

皮質におけるゲノム編集技術開発とそれを用いた高等哺乳動物の脳発達機構の解明

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-01-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 新明, 洋平, Shinmyo, Yohei メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060338

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

第17回 金沢大学十全医学賞受賞論文

論文 大脳皮質におけるゲノム編集技術開発とそれを用いた高等哺乳動物の脳発達機構の解明

Establishment of genome editing technology for the cerebral cortex, and elucidation of developmental mechanisms of the brains in higher mammals using the technology

新明 洋平 (しんみょう ようへい)

はじめに

脳神経系の発達機構およびその異常による疾患病態の解明は、脳神経医学の重要研究課題の一つである。現在、脳の発達機構および疾患病態の遺伝子レベルでの解析にはマウスが主に用いられているが、ヒト脳の理解に近づいていくためにはマウスを用いた研究だけでは限界があり、マウスとヒトをつなぐ高等哺乳動物での脳研究が急務である。例えば、高等哺乳動物では大脳皮質は特に発達しており、発達期にその組織構築がダイナミックに変化しシワ（脳回）を形成する。大脳皮質の脳回は高次脳機能の発達の基盤であるがマウスの脳には脳回は存在せずに、マウスを用いた解析が困難であるために脳回に関する研究は遅れている。私が所属する脳神経医学分野では、脳回などヒトに近い発達した脳構築を持つイタチ科のフェレット（図1）をモデル動物として採用し、高等哺乳動物に特徴的な脳構築の形成原理と異常疾患病態を研究している。本稿では脳回形成に焦点を絞り、私たちの研究成果を概説する。

1. 進化における脳回の獲得と脳機能におけるその重要性

大脳皮質は思考や情動など様々な高次脳機能を司る脳部位であり、ヒトでは中脳や間脳を覆うほどの大きさを占める。ヒト大脳皮質の注目すべき特徴は大脳皮質が肥大していることに加え、大脳皮質表面に明瞭な脳回が存在することである。大脳皮質の脳回は進化の過程で獲得された脳構築であり、哺乳動物の中には脳回を持つ動物と脳回を持たない動物が混在する。実際、マウスやラットなどの大脳には脳回は存在しないが、ヒト、サル、クジラ、フェレットなどの大脳には脳回が存在する。進化の過程で脳回を獲得したことにより大脳皮質の表面積が増加し、一定容積の頭蓋内により多くの神経細胞を持つことが可能となったと考えられている。したがって、進化における脳回の獲得は高次脳機能の発達の基盤であると考えられている。実際、ヒトの脳回形成異常疾患では重篤な脳機能障害を呈する。例えば、脳回形成が障害され平滑な脳表面を示す疾患であるヒト滑脳症では、乳児期早期より難治性てんかんと重度の精神発達遅滞を伴う。さらに、近年のMRIによる脳画像解析技術の進歩に

より、脳回形成異常が自閉症や統合失調症に関連することが明らかにされてきている。このように、脳回形成とその異常により生じる疾患病態に関する研究は、神経科学のみならず臨床医学へも波及効果が大きい研究課題である。

2. フェレットを用いた脳神経系の分子遺伝学的研究

分子遺伝学的研究に用いられるマウスの脳には脳回が存在せずに、マウスを用いた解析が困難であるために脳回形成に関する研究は遅れている。この問題を克服するために私たちは、大脳皮質が発達し脳回をもつフェレットをモデル動物に採用している（図1）。イタチ科に属するフェレットは、脳回に加えて眼優位性カラムなど高等哺乳動物に特徴的な発達した脳神経構築を持つことから古くから形態学および生理学的研究に多く用いられてきた。ヒト大脳皮質の脳回は胎児期に形成されるのに対し、フェレット大脳皮質の脳回形成は出生約1週間後に開始される。したがって、新生児の脳を経時的に調べれば脳回形成プロセスを解析することが可能である。実際、MRIによる画像解析や組織学的解析が以前に行われており、出生約1週間後から約4週間後までに大脳皮質の組織構築がダイナミックに変化し、脳回が形成されることが明らかにされている⁽¹⁾。一方で、フェレットにおいて分子遺伝学的解析手法が確立されていなかったため、脳回形成に関わる分子メカニズムについてはほとんど解析されていなかった。私が所属する脳神経医学分野では、世界に先駆けてフェレットにおいて子宮内電気穿孔法を用いた遺伝子導入系を確立した^(2,3)。子宮内電気穿孔法と



図1. フェレット
イタチ科のフェレットは、脳回などの発達した脳構築を持つ。

は、子宮の外から胎仔の脳内にプラスミドDNAを注入し、子宮の外側から電気パルスを与えることによりプラスミドDNAを脳内の細胞に導入する手法である (図2)。私たちは、子宮内電気穿孔法を行う時期を変えることにより、6層構造を持つ大脳皮質のほぼ全ての層の神経細胞に効率よく遺伝子を導入する技術を確立している。重要なことに、子宮内電気穿孔法では実験後数日で遺伝子発現を誘導することができることから、個体レベルでの遺伝子の機能解析を迅速に行うことができる。

私たちは、この技術を用いて線維芽細胞増殖因子8(FGF8)をフェレット大脳皮質に導入することにより、脳回形成異常をもつタナトフォリック骨異形成症の疾患モデルフェレットの作成に成功した⁽⁴⁾(図3)。タナトフォリック骨異形成症は骨形成異常と多小脳回症を伴う先天性疾患である。多小脳回症では、多くの小さくかつ融合

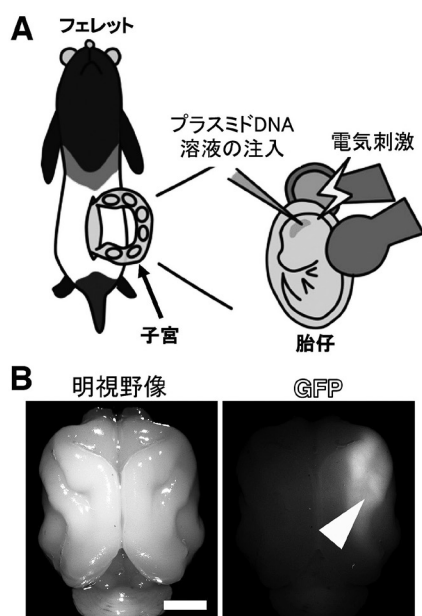


図2. 子宮内電気穿孔法によるプラスミドDNAの導入 (A) フェレットにおける子宮内電気穿孔法の模式図。子宮の外から胎仔の脳内にプラスミドDNAを注入し、子宮の外側から電気パルスを与えることによりプラスミドDNAを脳内の細胞に導入する。(B) GFP発現プラスミドを胎仔31日目の右大脳皮質に導入し、出生後16日で脳を固定した。右大脳皮質にGFPの発現が観察されている (矢頭)。スケールバー：4 mm。

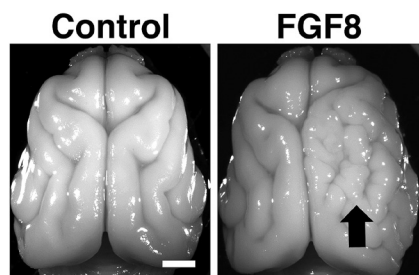


図3. 多小脳回症モデルフェレット

FGF8発現プラスミドを胎仔33日目の右大脳皮質に導入し、出生後36日で脳を固定した。右大脳皮質において脳回異常がみられる (矢印)。スケールバー：4 mm。(文献4より転載)

した脳回が形成されるが、その病態発症機序は全く不明であった。私たちはこの独自に作成した疾患モデルフェレットの解析を行い、特殊な神経前駆細胞の過剰な産生が多小脳回症の病態発症の主たる原因であることを突き止めた。このように、子宮内電気穿孔法を用いたフェレット大脳皮質への遺伝子導入技術は、大脳皮質に異常をもつ新しい疾患モデル動物の作成に有用である。

3. マウスを用いた大脳皮質におけるゲノム編集技術の開発

フェレット脳研究における次の大きな課題は、大脳皮質におけるゲノム編集技術の確立であった。ZFNやTALENに続く第三世代のゲノム編集ツールとして、CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR associated proteins) が大きな注目を集めている。CRISPR/Cas9とは、二本鎖DNAを切断してゲノム配列の任意の場所を削除、置換、挿入することができる新しい遺伝子改変技術であり、Cas9ヌクレアーゼと標的配列を含むガイドRNAを共発現させるだけで部位特異的にDNA変異を誘発できる画期的な方法である。そこで私たちは、CRISPR/Cas9と子宮内電気穿孔法を組み合わせることにより、大脳皮質特異的な遺伝子ノックアウト法を確立できるのではないかと考え、まずは安価で入手できるマウスを用いて実験を行った^(5,6)。標的遺伝子として、大脳皮質の神経細胞に高発現する*Satb2*遺伝子を選択した。プラスミドベクターとしては、hCas9 (human codon optimized Cas9) とガイドRNAを同時に発現できるpX330プラスミドを使用した (図4A)。*Satb2*の機能ドメイン領域を標的

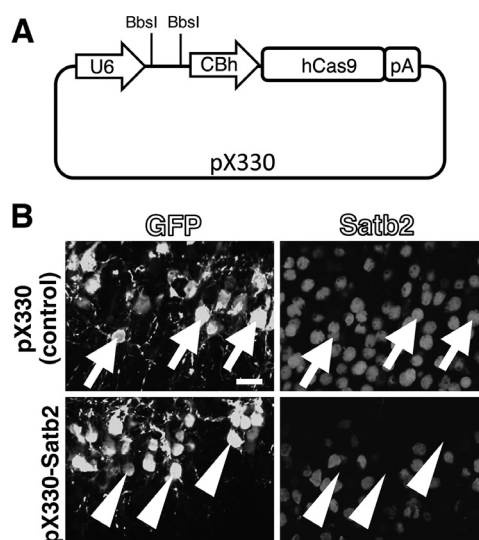


図4. CRISPR/Cas9システム用pX330プラスミドとそれを用いた*Satb2*遺伝子のノックアウト

(A) CRISPR/Cas9システム用オールインワンベクター pX330。標的配列を含むガイドRNAオリゴヌクレオチドをBbsIサイトに挿入する。hCas9はchicken β -actin hybrid (CBh) プロモーター、ガイドRNAはhuman U6 プロモーターの制御下で発現する。(B) pX330-Satb2導入個体における*Satb2*の発現。コントロールサンプルにおいて、ほぼ全てのGFP陽性細胞は*Satb2*陽性であった (矢印)。一方、pX330-Satb2導入個体においては、約64%のGFP陽性細胞で*Satb2*の発現が消失した (矢頭)。スケールバー：20 μ m。(文献5より転載)

とするpX330-Satb2プラスミドを作成し、GFP発現プラスミドと混合した後に、子宮内電気穿孔法によりマウス胎仔の脳皮質に導入した。Satb2遺伝子がノックアウトされているかを調べるために、出生後4日目にSatb2抗体で免疫染色を行った。Satb2に対する標的配列を持たないpX330を導入したコントロールサンプルでは、ほぼ全てのGFP陽性細胞がSatb2陽性であった(図4B)。一方、pX330-Satb2を導入した個体では、約64%のGFP陽性細胞においてSatb2発現がほぼ完全に消失していた(図4B)。この結果から、子宮内電気穿孔法によるpX330-Satb2の導入により、効果的にSatb2の発現を抑制できることが分かった。

次に、Satb2遺伝子の標的部位において変異が導入されているかを調べた。pX330-Satb2を導入した脳サンプルから抽出したDNAを鋳型として、標的部位を含むSatb2遺伝子領域をPCRで増幅し、次世代シーケンサーを用いてPCR産物の配列解析を行った。その結果、Satb2遺伝子の標的部位において40種類の変異が見つかった。40種類のうち、8つの変異においてイントロン-エクソンジャンクションを含む大きな遺伝子欠失が見つかった。さらに、残りの32種類の変異の中で22個は、フレームシフト変異であった。残りの10個はインフレーム変異であった。したがって、40種類の変異のうち、少なくとも30個の変異では正常な機能を持つSatb2タンパク質が作られないと考えられた。

次に、Satb2ノックアウトマウスに見られる神経軸索投射異常が、pX330-Satb2導入個体においても観察されるかを調べた。Satb2遺伝子は脳皮質において脳梁(左右の脳半球をつなぐ神経線維)の形成に必須であることが知られている。実際、Satb2遺伝子のノックアウトマウスでは、脳梁を形成する神経線維が投射先を変えて皮質下に投射するようになる。その結果として、Satb2ノックアウトマウスでは脳梁が欠損し皮質下行性軸索が増加する。pX330-Satb2導入による表現型を調べるために、胎生15日目のマウス脳皮質にpX330-Satb2とGFP発現プラスミドを共導入した。出生後4日目に脳を固定し、GFP抗体を用いてGFP陽性細胞の神経軸索投射パターンを解析した。コントロールサンプルでは、GFP陽性細胞の軸索は脳梁を形成し、GFP陽性の皮質下行性軸索は観察されなかった。pX330-Satb2導入個体においてGFP陽性の脳梁軸索は減少する一方、異所的に皮質下へ向かう軸索が増加していた。このように、pX330-Satb2導入個体において観察された神経軸索投射異常は、Satb2ノックアウトマウスにおける表現型と一致していた。以上の結果から、子宮内電気穿孔法とCRISPR/Cas9を組み合わせることにより、効率的な脳皮質における遺伝子ノックアウトが可能であることが示唆された。

4. フェレット脳皮質における遺伝子ノックアウト法の確立

上記のように、子宮内電気穿孔法とCRISPR/Cas9システムとを組み合わせることにより、マウス脳皮質において効果的な遺伝子ノックアウト法を確立した。次に、この方法をフェレットに応用するために、ヒト滑脳症の

原因遺伝子である*Cdk5*遺伝子に着目した⁷⁾。

マウス脳皮質の発生期に、*Cdk5*は未成熟神経細胞に強く発現し、その放射状移動に必須であることが知られている。実際、*Cdk5*ノックアウトマウスの脳皮質では、神経細胞の移動障害により正常な層構築が形成されない。フェレット脳皮質における*Cdk5*の機能阻害においても神経細胞の移動障害が起こると予想された。そこで、標的配列が異なる5種類のpX330-*Cdk5*を作成し、それぞれのコンストラクトをpCAG-GFPと混合し、妊娠31日目のフェレット脳皮質へ子宮内電気穿孔法を用いて導入した。8日後の妊娠39日目に胎仔を固定し、GFP陽性細胞の分布を調べた。*Cdk5*に対する標的配列を持たないpX330を導入したコントロールサンプルでは、GFP陽性細胞は皮質板に移動していた(図5、矢印)。一方、pX330-*Cdk5*を導入した個体では5種類すべてにおいて、GFP陽性細胞の約半数が移動障害を示した(図5)。次に*Cdk5*の発現が消失しているかを*Cdk5*抗体を用いた免疫染色により調べた。その結果、正常に移動したGFP陽性細胞では*Cdk5*の発現が観察されたが、移動障害を示したGFP陽性細胞では*Cdk5*の発現が完全に消失していた。次に、マウスにおける実験と同様に*Cdk5*遺伝子の標的部位周辺のDNA配列を次世代シーケンサーを用いて解析した。その結果、期待通りに*Cdk5*の機能喪失をもたらすと考えられる変異を複数検出した。以上の結果は、フェレット脳においてゲノム編集が可能であることを意味しており、世界に先駆けて高等哺乳動物の脳皮質で効率の良い遺伝子ノックアウト法を確立することができた⁷⁾。

5. *Cdk5*ノックアウトフェレットにおける脳回形成異常

ヒト滑脳症患者において*CDK5*遺伝子に変異が見られることが以前に報告されている。上記のように*Cdk5*は神経細胞に高発現することから、神経細胞の*Cdk5*が脳回形成に重要であると考えられていた。しかしながら、ヒト滑脳症患者では神経細胞以外の細胞においても*CDK5*遺伝子に変異があるため、本当に神経細胞に発現する*Cdk5*

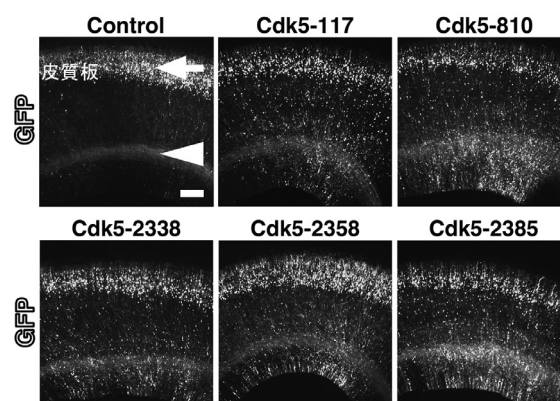


図5. フェレット脳皮質における*Cdk5*のノックアウト
標的配列が異なる5種類のpX330-*Cdk5*を子宮内電気穿孔法によりフェレット脳皮質に導入した。コントロールにおいてGFP陽性細胞は皮質板に移動していたが(矢印)、pX330-*Cdk5*を導入した個体の場合5種類すべてにおいて、GFP陽性細胞の約半数が移動障害を示した。矢頭はGFP陽性の神経軸索を示す。スケールバー: 0.2 mm。(文献7より転載)

が脳回形成に重要であるかについては不明であった。子宮内電気穿孔法では神経細胞選択的に遺伝子を導入できることから、神経細胞に発現するCdk5が脳回形成に重要か調べた。フェレット脳の発生において、出生約一週間後に大脳表面に凹凸構造が観察され始め、出生16日後にははっきりとした脳回が観察される。そこで、妊娠31日目のフェレット大脳皮質にpX330-Cdk5を子宮内電気穿孔法により導入した。生後16日目で脳を固定し、形態学的に脳回に異常があるかどうかを調べた。その結果、コントロールでは脳回に異常が見られなかったのに対して(図6), pX330-Cdk5を導入した大脳では脳回形成が阻害されていた(図6)。これらの結果から、神経細胞に発現するCdk5が脳回形成に必須であることが明らかとなった。

ヒト滑脳症の病理組織学的解析から、神経細胞の移動障害が滑脳症の原因の一端であると考えられているが、実験的検証はなされていなかった。重要なことにpX330-Cdk5を導入した大脳では、白質に異常に集積する細胞集団が観察された。神経細胞のマーカーであるNeuNに対する抗体を用いて免疫染色を行なった結果、この細胞集団を構成する主要な細胞は神経細胞であることが分かった。この結果から、Cdk5の機能不全により正常に灰白質に移動できなかった神経細胞が白質に集積したと考えられた。一方、グリア細胞であるアストロサイトやオリゴデンドロサイトの分布には異常が見られなかった。以上の結果から、神経細胞の正常な移動が脳回形成に必須であると考えられた。

大脳皮質は6層構造を有し、その層構造に基づいた神経回路が形成される。pX330-Cdk5導入個体において白質に集積した神経細胞がどの層の神経細胞層に由来するかを調べるために、複数種の神経層マーカーの発現を免疫染色とin situ hybridization法により調べた。その結果、この異所性神経細胞集団の大多数が上層神経細胞マーカーであるCux1 (2-4層に発現) 陽性であり、少数が下層神経マーカーであるCtip2 (5/6層に発現) やFoxP2 (5/6層に発現) 陽性であることが明らかとなった。これらの結果から、pX330-Cdk5導入個体における脳回形成異常の主たる原因が上層神経細胞の移動障害である可能性が示唆された。

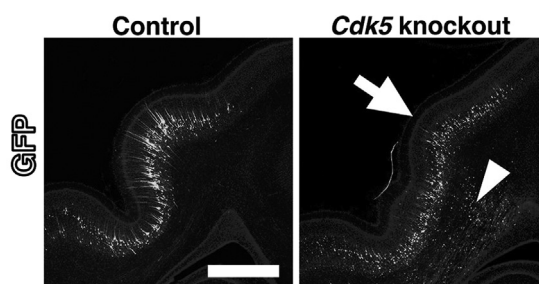


図6. *Cdk5* ノックアウトを用いた脳回形成機構の解析
pX330-Cdk5を子宮内電気穿孔法によりフェレット大脳皮質に導入にした。コントロールにおいてGFP陽性細胞は正常に皮質板に移動し、脳回形成に異常は見られなかった。一方、pX330-Cdk5を導入した大脳では、神経細胞の移動障害(矢頭)に加えて脳回形成が阻害された(矢印)。スケールバー: 1 mm。(文献7より転載)

6. 脳回形成メカニズム

6.1. 脳回形成における上層神経細胞の重要性

脳回を持たない齧歯類の大脳皮質に比べて脳回を持つ霊長類の大脳皮質では、上層の神経細胞数が大きく増大したことが知られている。そのため、この上層神経細胞数の増大が脳回の出現に重要であったとする可能性を考えた。そこで、大脳皮質の層特異的にCdk5の機能を阻害し、どの層の神経細胞の移動が脳回形成に重要であるかを調べた。層特異的にCdk5を機能阻害するために、優性不能型Cdk5 (Dn-Cdk5) を発現するプラスミドを用いた。前述のように、子宮内電気穿孔法を行う時期を変えることにより、大脳皮質の層特異的に遺伝子を導入することができる。実際、妊娠31日目で子宮内電気穿孔法を行うと大脳皮質5/6層に、34日目では4層に、37日目では2/3層にDn-Cdk5を導入できる。それぞれの時期にDn-Cdk5を導入し生後16日目で脳を固定し、組織学的解析を行った。その結果、全てのサンプルにおいて神経細胞の移動障害が観察された。つまり、Cdk5は2-6層の神経細胞の移動に必要な不可欠であることが分かった。次に、これらのサンプルについて脳回形成に異常があるかを調べた結果、2/3層の神経細胞にDn-Cdk5を導入した個体において脳回の形成が障害された。一方、Dn-Cdk5を5/6層もしくは4層に導入した個体では脳回形成に顕著な異常は見られなかった。これらの結果から、2/3層における神経細胞数の増加が脳回形成に重要であることが示唆された。

重要なことに、*Cdk5* ノックアウトフェレットにおいて観察される脳回異常は、ヒト滑脳症に見られる脳回異常に類似することから、フェレットとヒトの脳回形成機構に共通のメカニズムが存在すると考えられる。私たちの実験結果から、大脳皮質下層の神経細胞よりも上層の神経細胞の増加が脳回形成により重要であることが明らかとなった。上層の神経細胞の増加による脳表面の拡張が脳回形成に重要なプロセスであると考えられた。

6.2. 脳回形成における神経前駆細胞の重要性

大脳皮質の神経細胞は、脳発生期に出現する神経前駆細胞から産出される。実際、マウス大脳皮質の発生において、放射状グリア細胞 (RG) や中間型前駆細胞 (IPC) などの神経前駆細胞が重要な役割を果たすことが明らかにされている。さらに最近の研究から、ヒト、サル、フェレットなどの高等哺乳動物では、第3の神経前駆細胞、oRG (outer radial glia) 細胞が存在することが示されている。重要なことに、脳回を持たない大脳に比べて脳回を持つ大脳では、より多くのIPCやoRGが存在することから、脳回形成におけるこれら神経前駆細胞の役割が注目されていた。私たちは、脳回形成におけるこれら前駆細胞の重要性を調べるために、IPCに多く発現する転写因子Tbr2の優性不能型を子宮内電気穿孔法を用いてフェレット大脳皮質に導入した。その結果、oRGとIPCの数が減少し、さらに脳回形成が抑制された。一方、RGの数には影響がなかった。これらの結果は、oRGとIPCが脳回形成に重要であることを初めて実験的に示したものである⁸⁾。さらに、フェレットにおいてFGFシグナルの解析を進めた結

果、FGFシグナルがoRGとIPCの細胞分裂の制御に重要であることを明らかにした⁽⁹⁾。また最近、私たちは、フェレットとマウス間で神経前駆細胞におけるShhシグナルの活性に違いがあることを見出した⁽¹⁰⁾。フェレット神経前駆細胞ではよりShhシグナルが活性化されており、そのシグナルを阻害するとoRGの数が減少し、さらに脳回形成が抑制されることを示した。この結果から、Shhシグナルが進化におけるoRGの増加と脳回の形成に重要であることが示唆された。

おわりに

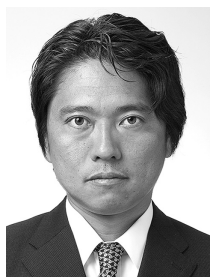
上述のように私たちの研究により、高等哺乳動物での遺伝子改変技術の開発が進展しており、今後、高等哺乳動物の脳研究が飛躍的に進むことが期待できる。また、これらの技術は疾患モデルフェレットの作成にも有用であると考えている。今後、新規疾患病態モデル動物を作成し、その病態解析や治療法の開発も進めたい。さらに、フェレットは、脳回以外にも高等哺乳動物に特徴的な脳構築を有する。例えば、ヒトやサルなどの高等哺乳動物では同側の大脳皮質の異なる脳回（脳表面の凸部）領域をつなぐ短連合線維が大きく発達しており、この短連合線維の発達が高次脳機能の獲得に重要であったと考えられている。最近私たちは、フェレット大脳皮質においてヒトやサルなどと同様に短連合線維が数多く存在することを報告した^(11, 12)。このように、フェレットは高等哺乳動物の脳神経回路の研究においても極めて有用なモデル動物になる。私は神経回路形成を制御する新規遺伝子Draxinを独自に発見し、マウスを用いてその役割を明らかにしてきた⁽¹³⁻¹⁵⁾。今後はフェレットを用いたDraxinの解析を切り口として、高等哺乳動物における回路形成およびその異常疾患病態の解析を進めたい。

謝辞

令和2年度（第17回）金沢大学十全医学賞受賞にあたりまして、会長の土屋弘行教授をはじめ、本賞の選考委員の先生方、運営されている関係者の皆様に心より御礼申し上げます。本研究遂行にあたりまして、様々な局面でご支援を受け賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経医学研究分野 河崎洋志教授、本研究の共同研究者である金沢大学医薬保健研究域医学系革新ゲノム情報学分野 田嶋敦教授と細道一善准教授、および脳神経医学研究分野の皆様にも深く感謝いたします。

参考文献

1. Kroenke CD, Bayly PV. How forces fold the cerebral cortex. *J Neurosci* 38: 767-775, 2018
2. Kawasaki H, Iwai L, Tanno K. Rapid and efficient genetic manipulation of gyrencephalic carnivores using in utero electroporation. *Mol Brain* 5: 24, 2012
3. Kawasaki H, Toda T, Tanno K. In vivo genetic manipulation of cortical progenitors in gyrencephalic carnivores using in utero electroporation. *Biol Open* 2, 95-100, 2013
4. Masuda K, Toda T, Shinmyo Y et al. Pathophysiological analyses of cortical malformation using gyrencephalic mammals. *Sci Rep* 5: 15370, 2015
5. Shinmyo Y, Kawasaki H. CRISPR/Cas9-mediated gene knockout in the mouse brain using in utero electroporation. *Curr Protoc Neurosci* 79: 3 32 31-33 32 11, 2017
6. Shinmyo Y et al. CRISPR/Cas9-mediated gene knockout in the mouse brain using in utero electroporation. *Sci Rep* 6: 20611, 2016
7. Shinmyo Y, Terashita Y et al. Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals. *Cell Rep* 20: 2131-2143, 2017
8. Toda T, Shinmyo Y, Dinh Duong TA, Masuda K, Kawasaki H. An essential role of SVZ progenitors in cortical folding in gyrencephalic mammals. *Sci Rep* 6: 29578, 2016
9. Matsumoto N, Shinmyo Y, Ichikawa Y, Kawasaki H. Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain. *eLife* 6, 2017
10. Matsumoto N, Tanaka S, Horiike T, Shinmyo Y, Kawasaki H. A discrete subtype of neural progenitor crucial for cortical folding in the gyrencephalic mammalian brain. *eLife* 9, 2020
11. Saito K, Mizuguchi K et al. Characterization of the inner and outer fiber layers in the developing cerebral cortex of gyrencephalic ferrets. *Cereb Cortex* 29: 4303-4311, 2019
12. Yoshino M et al. The origin and development of subcortical U-fibers in gyrencephalic ferrets. *Mol Brain* 13: 37, 2020
13. Ahmed G et al. Draxin inhibits axonal outgrowth through the netrin receptor DCC. *J Neurosci* 31: 14018-14023, 2011
14. Islam SM et al. Draxin, a repulsive guidance protein for spinal cord and forebrain commissures. *Science* 323: 388-393, 2009
15. Shinmyo Y, Riyadh MA, Ahmed G et al. Draxin from neocortical neurons controls the guidance of thalamocortical projections into the neocortex. *Nat Commun* 6: 10232, 2015



Profile

略歴

2000年3月	徳島大学工学部生物工学科	卒業
2005年3月	徳島大学大学院工学研究科機能システム工学専攻	博士後期課程修了
2005年4月	熊本大学発生医学研究センター	COEリサーチアソシエイト
2006年4月	熊本大学大学院医学薬学研究部	助手
2007年4月	熊本大学大学院医学薬学研究部	助教
2014年4月	金沢大学医薬保健研究域医学系	准教授

趣味：スポーツ全般

今後の抱負： オリジナリティーの高い研究を発信していきたいと考えております。今後とも金沢大学ならびに十全医学会の発展に尽力いたす所存です。