

領域番号	3803	領域略称名	脳構築の時計と場
研究領域名	脳構築における発生時計と場の連携		
研究期間	平成28年度～平成32年度		
領域代表者名 (所属等)	影山 龍一郎（京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授）		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>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という永年の問いに対する答えはまだ無い。例外の一つが、体節形成を制御する分節時計である。これは <b>Hes7</b> 遺伝子がネガティブフィードバックによって自律的に発現リズムを刻むことによるが、この時間制御機構が普遍化されるかどうかは不明である。例えば、神経幹細胞は決まったスケジュールで性質を変えて多様な細胞を生み出すため、タイミングを計る時計を持つと考えられるが、経時的に変化する細胞外環境（場）からのフィードバックも受ける。従って、神経幹細胞に内在する発生時計と場の連携が脳発生の進行に重要であるが、詳細は不明である。一般的に、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で発生は進行すると考えられてきたが（ドミノ説）、ドミノ説では説明できない現象も示された。さらに、<b>Hes7</b> と同じファミリーに属する <b>Hes1</b> の発現が神経幹細胞で自律的にリズムを刻むことが明らかにされ、神経幹細胞にも時計遺伝子の存在が示唆された。さらに、ドミノ式制御の実行因子や正しいタイミングを計るタイムキーパー因子、および場からのフィードバックの実行因子が同定され、発生時間の制御機構の解明に向けた研究が進んできた。そこで、本領域では、候補因子や <b>ES</b> 細胞培養系といった解析手法がそろっている脳を中心に、同様のシステムを共有していると考えられる他の臓器も含めた発生の時間制御機構の解明を目指す。</p>		
	<p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>脳構築過程を中心に発生時間制御機構が明らかになってきた。神経幹細胞では転写抑制因子 <b>Hes1/5</b> が約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活性を持つタイムキーパー因子 <b>Hmga</b> の発現を徐々に低下させること、その結果、正常なタイミングでニューロン形成期やアストロサイト形成期の移行を制御することが分かった。従って、<b>Hes1/5</b> はタイムキーパーを制御することによって神経発生の時計遺伝子として働くことが明らかになった。</p> <p>タイムキーパーの一つであるポリコーム複合体がニューロン形成期の幹細胞においてはニューロン分化遺伝子を仮抑えし、アストロサイト形成期ではニューロン分化遺伝子を強固に抑制する分子機構を明らかにした。したがって、ポリコーム複合体が幹細胞で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が分かった。</p> <p>一方、ニューロンの運命は神経幹細胞から分化するとき全て決まるわけではなく、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分かった。従って、神経幹細胞に内在する発生時計と場の連携が脳構築過程に重要であることが示された。</p> <p>脳以外の発生時間制御に関して、<b>Gdf11</b> の発現タイミングが後肢の位置決めを制御することが示された。また、ヘビは発生中に <b>Gdf11</b> 遺伝子の発現タイミングが極めて遅いため長い胴体を持つことが分かった。以上から、脊椎動物後肢の多様な位置を生み出すメカニズムが明らかになった。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会 における所見</p>	<p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる)</p>
	<p>本研究領域は、発生時計と場の連携に注目して、脳組織を構築する時空間的な制御機構の解明に取り組んだ。発生学と時計生物学を融合した独自の視点から、脳神経系の発生過程を明らかにする計画は、大変興味深いものである。また、「発生時間生物学」という新たな学問領域を創成しようとの意欲的な目標も立てており、更なる進展が期待できる。</p> <p>これまでに、神経幹細胞の発生・分化の内在的な時間制御機構の解明、細胞外環境との相互作用の解明を進め、計画研究を中心にハイインパクトの論文を多数報告するなど、成果を上げている。国際若手研究者ワークショップや技術講習会を早期から開催するなど、若手研究者人材の育成と国内外における積極的な研究者相互の連携を図る取組も評価できる。</p> <p>一方、多くの共同研究が研究領域組織内で進行中であるが、実験技術開発担当の研究項目 A03 の数理モデル研究と他の計画研究との連携がまだ明確ではない。密なる交流と一層の連携によって、研究領域全体の発展を牽引する駆動力となることを期待する。</p>