

領域略称名：大脳新皮質構築  
領域番号：3214

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー)

山森哲雄

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	9
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	24
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	26
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	30
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	31
11. 総括班評価者による評価	32

## 研究組織

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	22123001 神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築	平成22年度～ 平成26年度	山森哲雄	理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー	9
A01計	22123002 幹細胞多様性形成機構	平成22年度～ 平成26年度	影山龍一郎	京都大学・ウイルス研究所・教授	1
A01計	22123003 胎生期大脳新皮質神経幹細胞による多様な細胞産生機構の解析	平成22年度～ 平成26年度	後藤由季子	東京大学・薬学研究科・教授	1
A01計	22123004 幹細胞から神経・グリアへの分化機構解明	平成22年度～ 平成26年度	島崎琢也	慶応大学・医学部・准教授	1
A02計	22123005 細胞表面分子の分解制御と神経発生	平成22年度～ 平成26年度	野田亮	京都大学・医学研究科・教授	1
A02計	22123006 神経軸索投射による多様性形成機構の解析	平成22年度～ 平成26年度	榊正幸	筑波大学・医学医療系・教授	3
A02計	22123007 神経細胞分化制御と層特異的投射の分子機構	平成22年度～ 平成26年度	大隅典子	東北大学・医学研究科・教授	2
A03計	22123008 大脳新皮質の層構造と機能	平成22年度～ 平成26年度	三品昌美	立命館大学・総合科学技術研究機構・教授	1
A03計	22123009 領野・層発現分子の機能的意義の解明	平成22年度～ 平成26年度	山森哲雄	理化学研究所・脳総合科学研究センター・チームリーダー	3
A03計	22123010 行動を制御する神経コードの分子レベルでの解読	平成22年度～ 平成26年度	森郁恵	名古屋大学・理学研究科・教授	1
計画研究 計 10 件					
A01公	23123501 大脳新皮質の幹細胞の初期プログラム	平成23年度～ 平成24年度	斎藤 哲一郎	千葉大学・医学研究院・教授	1

A01 公	23123502 アストロサイトの分化 制御と多様性を生み出 す分子メカニズム	平成23年度～ 平成24年度	長尾 元史	東京大学・分子細胞生物学研究所・ 助教	1
A01 公	23123506 発生時期による神経幹 細胞の分裂パターン の変化を制御する機構の 解明	平成23年度～ 平成24年度	川口 綾乃	名古屋大学・医学系研・准教授	1
A01 公	23123513 神経幹細胞の非対称分 裂を介した自己複製に おける極性化制御因子 の役割の解明	平成23年度～ 平成24年度	遠藤 光晴	神戸大学・医学系研・助教	1
A01 公	23123514 発生段階依存的な神経 系細胞産生におけるD NMT1の機能解析	平成23年度～ 平成24年度	波平 昌一	奈良先端科技大・バイオ研・助教	1
A01 公	23123516 ジーンクラスタリング 解析による神経幹細胞 分化機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	岡田 誠司	九州大学・医学系研	1
A01 公	23123518 神経幹前駆細胞の運命 決定に対する動的な調 節機構の解析	平成23年度～ 平成24年度	廣瀬 智威	横浜市立大学・医学部・助教	1
A01 公	23123522 大脳皮質神経細胞産生 プログラムの移行制御 機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	花嶋 かりな	独立行政法人理化学研究所・チーム リーダー	1
A01 公	23123523 大脳皮質の飛躍的なニ ューロン産生増加の基 盤メカニズム	平成23年度～ 平成24年度	岡戸 晴生	(財)東京都医学研究機構・研究員	1
A02 公	23123503 大脳新皮質における神 経細胞の極性化を司る 分子基盤の解析	平成23年度～ 平成24年度	眞田 佳門	東京大学・理学系・准教授	1
A02 公	23123504 大脳新皮質形成に関わ る発現制御機構	平成23年度～ 平成24年度	西原 秀典	東京工業大学・生命理研・助教	1

A02 公	23123507 生体内での軸索形成機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	貝淵 弘三	名古屋大学・医学系研・教授	1
A02 公	23123508 皮質2 / 3層興奮性細胞の特徴的な形態・機能獲得における神経活動の役割	平成23年度～ 平成24年度	田川 義晃	京都大学・理学系・助教	1
A02 公	23123515 抗てんかん薬バルプロ酸胎生期暴露による脳構築及び行動異常解析	平成23年度～ 平成24年度	中島 欽一	奈良先端科技大・バイオ研・教授	1
A02 公	23123517 多様な軸索投射パターンの形成機構の解明	平成23年度～ 平成24年度	新明 洋平	熊本大学・助教	1
A02 公	23123521 神経細胞の形態を制御する分子機構	平成23年度～ 平成24年度	古泉 博之	大阪バイオ研・研究員	1
A02 公	23123524 大脳皮質－視床網様核－視床のクロストーク形成における転写調節	平成23年度～ 平成24年度	小野 勝彦	京都府立医科大学・医学研究科・教授	1
A03 公	23123525 終脳特異的細胞接着分子テレンセファリンへ結合する分子群による神経可塑性の制御機構	平成23年度～ 平成24年度	古谷 裕	理化学研究所・シナプス分子機構研究チーム・研究員	1
A03 公	23123505 カハール・レチウス細胞等のGABAの積極的興奮性とその生理的意義の解明	平成23年度～ 平成24年度	井上 浩一	浜松医科大学・医学部・准教授	1
A03 公	23123510 皮質抑制性神経細胞が備える、特異的シナプス結合則の解明	平成23年度～ 平成24年度	日置 寛之	京都大学・医学系研・助教	1
A03 公	23123511 大脳皮質抑制性介在ニューロンの多様性を生み出す新たなメカニズム	平成23年度～ 平成24年度	村上 富士夫	大阪大学・生命機能研究科・特任教授	1

A03 公	23123512 大脳皮質構築における 新規因子DBZの機能 解析	平成23年度～ 平成24年度	服部 剛志	大阪大学・医薬保健学領域・助教	1
A03 公	23123519 大脳新皮質層構造の形 成と維持におけるリー リン機能の解明	平成23年度～ 平成24年度	服部 光治	名古屋市立大学・薬学研・教授	1
A01 公	25123701 新皮質形成初期の幹細 胞と前駆細胞の制御プ ログラム	平成25年度～ 平成26年度	斎藤 哲一郎	千葉大学・医学研究院・教授	1
A01 公	25123706 神経幹細胞の分化開始 を決める分子機構の解 明	平成25年度～ 平成26年度	等 誠司	滋賀医科大学・医学部・教授	1
A01 公	25123710 大脳皮質抑制性介在ニ ューロン発生・分化の初 期過程	平成25年度～ 平成26年度	村上 富士夫	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 公	25123711 染色体高次構造の変換 による多様な神経細胞 の産生	平成25年度～ 平成26年度	平山 晃斉	大阪大学・生命機能研究科・特任助 教	1
A01 公	25123712 Wnt5a-Rorシ グナルによる神経幹細 胞の運命決定制御機構 の解明	平成25年度～ 平成26年度	遠藤 光晴	神戸大学・医学研究科・助教	1
A01 公	25123724 大脳神経前駆細胞にプ ログラムされた興奮性 ニューロン産生機構の 解明	平成25年度～ 平成26年度	今野 大治郎	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	25123725 大脳皮質上層神経細胞 の分化決定機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	花嶋 かりな	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	25123726 大脳新皮質の飛躍的な ニューロン産生増加の 基盤メカニズム	平成25年度～ 平成26年度	岡戸 晴生	東京都医学総合研究所・神経細胞分 化・プロジェクトリーダー	1

A01 公	25123727 脳室下帯内神経幹細胞の産生とその幹細胞性維持の分子機構	平成25年度～ 平成26年度	田畑 秀典	愛知県心障者コロニー発達障害研究所・室長	1
A02 公	25123702 神経回路形成の時空間制御メカニズムの解明	平成25年度～ 平成26年度	河崎 洋志	金沢大学・脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授	1
A02 公	25123705 生体内での軸索形成機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	貝淵 弘三	名古屋大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	25123707 哺乳期マウスの神経活動操作・記録実験による生後初期神経活動の役割の解明	平成25年度～ 平成26年度	田川 義晃	京都大学・理学研究科・講師	1
A02 公	25123708 ガイダンス因子による樹状突起制御メカニズムの解明	平成25年度～ 平成26年度	生沼 泉	京都大学・生命科学研究科・助教	1
A02 公	25123713 大脳新皮質の神経投射を制御する分子機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	萬代 研二	神戸大学・医学研究科・特命准教授	1
A02 公	25123714 抗てんかん薬バルプロ酸胎生期暴露による脳構築及び行動異常解析	平成25年度～ 平成26年度	中島 欽一	九州大学・医学研究院・教授	1
A02 公	25123720 神経細胞の形態形成と投射形成を制御する新規分子機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	新谷 隆史	基礎生物学研究所・准教授	1
A02 公	25123722 初期投射パターンによる皮質興奮性ニューロンの分類とその産生過程の解析	平成25年度～ 平成26年度	畠中 由美子	生理学研究所・研究員	1
A03 公	25123703 大脳新皮質形成に特異的な分子機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	渡辺 啓介	新潟大学・大学院医歯学総合研究所・助教	1
A03 公	25123704 サブプレート依存的な	平成25年度～ 平成26年度	岡 雄一郎	大阪大学・医学系研究科・助教	1

	領野間回路構築機構の 解明				
A03 公	25123709 皮質抑制性神経細胞が 備える、特異的シナプス 結合則の解明	平成25年度～ 平成26年度	日置 寛之	京都大学・医学研究科・助教	1
A03 公	25123715 大脳新皮質層形成にお ける発生期酸素濃度の 影響とその分子メカニ ズムの解明	平成25年度～ 平成26年度	堅田 明子	九州大学・医学研究院・助教	1
A03 公	25123716 大脳皮質神経回路の生 後発達に関わるメカニ ズムの解明	平成25年度～ 平成26年度	橋本 浩一	広島大学・医歯薬保健学研究院・教 授	1
A03 公	25123717 大脳皮質の機能的再構 築を制御する神経ネッ トワーク	平成25年度～ 平成26年度	実木 亨	横浜市立大学・医学部・助教	1
A03 公	25123723 錐体細胞多様性と皮質 領野間結合構築	平成25年度～ 平成26年度	川口 泰雄	生理学研究所・教授	1
A03 公	25123719 大脳皮質層形成におけ る細胞分化メカニズム	平成25年度～ 平成26年度	廣田 ゆき	慶應義塾大学・医学部・助教	2
公募研究 計 48 件					



## 1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

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進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。

### 研究目的

大脳新皮質は、哺乳類に於いて始めて出現し、ヒトに於いて最も高度に発展した組織であるが、領野と呼ばれる機能的単位から構成される。領域代表者は、霊長類の領野間で顕著な発現の差のある遺伝子を探索し、連合野特異的・視覚野特異的な2群に分かれることを明らかにしてきた。領野という大脳皮質構築の最終的産物の形成機構を知る為には、しかし、神経幹細胞の多様な神経細胞を生み出す機構から出発することが重要である。神経細胞の多様性は、遺伝的にプログラムされた細胞系譜と外界からの環境入力によって決まると考えられている。このことは、一般には「Nature or Nurture」と表現されるが、高等動物、特に哺乳類の脳神経系では、細胞系譜の決定自体が、外からの入力によって常に影響を受けるので、より精密なパラダイムの構築が必要である。本提案では、こうした視点から、研究の焦点を発生時間軸に沿った3段階に分け、各段階で見られる多様性形成過程を解明し、その上で、それぞれの研究の共同研究により、広い分野の研究者が参加したより包括的な視点から大脳新皮質の機構を解明する研究領域を提案した。

### 研究の概要

大脳新皮質は、神経管の形成を経て始まる。神経細胞の多様性が生じる第1の段階は、神経管内の脳脊髄液に接する上皮細胞層が分裂を繰り返し、多数の神経細胞を生ずる段階で起こる。そこで、本研究領域では、これらの過程を「神経細胞の多様性を生み出す神経幹細胞メカニズム」と捉えその機構を解明する。大脳新皮質形成の第2段階は、視床等、脳の各部位から大脳皮質への投射による外来シグナルと既にある程度ポテンシャルの決定した神経幹細胞との相互作用によって起こる「多様な神経細胞の出現と神経回路形成」である。大脳皮質の神経細胞分化は、ある段階までは、視床等からの投射とは、独立に進行するが、大脳皮質と他の脳領域が相互に結合すると、お互いの細胞の多様性決定の方向が調整され、個体として意味のある情報処理系が形成される。大脳新皮質形成の第3段階は、分裂を停止し、成熟しつつある神経細胞において起こる環境入力に応じた神経コード（神経細胞の結合と活動パターンによる情報表現）の変化である。その結果生ずる形態・機能の異なった神経細胞は、層・コラム・領野など、多様な階層性を持つ構造へと組織化され、高度な情報処理を可能とする場が形成される。以上の三段階による多様性形成とその相互関連の解明を目指して、次の3研究項目を設置する。

(A01 研究項目) 幹細胞からの多様な神経細胞産生

(A02 研究項目) 細胞多様性と神経回路

(A03 研究項目) 神経細胞多様性と神経コード

本研究領域は、神経幹細胞から大脳皮質領野形成にいたる研究分野で国際的水準で研究を行っている9名の計画研究代表者を中核とし、神経科学の一つの新しい学問領域を形成することを目指している。現在の神経科学の基本的ドグマは、ニューロン説であり、神経細胞の様々な繋がりにより、神経ネットワークの多様な機能が出現すると考えている。しかし、従来の神経解剖学や神経生理学では、神経細胞の異同を判定する手段に限られており、観察される神経細胞がどの程度同じものなのか、あるいは、異なる神経細胞群に属するのかを判定する手段は、なお不十分である。本研究領域では、幹細胞からの神経細胞多様性形のメカニズムを解明することにより、大脳新皮質構築の基本機構解明研究の飛躍的進展が期待できる。上記、目標遂行の為、本領域発足時に、以下の年度別研究計画・方法を提案した。

平成22年度

領域推進の方針に基づき、各研究計画の具体的な推進をはかる。その上で、各計画研究の相互理解を深め、本研究領域として進めるべき共同研究の可能性を探る。初年度では、各研究項目内での研究の着実な推進と相互理解の浸透が特に重要であると考えている。

平成23年度以降

各計画研究で中核と成るべき分子と細胞腫に関して、神経幹細胞、神経細胞の多様性、神経コード決定の関連を明らかにするような、計画研究間の共同研究と公募研究を募集する。平成23年度以降は計画研究と公募研究のそれぞれの確実な推進を前提として、②計画研究と公募研究間での有機的連携、②各研究項目間での研究の相互理解に基づいた個別基盤研究のみでは難しい共同研究の推進、の意識的・系統的な取り組みを行い、研究期間終了時まで、大脳新皮質の構築機構について、細胞系譜に基づいた、分子レベルでの一貫した理解を可能にする。

## 2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ程度）

研究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、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の達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

### 1 研究項目 A01「幹細胞からの多様な神経細胞産生」における成果

大脳新皮質形成は、神経管形成を経て始まるが、神経管内の脳脊髄液に接する上皮細胞層が分裂を繰り返して多数の神経前駆細胞を生ずる段階で、細胞系譜の多様化は既に始まっている。本研究項目では、この過程の解明を目標とし、以下のような成果を得た。影山らは、Notch シグナルの下流で働き、神経幹細胞の維持を司る転写因子 Hes1 が2時間周期で発現振動する様子をリアルタイムでイメージングできる系を確立し、Hes1 と神経分化を促進する転写因子との相対的振動やその停止により、幹細胞の時系列的分化が制御される可能性を示した (Science 2013 他)。また、ヒストンメチル化酵素 ESET が神経-グリア分化のスイッチングに関わることを示した (Development 2012)。後藤らは、クロマチン凝集に関わる転写因子 HMGA をグリア分化期に過剰発現させると神経細胞分化能が再生されること (Nat Neurosci 2012)、Scratch が神経細胞の移動の開始を制御すること (Nat Neurosci 2013)、成熟個体の神経幹細胞が分裂速度の遅い胎生幹細胞由来であること (Nat Neurosci 2015) を示した。島崎らは、グリア産生移行に重要な役割を担う Coup-TFI/II の下流で複数の miRNA-17/106 が P38 を制御することにより神経・グリア遷移を制御していることを示した (PNAS 2014)。これらの発見は、神経幹細胞から経時的に多様な細胞が生ずる過程の分子基盤を、特に遺伝子発現のフィードバック制御やエピジェネティック制御の観点から明らかにしたものであり、世界的にも高く評価されている。特に、影山、後藤らは Neuron、Curr Opin Genet、Curr Opin Neurobiol など権威ある学術雑誌に総説を発表し、Gordon Research Conference、Keystone Symposium をはじめ多くの国際学会において co-organizer、基調講演、招待講演など役割を担った。公募班員（延べ18名）の研究からは、神経幹細胞の自己複製主体の分裂モードから神経細胞産生主体の分裂モードへの移行に PAR3 が重要な役割を担うこと(廣瀬)、Wnt5a-Ror1/Wnt5a-Ror2 シグナルが Dishevelled2 を介して神経細胞産生能を持った神経幹細胞の維持に働くこと (遠藤)、神経細胞サブタイプ産生の切り換えに Foxg1 が重要な役割を担うこと (花嶋)、Myc はグリア分化促進因子 Olig2 の発現を抑制することで神経細胞産生を促進すること (長尾)、転写抑制因子 RP58 は Id1-4 の転写抑制によって p57 の発現を上昇させて細胞周期離脱を起こして神経細胞分化を促進すること (岡戸)、DNA メチル化酵素 DNMT1 が後期神経細胞産生に関与すること (波平) などをはじめ多くの興味深い知見が得られ、多様な神経細胞が産生されるメカニズムの多面的な解明が進んだ。

### 2 研究項目 A02「細胞多様性と神経回路」における成果

大脳新皮質形成の第2段階では、視床等、脳の各部位から大脳皮質への投射による外来シグナルと、既にある程度ポテンシャルの決まった神経幹細胞との相互作用によって、細胞の多様性決定の方向が相互に調整され、個体として意味のある情報処理系が形成される。本項目では、これらの過程に関与する分子機構の解明を目標とし、以下のことを明らかにした。大隅らは、層特異的神経分化において、Pax6、Dmrt1、等の転写制御因子ネットワーク、Cyclin D2 の細胞内局在、ヒストン・アセチル化等の多様かつ精緻な分子機構により、細胞数や配置の厳密な制御が起こることを明らかにした。榊らは、神経軸索投射において脱硫酸化酵素 Sulf1/Sulf2 が軸索ガイド分子の局在制御に関与することを明らかにした。野田らは、細胞表面プロテアーゼ活性の制御を介して Notch シグナルを制御する腫瘍抑制因子 RECK が脳虚血後の組織障害を抑制し機能回復を促進する作用を持つことを明らかにした。これら微小環境と細胞との相互作用に関わる分子群は精妙かつ複雑な活性制御を受けていると考えられるため、今後の研究からさらに重要な知見が得られるものと期待される。公募班員（延べ15名）の研究からは、CaMKK-CaMK I 経路の活性化・

樹状突起伸長方向の制御（貝淵）やダブルコルチン様キナーゼの新規基質 MAP7D1 による軸索形成分子メカニズム(古泉)が明らかとなった。また、視床皮質路の構築に関する理解が進み、間脳の領域化（小野）、軸索ガイド分子 draxin（神明）、セマフォリンとプレキシシン等（須藤：大隅共同研究者）の重要性が浮かび上がった。既知の軸索ガイド分子以外に、核マトリックス構成転写因子 Satb2 と発現制御に関わるエンハンサー領域（SINE）、転写因子 Nfix との結合による発現制御の脳梁の形成への関与など、全くの新規知見が得られた（西原）。神経活動に依存的な脳皮質回路構築機構の解明においても進展が見られた（田川）。これらの知見は、大脳新皮質の形態、層構造、投射などを決定する機構の解明に寄与するところが大きく、今後の発展の基盤となるものと考えられる。

### 3 研究項目 A03「神経細胞多様性と神経コード」における成果

大脳新皮質が多様な階層性を持つ構造へと組織化され、高度な情報処理が可能となる過程を分子面から明らかにするため、三品らは、精神遅滞や自閉症の原因遺伝子の一つである IL1RAPL1 が PTP δ との結合を介して 大脳皮質神経細胞のシナプス形成に関与すること（J Neurosci 2011 他）、また、Cbln、Neurexin、GluR δ 2 を含む分子間相互作用が 小脳シナプスの形成に関与することを明らかにした（Cell 2010 他）。これらの発見は解明の遅れていた シナプス形成機構の脳部位による多様性と認知発達障害のメカニズムの一端を明らかにしたものとして高く評価されている。山森らは、大脳皮質が発達している霊長類で、視覚野と連合野において、それぞれ顕著に発現する 領野特異的遺伝子群を発見した（Cereb Cortex 2010, 2011; J Neurosci 2013 他）。視覚野特異的発現遺伝子の機能は、昼と夜で  $10^7$  以上も違う光量に対して視覚の恒常性を維持することにあると考えられ、その為、活動依存的な遺伝子発現制御様式が進化したものと考えられる。その機構解明の為、マーマセツをモデル系として用い、一次視覚野の活動依存的遺伝子群を明らかにした。一方、線虫では全ての神経細胞の系譜と基本的な神経回路が同定されているが、発生プログラムによって厳密に運命決定されていると見られるこれらの神経細胞においても、シナプス伝達を制御することによって、その神経コードが変化することが最近判ってきた。これは、多様性の一つの究極の様式であると考えられ、これをモデルシステムとした神経コード決定の分子機構を明らかにする為、森は、線虫の温度走性の分子メカニズムを解析し（Nat Neurosci 2010, 2011; Nat Commun 2011 他）、異なる感覚神経から同一の介在神経(AIY)に興奮性と抑制性の異なる神経伝達があることを明らかにした。興味深いことに、線虫走温性に関わる遺伝子群（森）と 霊長類一次視覚野遺伝子の活動依存的遺伝子群（山森）の間に驚くほど共通性が見られることが判明し、単純なモデル生物による研究の意義があらためて例示された。公募班員（延べ15名）の研究からは、発達期介在神経の移動様式（村上）、GABA 作用に必須の塩素イオン輸送の発達期大脳皮質における輸送機構（井上）、PV 陽性抑制性神経細胞への抑制性投射の特性などが明らかにされた（日置）。これは、高次脳形態形成の機構解明に貢献する重要な知見と考えられる。

### 4 発表論文

以上の研究成果は、Cell (3 報)、Nature、Science をはじめ、多数の高インパクト雑誌を中心に 385 報（計画班 199 報、公募班 186 報）の論文として発表された（下表参照）。班員の平均年間論文数は、計画班員 4.4 報、公募班員 2 報であるが、掲載誌の質の高さを考慮すれば領域としての生産性は良好であったと評価できよう。

### 5 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

論文数	計画	公募(H23)	公募(H25)	公募合計	計画+公募
A01	74	31	35	66	140
A02	52	25	32	57	109
A03	73	31	32	63	136
合計	199	87	99	186	385

班員数	計画	公募(H23)	公募(H25)	公募合計	計画+公募
A01	3	9	9	18	21
A02	3	7	8	15	18
A03	3	7	8	15	18
合計	9	23	25	48	57

掲載誌	計画	公募1	公募2	合計
Nature	1			1
Science	1			1
Cell	3			3
Nat Neurosci	7		1	8
他の Nature 姉妹誌	4	3	4	11
Neuron	1	1	3	5
他の Cell 姉妹誌	4	4	8	16
Cereb Cortex	2	3	7	12
J Neurosci	12	3	10	25
J Neurochem	6		1	7
Development	8	1	3	12
PNAS	7	1		8
EMBO J	3	2		5

本研究領域の発足時に、審査委員会から指摘されたポイントを整理すると次の4点になる。1) 研究テーマが多岐に渡っているため、5年間の研究期間の中で共通のゴールをめざし、新機軸を打ち出していくこと、2) オプトジェネシスのような新手法については、研究領域内に支援班を構築し、技術サポートを行う可能性についての意見、3) 線虫の回路形成と大脳皮質研究の有機的連携、4) 公募研究における若手研究者育成や異分野との取り組みへの配慮等が提起された。これに対しては、以下のような対応策をとった。

1) については、平成23年度の夏の班会議（平成23年8月20日～21日、神戸）、国際シンポジウム（平成24年3月10日から13日、岡崎、外国人講演者8名、日本人講演者24名、ポスター発表領域内19、領域外29、計137名参加）で国内外での当該分野の現状を集中的に討議することによって、幹細胞の運命決定と分裂様式の関連、霊長類とげっ歯類に於ける共通性と相違点など共通の問題意識を通じて、大脳新皮質を構成する細胞の多様な性質を理解する視点が領域内に確立してきた。今（平成24）年度は、更に、班会議（7月26日、仙台）、関連する他の新学術領域メゾスコピック神経回路との合同ワークショップ（7月24、25日、仙台）や3領域合同（本領域、メゾスコピック神経回路、神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子生物学）国際シンポジウム（11月27日、28日、東京）を予定している。これらの討議の深化を踏まえて、新規公募班（平成25、26年度）を含む研究組織の再編と構築を行う予定である。

2) 当領域は、神経発生、分子生物学の研究者が多く、光操作について習熟している班員は多くない。そこで、全班員に、どのような技術支援を希望するかアンケート調査を行ったところ、光イメージングや光操作技術の現状を理解したいという意見が最多であった。そこで、総括班で議論して、領域内講師（影山、森）と領域外の国内の代表的研究者（相沢、宮脇、池谷、八尾、松崎、山中）による班員と若手の同伴者への技術講演会を行った（平成24年6月7日、班員の旅費は総括班で支援）。この講演会により、光イメージングと光操作についての具体的理解が深まり、今後、自分の研究に取り入れたいと考える班員が増えたので、班員相互間での材料と技術提供等より具体的な支援活動を行うよう努力した。

3) 研究代表者（山森）と計画班員（森）は、線虫の温度走性を制御する分子機構と霊長類（マーモセット）一次視覚野における網膜の光活動依存性的な遺伝子発現誘導制御に関わる分子の相違について、継続的な情報交換と討議を行っている。その結果、線虫走温性と霊長類一次視覚野で使われている分子に驚く程共通性が高いことが判った。今後は、これらの共通の分子がどのようにそれぞれの系に特化して使われているのか、更にその上で、その機能的制御にどのような共通性があるのかを比較検討することである。この議論に基づき、神経生物学のより広い視点から、大脳新皮質の構築とその制御機構を観ることが重要と考え、上記の関連2領域合同ワークショップと国際シンポジウムを開催した。

4) 平成23、24年度の公募研究募集により24名の公募班員を採択した。そのうち14名は若手の

准教授（４名）、助教（６名）、研究員（４名）である。平成２５、２６年度の公募採択の内訳は、教授・チームリーダー等（１０名）、准教授・講師（４名）、助教（９名）、研究員（２名）であった。若手の公募班員と既に確立した研究組織を持つ計画班員が上述した領域活動の中で、研究発表や情報交換を積極的に行い、国際的にも新しく独自である日本におけるこの分野の形成が進んだ。２回の国際シンポジウムでは、外国人招待講演者から、これらの点についても高い評価を得た。神経科学分野における大脳新皮質構築領域外の研究との連携の取り組みは、上述した通りである。神経科学以外では、バイオインフォマテクスの若手研究者等も公募班員として採択し、異分野との取り組みを行った。

平成２３年３月１１日の東日本大震災では、領域内の東北大学・筑波大学の研究者を中心に甚大な被害が出た。これに対して、領域として何らかの支援が必要と考えて、具体的な方策を考えたが、大学共同利用機関による震災被災者に対する共同研究支援等、各研究者の所属する機関での対応はあったが、領域全体として、直ちに予算を執行して対応することは困難であった。その後、追加配分が年度内にあった際、囁かではあったが、一定の配慮をすることができた。その後、班会議の開催地等でも一定の配慮をしたが、十分であったとは、全く思っていない。

### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

領域運営に関わる特段の問題点が生じたとは考えず、領域期間を通じて、計画班員の組織変更は、行わなかった。中間評価で指摘され、領域として対応をした次項については、次節で記す。

#### 4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価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への対応状況＞

本領域の活動については、中間評価では、基本的に高い評価を得た（以下、A評価）本研究領域は、神経幹細胞の増殖分化から大脳皮質の神経回路形成・機能発現までの過程を神経発生研究者、分子遺伝学者、細胞生物学者、形態・生理研究者を糾合して集中的に研究することで、機能発現のメカニズムの理解を格段に進展させることを目的としている。領域代表者のリーダーシップのもと、総括班が中心となって、領域内の積極的な研究交流が行われていると評価できる。個別研究としては、非常に質の高い研究成果が生み出されているため、今後、領域代表者の強い指導力のもとで有機的共同研究や領域内での成果の共有等をさらに推進することで、大脳皮質の機能発現を統合的に理解するための鍵となる発見がなされることを期待する。また、研究成果の国際的情報発信、若手研究者の育成、アウトリーチ活動についても積極的に行われおり、評価できる。

その上で、以下の指摘を受けた。

- (1) 個別研究としては、非常に質の高い研究成果が生み出されているため、今後、領域代表者の強い指導力のもとで有機的共同研究や領域内での成果の共有等をさらに推進することで、大脳皮質の機能発現を統合的に理解するための鍵となる発見がなされることを期待する。
- (2) 今後、これら個別の分野での先端的な研究成果を大脳皮質の構築と機能発現という大枠の中で相互に関係付けていくことが望まれる。
- (3) 領域代表者のリーダーシップにより、さらなる有機的共同研究を推進することで、新学術領域研究ならではの成果を上げる努力を続けていただきたい。

##### ＜中間評価で指摘を受けた事項への対応状況＞

これらの中間評価のコメントを踏まえて、領域代表者のリーダーシップのもとで有機的共同研究や領域内での成果の共有等をさらに推進することで、大脳皮質の機能発現を統合的に理解するための鍵となる発見がなされるよう努力した。大脳新皮質構築領域としての主な成果は以下の通りである。

###### (a) 領域期間（平成22-26年度）中の研究成果の概要

影山神経細胞の時系列制御に関わる key (鍵) 転写因子として Hes-1 遺伝子を同定し、領域期間中にその2時間毎の振動（オシレーション）を見出した。この発見は、大脳新皮質の層形成が神経細胞分裂の時系列で決定されていることを考える時、Hes1 振動が時計として機能する可能性を示唆しており、領域全体を貫く非常に魅力ある概念を提示した。大脳新皮質の神経幹細胞は、発生早期にはニューロン分化し、発生後期にはグリア分化する。後藤らのグループは、発生早期の神経幹細胞にニューロン分化能を賦与する因子として HMGA タンパク質を同定した。驚いた事に、発生後期になり一端ニューロン分化能を失った神経幹細胞であっても、HMGA を過剰発現するだけでニューロン分化能を取り戻すことも見いだした。これらの知見は、大脳新皮質構築における時期依存的なニューロン分化メカニズムの理解に貢献するだけでなく、ニューロン分化誘導能の獲得を利用して再生医療に貢献する可能性を示唆している。島崎等は、神経幹細胞においては、胎生中期に COUP-TFI/II の発現が一過性に上昇することによって、microRNA(miR-17/106) の発現が低下し、その標的である p38 が上昇し、グリアへの分化能、すなわち Gliogenic Competence を獲得することを明らかにした。In vivo における実際のグリアの終末分化は、Gliogenic Competence の獲得後にグリア分化抑制シグナルの減少と分化促進シグナルの増加によって始まると考えられる。神経分化に伴う神経分化と層構造と投射制御の制御様式については、野田による腫瘍抑制因子の一つである蛋白分解酵素の制御による神経系形成への多様な効果、大隅による CyclinD2 mRNA の局在による神経幹細胞（RG細胞）の運命決定制御、花嶋による、Foxg1 による下層細胞による上層細胞の分化制御、榊によるヘパラン硫酸エンドスルファターゼによる皮質脊髄路形成制御等が明らかになった。更に、大脳新皮質の三品は、大脳新皮質と小脳という脳の二大組織におけるシナプス形成機構の違いを明らかにし、山森は、メチル化とメチル化結合蛋白 MBD4 による霊長類連合野特異的発現制御機構を明らかにした。森は、線虫の温度走性の分子細胞レベルでの基本的制御機構を明らかにし、大脳新皮質の神経回路形成を考える上での、基本的コンセプト形成に貢献した。

###### (b) 研究組織と他領域との交流

中間評価に先立ち、平成24年6月に開催した技術支援講演会は、事前のアンケート調査に基づき、光イメージングと光操作技術の現状と可能な実験系の詳細を知りたいという最も希望の多かったテーマについて実施したものである。通常の講演会やワークショップ等では得難い細部に焦点を当てた技術的講演により、大きな成果があったと考えている。班会議やシンポジウムは、班員が相互の研究をより深く理解し、当該分野の研究を発展させて行く上で必要不可欠なものである。発足以来、A01～A03 の各項目構成

と計画班員を重視したプログラム編成を行ってきたが、しかし、中間評価以降は、領域独自の班会議や国際シンポジウム（平成24年、岡崎）を開催する一方で、他領域の研究者を含めた共同研究や特定のテーマを中心したプログラム編成を柔軟に行い、上述したような、共同研究が新学術領域横断的にも、発展するよう運営してきた。その為、平成23年度には、新学術の飯野・能瀬領域との合同国際シンポジウム（11月、東大）を開催し、平成24年度には、宮田・門松領域との合同班会議を開催した（8月31日-9月1日、名古屋）、平成25年には、アウトリーチ活動として、能瀬領域・岡澤領域と合同で公開講演会（12月、東京）を開催した。計画班員大隅は、2015年3月23日に「動く細胞」領域（宮田卓樹代表）と解剖生理合同シンポジウム（平成27年3月23日、神戸）を開催した。



**5. 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ページ程度）**

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。

**A01 項目**

**計画研究**

1、成熟個体神経幹細胞の由来

Furutachi, S., Miya, H., Watanabe, T., Kawai, H., Yamasaki, N., Harada, Y., Imayoshi, I., Nelson, M., K. I. Nakayama, Hirabayashi, Y. & Gotoh, Y.: Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nat Neurosci.* (2015 in press).

2、bHLH 型転写因子による神経細胞の自己複製、多様性と細胞運命決定機構（総説）

Imayoshi, I., & Kageyama, R. bHLH factors in self-renewal, multipotency, and fate choice of neural progenitor cells. *Neuron* 82, 9-23 (2014).

3、マイクロ RNA による神経細胞からグリア細胞分化への遷移調節

Naka-Kaneda, H., Nakamura, S., Igarashi, M., Aoi, H., Kanki, H., Tsuyama, J., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Shimazaki, T., & Okano, H. The miR-17/106-p38 axis is a key regulator of the neurogenic-to-gliogenic transition in developing neural stem/progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111, 1604-1609 (2014).

3、転写因子の振動（オシレーション）による神経細胞の多様性と運命決定

Imayoshi, I., Isomura, A., Harima, Y., Kawaguchi, K., Kori, H., Miyachi, H., Fujiwara, T.K., Ishidate, F., & Kageyama, R. Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors. *Science* 342, 1203-1208 (2013).

4、Scratch による神経細胞の移動の開始制御

Itoh, Y., Moriyama, Y., Hasegawa, T., Endo, T.A., Toyoda, T., & Gotoh, Y. Scratch regulates neuronal migration onset via an epithelial-mesenchymal transition-like mechanisms. *Nat. Neurosci.* 16, 416-425 (2013).

PubMed

5、神経細胞の運命決定と移動の転写制御による共役

Itoh, Y., Tyssowski, K., & Gotoh, Y. Transcriptional coupling of neuronal fate commitment and the onset of migration. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23, 957-964 (2013).

6、HMGA 蛋白質による神経前駆体細胞の分化状態維持

Kishi, Y., Fujii, Y., Hirabayashi, Y., & Gotoh, Y. HMGA proteins regulate global chromatin state and the neurogenic potential in neocortical precursor cells. *Nat. Neurosci.* 15, 1127-1133 (2012).

公募班員

1、ミトコンドリアの脳新皮質錐体細胞樹状突起部の枝分かれ抑制

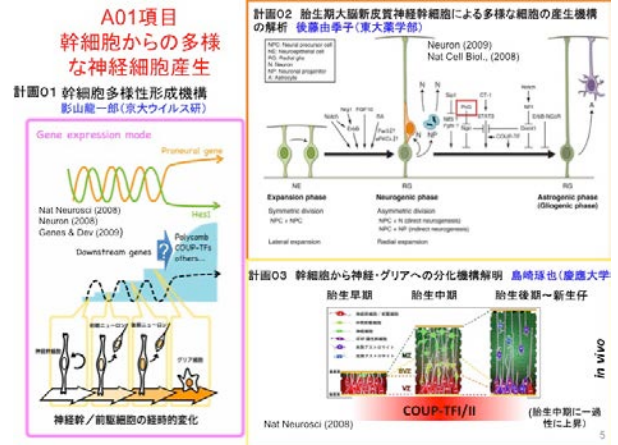
Kimura, T & Murakami, F. Evidence that dendritic mitochondria negatively regulate dendritic branching in pyramidal neurons in the neocortex. *J Neurosci* 34, 6938-6951 (2014)

2、脳新皮質下層を形成する神経細胞の上層細胞の系時的なフィードバック制御

Toma, K., Kumamoto, T. & Hanashima, C. The timing of upper-layer neurogenesis is conferred by sequential derepression and negative feedback from deep-layer neurons. *J. Neurosci.* 34, 3259-76 (2014).

3、Zinc フィンガー型転写因子 RP58 による脳皮質神経移動制御

Heng, J.I., Qu, Z., Ohtaka-Maruyama, C., Okado, H., Kasai, M., Castro, D., Guillemot, F., Tan, S.S. The zinc finger transcription factor RP58 negatively regulates Rnd2 for the control of neuronal



migration during cerebral cortical development. *Cereb Cortex* 25, 806-16 (2015).

## A02 項目

### 計画研究

#### 1、E-cadherin のダウンレギュレーションと RECK のアップレギュレーションの共役

Yuki, K., Yoshida, Y., Inagaki, R., Hiai, H. & Noda, M. E-cadherin-downregulation and RECK-upregulation are coupled in the non-malignant epithelial cell line MCF10A but not in multiple carcinoma-derived cell lines. *Sci Rep* 4, 4568 (2014).

#### 2、Plexin-A4 依存的逆行性 Semaphorin3A シグナルによる AMPA 受容体の局在制御

Yamashita, N., Usui, H., Nakamura, F., Chen, S., Sasaki, Y., Hida, T., Suto, F., Taniguchi, M., Takei, K., and Goshima, Y. : Plexin-A4-dependent retrograde semaphorin 3A signaling regulates the dendritic localization of GluA2-containing AMPA receptors.

*Nat Commun*, 5:3424 (2014)

#### 3、CyclinD2 の局在と神経幹細胞分化制御

Tsunekawa, Y., Britto, J.M., Takahashi, M., Polleux, F., Tan, S-S., & Osumi, N. Cyclin D2 in the basal process of neural progenitors is linked to non-equivalent cell fates. *EMBO J.* 31, 1879-1892 (2012).

PubMed

#### 4、ヘパラン硫酸分解酵素と神経投射

Nagamine, S., Tamba, M., Ishimine, H., Araki, K., Shiomi, K., Okada, T., Ohto, T., Kunita, S., Takahashi, S., Wisnans, R.G.P., van Kuppevelt, T.H., Masu, M., & Keino-Masu, K. Organ-Specific Sulfation Patterns of Heparan Sulfate Generated by Extracellular Sulfatases Sulf1 and Sulf2 in Mice. *J. Biol. Chem.* 287, 9579-9590 (2012).

### 公募班員

#### 1、古典的カドヘリンによる皮質内回路形成制御

Wakimoto, M., Sehara, K., Ebisu, H., Hoshiba, Y., Tsunoda, S., Ichikawa, Y. & Kawasaki, H. Classic cadherins mediate selective intracortical circuit formation in the mouse neocortex. *Cereb. Cortex*, in press

#### 2、自発的 Ca<sup>2+</sup> の変化の大脳新皮質回路成熟における役割

Bando, Y., Irie, K., Shimomura, T., Umeshima, H., Kushida, Y., Kengaku, M., Fujiyoshi, Y., Hirano, T., & Tagawa, Y. Control of spontaneous Ca<sup>2+</sup> transients is critical for neuronal maturation in the developing neocortex. *Cereb. Cortex*. in press

#### 3、Linx の内包形成に果す役割

Mandai, K., Reimert, D.V., & Ginty, D.D. *Linx* mediates inter-axonal interactions and formation of the internal capsule. *Neuron* 83, 93-103 (2014).

#### 4、マイクログリア細胞における TLR9 シグナルの意義

Matsuda T., Murao N., Katano Y., Juliandi B., Kohyama J., Akira S., Kawai T. & Nakashima K. TLR9 signalling in microglia attenuates seizure-induced aberrant neurogenesis in the adult hippocampus. *Nat Commun* 6, 6514 (2015).

#### 5、APC2 のソトス症候群に果す役割

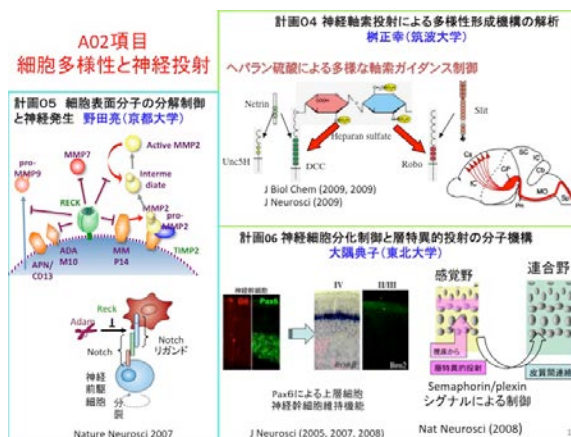
Almuriekhi, M.\*, Shintani, T.\*, Fahiminiya, S.\*, Fujikawa, A., Kuboyama, K., Takeuchi, Y., Nawaz, Z., Nadaf, J., Kamel, H., Kitam, A.K., Samiha, Z., Mahmoud, L., Ben-Omran, T., Majewski, J. & Noda, M. Loss of Function Mutation in APC2 Causes Sotos Syndrome Features. *Cell Reports* 10, 1585-1598 (2015).

#### 6、軸索伸長初期様式の差異と神経投射

Hatanaka, Y., Namikawa, T., Yamauchi, K., & Kawaguchi, Y. Cortical divergent projections in mice originate from two sequentially generated, distinct populations of excitatory cortical neurons with different initial axonal outgrowth characteristics. *Cereb. Cortex* in press

#### 7、パイオニア axon と神経細胞極性

Namba, T., Kibe, Y., Funahashi, Y., Nakamuta, S., Takano, T., Ueno, T., Shimada, A., Kozawa, S.,



Okamoto, M., Shimoda, Y., Oda, K., Wada, Y., Masuda, T., Sakakibara, A., Igarashi, M., Miyata, T., Faivre-Sarrailh, C., Takeuchi, K., & Kaibuchi, K. Pioneering axons regulate neuronal polarization in the developing cerebral cortex. *Neuron* 81, 814-829 (2014).

## A03 項目

### 計画班員

#### 1、グルタミン酸受容体 (PTP6-IL1RAPL1/IL-1RAcP) とシナプ形成

Yamagata, A., Yoshida, T., Sato, Y., Goto-Ito, S., Uemura, T., Maeda, A., Shiroshima, T.,

Iwasawa-Okamoto, S., Mori, H., Mishina, M. and Fukai, S. Mechanisms of splicing-dependent trans-synaptic adhesion by PTP6-

IL1RAPL1/IL-1RAcP for synaptic differentiation. *Nature Communications* 6, 6926 (2015). doi: 10.1038/ncomms7926

2、グルタミン酸受容体 GluN2B と GluN2D の機能

Yamasaki, M., Okada, R., Takasaki, C., Toki, S., Natsume, R., Sakimura, K., Mishina, M., Shirakawa, T. and Watanabe, M. Opposing role of NMDA receptor GluN2B and GluN2D in somatosensory development and maturation. *J. Neurosci.* 34, 11534-11548 (2014).

3、DNA メチル化とメチル化結合蛋白による

Hata, K., Mizukami, H., Sadakane, O., Watakabe, A., Ohtsuka, M., Takaji, M., Kinoshita, M., Isa, T., Ozawa, K., & Yamamori T. DNA methylation and methyl-binding proteins control differential gene expression in distinct cortical areas of macaque monkey. *J. Neurosci.* 33, 9704-19714 (2013).

4、原猿、新世界ザル、旧世界ザル一次視覚野に於ける遺伝子発現

Takahata, T., Shukla, R., Yamamori, T., & Kaas, J.H. Differential expression patterns of striate cortex-enriched genes among Old World, New World, and prosimian primates. *Cereb. Cortex* 22, 2313-2321 (2012).

5、線虫温度走性に於ける行動可塑性の制御

Sugi, T., Nishida, Y., & Mori, I. Regulation of behavioral plasticity by systemic temperature signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Nat. Neurosci.* 14 (8), 984-992 (2011).

5、GluR82、neurexin、Cbln1 による小脳シナプス形成

Uemura, T., Lee, S., Yasumura, M., Takeuchi, T., Yoshida, T., Ra, M., Taguchi, R., Sakimura, K. & Mishina, M. Trans-synaptic interaction of GluR82 and neurexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. *Cell* 141, 1068-1079 (2010).

5、GluR82、neurexin、Cbln1 による小脳シナプス形成

Uemura, T., Lee, S., Yasumura, M., Takeuchi, T., Yoshida, T., Ra, M., Taguchi, R., Sakimura, K. & Mishina, M. Trans-synaptic interaction of GluR82 and neurexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. *Cell* 141, 1068-1079 (2010).

### 公募班員

#### 1、視床腹内側核から大脳皮質一層への選択的投射

Kuramoto, E., Ohno, S., Furuta, T., Unzai, T., Tanaka, Y.R., Hioki, H., & Kaneko, T. Ventral Medial Nucleus Neurons Send Thalamocortical Afferents More Widely and More Preferentially to Layer 1 than Neurons of the Ventral Anterior-Ventral Lateral Nuclear Complex in the Rat. *Cereb. Cortex*, in press.

#### 2、NAD(+)-SIRT1 の概日性脱アセチル化を介したヒストン蛋白質のメチル化制御

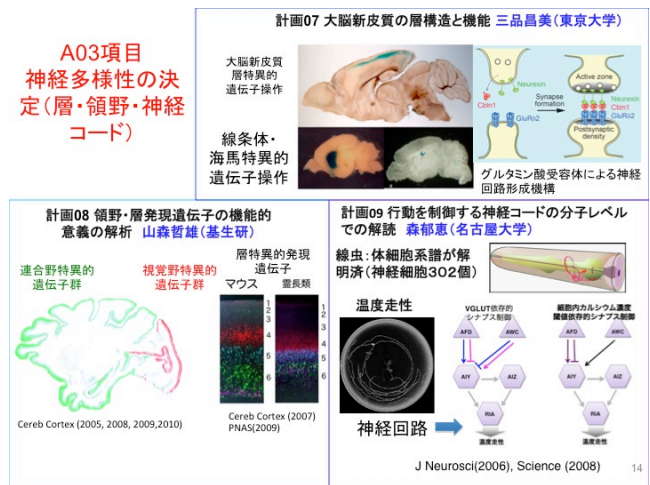
Aguilar, L., Katada, S., Orozco, R. & Sassone-Corsi, P. NAD(+)-SIRT1 control of H3K4 trimethylation through circadian deacetylation of MLL1. *Nature Struct Mol Biol* 22, 312-318 (2015)

#### 3、小脳プルキンエ細胞のシナプス脱落の制御機構

Kawata, S., Miyazaki, T., Yamazaki, M., Mikuni, T., Yamasaki, M., Hashimoto, K., Watanabe, M., Sakimura, K., & Kano, M. Global scaling down of excitatory postsynaptic responses in cerebellar Purkinje cells impairs developmental synapse elimination. *Cell rep.* 8, 1119-1129 (2014).

#### 4、ドーパミンによるやる気と報酬学習の制御機構：閉回路による報酬行動の制御

Morita, K., Morishima, M., Sakai, K., & Kawaguchi, Y. Dopaminergic control of motivation and reinforcement learning: a closed-circuit account for reward-oriented behavior. *J. Neurosci.* 33, 8866-8890 (2013).



## 6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

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。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。また、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。また、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。

### 1. 論文公表状況 平成26年度成果（それ以前の年度はページ数制限のため省略）

#### A01 項目

##### 計画研究

1. Furutachi, S., Miya, H., Watanabe, T., Kawai, H., Yamasaki, N., Harada, Y., Imayoshi, I., Nelson, M., K.I. Nakayama, Hirabayashi, Y. & \*Gotoh, Y.: Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nat Neurosci.*(in press).
2. Kobayashi, T., Iwamoto, Y., Takashima, K., Isomura, A., Kosodo, Y., Kawakami, K., Nishioka, T., Kaibuchi, K., & \*Kageyama, R. Deubiquitinating enzymes regulate Hes1 stability and neuronal differentiation. *FEBS J.* (in press)
3. Oshiro, H., Hirabayashi, Y., Furuta, Y., Okabe, S. & \*Gotoh, Y.: Up-regulation of HP1 $\gamma$  expression during neuronal maturation promotes axonal and dendritic development in mouse embryonic neocortex. *Genes Cells.* 20(2),108-20(2015)
4. Sugita, S., Hosaka, Y., Okada, K., Mori, D., Yano, F., Kobayashi, H., Taniguchi, Y., Mori, Y., Okuma, T., Chang, S.H., Kawata, M., Taketomi, S., Chikuda, H., Akiyama, H., Kageyama, R., Chung, U., Tanaka, S., Kawaguchi, H., Ohba, S., & Saito, T. Transcription factor Hes1 modulates osteoarthritis development in cooperation with calcium/calmodulin-dependent protein kinase 2. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 112, 3080-3085 (2015).
5. Schnell, S.A., Ambesi-Impiombato, A., Sanchez-Martin, M., Belver, L., Xu, L., Qin, Y., Kageyama, R., and Ferrando, A.A. Therapeutic targeting of HES1 transcriptional programs in T-ALL. *Blood* 125, 2806-2814 (2015)
6. Nagao, M., Lanjakornsiripan, D., Itoh, Y., Kishi, Y., Ogata, T. & \*Gotoh, Y.: HMGN family proteins promote astrocyte differentiation of neural precursor cells. *Stem Cells.* 32(11),2983-97(2014)
7. Morimoto-Suzuki, N., Hirabayashi, Y., Tyssowski, K., Shinga, J., Vidal, M., Koseki, H. & \*Gotoh, Y.: The polycomb component Ring 1B regulates the timed termination of subcerebral projection neuron production during neocortical development. *Development.* 141,4343-4353(2014)
8. Kuwahara, A., Sakai, H., Xu, Y., Itoh, Y., Hirabayashi, Y. & \*Gotoh, Y.: Tcf3 represses Wnt- $\beta$ -catenin signaling and maintains neural stem cell population during neocortical development. *Plos One.* 9(5)(2014)
9. Hatakeyama, J., Wakamatsu, Y., Nagafuchi, A., Kageyama, R., Shigemoto, R., & Shimamura, K. Cadherin-based adhesions in the apical endfoot are required for active Notch signaling to control neurogenesis in vertebrates. *Development* 141, 1671-1682 (2014).
10. Sakamoto, M., Ieki, N., Miyoshi, G., Mochimaru, D., Miyachi, H., Imura, T., Yamaguchi, M., Fishell, G., Mori, K., Kageyama, R., & Imayoshi, I. Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning. *J. Neurosci.* 34, 5788-5799 (2014).

##### 公募研究

1. \*Saito, T. In utero electroporation of the mouse embryo. *Neuromethods* 102, 1-20 (2015).
2. \*Saito, T. Exo utero electroporation of the mouse embryo. *Neuromethods* 102, 21-31 (2015).
3. Baba, A., & \*Saito, T. Electroporation of dissociated hippocampal neurons. *Neuromethods* 102, 169-178 (2015).
4. Sato, T., Muroyama, Y., & \*Saito, T. Control of gene expression in neurons by the use of in vivo electroporation and the tetracycline system. *Neuromethods* 102, 187-195 (2015).
5. Inaguma, Y., Ito, H., Hara, A., Iwamoto, I., Matsumoto, A., Yamagata, T., Tabata, H., & Nagata, K. Morphological characterization of mammalian Timeless in the mouse brain development. *Neurosci. Res.* 92, 21-28 (2015).
6. Hashimoto, H., Yuasa, S., Tabata, H., Tohyama, S., Hayashiji, N., Hattori, F., Muraoka, N., Egashira, T., Okata, S., Yae, K., Seki, T., Nishiyama, T., Nakajima, K., Sakaue-Sawano, A., Miyawaki, A., & Fukuda, K. Time-lapse imaging of cell cycle dynamics during development in living cardiomyocyte. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 72, 241-249 (2014).
7. Mizuno, M., Matsumoto, A., Hamada, N., Ito, H., Miyauchi, A., Jimbo, E. F., Momoi, M. Y., Tabata, H., Yamagata, T., & Nagata, K. Role of an adaptor protein Lin-7B in brain development: possible involvement in autism spectrum disorders. *J. Neurochem.* 132, 61-69 (2015).
8. Torii, T., Yoshimura, T., Narumi, M., Hitoshi, S., Takaki, Y., Tsuji, S., & Ikenaka, K. Determination of major sialylated N-glycans and identification of branched sialylated N-glycans that dynamically change their content during development in the mouse cerebral cortex. *Glycoconj. J.* 31, 671-683 (2014).
9. Fuke, S., Kametani, M., Yamada, K., Kubota-Sakashita, M., Kasahara, T., Kujoth, G.C., Prolla, T.A., Hitoshi, S., & Kato T. A heterozygous Polg mutation causes motor dysfunction due to mtDNA deletions. *Ann. Clin. Transl.*

Neurol. 1, 909-920 (2014).

10. Zheng, L.-S., Hitoshi, S., Kaneko, N., Takao, K., Miyakawa, T., Tanaka, Y., Xia, H., Kalinke, U., Kudo, K., Kanba, S., Ikenaka, K., & Sawamoto, K. Mechanisms for interferon- $\alpha$ -induced depression and neural stem cell dysfunction. *Stem Cell Reports* 3, 73-84 (2014).
11. Kimura, T & Murakami, F. Evidence that dendritic mitochondria negatively regulate dendritic branching in pyramidal neurons in the neocortex. *J Neurosci* 34, 6938-6951 (2014)
12. Kita, Y., Tanaka, K & \*Murakami, F. Specific labeling of climbing fibers shows early synaptic interactions with immature Purkinje cells in the prenatal cerebellum. *Dev Neurobiol* (2014) Dec 19
13. Kobayashi, H., Saragai, S., Naito, A., Ichio, K., Kawauchi, D & \*Murakami, F. Calm1 signaling pathway is essential for the migration of mouse precerebellar neurons. *Development* 142: 375-384 (2015)
14. Toyoda, S., Kawaguchi, M., Kobayashi, T., Tarusawa, E., Toyama, T., Okano, M., Oda, M., Nakauchi, H., Yoshimura, Y., Makoto, S., Hirabayashi, M., Hirayama, T., Hirabayashi, T., & Yagi, T. Developmental epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered Protocadherin genes, generating single neuron diversity. *Neuron* 82, 94-108 (2014).
15. Harada, A., Maehara, K., Sato, Y., Konno, D., Tachibana, T., Kimura, H., and Ohkawa, Y. Incorporation of histone H3.1 suppresses the lineage potential of skeletal muscle. *Nucleic Acids Res.* 43(2):775-86 (2015)
16. Toma, K., Kumamoto, T. & \*Hanashima, C. The timing of upper-layer neurogenesis is conferred by sequential derepression and negative feedback from deep-layer neurons. *J. Neurosci.* 34, 3259-76 (2014).
17. Yeh, M.L., Gonda, Y., Mommersteeg, M.T., Barber, M., Ypsilanti, A.R., Hanashima, C., Parnavelas, J.G. & Andrews, W.D. Robo1 modulates proliferation and neurogenesis in the developing neocortex. *J. Neurosci.* 34, 5717-31 (2014).
18. Heng, J.I., Qu, Z., Ohtaka-Maruyama, C., Okado, H., Kasai, M., Castro, D., Guillemot, F., Tan, S.S. The zinc finger transcription factor RP58 negatively regulates Rnd2 for the control of neuronal migration during cerebral cortical development. *Cereb Cortex* 25, 806-16 (2015).
19. Yamashita, M., Nonaka, T., Hirai, S., Miwa, A., Okado, H., Arai, T., Hosokawa, M., Akiyama, H., Hasegawa, M. Distinct pathways leading to TDP-43-induced cellular dysfunctions. *Hum Mol Genet.* 2014 23, 4345-56 (2014).
20. Hashimoto, H., Yuasa, S., Tabata, H., Tohyama, S., Hayashiji, N., Hattori, F., Muraoka, N., Egashira, T., Okata, S., Yae, K., Seki, T., Nishiyama, T., Nakajima, K., Sakaue-Sawano, A., Miyawaki, A., & Fukuda, K. Time-lapse imaging of cell cycle dynamics during development in living cardiomyocyte. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 72, 241-249 (2014)

A02 項目

計画研究

1. Freeman, S.D., Keino-Masu, K., Masu, M., & Ladher, R.K. Expression of the heparan sulfate 6-O-endosulfatases, Sulfl and Sul2, in the avian and mammalian inner ear suggests a role for sulfation in inner ear development. *Dev. Dyn.* 244, 168-180, (2015).
2. Yuki, K., Yoshida, Y., Inagaki, R., Hiai, H. & \*Noda, M. E-cadherin-downregulation and RECK-upregulation are coupled in the non-malignant epithelial cell line MCF10A but not in multiple carcinoma-derived cell lines. *Sci Rep* 4, 4568 (2014).
3. Siddesha, J. M., Valente, A. J., Sakamuri, S. S., Gardner, J. D., Delafontaine, P., Noda, M. & Chandrasekar, B. Acetylsalicylic Acid Inhibits IL-18-Induced Cardiac Fibroblast Migration Through the Induction of RECK. *J Cell Physiol* 229, 845-855 (2014).
4. Siddesha, J. M., Valente, A. J., Yoshida, T., Sakamuri, S. S., Delafontaine, P., Iba, H., Noda, M. & Chandrasekar, B. Docosahexaenoic acid reverses angiotensin II-induced RECK suppression and cardiac fibroblast migration. *Cell Signal* 26, 933-941 (2014).
5. Suzuki, J., Sakurai, K., Yamazaki, M., Abe, N., Inada, H., Sakimura, K., Katori, Y., \*Osumi, N.: Horizontal basal cell-specific deletion of Pax6 impedes recovery of the olfactory neuroepithelium following severe injury. *Stem Cells Dev.*, (in press)
6. Yamashita, N., Usui, H., Nakamura, F., Chen, S., Sasaki, Y., Hida, T., Suto, F., Taniguchi, M., Takei, K., and Goshima, Y. : Plexin-A4-dependent retrograde semaphorin 3A signaling regulates the dendritic localization of GluA2-containing AMPA receptors. *Nat Commun*, 5:3424 2014
7. Sasaki, T., Oga, T., Nakagaki, K., Sakai, K., Sumida, K., Hoshino, K., Miyawaki, I., Saito, K., Suto, F., Ichinohe, N.: Developmental genetic profiles of glutamate receptor system, neuromodulator system, protector of normal tissue and mitochondria, and reelin in marmoset cortex: Potential molecular mechanisms of pruning phase of spines in primate synaptic formation process during the end of infancy and prepuberty (II). *Biochem Biophys Res Commun*, 444(3), 307-310, 2014
8. Sasaki, T., Oga, T., Nakagaki, K., Sakai, K., Sumida, K., Hoshino, K., Miyawaki, I., Saito, K., Suto, F., Ichinohe, N.: Developmental expression profiles of axon guidance signaling and the immune system in the marmoset cortex: Potential molecular mechanisms of pruning of dendritic spines during primate synapse formation in late infancy and prepuberty (I). *Biochem Biophys Res Commun*, 444(3), 302-306, 2014
9. Tokuda, H., Kontani, M., Kawashima, H., Kiso, Y., Shibata, H., \*Osumi, N.: Differential effect of arachidonic acid and docosahexaenoic acid on age-related decreases in hippocampal neurogenesis. *Neurosci Res*, 88, 58-66, 2014

10. Takahashi, M., Makino, S., Kikkawa, T., \*Osumi, N.: Preparation of rat serum suitable for mammalian whole embryo culture. *J Vis Exp*, 90, e51969, 2014
11. Sugiyama, T., Osumi, N., Katsuyama, Y.: A novel cell migratory zone in the developing hippocampal formation. *J Comp Neurol*, 522(15), 3520-3528, 2014
- Suzuki, J., Oshima, T., Yoshida, N., Kimura, R., Takata, Y., Owada, Y., Kobayashi, T., Katori, Y., \*Osumi, N.: Preservation of cochlear function in *Fabp3* (H-Habp) knockout mice. *Neurosci Res*, 81-82, 64+68, 2014

#### 公募研究

1. Wakimoto, M., Sehara, K., Ebisu, H., Hoshiba, Y., Tsunoda, S., Ichikawa, Y. & \*Kawasaki, H. Classic cadherins mediate selective intracortical circuit formation in the mouse neocortex. *Cereb. Cortex*, in press.
2. Shintani, T., Higashi, S., Takeuchi, Y., Gaudio, E., Trapasso, F., Fusco, A. & Noda, M. The R3 receptor-like protein-tyrosine phosphatase subfamily inhibits insulin signaling by dephosphorylating the insulin receptor at specific sites. *J. Biochem.* in press.
3. \*Hatanaka, Y., Namikawa, T., Yamauchi, K., & \*Kawaguchi, Y. Cortical divergent projections in mice originate from two sequentially generated, distinct populations of excitatory cortical neurons with different initial axonal outgrowth characteristics. *Cereb. Cortex* in press
4. Fujishiro, T., Kawasaki, H., Aihara, M., Saeki, T., Ymagishi, R., Atarashi, T., Mayama, C. & Araie, M. Establishment of an experimental ferret ocular hypertension model for the analysis of central visual pathway damage. *Sci. Rep.* 4, 6501 (2014).
5. Toda, T. & \*Kawasaki, H. The development of suckling behavior of neonatal mice is regulated by birth. *Mol. Brain* 7, 8 (2014).
6. Bando, Y., Irie, K., Shimomura, T., Umeshima, H., Kushida, Y., Kengaku, M., Fujiyoshi, Y., Hirano, T., & \*Tagawa, Y. Control of spontaneous Ca<sup>2+</sup> transients is critical for neuronal maturation in the developing neocortex. *Cereb. Cortex.* in press
7. Umeda, K., Iwasawa, N., Negishi, M., & \*Oinuma, I. A short isoform of afadin suppresses the cortical axon branching in a dominant-negative manner. *Mol. Biol. Cell* 26, (2015) in press
8. Matsuda T., Murao N., Katano Y., Juliandi B., Kohyama J., Akira S., Kawai T. & \*Nakashima K. TLR9 signalling in microglia attenuates seizure-induced aberrant neurogenesis in the adult hippocampus. *Nat Commun* 6, 6514 (2015).
9. Noguchi H., Kimura A., Murao N., Matsuda T., Namihira M. & \*Nakashima K. Expression of DNMT1 in neural stem/precursor cells is critical for survival of newly generated neurons in the adult hippocampus. *Neurosci Res* 95, 1-11(2015).
10. Hamazaki N., Uesaka M., Nakashima K., Agata K. & \*Imamura T. Gene activation-associated long noncoding RNAs function in mouse preimplantation development. *Development* 142, 910-920 (2015).
11. Abdulhaleem M.F., Song X., Kawano R., Uezono N., Ito A., Ahmed G., Hossain M., Nakashima K., Tanaka H. & \*Ohta K. Akhirin regulates the proliferation and differentiation of neural stem cells in intact and injured mouse spinal cord. *Dev Neurobiol* 75, 495-504 (2014).
12. Murao N., Matsuda T., Noguchi H., Koseki H., Namihira M. & \*Nakashima K. Characterization of Np95 expression in mouse brain from embryo to adult: a novel marker for proliferating neural stem/precursor cells. *Neurogenesis* 1, 1-11 (2014).
13. Guo W., Tsujimura K., Otsuka I.M., Irie K., \*Igarashi K., \*Nakashima K. & \*Zhao X. VPA Alleviates Neurological Deficits and Restores Gene Expression in a Mouse Model of Rett Syndrome. *PLoS One* 9, e100215 (2014).
14. Uesaka M., Nishimura O., Go Y., Nakashima K., Agata K. & +Imamura T. Bidirectional promoters are the major source of gene activation-associated non-coding RNAs in mammals. *BMC genomics* 15, 35 (2014).
15. Almuriekhi, M.#, Shintani, T.#, Fahiminiya, S.#, Fujikawa, A., Kuboyama, K., Takeuchi, Y., Nawaz, Z., Nadaf, J., Kamel, H., Kitam, A.K., Samiha, Z., Mahmoud, L., Ben-Omran, T., Majewski, J. & Noda, M. Loss of Function Mutation in APC2 Causes Sotos Syndrome Features. *Cell Reports* 10, 1585–1598 (2015). #Co-first authors
16. \*Mandai, K., Reimert, D.V., & \*Ginty, D.D. Linx mediates inter-axonal interactions and formation of the internal capsule. *Neuron* 83(1), 93-103 (2014).
17. \*Ono K., Clavairoly A., Nomura T., Gotoh H., Uno A., Armant O., Takebayashi H., Zhang Q., Shimamura K., Itohara S., Parras C.M., Ikenaka, K. (2014) Development of the prethalamus is crucial for thalamocortical projection formation and is regulated by Olig2. *Development*, 141: 2075-2084 (2014)

#### A03 項目

##### 計画研究

1. Hayashi, Y., Nabeshima, Y., Kobayashi, K., Miyakawa, T., Tanda, K., Takao, K., Suzuki, H., Esumi, E., Noguchi, S., Matsuda, Y., Sasaoka, T., Noda, T., Miyazaki, J., Mishina, M., Funabiki, K. and Nabeshima, Y. Enhanced stability of hippocampal place representation caused by reduced magnesium block of NMDA receptors in the dentate gyrus. *Mol. Brain* 7, 44 (2014). doi: 10.1186/1756-6606-7-44
2. Harayama, T., Eto, M., Shindou, H., Kita, Y., Otshubo, E., Hishikawa, D., Ishii, S., Sakimura, K., Mishina, M. and

- Shimizu, T. Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo. *Cell Metab.* 20, 295-305 (2014).
3. Yamasaki, M., Okada, R., Takasaki, C., Toki, S., Natsume, R., Sakimura, K., Mishina, M., Shirakawa, T. and Watanabe, M. Opposing role of NMDA receptor GluN2B and GluN2D in somatosensory development and maturation. *J. Neurosci.* 34, 11534-11548 (2014).
  4. Marquardt, K., Saha, M., Mishina, M., Young, J. W. and Brigman J. L. Loss of GluN2A-containing NMDA receptors impairs extra-dimensional set-shifting. *Genes Brain Behav.* 13, 611-617 (2014).
  5. Yasumura, M., Yoshida, T., Yamazaki, M., Abe, M., Natsume, R., Kanno, K., Uemura, T., Takao, K., Sakimura, K., Kikusui, T., Miyakawa, T. and \*Mishina, M. IL1RAPL1 knockout mice show spine density decrease, learning deficiency, hyperactivity and reduced anxiety-like behaviours. *Scientific Reports* 4, 6613 (2014). doi: 10.1038/srep06613
  6. Daut, R. A., Busch, E. F., Ihne, J., Fisher, D., Mishina, M., Grant, S., Camp, M. and Holmes, A. Tolerance to ethanol intoxication after chronic ethanol: role of GluN2A and PSD-95. *Addict. Biol.* 20, 259-262 (2015).
  7. von Engelhardt, J., Bocklisch, C., Tönges, L., Herb, A., Mishina, M. and Monyer, H. GluN2D-containing NMDA receptors mediate synaptic currents in hippocampal interneurons and pyramidal cells in juvenile mice. *Front. Cell. Neurosci.* 9, 96 (2015). doi: 10.3389/fncel.2015.00095
  8. Kiselycznyk, C., Jury, N. J., Halladay, L. R., Nakazawa, K., Mishina, M., Sprengel, R., Grant, S. G., Svenningsson, P. and Holmes, A. NMDA receptor subunits and associated signaling molecules mediating antidepressant-related effects of NMDA-GluN2B antagonism. *Behav. Brain Res.* 287, 89-95 (2015).
  9. Yamagata, A., Yoshida, T., Sato, Y., Goto-Ito, S., Uemura, T., Maeda, A., Shiroshima, T., Iwasawa-Okamoto, S., Mori, H., Mishina, M. and Fukui, S. Mechanisms of splicing-dependent trans-synaptic adhesion by PTPδ–IL1RAPL1/IL-1RAcP for synaptic differentiation. *Nature Communications* 6, 6926 (2015). doi: 10.1038/ncomms7926
  10. Yoshinari, Y., Mori, S., Igarashi, R., Sugi, T., Yokota, H., Ikeda, K., Sumiya, H., Mori, I., Tochio, H., Harada, Y. & Shirakawa, M. Optically Detected Magnetic Resonance of Nanodiamonds In Vivo; Implementation of Selective Imaging and Fast Sampling. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 15, 1014-21 (2015).
  11. Watakabe, A., Takaji, M., Kato, S., Kobayashi, K., Mizukami, H., Ozawa, K., Ohsawa, S., Matsui, R., Watanabe, D., & Yamamori, T.: Simultaneous visualization of extrinsic and intrinsic axon collaterals in Golgi-like detail for mouse corticothalamic and corticocortical cells: a double viral infection method. *Front. Neural Circuits.*, eCollection 8:110 (2014) (on line)
  12. Watakabe, A., Ohtsuka, M., Kinoshita, M., Takaji, M., Isa, K., Mizukami, H., Ozawa, K., Isa, T., & Yamamori, T.: Comparative analyses of adeno-associated viral vector serotypes 1, 2, 5, 8 and 9 in marmoset, mouse and macaque cerebral cortex. *Neurosci. Res.*, 93:144-157 (2014)
  13. Nakamura, T., Sato, A., Kitsukawa, T., Momiyama, T., \*Yamamori, T., & \*Sasaoka, T: Distinct motor impairments of dopamine D1 and D2 receptor knockout mice revealed by three types of motor behavior. *Front. Integr. Neurosci.*, eCollection 8:56 (2014) (on line)
  14. Watakabe, A., Ohsawa, S., Ichinohe, N., Rockland, K.S., & Yamamori, T.: Characterization of claustral neurons by comparative gene expression profiling and dye-injection analyses. *Front. Syst. Neurosci.*, eCollection 8:98 (2014) (on line)
  15. Shukla R, Watakabe A, \*Yamamori, T. mRNA expression profile of serotonin receptor subtypes and distribution of serotonergic terminations in marmoset brain. *Front Neural Circuits.*, eCollection 8:52 (2014) (on line)

#### 公募研究

1. Ueda, S., Niwa, M., Hioki, H., Sohn, J., Kaneko, T., Sawa, A., & \*Sakurai, T. Sequence of molecular events during maturation of developing mouse prefrontal cortex. *Mol. Neuropsychiatry* in press.
2. \*Ito, T., Hioki, H., Sohn, J., Okamoto, S., Kaneko, T., Iino, S., & Oliver, DL. Convergence of Lemniscal and Local Excitatory Inputs on Large GABAergic Tectothalamic Neurons. *J. Comp. Neurol.* in press.
3. Nakamura, H., \*Hioki, H., Furuta, T., & Kaneko, T. Different Cortical Projections from Three Subdivisions of the Rat Lateral Posterior Thalamic Nucleus: A Single Neuron Tracing Study with Viral Vectors. *Eur. J. Neurosci.* 41, 1294-1310 (2015)
4. Suzuki, Y., Kiyokage, E., Sohn, J., Hioki, H., & \*Toida, K. Structural basis for serotonergic regulation of neural circuits in the mouse olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 523, 262-80 (2015).
5. Kumar, S., Zimmermann, K., Hioki, H., Pfeifer, A., & \*Baader, SL. Efficient and graded gene expression in glia and neurons of primary cerebellar cultures transduced by lentiviral vectors. *Histochem. Cell Biol.* 143, 109-21 (2015).
6. Kuramoto, E., Ohno, S., Furuta, T., Unzai, T., Tanaka, Y.R., Hioki, H. & \*Kaneko, T. Ventral Medial Nucleus Neurons Send Thalamocortical Afferents More Widely and More Preferentially to Layer 1 than Neurons of the Ventral Anterior-Ventral Lateral Nuclear Complex in the Rat. *Cereb. Cortex* 25, 221-35 (2015).
7. Ebina, T., Sohya, K., Imayoshi, I., Yin, S.T., Kimura, R., Yanagawa, Y., Kameda, H., Hioki, H., Kaneko, T., & \*Tsumoto, T. 3D Clustering of GABAergic Neurons Enhances Inhibitory Actions on Excitatory Neurons in the Mouse Visual Cortex. *Cell Rep.* 9, 1896-907 (2014).
8. Kataoka, N., Hioki, H., Kaneko, T., & \*Nakamura, K. Psychological Stress Activates a Dorsomedial

- Hypothalamus-Medullary Raphe Circuit Driving Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Hyperthermia. *Cell Metab.* 20, 346-58 (2014).
9. Sohn, J., Hioki, H., Okamoto, S., & \*Kaneko, T. Preprodynorphin-expressing neurons constitute a large subgroup of somatostatin-expressing GABAergic interneurons in the mouse neocortex. *J. Comp. Neurol.* 522, 1506-26 (2014).
10. Mizunuma, M., Norimoto, H., Tao, K., Egawa, T., Hanaoka, K., Sakaguchi, T., Hioki, H., Kaneko, T., Yamaguchi, S., Nagano, T., Matsuki, N., & \*Ikegaya, Y. Unbalanced excitability underlies offline reactivation of behaviorally activated neurons. *Nat. Neurosci.* 17, 503-5 (2014).
11. Aguilar, L., Katada, S., Orozco, R. & Sassone-Corsi, P. NAD(+)-SIRT1 control of H3K4 trimethylation through circadian deacetylation of MLL1. *Nature Struct Mol Biol* 22, 312-318 (2015)
12. Kawata, S., Miyazaki, T., Yamazaki, M., Mikuni, T., Yamasaki, M., Hashimoto, K., Watanabe, M., Sakimura, K., & \*Kano, M. Global scaling down of excitatory postsynaptic responses in cerebellar Purkinje cells impairs developmental synapse elimination. *Cell rep.* 8, 1119-1129 (2014).
13. \*Muguruma, K., Nishiyama, A., Kawakami, H., Hashimoto, K. & Sasai, Y. Self-organization of polarized cerebellar tissue in 3D culture of human pluripotent stem cells. *Cell Rep.* 10, 537-550 (2014).
14. Piochon, C., Kloth, AD., Grasselli, G., Titley, HK., Nakayama, H., Hashimoto, K., Wan, V., Simmons, DH., Eissa, T., Nakatani, J., Cherskov, A., Miyazaki, T., Watanabe, M., Takumi, T., Kano, M., Wang, SS. & \*Hansel, C. Cerebellar plasticity and motor learning deficits in a copy-number variation mouse model of autism. *Nat. Commun.* 5, 5586. (2014)
15. Ueta, Y., Otsuka, T., Morishima, M., Ushimaru, M., & \*Kawaguchi, Y. Multiple layer 5 pyramidal cell subtypes relay cortical feedback from secondary to primary motor areas in rats. *Cereb Cortex* 24, 2362-2376 (2014).
16. Hirota, Y., Kubo, K., Katayama, K., Honda, T., Fujino, T., Yamamoto, T., & \*Nakajima, K. Reelin receptors ApoER2 and VLDLR are expressed in distinct spatio-temporal patterns in developing mouse cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.* 523, 463-478 (2015).
17. #Ishii, K., #Nagai, T., #Hirota, Y., Noda, M., Nabeshima, T., Yamada, K., Kubo, K., & \*Nakajima, K. Reelin has a preventive effect on phencyclidine-induced cognitive and sensory-motor gating deficits. *Neurosci. Res.* 96, 30-36 (2015) #equal contribution.

## 2、書籍

第1回領域国際シンポジウムの講演者により *Cortical Development* (Eds, Kageyama, R & Yamamori, T) を Springer (Tokyo, Heidelberg, New York, Dordrecht, London, 2013)より刊行した。

## 3、ホームページ

領域ホームページ<<http://www.md.tsukuba.ac.jp/neocortex>>を立ち上げ常時更新した。

## 4、国際シンポジウム

1. 第2回領域国際シンポジウム 平成25年11月22日：岡崎カンファレンスセンター(OCC)
2. 第36回日本神経科学大会サテライトシンポジウム “Molecular and cellular mechanisms of brain development and evolution” 平成25年6月19日：京都府立医大
3. 3領域合同(飯野・能瀬・山森領域)国際シンポジウム 平成24年11月27日～28日：東京学大
4. 第35回日本神経科学大会 共催シンポジウム「神経幹細胞の多様性形成機構」平成24年9月18日～21日：名古屋国際会議場
5. 第1回領域国際シンポジウム “Neocortical Organization” 平成24年3月10日～13日：岡崎(OCC)

## 5、アウトリーチ

新学術領域3領域(山森・能瀬・岡澤領域)合同一般公開シンポジウム(平成26年12月13日：東京ガーデンパレス)

後藤由季子：脳を創る細胞の振舞い、GCOE公開講座、東京、2012.1.21.

瀬名秀明、大隅典子、荒俣宏：100年後の夢を語る、未来をつくる、日立芸術フォーラム2010、東京、2010.7.23.

大隅典子：脳が生まれ、育っていく仕組み、東北大学脳科学センター公開講演会 “脳を科学するー脳の分子から精神現象の理解まで”、仙台、2010.11.27.

大隅典子、本江正茂：再生をめぐる生命科学と、デザインの立場からー大震災を越えて、文部科学省 情報ひろば 『サイエンスカフェ』、東京、2011.5.27.

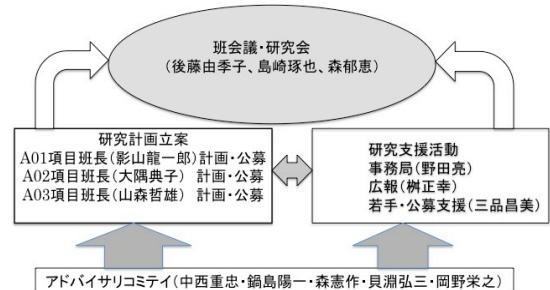


## 7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

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、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、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。

### 【研究組織の基本的構成】

本研究領域では、神経幹細胞と神経細胞の多様性形成の機構解明を研究目的として設定している。その為、A01～A03の3つの研究項目を設置した。各研究項目は、計画研究をコアに公募研究を加えて研究の遂行にあたるが、これらの研究項目間の情報交換と研究協力・共同研究を円滑に遂行する為、研究項目毎に班長を置いた。研究支援班とともに、領域の研究と総括班の活動に対して、アドバイサリ委員会を設置し、より広い視点からの研究と領域の運営への評価と提言を受けた（班会議、国際シンポジウムと連動して）。



### 【総括班構成員の役割】

研究代表者	山森哲雄	総括班と領域の統括、
A03 項目班長		
研究分担者	影山龍一郎	A01 項目班長
研究分担者	大隅典子	A02 項目班長
研究分担者	野田亮	研究支援活動のとりまとめ
研究分担者	後藤由季子	班会議担当
研究分担者	島崎琢也	班会議担当
研究分担者	森郁恵	班会議担当
研究分担者	榎正幸	広報 (HP) 担当
研究分担者	三品昌美	若手・公募支援担当
研究協力者	中西重忠(相沢慎一に交代)・鍋島陽一・森憲作・貝淵弘三(狩野方伸に交代)・岡野栄之	

アドバイサリ委員会

### 【総括班の活動内容】

研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図る為、以下の活動を行った。

1、領域班会議：計画班員と公募班員が全員参加班会議を毎年開催し、研究の成果発表と研究情報の交換を行い、研究者相互のコミュニケーションを定期的に行った。

2、国際シンポジウム：領域の成果と情報交換を国際的に行う為、領域期間中に2回の（平成22年、25年）の領域主催の国際シンポジウムを開催した（計画班員と公募班員が参加し、口演かポスター発表を行った）。第一回国際シンポジウムについては、影山・山森編でシンポジウム参加者による、講演集「Cortical development: Neural Diversity and Neocortical Organization」をSpringer社より出版した。

3、共同研究のマネジメント：班員間の研究協力を具体的に推進し、共同研究をベースとした技術支援を進める為、「光操作技術支援講演会」を開催した（平成24年6月7日、基礎生物学研究所）。

4、HP等による広報・ニュース活動：本研究領域は、A01項目からA03項目までの広い領域をカバーするので、相互の情報交換が新しい発想を生み、共同研究を進める上で、非常に重要である。その為、班員間の密接な情報交換と外部への情報発信の場として、HPを立ち上げ、定期的に更新して情報の発信を行った。又、定期ニュースを刊行して、400人以上の神経科学関係者に直接配送し、会員相互の情報交換と領域外への情報発信を行った。

5、総括班の運営体制：総括班員を中心に、以上の領域の運営のマネジメントを円滑に且つ効率的に行うよう努力した。また、定例総括班会議を班会議や国際シンポジウムと連動して行い、領域の全般的な問題点や重点的な支援策を議論し、必要な事項をできるだけ迅速に実行に移すよう努力した。

6、研究組織内（連携研究を含む）の連携

(1)マウスラインの供給について：影山からNestin-CreERT2 mice（後藤、大隅、野田、松崎）、Nestin-Cre mice（後藤、松崎、榎）の供給を行った。

## (2) 領域内共同研究

影山・野田： Nestin-Cre マウスの供給、マウス胎児エレクトロポレーション技術の指導

野田・山森： 大脳皮質層特異的各種 ISH プローブの供給

花嶋・野田： Foxg1-Cre マウスの供給、Fezf2 抗体の供給

野田・服部光治： 大脳皮質層特異的分子に対する抗体供与および抗体情報の提供

野田・川口・日置： 大脳組織所見に関するコンサルテーション（野田に対して）

日置・山森： 情報交換、ベクターの提供と指導（日置から）

## 7、新学術領域内の研究交流

新学術領域内の合同会議を以下のように開催した。その際、公募班員が他領域の研究者と交流できる機会を持つ事が出来るように、スピーカーとしても積極的に講演を行った。

### (1) 新学術領域研究3領域合同シンポジウム

「神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学」

(代表：飯野雄一：<http://www.molecular-ethology.jp/>)

「メゾスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」

(代表：能瀬聡直：<http://www.meso-neurocircuitry.jp/index.html>)

「神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築」

(代表：山森哲雄)

日時：平成24年11月27日（火）～28日（水） 場所：東京大学小柴 ホール

### (2)、山森・門松・宮田3領域合同シンポジウム

「糖鎖・細胞動態・皮質構築」

日時：平成25年9月1日（日） 場所：名古屋国際会議場 レセプションホール第1室

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

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。

領域期間中に於ける総括班の活動状況は、前項「7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況」に記載した通りであるが、領域研究のメリットを出来るだけ引き出せるよう多角的で重層的に研究情報を国際レベルで交流できるよう努力した。

この為の、総括班の主な経費は、

- 1、国際シンポジウムを開催した年度は、参加した外国人講演者の旅費を一部総括班経費から負担した。
- 2、領域活動を分かり易く紹介する為に、神経科学者 400 名以上を対象に年度当たり 1～2 回領域ニューズレターを発行した。
- 3、班員の班会議への参加は、基本的には、各班員の研究費からお願いしていたが、総括班経費に余裕のある年度は、各研究計画からの若手研究者の参加を期待して、総括班経費からもサポートした（平成 23 年度）。
- 4、班の運営や問題について議論する為に、総括班会議を班会議や国際シンポジウムと連動して行ってきた。この際の評価委員の旅費を負担した。
- 5、技術講演会の講師の旅費を負担した。
- 6、会場費は、出来るだけ抑えるように、大学や共同利用機関の施設を利用した。

当領域は、研究費を出来るだけ計画研究（9 件）や公募研究（延べ 48 件）の実質的な研究経費に充当するという方針で運営し、その為敢えて、研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用等の予算は計上しなかった。その代わりに、領域初年度（平成 22 年度）は、計画班員の希望を募って、一定の機器予算を配分した。

実験資料・資材の提供という点では、計画班員影山の尽力により、領域内に多くの有用な遺伝子改変マウスラインの提供を行った（前項 6 に記載）。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	共焦点レーザー顕微鏡	カールツアイスマイクロイメージング(株) 2Ch URGB	1	21,000,000	21,000,000	慶応義塾大学
	ルミノイメーリアライザー	GEヘルスケア社・LAS4000 Mini	1	5,346,961	5,346,961	東京大学
	解析ワークステーション	IMARIS AutoAligner	1	2,865,240	2,865,240	筑波大学
2 3	超低温フリーザー	MDF-U500VX-P・パナソニックヘルスケア社・	1	2,905,938	2,905,938	立命館大学
	超低温冷凍庫)	MDF-U500UV・パナソニックヘルスケア社)	1	2,016,000	2,016,000	筑波大学
	ソフトウェア拡張モジュール	AutoNeuron, NL-25a	1	992,512	992,512	基礎生物学研究所
2 4	標準型クリーンブース	日本エアーテック・	1	4,416,720	4,416,720	立命館大学
	クリーンスタット	HCB02-353624T6	1	3,885,892	3,885,892	筑波大学
	動物超音波測定解析再生システム	AviSoft社 CM16/CMPA	1	2,462,250	2,462,250	東北大学
	画像解析ソフトウェア	MetaMorph	1	2,787,750	2,787,750	京都大学
2 5	スーパーエレクター	NEPA21TypeII	1	2,343,600	2,343,600	慶応義塾大学
	純水製造装置一式)	Mili-Q(ミリポア社)	1	976,384	976,384	筑波大学
2 6	高速冷却遠心機	MX-307 (トミー)	1式	1,053,864	1,053,864	立命館大学
	顕微鏡制御ワークステーション	LSM510 交換費用	1式	972,000	972,000	筑波大学
	純粋製造装置	Elix Essential UV5 (ミリポア社)	1	672,840	672,840	筑波大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成 22 年度】

・旅費  
学会参加費（日本分子生物学会）313,920 円 表示の国内学会で計画研究の発表をし討論、情報交換を行う  
国外学会（Cold Spring Harbor Meeting, 米国）242,209 円 表示の国外学会で研究発表と討論、情報交換を行う  
・人件費・謝金  
実験補助員（8 ヶ月 4 名）7,283,360 円 計画研究遂行に必要な実験補助員の雇用  
・その他  
動物実験施設使用料 5,616,564 円 計画研究遂行に必要な動物実験施設使用料  
動物センター利用料 4,805,449 円 計画研究遂行に必要な動物飼育経費  
領域ニュースレター作成・発送 348,361 円 郵送で発送する領域ニュースを作成する費用

【平成 23 年度】

・旅費  
領域班会議 1,452,800 円 領域班会議への旅費を総括班からサポート  
国外学会参加費（The Biology of Cancer: Microenvironment, Metastasis & Therapeutics, 米国）474,740 円 表示の国外学会で研究発表と討論、情報交換を行う  
国外学会参加費（international C.elegance Meeting）336,131 円 表示の国外学会で研究発表と討論、情報交換を行う  
・人件費・謝金  
実験補助員（12 ヶ月 5 名）17,945,690 円 計画研究遂行に必要な実験補助員の雇用  
実験補助員謝金（6 ヶ月）2,077,816 円 計画研究遂行に必要な実験補助員の雇用  
学会参加費（日本分子生物学会）180,600 円 表示の国内学会で計画研究の発表をし討論、情報交換を行う  
・その他  
動物センター利用料 6,952,534 円 計画研究に必要な動物飼育経費  
動物実験施設使用料 2,874,212 円 計画研究遂行に必要な動物実験施設使用料  
領域ニュースレター作成費 158,243 円 領域ニュースレター作成費用

【平成 24 年度】

・旅費  
領域国際シンポジウム旅費（東大小柴ホール）1,155,779 円 領域国際会議参加外国人旅費  
海外シンポジウム派遣（Cold Spring Harbor, EMBL conference, East Asia Worm Meeting）1,518,280 円 表示の海外のシンポジウムに参加し、計画研究の発表と情報交換を行う。  
・人件費・謝金  
実験補助員（12 ヶ月 5 名）17,939,735 円 計画研究遂行に必要な実験補助員の雇用  
研究員（1 名、12 ヶ月）6,259,843 円 計画研究遂行に必要な研究員を雇用（以下、同じ）  
研究員（2 名、延べ 2 ヶ月）4,595,766 円 計画研究遂行に必要な研究員を雇用  
研究員（6 ヶ月）2,447,934 円 計画研究遂行に必要な研究員を雇用  
・その他  
動物センター利用料 6,656,423 円 計画研究遂行に必要な動物飼育経費  
動物実験施設使用料 4,538,996 円 計画研究遂行に必要な動物実験施設使用料  
領域ニュースレター作成費 341,855 円 領域ニュース作成費用

【平成 25 年度】

・旅費  
海外シンポジウム派遣（Godon Research Conference, イタリア）646,908 円 表示の海外のシンポジウムに参加し、計画研究の発表と情報交換を行う  
領域国際シンポジウム旅費 470,137 円 領域国際会議参加の外国人旅費  
領域総括班会議旅費 120,360 円 総括班会議を開催し評価委員の参加をサポート  
・人件費・謝金  
実験補助員（12 ヶ月 5 名）17,244,520 円 計画研究遂行に必要な実験補助員の雇用  
研究員（2 名 x12 ヶ月）9,209,776 円 計画研究遂行に必要な研究員を雇用  
研究員（12 ヶ月）6,311,273 円 計画研究遂行に必要な研究員を雇用  
研究員（12 ヶ月）5,227,235 円 計画研究遂行に必要な研究員を雇用  
実験補助派遣職員（12 ヶ月）3,656,520 円 計画研究遂行に必要な派遣職員を雇用  
・その他  
動物センター利用料 4,327,652 円 計画研究遂行に必要な動物飼育経費  
動物実験施設使用料 4,213,448 円 計画研究遂行に必要な動物実験施設使用料

ニュースレター作成費 766,233 円 領域ニュース作成費用（当該年度は、2回発行）

【平成 26 年度】

・旅費  
・人件費・謝金  
実験補助員（12ヶ月 5名）17,787,140 円 計画研究遂行に必要な実験補助員の雇用  
研究員（2名 x12ヶ月） 9,368,512 円 計画研究遂行に必要な実験補助員の雇用  
研究員（12ヶ月） 6,319,252 円  
研究員（12ヶ月） 5,253,830 円  
実験職員補助派遣職員（12ヶ月） 4,502,719 円  
・その他  
動物実験施設使用料 3,964,688 円 計画研究遂行に必要な動物実験施設使用料  
動物センター利用料 3,825,953 円 計画研究に必要な動物飼育経費  
領域ニュースレター作成費 330,620 円 領域ニュース作成費用  
ホームページ追加更新 84,240 円 ホームページの更新

（3）最終年度（平成 26 年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

1、課題番号：22123009 研究課題名：領野・層発現分子の機能的意義の解明（代表：山森哲雄）  
繰越額：300,000 円

運動を長期に亘って行った場合に、最初期遺伝子の発現が 24 時間後も、持続的に継続するという予期せぬ結果が得られた。この効果を再度確認する為、長期に亘る行動実験が必要となり 3ヶ月の繰り越し延長が必要となった。

2、課題番号：22123001 研究課題名：神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築（総括班代表：山森哲雄）  
繰越額：1,979,040 円

領域の研究評価を行うにあたり当初予定していた海外からの研究協力予定者が急遽来日できなくなった為、再度日程調整をする必要が出来た為、繰り越しを行った。

3、課題番号：22123003 研究課題名：胎生期大脳新皮質神経幹細胞による多様な細胞の産生機構の解析（代表：後藤由季子）繰越額：10,000,000 円

H26.12に発生早期増殖期の神経幹細胞と発生中期ニューロン分化期神経幹細胞との比較を RT-PCR, Chip 実験で行ったところ、HMGA タンパク質群が発生早期から中期への転換に重要である可能性が明らかとなった。研究遂行上この作用の本質を見極めることが不可欠であることから、再度実験を行う必要が生じた。」

## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

脊椎動物の進化において、哺乳類までは、大脳皮質は、補助的な役割しか果たさず、中脳、線条体がそれぞれ独立した情報処理を行っているが、哺乳類においては、大脳新皮質は、感覚情報を受け入れ、それを動物個体にとって、意味のある情報に変換し、運動野-脊髄経路或は皮質からの遠心性投射を介して、行動や抹消神経制御へと変換する情報応答の中央指令棟となっている。大脳新皮質は、前世紀初頭のCajal, Vogt, Brodmann以来、神経科学研究の中心的位置を占めてきた。しかし、近年、神経細胞のシナプス機構を中心とした分子細胞レベルでの要素的研究が急速に展開すると共に、大脳皮質全体を対象とした研究は、相対的に遅れてきたと言える。これを反映して、これまでの特定領域や新学術領域等の大型のグループ研究で大脳皮質を正面から掲げた領域は、こうした制度発足以来無かった。一方、日本では、霊長類を中心としたシステム神経科学の分野では、国際的にも最先端の優れた研究が行われてきた。当領域は、こうした、システム研究と分子細胞レベルでの神経科学研究のギャップを分子細胞生物学の立場から埋めることを目的として、平成22年に発足した。

大脳新皮質は、6層からなる垂直構造(z軸)を持つ広い2次元のシート(x, y軸)が折り畳まれているような構造を持っている。ヒトにおいては、少なくとも150億の神経細胞とその10倍以上のグリア細胞が存在し、それらが、大脳皮質領野と呼ばれる大脳皮質内の左サブ領域に特異的な神経結合を持って配置されている。これらの構造は、当然の事ながら、教師がいる訳ではなく、自己組織化によって形成される。大脳新皮質の層構造(z軸)は、神経幹細胞の時系列分化によって深層(5, 6層)から上層へと順次形成され、最初にできた神経細胞が第6層を形成し、後からできた細胞が順次それを乗り越え、最終的な層構造6→5→4→3→2→1層が形成されることである。従って、大脳新皮質形成に於ける最も基本的な要素は、この層形成の時系列制御機構の解明である。何故なら、その機構解明によって、之まで良く理解されていなかった神経細胞多様性の時空間制御の様式が初めて論理的に理解できるからである。本領域活動期間中(平成22-26年度)、影山は、大脳皮質幹細胞維持のkey(鍵)転写遺伝子であるHes-1が2時間の発現振動(オシレーション)を発見し、この振動が他のプロニューラル遺伝子の振動と共役して、先述したクロマチン制御因子(後藤)やCOUP-TFI/II, Micro RNA(島崎)の発現を制御することにより、神経幹細胞の時期特異的な分化を制御している可能性が実験的に示された。こうした時系列制御機構の解明は、国際的にもImpactが大きく、当領域の誇るべき学問的成果である。

他の計画研究も、先述したように神経投射と移動の制御機構、大脳と小脳特異的なシナプス形成の機構の発見、領野特異的な発現遺伝子の発見と機能やメチル化による発現制御、線虫を用いた行動可塑性の分子細胞レベルでの解明等それぞれ、国際的にも独自で、高い水準の研究を行った。公募研究も高い水準で行われた。領域主催で開催したこの分野を代表する研究者を招待した2度の国際会議では、大脳新皮質構築研究で、これだけの質と量を擁した研究組織は、他にはないと高い評価を得た。その証左として、第1回領域国際会議に参加した外国人講演者と計画班員が中心となってSpringer社から「Cortical Development: Neural Diversity and Neocortical Organization」を出版した。

当領域研究の成果を他の新学術研究領域の成果と共有し、また他の新学術領域の成果を学び、発信する為に、他の新学術研究領域との合同シンポジウム(2回)や合同公開講演会(1回)を積極的に行ってきた。ホームページを適宜更新するとともに、各計画班員の研究やシンポジウム・班会議・技術支援講演会について分かり易く記載したNews Letterを400名を超える神経科学研究者を対象に毎号、直接郵送し研究成果の波及に努めた。

## 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

計画研究は、国際的にも定評のある研究者が中心であるが、COUP-TFI/II の神経・グリア分化制御に優れた成果のあった島崎琢也慶応大学講師（現准教授）に計画研究代表として参加いただいた。同氏は、領域期間中順調に研究を発展させ、microRNA (miR-17/106)が COUP-TFI/II の抑制的制御下にあり、それが、p38 を抑制的に制御することにより、神経・グリア分化を制御していることを明らかにした。

公募研究者には、既に、国際的にも定評のある貝淵弘三（名大）、村上富士夫（大阪大）にも参加いただいたが、主として、若手教授、准教授・助教、研究員が中心であり、領域としては、国際シンポジウム、新学術研究合同シンポジウム等で、公募班員の中から、講演者を積極的に選び、研究交流の機会を提供するよう努力した。その結果、上記各項目に記載した公募班員による成果があがった。

若手研究者のキャリアパスの問題は、日本の科学技術政策に於ける大きな問題である。一領域の努力だけでは、如何ともしがたい問題もあるが、しかし、領域の上記のような努力の結果、若手班員のプロモーションと成長に一定の貢献をしたと考える。



## 11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

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。

総括班評価者全員から、以下の評価コメントをいただいた（順不同）。

### 評価委員 1

大脳新皮質の構築を明らかにすることは 生物学の中心課題の一つであるが、幹細胞の増殖・分化から回路形成、機能発現にわたって、本領域研究は我が国での研究展開に十二分な役割を担った。研究成果良好で、領域内の交流も活発であった。より大脳皮質構築にフォーカスし、より若手研究者が中核を担い、更なる光学的技術の革新を得て、新たな領域研究へと発展する事を期待する。

神経幹細胞の増殖、分化、細胞移動、大脳新皮質の層構造の構築、特異的領野の形成に至る過程の全体像の解明を目指して、それぞれの領域を代表する研究者によって本新学術領域が形成された。計画班員、及び公募班員の構成は上記目的達成に相応しい構成となっており、参加者はそれぞれ重要な知見を見だし、論文として発表しており、本領域形成の基本的な目標は達成された。多くの若い公募班員が参加しており、次の中核を担う研究者として我が国の神経科学を牽引して欲しい。

### 評価委員 2

それぞれの参加メンバーは、解析してきたシステム、分子等の研究を飛躍的に発展させ、優れた成果に結び付けている点は高く評価する。一方、これらの成果は個別研究でも達成できた可能性があり、本新学術領域を組織したことにより「全く異なる発想、アイデアが生まれ、それが成果として結実した」かどうかを真剣に検証し、今後の研究展開のあり方に反映させ、領域全体の発展に活かして欲しい。

遺伝子操作技術、センサー技術、データ統合処理技術、ヒトを含めた画像解析技術等、近年の神経科学領域の技術革新、発展は目覚ましく、しかも、これらの技術を縦横に組み合わせて研究を展開しなければならない状況となっている。本領域ではオプトジェネシスについては研究領域内に支援班を構築し、普及に貢献したと判断する。一方、全体からすると一領域でカバーできる部分は限られており、今回の本領域の取り組み、他の領域の取り組みを統合して、神経科学領域全体の技術革新、革新的技術の共有に結び付けるように努力して欲しい。

大脳の構築機構は、生命科学の興味深い課題であると同時に、神経疾患、精神疾患の解明と治療法の開発にとっても重要な研究対象である。神経疾患、精神疾患の克服は最重要課題の一つであることは議論の余地がなく、この点を十分に考慮しつつ、本領域の今後の発展を考察して欲しい。

### 評価委員 3

本新学術研究により、『Nature versus Nurture』という観点からの大脳皮質形成研究の我が国におけるコンソーシアムが見事に形成され、論文発表の成果も素晴らしいものがあり、本新学術研究は、当初の役割を果たしたものとと言えるだろう。また、「個別研究としては、非常に質の高い研究成果が生み出されているため、今後、領域代表者の強い指導力のもとで有機的共同研究や領域内での成果の共有等をさらに推進することで、大脳皮質の機能発現を統合的に理解するための鍵となる発見がなされることを期待する。」という中間評価のコメントについては、領域代表者の強いリーダーシップのもと、有機的共同研究や領域内での成果の共有等がさらに推進されており、コメントに十分に対応できたものと評価できる。大脳皮質構築を目指した本研究テーマは、基礎的な研究に focus しているというその性質上、実用面を重視した研究資金がなかなか獲得は難しい可能性があるため、新学術領域でサポートされたということは、非常に意義深いと考えられる。

### 評価委員 4

哺乳類（とくにヒト）の大脳皮質の働きを理解することは、人類共通の大きな目標である。本領域研究

は、その大脳新皮質の構築機構の解明を目指したユニークなものである。確かな領域運営と領域内外での活発な研究交流がなされており、領域全体として着実な成果を生み出している。また、個々の研究については、とりわけ顕著で重要な成果を生み出しているものがいくつも見られる。将来、本領域研究で推進されたこれらの研究がさらに発展し、大脳皮質の機能の理解と結びつくことを期待する。

#### 評価委員 5

我が国における分子発生神経科学の分野のレベルは概して高く、1990年代から世界レベルの多くの研究が行われてきた。本新学術領域研究に先立つ、特定領域研究「分子レベルからの脳機能構築機構の解明（平成16年～21年）」においては、本領域研究の計画班員の活躍が際立っており、主要な研究成果を挙げてきた。そのような背景のもとで、本新学術領域研究は、ヒトにおいて最も発達し、様々な脳高次機能を担う大脳新皮質の構築原理の解明を目指して、平成22年度に発足した。研究の対象を「大脳新皮質の構築」と明確に限定し、その発生・発達段階に応じて、A01：幹細胞からの多様な神経細胞産生、A02：細胞多様性と神経回路、A03：神経細胞多様性と神経コードという3つの研究項目に分けている。この領域設定と項目分けは極めて妥当であり、それまで独自に世界的な研究を展開してきた研究者を共通の目標の下に結集させ、活発な情報交換と連携の場を提供し、班員の研究が大きく進展することに役立った。この新学術領域研究発足時には、我が国において、多くの優秀な若手研究者がこの分野で育ってきており、それぞれ独立の時期を迎えていたが、そのような若手が独自の発想のもとに研究を進展し、PIとして独立することにも大いに貢献した。さらに、領域代表のリーダーシップのもとで複数の国際シンポジウムが開催され、Kriegstein 博士、Yuste 博士、Hensch 博士など、世界の代表的研究者が参加し、本領域研究の研究者に多くの刺激を与えるとともに、我が国の研究レベルの高さを国際的にアピールするよい機会となった。以上、当該研究分野の飛躍的推進と人材育成という点で、本新学術領域研究は十分な成果を挙げたと高く評価できる。

強いて課題を挙げるとすれば、本領域研究の班員のほとんどが分子細胞生物学を専門としており、オプトジェネティクスや種々の神経活動イメージング法などを取り入れた研究成果が少ない点である。この点は総括班も良く認識しており、これらの神経回路解析技術の講習会を領域主導で複数回開催した点は高く評価できるが、まだ具体的に十分な成果として結実するには至っていないようである。世界の神経科学の趨勢は、これらの技術を積極的に取り入れた神経回路の動作に関する洞察を含む研究である。本新学術領域研究の成果を発展させて新たな新学術領域研究を目指すのであれば、そのような神経回路の動作を視野に入れた研究が必要となるだろう。