

領域略称名：脳構築の時計と場
領域番号：3803

令和3年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「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～令和2年度

令和3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

研究組織

- | | | |
|---|----------------|---|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究 | 3 |

研究領域全体に係る事項

- | | | |
|----|-----------------------------------|----|
| 3 | 交付決定額 | 7 |
| 4 | 研究領域の目的及び概要 | 8 |
| 5 | 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 10 |
| 6 | 研究目的の達成度及び主な成果 | 11 |
| 7 | 研究発表の状況 | 16 |
| 8 | 研究組織の連携体制 | 21 |
| 9 | 研究費の使用状況 | 22 |
| 10 | 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況 | 23 |
| 11 | 若手研究者の育成に関する取組実績 | 24 |
| 12 | 総括班評価者による評価 | 25 |

研究組織

(令和3年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	16H06479 脳構築における発生時計と場の連携	平成28年度 ～ 令和2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 国	16K21729 脳構築における発生時計と場の連携	平成28年度 ～ 令和2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 ～ 令和2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 ～ 令和2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 ～ 令和2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 ～ 令和2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 ～ 令和2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 ～ 令和2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 ～ 令和2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 ～ 令和2年度	松田 知己	大阪大学・産業科学研究 所・准教授	1
総括班・総括班以外の計画研究 計 10 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
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・理学研究科・講師	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・岡崎統合バイオサイエンスセンター・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变化の解析	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	渡邊 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・生命科学研究所・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
A01 公	19H04768 エネルギー代謝経路による分子時計周期長制御機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	荻沼 政之	群馬大学・生体調節研究所・助教	1

A01 公	19H04771 細胞内輸送によるNotchシグナルの時間的制御と神経幹細胞の運命決定の分子機構	令和元年度 ～ 令和2年度	佐藤 純	金沢大学・教授	1
A01 公	19H04774 生命時間と場を連携する細胞内在性のスプライシング時計による脳サイズ制御	令和元年度 ～ 令和2年度	森 雅樹	滋賀医科大学	1
A01 公	19H04781 種特異的な発生時計が制御する器官サイズとパターン保存性のメカニズムの解析	令和元年度 ～ 令和2年度	笹井 紀明	奈良先端科技大・准教授	1
A01 公	19H04787 時系列特異的なニューロンサブタイプ分化を制御する転写因子群	令和元年度 ～ 令和2年度	島崎 琢也	慶應義塾大学・医学部・准教授	1
A01 公	19H04791 神経幹細胞の上皮構造再生能の経時変化メカニズムと複雑脳形成における役割	令和元年度 ～ 令和2年度	松崎 文雄	国立研究開発法人理化学研究所	1
A01 公	19H04798 時間的に制御された未分化細胞の運命決定機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	松尾 勲	大阪府立母子医療セ	1
A02 公	19H04769 大脳新皮質における神経前駆細胞の運命制御を司る脳外環境因子の役割解析	令和元年度 ～ 令和2年度	眞田 佳門	東京大学・理学系・准教授	1
A02 公	19H04773 場の変化が明らかにする神経前駆細胞の時間個性獲得の機構	令和元年度 ～ 令和2年度	川口 綾乃	名古屋大学・医学系研・准教授	1
A02 公	19H04775 腸の蠕動運動に潜む時計機能の成立メカニズム	令和元年度 ～ 令和2年度	高橋 淑子	京都大学・理学系・教授	1
A02 公	19H04776 脳回路構築における軸索配線原理の解読	令和元年度 ～ 令和2年度	本田 直樹	京都大学・生命科学研究科・准教授	1
A02 公	19H04778 細胞と場の連携による着床前マウス胚の2段階細胞分化機構	令和元年度 ～ 令和2年度	佐々木 洋	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A02 公	19H04779 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	令和元年度 ～ 令和2年度	藤田 幸	大阪大学・医学系研・准教授	1

A02 公	19H04782 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	令和元年度 ～ 令和2年度	別所 康全	奈良先端科学技術大学院大学・教授	1
A02 公	19H04783 YAP-メカノホメオスターシスによる脳構築の場と発生時計連携メカニズムの解明	令和元年度 ～ 令和2年度	清木 誠	山口大学・医学系研・教授	1
A02 公	19H04784 種特異的な「神経幹細胞の増殖期」の時計制御のしくみ	令和元年度 ～ 令和2年度	畠山 淳	熊本大学・助教	1
A02 公	19H04785 生後の脳内を移動する新生ニューロンの発生時計を止める微小環境	令和元年度 ～ 令和2年度	澤本 和延	名古屋市立大学・医学系研・教授	1
A02 公	19H04786 アクチン足場の選択的スプライシングの時空間ダイナミクスが担う軸索誘導の新概念	令和元年度 ～ 令和2年度	生沼 泉	兵庫県立大学・生命理学・教授	1
A02 公	19H04789 皮質細胞の移動方向と連携した発生時計による分子制御機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	三好 悟一	東京女子医科大学・医学部・講師	1
A02 公	19H04793 Transcriptional controls link neuron gro	令和元年度 ～ 令和2年度	Moore Adrian	国立研究開発法人理化学研究所	1
A02 公	19H04795 脳構築におけるサブプレート層の機能解明	令和元年度 ～ 令和2年度	丸山 千秋	公益財団法人東京都医学総合研究所	1
A02 公	19H04797 体節形成における分節時計と空間情報の相互作用の解析	令和元年度 ～ 令和2年度	高田 慎治	自然科学研究機構・教授	1
A03 公	19H04772 組織変形のもとでの発生時計の同期過程	令和元年度 ～ 令和2年度	瓜生 耕一郎	金沢大学・助教	1
A03 公	19H04777 脳発生の数理モデリング：細胞分化・増殖の時間制御から空間構築への変換機構の解明	令和元年度 ～ 令和2年度	奥田 覚	京都大学・再生医科学研究所	1
A03 公	19H04780 ニューロンの四つの移動モードの数理・計算モデルの開発	令和元年度 ～ 令和2年度	今井 陽介	神戸大学・工学系研・教授	1
公募研究 計 48 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 28 年度	264,420,000 円	203,400,000 円	61,020,000 円
平成 29 年度	317,850,000 円	244,500,000 円	73,350,000 円
平成 30 年度	317,980,000 円	244,600,000 円	73,380,000 円
令和元年度	318,110,000 円	244,700,000 円	73,410,000 円
令和 2 年度	317,980,000 円	244,600,000 円	73,380,000 円
合計	1,536,340,000 円	1,181,800,000 円	354,540,000 円

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

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、といった発生学の長年の疑問に対する明確な答えは無かった。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を中心に据え、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分子機構の解明を目指した。

<研究の学術的背景と本研究領域の研究目的>

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には不明の点が多い。

脳構築過程においても、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。

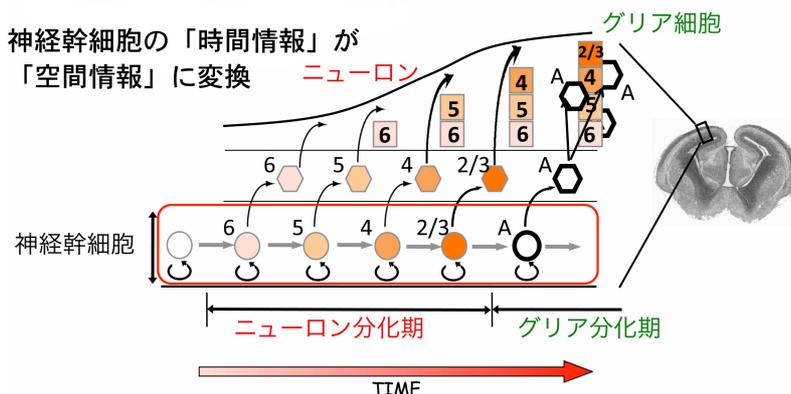


図1：脳形成の時間軸。神経幹細胞は、まず、深層ニューロン（5/6層）、続いて浅層ニューロン（2/3/4層）を生み出す。生まれたニューロンは決められた場所に移動し、層やカラムを形成する。最後に、グリア細胞であるアストロサイト(A)が分化する。

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構は不明である。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、正しい時間を感じ取る独立した機構、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て、発生の時間制御機構の解明を目指した。

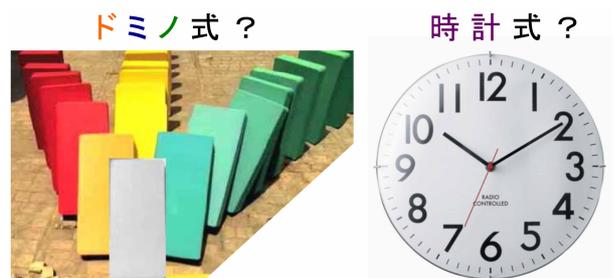


図2：発生の時間制御に関する2つの仮説

発生時間の制御機構に関する研究は、世界的にもほとんど進んでいなかった。国内外の時間生物学会の研究は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かった。したがって、本研究領域の成果は、世界的にもほとんど研究が進んでいない**発生時間生物学**という革新的・創造的な学術研究に発展することが期待された。

<本研究領域の全体構想>

上述のように、発生時間の進行は、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と考えられた。そこで、以下の3つの研究項目を設けて研究を進めた。「**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した。「**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した。「**研究項目 A03：実験技術開発**」では、ES細胞3次元培養の応用、新規プローブ開発、数理モデル構築を研究項目 A01 や A02 の研究者と共同で行った。この3つの研究項目は便宜上分けたもので、それぞれの研究者は項目横断的に研究を行った。

また、公募班として、研究項目 A01 は細胞に内在する時間制御機構に関する研究を対象とし、決まったスケジュールで自律的に性質を変化させる分子基盤を探る提案を募集した。研究項目 A02 は、細胞から組織レベルの現象を対象とし、細胞外環境である「場」と細胞との相互作用の実体や役割解明に関する研究を募集した。研究項目 A03 では、A01 や A02 に有用な新規プローブや技術開発、さらにシミュレーションや数理モデル構築を行う提案を募集した。特に、新しい技術や手法を用いた研究、計画研究に含まれない生物種を用いた研究、計画研究でカバーされていない時間制御機構に関する研究、発生時間スケールの種差に関する研究など、発生時間の制御機構の全体像の理解につながる提案や研究領域において共同研究を積極的に推進する提案を募集した。

本領域における有機的な共同研究の推進を図るため、総括班会議を毎年開催し、各班員の進捗状況を元に活動方針を策定した。また、年1回領域会議を開催して情報交換をするとともに、技術講習会を開催して技術の共有化を図った。さらに、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とともに、国内や国際シンポジウムを開催した。積極的に海外研究者との共同研究も進め国際交流を推進した。

<領域設定期間終了後に期待される成果等>

脳や他臓器の構築過程の時間制御がドミノ式なのか、発生時計によるのか、あるいは複合的なのかについて、ある程度の答えが得られることが期待された。また、本領域は発生時間制御の原理を明らかにするという基礎的な研究であるが、研究遂行のために開発されるイメージングや光操作技術は、多方面に応用可能である。これらの技術は遺伝子発現動態の観察と操作を可能にするので、遺伝子発現パターンを再現化することで、いろいろな生命現象、たとえば臓器再生といったことにも応用可能である。さらに、発生時間の進行速度には種差があることがよく知られており、マウスに比べてヒトの発生時間は格段に長く（遅く）、その結果、形成される臓器のサイズや組織構造もまったく異なる。興味深いことに、この種差による発生時間の速度の差は、ES細胞の3次元培養でも再現される。マウスに比べてヒトES細胞からの分化過程は、非常に長くかかる。したがって、発生速度の種差は個々の細胞に備わった特徴と言えるが、その分子機構はまったく不明であった。領域設定期間終了までに、遺伝子発現やシグナル伝達系の活性化状態を時空間定量することによって、発生速度の種差についてある程度の答えが得られることが期待された。この成果は、進化に関する理解を深める可能性がある。時間生物学の分野は、ほとんどが昼夜の活動を制御する概日時計の研究が中心であるが、発生過程では1日以内に多様なイベントが起こるので、1日よりもっと短い時間スケールの生物時計が必要である。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であろう。また、この分野は世界的にもあまり進んでおらず、我国が世界を先導できる可能性がきわめて高いと考えられた。

上述のように、脳構築過程の時間制御機構の理解は、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た。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が期待された。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(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)

審査結果の所見では「発生時計と場の連携について「脳」をターゲットに研究領域の形成を目指していたが、本研究領域を一層発展させる観点から、公募研究においては他臓器の発生を含めて積極的に広いテーマで募集すること。」という留意事項があった。これに対応するために、公募要領では、「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。」と明記し、「特に、新しい技術や手法を用いた研究、計画研究に含まれない生物種を用いた研究、計画研究でカバーされていない時間制御機構に関する研究、発生時間スケールの種差に関する研究など、発生の時間制御機構の全体像の理解につながる提案や研究領域において共同研究を積極的に推進する提案を歓迎する。」と記した。その結果、平成29年度～平成30年度の公募研究23件のうち10件が、令和元年度～令和2年度は25件のうち12件が脳構築過程以外の研究テーマであった。初期胚の発生時間制御機構や体節形成過程の発生時間を制御する分節時計に関する研究などの幅広い分野が集まり、有機的な共同研究が進められた。

特に、分節時計に関して計画班(A01 影山)と公募班(A01 松田)との共同研究が発展し、発生時間の種差を決める要因が体節形成過程と脳構築過程とで共通することが明らかになった。これらの成果は、2020年のNature誌に3報、Science誌に1報として本領域から発表され、大きな反響があった。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

中間評価では、「A:研究領域の設定目標に照らして、期待通りの進展が認められる」という結果であったが、留意事項として数理モデル研究に係る計画研究(A03 安達)と他の計画研究との密なる交流と一層の連携が求められた。これに対応するため、計画班のA02 仲嶋らと原子間力顕微鏡を用い、リーリン刺激がニューロンの接着タンパク質に及ぼす影響を調べるとともに、脳形態形成の数理モデルを構築して小脳の脳回形成機構の解明を進めた。また、計画班のA02 見學とニューロン移動の数理モデルを構築し、先端突起の伸長と核移動をとまなう特徴的な移動様式における力の役割について調べた。計画班のA03 永楽らとは、原子間力顕微鏡を用いた力学測定を行い、眼や脳の形態形成に関わる原理を探索した。これらの共同研究から、細胞の増殖と移動を考慮した脳形態形成の数理モデルを構築し、場に依存したニューロン群の力学的・生化学的相互作用が皮質層構造の形成に及ぼす影響を解析した。さらに、構築した数理モデルを小脳の形態形成に応用し、大脳皮質と小脳皮質とでしわが形成される共通メカニズムを調べるとともに、両者のしわ構造の違いを生み出す主たる要因について解析を行った。生体組織の力学的挙動を解析するための連続体力学と、神経科学あるいは発生生物学とを融合させ、コンピュータシミュレーションを援用することで、脳組織内部における力学状態の経時変化と、それを生み出す多細胞ダイナミクスを統合的に解析することが可能となり、時間と場に依存した脳発生制御機構に関する理解が飛躍的に進んだ。また、胚形成における力学環境の役割についても共同研究が進み、公募班A01 松尾と共著論文の発表に至った。

これらの研究を通じ、ニューロンの増殖と移動により皮質層構造が形成され、組織の成長・変形へと至る一連の脳形態形成過程のマルチスケール数理モデルを構築し、実験との比較を通じてその妥当性を示すことができた。加えて、この構築した数理モデルを大脳皮質と小脳皮質の形態形成に適用し、しわ構造の違いを生み出す要因についての予測を可能にするなど、当初の計画以上の研究成果を上げることができた。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか。

研究項目 A01：細胞内在的な時間制御機構

神経幹細胞は、あらかじめ決められたスケジュールに従って、初め深層ニューロンを、続いて浅層ニューロンを産生し、最後にはグリア細胞であるアストロサイトを産生する(図1、図3)。A01 影山は、この神経幹細胞の分化能が移行するタイミングを制御する生物時計、いわゆる発生時計の実体を明らかにすることを目標とした。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 は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、Hes1 や Hes5 が神経発生過程において生物時計として機能する可能性について調べた。その結果、神経幹細胞で Hes1 や Hes5 の発現レベルが持続して増加あるいは低下すると、神経幹細胞の分化能の移行がそれぞれ加速あるいは遅延することを明らかにした。従って、Hes1 や Hes5 は神経発生過程の進行を制御する発生時計として働くことが明らかになった(図3①)。また、神経幹細胞や分節時計における安定な発現振動は Notch シグナルによって制御されること、この発現振動の周期に見られる種差は神経幹細胞や分節時計に共通に見られる機構によることを示した。

一方、神経幹細胞は未分化な状態を保ちつつ様々な細胞に分化する能力を併せ持つが、A01 後藤はこの発生時計依存的な分化状態制御機構について探った。この2つの性質を維持するために、神経幹細胞は分化細胞で機能する遺伝子の転写を「仮抑制(一過的抑制)」しており、分化を促すシグナルにより転写活性化しうる準備状態を保持している。しかし、発生が進行すると発生時計依存的に分化能を徐々に限定し、特定の分化系譜が選ばれる過程で選ばれなかった分化系譜で機能する遺伝子は「永続抑制」される。この発生時計依存的な分化運命制御機構を検討したところ、ポリコーム群タンパク質(PcG)が分化関連遺伝子の「仮抑制」状態と「永続抑制」状態を異なる機序で司ることを明らかにした(図3②)。以上のように、当初の目標であった、神経幹細胞の分化能の移行タイミングを制御する内在性生物時計の実体、その下流の分化状態制御機構を明らかにできた。

研究項目 A02：細胞と場の連携による制御

発生期の大脳皮質においては、発生時計に依存して神経幹細胞から次々に異なる特徴を持ったニューロンが産生されるが、それらが場との連携によっていかにして脳表面近くへと適切に移動し、その後層構造を作って分化していくのかを明らかにすることを目指した。新たに産生されたニューロンを適切に辺縁帯直下まで移動させ、誕生時期に応じて層状に並べていく過程の制御として、A02 仲嶋は、A03 安達、A01 影山、A03 松田と連携し、Reelin とその下流で制御される N-cadherin を中心とした機構を明らかにした。また、神経幹細胞から産生された時点ではニューロンはまだ一定範囲の分化ポテンシャルを持っており、移動を終えた後に場からの細胞外シグナルを受けて層特異的な特徴を持ったニューロンへと分化していく過程を制御する重要な候補分子を見出した(図4①：2/3/4層に分化しうる細胞が移動後の環境に応じて2/3層あるいは4層ニューロンに分化)。A02 見學は、ニューロンと脳組織の剛性を計測したところ、核膜分子 LINC 複合体の特殊な構成のためニューロン核は非常に柔らかく、組織全体の柔軟性にも寄与して皮質形成期の遊走を可能にすること(図4②)、さらに、伸展中の樹状突起フィロポディアが周辺の形状を読み取り樹状突起の空間分布を決定する機構を明らかにした。

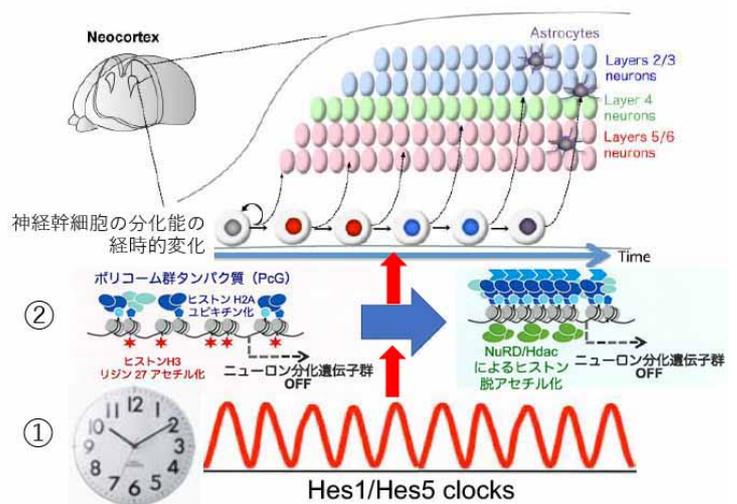


図3：細胞内在的な時間制御機構。①Hes1/Hes5 時計による神経発生制御。②PcG による発生時計依存的な仮抑制と永続抑制。

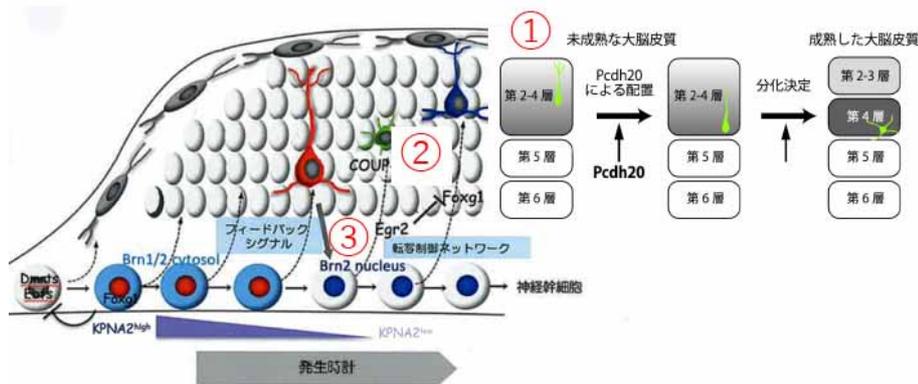


図4：細胞と場の連携による制御。①2/3/4層に分化しうる細胞が移動後の環境に応じて2/3層あるいは4層ニューロンに分化。②ニューロンの遊走を可能にする場の制御。③ニューロンから神経幹細胞へのフィードバックによる分化能転換。

A02 花嶋は、深層ニューロン産生後に浅層ニューロンを産生する神経幹細胞の分化能切り替えに関して、これを推進する環境因子の同定を試みた。その結果、ニューロンから神経幹細胞へのフィードバックによって POU 転写因子 Brn2 は細胞質から核へ移行し、神経幹細胞が上層ニューロン分化を開始することがわかった (図4③)。このように、当初の目標であった、周辺環境 (場) からニューロンや神経幹細胞への入力によって適切な細胞種や層構造が構築されていく制御機構が明らかになった。

研究項目 A03：実験技術開発

研究項目 A01 や A02 の研究を推進するため、ES 細胞 3次元培養の応用、新規プローブ開発、数理モデル構築を行った。A03 永樂は、マウスおよびヒトの脳および網膜オルガノイド系を確立し (図5①)、継時的な RNA-seq および 1細胞 RNA-seq を行い発生過程の細胞分化動態を比較解析した。その結果、マウス網膜形成過程特異的に寄与する新規の細胞とその形態形成における役割、ヒト網膜組織の形成過程に特異的に存在する神経前駆細胞種を同定した。A03 松田は、本領域の研究の発展に有用な、神経細胞のダイナミックな移動に伴う分子・細胞機能の変化を捉えるライブイメージングプローブ・ツールの開発を行なった。蛍光タンパク質や生物発光タンパク質を利用したイメージング技術班の発想に基づいたツール開発と、主に脳発生研究を専門とする領域の構成員との交流を元に着想を得たツール開発の2方向のアプローチにより、蛍光イメージング、生物発光イメージング、光操作のためのプローブ・ツールを複数開発した (図5②)。開発したプローブ・ツールの内の10種類に関しては、遺伝子をコードするプラスミド DNA が非営利のプラスミドバンク Addgene に登録されており、国内外の研究者のリクエストに応じて配布されている。A03 安達は、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多細胞ダイナミクスに基づいて統合的に理解することを目指した (図5③)。そのため、分子・細胞・組織・器官レベルにおいて得られた個別の知見をコンピュータ内に集約し、それらを統合した脳発生シミュレーション基盤の構築を進めた。以上のように、当初の目標であった各種実験技術開発がなされ、共同研究の発展に貢献した。

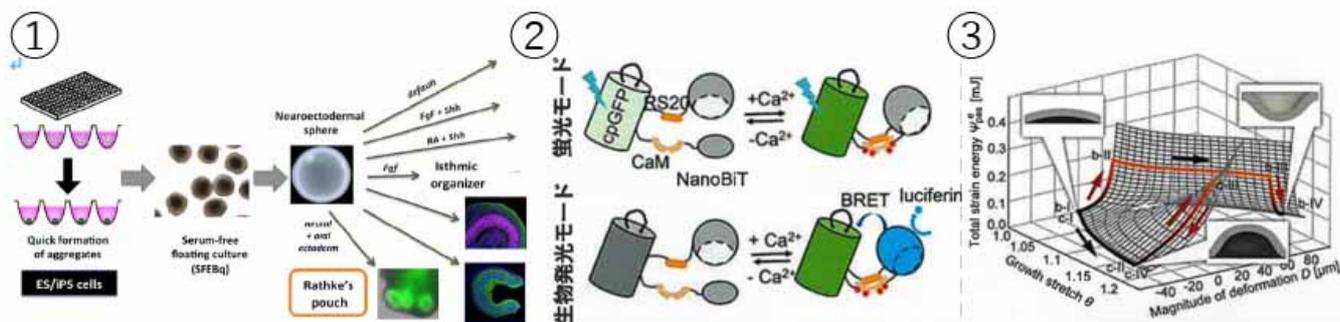


図5：実験技術開発。①オルガノイド系の確立。②新規プローブ開発。③数理モデル構築。

(2) 本研究領域により得られた成果について

研究項目 A01：細胞内在的な時間制御機構

計画研究：

影山は A01 後藤との連携で、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、深層から浅層ニューロン形成期へ、さらにニューロン形成期からアストロサイト形成期への移行

のタイミングを制御することを明らかにした。また、Hes1にも同様の機能があることを明らかにした。後藤は神経幹細胞におけるニューロン分化関連遺伝子群の「仮抑制」はRing1タンパク質のユビキチン化活性を介すること、一方、分化後に選ばれなかった細胞系譜遺伝子を「永続的抑制」するにはユビキチン化は必要なく染色体の凝集が関与することを明らかにした。またその抑制状態の移行には、ヒストン脱アセチル化が関与することも示した。以上の結果から、発生時計依存的な幹細胞分化ポテンシャルの制限機構の根幹となるメカニズムのひとつが明らかになった。

公募研究：

松崎は、マウスの神経発生初期（増殖期および神経産生初期）には、上皮構造を持つ神経幹細胞は、細胞分裂軸の揺らぎや変異導入によるランダム化によって分裂期にapical側の足（endfoot）を失っても完全な上皮構造を再生することを発見した。また、神経幹細胞の上皮構築の再生能は、時間とともに減衰してちょうど上層ニューロンを作る頃にはほとんど失うが、分裂軸の揺らぎによってapical endfootを喪失した神経幹細胞はよりbasal側へ移動する幹細胞となることを見出した。これらの移動幹細胞はフェレットや霊長類ではouter radial gliaと呼ばれ、新しい幹細胞層を生じ、神経産生を活発に行う。すなわち、これまで知られていなかった、新たな幹細胞層形成のタイミングを決定する仕組みを明らかにした（A02川口との共同研究）。さらに、ヒトとフェレットの比較単一細胞転写解析と組織学的解析から、これまでヒトでしか知られていなかったtruncated radial glia細胞がフェレットにも存在し、その経時的解析から上皮細胞あるいはグリア細胞に分化することが示唆された。

ムーアは、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。

森は、脳構築における時間軸を規定する分子実体の同定を目指し、マウスの脳内で進行する年齢依存的オルタナティブ・スプライシング（ADAS）を同定した。ADASの責任分子の1つとして脳構築期に高発現するスプライシング因子であるSRSF7を同定した。Srsf7ノックアウトマウスではADASの約1/3が異常となり、脳の組織学的成熟が障害されて成長不全を呈した。

笹井は、神経管のパターン形成を制御するSonic Hedgehogシグナル活性の経時的な変化についての解析を行い、膜タンパク質の1つGPR17がシグナルのフィードバックを制御してパターン形成の頑強性を担保することを明らかにした。

島崎は、A02川口と共同で時系列特異的なニューロンサブタイプ分化を制御する転写因子群を同定した。

佐藤は、Proneural Waveの数理モデルを発展させ、cis-inhibitionに強い非線型性を導入すると、Proneural Waveの前後でNotchが2回に分けて活性化する現象を再現できること、Proneural Waveの波面においてDelta依存的にNotchが急速に分解されることで、この非線型性が生じることを明らかにした。さらに、DeltaとNotchが同じ細胞内において相互作用し、初期エンドソームを介してNotchが分解され、一方でDeltaはリサイクルエンドソームを介して細胞膜に戻ることを明らかにした。

渡邊は、網膜発生過程におけるエピゲノム解析を行った。

松田は、A01影山と共同で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を用いて解析したところ、分節時計がマウスに比べてヒトでは約2.5倍遅いこと、この差は分節時計遺伝子Hes7の塩基配列の種差ではなく、転写、スプライシング、翻訳、分解のスピードの種差によること、神経発生過程の時間の種差も同じ機構によることを明らかにした。

鈴木は、分節のサイクルが特定の遺伝子の発現を介して後肢の位置を決定するしくみを明らかにしたいと考え、平成29年度にTGF- β スーパーファミリーの分泌因子であるGDF11が、隣接する側板中胚葉に直接作用し、下流で後肢形成に必須な遺伝子の発現を誘導しながら種に固有の体節レベルに後肢を誘導することを発見した。さらに頭から後肢の位置までの脊椎骨の数の異なる9種（ゼブラフィッシュ、アフリカツメガエル、スッポン、ヤモリ、ニワトリ、マウス、エミュー、ウズラ、シマヘビ）の初期胚を自分たちで単離し、Gdf11が発現を開始するタイミングを調べた結果、種に固有の後肢の位置は中軸中胚葉に発現するGdf11の発現開始タイミングの違いに起因することを明らかにした。

荻沼は、キリフィッシュの休眠を制御するホルモンの役割を調べ、その濃度に比例してキリフィッシュやゼブラフィッシュ胚全体の発生速度が変動することを発見した。本研究結果は、ほとんど分かっていなかった胚全体の発生速度を制御する内因的な時計機構の分子メカニズムに迫るものである。

松尾は、着床前の多能性をもつエピブラスト細胞では、多能性維持に関与する分子経路の遺伝子群がBETファミリータンパク質に依存して転写が活性化されていることを見出した。着床後には、エピブラスト細胞は、遠位臓側内胚葉細胞へと分化すると前後軸が形成される。この細胞の特異化には、エピブラスト細胞の置かれた物理的な環境、具体的には子宮平滑筋収縮によってエピブラストにかかる力が最大にな

るタイミングで細胞分化が起こることを見出した (**A03 安達との共同研究**)。さらに、神経胚期の外胚葉性未分化前駆細胞では、カノニカル Wnt 経路の活性化によって表皮へと分化し、分化後、更にノンカノニカル Wnt 経路が活性化されて細胞形態が変化することを見出した。

高田は、**A03 瓜生**と共同で分節時計が体節形成時に止まる分子機構を探り、新たな数理モデルを提唱した。堀川は、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-FlinA を開発し、ヘテロな細胞集団の自己組織化原理の一端を解明した。

研究項目 A02：細胞と場の連携による制御

計画研究：

仲嶋は、大脳皮質全体の細胞移動様式を同時に可視化できる手法を確立し、神経細胞移動にはサブプレートに依存した大きな領域差が存在することを見出した。また、移動が正常に起こるためには、Dbn1 のリン酸化を介して移動神経細胞の表面に呈示される N-cadherin 量が適切に制御されること、移動終点においては Reelin の 2 種の受容体のうちまず ApoER2 を介して N-cadherin 依存的な細胞凝集、その後 VLDLR を介して細胞体の適切な停止が制御されることを見出した。**A03 安達**及び **A01 影山**と共同で、Reelin による N-cadherin 制御の詳細を AFM で明らかにした他、**A03 松田**と共同で、N-cadherin による細胞間接着部位を可逆的に可視化できるプローブを開発した。さらに、新皮質と原皮質の移動細胞はそれぞれ本来の領域の放射状グリア線維上でしか適切に移動できないこと、移動終了後の神経細胞については 2/3 層と 4 層の差別化に関して 4 層細胞としての分化を促進する細胞外シグナルの受容体候補を見出し、これを阻害すると 4 層細胞の特徴が失われることがわかった。

見學は、ニューロン核膜はラミン A 発現が殆どなく極端に柔らかく、LINC 複合体と微小管モーターの動的相互作用により柔軟に運動し、狭い組織間隙を通過することを見出した。また、伸展中の樹状突起フィロポディアの形態制御分子を複数同定し、周辺の形状を読み取り樹状突起の空間分布を決定する機構を明らかにした。

花嶋は、ニューロンからのフィードバックで神経幹細胞における核輸送制御分子 KPNA の発現が低下して POU 転写因子 Brn2 は細胞質から核へ移行すること、その結果、神経幹細胞が下層ニューロン形成期から上層ニューロン形成期に移行することがわかった。すなわち、場と神経幹細胞との連携の実体を示した。

公募研究：

川口は、**A02 松崎**と共同で、微小管関連分子と報告される Lzts1 が分化細胞の脳室面からの離脱のみならず、outer radial glia 誕生を引き起こす実行役分子として働いていることを見出した。

丸山は、脳構築過程におけるサブプレート層のニューロンと細胞外基質の役割を明らかにした。

生沼は、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を探った。

眞田は、細胞外のリゾフォスファチジン酸(LPA)が、新生した神経細胞の LPA 受容体 4 を介してアクチン骨格を再構成し、神経細胞が多極性から二極性へと形態変化して細胞移動を開始することを見出した。

田中は、オリゴデンドロサイトの細胞体が一列に並んだビーズ状形態をとる分子機構を探った。

西村は、表層グリア細胞は幹細胞ニッチとして機能するだけでなく、栄養状態に応じて脳内のインスリンシグナルを厳密に調節する重要な役割を果たしていることを明らかにした。

畠山淳は、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を明らかにした。また、脳室内の圧は陽圧で、神経上皮に張力がかかっていること、その張力は増殖を促進することを明らかにした。

藤田は、神経幹細胞特異的コヒーシン欠損マウスでは神経分化が障害されることを明らかにした。

別所は、ゼブラフィッシュ側線器官原基が胚の後方に向かって集団移動するとき、側線器官に投射するコリン作動性神経の時間制御によってそれぞれの側線器官の適切な配置に寄与することを明らかにした。

三好は、自閉症 FOXP1 症候群は遺伝子変異によるコピー数の増加や減少(点変異ハプロ不全)により発症するが、マウスモデルにおいても FoxG1 増加・減少いずれのケースも自閉症様表現型である社会性行動異常やガンマ脳波減衰を確認した。そして発症を左右する臨界期が生後 2 週目に形成され、この 1 週間の正常な FoxG1 発現によって抑制回路の発達および社会性の形成が促進されることを明らかにした。

澤本は、脳室下帯の神経幹細胞から産生された未熟な新生ニューロンはアストロサイトが形成するトンネル(RMS)を通して嗅球まで移動するが、RMS という「場」が新生ニューロンの「発生時計」を止め、未分化性を保って嗅球まで移動を維持させることを明らかにした。

佐々木は、内部細胞塊で Hippo 経路因子 YAP が核移行する仕組みとして、1 回目の分化により作られた栄養外胚葉による胞胚腔を拡大させる膨張力という場の情報による核の扁平化と、内部細胞塊の転写因子

SOX2 の発現による細胞の性質変化の 2 つがあり、これらの場と細胞の連携により自律的に 2 段階の細胞分化が起こることを明らかにした。

清木は、ARHGAP11A は場の力学情報に応答して細胞質に移行すると 1 次繊毛形成を促進するとともに YAP の活性を抑制し、細胞増殖を抑制する働きがあることを明らかにした。

上村は、モデル生物と、自然界で特定の栄養環境に適応している近縁の非モデル生物との対比により、進化の過程で獲得された炭水化物応答機構の重要性を明らかにした。

高橋は、腸筋肉層由来細胞の長期培養法を考案し、収縮性オーガノイドの作製に成功した。オーガノイド形成過程の詳細な解析から、振動運動のペースメーカーといわれる「カハールの介在細胞」(ICC 細胞)の特性の一端を明らかにした。

本田は、脳回路構築における軸索配線原理の解読に向けた機械学習法を開発した。

研究項目 A03 : 実験技術開発

計画研究 :

永樂は、オルガノイド培養系を用いてヒトおよびマウス網膜組織発生を継時的な 1 細胞 RNAseq により比較解析し、マウス発生過程網膜において一過的に出現する細胞集団を同定した。この細胞集団は、神経上皮組織由来にもかかわらず平滑筋とよく似た遺伝子発現パターンを示し、眼杯形成過程において上皮の厚さを制御することで適切な形態形成に寄与することがわかった。また、数値シミュレーションと網膜オルガノイド培養系を組み合わせ、眼杯形成機構についての力学フィードバック機構を明らかにした。

松田は、これまでの緑色蛍光タンパク質が消光してしまうリソソーム等の酸性環境下でもイメージングが可能な耐酸性の緑色蛍光タンパク質 Gamillus を開発した。さらに、細胞内酸性環境下での超解像イメージングに利用可能な光スイッチング蛍光タンパク質 rsGamillus を開発した。また、光刺激により活性酸素を発生させてタンパク質・細胞の機能破壊を行うことができる赤色蛍光タンパク質 SuperNova Red に変異を導入して、より短波長で励起を行うことのできる SuperNova Green を開発した。SuperNova Red と SuperNova Green を併用して異なる標的を異なるタイミングで機能破壊することに成功した。さらに、蛍光タンパク質を用いたセンサーと生物発光タンパク質を用いたセンサーを融合させて、蛍光が得意とする一細胞レベルの短期間のイメージングと生物発光が得意とする個体・組織レベルでの長期間のイメージングの両方を 1 つのプロンプで達成することのできるバイモーダルカルシウムセンサーを開発した。細胞間の N-カドヘリンを介した結合の動態を可視化するために、A02 仲嶋と共同で N-カドヘリン間の相互作用依存的かつ可逆的に蛍光を発するセンサーを開発し、細胞の接着に伴う蛍光強度の増大と乖離に伴う蛍光強度の減少を観測することに成功した。

安達は、細胞活動を考慮した脳形態形成の数理モデルを構築し、大脳皮質の層形成を再現することにより、モデルの妥当性を示すとともに、場に依存したニューロン群の力学的・生化学的相互作用が皮質層構造の形成に及ぼす影響を解析した。次に、この数理モデルを小脳のしわ形成に適用し、小脳に特徴的な規則正しく深い脳溝を持つしわ構造が形成されるメカニズムを明らかにした (A02 仲嶋との共同研究)。さらに、形態形成過程における組織の状態変化を、ひずみエネルギー地形という超平面上に拘束された運動として表現することにより、力学的に可容な形態形成の全体像を把握するための新たなアプローチを提案し、多様な組織形態が安定的に形成されるメカニズムの一端を明らかにした。

公募研究 :

瓜生は、ゼブラフィッシュ胚で阻害剤除去後、正常な体節境界が一度回復した後で再び欠陥のある体節境界が形成されることを発見し、これは再同期過程において渦状の位相パターンが形成されて体節境界の位置決定に異常が起き生じることをシミュレーションで示した。また、体節形成が起きる未分節中胚葉の組織長や組織伸長パターンの時間変化が、再同期の完了までにかかる時間に影響することをシミュレーションにより予測し、実験データと比較することで検証し、Delta-Notch シグナルに内在する時間遅れが再同期過程に及ぼす影響を明らかにした。

畠山哲央は、発生の時間スケール制御に関して統計物理学的手法による再モデル化を行った。

平田は、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のサブ回路同定に成功した。

奥田は、増殖・分化の時間制御から空間構築への変換機構に関する数理モデルを構築した。

今井は、A02 仲嶋と共同でニューロンの移動に関する数理・計算モデル化を行った。

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和3年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

主な雑誌論文

- *Miyoshi G, Ueta Y, Natsubori A, Hiraga K, Osaki H, Yagasaki Y, Kishi Y, Yanagawa Y, Fishell G, Machold R, Miyata M. (2021) FoxG1 regulates the formation of cortical GABAergic circuit during an early postnatal critical period for autism spectrum disorder-like phenotypes. **Nat. Commun.** in press.
- Yuizumi N, Harada Y, Kuniya T, Sunabori T, Koike M, Wakabayashi M, Ishihama Y, Suzuki Y, *Kawaguchi D, *Gotoh Y. (2021) Maintenance of neural stem - progenitor cells by the lysosomal biosynthesis regulators TFEB and TFE3 in the embryonic mouse telencephalon. **Stem Cells** in press.
- Yoshinaga S, Shin M, Kitazawa A, Ishii K, Tanuma M, Kasai A, Hashimoto H, *Kubo K, *Nakajima K. (2021) Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling. **iScience** 24 (4), Article 102277.
- Takeda H, Kameo Y, Yamaguchi T, Nakajima K, *Adachi T. (2021) Cerebellar Foliation via Non-Uniform Cell Accumulation Caused by Fiber-Guided Migration of Granular Cells, **J. Biomech. Sci. Eng.**, 16(1), #20-00516.
- Wang M, Han X, Liu C, Takayama R, Yasugi T, Ei S, Nagayama M, Tanaka Y, *Sato M. (2021) Intracellular trafficking of Notch orchestrates temporal dynamics of Notch activity in the fly brain. **Nat. Commun.** 12, 2083.
- *Uriu K, Liao BK, Oates AC, Morelli LG. (2021) From local resynchronization to global pattern recovery in the zebrafish segmentation clock. **Elife** 10, e61358.
- Mii Y, Nakazato K, Pack C-G, Ikeda T, Sako Y, Mochizuki A, Taira M, Takada S. (2021) Quantitative analyses reveal extracellular dynamics of Wnt ligands in *Xenopus* embryos. **Elife** 10:e55108.
- Nakajima C, Sawada M, Sawamoto K. (2021) Postnatal neuronal migration in health and disease. **Curr. Opin. Neurobiol.** 66: 1-9.
- Matsuda M, Hayashi H, Garcia-Ojalvo J, Yoshioka-Kobayashi K, Kageyama R, Yamanaka Y, Ikeya M, Toguchida J, Alev C, *Ebisuya M. (2020) Species-specific segmentation clock periods are due to differential biochemical reaction speeds. **Science** 369, 1450-1455.
- Oginuma M, Harima Y, Tarazona OA, Diaz-Cuadros M, Michaut A, Ishitani T, Xiong F, *Pourquié O. (2020) Intracellular pH controls WNT downstream of glycolysis in amniote embryos **Nature** 584, 98– 101.
- Yoshioka-Kobayashi K, Matsumiya M, Niino Y, Isomura A, Kori H, Miyawaki A, *Kageyama R. (2020) Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock. **Nature** 580, 119-123.
- Matsuda M, Yamanaka Y, Uemura M, Osawa M, Saito MK, Nagahashi A, Nishio M, Guo L, Ikegawa S, Sakurai S, Kihara S, Maurissen TL, Nakamura M, Matsumoto T, Yoshitomi H, Ikeya M, Kawakami N, Yamamoto T, Woltjen K, *Ebisuya M, Toguchida J, *Alev C. (2020) Recapitulating the human segmentation clock with pluripotent stem cells. **Nature** 580, 124-129.
- Kumar D, Koyanagi I, Carrier-Ruiz A, Vergara P, Srinivasan S, Sugaya Y, Kasuya M, Yu TS, Vogt KE, Muratani M, Ohnishi T, Singh S, Teixeira CM, Chérasse Y, Naoi T, Wang SH, Nondhalee P, Osman BAH, Kaneko N, Sawamoto K, Kerner SG, Sakurai T, McHugh TJ, Kano M, Yanagisawa M, *Sakaguchi M. (2020) Sparse Activity of Hippocampal Adult-Born Neurons during REM Sleep Is Necessary for Memory Consolidation. **Neuron** 107: 552-565.e10.
- Yong LF, Lim HK, Tran H, Lackner S, Zheng Z, Hong P, *Moore AW (2020) Atypical myosin tunes dendrite arbor subdivision. **Neuron** 106, 452-467.
- Fujita I†, Shitamukai A†, Kusumoto F†, Mase S, Suetsugu T, Kato K, Abe T, Shioi G, Konno D, *Matsuzaki F †equal contribution. (2020) Structural plasticity of neural stem cells in mammalian brain development. **Nat. Cell Biol.** 22(1):26-37.
- Eto H, *Kishi Y, Yakushiji-Kaminatsu N, Sugishita H, Utsunomiya S, Koseki H, *Gotoh Y. (2020) The Polycomb group protein Ring1 regulates dorsoventral patterning of the mouse telencephalon. **Nat. Comm.** 11, 5709.

- Liu C, Trush O, Han X, Wang M, Takayama R, Yasugi T, Hayashi T, *Sato M. (2020) Dscam1 establishes the columnar units through lineage-dependent repulsion between sister neurons in the fly brain. **Nat. Commun.** 11, 4067. DOI: 10.1038/s41467-020-17931-w
- *Hattori Y, Kawaguchi A.(7/8), et al. (2020) Transient microglial absence assists postmigratory cortical neurons in proper differentiation. **Nat. Commun.** 11, 1631.
- Seymour PA, Collin CA, Egeskov-Madsen AR, Jørgensen MC, Shimojo H, Imayoshi I, de Lichtenberg KH, Kopan R, Kageyama R. *Serup P. (2020) Jag1 modulates an oscillatory Dll1-Notch-Hes1 signaling module to coordinate growth and fate of pancreatic progenitors. **Dev. Cell** 52(6), 731-747.
- Han X, Wang M, Liu C, Trush O, Takayama R, Akiyama T, Naito T, Tomomizu T, Imamura K, *Sato M. (2020) DWnt4 and DWnt10 regulate morphogenesis and arrangement of the columnar structures through Fz2/PCP signaling in the *Drosophila* medulla. **Cell Rep.** 33, 108305.
- Ueda Y, Kimura-Yoshida C, Mochida K, Tsume M, Kameo Y. Adachi T. Lefebvre O, Hiramatsu R, *Matsuo I. (2020) Intrauterine Pressures Adjusted by Reichert's Membrane Are Crucial for Early Mouse Morphogenesis. **Cell Rep.** 31(7), #107637.
- Nomura T, Ohtaka-Maruyama C. Kiyonari H, Gotoh H, Ono K. (2020) Changes in Wnt-dependent neuronal morphology underlie the anatomical diversification of neocortical homologs in amniotes. **Cell Rep.** 31, 107592.
- *Fujita Y. Nakanishi T, Ueno M, Itohara S, *Yamashita T. (2020) Netrin-G1 Regulates Microglial Accumulation along Axons and Supports the Survival of Layer V Neurons in the Postnatal Mouse Brain. **Cell Rep.** 31,107580.
- Yang J., Takahashi, Y. et al. (EMT International Association) (38/48) (2020) Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.** 21(6):341-352.
- Akter M, Kaneko N, Herranz-Perez V, Nakamura S, Oishi H, Garcia-Verdugo JM, *Sawamoto K. (2020) Dynamic Changes in the Neurogenic Potential in the Ventricular-Subventricular Zone of Common Marmoset during Postnatal Brain Development. **Cereb Cortex** 30: 4092-4109.
- Fujishima K*, Kurisu J, Yamada M, Kengaku M. (2020) β III spectrin controls the planarity of Purkinje cell dendrites by modulating perpendicular axon-dendrite interactions. **Development** 147(24):dev194530.
- Hirota Y, *Nakajima K. (2020) VLDLR is not essential for Reelin-induced neuronal aggregation but suppresses neuronal invasion into the marginal zone. **Development** 147(12), 189936.
- Ochi S, Imaizumi Y, Shimojo H, Miyachi H, *Kageyama R. (2020) Oscillatory expression of Hes1 cell proliferation and neuronal differentiation in the embryonic brain. **Development** 147(4), dev182204.
- Kitadate Y, et al., Matsuo I.(17/23), et al., *Yoshida S. (2019) Competition for mitogens regulates spermatogenic stem cell homeostasis in an open niche. **Cell Stem Cell** 24, 79-92.
- Hou PS, Miyoshi G. *Hanashima C. (2019) Sensory Cortes wiring requires preselection of short-and long-range projection neurons through an Eg-Foxg1-COUP-TFI network. **Nat. Commun.**10(1), 3581.
- *Kobayashi T, Piao W, Takamura T, Kori H, Miyachi H, Kitano S, Iwamoto Y, Yamada M, Imayoshi I, Shioda S, Ballabio A, *Kageyama R. (2019) Enhanced lysosomal degradation maintains the quiescent state of neural stem cells. **Nat. Commun.** 10, 5446.
- Mori S, Sakakura E, Tsunekawa Y, Hagiwara M, Suzuki T. Eiraku M. (2019) Self-organized formation of developing appendages from murine pluripotent stem cells. **Nat. Commun.** 10, 3802.
- Kawaue T, Shitamukai A. Nagasaka A, Tsunekawa Y. Shinoda T, Saito K, Terada R, Bilgic M, Miyata T, Matsuzaki E. *Kawaguchi A.(2019) Lzts1 controls both neuronal delamination and outer radial glial-like cell generation during mammalian cerebral development. **Nat. Commun.** 10. 2780.
- Sueda R, *Imayoshi I, Harima Y, *Kageyama R. (2019) High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent versus active neural stem cells in the adult mouse brain. **Genes Dev.** 33, 511-523.
- Watanabe K, Kanaoka Y, Mizutani S, Uchiyama H, Yajima S, Watada M, *Uemura T. & *Hattori Y. (2019) Interspecies comparative analyses reveal distinct carbohydrate-responsive systems among *Drosophila* species. **Cell Rep.** 28, 2594-2607.e7.
- Shinoda H, Lu K, Nakashima R, Wazawa T, Noguchi K, Matsuda T. *Nagai T. (2019) Acid-Tolerant Reversibly Switchable Green Fluorescent Protein for Super-resolution Imaging under Acidic Conditions. **Cell Chem. Biol.** 26(10).
- *Tsuboi M, Hirabayashi Y, Gotoh Y. (2019) Diverse gene regulatory mechanisms mediated by Polycomb group

- proteins during neural development. **Curr. Opin. Neurobiol.** 59, 164-173.
- Seto Y, Eiraku M. (2019) Toward the formation of neural circuits in human brain organoids. **Curr. Opin. Cell Biol.** 61, 86-91.
- Hatakeyama J*, Shimamura K*. (2019) The pace of neurogenesis is regulated by the transient retention of the apical endfeet of differentiating cells. **Cerebral Cortex** 29(9): 3725-3737.
- Inoue S, Hayashi K, Fujita K, Tagawa K, Okazawa H, Kubo K, *Nakajima K. (2019) Drebrin-like (Dbnl) controls neuronal migration via regulating N-cadherin expression in the developing cerebral cortex. **J. Neurosci.** 39(4), 678-691.
- Petrungaro G, *Uriu K. *Morelli LG. (2019) Synchronization dynamics of mobile oscillators in the presence of coupling delays. **Phys. Rev. E** 99, 062207.
- Farhana I, Hossain MN, Suzuki K, Matsuda T. *Nagai T. (2019) Genetically Encoded Fluorescence/Bioluminescence Bimodal Indicators for Ca²⁺ Imaging. **ACS Sens**, 4(7), 1825-1834.
- Tsuboi M, *Kishi Y. Kyozuka W. Koseki H. Hirabayashi Y. *Gotoh Y. (2018) Ubiquitination-independent repression of PRC1 targets during neuronal fate restriction in the developing mouse neocortex. **Dev. Cell** 47, 758-772.
- *Kimura-Yoshida C. Mochida K. Nakaya M. Mizutani M. *Matsuo I. (2018) Cytoplasmic localization of GRHL3 upon epidermal differentiation triggers cell shape change for epithelial morphogenesis. **Nat. Commun.** 9, 4059.
- Lanjakornsiripan D, Pior BJ, Kawaguchi D, *Furutachi S. Tahara T. Katsuyama Y. Suzuki Y. Fukazawa F. *Gotoh Y. (2018) Layer-specific heterogeneity of astrocytes and its dependence on neuronal layers. **Nat. Commun.** 9, 1623.
- Kawabata-Galbraith K, Fujishima K, Mizuno H, Lee SJ, Uemura T, Sakimura K, Mishina M, Watanabe N, Kengaku, M*. (2018) MTSS1 regulation of actin-nucleating formin DAAM1 in dendritic filopodia determines final dendritic configuration of purkinje cells. **Cell Rep.** 24(1), 95-106.e9.
- Shinoda H, Ma Y, Nakashima R, Sakurai K, Matsuda T. *Nagai T. (2018) Acid-Tolerant Monomeric GFP from *Olindias formosa*", **Cell Chem Biol**, 25(3), 330-338.
- Hirota Y, Kubo K, Fujino T, Yamamoto TT, *Nakajima K. (2018) ApoER2 controls not only neuronal migration in the intermediate zone, but also termination of migration in the developing cerebral cortex. **Cereb. Cortex**, 28(1), 223-235. (Adopted for the journal cover illustration)
- Wu YK, *Umeshima H. Kurusu J. *Kengaku, M. (2018) Nesprins and opposing microtubule motors generate a point force driving directional nuclear motion in migrating neurons. **Development** 145(5):dev158782.
- Matsumiya M, Tomita T, Yoshioka-Kobayashi K, Isomura A, *Kageyama R. (2018) ES cell-derived presomitic mesoderm-like tissues for analysis of synchronized oscillations in the segmentation clock", **Development** 145, dev156836.
- *Okuda S. Takata N. Hasegawa Y. Kawada M. Inoue Y. Adachi T. Sasai Y. *Eiraku M. (2018) Strain-Triggered Mechanical Feedback in Self-Organizing Optic-Cup Morphogenesis. **Sci. Adv.**, 4(11), #eaau1354.
- *Okuda S. Miura T. Inoue Y. Adachi T. Eiraku M. (2018) Combining Turing and 3D Vertex Models Reproduces Autonomous Multicellular Morphogenesis with Undulation, Tubulation, and Branching. **Sci. Rep.** 8(1), #2386.
- *Kawaguchi K. Kageyama R. *Sano M. (2017) Topological defects control collective dynamics in neural progenitor cell cultures. **Nature** 545, 327-331.
- *Isomura A. Ogushi F. Kori H. *Kageyama R. (2017) Optogenetic perturbation and bioluminescence imaging to analyze cell-to-cell transfer of oscillatory information. **Genes Dev.** 31, 524-535.
- Matsunaga Y, Noda M, Murakawa H, Hayashi K, Nagasaka A, Inoue S, Miyata T, Miura T, Kubo K, *Nakajima K. (2017) Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 114(8), 2048-2053.
- Takata N, Abbey D, Fiore L, Acosta S, Feng R, Gil HJ, Lavado A, Geng X, Interiano A, Neale G, Eiraku M. Sasai Y. Oliver G. (2017) An Eye Organoid Approach Identifies Six3 Suppression of R-spondin 2 as a Critical Step in Mouse Neuroretina Differentiation. **Cell Rep.** 21, 1534-1549.
- Takata N, Sakakura E, Eiraku M. Kasukawa T. Sasai Y. (2017) Self-patterning of rostral-caudal neuroectoderm requires dual role of Fgf signaling for localized Wnt antagonism. **Nat Commun.** 8, 1339.
- Matsubara Y, Hirasawa T, Egawa S, Hattori A, Suganuma T, Kohara Y, Nagai T, Tamura K, Kuratani S, *Kuroiwa

- A, *Suzuki T. (2017) Anatomical integration of the sacral-hindlimb unit coordinated by GDF11 underlies variation in hindlimb positioning in tetrapods. **Nat. Ecol. Evol.** 9, 1392-1399.
- Kawai H, *Kawaguchi D, Kuebrich BD, Kitamoto T, Yamaguchi M, Gotoh Y., *Furutachi S. (2017) Area-Specific Regulation of Quiescent Neural Stem Cells by Notch3 in the Adult Mouse Subependymal Zone. **J. Neurosci.** 37, 11867-11880.
- Bansod S, Kageyama R, *Ohtsuka T. (2017) Hes5 regulates the transition timing of neurogenesis and gliogenesis in mammalian neocortical development. **Development** 144, 3156-3167.
- *Suzuki T., *Morishita Y. (2017) A quantitative approach to understanding vertebrate limb morphogenesis at the macroscopic tissue level. **Curr. Opin. Genet. Dev.** 45, 108-114.
- *Itoh Y, Higuchi M, Oishi K, Kishi Y, Okazaki T, Sakai H, Miyata T, Nakajima K, Gotoh Y. (2016) The PDK1-Akt Pathway Regulates Radial Neuronal Migration and Microtubules in the Developing Mouse Neocortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 113, E2955-64.
- Hasegawa Y, Takata N, Okuda S, Kawada M, Eiraku M., *Sasai Y. (2016) Emergence of dorsal ventral polarity in ESC-derived retinal tissue. **Development** 143, 3895-3906.

主な学会発表: 2019年韓国 Deagu で開催された **IBRO** 世界大会では本新学術領域によってセッションを主催し、2018年奈良で開催された **ISDN** 国際大会では本新学術領域班員による主催・発表が行われた。

Gotoh Y. Chromatin-level regulation of neural stem/progenitor cell fate. Invited Lecture. **IBRO 10th World Congress**, Deagu, Korea, September 21-25, 2019.

Matsuzaki F. Fujita I, Shitamukai A, Kusumoto F, Mase S, Suetsugu T, Kato K, Abe T, Shioi G, Konno D. Structural plasticity of neural stem cells in mammalian brain development. Symposium: “Intracellular and intercellular signaling in cortical cell fate control” (Chair: Hanashima C.), **IBRO 10th World Congress**, Deagu, Korea, September 21-25, 2019.

Hanashima C. Mechanisms of neuronal subtype specification and integration in the cerebral cortex. Symposium: “Intracellular and intercellular signaling in cortical cell fate control” (Chair: Hanashima C.), **IBRO 10th World Congress**, Deagu, Korea, September 21-25, 2019.

Kageyama R. High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent versus active neural stem cells in the adult mouse brain. Symposium: “Transcriptional regulation of neural cell fate”, **IBRO 10th World Congress**, Deagu, Korea, September 21-25, 2019.

Kengaku M. Wu YK, Nakazawa N, Grenco G. Cytoskeletal forces driving nuclear migration in developing neurons. Symposium: “Intracellular and intercellular signaling in cortical cell fate control” (Chair: Kosodo Y), **IBRO 10th World Congress**, Deagu, Korea, September 21-25, 2019.

Nakajima K. Control of neuronal layer formation during cerebral cortical development. Symposium: “Cell migration and layer formation in the developing cerebral cortex” (Chair: Nakajima K.), **22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience**, Nara, May 22 -25, 2018.

Yuizumi N, Kuwayama N, Kishi Y, Gotoh Y. Regulation of embryonic and adult neural stem cell fate. Mini symposium: “Neural stem-progenitor cells in the embryonic, early postnatal, and adult mammalian brain” (Chair: Gotoh Y.), **22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience**, Nara, May 22 -25, 2018.

Hirata T. Neuronal birthdate tagging: Cre-ER mouse lines for birthtime-dependent classification and manipulation of neuron subsets. **22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience**, Nara, May 22 -25, 2018.

主な書籍

Timing and shaping mechanisms of neural development (Edited by Kageyama R & Nakajima K), **Neuroscience Research**, vol 138, pp. 1-84. January 2019. 本新学術領域の班員 10 名による共同執筆。

産業財産権

特許名称：蛍光タンパク質、国内登録番号：特許第 6762069 号（2020 年 9 月 10 日）、外国登録番号：10899804 号（2021 年 1 月 26 日 アメリカ）発明者：永井健治、篠田肇、松田知己、マ ユアンキン

国内特許願：三好悟一

【発明の名称】自閉症の特徴を示すげっ歯類動物 【出願日】2018年5月11日

【出願番号】特願2018-092200 整理番号:TW0309 受付番号:51800984695

国外特許願：三好悟一 【国名】米国

【発明の名称】自閉症の特徴を示すげっ歯類動物 【出願日】2019年5月10日

【基礎出願番号】特願2018-092200 (2018年5月11日)

ホームページ

(和文) 脳構築における発生時計と場の連携 <<http://www.time.icems.kyoto-u.ac.jp>>

(英文) Interplay of developmental clock and extracellular environment in brain formation
<<http://www.time.icems.kyoto-u.ac.jp/en/index.html>>

主催シンポジウム

丸山：20th TMIMS International Symposium: “The principles of neocortical development and evolution”, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo (Japan), 2019年7月30日

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：国際若手研究者ワークショップ。京都、2018年3月19日～23日（4泊5日）海外の新進気鋭の若手研究者10名を招待。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。

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

一般向けアウトリーチ活動

2021年1月24日～3月31日（オンデマンド配信）：仲嶋一範 世界脳週間2020オンラインイベント「脳学問のすゝめ」 研究講演「細胞たちが脳を作るしくみ」及びバーチャルラボツアー

2020年9月2日：仲嶋一範 講演「脳が作られるしくみ」栄光学園中学高等学校

三好悟一：国内FOXG1家族会での活動

国内家族会 オンライン2021年2月20日；横浜市2019年12月2日；東京都2019年6月16日

2019年10月1日：高橋淑子「細胞の声をきく～形づくりの不思議～」愛知県立旭丘高等学校 理科特別講座、京都大学理学部（招待講師）

2019年9月11日：見學美根子 第27回脳の世紀シンポジウム「運動／スポーツと脳」有楽町朝日ホール（主催：NPO 法人脳の世紀推進会議）講演 脳を育む『ニューロンの高層建築 ‘脳’の建設過程を観察する』

2019年7月29日：澤本和延 大学丸ごと研究室体験～市立大学・市立高校 高大連携講座

2017年8月9日、11月4&5日、2018年11月3日、2019年10月19日：仲嶋一範 慶應義塾大学医学部オープンラボ

2018年7月6日：見學美根子 第96回京都大学丸の内セミナー 京都大学東京オフィス（新丸ビル10階）講演『ライブ観察で解く脳皮質形成のメカニズム』

2017年6月19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」講義

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

2016年8月6日：見學美根子 第39回日本神経科学大会市民公開講座「脳科学の達人2016」講演『脳発生の掟：「礼の用は和を貴しと為す』』

8 研究組織の連携体制

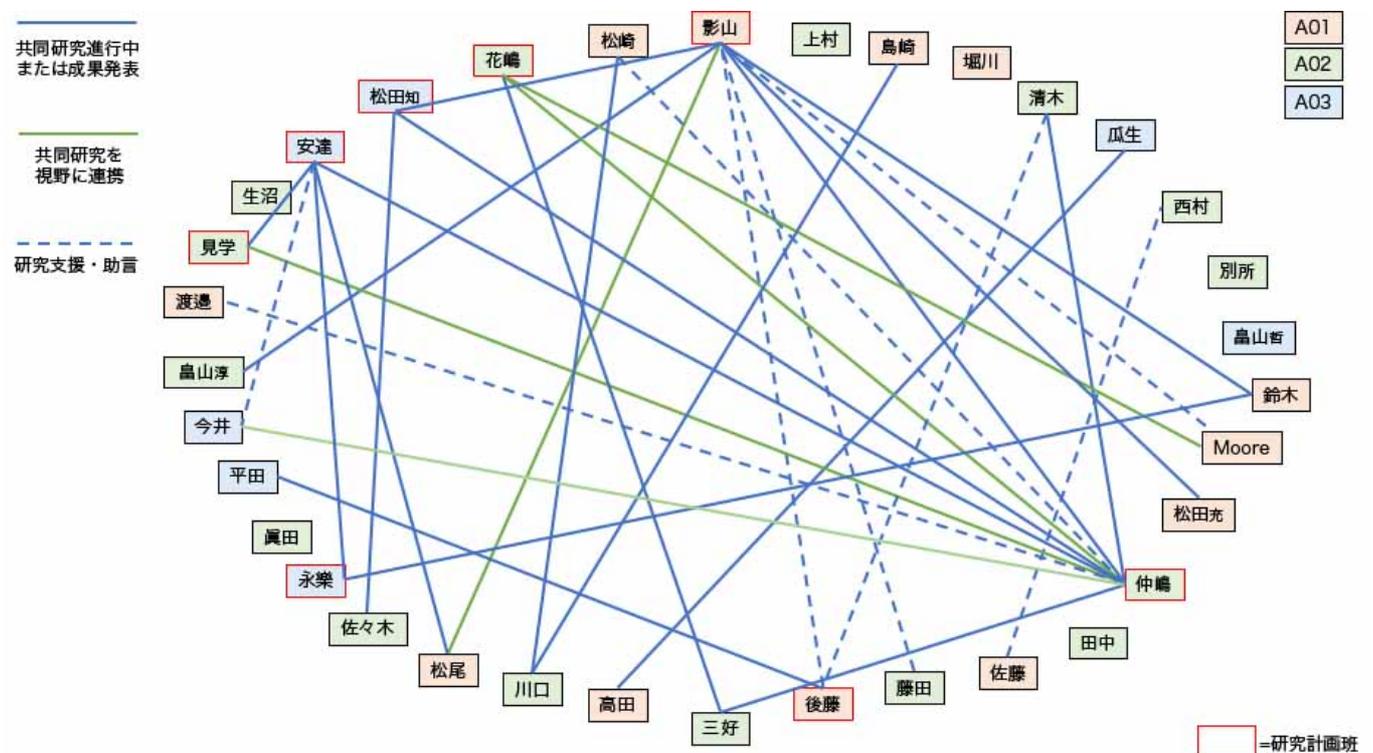
研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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った。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った。「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った。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した。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の理解に大きな貢献をした。「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った。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った。

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した。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かったが、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た。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た。

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、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った。これらの活動を通じて計画研究間の有機的連携を推進した。

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たが、それぞれの研究者は項目横断的に共同研究を行った。下記のように計画班・公募班間で多くの共同研究が実施された。



9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

総括班予算については、主に領域内共同研究促進や領域内技術講習会等参加のための旅費支援に使用し、H28年度37件、H29年度15件、H30年度13件、R1年度18件、R2年度2件の支援を行うことにより、領域内交流の発展に大きな貢献をした。特に、オルガノイドの3次元培養に関する技術の共有化や新たに開発したツールの共有化を目指して技術講習会を3回開催し、多くの若手研究者が参加した。また、毎年1回領域班会議を開催し、全班員および多くの若手研究者が参加したが、会場費や若手研究者の旅費支援に経費を支出した。また、領域内共同研究のための物品費についても総括班から支援するしくみを作り、積極的に領域内連携を促した。さらに、ニュースレターを年1回発行するとともに、和文・英文のホームページを運用して情報発信や研究交流を図った。

国際活動支援班の予算については、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の支援を行った。具体的には、H28年度6件、H30年度1件、R1年度1件の支援を行った。

R2年度も多くの支援を予定していたが、新型コロナウイルス感染の広がりにより多くの国内外の学会が中止またはオンライン開催となり、海外渡航もできない状況となったため、少数しか実施できなかった。また、2021年3月に予定していた国際シンポジウムも2022年3月に延期することにした。そのため、総括班や国際活動支援班は最終年度の繰越しを行った。同様の理由で研究に支障が出たため、計画研究のA01後藤、A02仲嶋、A02見學は最終年度の繰越しが承認された。

上述のように、総括班や国際活動支援班の経費は共同研究や国際交流に必要な消耗品費や旅費に主に使用したため、本研究領域内で共用する設備や装置は購入しなかった。しかし、計画班A03安達が本研究費を利用してGPU搭載の高性能計算機クラスターシステムを購入し、これを用いた大規模シミュレーションを行うことによって領域内の共同研究を効果的に推進することができた。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本研究領域は、発生時計と場が連携して脳や他臓器の構築過程を制御する分子機構の解明を目指すという斬新な内容で、「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」に該当した。「6 研究目的の達成度及び主な成果」で述べたように、脳構築過程の進行を制御する発生時計と場の連携に関して多くの進展があり、実体が明らかになってきた。この成果の一部は、*Neuroscience Research* 誌に特集号として発表され、神経科学の分野に大きなインパクトを与えた。

発生時計の実体に関しては、本研究領域が開始するまでは多くの点が不明で、唯一の例外が領域代表者・影山が発見した体節形成過程の進行を制御する分節時計であった。本研究領域では、分節時計遺伝子 *Hes7* についても研究が大いに進んだ、計画 A01 影山は ES 細胞から *in vitro* で未分節中胚葉を誘導して *Hes7* の発現振動を可視化する手法を開発したが(*Development* 2018)、この手法を応用することで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た(*Nature* 2020)。公募 A01 松田も同様の手法で独立して同じ結果を発表した(*Nature* 2020)。さらに、A01 松田と A01 影山は共同研究を進めて、マウスとヒトの分節周期の種差は *Hes7* 遺伝子配列の違いではなく、転写、スプライシング、翻訳、分解のスピードの種差によること、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明らかにした(*Science* 2020)。これら一連の成果は、発生生物学だけでなく一般にも大きなインパクトがあり、*Nature* 誌、*Science* 誌やその他の雑誌で解説されるとともに、国内外の多くのマスコミ等でも報道された。

一方、細胞と場との相互作用に関する研究も本研究領域で進んだ。産生された多様な細胞が場との連携を通してどのように最終的な組織構造へと組み上げられていくのかについては、それほど系統的な理解が進んでいるとは言い難いのが現状かと思われる。本研究では、力学、特に連続体力学の専門家や情報科学の専門家、タンパク質工学の専門家などと連携することにより、それ自体が時間と共に変化していく場が、幹/前駆細胞から産生されてきた細胞群とどのように相互作用し、その相互作用をさらに時間と共にどのように変化させることによって組織構造を作っていくのか、といったしくみの一端が明らかになったものと考えられる。また、細胞と組織の物性に着目し、メカノバイオロジーの概念を導入して脳発生に取り組んだ研究の注目度も高く、本論文 (*Development* 2018)はインタビュー対象となり、総説を含む多くの論文で引用された。

これまでは、発生過程は漠然とドミノ式に順番に進行すると考えられていたが、上記のように本研究領域で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ことは、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」をもたらしたといっても過言ではないだろう。これらの成果は、発生時間生物学という新興・融合領域の創成につながると期待され、応募時の目標を十分に達成したと言える。

さらに、A03 松田班と A02 仲嶋班との共同研究により開発された N-カドヘリンセンサーや、A01 影山班や A02 佐々木班 との共同開発で進められているメカニカルストレス応答分子 YAP のリン酸化状態を可視化するプローブは関連学問分野の新たなイメージング技術として研究に貢献することが期待される。その他にも多くのツールが開発されており、その内の 10 種類に関しては、Addgene に登録されており、国内外の研究者のリクエストに応じて配布され、幅広い分野に影響を与えている。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和3年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

若手研究者の交流を含む領域内共同研究（85件）、若手研究者の海外ラボへの派遣（8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3回開催し、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。さらに、平成30年度および令和元年度は新学術領域「マルチスケール脳」班も加わり、3班合同の若手シンポジウムを開催した。また、令和元年度日本蛋白質科学会年会や令和2年度日本細胞生物学会（令和3年度に延期）において、若手研究者による共催シンポジウムを開催した。

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、成功裡に終えた。



平成30年3月19日～23日に京都で開催した国際若手研究者ワークショップ

また、令和元年7月に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。

これらの取り組みの結果、本領域からこれまでに50名以上の若手研究者が研究職のポストを得て、それぞれの研究をさらに発展させる機会を得ることができた。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

● 総括班評価者による評価体制

以下の3名の先生方に総括班評価者として領域班会議に出席していただき、随時コメントをもらい本領域の運営に反映した。

村上 富士夫（大阪大学）

岡野 栄之（慶應大学）

池中 一裕（生理学研究所）：2018年10月にご逝去されたので、中間評価時の評価を掲載。

● 研究領域に対する評価コメント

村上 富士夫（大阪大学）

本研究領域は、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フォーカスし、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たものである。これは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く極めて先進性の高い研究提案であった。研究期間中に新型コロナ感染症の蔓延という不幸に見舞われたにも関わらず、極めて高い成果が挙げられた。特に研究代表者を始めとする計画班員の活躍は目覚ましく、例えば代表者の影山らは神経幹細胞の分化能の移行タイミングを制御する内在性生物時計の実体やその下流の分化状態制御の分子機構を解明した。また後藤らは、この発生時計依存的な分化運命制御機構を検討し、ポリコーム群タンパク質が分化関連遺伝子の「仮抑制」状態と「永続抑制」状態を異なる機序で司ることを明らかにした。

研究班全体としては領域内の研究者の領域会議の開催に加えて、国際若手研究者ワークショップや技術講習会も開催した。これらの活動の効果もあり、多くの領域内共同研究が進み、すでに論文発表につながったものもある。国際若手研究者ワークショップには海外の新進気鋭の若手研究者10名が参加し、領域からは多くの若手研究者がポスター発表を行った。また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となった。

研究終了から論文発表までに時間がかかることに加え、新型コロナウイルス蔓延によって各班員の研究活動の遅れ、本年3月に予定していた国際シンポジウムの延期などが余儀なくされたにも関わらず、すでに現時点で公募班員を含む多くの班員が研究成果をトップクラスの国際誌に発表し、共同研究等も順調に進捗していることは極めて高く評価できる。

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、極めて高い成果が挙げられたものと認められる。

岡野 栄之（慶應大学）

本新学術領域「脳構築における発生時計と場の連携」は、発生時計と場が連携して脳や他臓器の構築過程を制御する分子機構の解明を目指す大変斬新かつチャレンジングなテーマに取り組んできており、本研究領域の成果は、世界的にもほとんど研究が進んでいない発生時間生物学という革新的・創造的な学術研究に発展し始めているものと評価できる。まさに発生時間生物学に関する、数理モデル的な解析や新しいイメージング技術の開発を含む多くの秀逸な論文が、本新学術領域から発信されており、この新しい領域の出発を印象づけている。審査結果の所見では、「発生時計と場の連携について「脳」をタ

ーゲットに研究領域の形成を目指していたが、本研究領域を一層発展させる観点から、公募研究においては他臓器の発生を含めて積極的に広いテーマで募集すること。」という留意事項を受けているが、体節形成に関する時間制御に関して数多くの優れた論文（Matsuda et al. Nature, 2020; Science, 2020）を含む成果を上げている点は、素晴らしい。一方、発生時計の分子メカニズムやその種差まで解明できたのは、体節形成の例が挙げられるが、そもそもの標的としている脳形成については、各論的な解析は進んだものの、発生時計の実体や、種差については、未だに不明の点が多く、今後の重要なテーマであると考えられる。研究組織の連携体制について言えば、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つの柱間の連携は素晴らしく、班員間の共同研究も大いに進んだことが確認できる。以上により、まだまだ解明されていない課題はあるものの、新しい学問領域の構築に成功したものと評価できる。今後、益々の発展を期待したい。

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。