
総 説

哺乳類大脳皮質の拡大をもたらした分子機構の解明 —進化発生学, 幹細胞生物学を基盤とした研究戦略の試み

野 村 真*

京都府立医科大学大学院医学研究科神経発生生物学
独立行政法人科学技術振興機構・さきがけ

Exploring Molecular Mechanisms of Encephalization in Mammals: Insights from Evo-Devo and Stem Cell Biology

Tadashi Nomura

*Developmental Neurobiology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science
Japan Science and Technology Agency, PRESTO*

抄 録

哺乳類の大脳皮質は表面積が著しく拡大し、かつ6層の特徴的な層構造を形成している。このような顕著な形態学的特徴を持つ大脳皮質が、進化の過程でどのように構築されてきたのかは大きな謎であった。本稿では、この問題を解き明かそうとしてきた先行研究、ならびに我々の最近の研究成果を紹介し、大脳皮質の起源とその進化過程という医学・生物学においてチャレンジングな研究領域について議論する。大脳皮質の進化過程の解明は、ヒト脳に特有の疾患の起源に関する新たな視点を提供することが期待される。

キーワード：大脳皮質, 発生, 神経幹細胞, 進化。

Abstract

Mammalian cerebral cortex is characterized by tangential surface expansion and a six-layered laminar organization. How these unique brain architectures have been created during evolution remains to be elucidated. Here I will introduce previous pioneering works and recent our studies challenging the above issue of evolutionary developmental biology. Exploring the evolutionary process of the cerebral cortex will provide insights into the mechanisms of human brain malformation.

Key Words: Cerebral cortex, Development, Neural stem cells, Evolution.

平成26年 7月28日受付

*連絡先 野村 真 〒606-0823 京都市左京区下鴨半木町1-5
tadnom@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

脊椎動物の脳は、動物の系統ごとに大きく異なる形態を示す。特に、哺乳類大脳皮質の場合、表面が風船状に拡大し、かつ内部に6層の層構造を発達させている¹⁾。こうした表現型は霊長類、特にヒト脳では著しく、大脳皮質領域が他の脳領域を覆い隠すことでヒト脳独特の形態を造り上げている。このような肥大化した大脳皮質がヒト脳独特の高次機能や創造性の細胞生物学的基盤であることは疑いようが無い²⁾。こうした大脳皮質の形態学的特徴は、胎児期に神経幹細胞が増殖することによる皮質表面積の拡大、さらに多種類の神経細胞の発生時期特異的な産生によって構築されることが明らかとなっている。しかしながら、こうした哺乳類特異的な大脳皮質が進化の過程でどのようにして獲得されたのかは長年の謎であった。大脳皮質の進化は、世紀を超えて多くの神経形態学者が強い興味を抱く問題であったにも関わらず、様々な仮説を実験的に証明する手段が確立されてこなかったのである。

化石から明らかになる哺乳類の進化

20世紀後半から様々な化石標本の発見が蓄積し、古生物学的な知見から哺乳類系統の起源と進化の過程が少しずつ明らかになってきた³⁾⁴⁾。哺乳類の起源は約3億5000万年前の古生代石炭期に現れた原始的羊膜類（胚が羊膜と呼ばれる膜で覆われている動物）に由来する⁵⁾⁶⁾。この動物群から、単弓目と双弓目と呼ばれる動物群が分岐し、前者からは後の哺乳類が、後者からは爬虫類、そして恐竜、さらには鳥類が進化した（図1参照：分類学的には鳥類は爬虫類に含まれるが、本稿ではトカゲ、カメ、ワニ類を含めた動物群を爬虫類としている）。

哺乳類と爬虫類はどちらも羊膜類に属するにも関わらず、その形態的特徴は多くの点で異なっている。下顎骨の変化にともなう中耳骨の発生、軟口蓋の形成、胸椎の区画化と横隔膜の形成、皮膚線や体毛の形成といった様々な特徴が哺乳類進化の過程で特異的に創出されたと考

えられる（図1）³⁾⁴⁾。またこれらの動物群では脳の形態も大きく異なっており、前述した終脳背側領域が拡大し6層構造を形成するという哺乳類大脳皮質の特徴は爬虫類終脳には観察されない¹⁾⁷⁾⁸⁾。爬虫類の大脳皮質相同領域は、組織学的に3層に区別されており、特に第2層に神経細胞が密集している。さらに鳥類ではWulstと呼ばれる大脳皮質相同領域に哺乳類型層構造は形成されない。哺乳類大脳皮質を構築する興奮性の錐体細胞に相当する細胞は爬虫類皮質や鳥類Wulstにも存在するが、その形態はかなり異なっており、爬虫類「錐体」細胞には明確な頂上突起（尖端樹上突起）が観察されない⁸⁾⁹⁾。

モデル動物としての爬虫類の確立

化石標本は古代生物の骨格や外部形態に関する重要な知見を与えてくれるが、体内器官構造の情報を得ることはできない。従って、大脳皮質の起源とその進化機構を明らかにするためには、哺乳類以外の動物との比較解析が必要である。哺乳類と同じ羊膜類に属する爬虫類は、哺乳類大脳皮質の起源と進化過程に重要な情報をもたらすことが期待される。

一般的に爬虫類はライフサイエンスの分野でのモデル動物としてほとんど使用されてこなかった。理由として、限定された食物嗜好や生活環境など、彼らが持つ独特の習性より飼育や繁殖が困難な場合が多いこと、次世代を得るのに年単位の時間がかかり遺伝学的解析が容易でないこと、繁殖期が限られており発生学的な解析を行うのが困難であることに起因している。こうした問題を克服するため、我々は爬虫類の中でも飼育が非常に容易で、1年中交配と産卵が可能なマダガスカル産の地上性小型ヤモリ（ソメワケササクレヤモリ）を研究材料として用いることにした（図2）⁸⁾。ソメワケササクレヤモリのメスは交配すると、約1週間おきに2個ずつ卵を産卵し、これが長ければ半年以上持続する。卵殻は硬質で、ニワトリ卵と同様にピンセットで小窓を開けることで胚発生の様子が観察できる。産卵後、胚は約60日で孵化し、数日後から親と同じように自力での採餌を行う¹⁰⁾。

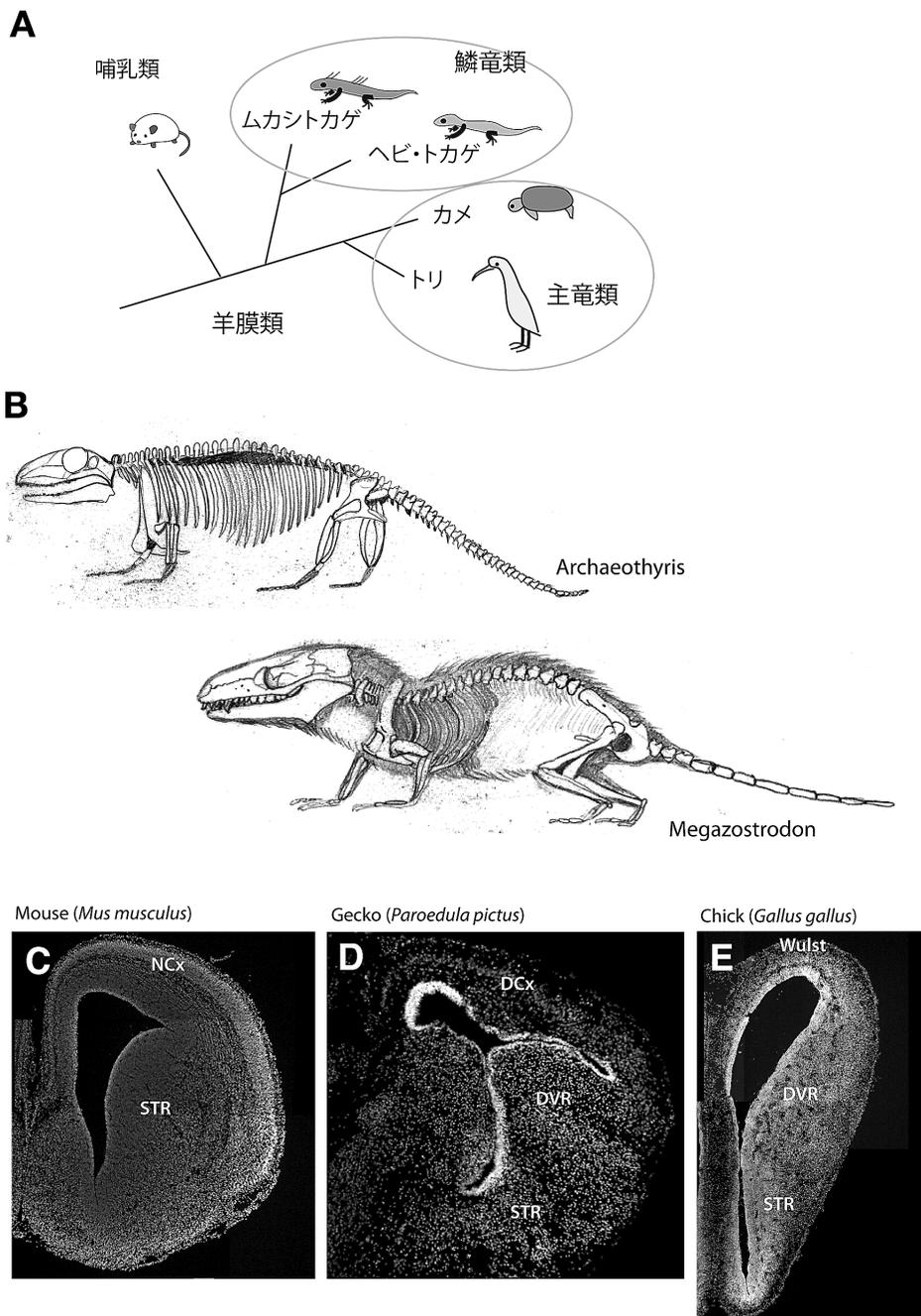


図1 羊膜類の系統と大脳の構造 A, 現生羊膜類の系統図. 哺乳類以外の羊膜類は、鱗竜類（ヘビ、トカゲ類）と主竜類（カメ、ワニ、トリ）に分類される. B, 絶滅哺乳類系統の骨格. 上段は古生代に生息していた哺乳類型爬虫類の1種. 爬虫類の特徴（肋骨の延長等）を有しているが、骨盤の形態が既に爬虫類とは異なっている. 下段はジュラ紀に生息していた古代型哺乳類. 既に現生哺乳類と非常に類似した骨格が確立されている. 図は REPTILE EVOLUTION.COM (<http://www.reptileevolution.com/archaeothyris.htm>) を元に描画. C-E, 羊膜類発生期の大脳の形態. Cは胎生13日目のマウス, Dは孵卵後30日目のヤモリ, Eは孵卵後7日目のニワトリの大脳の切片. NCx: 新皮質, STR: 線条体, DCx: 背側皮質, DVR: 背側脳室隆起, Wulst: ウルスト.

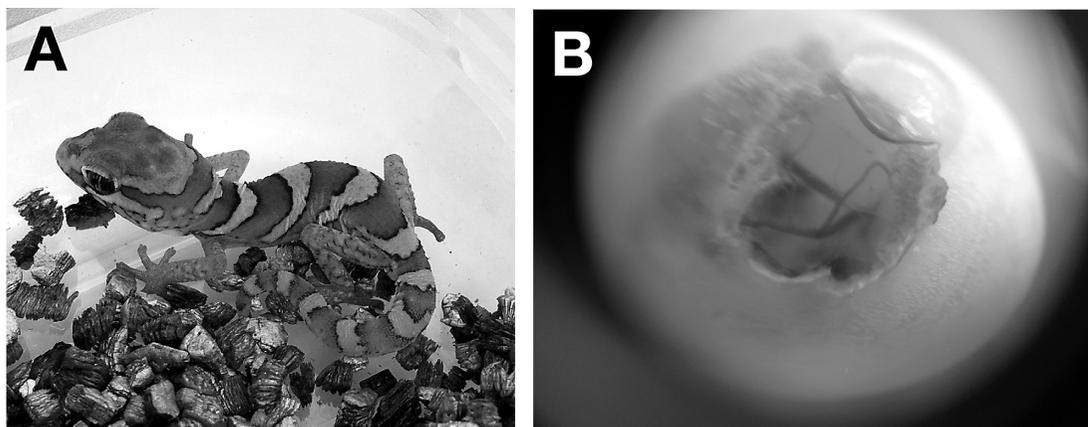


図2 モデル動物としての爬虫類。A, ソメワケササクレヤモリ (*Paroedula pictus*) の孵化直後の個体。B, ヤモリの胚操作。殻に小孔を開け、顕微鏡下でDNA溶液を脳室内に注入した後、電気穿孔法にて神経幹・前駆細胞に遺伝子を導入した個体。小孔はカバーガラスにより封入されている。

栄養状態が良ければ約半年で性的に成熟する。我々はさらに、このヤモリ胚に対して微小針電極を用いた電気穿孔法による外来遺伝子の脳組織への導入系を確立した¹¹⁾。また最近、パントロピックなレンチウイルスベクターを用いた神経幹細胞への遺伝子導入にも成功している。この技術の開発により、爬虫類脳の発生過程における様々な遺伝子の機能を解析することが可能になった。

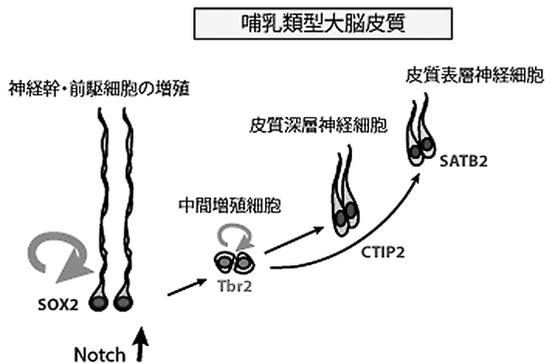
爬虫類脳神経幹・ 前駆細胞の特異的な動態

我々はまず、ヤモリ胚大脳皮質相同領域における神経幹・前駆細胞の動態を観察した。その結果、ヤモリ神経幹・前駆細胞は哺乳類や鳥類の神経幹・前駆細胞と比較して細胞分裂頻度や神経分化率が著しく低いことが明らかとなった¹¹⁾。さらに興味深いのは、大脳皮質の神経細胞が産生される期間を比較した結果である。マウスやニワトリ胚の場合、大脳皮質とその相同領域における神経細胞の産生期間は約1週間である。ヤモリの場合、大脳皮質相同領域における神経細胞産生期間は約10日前後で、他の羊膜類の神経細胞産生期間とそれほど変わらないことが明らかとなった。一方、胎生期間は動物によって大きく異なっており、特にヤモリのような

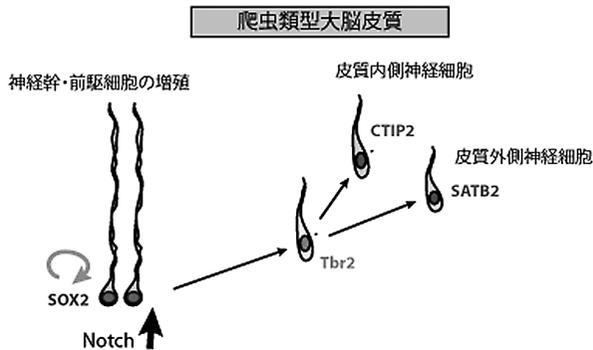
爬虫類の場合、産卵されてから孵化まで概ね60日以上かかる¹¹⁾。すなわち、爬虫類では胎生期間と比較して大脳皮質を構築する神経細胞の産生期間が短く、かつ細胞の増殖・分化率も低いので、結果的に少数の神経細胞しか産生されなくなっていることが推測された(図3)。

このような神経幹細胞の増殖・分化率と神経細胞産生期間との関係は、羊膜類の脳の巨大化をもたらした機構の考察に大変重要である¹²⁾。以前の研究により、サルの胎生期における大脳皮質神経幹細胞の増殖率はマウスと比較すると非常に低いことが明らかになっている。しかしながらサルの場合胎生期の神経細胞産生期間が非常に長いので、結果的に非常に多くの神経細胞が大脳皮質で産生される仕組みになっている¹³⁾。このような発生期間の延長、いわゆる発生過程のヘテロクロニックな変化は器官の大きさを左右する重要な要素としてとらえられている¹⁴⁾。マウスと比較して、特に霊長類の場合大脳皮質の発生過程の後期が延長しており、この延長に伴い大脳皮質の上層部の神経細胞の数が著しく増大している。祖先種のゲノムにどのような構造的変化が起こり、ヘテロクロニーが生じたのかは残念ながらほとんど明らかにされていない。

A



B



C

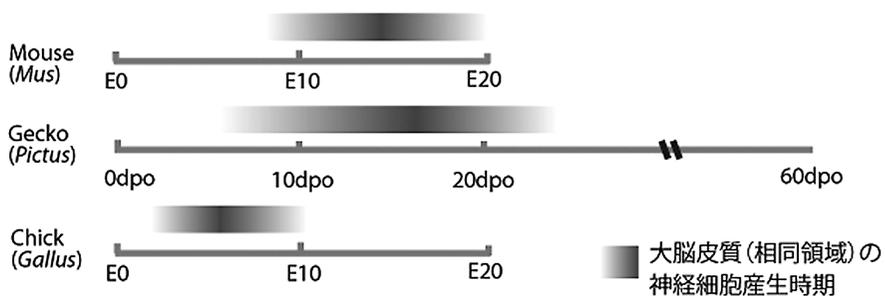


図3 羊膜類皮質相同領域の発生過程の類似点と相違点. 哺乳類の場合, 大脳皮質の神経幹細胞は早いペースで増殖を繰り返し, 中間増殖細胞を産生する (A). 一方爬虫類の場合, 神経幹細胞の増殖スピードと神経細胞産生率は哺乳類と比較して低い. この特性の一部は Notch シグナルの活性化レベルの差異によるものと推測される (B). C. 胎生期間と皮質の神経細胞産生期間を羊膜類間で比較したもの. 爬虫類の場合, 胎生期間は長いが皮質の神経細胞産生期間は他の動物と変わらない.

遺伝学的細胞標識による 神経幹細胞の動態の比較

我々は神経幹・前駆細胞の増殖と分化の過程を単一細胞レベルで解析したいと考え、蛍光タンパク質を用いた細胞系譜追跡実験（クローン解析）を行った。発生過程におけるクローン解析には様々な方法がある。古典的にはトレーサーを細胞に注入する方法や、識別可能な異種の細胞を移植する方法、また最近ではレトロウイルスを用いて少数の細胞集団を標識する方法が一般的である。近年はGFPなどの蛍光タンパク質を発現するプラスミドを電気穿孔法によって胚に導入することで、より簡便に細胞の標識を行うことが可能となっている。しかしながら電気穿孔法の場合、一度に多量の細胞に外来遺伝子が導入されるため、この方法だけでは少数の細胞集団（あるいはクローン）を追跡することができない。そこで我々は、先行研究によって確立されたCre-LoxPによる組換えを利用した細胞標識法を採用することにした。この方法では、Creリコンビナーゼを発現するプラスミドと、組換えにより蛍光タンパク質を発現するプラスミドを共導入するが、Cre発現プラスミドの濃度を希釈することにより（0.1ng/ μ L）、1細胞レベルでの標識とその系譜追跡が可能となる¹⁵⁾。我々はさらに、蛍光タンパク質発現プラスミドとしてBraibow1.0Lベクターを用いた。このベクターには、異なる種類のLoxP配列に挟まれた3色の蛍光タンパク質（mCherry, YFP, CFP）の遺伝子がタンデムに挿入されており、Creによる組換えが起こした細胞を異なる蛍光色で標識することができる¹⁶⁾。この方法を用いてヤモリ大脳皮質相同領域のクローン解析を実行した結果、幾つか興味深い事実を見出すことができた。まず、1)ヤモリの神経幹・前駆細胞は、他の羊膜類と比較して単位時間あたりの分裂頻度が非常に低いこと、2)また多くの場合分裂後の娘細胞はどちらも未分化な細胞である、いわゆる対称分裂であること、3)標識後数日が経過しても分裂した形跡の無い細胞が多数存在すること、等である。1)の結果は

細胞周期の解析結果と一致するものであり、さらに2)から、ヤモリの神経分化率が低い理由が明らかとなった。すなわち、このステージのヤモリ外套では、多くの神経幹・前駆細胞が神経細胞を積極的に産み出す体制に入っていないことが推測される。また3)の結果は幹細胞の特性を考える上で大変興味深い。標識後4日間経過しても、1つの神経幹・前駆細胞のみが標識されているクローンが多数存在することは、このクローンが全く分裂しなかったことを示唆している（もちろん、娘細胞が分裂後消失した可能性は否定できないが、クローン集団全体から見積もられる細胞分裂頻度と細胞周期の結果が一致するため、細胞分裂を停止した前駆細胞集団が多く存在する可能性の方が大きい）。こうした神経幹・前駆細胞の「休眠性」は、哺乳類側脳室下帯に存在する成体神経幹細胞の特性と類似している。実際、発生後期あるいは孵化後の爬虫類外套領域の脳室表面にはEpendymogliaと呼ばれる放射状突起を持った細胞が存在する。このEpendymogliaは、外傷などにより活性化され、神経新生を行う成体神経幹細胞としての特性を持っていることが知られている⁸⁾。

種間におけるNotchシグナルの 活性化レベルの比較

上記に示した爬虫類に特徴的な神経幹・前駆細胞の特性にはどのような分子機構が関わっているのだろうか。爬虫類は哺乳類や鳥類と比較して発生速度が約3倍遅く、このスピードと細胞分裂周期の長さには相関がある。また正常な胚発生に必要な温度は哺乳類や鳥類が37°Cであるのに対し、爬虫類は30°C前後である。従って、発生速度の違いは胚の外部温度に依存している可能性も考えられる。しかしながら、ヤモリ神経幹細胞を単離し37°Cで培養しても増殖速度は亢進されないことから（野村ら、未発表）、神経幹細胞の増殖・分化率を制御する種に固有の機構が備わっている可能性が示唆された。

幹細胞の未分化性維持を制御するシグナルと

して最も有名なものが Notch シグナルである¹⁷⁾。Notch シグナルは、細胞膜貫通タンパク質である Notch 受容体がリガンドである Delta と結合することにより活性化される。リガンドの結合により、Notch 受容体はプロテアーゼにより切断を受ける。切断された細胞内ドメインは核に移行し、他のタンパク質と複合体を形成することにより様々な下流遺伝子の発現を直接制御する。Notch シグナルの活性化状態は、Notch シグナルの伝達に重要なタンパク質 CBF (RBPJ-k) の結合配列を持つリポーターコンストラクションにより定量化が可能である。我々は、様々な羊膜類 (マウス、ヤモリ、ニワトリ) の外套領域の神経幹・前駆細胞に Notch リポーターベクターを *in vivo* 電気穿孔法により導入し、ルシフェーラスアッセイにより Notch 活性化レベルの定量化を試みた。興味深いことに、ヤモリの神経幹・前駆細胞では、マウス、ニワトリと比較すると Notch の活性化状態が非常に高いことが明らかとなった。一般的に、幹細胞において恒常的に Notch シグナルが活性化されると、幹細胞の分化率が低下し細胞の休眠性が誘導されることが知られている。発生期の後脳分節の境界領域では、Notch シグナルの下流分子である Hes の発現が高く、この領域の細胞はほとんど神経分化しない。我々はヤモリの神経幹・前駆細胞において、Notch シグナルを阻害するコンストラクション (dominant-negative Rbpj-k) を強制発現することにより、ヤモリの神経分化率を亢進させることに成功した¹¹⁾。こうした知見から、ヤモリの神経幹・前駆細胞の低い神経分化率 (あるいは休眠性) は、Notch シグナルにより制御されている可能性が考えられた。

大脳皮質 6 層構造の起源

哺乳類大脳皮質の特徴の 1 つである 6 層構造はどのようにして進化したのだろうか? 大脳皮質を構築する神経細胞のうち、興奮性の投射神経細胞は外套領域の神経幹・前駆細胞から産生される。胎生期において、外套の神経幹・前駆細胞は異なるタイミングで様々な種類の神経細胞

を産み出すことが明らかとなっている¹⁸⁾。産生された神経細胞は皮質表層へと移動するが、後に産まれた神経細胞が先に産まれた神経細胞を追い越すという、いわゆる inside-out の様式で大脳皮質が構築される。

一方、爬虫類の皮質は 3 層構造であり、特に第 2 層に神経細胞が凝集している。爬虫類では、神経細胞は皮質の表層から内側に配置されていく、いわゆる outside-in の方式で皮質の発生が進行する¹⁹⁾。ゴルジ染色による形態的な違いから爬虫類皮質の神経細胞は幾つかのタイプに分類されていたが、分子マーカーによる識別はされてこなかった。そこで我々は、哺乳類大脳皮質の興奮性神経細胞のマーカーである転写因子に着目し、その相同遺伝子の発現を爬虫類皮質で検討した。その結果、哺乳類大脳皮質の第 5 層の神経細胞に発現する CTIP2、また 6 層および 4~2 層の神経細胞に発現する SATB2 が、ヤモリとスッポンの皮質にも発現していることを見いだした¹¹⁾。興味深いことに、爬虫類皮質ではこれらの転写因子を発現する神経細胞は層を形成しておらず、皮質第 2 層の内側から外側にかけて空間的に配置されていた。従って、異なるマーカーを発現する神経細胞を産み出す空間的制御機構が神経上皮層に備わっている可能性が考えられるが、未だその実態は未知である。哺乳類大脳皮質の発生では局所的なシグナリングセンターに由来する Wnt や FGF といった分泌分子が大脳皮質神経幹・前駆細胞の増殖と神経細胞の運命決定を行っている²⁰⁾。爬虫類において、こうした分子がどのような役割を担っているかを検討する実験は、興味深い結果をもたらすだろう。

最近、羊膜類外套領域の遺伝子発現様式が相次いで報告されている²¹⁻²⁴⁾。哺乳類大脳皮質の神経細胞に発現する様々な遺伝子と相同な遺伝子が、爬虫類や鳥類の外套領域にも発現している。こうした結果から、多種類の神経細胞が外套領域で産み出されるシステムは羊膜類の祖先系統で既に獲得されていた可能性がある。一方、個々の細胞レベルで比較すると、哺乳類の第 5 層の神経細胞と全く同じ神経細胞を爬虫類

や鳥類で同定するのは困難であると思われる。それぞれの動物の外殻領域に存在する神経細胞は形態や機能が異なっており、同様に遺伝子発現も多様化しているため、完全に相同な神経細胞は恐らく存在しない。それぞれの遺伝子の発現制御機構に相同性はあるのか、また相同遺伝子の機能は脳の形態が異なる場合にどの程度保存されているか、といった問題の検証が必要である。

脳の進化研究が医学にもたらすもの

さて、こうした脳の進化研究は医学にどのような知見をもたらすだろうか？一般的な基礎医学研究は、人体の構築原理と生理的機能を解明することによってどのようにして疾患が発症するのか、といういわゆる“HOW”に研究の重点が置かれている。一方、「何故その病気が存在するのか？」という病気の起源に関する問題、いわゆる“WHY”の解明には、進化学的視点からのアプローチが重要である。我々のゲノムDNAにはこれまで受けてきた自然選択や淘汰の痕跡が残っており、それは現生人類の身体的・生理的特徴に少なからず影響を与えている。ヨーロッパ数千年の牧畜文化で選択を受けた乳糖分解酵素の多型²⁵⁾、アジア人集団で約3万年年前に起こった変異による毛髪や乳腺の構造的変化²⁶⁾、言語障害の原因遺伝子であるFOXP2遺伝子における人類特異的な多型と下流制御遺伝子群の変化²⁷⁾など、進化生物学的なアプローチはライフサイエンスに次々と新しい知見をもたらしている。近年は化石試料からDNAを採取する技術も格段に進歩し、数万年前のネアンデルタール人のゲノムDNAのドラフトシーケンスも公開されている²⁸⁾。我々現生人類のゲノム

にはネアンデルタールのゲノムが存在しており、彼らとヨーロッパ大陸で交雑した可能性が示唆されている。興味深いことに、ネアンデルタール人由来の遺伝子の幾つかは現生人類が持つ様々な疾患リスクと関連していることも示唆されている²⁹⁾。

哺乳類大脳皮質は他の動物には見られない特徴的な構造を持っており、こうした構造の獲得には神経幹細胞の増殖や分化・移動様式に大きな変化が起こったことが予測される。実際に、爬虫類や鳥類の介在神経細胞を哺乳類脳に移植しても、移植された細胞は大脳皮質の皮質板の中に侵入することができない³⁰⁾。哺乳類で爆発的に増大した神経細胞の産生・分化機構を探ることは、ヒト特異的な脳の発生異常や機能疾患の起源を探る上で重要な知見を提供することが期待される。

ノーベル化学賞を受賞した下村博士は受賞講演で、「私は純粋に発光現象を探求していたので、GFPがこれほどまで生命科学の分野で応用されるとは全く予想しなかった。何故それが可能になったのか。それは偶然にも、GFPの発色団がORF (open reading frame) の中に存在していたので、遺伝子組換え技術を導入することができたからだ」と述べている。医学の進展には、目標達成型の研究と同時に、幅広い裾野を持つ基礎研究の推進が不可欠であることを最後に付記しておきたい。

謝 辞

本稿の内容に助言頂いた京都府立医科大学神経発生生物学教室のスタッフに感謝したい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Nieuwenhuys R, The neocortex. An overview of its evolutionary development, structural organization and synaptology. *Anat Embryol (Berl)* 1994; 190: 307-337.
- 2) Jerison HJ, The evolution of the brain and intelligence. New York: Academic, 1973;
- 3) Rowe TB, TE Macrini, and ZX Luo, Fossil evidence on origin of the mammalian brain. *Science* 2011; 332: 955-957.
- 4) Luo ZX, AW Crompton, and AL Sun, A new mammaliaform from the early Jurassic and evolution of

- mammalian characteristics. *Science* 2001; 292: 1535-1540.
- 5) Carroll RL, Vertebrate paleontology and evolution New York: W.H. Freeman and Company, 1988;
 - 6) Ruta M, MI Coates, and DL Quicke, Early tetrapod relationships revisited. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2003; 78: 251-345.
 - 7) Molnar Z, C Metin, A Stoykova, V Tarabykin, DJ Price, F Francis, G Meyer, C Dehay, and H Kennedy, Comparative aspects of cerebral cortical development. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 921-934.
 - 8) Nomura T, M Kawaguchi, K Ono, and Y Murakami, Reptiles: a new model for brain evo-devo research. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2013; 320: 57-73.
 - 9) Ulinski PS, *The cerebral cortex of reptiles, in Cerebral Cortex* 1990, Plenum: New York, 1990; 139-215.
 - 10) Noro M, A Uejima, G Abe, M Manabe, and K Tamura, Normal developmental stages of the Madagascar ground gecko *Paroedura pictus* with special reference to limb morphogenesis. *Dev Dyn* 2009; 238: 100-109.
 - 11) Nomura T, H Gotoh, and K Ono, Changes in the regulation of cortical neurogenesis contribute to encephalization during amniote brain evolution. *Nat Commun* 2013; 4: 2206.
 - 12) Fujita S, Morphogenesis of the brain as studied by 3-D computer graphics simulation. *J Microsc* 1990; 157: 259-269.
 - 13) Kornack DR and P Rakic, Changes in cell-cycle kinetics during the development and evolution of primate neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1242-1246.
 - 14) Charvet CJ, GF Striedter, and BL Finlay, Evo-devo and brain scaling: candidate developmental mechanisms for variation and constancy in vertebrate brain evolution. *Brain Behav Evol* 2011; 78: 248-257.
 - 15) Gotoh H, K Ono, T Nomura, H Takebayashi, H Harada, H Nakamura, and K Ikenaka, Nkx2.2+ progenitors generate somatic motoneurons in the chick spinal cord. *PLoS One* 2012; 7: e51581.
 - 16) Livet J, TA Weissman, H Kang, RW Draft, J Lu, RA Bennis, JR Sanes, and JW Lichtman, Transgenic strategies for combinatorial expression of fluorescent proteins in the nervous system. *Nature* 2007; 450: 56-62.
 - 17) Louvi A and S Artavanis-Tsakonas, Notch signalling in vertebrate neural development. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 93-102.
 - 18) Molyneaux BJ, P Arlotta, JR Menezes, and JD Macklis, Neuronal subtype specification in the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 427-437.
 - 19) Goffinet AM, C Daumerie, B Langerwerf, and C Pieau, Neurogenesis in reptilian cortical structures: 3H-thymidine autoradiographic analysis. *J Comp Neurol* 1986; 243: 106-116.
 - 20) Wilson SW and JL Rubenstein, Induction and dorsoventral patterning of the telencephalon. *Neuron* 2000; 28: 641-651.
 - 21) Nomura T, M Takahashi, Y Hara, and N Osumi, Patterns of neurogenesis and amplitude of Reelin expression are essential for making a mammalian-type cortex. *PLoS One* 2008; 3: e1454.
 - 22) Jarvis ED, J Yu, MV Rivas, H Horita, G Feenders, O Whitney, SC Jarvis, ER Jarvis, L Kubikova, AE Puck, C Siang-Bakshi, S Martin, M McElroy, E Hara, J Howard, A Pfenning, H Mouritsen, CC Chen, and K Wada, Global view of the functional molecular organization of the avian cerebrum: mirror images and functional columns. *J Comp Neurol* 2013; 521: 3614-3665.
 - 23) Suzuki IK, T Kawasaki, T Gojobori, and T Hirata, The temporal sequence of the mammalian neocortical neurogenetic program drives mediolateral pattern in the chick pallium. *Dev Cell* 2012; 22: 863-870.
 - 24) Dugas-Ford J, JJ Rowell, and CW Ragsdale, Cell-type homologies and the origins of the neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 16974-16979.
 - 25) Bersaglieri T, PC Sabeti, N Patterson, T Vanderploeg, SF Schaffner, JA Drake, M Rhodes, DE Reich, and JN Hirschhorn, Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1111-1120.
 - 26) Kamberov YG, S Wang, J Tan, P Gerbault, A Wark, L Tan, Y Yang, S Li, K Tang, H Chen, A Powell, Y Itan, D Fuller, J Lohmueller, J Mao, A Schachar, M Paymer, E Hostetter, E Byrne, M Burnett, AP McMahon, MG Thomas, DE Lieberman, L Jin, CJ Tabin, BA Morgan, and PC Sabeti, Modeling recent human evolution in mice by expression of a selected EDAR variant. *Cell* 2013; 152: 691-702.
 - 27) Konopka G, JM Bomar, K Winden, G Coppola, ZO Jonsson, F Gao, S Peng, TM Preuss, JA Wohlschlegel, and DH Geschwind, Human-specific transcriptional regulation of CNS development genes by FOXP2. *Nature* 2009; 462: 213-217.

- 28) Green RE, J Krause, AW Briggs, T Maricic, U Stenzel, M Kircher, N Patterson, H Li, W Zhai, MH Fritz, NF Hansen, EY Durand, AS Malaspina, JD Jensen, T Marques-Bonet, C Alkan, K Prufer, M Meyer, HA Burbano, JM Good, R Schultz, A Axim-Petri, A Butthof, B Hober, B Hoffner, M Siegemund, A Weihmann, C Nusbaum, ES Lander, C Russ, N Novod, J Affourtit, M Egholm, C Verna, P Rudan, D Brajkovic, Z Kucan, I Gusic, VB Doronichev, LV Golovanova, C Lalueza-Fox, M de la Rasilla, J Fortea, A Rosas, RW Schmitz, PL Johnson, EE Eichler, D Falush, E Birney, JC Mullikin, M Slatkin, R Nielsen, J Kelso, M Lachmann, D Reich, and S Paabo, A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 2010; 328: 710-722.
- 29) Sankararaman S, S Mallick, M Dannemann, K Prufer, J Kelso, S Paabo, N Patterson, and D Reich, The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature* 2014; 507: 354-357.
- 30) Tanaka DH, R Oiwa, E Sasaki, and K Nakajima, Changes in cortical interneuron migration contribute to the evolution of the neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 8015-8020.

著者プロフィール



野村 真 Tadashi Nomura

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科神経発生生物学・准教授

略歴：1995年 山形大学理学部生物学科卒業

2000年 名古屋大学大学院理学研究科修士。博士（理学）取得

2000年 東北大学医学部器官構築学分野助手

2007年 東北大学大学院医学系研究科・創生応用医学研究センター・助教

2007年 スウェーデン・カロリンスカ研究所・細胞分子生物学部門博士研究員

2010年 スウェーデン・カロリンスカ研究所・細胞分子生物学部門上級研究員

2011年 京都府立医科大学大学院医学研究科神経発生生物学・准教授

2012年 科学技術振興機構・さきがけ研究者（兼任）

専門分野：神経発生学, 幹細胞生物学, 進化発生学

- 主な業績：1. Nomura T, Y Murakami, H Gotoh, and K Ono, Reconstruction of ancestral brains: Exploring the evolutionary process of encephalization in amniotes. *Neurosci Res*, 2014DOI: 10.1016/j.neures.2014.03.004.
2. Nomura T, M Kawaguchi, K Ono, and Y Murakami, Reptiles: a new model for brain evo-devo research. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2013; 320: 57-73.
3. Nomura T, H Gotoh, and K Ono, Changes in the regulation of cortical neurogenesis contribute to encephalization during amniote brain evolution. *Nat Commun* 2013; 4: 2206.
4. Nomura T, C Goritz, T Catchpole, M Henkemeyer, and J Frisen, EphB signaling controls lineage plasticity of adult neural stem cell niche cells. *Cell Stem Cell* 2010; 7: 730-743.
5. Nomura T, M Takahashi, Y Hara, and N Osumi, Patterns of neurogenesis and amplitude of Reelin expression are essential for making a mammalian-type cortex. *PLoS One* 2008; 3: e1454.
6. Nomura T, J Holmberg, J Frisen, and N Osumi, Pax6-dependent boundary defines alignment of migrating olfactory cortex neurons via the repulsive activity of ephrin A5. *Development* 2006; 133: 1335-1345.
7. Nomura T and N Osumi, Misrouting of mitral cell progenitors in the Pax6/small eye rat telencephalon. *Development* 2004; 131: 787-796.