

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：34506

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04724

研究課題名(和文)脊椎動物の中樞神経系と感覚器の複雑化を可能にしたゲノム基盤の解明

研究課題名(英文) Genomic basis of evolution of the complex central nervous system and its associated sensory organs of vertebrates

研究代表者

日下部 岳広 (KUSAKABE, TAKEHIRO)

甲南大学・理工学部・教授

研究者番号：40280862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：脊椎動物は高度に発達した脳と感覚器をもち、これらのはたらきが脊椎動物の繁栄を支えている。脊椎動物に近縁なホヤ類の幼生は、微小だが脊椎動物と相同な脳と感覚器原基をもち、ホヤと脊椎動物の間の遺伝子発現とその調節ネットワークの比較を通して、脊椎動物の複雑で高度な機能を備えた脳と感覚器の出現を可能にした背景と進化プロセスにせまった。ホヤで受精から眼や脳の細胞分化に至る過程を単一細胞レベルで明らかにし、脊椎動物と同じ転写調節因子が重要な役割をもち、これを明らかにした。一方、メダカを用いた解析から、脊椎動物の複雑な眼が進化した過程には、転写調節因子に加えてマイクロRNAが重要な役割を果たしたと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊椎動物に近縁なホヤ類の幼生は、微小だが脊椎動物と相同な中枢神経系(脳、脊髄)と感覚器をもち、本研究では、ホヤと脊椎動物の間で中枢神経系や感覚器の発生過程と遺伝子発現の比較解析を行い、脊椎動物の複雑で高度な機能を備えた脳と感覚器が進化した背景を探った。ホヤの特徴を生かして、受精卵から網膜ができるまでの全細胞分裂を明らかにし、脊椎動物とホヤの脳に共通のニューロンの形成に必要な遺伝子を同定した。また、脊椎動物の複雑な眼が作られるための、脊椎動物のみに存在する調節因子を明らかにした。本研究の成果は、脊椎動物の脳・感覚器の成り立ちを解明するための足がかりになると期待される。

研究成果の概要(英文)：Vertebrates have a dorsal tubular central nervous system (CNS), the anterior part of which is a complex and highly organized brain. The tadpole larva of the ascidian, an invertebrate chordate, also has a CNS derived from the dorsal neural tube, but it is far simpler than the vertebrate CNS. The ascidian larva has a brain with sensory and motor control systems that shares many features with the vertebrate brain, including the retinal/hypothalamic territory, a locomotor central pattern generator, neural crests, and cranial placodes. In this study, by using *Ciona* and medaka, we compared transcriptomes and developmental mechanisms of the brain and sensory organs between ascidians and vertebrates. Our results suggest that duplication of genes encoding transcription factors and acquisition of new miRNAs played crucial roles in evolution of the complex brain and sensory organs of vertebrates.

研究分野：ゲノム生物学、発生生物学

キーワード：ホヤ メダカ 脳 感覚器 眼 プラコード 神経堤 進化

## 1. 研究開始当初の背景

脊椎動物は頭部に高度に発達した中枢神経系(脳)と眼、鼻、耳などの精巧な感覚器をもち、これらのはたらきが地球上のさまざまな環境に適応した脊椎動物の繁栄を支えている。脳は背側神経板が胚の内部に入り込んで生じる神経管の前端部が肥大して形成される。一方、頭部感覚器は、神経板と表皮との境界領域に生じるプラコードとよばれる組織が脳の前基と相互作用することによって生じる。胚のもっとも前方に位置するプラコードからは、鼻とともに下垂体が生じ、視床下部の指令を受け、内分泌系の司令塔として種々のホルモンを分泌する。プラコードは、頭蓋骨や顎(あご)などを生じる神経堤とともに、頭部形成になくてはならない細胞集団であり、進化の過程で神経堤とプラコードを獲得することで、発達した頭部をもった脊椎動物が出現したといわれている(The New Head Hypothesis; 文献)。脳とプラコードおよび神経堤が、進化の過程でいつ、どのようにして獲得されたのかを理解することは、脊椎動物の起源や初期進化を理解するための鍵であり、脳と感覚器の発生メカニズムや構築原理を明らかにする上でも重要である。

ヒトの脳は、前方から終脳、間脳、中脳、小脳、橋、延髄と6つの領域に分けることができ、これらの領域の区別は、現存する脊椎動物のすべてのグループで基本的に同じである。同様に、プラコードからできる頭部感覚器も脊椎動物のすべてのグループに備わっている。したがって、脊椎動物間だけで比較しても、「どのような過程を経て脳や感覚器が進化してきたのか」「なぜ脊椎動物が高度に発達した脳や感覚器を進化させることができたのか」という問いに答えることは難しい。脳や感覚器をもつ以前の祖先の状態を保持し、かつ脳や感覚器に相同な器官をもっている生物と脊椎動物を比較できれば、これらの問いに答えるための手がかりが得られるはずである。脊椎動物の祖先形態をとどめていると考えられている脊索動物ナメクジウオの中枢神経系は、前端から後端までほぼ同じ太さで、脳とよべる前方部のふくらみはみられず、プラコードも存在しない。一方、ナメクジウオよりも脊椎動物に近縁なホヤの幼生は、微小だが前端部が脳として発達した中枢神経系をもち(図1)、脊椎動物のプラコードと相同な始原的プラコードを有することが明らかになってきた(文献)。

研究代表者らは、ホヤ幼生の神経回路とその形成過程を詳細に明らかにし(文献)等)ホヤの眼点が構造的にも分子レベルでも脊椎動物の網膜と同じタイプの視細胞をもつこと(文献)

ホヤ脳と脊椎動物の網膜-視床下部-間脳との相同性(文献)、プラコードおよび神経堤から生じる代表的な神経内分泌系である GnRH 系がホヤと脊椎動物の間で保存されていること(文献)、ホヤに始原的なプラコードが存在すること(文献)を明らかにしてきた。また、研究代表者と分担者は、ホヤゲノムについて情報科学と実験を組み合わせた共同研究を行い、シス調節配列の予測や全ゲノム中の遺伝子発現パターンの予測(文献)、小分子 RNA の同定(文献)

ゲノムワイドな転写開始点マッピングによるプロモーターのプロファイリング(文献)などの成果をあげてきた。さらに研究代表者は、メダカを脊椎動物のモデルとして用い、ホヤでみいだした新奇現象が脊椎動物にもみられる普遍的なものであることを示し(文献)、脊椎動物の進化過程で獲得された視細胞多様性の新しい制御機構を提唱した(文献)。

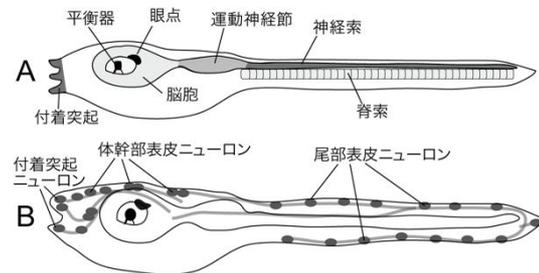


図1. ホヤ幼生の神経系

A: 中枢神経系と感覚器官. B: 末梢神経系.

## 2. 研究の目的

脊椎動物は頭部に高度に発達した中枢神経系(脳)と感覚器をもち、これらのはたらきが地球上のさまざまな環境に適応した脊椎動物の繁栄を支えている。脳は胚の神経板から生じ、感覚器は脳とその周縁部の組織(プラコード)の相互作用によって作られる。脊椎動物の祖先形態をとどめているナメクジウオ類の中枢神経系は、体の前端から後端までほぼ同じ太さで、脳とよべる前端部のふくらみはみられず、感覚器の原基となるプラコードも存在しない。一方、より脊椎動物に近縁なホヤ類の幼生は、微小だが脊椎動物と相同な脳とプラコードをもち、本研究では、研究代表者らが明らかにしたホヤと脊椎動物の間の器官相同性をもとに、トランスクリプトームと遺伝子制御ネットワークの比較解析を行い、脊椎動物の複雑で高度な機能を備えた脳と感覚器の出現を可能にした背景と進化プロセスを解明する。本研究は、研究代表者と研究分担者の研究成果に立脚し、共同で行ってきた研究をさらに発展させることにより、脊椎動物の中枢神経系と感覚器の複雑化を可能にしたゲノム基盤にせまるものである。

## 3. 研究の方法

これまでの研究で、ホヤ幼生の神経系の中に脊椎動物の脳・感覚器との明瞭な相同性を示す領域や細胞群をみいだした。これらについて、ホヤ-脊椎動物間でトランスクリプトームと遺伝子制御ネットワークの比較解析を行い、脊椎動物の複雑で高度な機能を備えた脳と感覚器の出現

を可能にした背景と進化プロセスを解明する。具体的には、(1) 蛍光標識等により単離したこれらの領域や細胞群の遺伝子発現プロファイルの比較解析、(2) 発生制御に関わる遺伝子の機能を操作した胚や幼生の遺伝子発現プロファイルの解析、(3) (1)(2)の結果と実験検証による遺伝子制御ネットワークの解明を行い、(4) 多機能性の細胞からなる単純な祖先型組織から、より特殊化・多様化した細胞からなる複雑な器官への進化(図2)をもたらしした要因を探る。

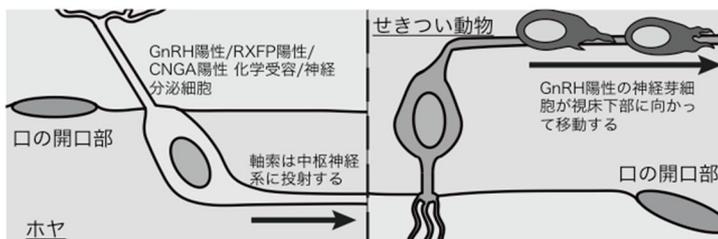


図2．ホヤ(左)と脊椎動物(右)の鼻プラコードの比較  
ホヤでは1つのニューロンが、化学受容と神経内分泌の機能を兼ね備えるのに対し、脊椎動物ではそれぞれの機能に特化した細胞が分化し、互いに密接な連絡を維持することで機能する。

#### 4．研究成果

##### (1) 視細胞の細胞系譜と発生機構の解析

脊椎動物型視物質オプシンをもつ視細胞を包含し、脳から派生して形成される光受容器は、ホヤと脊椎動物の共通の形質である。ホヤの光受容器は単純な眼点であるのに対し、脊椎動物の眼は多様で特殊化した細胞から構成される精緻で複雑な器官である。光受容器の複雑さの獲得過程とその制御機構の解明を目指し、ホヤと脊椎動物のそれぞれについて、光受容器の発生の制御機構に関する解析を行った。ホヤにおいては、受精卵を起点とする眼点の細胞系譜の詳細な解析、眼点特異的な遺伝子発現制御機構の解析、眼点の発生を制御する転写因子の解析を行った。脊椎動物においては、メダカを用い、視細胞の多様性を制御する因子の候補として研究代表者らが同定した miRNA の機能を解析した。

ホヤ胚の脳原基の特定の細胞核をレーザー照射によって蛍光標識し、発生運命を追跡する手法を開発し、眼点視細胞の細胞系譜が従来の推定とは全く異なることを明らかにした。得られた結果について論文を発表し、ホヤと脊椎動物の共通祖先において、神経堤と神経管のコラボレーションという脊椎動物の頭部形成に重要な組織間相互作用の萌芽がみられることを指摘した(文献 )。また、ホヤ眼点の細胞系譜の解析を、さらに発展させて、細胞分裂パターンの制御による眼盂の形態形成機構と転写因子群のダイナミックな発現による眼点視細胞の発生機構を明らかにした(文献 )。ホヤ幼生の中枢神経系の細胞系譜に関して、完全解明につながる手が期待できる手法を開発し、それを用いて光受容器の発生および進化について新しい知見を得て論文を発表したことは大きな成果である。

一方、脊椎動物では CRISPR-Cas9 法によるゲノム編集を駆使して、網膜特異的 miRNA や視細胞特異的転写に関わるシス制御領域を欠損させたメダカ系統を作製し、次世代シーケンサーを用いて網膜のトランスクリプトーム解析を進めた。その結果、視細胞の多様性制御に関与することが知られている転写因子群やオプシン遺伝子に加え、これまで視細胞の発生・分化や機能制御との関わりが知られていないいくつかの転写因子についても、miRNA 欠損網膜で有意に発現量の変動がみられた。これらの転写因子群は網膜の発生や機能制御に関わる可能性がある。さらに、脊椎動物ゲノムを網羅的に解析した結果、網膜における視細胞多様性および色覚機能と視細胞特異的 miRNA をコードする遺伝子のゲノム中の有無に相関がみいだされた。これらの miRNA や転写因子の多くは、ホヤゲノムには見出されないが、または脊椎動物のみで多様化しており、脊椎動物の眼の複雑化に寄与した可能性が示唆された。

##### (2) 脳内ニューロン集団の細胞系譜と発生機構の解析

眼点視細胞に関する上記の研究で確立した、ホヤ幼生の細胞系譜を詳細に明らかにする手法を、眼点視細胞以外に適用して、脳内ニューロン集団の細胞系譜の解明を進めた。特に、脊椎動物視床下部ニューロンとの相同性が指摘されているホヤ幼生の脳内細胞群について、細胞系譜を解明するとともに、単離した細胞を用いた遺伝子発現の網羅的な解析(シングルセル・トランスクリプトーム解析)を行った。得られたデータにより細胞分化を制御する転写調節因子を予測し、胚の遺伝子機能操作による実験検証を行い、遺伝子調節ネットワークを明らかにし、論文を公表した(文献 )。

##### (3) 他の細胞集団および器官に関する解析および比較トランスクリプトーム解析

ホヤ眼点を構成する細胞のうち、唯一、特異的分子マーカーがなく細胞系譜や発生機構が不明であったレンズ細胞について、特異的に発現する遺伝子を同定し、特異的抗体を作製した。これは、ホヤの脳および感覚器の発生機構を完全に解明し、脊椎動物脳の進化の理解を深める上で、重要な進展と考えられる。

光受容器以外の器官についても、ホヤと脊椎動物の相同性に注目し、脳特異的小分子 RNA 結合タンパク質の解析、中枢神経系の形成と神経回路の構築、GnRH 神経系の比較解析、ヘッジホッグ遺伝子の発現制御機構の解析などを進め、それぞれの研究成果について、国内外の学会で成果

発表を行った。また、EXPANDE コンソーシアムと共同で明らかにしたカタコウレイボヤトランスクリプトームは、発生段階の網羅性と精緻さにおいて、これまでのホヤを対象とした研究のなかでも突出している。これを用いたホヤ-脊椎動物間のトランスクリプトーム比較解析の論文を発表した(文献 )

<引用文献>

- Northcutt and Gans: *Quart. Rev. Biol.* **58**, 1–28, 1983
- Abitua, P. B., Gainous, T. B., Kaczmarczyk, A. N., Winchell, C. J., Hudson, C., Kamata, K., Nakagawa, M., Tsuda, M., Kusakabe, T. G., and Levine, M.: The pre-vertebrate origins of neurogenic placodes. *Nature* **524**, 462–465, 2015
- Horie, T., Nakagawa, M., Sasakura, Y., Kusakabe, T. G., and Tsuda, M.: Simple motor system of the ascidian larva: neuronal complex comprising putative cholinergic neurons and GABAergic/glycinergic neurons. *Zool. Sci.* **27**, 181–190, 2010
- Horie, T., Shinki, R., Ogura, Y., Kusakabe, T. G., Satoh, N., and Sasakura, Y.: Ependymal cells of chordate larvae are stem-like cells that form the adult nervous system. *Nature* **469**, 525–528, 2011
- Nishitsuji, K., Horie, T., Ichinose, A., Sasakura, Y., Yasuo, H., and Kusakabe, T. G.: Cell lineage and cis-regulation for a unique GABAergic/glycinergic neuron type in the larval nerve cord of the ascidian *Ciona intestinalis*. *Dev. Growth Differ.* **54**, 177–186, 2012
- Kusakabe, T., Kusakabe, R., Kawakami, K., Satou, Y., Satoh, N., and Tsuda, M.: Ci-opsin1, a vertebrate-type opsin gene, expressed in the larval ocellus of the ascidian *Ciona intestinalis*. *FEBS Lett.* **506**, 69–72, 2001
- Kusakabe, T. G., Takimoto, N., Jin, M., and Tsuda, M.: Evolution and the origin of the visual retinoid cycle in vertebrates. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **364**, 2897–2910, 2009
- Razy-Krajka, F., Brown, E. R., Horie, T., Callebert, J., Sasakura, Y., Joly, J.S., Kusakabe, T. G., and Vernier, P.: Monoaminergic modulation of photoreception in ascidian: Evidence for a proto-hypothalamo-retinal territory. *BMC Biology* **10**, 45, 2012
- Kusakabe, T. G., Sakai, T., Aoyama, M., Kitajima, Y., Miyamoto, Y., Takigawa, T., Daido, Y., Fujiwara, K., Terashima, Y., Sugiuchi, Y., Matassi, G., Yagisawa, H., Park, M. K., Satake, H., and Tsuda, M.: A conserved non-reproductive GnRH system in chordates. *PLoS One* **7**, e41955, 2012
- Vandenbon, A., Miyamoto, Y., Takimoto, N., Kusakabe, T. and Nakai, K.: Markov chain-based promoter structure modeling for tissue-specific expression pattern prediction. *DNA Res.* **15**, 3–11, 2008
- Kusakabe, R., Tani, S., Nishitsuji, K., Shindo, M., Okamura, K., Miyamoto, Y., Nakai, K., Suzuki, Y., Kusakabe, T. G., and Inoue, K. (2013) Characterization of the compact bicistronic microRNA precursor, miR-1/miR-133, expressed specifically in *Ciona* muscle tissues. *Gene Expr. Patterns* **13**, 43–50, 2013
- Okamura, K., Yamashita, R., Takimoto, N., Nishitsuji, K., Suzuki, Y., Kusakabe, T. G., and Nakai, K.: Profiling ascidian promoters as the primordial type of vertebrate promoter. *BMC Genomics* **12(S3)**, S7, 2011
- Khare, P., Mortimer, S., Cleto, C., Okamura, K., Suzuki, Y., Kusakabe, T., Nakai, K., Meedel, T., and Hastings, K.: Cross-validated methods for promoter/transcription start site mapping in SL trans-spliced genes, established using the *Ciona intestinalis* troponin I gene. *Nucleic Acids Res.* **39**, 2638–2648, 2011
- Yokomori, R., Shimai, K., Nishitsuji, K., Suzuki, Y., Kusakabe, T. G., and Nakai, K.: Genome-wide identification and characterization of transcription start sites and promoters in the tunicate *Ciona intestinalis*. *Genome Res.* **26**, 140–150, 2016
- Imai, K. S., Daido, Y., Kusakabe, T. G., and Satou, Y.: Cis-acting transcriptional repression establishes a sharp boundary in chordate embryos. *Science* **337**, 964–967, 2012
- Daido, Y., Hamanishi, S., and Kusakabe, T. G.: Transcriptional co-regulation of evolutionarily conserved microRNA/cone opsin gene pairs: implications for photoreceptor subtype specification. *Dev. Biol.* **392**, 117–129, 2014
- Oonuma, K., Tanaka, M., Nishitsuji, K., Kato, Y., Shimai, K., and Kusakabe, T. G.: Revised lineage of larval photoreceptor cells in *Ciona* reveals archetypal collaboration between neural tube and neural crest in sensory organ formation. *Dev. Biol.* **420**, 178–185, 2016
- Oonuma, K. and Kusakabe, T. G.: Spatio-temporal regulation of Rx and mitotic patterns shape the eye-cup of the photoreceptor cells in *Ciona*. *Dev. Biol.* **445**, 245–255, 2019
- Horie, T., Horie, R., Chen, K., Cao, C., Nakagawa, M., Kusakabe, T. G., Satoh, N., Sasakura, Y., and Levine, M.: Regulatory cocktail for dopaminergic neurons in a protovertebrate identified by whole-embryo single-cell transcriptomics. *Genes Dev.* **32**, 1297–1302, 2018
- Hu, H., Uesaka, M., Guo, S., Shimai, K., Lu, T.-M. Li, F., Fujimoto, S., Ishikawa, M., Liu, S., Sasagawa, Y., Zhang, G., Kuratani, S., Yu, J.-K. Kusakabe, T. G., Khaitovich, P., Irie, N. and the EXPANDE Consortium: Constrained vertebrate evolution by pleiotropic genes. *Nat. Ecol. Evol.* **1**, 1722–1730, 2017

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takeo Horie, Ryoko Horie, Kai Chen, Chen Cao, Masashi Nakagawa, Takehiro G. Kusakabe, Nori Satoh, Yasunori Sasakura, Michael Levine	4. 巻 32
2. 論文標題 Regulatory cocktail for dopaminergic neurons in a protovertebrate identified by whole-embryo single-cell transcriptomics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes & Development	6. 最初と最後の頁 1297 ~ 1302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.317669.118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kouhei Oonuma, Takehiro G. Kusakabe	4. 巻 445
2. 論文標題 Spatio-temporal regulation of Rx and mitotic patterns shape the eye-cup of the photoreceptor cells in <i>Ciona</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 245 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2018.11.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haiyang Hu, Masahiro Uesaka, Song Guo, Kotaro Shimai, Tsai-Ming Lu, Fang Li, Satoko Fujimoto, Masato Ishikawa, Shiping Liu, Yohei Sasagawa, Guojie Zhang, Shigeru Kuratani, Jr-Kai Yu, Takehiro G. Kusakabe, Philipp Khaitovich, Naoki Irie and the EXPANDE Consortium	4. 巻 1
2. 論文標題 Constrained vertebrate evolution by pleiotropic genes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Ecology & Evolution	6. 最初と最後の頁 1722 ~ 1730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41559-017-0318-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matija Brozovic, et al.	4. 巻 46
2. 論文標題 ANISEED 2017: extending the integrated ascidian database to the exploration and evolutionary comparison of genome-scale datasets	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 D718 ~ D725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx1108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Keiichi Kojima, Takahiro Yamashita, Yasushi Imamoto, Takehiro G. Kusakabe, Motoyuki Tsuda, and Yoshinori Shichida	4. 巻 114
2. 論文標題 Evolutionary steps involving counterion displacement in a tunicate opsin	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 6028 ~ 6033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1701088114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kotaro Shimai and Takehiro G. Kusakabe	4. 巻 1029
2. 論文標題 The Use of cis-Regulatory DNAs as Molecular Tools	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 49 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-10-7545-2_6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kouhei Oonuma, Moeko Tanaka, Koki Nishitsuji, Yumiko Kato, Kotaro Shimai, and Takehiro G. Kusakabe	4. 巻 420
2. 論文標題 Revised lineage of larval photoreceptor cells in Ciona reveals archetypal collaboration between neural tube and neural crest in sensory organ formation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 178 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2016.10.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 日下部岳広	4. 巻 42(159)
2. 論文標題 ホヤ幼生のGnRH神経系と頭部感覚器の起源	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 比較内分泌学	6. 最初と最後の頁 106 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5983/nl2008jsce.42.106	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計53件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 22件）

1. 発表者名 日下部岳広, 行者路, 横森類, 鈴木穰, 中井謙太, 大道裕
2. 発表標題 錐体視細胞特異的miRNA の機能と脊椎動物の色覚の進化
3. 学会等名 2018年日本動物学会近畿支部春季研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大川奈菜子, 島井光太郎, 大倉正道, 中井淳一, 堀江健生, 久原篤, 日下部岳広
2. 発表標題 カルシウムイメージング法によるホヤ幼生gnrh発現細胞の活動記録
3. 学会等名 2018年日本動物学会近畿支部春季研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大川奈菜子, 穴迫真澄, 日下部岳広
2. 発表標題 カルシウムイメージング法を用いたgnrh神経系とコロネット細胞の機能解析
3. 学会等名 第4回ホヤ研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常深秀人, 森継奈穂, 玉井雅大, 大沼耕平, 日下部岳広
2. 発表標題 胚の中軸組織に共通の遺伝子発現とヘッジホッグシグナルの役割
3. 学会等名 第4回ホヤ研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大沼耕平, 和田聖矢, 中込絵梨, 原田瑞輝, 日下部岳広
2. 発表標題 神経回路の形成とニューロンの細胞系譜
3. 学会等名 第4回ホヤ研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常深秀人, 森継奈穂, 玉井雅大, 大沼耕平, 島井光太郎, 堀江健生, Michael Levine, 日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ胚の胚葉間で共通の中軸組織特異的遺伝子発現とヘッジホッグシグナルの役割
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大川奈菜子, 島井光太郎, 大西康平, 大倉正道, 中井淳一, 堀江健生, 久原篤, 日下部岳広
2. 発表標題 カタコウレイボヤ幼生gnrh発現細胞の細胞サブタイプの同定と機能解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田聖矢, 大沼耕平, 舟越正憲, 堀江健生, 島井光太郎, 日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ幼生の遊泳運動制御に関わる神経細胞分化におけるSox1/2/3の役割
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Take Kusakabe
2. 発表標題 Development and neuronal identity of the neural circuit controlling larval swimming
3. 学会等名 The Ciona Connectome: creating a research network, University of California, Santa Barbara, CA, U.S.A. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nanako Okawa
2. 発表標題 Visualization of activity of gnrh2-expressing cells using a calcium sensor protein
3. 学会等名 The Ciona Connectome: creating a research network, University of California, Santa Barbara, CA, U.S.A. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kouhei Oonuma
2. 発表標題 Mitotic patterns of photoreceptor lineage cells and the cell lineage of the coronet cells
3. 学会等名 The Ciona Connectome: creating a research network, University of California, Santa Barbara, CA, U.S.A. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本真帆, 森継奈穂, 常深秀人, 堀江健生, 大沼耕平, 日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ胚のフロアプレートと内胚葉索に共通な遺伝子発現調節機構の解析
3. 学会等名 2019年日本動物学会近畿支部春季研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本真帆, 森継奈穂, 常深秀人, 大川奈菜子, 堀江健生, 大沼耕平, 日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ胚のフロアプレートと内胚葉索にみられる遺伝子発現調節機構の共通性
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上泰治, 緒方翼, 横森類, 坂本倫紀, 野口大樹, 原田瑞輝, 行者路, 鈴木穰, 中井謙太, 大道裕, 日下部岳広
2. 発表標題 UV 錐体特異的miRNA (miR-729) 欠損メダカの網膜トランスクリプトームと視細胞モザイクパターンの解析
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本真帆, 森継奈穂, 常深秀人, 大川奈菜子, 堀江健生, 大沼耕平, 日下部岳広
2. 発表標題 脊索動物胚の中軸構造の発生を制御する遺伝子プログラムの進化: フロアプレートとハイポコードの遺伝子発現調節機構の共通性
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大川奈菜子, 泉有紗, 曾谷実玖, 大倉正道, 中井淳一, 堀江健生, 久原篤, 日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ幼生の遊泳運動におけるGnRH神経系と上衣細胞の役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方翼, 佐藤南美, 大沼耕平, 日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ幼生眼点のレンズ特異的分子マーカーの同定とレンズ細胞の発生機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上泰治, 緒方翼, 横森類, 坂本倫紀, 野口大樹, 原田瑞輝, 行者路, 鈴木穰, 中井謙太, 大道裕, 日下部岳広
2. 発表標題 錐体視細胞特異的miRNA欠損メダカの網膜トランスクリプトームと視細胞モザイクパターンの解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taichi Akahoshi, Kouhei Oonuma, Makoto Murakami, Takeo Horie, Takehiro G. Kusakabe, Kohji Hotta, Kotaro Oka
2. 発表標題 A single pair of A10.64 motor neuron showing Ca <sup>2+</sup> oscillation is an essential component of central pattern generator for ascidian swimming locomotion
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nanako Okawa, Kotaro Shimai, Masamichi Ohkura, Junichi Nakai, Takeo Horie, Atsushi Kuhara, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 In vivo calcium-imaging reveals a possible role of the GnRH system in larval swimming of Ciona
3. 学会等名 10th International Tunicate Meeting, Villefranche-sur-Mer, France (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuto Tsunemi, Naho Moritsugu, Kouhei Oonuma, Mike Levine, and Takeo Horie, and Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Evolution of developmental programs for the midline structures in chordates: insights from gene regulation in the floor plate and hypochord homologues of <i>Ciona</i> embryos
3. 学会等名 10th International Tunicate Meeting, Villefranche-sur-Mer, France (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fuki Gyoja, Miyuki Kanda, Takehiro G. Kusakabe, Nori Satoh
2. 発表標題 A genome-wide survey of muscle structural genes in <i>Molgula tectiformis</i> suggests an ancient origin of its anural mode of development
3. 学会等名 10th International Tunicate Meeting, Villefranche-sur-Mer, France (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kouhei Oonuma, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Left-right asymmetric development of cells in the larval brain of <i>Ciona</i>
3. 学会等名 10th International Tunicate Meeting, Villefranche-sur-Mer, France (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田 聖矢, 島井 光太郎, 大沼 耕平, 舟越 正憲, 森口 大輔, 一瀬 葵, 西辻 光希, 堀江 健生, 日下部 岳広
2. 発表標題 SoxB1 はカタコウレイボヤの前尾部抑制性ニューロンの発生に重要な役割を担う
3. 学会等名 日本動物学会第88回大会, 富山 (2017.9)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 常深 秀人, 向 恵実, 杉本 悠, 島井 光太郎, 日下部 岳広
2. 発表標題 ホヤヘッジホッグ遺伝子の転写調節機構とヘッジホッグ情報伝達分子の種間比較
3. 学会等名 日本動物学会第88回大会, 富山 (2017.9)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kouhei Oonuma, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Developmental shift of Rx expression from non-photoreceptor to photoreceptor lineage as a mechanism for photoreceptor cell specification in <i>Ciona intestinalis</i>
3. 学会等名 18th International Congress of Developmental Biology, Singapore (2017.6) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yutaka Daido, Ai Uryu, Rui Yokomori, Kenta Nakai, Yutaka Suzuki, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Targeted deletion of miRNAs and cis-regulatory modules associate with cone opsin genes in medaka
3. 学会等名 18th International Congress of Developmental Biology, Singapore (2017.6) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Seiya Wada, Kotaro Shimai, Kouhei Oonuma, Masanori Funakoshi, Daisuke Moriguchi, Aoi Ichinose, Koki Nishitsuji, Takeo Horie, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 SoxB1 plays a crucial role in development of the anterior caudal inhibitory neurons in the <i>Ciona intestinalis</i> larva
3. 学会等名 9th International Tunicate Meeting, New York (2017.7) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shuto Tsunemi, Megumi Mukai, Haruka Sugimoto, Kotaro Shimai, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Transcriptional regulation of a hedgehog gene in the ventral nerve cord of the <i>Ciona intestinalis</i> larva
3. 学会等名 9th International Tunicate Meeting, New York (2017.7) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kotaro Shimai, Takeo Horie, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Developmental profiling of the Central Pattern Generator in the Ascidian Swimming Larva
3. 学会等名 9th International Tunicate Meeting, New York (2017.7) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kouhei Oonuma, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 The cell lineage and the patterns of cell division for photoreceptor cells of the left-right asymmetric ocelli in the <i>Ciona intestinalis</i> larva
3. 学会等名 9th International Tunicate Meeting, New York (2017.7) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小原知輝, 大道裕, 瓜生藍, 行者蒔, 横森類, 中井謙太, 鈴木穰, 日下部岳広
2. 発表標題 錐体サブタイプ特異的に発現するmiRNAの標的遺伝子の体系的探索
3. 学会等名 ComBio2017生命科学系学会合同年次大会, 神戸 (2017.12)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上誠, 大沼耕平, 日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ幼生の運動制御神経回路を構成するニューロンの細胞系譜解析
3. 学会等名 ComBio2017生命科学系学会合同年次大会, 神戸 (2017.12)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大川奈菜子, 島井光太郎, 大倉正道, 中井淳一, 堀江健生, 久原篤, 日下部岳広
2. 発表標題 カルシウムイメージング法によるホヤ幼生gnrh発現細胞の活動記録
3. 学会等名 ComBio2017生命科学系学会合同年次大会, 神戸 (2017.12)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横森類, 島井光太郎, 日下部岳広, 中井謙太
2. 発表標題 原始脊索動物ホヤにおけるtrans-splicingのin silico解析
3. 学会等名 ComBio2017生命科学系学会合同年次大会, 神戸 (2017.12)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 日下部岳広
2. 発表標題 意外と身近なサイエンス -ホヤから探る心とからだのしくみ-
3. 学会等名 サイエンスカフェひょうご in 甲南大学, 西宮 (2017.11) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Evolution and the origin of vertebrate retinal photoreceptor cells: insights from tunicates and medaka
3. 学会等名 OIST Seminar, 沖縄 (2018.3) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日下部岳広
2. 発表標題 動物が光と色を感じるしくみ
3. 学会等名 第5回統合ニューロバイオロジー研究所公開シンポジウム, 神戸 (2018.3) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 The evolutionary origin of the cranial sensory organs and the neuroendocrine system of vertebrates: lessons from an invertebrate chordate
3. 学会等名 第22回国際動物学会・第87回日本動物学会合同大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takeo Horie, Masamichi Ohkura, Kotaro Shimai, Ryoko Horie, Yasunori Sasakura, Takehiro Kusakabe, Junichi Nakai, Michael Levine, Masashi Nakagawa
2. 発表標題 Calcium imaging and single cell optogenetic analysis of a neural circuit for generating swimming locomotion of the <i>Ciona intestinalis</i> larva
3. 学会等名 第22回国際動物学会・第87回日本動物学会合同大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Naoki Irie, Haiyang Hu, Song Guo, Masahiro Uesaka, Kotaro Shimai, Tsai-Ming Lu, Fang Li, Satoko Fujimoto, Yohei Sasagawa, Shiping Liu, Guojie Zhang, Shigeru Kuratani, Jr-Kai Yu, G Takehiro Kusakabe, Philipp Khaitovich
2. 発表標題 What makes vertebrate embryos to follow the hourglass-like conservation?
3. 学会等名 第22回国際動物学会・第87回日本動物学会合同大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ai Uryu, Takehiro G. Kusakabe, Yutaka Daido
2. 発表標題 A cone-specific miRNA plays a crucial role in the regulation of photoreceptor cell identity
3. 学会等名 第22回国際動物学会・第87回日本動物学会合同大会（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shun Koizumi, Saki Tahara, Kento Miki, Toru Takigawa, Takehiro G. Kusakabe, Yutaka Daido
2. 発表標題 Targeted disruption and expression patterns of the gene encoding GnRHII in medaka <i>Oryzias latipes</i>
3. 学会等名 第22回国際動物学会・第87回日本動物学会合同大会（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shuto Tsunemi, Megumi Mukai, Yuichi Hasegawa, Haruka Sugimoto, Kotaro Shimai, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Functional cis-regulatory dissection of a hedgehog gene in <i>Ciona intestinalis</i>
3. 学会等名 第22回国際動物学会・第87回日本動物学会合同大会（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Seiya Wada, Masanori Funakoshi, Daisuke Moriguchi, Aoi Ichinose, Kouhei Oonuma, Kotaro Shimai, Koki Nishitsuji, Takeo Horie, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 A role of SoxB1 in the inhibitory neuron development in the locomotor circuit of the <i>Ciona intestinalis</i> larva
3. 学会等名 第22回国際動物学会・第87回日本動物学会合同大会（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kotaro Shimai, Takeo Horie, Rui Yokomori, Koki Nishitsuji, Yasunori Sasakura, Kenta Nakai, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Differential expression of Piwi isoforms in the ascidian <i>Ciona intestinalis</i>
3. 学会等名 第22回国際動物学会・第87回日本動物学会合同大会（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Teppei Yamaguchi, Hiromi Anasako, Naoko Kusumoto, Kouhei Oonuma, Kotaro Shimai, Takeo Horie, Takehiro G. Kusakabe
2. 発表標題 Cis-regulatory dissection of genes specifically expressed in the ocellus photoreceptor cells of the <i>Ciona intestinalis</i> larva
3. 学会等名 第22回国際動物学会・第87回日本動物学会合同大会（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大沼耕平、日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ幼生の脳胞の細胞系譜と眼の相同性
3. 学会等名 第3回ホヤ研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 瓜生藍、日下部岳広
2. 発表標題 メダカのExoRhdopsin遺伝子の同定と発現について
3. 学会等名 第7回生命機能研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 常深秀人、日下部岳広
2. 発表標題 カタコウレイボヤ ヘッジホッグ遺伝子のシス調節領域の機能解析
3. 学会等名 第7回生命機能研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 和田聖矢、船越正憲、森口大輔、一瀬葵、大沼耕平、島井光太郎、西辻光希、堀江健生、日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ幼生の遊泳運動制御に関わる抑制性ニューロン分化におけるSoxB1の機能
3. 学会等名 第7回生命機能研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大道裕、日下部岳広
2. 発表標題 miRNAによる錐体視細胞の多様性形成の制御
3. 学会等名 第7回生命機能研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山口鉄平、日下部岳広
2. 発表標題 ホヤ・ロドブシン遺伝子の転写調節領域の機能解析
3. 学会等名 第7回生命機能研究会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takehiro G. Kusakabe	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer Japan	5. 総ページ数 438 (153-186)
3. 書名 Brain Evolution by Design: From Neural Origin to Cognitive Architecture. Chapter 7. Identifying vertebrate brain prototypes in deuterostomes	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ANISEED: the integrated ascidian database  <a href="https://www.aniseed.cnrs.fr/aniseed/">https://www.aniseed.cnrs.fr/aniseed/</a>          DBTGR: Database of Tunicate Gene Regulation  <a href="http://dbtgr.hgc.jp/">http://dbtgr.hgc.jp/</a></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	鈴木 穰  (SUZUKI YUTAKA)  (40323646)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授    (12601)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	中井 謙太  (NAKAI KENTA)  (60217643)	東京大学・医科学研究所・教授       (12601)	