polarity and motility during radial migration

Organizers: Harukazu Nakamura, Toshihiko Ogura and Noriko Osumi

Sponsors: MEXT, Society of IDAC Tohoku University, The Kosei-Kai Foundation

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。