

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：82401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06479

研究課題名（和文）脳構築における発生時計と場の連携

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

研究代表者

影山 龍一郎（Kageyama, Ryoichiro）

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・センター長

研究者番号：80224369

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 38,100,000円

研究成果の概要（和文）：本領域では、領域班会議を毎年開催し、ニュースレターを毎年発行することで、それぞれの研究者は分野横断的に交流した。その結果、計画班員や公募班員間で多くの共同研究が実施された。また、若手研究者の交流や領域内共同研究、若手研究者の海外ラボへの派遣や国際学会での発表を支援した。さらに、ES細胞の3次元培養に関する技術講習会を開催し、本技術を領域内で共有化した。遺伝子発現振動のイメージング技術、光遺伝学的遺伝子発現制御技術、子宮内電気穿孔法、FRETプローブや光操作技術に関する技術も共有化を推進した。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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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基本的な分子機構を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In this research area, researchers interacted with each other by holding an area group meeting and issuing a newsletter every year. As a result, many collaborative researches were carried out between the planning group members and the open recruitment group members. In addition, we supported exchanges of young researchers, collaborative research within the field, dispatch of young researchers to overseas laboratories, and presentations at international conferences. We also held a technical seminar on 3D culture of ES cells and shared this technology within the group. We also promoted the sharing of technologies related to gene expression oscillation imaging technology, optogenetic gene expression control technology, in utero electroporation, FRET probes, and optical manipulation technology. Through these activities, fruitful collaboration between planned research was promoted.

研究分野：神経科学

キーワード：脳構築 発生時計 神経幹細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

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

### 2. 研究の目的

発生過程における時間制御機構を明らかにするために、総括班では有機的共同研究を推進した。例えば、ES細胞培養系を利用することで、脳発生にとってキーとなるいくつかの重要な遺伝子の発現やシグナル伝達系の活性化状態が1細胞レベルで時空間定量できる。また、これらの定量データをもとに、脳発生の時間進行を説明する数理モデルが構築される。この脳発生の時間進行が、ドミノ式なのか、発生時計によるのか、あるいは複合的な制御なのかについて、ある程度の答えが得られると期待された。さらに、本領域の研究に役立つ新たなイメージング技術や光操作技術を開発することを目指した。この目的達成のために、総括班が中心となって緊密な情報交換を行う機会を提供した。

### 3. 研究の方法

発生過程における時間制御に関する研究を推進するために、「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した。有機的な共同研究の推進を図るために研究項目毎に班長を置き、総括班会議を毎年開催して各班員の進捗状況を元に活動方針を策定した。また、班員間の情報交換や共同研究を推進するため、年1回領域会議を開催した。さらに、技術や問題意識の共有化のため研究支援を行った。情報交換および情報発信のため広報を置き、ニュースレターの定期的発行やホームページの開設も行った。

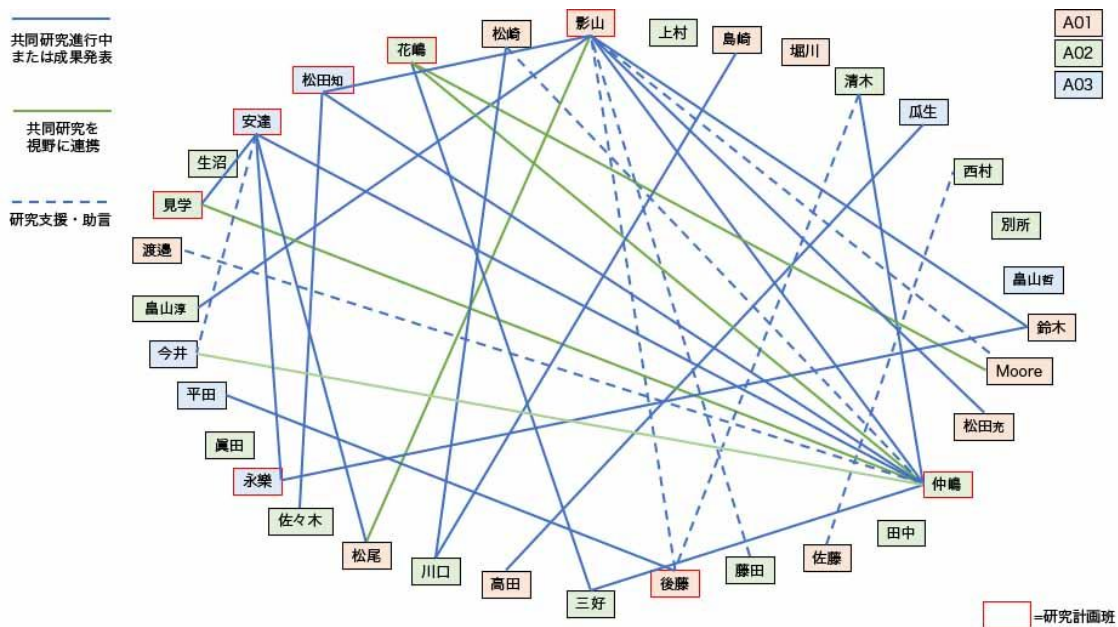
公募研究は本領域の遂行にとって重要であり、平成29~30年度に23課題、令和元~2年度に25課題(合計48課題)を採択した。計画研究ではカバーしていない研究課題や新しい視点や方法論を含む課題を中心に採択し、領域としての研究を総合的に推進した。さらに、領域の成果を発表するために国際シンポジウムを2回開催した。

### 4. 研究成果

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。



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内容をわかりやすく聴衆に伝えるため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。

これらの取り組みの結果、本領域から研究期間内に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。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	見学 美根子  (Kengaku Mineko)  (10303801)	京都大学・高等研究院・教授    (14301)	
研究分担者	安達 泰治  (Adachi Taiji)  (40243323)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授    (14301)	
研究分担者	永樂 元次  (Eiraku Mototsugu)  (40415097)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授    (14301)	
研究分担者	松田 知己  (Matsuda Tomoki)  (50419206)	大阪大学・産業科学研究所・准教授    (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	後藤 由季子  (Gotoh Yukiko)  (70252525)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授    (12601)	
研究分担者	花嶋 かりな  (Hanashima Carina)  (80469915)	早稲田大学・教育・総合科学学術院・准教授    (32689)	
研究分担者	仲嶋 一範  (Nakajima Kazunori)  (90280734)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授    (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計3件

国際研究集会 The 10th IBRO World Congress of Neuroscience	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 International Young Scientists Workshop	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 International Symposium on Neural Development and Diseases	開催年 2021年～2021年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関