

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：82401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際活動支援班）

研究期間：2016～2022

課題番号：16K21729

研究課題名（和文）脳構築における発生時計と場の連携

研究課題名（英文）Interplay of developmental clock and extracellular environment in brain formation

研究代表者

影山 龍一郎（Kageyama, Ryoichiro）

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・センター長

研究者番号：80224369

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 25,200,000円

研究成果の概要（和文）：国際活動支援班では、若手研究者を中心に海外との共同研究や海外での成果発表のための旅費を支援した。また、若手研究者と海外トップクラス若手研究者との交流を深めるために、平成30年3月19日から23日まで京都で合宿形式の国際ワークショップを開催した。海外の新進気鋭の若手研究者10名を招待し、日本側からは多くの若手研究者が参加した。シニア研究者も含めて合計88名が参加したが、活発な質疑応答や議論が繰り広げられ、共同研究の打ち合わせもなされた。2023年3月15-17日に京都大学で国際シンポジウムを開催した。国外から8名の著名な研究者を招待し、領域内からは多くの研究者が参加し、有意義な研究交流ができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発生時計について多くの点が不明であったが、分節時計について研究が大いに進んだ。マウスの分節周期は約2時間なのに対してヒトは約5時間であることを発見し、その種差の分子機構を明らかにするとともに、神経発生過程の進行速度の種差も同じ機構によることを示した。これら一連の成果は、一般にも大きなインパクトを与え、Nature誌等で解説されるとともに、国内外の多くのマスコミでも報道された。発生過程はドミノ式に進行すると考えられていたが、上記のように厳密に時間を測る発生時計の実体が示され、さらに発生時計が場と連携する過程が明らかになった。神経科学や発生生物学に「革新的・創造的な学術研究の発展」をもたらした。

研究成果の概要（英文）：We supported mainly young researchers' travel expenses for collaboration research with foreign laboratories and presentation of their results overseas. In addition, an international workshop was held in Kyoto from March 19 to 23, 2018, in order to deepen exchanges between young domestic researchers and top-class young researchers from overseas. Ten young top researchers from overseas were invited, and many young researchers from Japan participated. A total of 88 people participated, including senior researchers, and there were lively question-and-answer sessions, discussions, and joint research meetings. An international symposium was held at Kyoto University on March 15-17, 2023. We invited eight well-known researchers from abroad, and many researchers from within the field participated, making for meaningful research exchanges.

研究分野：発生生物学

キーワード：発生時計 神経発生 脳構築 神経幹細胞 数理モデル 分節時計

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

発生過程の時間制御機構は多くの点が不明であるが、体節形成を制御する発生時計の一つである分節時計の実体が研究代表者によって明らかにされた。しかし、このような発生時計が普遍化されるかどうかはよくわかっていなかった。本領域の申請者らによって、大脳発生過程で働くドミノ式制御やタイムキーパーとしての実行因子、時計遺伝子が見つかり、さらに刻々と変化する場からのフィードバック機構が時間制御に重要であることが明らかにされてきた。また、ES細胞の3次元培養で、神経幹細胞から複雑な神経組織が内在性プログラムに従って自律的に形成されることが示された。このように世界を先導する成果が出つつあったが、個々に研究が進められているのみで、研究の進展にどうしても限界があった。例えば、研究代表者は、神経発生過程を制御する時計遺伝子の実体を明らかにしつつあったが、マウス個体のみを扱う研究では計測や操作が困難で、どうしても限界があった。しかし、ES細胞の3次元培養系を使うことで、この困難さが解決できると期待された。さらに、イメージングや光制御技術を改良することで、より詳細な計測や操作が可能になると考えられた。このように、研究者間の有機的な結合により、研究が飛躍的に進展し、神経発生の時間制御機構に関して統一的理解が進むことが期待できた。そこで、この分野の研究をさらに推進するために、いろいろな候補因子やES細胞培養系といった基本技術が確立して準備状況が整っている脳発生に焦点を当て、新学術領域研究として時間制御機構の解明を目指すことにした。

2. 研究の目的

本領域の研究者は、脳構築における時間制御機構に関して重要な成果をあげるとともに、ES細胞の3次元培養技術、光遺伝学的発現制御技術、子宮内電気穿孔技術、イメージング技術といった最新技術を開発・発展させてきた。本領域の研究課題は、このような世界を先導する成果をもとに立案し、技術的にも独自の強みを生かしたものとなっており、多くの国際共同研究が進められた。国際活動支援班では、若手研究者の受け入れや派遣を支援することで、国際的共同研究のさらなる推進を図った。また、欧米の著名研究室との共同研究を支援した。さらに、国際シンポジウムの開催やホームページの英語化により、積極的に情報発信を行い、国際社会における我が国の存在感を維持・向上させた。

3. 研究の方法

海外研究室からの若手研究者の受け入れ、あるいは有力な海外研究室への若手研究者の派遣を支援することで、国際共同研究を推進した。また、英語化ホームページによる情報発信や研究領域内の成果の共有化を図った。さらに、国際シンポジウムでの若手研究者の研究発表を支援するとともに、国際シンポジウムを2回開催して新たな国際共同研究の推進やネットワークの形成を図った。

4. 研究成果

研究期間内に海外研究室と延べ84件の共同研究が実施された。若手研究者の育成および海外トップクラス若手研究者との交流を深めるために、当初の計画よりも1年前倒して平成30年3月19日～23日(4泊5日)に京都で合宿形式の国際若手研究者ワークショップを開催した。海外の新進気鋭の若手研究者10名を招待し、日本側からは若手研究者が29演題の口頭発表と21演題のポスター発表を行った。シニア研究者も含めて合計88名が参加したが、活発な質疑応答や議論が繰り広げられ、共同研究の打ち合わせもなされた。パネルディスカッションではPIになるための心構えやどのようにポストを得たかといった若手研究者にとり重要で切実



な問題について熱心な議論がなされ、今後を考える上でたいへん貴重であったと思われる。このように本ワークショップは英語のバリアーをあまり感じさせない活発なもので、日本人だけでなく海外若手研究者にとっても刺激的で有益な機会となり、成功裡に終わった。

京都で開催した合宿形式の国際若手研究者ワークショップ

また、平成30年5月22-25日に奈良で開催された22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (ISDN2018)においてシンポジウム“Cell migration and layer formation in the developing cerebral cortex”を主催した。

令和元年7月には、東京都医学総合研究所で開催された国際シンポジウム“The principles of neocortical development and evolution”を共催し、本領域からも多くの若手研究者が参加した。国内外からの多くの招聘研究者と交流し、それぞれの研究について夜遅くまで徹底的に議論する貴重な機会を得た。

さらに、当研究領域の成果発信及び世界トップレベル研究者との交流を目的として、最後に国際シンポジウムを開催した。当初は2021年3月に開催予定であったが、新型コロナウイルスのため延期になり、2023年3月15日～17日ようやく京都において対面式で開催した。海外招待演者8名に加えて、国内演者27名が発表し、最新の成果発信ができた。また、多くの若手研究者も参加し、活発な情報交換ができ、本領域の最終行事として有終の美を飾ることができた。



International Symposium on Neural Development and Diseases

supported by MEXT Research Program

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Yukiko Gotoh
2. 発表標題 Chromatin-level regulation of neural stem/progenitor cell fate
3. 学会等名 IBRO2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Carina Hanashima
2. 発表標題 Mechanisms of neuronal subtype specification and integration in the cerebral cortex
3. 学会等名 IBRO2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 Structural plasticity of neural stem cells in mammalian brain development
3. 学会等名 IBRO2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mineko Kengaku
2. 発表標題 Cytoskeletal forces driving nuclear migration in developing neurons
3. 学会等名 IBRO2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryoichiro Kageyama
2. 発表標題 Dynamic transcriptional control of neural stem cells
3. 学会等名 IBRO2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>科学研究費助成事業「新学術領域研究(研究領域提案型)」脳構築における発生時計と場の連携 http://www.time.icems.kyoto-u.ac.jp 科学研究費助成事業「新学術領域研究(研究領域提案型)」脳構築における発生時計と場の連携 http://www.time.icems.kyoto-u.ac.jp 脳構築における発生時計と場の連携 http://www.time.icems.kyoto-u.ac.jp/en/index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	仲嶋 一範 (Nakajima Kazunori) (90280734)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授 (32612)	
研究分担者	見学 美根子 (Kengaku Mineko) (10303801)	京都大学・高等研究院・教授 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計4件

国際研究集会 International Symposium on Development and Plasticity of Neural Systems	開催年 2022年～2022年
国際研究集会 国際脳研究機構・世界大会 (IBRO 2019)	開催年 2019年～2019年

国際研究集会 International Young Scientists Workshop	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 International Symposium on Neural Development and Diseases	開催年 2023年～2023年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------