領域略称名：脳構築の時計と場
領 域 番 号：3803

平成３０年度科学研究費補助金「新学術領域研究（研究領域提案型）」に係る中間評価報告書

「脳構築における発生時計と場の連携」

（領域設定期間）

平成２８年度～平成３２年度

平成３０年６月

領域代表者（京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授・影山　龍一郎）

目　　次

研究領域全体に係る事項

１．研究領域の目的及び概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

２．研究の進展状況・・・ 7

３．審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

４．主な研究成果（発明及び特許を含む）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

５．研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）・・・・・・・・・・・・・・・ 14

６．研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19

７．若手研究者の育成に関する取組状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21

８．研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）・・・・・・・・・・・・・・・・ 22

９．総括班評価者による評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23

10．今後の研究領域の推進方策・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25

研究組織　（総：総括班，支：国際活動支援班，計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究，公：公募研究）

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	16H06479 脳構築における発生時計と場の連携	平成 28 年度～ 平成 32 年度	影山 龍一郎	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	8
Y00 支	16K21729 脳構築における発生時計と場の連携	平成 28 年度～ 平成 32 年度	影山 龍一郎	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	3
A01 計	16H06480 振動遺伝子による時間制御機構	平成 28 年度～ 平成 32 年度	影山 龍一郎	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	1
A01 計	16H06481 神経幹細胞の発生タイマー実行因子の解析	平成 28 年度～ 平成 32 年度	後藤 由季子	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授	1
A02 計	16H06482 場との連携による脳細胞の動態制御機構	平成 28 年度～ 平成 32 年度	仲嶋 一範	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授	1
A02 計	16H06483 細胞間情報伝達を介した発生時間制御機構	平成 28 年度～ 平成 32 年度	花嶋 かりな	早稲田大学・教育・総合科学学術院・准教授	1
A02 計	16H06484 発生脳における場の物性を制御する分子基盤	平成 28 年度～ 平成 32 年度	見学 美根子	京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授	1
A03 計	16H06485 種特異的発生時間スケールを規定する分子基盤の解析と制御	平成 28 年度～ 平成 32 年度	永樂 元次	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	1
A03 計	16H06486 時間と場が制御する脳発生の数理モデル化とシミュレーション	平成 28 年度～ 平成 32 年度	安達 泰治	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	3
A03 計	16H06487 脳組織構築過程で移動する神経細胞と取り巻く場の可視化と光操作	平成 28 年度～ 平成 32 年度	松田 知己	大阪大学・産業科学研究所・准教授	1
総括・支援・計画研究　計１０件					
A01 公	17H05780 Nuclear lamina targeting is a timing mechanism for dendrite outgrowth	平成 29 年度～ 平成 30 年度	エイドリアン ムーア	理化学研究所 脳科学総合研究センター・チームリーダー	1
A01 公	17H05761 「均一・ゴマシオ・振動」と変化する Notch ダイナミクスの役割	平成 29 年度～ 平成 30 年度	佐藤　純	金沢大学・新学術創成研究機構・教授	1
A01 公	17H05764 特定の体節数で後肢形成が開始される機構の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	鈴木　孝幸	名古屋大学・生命農学研究科・准教授	1

A01 公	17H05782 シグナルによる発生時計の制御とその意義	平成 29 年度～ 平成 30 年度	高田　慎治	自然科学研究機構・生命創成探究センター・教授	1
A01 公	17H05770 パルス回数を時間情報に変換する機構の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	堀川　一樹	徳島大学大学院 医歯薬学研究部・教授	1
A01 公	17H05783 初期胚細胞の運命決定における転写を介した時間制御機構の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	松尾　勲	大阪母子医療センター・部長	1
A01 公	17H05779 複雑脳形成における多様な幹細胞の特質の経時的変化の解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	松崎　文雄	理化学研究所・多細胞システム形成研究センター・チームリーダー	1
A01 公	17H05777 体節時計をモデルとしたマウスとヒトの時間スケール種差を生み出す原理の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	松田　充弘	理化学研究所・多細胞システム形成研究センター・研究員	1
A01 公	17H05760 ヒト・マウス iPS を用いた網膜発生時間制御のヒストンメチル化による制御機構の解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	渡邉　すみ子	東京大学・医科学研究所・教授	1
A02 公	17H05766 栄養バランスの変化に応じて発生タイミングを調整する適応能力の解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	上村　匡	京都大学・生命科学研究科・教授	1
A02 公	17H05773 神経回路構築におけるアクチン足場蛋白質の選択的スプライシングの時空間制御機構	平成 29 年度～ 平成 30 年度	生沼　泉	兵庫県立大学・生命理学科・教授	1
A02 公	17H05765 Outer radial glia 誕生がもたらす神経幹細胞の場と時間特性の変化	平成 29 年度～ 平成 30 年度	川口　綾乃	名古屋大学・医学系研究科・准教授	1
A02 公	17H05759 脳発生をコントロールする細胞環境としてのリゾフォスファチジン酸シグナルの役割解析	平成 29 年度～ 平成 30 年度	眞田　佳門	東京大学・理学系研究科・准教授	1
A02 公	17H05769 YAP メカノホメオスターシスによるほ乳類脳の 3 次元構築メカニズムの解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	清木　誠	山口大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	17H05774 白質内オリゴデンドロサイトにみられるパターン形成とその起源	平成 29 年度～ 平成 30 年度	田中　達英	奈良医科大学・医学部・講師	1

A02 公	17H05778 グリア細胞による神経幹細胞の増殖開始時期の調節	平成 29 年度～ 平成 30 年度	西村　隆史	理化学研究所・多細胞システム形成研究センター・チームリーダー	1
A02 公	17H05771 種特異的な「神経幹細胞の増殖期」の時計制御のしくみ	平成 29 年度～ 平成 30 年度	畠山　淳	熊本大学・発生医学研究所・助教	1
A02 公	17H05767 細胞外環境との連携による染色体高次構造の変動を介した脳発生の制御	平成 29 年度～ 平成 30 年度	藤田　幸	大阪大学・医学系研究科・助教	1
A02 公	17H05768 ゼブラフィッシュ側線器官形成における細胞相互作用を利用した時間制御機構	平成 29 年度～ 平成 30 年度	別所　康全	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス領域・教授	1
A02 公	17H05775 GABA 細胞発生時計による遺伝子「量」制御と皮質層との連携と構築	平成 29 年度～ 平成 30 年度	三好　悟一	東京女子医科大学・医学部・助教	1
A03 公	17H05762 発生組織における時計の時空間動態: 分節時計再同期の数理モデリング	平成 29 年度～ 平成 30 年度	瓜生　耕一郎	金沢大学・理工研究域・助教	1
A03 公	17H05758 発生過程をつかさどる階層縦断的な時間スケール制御機構の理論的解明	平成 29 年度～ 平成 30 年度	畠山　哲央	東京大学・総合文化研究科・助教	1
A03 公	17H05776 発生時計を利用した神経細胞「誕生日」の意味づけ	平成 29 年度～ 平成 30 年度	平田　たつみ	情報・システム研究機構・国立遺伝学研究所・教授	1
公募研究　計２３件					

研究領域全体に係る事項

１．　研究領域の目的及び概要（２ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を発展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

なぜ発生過程は決まったタイミング・順番で自律的に進むのか、どのような分子機構で発生時間が計られているのか、といった発生学の永年の疑問に対する答えはまだ無い。本領域では、発生時間に関する解析手法と情報が集積している脳に焦点を中心に、発生時計が場（細胞外環境）と連携して組織構築を制御する機構を解明し、この発生学の根本的な問題に答えることを目指す。

＜研究の学術的背景＞

発生過程では、各臓器において組織幹細胞が増殖するとともに、あらかじめ決められたタイミングと順番で多様な細胞に分化する。これらの分化細胞は、決まったスケジュールで各々適切な場所へと移動することによって成熟し、正しい組織が構築される。組織幹細胞の増殖期は長すぎても短すぎても臓器の大きさが異常になり、また、誤ったタイミングで生まれた細胞は本来置かれるべき細胞外環境との相互作用を実現できず、正しく組織を構築できなくなる。すなわち、それぞれの発生イベントのタイミングは厳密に制御される必要があるが、その詳細な分子機構はよく分かっていない。

脳発生過程においても、神経幹細胞が決まったスケジュールで分化する。まず、深層ニューロン（5/6 層）が分化し、続いて浅層ニューロン（2/3/4 層）が分化する（図１）。生まれたニューロンは、それぞれ決められた場所に移動して層を形成する（図１）。ニューロン形成が終了すると、神経幹細胞からグリア細胞が分化する（図１）。最終的には、層、カラム、領野といった複雑な組織が構築されるが、この構築過程はあらかじめ決められたタイミングと順番で進行する。

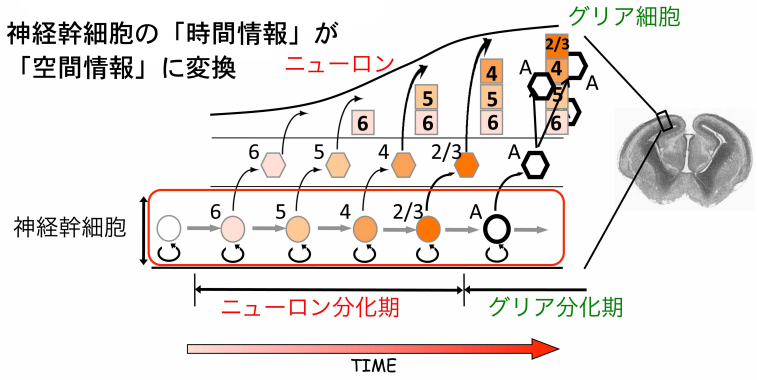


図１：脳形成の時間軸。神経幹細胞は、まず、深層ニューロン（5/6 層）、続いて浅層ニューロン（2/3/4 層）を生み出す。生まれたニューロンは決められた場所に移動し、層やカラムを形成する。最後に、グリア細胞であるアストロサイト(A)が分化する。

最近、ES 細胞の３次元培養において、神経幹細胞が増殖期を経て自律的に正しい順番とタイミングで深層ニューロンや浅層ニューロンを生み出し、これらのニューロンは決められた場所に移動して脳組織が構築されること、すなわち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明らかになった。しかし、脳形成に重要な多くのシグナル分子や転写因子が正しいタイミングと場所で自律的に機能発現する分子機序は不明である。一般的には、ドミノ倒しのように、ある現象が次の現象を誘導することが繰り返されて発生は進行すると考えられている（いわゆるドミノ説）（図２）。一方、深層ニューロン形成期を経なくても浅層ニューロン形成期の到来を感知する機構、いわば正しいタイミングを計るタイムキーパーが神経幹細胞に内在することが示唆された。この結果から、ドミノ説だけでは説明できない現象が示され、正しい時間を感知する独立した機構、いわゆる発生時計説も提唱されるようになった（図２）。さらに、組織構築の過程では細胞内の発生時計と細胞外環境である「場」が連携して適切なタイミングで変化することが重要である。しかし、これらの全体像の理解には遠く及んでいない。したがって、本領域では、時間制御に関わる候補因子が明らかにされつつあり、かつ ES 細胞の３次元培養系で自律的に正常なタイミングで発生が進行することが示された脳発生過程や同様のシステムを共有していると考えられる他の臓器も含めた発生の時間制御機構の解明を目指す。

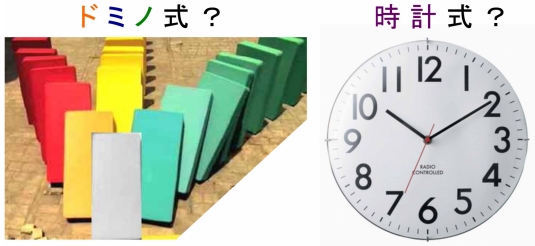


図２：発生の時間制御に関する２つの仮説

＜我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域であることを示す点＞

領域代表者の**影山**は、世界に先駆けて体節形成過程を制御する分節時計遺伝子 Hes7 を発見し、発現振動のイメージング技術を開発して自律的にリズムを刻む分子機構を明らかにした。さらに、Hes7 と同じファミリーに属する Hes1 の発現が神経幹細胞で自律的に振動することを見出し、新たに開発した光操作法によって神経幹細胞における発現振動の意義を明らかにした。**後藤**は、神経幹細胞におけるポリコーム群因子や HMGA の活性が自律的に変化することによって深層ニューロン形成期から浅層ニューロン形成期への転換、さらに浅層ニューロン形成期からグリア形成期への転換が起こることを発見し、タイムキーパーとしての実行因子の同定に成功した。**花嶋**は、Foxg1 が深層ニューロン形成期に必須であり、Foxg1 の発現を欠損させると深層ニューロンだけでなく浅層ニューロン形成も抑制されること、Foxg1 を正常よりも遅い時期に発現させると遅れたタイミングで深層ニューロン形成が起こり、さらにそれに遅れて浅層ニューロン形成が起こることを示し、本因子がドミノ式制御の実行因子であることを明らかにした。また、**仲嶋**は、ニューロンが場に依存して様々な移動様式を示すことを見出し、移動中に場との相互作用を経時的に変えることで異なる挙動を示すことをその分子機構を含めて明らかにした。さらに、移動細胞が場に依存するのみならず、逆に場に働きかけることで、両者の positive feedback による時間発展の機構の存在を見出しつつある。**見学**や**小曽戸**らは細胞外環境の実体とそこからのフィードバックの重要性を明らかにしてきた。一方、**永樂**は、新たに開発した３次元培養によって、世界で初めてマウスやヒト ES 細胞から自律的に神経組織を構築することに成功し、時間制御はすべて内在性にプログラムされていることを明らかにした。この培養系を使うことで、発生の最初期から後期に至る組織全体の遺伝子発現の時空間定量が１細胞レベルで可能になり、その詳細な発現動態は数理モデル構築にとって重要なデータとなることが期待された。

このように、申請者らは本領域において世界を先導する成果を挙げており、この成果や開発された技術は国内外に例を見ない優位性を持つ。ここに、ツール開発や物質開発に関わる**松田**や**田中**、数理モデル構築やシミュレーションを行う**安達**や**木村**の参加を得ることで、国際的にもきわめて水準の高い独創的な研究チームを形成できると考えられた。

発生時間の制御機構に関する研究は、世界的にもあまり進んでいない。一例をあげれば、国内外の時間生物学会の研究は分節時計の研究者を除いてほとんどが睡眠と覚醒といった昼夜のリズムを扱う概日時計を対象としており、そこには発生時間に関する研究はほとんど存在しない。概日時計の変異マウスは概ね正常に発生することから、発生時計には概日時計以外のメカニズムが重要であると考えられる。最近になって、上記のように我国の研究者が中心となり、発生の時間制御に関する研究が進んできた。発生の時間制御は一般的にはドミノ式が信じられてきたが、それ以外に、発生時計の存在や細胞外環境（場）からのフィードバックといった今まで概念的なものにすぎなかったことの実体がようやく明らかにされつつある。そこで、ドミノ式因子、発生時計、場の研究者を一堂に会することで、発生時間の制御機構の解明が一気に進むのではないかという期待感が強まった。本研究領域は、発生時計の実体とドミノ式因子との関係、そして発生時計と場との連携機構を明らかにすることで、世界的にもあまり研究が進んでいない発生時間の制御機構を解明しようとするもので、新興領域の創成を目指すものである。本領域の成果は、短時間を制御する発生時計の重要性を示すもので、時間生物学と発生生物学の融合的分野の創成につながると期待される。また、この分野は、我国が世界を先導できる可能性がきわめて高いと思われる。

上述のように、脳発生を中心とした時間制御の理解は、各種臓器形成の分子機構の解明、進化による種差の理解、発生時間生物学という新たな学問分野の創成といった波及効果が期待できる。また、本領域で開発された遺伝子発現再現化技術は、臓器再生といった生命現象にも応用可能である。

２．　研究の進展状況［設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する］（３ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

発生の時間進行は、細胞内に内在された時間プログラムと細胞外環境からのフィードバックによって制御される。したがって、以下の３つの研究項目を設けた。「**研究項目 A01：細胞内在的な時間制御機構**」は細胞内の現象を対象としており、ドミノ因子や時計遺伝子の候補因子を中心に機能解析を行い、神経幹細胞に内在する時間制御機構を明らかにする。「**研究項目 A02：細胞と場の連携による制御**」は細胞から組織レベルの現象を対象としており、細胞外環境である「場」と神経幹細胞やニューロンとの相互作用の実体や役割を解析する。「**研究項目 A03：実験技術開発**」では、ES 細胞３次元培養の応用、数理モデル構築、新規プローブ開発を研究項目 A01 や A02 の研究者と共同で行う。個々の計画研究の進展状況は、以下のとおりである。

研究項目 A01：細胞内在的な時間制御機構

A01-1 影山龍一郎：振動遺伝子による時間制御機構

分節時計遺伝子 Hes7 と同じファミリーに属し、かつ神経幹細胞の維持に重要な役割を担う転写抑制因子 Hes1 や Hes5 がネガティブフィードバックを介して自律的に２～３時間周期で発現振動することから、神経発生過程において生物時計として機能する可能性が示唆された。この点を明らかにする目的で、まず Hes5 に注目して解析したところ、Hes5 持続発現マウスでは、深層ニューロン形成期から浅層ニューロン形成期への移行、およびニューロン形成期からアストロサイト形成期への移行がいずれも野生型より早期に起こっていた。逆に、Hes5 欠損マウスでは、いずれも遅延していた。分化能転換制御活性をもつタイムキーパーである Hmga1 や Hmga2 は、徐々に発現低下することによって分化能転換を引き起こすが、Hes5 の持続発現で早期発現低下し、Hes5 欠損で低下の遅延が起こった。したがって、Hes5 の発現振動によって Hmga1 や Hmga2 の発現は徐々に低下し、正常なタイミングで神経幹細胞の分化能転換が起こると考えられた。また、Hes1 も同様の活性をもつことが確認できた。すなわち、Hes1 や Hes5 は神経発生過程においてタイムキーパー因子群の発現を制御することによって、時計遺伝子として働くことが明らかになった。今後、２～３時間周期というリズムの重要性を明らかにする必要がある。

一方、Hes1 遺伝子からイントロンを削除する遺伝子改変マウスを作製したところ、Hes1 の発現振動が減弱し、神経幹細胞の増殖が低下することが分かった。したがって、Hes1 の発現振動はタイムキーパーの制御だけでなく、神経幹細胞の増殖活性も制御することが明らかになった。さらに、Hes1 の発現振動は神経幹細胞において Ascl1 や Neurog2 の発現振動を誘導することによって、その下流因子の発現が徐々に蓄積すること、その発現量によってニューロン分化のタイミングが制御されることが分かってきた。すなわち、Hes1 の発現振動は神経幹細胞からニューロンへの分化のタイミングのコントロールにも関わることが示唆された。

A01-2 後藤由季子：神経幹細胞の発生タイマー実行因子の解析

ポリコームが時期依存的にターゲット遺伝子を抑制するメカニズムについての検討を行った。ポリコームは組織幹細胞において分化遺伝子を抑制することが知られているが、幹細胞における分化遺伝子の抑制様式には二つあると考えられる。ひとつは分化遺伝子がのちに誘導シグナルを受けて発現するまで「仮抑え（一過的な抑制）」をする様式であり、これはすなわちその分化ポテンシャルを保持していることを意味する。もうひとつは分化遺伝子がたとえ誘導シグナルを受けても活性化しないように「強固に抑制」する様式であり、これはすなわちその分化ポテンシャルを失っていることを意味する。しかしこれら二つの抑制様式を区別するメカニズムは不明であった。本研究においては神経幹細胞において、ポリコーム複合体が「ニューロン分化期」においてニューロン分化遺伝子を「仮抑え」し、一方「グリア分化期」ではニューロン分化遺伝子を「強固に抑制」するメカニズムについて検討した。その結果、ニューロン分化期においてはポリコーム複合体の特定の活性がニューロン分化遺伝子の抑制に必要であり、一方でグリア分化期においてはその活性が不要であることを見出した。さらにグリア分化期においては、ポリコーム複合体の別の活性がニューロン分化遺伝子抑制に必須であることを示唆する結果も得た。以上の結果は、ポリコーム複合体が分化遺伝子を抑制する際に２つの異なるモードを使い分けることを示すとともに、幹細胞の分化運命を制御する中心的なメカニズムの一つを明らかにするものと考えている。

また、PcG のターゲット遺伝子座における働きと拮抗するクロマチン制御因子を同定し、ニューロン分化期においてこのクロマチン因子の量が発生時間に伴って減少することが PcG の発生時間依存性を少なくとも一部説明することを見出した。

研究項目 A02：細胞と場の連携による制御

A02-1 仲嶋一範：場との連携による脳細胞の動態制御機構

大脳皮質の層特異的ニューロン分化の運命は、従来言われてきたように脳室面におけるニューロン産生時に完全に決まるのではなく、移動終了後の場における細胞外からのシグナルによってさらに制御されることがわかってきた。また浅層ニューロンについてはそのシグナルの候補分子も本研究で既に見出し、その受容体をノックダウンすることによって層特異的ニューロン分化が阻害された。さらに深層ニューロンについても検討した結果、やはり細胞外の場からのシグナルが重要である可能性が示唆された。今後その実態を解明できれば、時計と場の連携による層特異的分化という、従来の教科書的知見を越えた新しい概念を確立できると期待される。また、細胞移動の過程自体も周囲の場との相互作用を通して制御されるが、本研究で、移動ニューロンが足場として使う放射状グリア線維の形態が時間とともに次第に変化していくこと等を見出した。また、脳の細胞移動の全体像を網羅的に観察できる系を新たに確立した。

A02-2 花嶋かりな：細胞間情報伝達を介した発生時間制御機構

ニューロン-幹細胞間シグナル伝達機構に関して、ドミノ式制御因子 Foxg1 の下流で深層ニューロンから上層ニューロンへ分化能切り替え時期に変動する遺伝子として POU 転写因子群を見出し、大脳皮質における Brn2 の局在を調べたところ、発生時期特異的にタンパク質の細胞内局在が細胞質から核内に移行することを見出した。そこで Brn2 の核輸送を制御する候補分子として KPNA 因子群について発現スクリーニングを行ったところ、KPNA2 が深層から上層ニューロン産生の切り替えに伴い、大脳皮質神経幹細胞での発現が低下することが確認された。これらの結果から、ニューロン-神経幹細胞間シグナルを介した KPNA2 の制御が Brn2 の細胞質から核への移行を誘導し、神経幹細胞の上層ニューロン分化を開始することが示唆された。さらに KPNA2 の強制発現により上層ニューロン分化が抑制されること、核局在型 Brn2 の遺伝子導入により上層ニューロンの分化が早期に誘導されること、を見出し、KPNA2 の発現と Brn2 の核局在が上層ニューロンの分化のタイミングを決定することが示された。また並行してニューロンと神経幹細胞間の接触についてドミナントネガティブ型 N-カドヘリンの導入による放射状グリアとの接触解除実験により、発生時計を制御するシグナル伝達における細胞間接触依存性を見出した。これらの細胞間シグナルを伝達する候補分子について *in vitro* 培養による阻害実験を行なった結果、深層から上層ニューロンへの切り替えのタイミングと産生細胞数の比を規定するシグナル伝達経路が明らかにされた。

一方発生時計と場の相互作用による領野特異的細胞の動態を明らかにするために、同一時間に生み出される神経前駆細胞について遺伝学的手法を用いた標識と脳スライスを用いたライブイメージングを行った結果、異なる領域間において細胞の挙動が細胞周期離脱後、早い段階から内因性の遺伝子発現と細胞間相互作用により制御されている可能性が示された。

A02-3 見学美根子：発生脳における場の物性を制御する分子基盤

哺乳類脳の皮質形成において、構成細胞の増加、配置変化、形態分化に伴い組織に生じる応力-ひずみ場などの物理的環境は刻々と変化する。本研究では、発生脳の「場」の力学的特性の変化が、皮質形成過程の神経幹細胞増殖、分化、遊走をフィードバック制御する未知の機構を同定することを目指している。これまでに、皮質形成過程におけるニューロン核の物性の変化を原子間力顕微鏡で測定し、遊走期まで核は他の組織に比して有意に柔らかく、著しい変形や回転を示すことを見出した。核回転は移動期の核に作用する外力が変換された運動の一つであると考えられたため、その分子制御機構を解析し、核ラミナ分子 nesprin-1/2 が微小管モーター分子と結合して皮質形成に必須の核運動を駆動する力を伝達することを証明した*(Wu et al., Development 2018)*。また任意の細胞とタイミングで遺伝子発現を近赤外光照射で誘導できるシステムを構築した*(Nakatsuji et al., Sci. Rep. 2017)*。

研究項目 A03：実験技術開発

A03-1 永樂元次：種特異的発生時間スケールを規定する分子基盤の解析と制御

網膜発生の種特異性の分子基盤を明らかにするために、各発生ステージの網膜組織から細胞を調整し、1 細胞トランスクリプトーム解析（scRNA-seq analysis）を行なった（マウス：6000 細胞、ヒト：4000 細胞）。ヒト／マウスの共通の遺伝子セットを用いたクラスター解析の結果、マウスおよびヒト ES 細胞に由来する網膜組織は、未分化な網膜神経幹細胞（RPC）、神経前駆細胞（NPC）、視細胞、神経節細胞を含むニューロン、色素上皮細胞のいずれかのクラスターに分類され、採用したサンプルが比較解析の為に妥当な発生ステージにある事が確認された。さらに詳細な解析の結果、各細胞クラスターにおいて、種特異的に発現している分子を多数同定した。特に網膜神経幹細胞の発現プロファイルからは、ヒトとマウスで神経幹細胞の維持や分化に異なるシ

グナル経路が関与している事が示唆された。また一連の解析の結果、マウスの網膜組織にのみ存在する種特異的な細胞集団とそのマーカー分子群を発見した。この細胞は色素上皮と神経網膜の中間状態で一過的に存在し、その局在を ES 細胞由来網膜組織および E10.5 日マウス胚の免疫染色によって確認した。

A03-2 安達泰治：時間と場が制御する脳発生の数理モデル化とシミュレーション

本研究では、現象の数理モデル化とシミュレーションを駆使し、時間と場に依存した脳発生制御機構を細胞・分子ダイナミクスに基づいて統合的に理解することを目的とする。そのために、実験・観察により得られた個別の知見を統合した脳発生シミュレーションプラットフォームを構築する。

これまで、大脳の発生過程において異なる空間スケールで生じる諸現象に着目し、その数理モデル化と基礎的検討を行った。まず、ニューロンと基質との細胞接着を数理モデルとして表現し、細胞膜の力学特性や接着する基質の大きさが、細胞形状に及ぼす影響を明らかにした。次に、ニューロン群の移動を、細胞密度の時間発展を表す連立偏微分方程式系として記述し、正常な層構造の形成とその破綻を再現することに成功した。さらに、細胞の分裂・増殖と、集団的な細胞移動により生じる組織形態形成を表現する連続体モデルを構築し、受動的なニューロン移動にともなう大脳皮質の形態形成を表現することができた。

現在のところ、上記の数理モデリング研究は、いずれもおおむね順調に進展している。特に、これらの数理モデルを統合する上で基幹的な役割を果たす大脳皮質形態形成モデルの構築では、当初の計画以上の成果を上げることができたと考えている。

A03-3 松田知己：脳組織構築過程で移動する神経細胞と取り巻く場の可視化と光操作

研究グループの着想に基づいたイメージングツール開発として、化学発光タンパク質 (NanoLuc) と赤色蛍光タンパク質（tdTomato）の間のフェルスター共鳴エネルギー移動(FRET)を利用し、ES 細胞を用いた立体組織形成過程の長期イメージングに有効な、ratiometric 型の Ca^{2+}センサーを開発した。また、ハナガサクラゲから遺伝子クローニングした蛍光タンパク質に変異導入することにより、リソソーム・液胞・分泌小胞・エンドソームなどの酸性細胞小器官（pH=4.5 から 5.5）内でのイメージングに有効な、高い耐酸性能と蛍光強度を併せ持つ単量体緑色蛍光タンパク質を作り出し、リソソーム内でのライブイメージングに応用することに成功した。領域研究者同士の情報交換から着想を得たイメージングツールとして開発中の N-カドヘリンを介した細胞間相互作用を可視化するプローブについては、N-カドヘリンに挿入した蛍光タンパク質の生細胞での蛍光量が非常に小さかったため、挿入する蛍光タンパク質をこれまで用いていたβバレル構造をとる蛍光タンパク質からサイズの小さいニホンウナギ由来緑色蛍光タンパク質 UnaG に変えたところ、顕著な蛍光強度の改善が見られた。

３．　審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（２ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

＜審査結果の所見において指摘を受けた事項＞

「本研究領域は「脳」に焦点を当てて発生時計と場について取り上げているが、同様のシステムは他の臓器についても存在していると考えられることから、より広がりを持った取組が期待される。」

＜指摘事項への対応状況＞

この指摘に対応するため、公募要領に以下の文言を加えた。

「本研究領域では、脳構築過程を中心に、同様のシステムを共有していると考えられる他の臓器構築過程も含めた発生の時間制御機構の解明を目指す。」

その結果、採択された２３件の公募研究のうち、１０件（43%）が脳神経系以外の分野であった。このように、多様な分野が融合した研究領域となった。

４．主な研究成果（発明及び特許を含む）［研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する］（３ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

研究項目 A01　細胞内在的な時間制御機構

A01-1（計画・影山）

神経発生における時計遺伝子 Hes5 の機能解明：A01 後藤と連携

神経幹細胞において転写抑制因子 Hes5 は約２～３時間周期の発現リズムを刻むことによって分化能転換制御活性を持つタイムキーパーHmga1 や Hmga2 の発現を徐々に低下させて、正常なタイミングで深層ニューロン形成期から浅層ニューロン形成期への移行、およびニューロン形成期からアストロサイト形成期への移行を制御する（**図１**）。(2017)

図１：Hes5 は Hmga の発現低下誘導によって分化転換のタイミングを制御

A01-2（計画・後藤）

幹細胞におけるポリコームの２つの分化抑制モード

ポリコーム複合体が「ニューロン分化期」においてニューロン分化遺伝子を「一過的抑制（仮抑え）」し、一方「グリア分化期」においてニューロン分化遺伝子を「永続的抑制」するメカニズムについて検討し、異なるポリコーム複合体の活性が重要であることを見出した。

A01（公募・ムーア）

新生ニューロンは、高度に分岐した樹状突起を形成するために、一時的かつ複雑な細胞分化過程を経る。 ショウジョウバエ生体内の樹状細胞分化のイメージングに関して、コンピューターを用いた自動化特徴検出法を開発した。本手法は微小環境およびマクロの樹状突起形成をモニタリングすることを可能にするものであり、本手法を用いることにより、初期成長パターン化事象における樹状突起トポロジーの重要な分子レギュレーターとしてミオシン VI を同定した。（**図２**）また、ショウジョウバエ感覚神経における分化過程と転写開始部位の関与について明らかにするために、nanoCAGE 法を検討した。

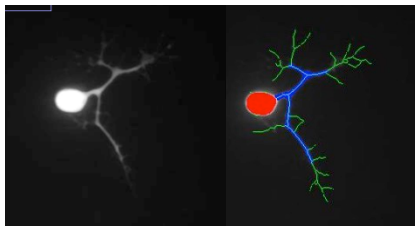


図２：ショウジョウバエ生体内樹状細胞分化のイメージング。コンピューターを用いた自動化特徴検出法を開発。

A01（公募・鈴木）

Gdf11 の発現タイミングによる後肢の位置決め

脊椎動物における後肢の位置の多様性を生み出すメカニズムとして、各種の胚における Gdf11 遺伝子の発現タイミングが異なるためであることを発見し、Nature Ecology and Evolution に発表した（Matsubara et al., 2017）（**図３**）。また、Nature ダイジェストにもその内容が掲載された（２月号, 2018）。

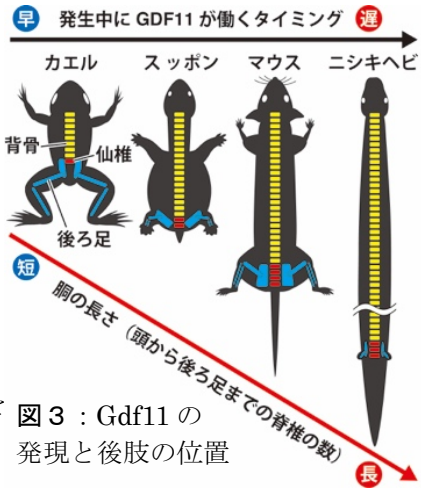


図３：Gdf11 の発現と後肢の位置

A01（公募・佐藤）

哺乳類とショウジョウバエにおける脳の形成機構の比較解析から、進化的に保存された神経回路形成機構 inter-progenitor pool wiring を提唱した。

A01（公募・高田）

ゼブラフィッシュの分節時計が終結する仕組みを解析し、FGF シグナルにより規定される位置情報が分節時計の中核である転写抑制因子 Hairy の転写抑制をトワークを明らかにした。

A01（公募・堀川）

細胞内外で機能する重要なシグナル伝達因子 cAMP を可視化できる新規赤色蛍光プローブ R-FlincA(Red Fluorescent indicator for cAMP)を開発した。インスリン分泌モデルや走化性集合流の自己組織化モデルを対象に cAMP 信号伝達動態解析を行い、ヘテロな細胞集団の自己組織化原理の一端を解明した（**図４**）。

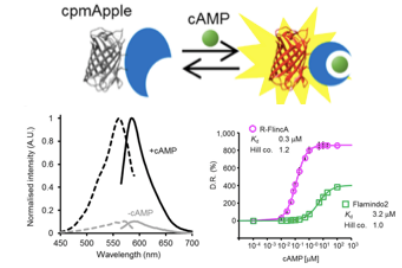


図４ 大きなシグナル変化率と高いcAMP親和性をもつR-FlincA

A01（公募・松尾）

マウス初期胚割球の細胞運命決定に関して、アセチル化ヒストンの読み取りに働く BET タンパク質の転写調節機構の解析を進めた結果、BET が STAT や LIF シグナル経路遺伝子群の活性化を介して ICM 及びエピブラス

ト細胞系譜の維持や転写抑制に関与することを明らかにした。

A01（公募・松田）

ヒトとマウスの体節時計の周期長の違いを生み出す原理を明らかにする目的で、in vitro 誘導系による体節時計の観察にヒトとマウス共に成功した。ヒトとマウスの周期長の違いが Hes7(周期長を決める遺伝子)の DNA 配列の違いに依るとの仮説のもと、ヒトとマウスの Hes7 遺伝子を取り換えたが周期は変わらなかった。

A01（公募・渡邉）

網膜細胞系列特異的 H3K27me3/ChIP-seq データを解析し、網膜細胞系列特異的、発生段階特異的のみならず、遺伝子の機能グループによって特異的なパターンを示すことを見出した。

研究項目 A02　細胞と場の連携による制御

A02-1（計画・仲嶋）

・大脳皮質ニューロンの層特異的分化は、ニューロン誕生時に発生時計依存的に完全に決まるのではなく、移動終了後の場における細胞外からのシグナルによってさらに制御されることがわかってきた。本研究では、少なくとも浅層ニューロンについてはそのシグナルの候補分子も既に見出し、その受容体をノックダウンすることによって層特異的ニューロン分化が阻害された。さらに深層ニューロンについても検討した結果、やはり細胞外の場からのシグナルが重要である可能性が示唆された。

・移動ニューロンが足場として使う放射状グリア線維の形態が時間とともに次第に変化することを見出した。

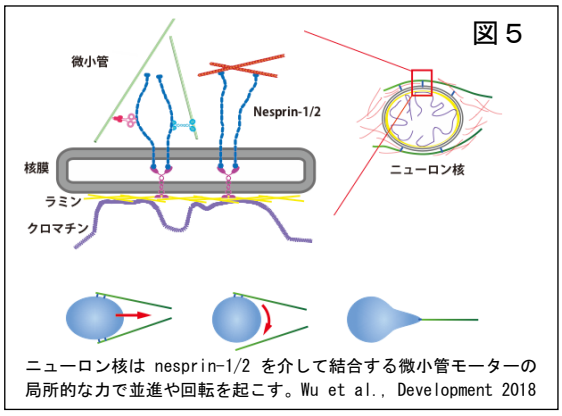
・脳の細胞移動の全体像を網羅的に観察できる系を新たに確立した。

A02-2（計画・花嶋）

・ニューロン-幹細胞間シグナル伝達機構　ドミノ式制御因子 Foxg1 の下流で深層ニューロンから上層ニューロンへ分化能を切り替える機構について、ニューロン-神経幹細胞間シグナルを介した KPNA2 の制御が Brn2 の細胞質から核への移行を誘導し、神経幹細胞の上層ニューロン分化を開始することを見出した。また分化後の深層ニューロンと放射状グリアとの接触を解除することで、上層ニューロンへの分化が抑制されることが示され、一連の実験により、発生時間の進行に従って深層から上層ニューロンへの切り替えのタイミングと産生細胞数の比を規定するシグナル伝達経路が明らかになった。

A02-3（計画・見学）

・皮質ニューロンの核運動制御機構の解明　脳皮質形成における力学的環境の変化とその作用を調べる過程で、皮質形成中に細胞移動するニューロン核は有意に柔らかく（低ヤング率）、著しい変形や回転を示すことを見出した。核回転は移動期の核に作用する外力が変換された運動の一つであり、核ラミナ分子 nesprin-1/2 が微小管モーター分子 dynein および kinesin と動的に結合して一過的な力を発生することで駆動されることを証明した(*Wu et al., Development 2018*)（図５）。



・ナノ材料を用いた遺伝子発現光刺激誘導法の開発　金ナノロッド粒子を担体として高効率で遺伝子を導入し、数秒の近赤外光照射により細胞内に導入した粒子の発熱させ狙った細胞に任意のタイミングで熱ショックプロモーター制御下の遺伝子発現を誘導する実験系を開発した(*Nakatsuji et al., Sci. Rep. 2017*)。

A02（公募・上村）

異なる栄養バランスに対する適応機構を明らかにするため、食性の異なるショウジョウバエ近縁種を用いてマルチオミックスにより種間比較を行った。高炭水化物餌に適応できる種では、TGF-β/Activin シグナル伝達経路を介した制御機構により代謝の恒常性が維持されていることを明らかにした。

A02（公募・生沼）

神経回路構築におけるアクチン足場蛋白質 afadin のスプライシングの時空間制御機構の解明に必要な各種ツールの作出と技術有用性の評価を行った。

A02（公募・川口）

大脳発生過程における outer radial glia 誕生の分子機構の解明：A01 松崎と連携

細胞分化に伴い早期に発現上昇する分子 Lzts1 が脳室面からの細胞離脱と outer radial glia 誕生にも関与することを機能実験により示すとともにその分子機構を明らかとした。

A02（公募・眞田）

発生期大脳新皮質において神経細胞は秩序正しく形態を変化させて移動する。この形態変化に細胞外因子であるリゾフォスファチジン酸が寄与していることを見出した。また、このシグナルは、神経細胞に発現するリゾフォ

スファチジン酸受容体4を介して、細胞のアクチン骨格系の再編集を促すことが明らかになった。

A02（公募・田中）

細胞体が一列に並び数珠状形態をとる白質内オリゴデンドロサイトの性質を組織化学的手法およびSBF-SEMと呼ばれる電子顕微鏡による三次元超微形態解析により白質内オリゴデンドロサイトの構成細胞やオリゴデンドロサイトの突起形成、ミエリン形成等を明らかにした。

A02（公募・西村）

ショウジョウバエ神経幹細胞の増殖開始時期の制御に関わる因子を遺伝学的手法で探索した。２種類の分泌性インスリン結合蛋白質が競合的に機能し、神経幹細胞のインスリンシグナルを調節することで栄養依存的な神経産生期を厳密に制御していることが明らかになった。

A02（公募・畠山淳）

脳脊髄液中に存在する霊長類特異的な因子を同定し、霊長類の神経幹細胞の増殖を促すこと、発現していないマウス胚の脳に作用させると脳が巨大化することがわかった。このように、霊長類神経幹細胞の増殖期の長期化における外的要因の役割を示しつつある。

A02（公募・藤田）

ゲノム高次構造変動を制御するコヒーシンを欠損したマウスでは、神経幹細胞分化が障害され、グリア細胞が増加した。また、ヒストン脱アセチル化阻害薬は細胞外環境、特に免疫系細胞を制御することで神経回路の修復を促すことを明らかにした。

A02（公募・別所）

ゼブラフィッシュ側線器官原基の細胞が集団移動する“場”を、背腹境界を規定していると考えられているMuscle pioneer 細胞およびMedial fast fiber細胞が提供していることを明らかにした。また、細胞集団から一部の細胞が脱落し、一つの側線器官の単位であるNeuromast を形成するタイミングは、側線器官原基に投射しているアセチルコリン性の遠心性神経の入力によって規定されていることを明らかにした。

A02（公募・三好）

抑制ニューロンでは「発生時計」によりFoxG1「量」がダイナミックに発現調節されることを解明したので、様々な発生時期で因子「量」を自在に増加、減少、欠損する実験を実施した。皮質「場」と抑制ニューロンの連携にはFoxG1因子「量」の増減変化が必須な事が明らかになった。

研究項目A03　実験技術開発

A03-1（計画・永樂）

網膜発生の種特異性の分子基盤を明らかにするために、各発生ステージの網膜組織から１細胞トランスクリプトーム解析を行ない、種特異的に発現している分子を多数同定した。網膜神経幹細胞の発現プロファイルからは、ヒトとマウスで神経幹細胞の維持や分化に異なるシグナル経路が関与している事が示唆された。

A03-2（計画・安達）

大脳発生過程において異なる空間スケールで生じる諸現象、すなわち、ニューロン放射状移動、大脳皮質層構造形成、大脳皮質形態形成の数理モデル化を達成し、細胞・分子ダイナミクスに基づいて脳発生過程を再現する脳発生シミュレーションプラットフォーム構築のための枠組みを完成させた。

A03-3（計画・松田）

ハナガサクラゲから遺伝子クローニングした蛍光タンパク質に変異導入することにより、リソソーム・液胞・分泌小胞・エンドソームなどの酸性細胞小器官（pH=4.5から5.5）内でのイメージングに有効な、高い耐酸性能と蛍光強度を併せ持つ単量体緑色蛍光タンパク質（Gamillus）を開発した。

A03（公募・瓜生）

細胞移動、組織変形といった発生固有のプロセスが、発生時計のロバストネスに及ぼす影響を明らかにする目的で、ゼブラフィッシュ分節時計の再同期過程を解析した。未分節中胚葉組織後方で発生した渦状の位相パターンが再同期を遅らせることを、三次元数理モデルのシミュレーションによって明らかにした。

A03（公募・畠山哲央）

多数の修飾部位をもつ生体分子における定常状態への非常に遅い緩和現象が、理論的に見出されている。これは発生の時間スケール制御に関して、本質的な役割を果たしているとの考えの下、統計物理学的手法による再モデル化を行った。その結果、同一システムであっても時間スケールが大きく揺らぐということが見出された。

A03（公募・平田）

新規開発した「神経細胞の誕生日タグつけ法」を用いて、二次嗅覚系をサブ回路に分解することに成功した。同手法の網膜視覚系への応用にも着手した。

５．研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（５ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

・論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に＊印を付してください。
・別添の「（２）発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
・補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
・一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

＜発表論文＞

研究項目 A01　細胞内在的な時間制御機構

A01-1（計画・影山）　計６件（査読有６件、査読無０件）

1. Santorelli, M., Perna, D., Isomura, A., Garzilli, I.,Annunziata, F., Postiglione, L., Tumaini, B., Kageyama, R., and *di Bernardo, D. (2018) Reconstitution of an ultradian oscillator in mammalian cells by a synthetic biology approach. **ACS Synth. Biol.** in press. 査読有
2. ▲Matsumiya, M., Tomita, T., Yoshioka-Kobayashi, K., Isomura, A. & *Kageyama, R., "ES cell-derived presomitic mesoderm-like tissues for analysis of synchronized oscillations in the segmentation clock", **Development** 145, dev156836, 2018 年　査読有
3. ▲*Isomura, A. & *Kageyama, R., "Illuminating information transfer in signaling dynamics by optogenetics", **Curr. Opin. Cell Biol.** 49(6), 9-15, 2017 年　査読有
4. ▲Bansod, S., Kageyama, R. & *Ohtsuka, T., "Hes5 regulates the transition timing of neurogenesis and gliogenesis in mammalian neocortical development.", **Development** 144, 3156-3167, 2017 年　査読有
5. ▲*Kawaguchi, K., Kageyama, R. & *Sano, M., "Topological defects control collective dynamics in neural progenitor cell cultures", **Nature** 545(7654), 327-331, 2017 年　査読有
6. ▲*Isomura, A., Ogushi, F., Kori, H. & *Kageyama, R., "Optogenetic perturbation and bioluminescence imaging to analyze cell-to-cell transfer of oscillatory information", **Genes Dev.** 31(5), 524-535, 2017 年　査読有

A01-2（計画・後藤）　計３件（査読有３件、査読無０件）

1. ▲Lanjakornsiripan, D., Pior, B.J., Kawaguchi, D., ＊Furutachi, S., Tahara, T., Katsuyama, Y., Suzuki, Y., Fukazawa, F. and *Gotoh, Y.: Layer-specific heterogeneity of astrocytes and its dependence on neuronal layers. **Nat. Comm.** in press. 査読有
2. ▲Kawai, H., *Kawaguchi, D., Kuebrich, BD., Kitamoto. T., Yamaguchi. M., Gotoh. Y., and *Furutachi. S.: Area-Specific Regulation of Quiescent Neural Stem Cells by Notch3 in the Adult Mouse Subependymal Zone. **J. Neurosci.** 37, 11867-11880, 2017.査読有
3. *Itoh, Y., Higuchi, M., Oishi, K.,Kishi, Y., Okazaki, T., Sakai, H., Miyata, T., Nakajima, K., Gotoh, Y.: The PDK1-Akt Pathway Regulates Radial Neuronal Migration and Microtubules in the Developing Mouse Neocortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 113, E2955-64, 2016.査読有

A01（公募・佐藤）　計１件（査読有１件、査読無０件）

1. ▲Suzuki, T., *Sato, M. Inter-progenitor pool wiring: An evolutionarily conserved strategy that expands neural circuit diversity. **Dev. Biol.** 431:101-110, 2017.

A01（公募・鈴木）　計４件（査読有４件、査読無０件）

1. ▲Anatomical integration of the sacral-hindlimb unit coordinated by GDF11 underlies variation in hindlimb positioning in tetrapods.: Matsubara Y., Hirasawa T., Egawa S., Hattori A., Suganuma T., Kohara Y., Nagai T., Tamura K., Kuratani S., *Kuroiwa A., *Suzuki T. **Nature Ecology and Evolution.** 査読有り 1, 1392-1399 (2017)
2. ◎A quantitative approach to understanding vertebrate limb morphogenesis at the macroscopic tissue level.: *Suzuki T., *Morishita Y. **Curr. Opin. Genet. Dev.**, 査読有り 45, 108-114 (2017)
3. Transgene Introduction into the Chick Limb Bud by Electroporation.: Ueda S., Suzuki T., *Tanaka M. **Methods Mol Biol.**, 査読有り 1650:203-208. (2017)
4. Matsubara H., Saito D. Abe G. Yokoyama H., Suzuki T.: *Tamura K. Upstream regulation for initiation of restricted Shh

expression in the chick limb bud. **Dev Dyn.,** 査読有り (2017)

A01（公募・堀川） 計２件（査読有１件、査読無１件）

1. ◎*堀川一樹, 太田裕作, 向井あすか, 永井健治. 細胞集団シグナル伝達の少数制御. 実験医学, 35:19, 3204-3210, 2017 査読なし
2. Ohta Y, Furuta T, Nagai T and *Horikawa K. Red fluorescent cAMP indicator with increased affinity and expanded dynamic range. **Scientific Report**, 8:1866, 2018 査読あり

A01（公募・松崎） 計１件（査読有１件、査読無０件）

1. Saadaoui M, Konno D, Loulier K, Goiame R, Jadhav V, Mapelli M, Matsuzaki F, *Morin X., "Loss of the canonical spindle orientation function in the Pins/LGN homolog AGS3.", **EMBO Rep. ,** 18(9):1509-1520., 2017 査読有

A01（公募・渡邉） 計１件（査読有１件、査読無０件）

1. Ueno, K., Iwagawa, T., Ochiai, G., Koso, H., Nakauchi, H., Nagasaki, M., Suzuki, Y., Watanabe, S. (2017) Analysis of Muller glia specific genes and their histone modifications using Hes1-promoter driven EGFP expressing mouse. **Sci Rep**, 7, 3578 査読有

研究項目 A02 細胞と場の連携による制御

A02-1（計画・仲嶋） 計１３件（査読有１２件、査読無１件）

1. “Reelin”, Hayashi, K., Inoue, S., & *Nakajima, K., ***Encyclopedia of Signaling Molecules (2nd Edition)***, (Sangdun Choi, ed.), 査読無, Switzerland, Springer, in press.
2. ▲"Subtype specification of cerebral cortical neurons in their immature stages.", *Oishi, K. & *Nakajima, K., ***Neurochem. Res.***, 査読有, 43(1), 238-244 (2018)
3. ▲"ApoER2 controls not only neuronal migration in the intermediate zone, but also termination of migration in the developing cerebral cortex. ", Hirota Y., Kubo K., Fujino T., Yamamoto T.T. & *Nakajima, K., ***Cereb. Cortex***, 査読有, 28(1), 223-235 (2018) **（Adopted for the journal cover illustration）**
4. ▲"CHARGE syndrome modeling using patient-iPSCs reveals defective migration of neural crest cells harboring CHD7 mutations.", Okuno, H., Mihara, F. R., Ohta, S., Fukuda, K., Kurosawa, K., Akamatsu, W., Sanosaka, T., Kohyama, J., Hayashi, K., Nakajima, K., Takahashi, T., Wysocka, J., Kosaki, K. & *Okano, H., ***eLife***, 査読有, 6, e21114 (2017)
5. ▲"Enhanced expression of Pafah1b1 causes over-migration of cerebral cortical neurons into the marginal zone.", *Katayama, K., Hayashi, K., Inoue, S., Sakaguchi, K. & *Nakajima, K., ***Brain Struct. Funct.***, 査読有, 222(9), 4283-4291 (2017)
6. ▲"Impaired dendritic growth and positioning of cortical pyramidal neurons by activation of aryl hydrocarbon receptor signaling in the developing mouse.", Kimura, E., Kubo, K., Endo, T., Ling, W., Nakajima, K., Kakeyama, M. & *Tohyama, C., ***PLoS One***, 査読有, 12(8), e0183497 (2017)
7. ▲"Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants.", *Kubo, K., Deguchi, K., Nagai, T., Ito, Y., Yoshida, K., Endo, T., Benner, S., Shan, W., Kitazawa, A., Aramaki, M., Ishii, K., Shin, M., Matsunaga, Y., Hayashi, K., Kakeyama, M., Tohyama, C., Tanaka, K.F., Tanaka, K., Takashima, S., Nakayama, M., Itoh, M., Hirata, Y., Antalffy, B., Armstrong, D.D., Yamada, K., *Inoue, K. & *Nakajima, K., ***JCI Insight***, 査読有, 2(10), e88609 (2017)
8. ▲"Control of neuronal migration and aggregation by Reelin signaling in the developing cerebral cortex.", Hirota, Y. & *Nakajima, K., ***Front. Cell Dev. Biol.***, 査読有, 5, Article 40 (2017)
9. ◎▲"Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development.", Matsunaga, Y., Noda, M., Murakawa, H., Hayashi, K., Nagasaka, A., Inoue, S., Miyata, T., Miura, T., Kubo, K. & *Nakajima, K.,***Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 査読有, 114(8), 2048-2053 (2017)
10. ▲"Excessive activation of AhR signaling disrupts neuronal migration in the hippocampal CA1 region in the developing mouse.", Kimura, E., Kubo, K., Endo, T., Nakajima, K., Kakeyama, M. & *Tohyama, C., ***J. Toxicol. Sci.***, 査読有, 42(1), 25-30 (2017)
11. ▲"DISC1 a key molecular lead in psychiatry and neurodevelopment: No-More Disrupted-in-Schizophrenia.", Niwa, M., Cash-Padgett, T., Kubo, K., Saito, A., Ishii, K., Sumitomo, A., Taniguchi, Y., Ishizuka, K., Jaaro-Peled, H., Tomoda, T., Nakajima, K., *Sawa, A. & *Kamiya, A., ***Mol. Psychiatry***, 査読有, 21(11), 1488-1489 (2016)
12. ▲"Reelin and neuropsychiatric disorders.", Ishii, K., Kubo, K. & *Nakajima, K., ***Front. Cell. Neurosci.***, 査読有, 10, Article 229 (2016)
13. "ADP ribosylation factor 6 regulates neuronal migration in the developing cerebral cortex through FIP3/Arfophilin-1-dependent endosomal trafficking of N-cadherin.", Hara, Y., Fukaya, M., Hayashi, K., Kawauchi, T., Nakajima, K. & *Sakagami, H., ***eNeuro***, 査読有, 3(4), e0148-16.2016, 1-20 (2016)

A02-2（計画・花嶋） 計２件（査読有１件、査読無１件）

1. “Evolutionary conservation and conversion of Foxg1 function in brain development” Kumamoto, T, *Hanashima,

C. (2017) **Development, Growth & Differentiation** 査読有 59, 258-269 (2017)

2. "A Sensitive and Versatile In Situ Hybridization Protocol for Gene Expression Analysis in Developing Amniote Brains" Hou, P.S., Kumamoto, T., *Hanashima, C. **Methods in Molecular Biology** 査読無 1650, 3189-334 (2017)

A02-3（計画・見学） 計４件（査読有４件、査読無０件）

1. "Local traction force in the proximal leading process triggers nuclear translocation during neuronal migration." *Umeshima, H., Nomura, K.I., Yoshikawa, S., Hörning, M., Tanaka, M., Sakuma, S., Arai, F., Kaneko, M. and Kengaku, M. **Neurosci Res.** 査読有 2018 Apr 5. pii: S0168-0102(18)30090-7. (2018)
2. ▲ "Nesprins and opposing microtubule motors generate a point force driving directional nuclear motion in migrating neurons." Wu, Y.K., *Umeshima, H., Kurisu, J. and *Kengaku, M. **Development.** 査読有 2018 Mar 8; 145(5) pii: dev158782. (2018)
3. ▲ "Surface chemistry for cytosolic gene delivery and photothermal transgene expression by gold nanorods." Nakatsuji, H., Kawabata Galbraith, K., Kurisu, J., Imahori, H., *Murakami, T. and *Kengaku, M. **Sci Rep.** 査読有 2017 Jul 5;7(1):4694. (2017)
4. "Systematic time-dependent visualization and quantitation of the neurogenic rate in brain organoids." *Kosodo, Y., Suetsugu, T., Kobayashi, T.J., Matsuzaki, F. **Biochem Biophys Res Commun.** 査読有 483(1):94-100. (2017)

A02（公募・生沼） 計１件（査読有１件、査読無０件）

1. ▲Ohama D, Matsuda T, Oinuma I. "Differential regional and subcellular localization patterns of afadin splice variants in the mouse central nervous system" **Brain Res.** 査読有, in press (2018)

A02（公募・川口） 計１件（査読有１件、査読無０件）

1. Saito K, Kawasoe R, Sasaki H, Kawaguchi A, *Miyata T. Neural progenitor cells undergoing Yap/Tead-mediated enhanced self-renewal from heterotopias more easily in the diencephalon than in the telencephalon. **Neurochemical Research**, 2018, 43:171-180 査読有

A02（公募・畠山淳） 計２件（査読有２件、査読無０件）

1. Hatakeyama J*, Sato H.* and Shimamura K. Developing guinea pig brain as a model for cortical folding. **Development, Growth & Differentiation** 2017. 59, 286-301. 査読有
2. Ha T, Moon KH, Dai L, Hatakeyama J, Yoon K, Park HS, Kong YY, Shimamura K, Kim JW.: The Retinal Pigment Epithelium Is a Notch Signaling Niche in the Mouse Retina. **Cell Reports** 2017 19(2):351-363. 査読有

A02（公募・藤田） 計１件（査読有１件、査読無０件）

1. Zhang, S., Fujita, Y.*, Matsuzaki, R., and Yamashita, T.* Class I histone deacetylase (HDAC) inhibitor CI-994 promotes functional recovery following spinal cord injury. **Cell Death. Dis.** 査読有, in press. (2018)

A02（公募・別所）計４件（査読有４件、査読無０件）

1. ◎Time-lapse observation of stepwise regression of Erk activity in zebrafish presomitic mesoderm. Sari DWK, Akiyama R, Naoki H, Ishijima H, Bessho Y, Matsui T 査読有 **Scientific Reports**, 8, 4335. (2018)
2. Bmal1-deficient mouse fibroblast cells do not provide premature cellular senescence in vitro. Nakahata Y, Yasukawa S, Khaidizar FD, Shimba S, Matsui T, Bessho Y 査読有 **Chronobiology International**, Jan26, 1-9. (2018)
3. Nicotinamide phosphoribosyltransferase delays cellular senescence by upregulating SIRT1 activity and antioxidant gene expression in mouse cells. 査読有 **Genes to Cells**, 22, 982-992. (2017)
4. ◎Quantitative analysis of mechanical force required for cell extrusion in zebrafish embryonic epithelia. Yamada S, Iino T, Bessho Y, Hosokawa Y, Matsui T 査読有 **Biology Open**, 6, 1575-1580. (2017)

研究項目 A03 実験技術開発

A03-1（計画・永樂） 計４件（査読有４件、査読無０件）

1. Okuda S*, Miura T, Inoue Y, Adachi T, Eiraku M, Combining Turing and 3D vertex models reproduces autonomous multicellular morphogenesis with undulation, tubulation, and branching. **Sci Rep.** 8, 2018, 2386. 査読有
2. Takata N*, Sakakura E, Eiraku M*, Kasukawa T, Sasai Y, Self-patterning of rostral-caudal neuroectoderm requires dual role of Fgf signaling for localized Wnt antagonism. **Nat Commun.** 8, 2017, 1339. 査読有

3. Okuda S*, Eiraku M, Role of molecular turnover in dynamic deformation of a three-dimensional cellular membrane. **Biomech Model Mechanobiol**. 16, 2017, 1805-1818. 査読有
4. Hasegawa Y, Takata N, Okuda S, Kawada M, Eiraku M*, Sasai Y, Emergence of dorsal ventral polarity in ESC-derived retinal tissue. **Development**, 143, 2016, 3895-3906. 査読有

A03-2（計画・松田） 計３件（査読有３件、査読無０件）

1. ▲ “Bioluminescent low-affinity Ca^{2+} indicator for ER with multicolor calcium imaging in single living cells”, Nadim H, Suzuki K, Iwano M, Matsuda T, *Nagai T, **ACS Chemical Biology**, 査読有, in press (2018)
2. ▲ “Acid-Tolerant Monomeric GFP from *Olindias Formosa*”, Shinoda H, Ma Y, Nakashima R, Sakurai K, Matsuda T, *Nagai T, **Cell Chemical Biology**, 査読有, 25(3), 330-338 (2018)
3. “Methods for monitoring signaling molecules in cellular compartments”, Agetsuma M, Matsuda T, *Nagai T, **Cell Calcium**, 査読有, 64, 12-19 (2017)

A03（公募・瓜生） 計３件（査読有３件、査読無０件）

1. Mobility-induced persistent chimera states. Petrungaro G., Uriu K., *Morelli L.G. **Phys. Rev. E** 96: 062210 (2017) 査読有
2. ◎A framework for quantification and physical modeling of cell mixing applied to oscillator synchronization in vertebrate somitogenesis. *Uriu K.,Bhavna R.,Oates A.C.,Morelli L.G. **Biol. Open.** 6: 1235-1244 (2017) 査読有
3. Determining the impact of cell mixing on signaling during development. *Uriu K., Morelli L.G. **Dev. Growth. Differ.** 59; 351-368 (2017) 査読有

A03（公募・畠山哲央） 計１件（査読有１件、査読無０件）

1. ◎▲*Tetsuhiro S. Hatakeyama, Chikara Furusawa, Metabolic dynamics restricted by conserved carriers: Jamming and feedback, **PLOS Comput. Biol.** 13, e1005847 (2017)

＜書籍＞

1. 今井猛，見学美根子 11 章 身体の司令塔 脳と神経. *京大発！フロンティア生命科学* 講談社, 169-177. (2018)
2. 影山龍一郎 19 章 生き物を精密に理解する. *京大発！フロンティア生命科学* 講談社, 278-285. (2018)
3. 梅嶋宏樹、見学美根子 23 章 細胞移動と脳層構造の形成. Part IV 脳神経系の高次機能・構造をコントロールする分子群 *『脳神経化学 – 脳はいま化学の言葉でどこまで語れるか』* 化学同人, 241-253. (2018)

＜ホームページ・新聞等＞

影山：「分節時計遺伝子の発現振動解析に有用な ES 細胞由来未分節中胚葉様組織の誘導」
https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-3234/

松田：2017.12.29 朝日新聞「酸性に強い緑色蛍光たんぱく質 阪大など開発 ハナガサクラゲから」

松田：発光・蛍光タンパク質プローブの開発 耐酸性・単量体型緑色蛍光タンパク質 Gamillus の開発
http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2017/20171229_1

鈴木：脊椎動物における後肢の位置の多様性を生み出すメカニズムとして、各種の胚における Gdf11 遺伝子の発現タイミングが異なるためであることを発見した。
テレビ：2017 年 8 月 1 日 NHK 東海朝のニュース、名古屋テレビ
新聞：2017 年 8 月 1 日中日新聞、8 月 10 日朝日新聞、8 月 12 日毎日新聞、8 月 31 日読売新聞、9 月 10 日日本経済新聞

影山：「大脳新皮質発生過程におけるニューロン産生・グリア産生の移行タイミングの制御機構の解明」
https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-2518/

仲嶋：河北新報（2017.7.22 朝刊）、中国新聞（2017.6.25 朝刊）、科学新聞（2017.6.9）、NHK ニュース（2017.6.2）、日経産業新聞（2017.5.31 朝刊）、医療介護 CB news（2017.5.24）、QLifePro 医療 NEWS（2017.5.23）、長崎新聞（2017.5.19 朝刊）、日刊工業新聞（2017.5.19 朝刊）
日本神経化学会 神経化学トピックス (http://www.neurochemistry.jp/mu4t7hw4n-15/#_15)
Keio Research Highlights (https://research-highlights.keio.ac.jp/article/93/born-before-their-time)

後藤：平成 29 年 7 月 14 日 日本経済新聞 朝刊 脳神経作る「ゆっくり細胞」

影山：「動く細胞集団の作る新しいパターンの発見～神経幹細胞はトポロジカル欠陥を選別する～」
https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-1807/

影山：「光遺伝学による遺伝子発現の細胞間リズム同期の再構成」

https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-1819/

＜主催シンポジウム等の状況＞

仲嶋：Symposium: “Cell migration and layer formation in the developing cerebral cortex” (Chair: Kazunori Nakajima) 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (ISDN2018), Nara Kasugano International Forum, Nara (Japan), 2018 年 5 月 22-25 日

影山：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若手研究者にとり重要で切実な内容について熱心な討論がなされ、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、成功裡に終えた。

上村：2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）において、ワークショップ「ライフイベントを紡ぐ栄養環境への適応機構」を開催した。

花嶋：Symposium: “Mavericks, New Models in Developmental Biology” (Organizers: Hanashima, C., Kiyonari, H. Kuratani, S. Behringer, R.) The 29th CDB Meeting, Kobe (Japan) 2017 年 10 月 19 日～20 日

＜アウトリーチ活動＞

2018 年 3 月 20 日：影山龍一郎　内藤記念科学振興賞受賞および受賞講演
2018 年 3 月 12 日：鈴木孝幸　福井県立藤島高校の生徒を対象に本研究内容の説明を行った。
2017 年 11 月 15 日：見学美根子　ノートルダム学院小学校父母の会にて講演
2017 年 11 月 10 日：見学美根子　iCeMS サイエンスフェスティバルにて授業
2017 年 11 月 4-5 日：仲嶋一範　第 40 回四谷祭にて、一般向け研究室ツアー
2017 年 8 月 18, 22, 25 日：高校生のための生命科学体験講座（主催：理化学研究所）
2017 年 8 月 9 日：生沼泉　オープンキャンパス「組織や細胞の内部をのぞいてみよう」
2017 年 6 月 12 日：見学美根子　大日本住友製薬株式会社 創薬研究に関する講演
2017 年 4 月 23 日：生沼泉　姫路南高校研究室見学会「哺乳類発生過程での脳神経系の構築のメカニズム」
2017 年 4 月 23 日：生沼泉　ウエルカムキャンパス（地域市民対象）
2017 年 8 月 9 日：仲嶋一範　慶應義塾大学オープンラボ
2016 年 12 月 17 日：影山龍一郎　文部科学省にて WPI10 周年記念講演会「日本の科学の未来に向けて」で講演
https://www.youtube.com/watch?v=U2dnskIMX70
2016 年 8 月 6 日：見学美根子　第 39 回日本神経科学大会市民公開講座 「脳科学の達人 2016」
2016 年 7 月 28 日：見学美根子　第９回ライフサイエンスセミナー：研究者と語ろう

６． 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（２ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

研究を円滑に進めるために、次の３つの研究項目を設定した。**研究項目 A01：細胞内在的な時間制御機構**」では、**影山**は Hes1 時計に焦点を当てて解析し、**後藤**はポリコーム因子の機能解析を進めるとともに、発生時計が止まる細胞での網羅的遺伝子発現解析を行う。これらの研究は、いずれも細胞内に内在する時間制御機構の解明の基盤となるものである。「**研究項目 A02：細胞と場の連携による制御**」では、**仲嶋**は細胞と細胞外環境との相互作用の時間的変化に依存した細胞動態への影響の実体を探り、**花嶋**は形成されたニューロンから神経幹細胞へのフィードバックの実体を探る。**見学**らは経時的に変化する細胞物性と細胞外環境から神経幹細胞へのフィードバック機構を解析する。これらの研究は、いずれも細胞外環境である「場」からのフィードバックの実体や役割を理解するために必須なものである。「**研究項目 A03：実験技術開発**」では、**永樂**、**安達**、**松田**を中心に ES 細胞３次元培養の応用、数理モデル構築、新規プローブ開発を研究項目 A01 や A02 の研究者と共同で行う。これらの研究は、**研究項目 A01** と **A02** の研究推進に非常に重要な役割を担う。

本領域では、遺伝子操作したマウスを扱う実験と ES 細胞の３次元培養実験との間を相互乗り入れすることで、単一細胞レベルのイメージングや遺伝子発現操作を行い、発生時間の制御機構の解明を目指す。しかし、**永樂**らが開発した ES 細胞の３次元培養系は、国内の他の研究室では、まだあまりうまく取り入れられていない。これは、ES 細胞の性質や培養条件の違いによる実験の困難さが一因と考えられる。特に本領域では、**永樂**らが開発した ES 細胞の３次元培養に関する技術講習会を開催し、本技術を共有化できるように努めた。また、**影山**らが開発した遺伝子発現振動のイメージング技術や光遺伝学的遺伝子発現制御技術、**仲嶋**らが開発した子宮内電気穿孔法、さらに**松田**らが開発した FRET プローブや光操作技術に関しても、技術の共有化を図っている。

一方、**松田**の新たなツール開発や**安達・木村**の数理モデル構築およびシミュレーションに関しては、計画研究間での密接な議論が重要である。そのため、どのようなツール開発が求められているのか、あるいは開発が可能なのか、また、どのような時空間定量値が数理モデル構築やシミュレーションに必要なのかといったことを集中議論してきた。新たに開発されたプローブは、本領域内で共有化を図る。これらの活動を通じて、計画研究間の有機的連携を推進する。

公募研究は、いずれも上記の３つの研究項目のどれかに配置されているが、それぞれの研究者は項目横断的に共同研究を行う。

現時点での研究組織間の具体的な連携状況は、以下のとおりである。すでに多くの共同研究や研究連携が進行中である（下図参照）。

影山（計画）は、時計遺伝子 Hes5 が神経幹細胞の分化能転換のタイミングを制御する分子機構を探るにあたり、**後藤（計画）**との議論から Hmga1/2 の強制発現およびノックダウンベクターの供与を受けた。その結果、Hes5 は Hmga1/2 を介して分化能転換のタイミングを制御することが明らかになった。

影山（計画）は、ES 細胞から未分節中胚葉への誘導系の開発にあたり、**永樂（計画）**から ES 細胞培養法を学んだ。さらに、**影山（計画）**は分節時計には BET ファミリー因子が重要な役割を担うことを見出し、**松尾（公募）**が開発した BET の主要分子である *Brd4* 遺伝子の変異マウスを用いた研究について連携を進めた。

また、**影山（計画）**は、**畠山淳（公募）**が進める霊長類神経幹細胞の培養実験を共同で行った。

仲嶋（計画）は、ニューロンが移動を終える部位での細胞表面の変化についてより詳細に解析するため、共同研究として**影山（計画）**が遺伝子導入を行い、**安達（計画）**と**仲嶋（計画）**が共同で原子間力顕微鏡を用いた定量解析を行なっている。最初期の原子間力顕微鏡実験の試みについては、**見学（計画）**グループ研究協力者の小曽戸及び**花嶋（計画）**の技術支援も受けた。

また、**松田（計画）**と**仲嶋（計画）**が共同研究として細胞接着状態をリアルタイムで可視化するプローブを開発し、移動細胞と放射状グリア線維や近隣の他の細胞との接着状況を生きたままイメージングすることを目指している。

生後小脳の発達過程で場のシグナルを遮断すると脳回形成が阻害されることを**仲嶋（計画）**が発見したため、小脳研究の豊富な経験と実績を有する**見学（計画）**からノウハウの提供を受け、小脳細胞の性質変化を培養系で調べるとともに、**安達（計画）**グループ連携研究者の木村との共同研究として数理モデルを作成し、細胞の動きを通して脳回が形成される仕組みを解明することを目指している。さらに、大脳皮質層形成過程に関して**仲嶋（計画）**が見出した知見や未発表の情報を**安達（計画）**と共有し、それをもとに**安達（計画）**が数理モデルを作成して、inside-out 様式での層形成過程をシミュレーションで再現することを目指している。

後藤（計画）の研究で必要な変異マウスを**仲嶋（計画）**が提供した。

また、後藤（計画）は永樂（計画）と脳オルガノイドを用いた神経幹細胞タイマー分子に関する共同研究を行なっている。

鈴木（公募）が見出した後肢の位置決め遺伝子 Gdf11 の発現制御機構を詳細に解析するため、永樂（計画）や影山（計画）が開発した ES 細胞分化誘導法を用いることになり、永樂研および影山研を大学院生とともに訪れ、その手法を学んだ。

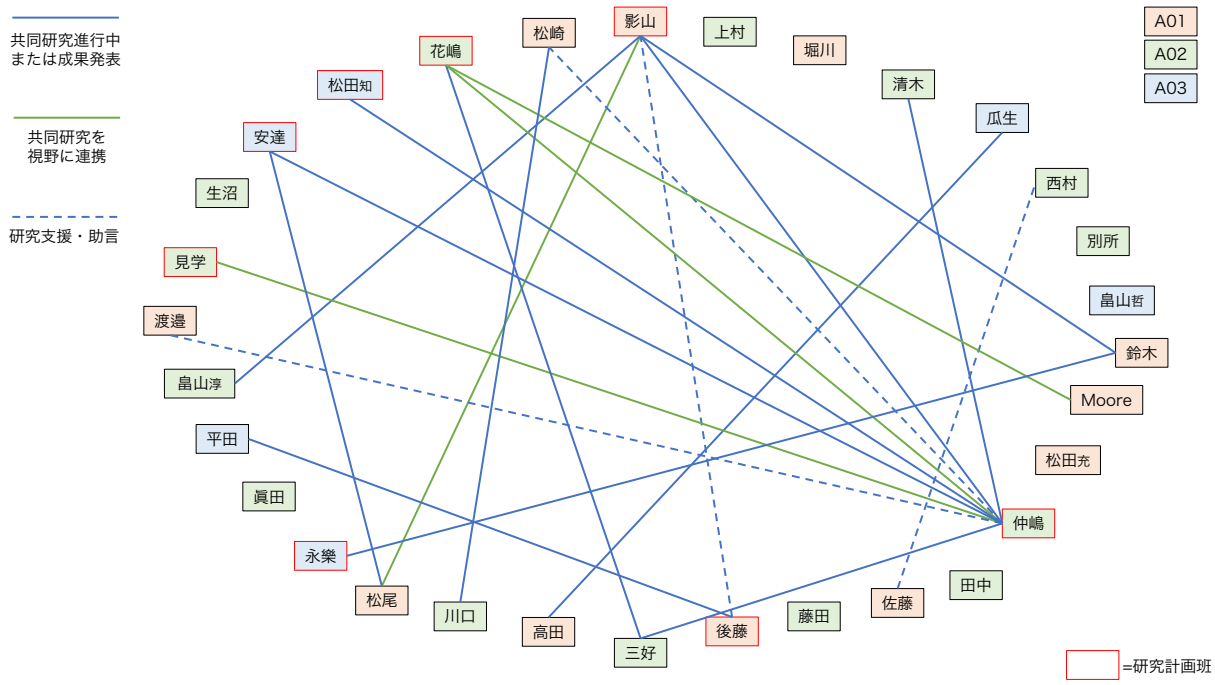
清木（公募）が独自に見出した、脳に発現する YAP 標的遺伝子の脳発生での役割と細胞での局在を調べるため、仲嶋（計画）が共同研究として子宮内電気穿孔法によりマウス胎仔に発現させ表現型を解析している。

三好（公募）は、転写因子 FoxG1 の発現量がダイナミックに調整されることが抑制性ニューロンの移動制御に重要であることを明らかにした。その一方で、細胞移動にどのような異常が生じたために配置が変化したのかが不明であるため、仲嶋（計画）が共同研究としてタイムラプス解析を行なっている。

仲嶋（計画）が導入を検討している RNAseq 解析について、経験豊富な渡邉（公募）と松崎（公募）から助言を受けて相談を行なっている。

他にも下記の共同研究や研究連携が進行中である。

A01 公・佐藤—A02 公・西村：抗体供与と研究情報の共有。
A01 公・高田—A03 公・瓜生：分節時計に関する数理モデル解析について。
A02 計・花嶋—A02 公・三好：FoxG1 因子の遺伝子改変マウスに関する共同研究。
A02 計・花嶋—A01 公・ムーア：共同研究を計画中。
A02 公・川口—A01 公・松崎:複雑脳を持つフェレットにおける outer radial glia 誕生の分子機構について。
A03 計・安達—A01 公・松尾:マウス初期胚発生における応力の役割について。
A03 計・松田—A02 計・仲嶋:可視化プローブの開発。
A03 公・平田：「神経細胞の誕生日タグつけマウス」を使った領域内共同研究。



研究組織間の連携状況

７． 若手研究者の育成に係る取組状況（１ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

若手研究者の交流を含む領域内共同研究（２６件）、若手研究者の海外ラボへの派遣（９件）、および国際学会での発表を支援した。また、ES 細胞の３次元培養技術の共有化のため**技術講習会**を開催し、多くの若手研究者が参加した。領域会議では、若手研究者を対象に研究のプレゼンテーションの極意についての特別講演を開催した。また、若手研究者によるポスター発表も行い、情報交換や交流を図った。平成２９年度の日本細胞生物学会では共催シンポジウムを開催し、若手研究者による情報発信と交流を支援した。平成２９年度の次世代脳プロジェクト・シンポジウムでは、新学術領域「スクラップ＆ビルドによる脳機能の動的制御」班と合同で若手シンポジウムを開催した。平成３０年度にも同様の合同若手シンポジウムを開催する予定である。さらに、平成３０年度中に合宿形式で新学術領域「スクラップ＆ビルドによる脳機能の動的制御」班との合同若手発表会の開催を計画中である。また、日本蛋白質科学会年会で若手研究者による共催シンポジウムも開催予定である。

さらに、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若手研究者にとり重要で切実な内容について熱心な討論がなされ、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、成功裡に終えた。

国際若手研究者ワークショップの様子

８． 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（１ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

研究領域内で共用するための設備・装置の購入・運用等は無いが、今までに実験・資材の提供等による２６件の領域内共同研究を支援した。また、ES 細胞の３次元培養技術の共有化のため**技術講習会**を開催し、その経費を支援した。さらに、領域会議を２回開催し、会場費や旅費等を支援した。

平成２９年度の日本細胞生物学会では共催シンポジウムを開催し、若手研究者による情報発信と交流を支援した。平成２９年度の次世代脳プロジェクト・シンポジウムでは、新学術領域「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」班と合同で若手シンポジウムを開催し、この開催経費を支援した。

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 名を招待した。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。このワークショップへの国内若手研究者の旅費等を支援した。

このように、総括班経費は、領域内の共同研究や技術の共有化、若手研究者の育成を中心に有効に使用された。

９． 総括班評価者による評価（２ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

村上　富士夫（大阪大学）

本領域では、なぜ発生過程は決まったタイミングで自律的に進むのか、どのような分子機構で発生時間が計られているのかという問題に焦点を当て、発生時計が場（細胞外環境）と連携して組織構築を制御する機構を解明することで、この発生学の根本的な問題に答えることを目指している。研究代表者のこれまでの研究に基づいた独創性の高いアイデアに基づいた先進性のある研究であり、成果が大いに期待出来る。目標完遂のため、本領域では A01 細胞内在的な時間制御機構、A02 細胞と場の連携による制御、 A03 実験技術開発の３つの項目を設けて計画研究を推進すると共に、各項目ごとに公募研究を募ることで、8 名の計画研究代表者と 23 名の公募研究代表者からなる研究体制を構築して研究を推進している。各項目の計画研究にはそれぞれの項目に関わる研究において世界的に高く評価されている専門家を配置し、多数の若手研究者を含む気鋭の研究者による提案を公募研究として配置している。これまでに２度の領域会議を開催して、領域内の研究者の情報交換を促進するのに加えて技術講習会も開催して、領域の研究者の技術面からのサポートも行っている。その成果は既に現れており、多くの領域内共同研究が進みつつある。実質的な領域の発足から１年余りであるため、本領域の活動の成果の評価を行うには時期尚早ではあるが、領域発足後に発表された原著論文は 50 編を越えており、領域のアクティビティーの高さが伺い知ることができる。また、本領域では本年３月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 名が参加し、領域からは若手研究者がポスター発表を含めて 50 演題発表を行った。会場では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行われた。研究発表後に執り行われたパネルディスカッションでは若手研究者にとって重要で切実な問題について活発な意見交換が行われ、若手研究者の育成にとって極めて有意義な催しであった。結論として、本領域の研究は代表者の卓越したリーダーシップの下、極めて順調に進捗しており、成果が期待される。尚、本領域の審査結果の所見を受けて 脳神経系以外の分野からも多くの公募研究を採択したとのことであるが、本領域は元来発生時間に関する解析手法と情報が集積している脳に焦点を当てて研究を推進する筈であったことを考えると、審査意見に惑わされて研究の焦点が分散してしまわないように注意して欲しい。

池中　一裕（生理学研究所）

（研究領域の目的及び概要）

われわれの思考は脳によって行われており、それがどのように出来上がってくるのかを調べる「神経発生学」は多くの研究者を魅了している学問領域である。特に脳神経系は神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなど多様な細胞から成り立っており、しかも神経細胞と言っても、その中には膨大な数の種類が存在する。このように比較的均一な神経幹細胞からどのようにしてこの膨大な種類の細胞を生み出すことができるのか、その分子機構解明に多大な労力が費やされてきた。脳神経系形成期にこれら多様な細胞がどの時期に産生されるのか、が極めて重要な意味を持つが、今までほとんど研究されて来なかった。本新学術領域においては、この細胞形成期を決定する生体内時計を「発生時計」と呼び、発生時計を作る分子の実態解明から、この時計による分化制御機構を明らかにしようとするチャレンジングな研究目的である。また、この発生時計は概日リズムを生み出している機構と異なる「時計」を使用していることが強く示唆されているので、その全体像解明は大変興味深い。さらに、班員構成も適切であり、既に発生時計に関連する分子を同定し、その機能を検討している。

（研究領域の成果）

計画班員は既に多くの成果を挙げており、多数の一流科学雑誌にその成果を掲載している。ただ、これらの成果の多くは領域立ち上げ前から継続している研究の成果であり、新学術領域を立ち上げたからには、班員間連携研究を通して、領域立ち上げ前にはなかった概念を提示して欲しい。この評価は中間評価の時点でのものであり、個々の班員の能力を考えると、領域終了までにはいくつもの新たな概念が出てくるものと信じている。

（研究領域の運営）

班員間の連携を盛んにするためにワークショップや報告会を開催しており、充実した意見交換会となっている。これらの研究会を通して新たな概念が創出されることを望んでいる。評価者はこれら全ての活動に参加を招待しており、正しい視点から評価ができるように工夫されている。

10. 今後の研究領域の推進方策（２ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

脳発生の時間制御に関する研究を推進するために、引き続き「**研究項目 A01：細胞内在的な時間制御機構**」、「**研究項目 A02：細胞と場の連携による制御**」、「**研究項目 A03：実験技術開発**」の３つの研究項目を設置する。有機的な共同研究の推進を図るため、研究項目毎に**班長**を置く。また、**若手の会**を作り、若手研究者の育成と相互交流を促進する。さらに、情報交換のため**領域会議**を開催し、技術や問題意識の共有化のため**技術講習会**や**合宿**を行う。情報発信のため**広報**を置き、国際交流推進のため**国際活動支援**を行う。最終年度には、国際会議を開催して情報発信をする。具体的な内容は、以下のとおりである。

総括班会議：有機的な共同研究の推進を図るため、年２回程度開催し、各班員の進捗状況を元に活動方針を策定する。特に、領域内の共同研究を奨励するため、共同研究で必要な消耗品や相互訪問のための旅費を総括班予算から支援する。

領域会議：班員間の情報交換や共同研究を推進するため、年１回開催する。

若手の会：各研究班で実際の研究を担う若手研究者（学生を含む）間の相互交流を促し、新たな有機的共同研究の芽を育む。また、平成３０年度は、新学術領域「スクラップ＆ビルドによる脳機能の動的制御」班と合同で若手シンポジウムを開催するとともに、合宿形式で合同若手発表会を行う。

技術講習会：技術講習会では、ES 細胞の３次元培養技術やイメージング技術、光操作技術、子宮内電気穿孔法の共有化を図る。

広報：情報交換および情報発信のため、ニュースレターの定期的発行やホームページ開設を行う。

最終年度には**国際シンポジウム**を開催し、世界に向けて情報発信を行う。

研究遂行にあたって、特に問題点はない。