

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

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：16H06480

研究課題名(和文) 振動遺伝子による時間制御機構

研究課題名(英文) Regulatory mechanism of developmental time by oscillator genes

研究代表者

影山 龍一郎(Kageyama, Ryoichiro)

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授

研究者番号：80224369

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 112,300,000円

研究成果の概要(和文)：神経幹細胞ではHes1やHes5が2～3時間周期で発現振動するが、そ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した。また、Hes1の発現振動が減弱すると小頭症になった。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。さらに、神経幹細胞や分節時計での安定な発現振動はNotchシグナルによって制御されることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発生過程の進行を制御する生物時計、いわゆる発生時計の実体は長らく不明であった。唯一の例外は、体節形成過程を制御する分節時計遺伝子Hes7である。神経発生過程では、神経幹細胞は決められたスケジュールに従って順番に深層ニューロン、浅層ニューロン、アストロサイトを産生する。本研究では、Hes7の相同遺伝子であるHes1やHes5がこの神経発生過程の進行を制御する発生時計であることを初めて明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Neural stem cells (NSCs) sequentially produce deep-layer neurons, superficial-layer neurons, and astrocytes by changing their differentiation competency. The exact mechanism of how the timing of these transitions is controlled remained to be analyzed. Here we found that Hes1 and Hes5 expression oscillates with a 2-3-hour periodicity in NSCs and that overexpression or inactivation of these genes accelerates or delays the transitions of NSC competency, respectively. Furthermore, dampened oscillations lead to microcephaly. We also found that stable oscillatory expression in NSCs and the segmentation clock depends on Notch signaling. These results suggest that the Notch-Hes1/Hes5 oscillators act as clock genes that regulate neural development.

研究分野：総合生物

キーワード：神経幹細胞 発現振動 Hes1 Hes5 Notch 光遺伝学 分節時計 Hes7

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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。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存在が想定されていたが、その実体はよくわかっていなかった。研究開始当時までに、分節時計遺伝子 *Hes7* と同じファミリーに属し、かつ神経幹細胞の維持に重要な役割を担う転写抑制因子 *Hes1* や *Hes5* がネガティブフィードバックを介して自律的に2~3時間周期で発現振動することから、*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が示唆されていた。

2. 研究の目的

神経発生過程において *Hes1* や *Hes5* が生物時計として機能する可能性を調べるために、この因子の発現を高レベルで持続させたり無くしたりしたときに神経発生過程にどのような影響が見られるのかを解析した。また、分節過程では時計遺伝子の発現は隣接細胞間で同位相の同期振動をするのに対して、神経発生過程では隣接細胞間で異なる位相の振動をしていた。細胞間の位相関係が乱れると振動が減弱することが数理モデルから示唆されていたので、細胞間の位相制御機構について解析した。さらに、神経発生過程における生物時計の理解を助けるために、そのモデルとなる分節時計の解析も並行して進めることにした。

3. 研究の方法

Hes1 や *Hes5* の発現振動の重要性を探るために、Dox 依存性に高レベルに持続発現するマウス、イントロンを除去して振動を減弱させたマウス、*Hes1* や *Hes5* を欠損したマウスの胎生期の脳を組織学的に解析した。また、細胞間の位相制御機構を明らかにするために、光遺伝学的手法を使って Delta-Notch シグナルが細胞間の位相変化に与える影響を解析した。さらに、神経発生過程の生物時計のモデルとなる分節時計の解析を進めるために、*in vitro* の分節時計誘導系や1細胞レベルの発現イメージング技術を開発し、細胞間の位相制御機構を調べた。

4. 研究成果

(1) *Hes5* の発現振動の意義

Hes5 を持続発現させるために Nestin プロモーター・エンハンサーによって神経幹細胞特異的に TetON を発現させ、TRE の下流に *Hes5* をつないだ(図 1A)。このマウスの 9.5 日胚からドキシサイクリンを投与したところ、神経幹細胞で *Hes5* を強制発現できた(図 1B)。

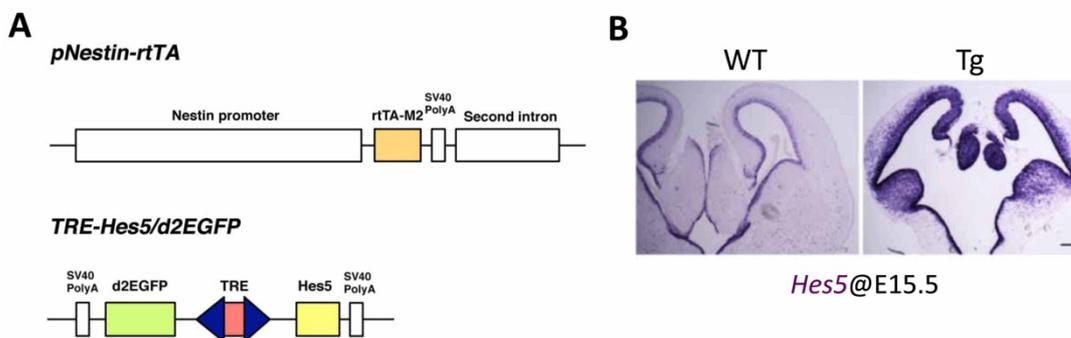


図 1: 神経幹細胞に *Hes5* を強制発現。(A) Nestin プロモーター・エンハンサーによって神経幹細胞特異的に TetON を発現させ、TRE の下流に *Hes5* をつないだ。(B) 9.5 日胚からドキシサイクリンを投与したところ、神経幹細胞で *Hes5* が強制発現できた。

この *Hes5* 強制発現マウスにおける深層ニューロン産生期から浅層ニューロン産生期への移行および浅層ニューロン産生期からグリア細胞産生期の移行のタイミングを調べたところ、いずれも加速化していた(図 2)。逆に、*Hes5* 欠損マウスを調べたところ、それぞれの移行が遅延化していた(図 3)。このことから、深層ニューロン、浅層ニューロン、グリア細胞産生期の正常なタイミングでの移行には *Hes5* の正常な発現パターンが必須であることが明らかになり、おそらく発現振動が重要であることが示唆された。同様の機能は、*Hes1* でも確認できた。

Hmga1 や *Hmga2* は、その発現が発生の進行とともに徐々に低下することによって神経幹細胞の分化能の移行のタイミングを制御することが報告されていた。そこで、*Hes5* によって *Hmga1* および *Hmga2* の発現が影響を受けるかどうか調べた。*Hmga1* や *Hmga2* の発現は、*Hes5* 強制発現マウスでは野生型に比べて低下し、*Hes5* 欠損マウスでは増加していた(図 4)。さらに、*Hmga1* および *Hmga2* のプロモーター解析を行ったところ、*Hes5* によって発現が抑制されることが分かった。したがって、*Hes1* や *Hes5* の発現振動によって *Hmga1* および *Hmga2* のプロモーターが徐々に抑制されて発現が低下していくと考えら

れた。以上の結果から、Hes1 や Hes5 が刻む2〜3時間周期の発現リズムが発生時計として機能すると結論付けられた。

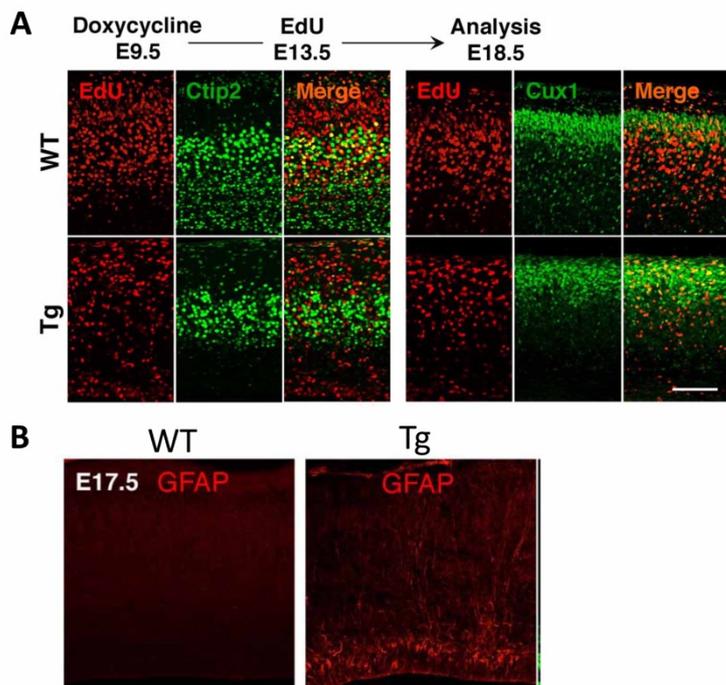


図2: Hes5 強制発現マウスにおける深層ニューロン産生期から浅層ニューロン産生期への移行および浅層ニューロン産生期からグリア細胞産生期の移行のタイミングの加速化。(A)13.5 日胚へのEdU投与実験。野生型では多くの深層ニューロン(Ctip2+)が産生されるが、Hes5 強制発現マウス(Tg)では浅層ニューロン(Cux1+)が産生されていた。(B)胎生17.5 日では、野生型マウスにはアストロサイト(GFAP+)はほとんど形成されていないが、Hes5 強制発現マウス(Tg)では多く分化している。

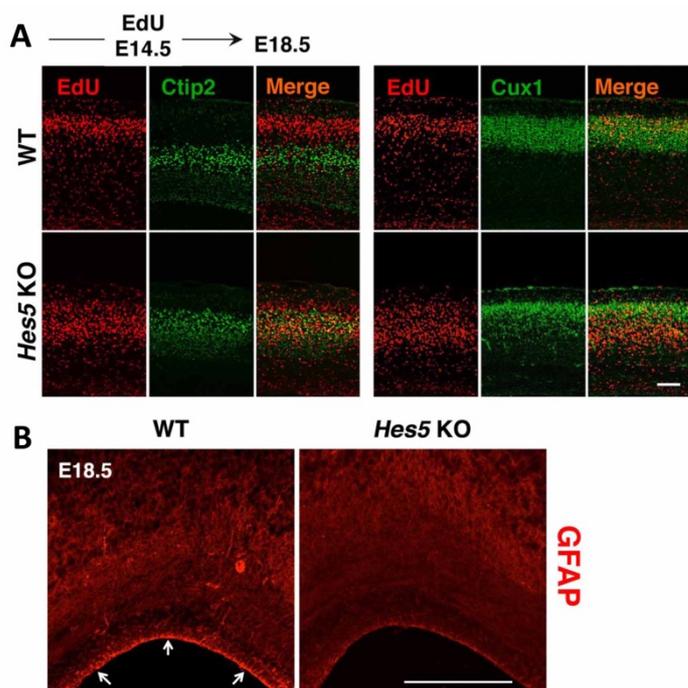


図3: Hes5 欠損マウスにおける深層ニューロン産生期から浅層ニューロン産生期への移行および浅層ニューロン産生期からグリア細胞産生期の移行のタイミングの遅延化。(A)14.5 日胚へのEdU投与実験。野生型では多くの浅層ニューロン(Cux1+)が産生されるが、Hes5 欠損(KO)マウスでは深層ニューロン(Ctip2+)が産生されていた。(B)胎生18.5 日では、野生型マウスにおいてアストロサイト(GFAP+)が分化を開始しているが(矢印)、Hes5 欠損(KO)マウスではまだ始まっていない。

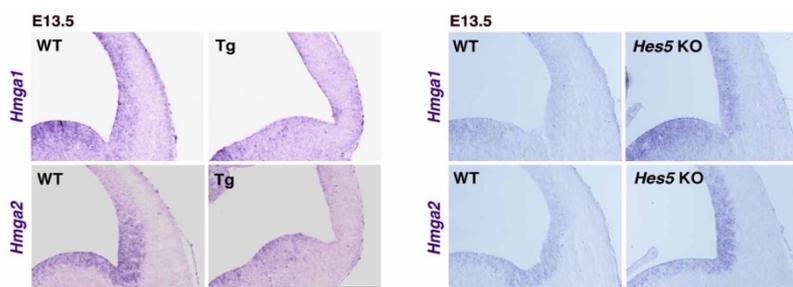


図4: Hmga1 および Hmga2 の発現は、Hes5 強制発現マウス(Tg)では低下し、Hes5 欠損(KO)マウスでは増加している。

(2)イントロン除去による Hes1 の発現振動減弱と神経発生への影響

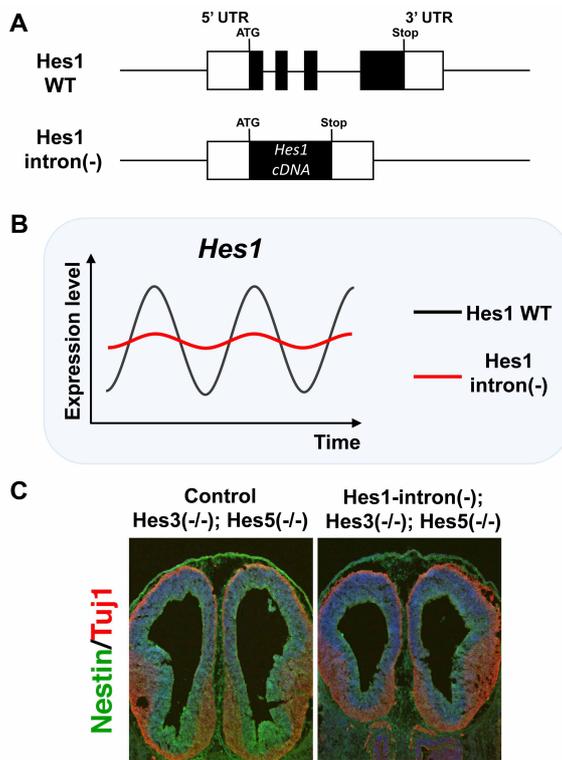


図 5 : Hes1 intron(-)マウス。
A.遺伝子構造。B. 神経幹細胞における Hes1 の発現動態。C.12.5 日胚の終脳。

以前の研究において、Hes7 の発現振動はスプライシングを介した遅いタイミングのネガティブフィードバックに依存することを示した。そこで、Hes1 遺伝子からイントロンを除去した変異マウス (Hes1 intron(-)) を作製したところ (図 5A)、Hes1 の発現が加速化して振動が減弱し、定常発現に近付いた (図 5B)。したがって、Hes1 の発現振動もスプライシングを介した遅いタイミングのネガティブフィードバックに依存することが分かった。しかし、この変異マウスは全体的にサイズが少し小さくなるが、神経発生過程に大きな異常は見られなかった。Hes1 の発現振動の減弱の影響は Hes3 や Hes5 によって代償されることが示唆されたので、Hes3(-/-); Hes5(-/-) マウスにおける Hes1 intron(-) の効果を調べた。Hes3(-/-); Hes5(-/-) マウスはほぼ正常であるが、ここに Hes1 intron(-) 変異を導入すると、神経幹細胞の増殖や分化能に異常が見られ、小頭症になった (図 5C)。以上から、Hes1 の発現振動は正常な神経発生に必須であることが明らかになった。

(3) Notch シグナルを介した遺伝子発現リズムの細胞間位相同期現象の分子機構と制御

以前の解析から、細胞間の位相制御に Notch シグナルが関与することが示唆されていた。そこで、Notch シグナルを介した遺伝子発現リズムの細胞間位相同期現象を光遺伝学技術によって再構成することを試みた。リガンド分子の D111 の発現を光制御可能な送信細胞と、隣接細胞の D111 からの刺激に伴う応答を発光によって光計測可能な受信細胞の 2 種類の細胞を混在させて培養した。ここに周期的光刺激を与えたところ、受信細胞の周期的な応答が観察できた (図 6)。この動的情報伝達の再構成実験の結果は、リガンド分子の D111 の発現ダイナミクスが周期・位相の動的情報の細胞間伝達を実現するのに必要十分であることを示した。

以上のことから、光遺伝学による制御技術と生細胞イメージング技術を組み合わせることによって、遺伝子発現の動的情報が細胞間で送信・解読されるための情報処理機構を解明できることがわかった。

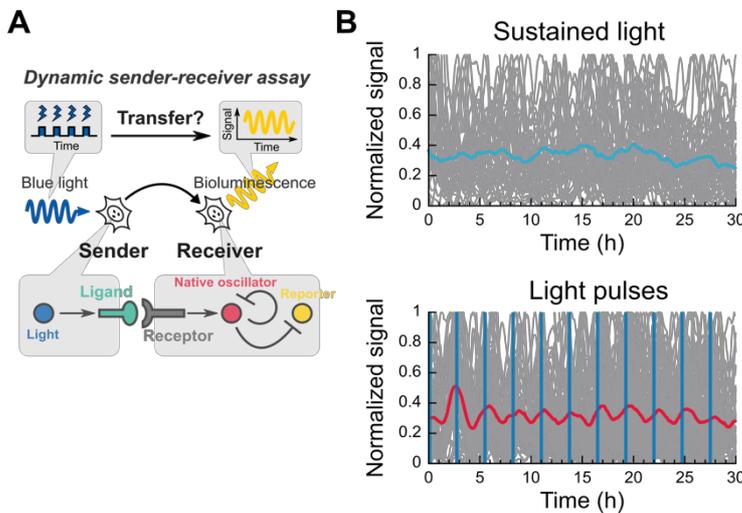


図 6 : 送信細胞における Notch リガンド D111 の光遺伝学的発現制御と受信細胞における Hes1 の周期的な応答。

(4) 胚性幹 (ES) 細胞から誘導した未分節中胚葉様組織における同期化した Hes7 の発現振動

上述 (3) のように、細胞間位相同期現象についての基本原理を明らかにしたが、まだ未分節中胚葉で見られるような完璧な細胞間同期化機構の理解には至っていない。この研究の困難さは、未分節中胚葉様の培養細胞が存在しないためマウス個体を用いざるを得ないことによる。こ

の問題点を克服するためにマウス ES 細胞から未分節中胚葉様の組織 (iPSM) を誘導できる手法を開発した。作製した iPSM では *Hes7* の発現が上昇した後、同期振動した。さらに、iPSM 全体で波状の発現振動が起こり、分節が起こった。また、iPSM を用いて、80 種類のエピジェネティクス関連ケミカルライブラリースクリーニングを行ったところ、新規体節形成関連遺伝子として BET family 因子が *Hes7* の発現振動の維持に関わっている可能性が示された。

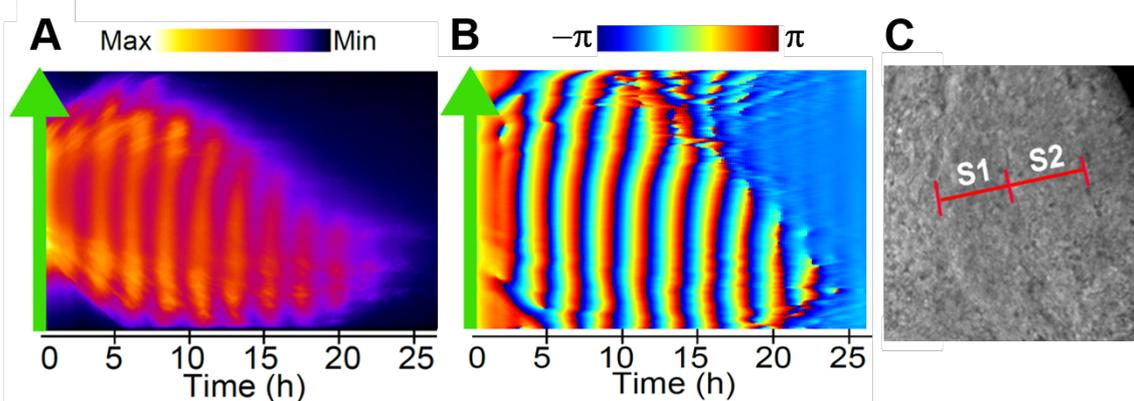


図 7. iPSM における *Hes7* 発現ダイナミクスと体節形成
(A) 時間経過における *Hes7* 発現パターンの変化。矢印は *Hes7* 発現振動の方向を示す。(B) *Hes7* 振動の位相変化。(C) 分節現象の明視野画像。

(5) 1 細胞レベルの分節時計遺伝子の発現動態の可視化と細胞間位相差制御機構

Notch シグナル・モジュレーターである *Lfng* を欠損したマウスは体節癒合を引き起こすので、このとき分節時計遺伝子 *Hes7* の発現動態がどのような影響を受けるのかを解析した。そのために、*Hes7* の発現を可視化できる新たなレポーターマウス *Hes7*-Achilles を作製した。このマウスは、新規蛍光タンパク質 Achilles と *Hes7* との融合タンパク質を *Hes7* プロモーター下で発現する。Achilles は短時間で成熟して明るい蛍光を発するので、このレポーターマウスでは *Hes7* の発現動態を 1 細胞レベルで解析することが可能になった。正常な未分節中胚葉では、隣接細胞間で *Hes7* の発現振動はほぼ完全に同期していた (図 8 上側)。一方、*Lfng* (-/-) マウスでは *Hes7* の発現振動は個々の細胞で減弱するとともに、隣接細胞間の同期率が著しく低下していた (図 8 下側)。しかし、*Lfng* (-/-) マウスの未分節中胚葉細胞を細胞間相互作用が起こらないように分散培養したところ、*Hes7* の発現振動はほぼ正常であった。したがって、*Lfng* は細胞間相互作用で重要な役割を担うことが強く示唆された。*Lfng* (-/-) やコントロール未分節中胚葉細胞の混合培養や光遺伝学的解析から、*Lfng* を欠損すると Notch リガンドである Delta-like1 (D111) の細胞膜表面での発現が加速化すること、そのために *Hes7* の発現振動が減弱して隣接細胞間での同期率が低下することが分かった。以上から、細胞間のシグナル伝達速度によって *Hes7* の同期振動が制御されることが明らかになった。

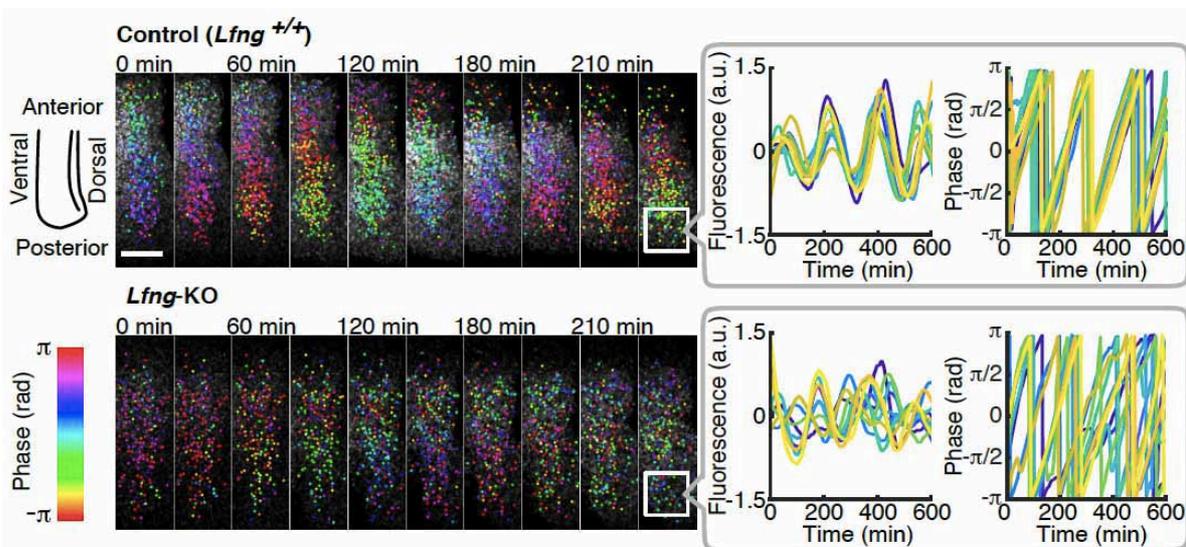


図 8 : *Hes7*-Achilles レポーターマウスを用いた 1 細胞レベルでの *Hes7* の発現動態解析。(上側) 野生型マウス。(下側) *Lfng* ノックアウト (KO) マウス。左側は、個々の未分節中胚葉細胞における *Hes7* の発現振動の位相を色で表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 8件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Sueda Risa, Imayoshi Itaru, Harima Yukiko, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent vs. active neural stem cells in the adult mouse brain | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Genes & Development | 6. 最初と最後の頁 511 ~ 523 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.323196.118 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Lahmann Ines, Brohl Dominique, Zyrianova Tatiana, Isomura Akihiro, Czajkowski Maciej T., Kapoor Varun, Griger Joscha, Ruffault Pierre-Louis, Mademtzoglou Despoina, Zammit Peter S., Wunderlich Thomas, Spuler Simone, Kuhn Ralf, Preibisch Stephan, Wolf Jana, Kageyama Ryoichiro, Birchmeier Carmen | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 Oscillations of MyoD and Hes1 proteins regulate the maintenance of activated muscle stem cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Genes & Development | 6. 最初と最後の頁 524 ~ 535 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.322818.118 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Tateya Tomoko, Sakamoto Susumu, Ishidate Fumiyoshi, Hirashima Tsuyoshi, Imayoshi Itaru, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 146 |
| 2. 論文標題 Three-dimensional live imaging of Atoh1 reveals the dynamics of hair cell induction and organization in the developing cochlea | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Development | 6. 最初と最後の頁 dev177881 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.177881 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kobayashi Taeko, Piao Wenhui, Takamura Toshiya, Kori Hiroshi, Miyachi Hitoshi, Kitano Satsuki, Iwamoto Yumiko, Yamada Mayumi, Imayoshi Itaru, Shioda Seiji, Ballabio Andrea, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Enhanced lysosomal degradation maintains the quiescent state of neural stem cells | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 5446 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13203-4 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yoshioka-Kobayashi Kumiko, Matsumiya Marina, Niino Yusuke, Isomura Akihiro, Kori Hiroshi, Miyawaki Atsushi, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 580 |
| 2. 論文標題 Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature | 6. 最初と最後の頁 119 ~ 123 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1882-z | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Takagi Akari, Isomura Akihiro, Yoshioka-Kobayashi Kumiko, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Dynamic Delta-like1 expression in presomitic mesoderm cells during somite segmentation | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Gene Expression Patterns | 6. 最初と最後の頁 119094 ~ 119094 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gep.2019.119094 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Diaz-Cuadros Margarete, Wagner Daniel E., Budjan Christoph, Hubaud Alexis, Tarazona Oscar A., Donnelly Sophia, Michaut Arthur, Al Tanoury Ziad, Yoshioka-Kobayashi Kumiko, Niino Yusuke, Kageyama Ryoichiro, Miyawaki Atsushi, Touboul Jonathan, Pourquie Olivier | 4. 巻 580 |
| 2. 論文標題 In vitro characterization of the human segmentation clock | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nature | 6. 最初と最後の頁 113 ~ 118 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1885-9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Bosze Bernadett, Moon Myung-Soon, Kageyama Ryoichiro, Brown Nadean L. | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Simultaneous Requirements for Hes1 in Retinal Neurogenesis and Optic Cup-Stalk Boundary Maintenance | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 1501 ~ 1513 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2327-19.2020 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|----------------------------|
| 1. 著者名 Seymour Philip Allan, Collin Caitlin Alexis, Egeskov-Madsen Anuska la Rosa, Jorgensen Mette Christine, Shimojo Hiromi, Imayoshi Itaru, de Lichtenberg Kristian Honnens, Kopan Raphael, Kageyama Ryoichiro, Serup Palle | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Jag1 Modulates an Oscillatory Dll1-Notch-Hes1 Signaling Module to Coordinate Growth and Fate of Pancreatic Progenitors | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Developmental Cell | 6. 最初と最後の頁 731 ~ 747.e8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2020.01.015 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Ochi Shohei, Imaizumi Yui, Shimojo Hiromi, Miyachi Hitoshi, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 147 |
| 2. 論文標題 Oscillatory expression of Hes1 regulates cell proliferation and neuronal differentiation in the embryonic brain | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Development | 6. 最初と最後の頁 dev182204 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.182204 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Komori Hideyuki, Golden Krista L., Kobayashi Taeko, Kageyama Ryoichiro, Lee Cheng-Yu | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 Multilayered gene control drives timely exit from the stem cell state in uncommitted progenitors during Drosophila asymmetric neural stem cell division | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Genes & Development | 6. 最初と最後の頁 1550 ~ 1561 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.320333.118 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Ando Mitsushige, Goto Masanori, Hojo Masato, Kita Aya, Kitagawa Masashi, Ohtsuka Toshiyuki, Kageyama Ryoichiro, Miyamoto Susumu | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 The proneural bHLH genes Mash1, Math3 and NeuroD are required for pituitary development | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Molecular Endocrinology | 6. 最初と最後の頁 127 ~ 138 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JME-18-0090 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kawaguchi Kyogo, Kageyama Ryoichiro, Sano Masaki | 4. 巻 545 |
| 2. 論文標題 Topological defects control collective dynamics in neural progenitor cell cultures | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Nature | 6. 最初と最後の頁 327 ~ 331 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nature22321 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Bansod Shama, Kageyama Ryoichiro, Ohtsuka Toshiyuki | 4. 巻 144 |
| 2. 論文標題 Hes5 regulates the transition timing of neurogenesis and gliogenesis in mammalian neocortical development | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Development | 6. 最初と最後の頁 3156 ~ 3167 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.147256 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Isomura Akihiro, Kori Hiroshi, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 Segmentation Genes Enter an Excited State | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Developmental Cell | 6. 最初と最後の頁 121 ~ 123 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2017.10.008 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Isomura Akihiro, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 Illuminating information transfer in signaling dynamics by optogenetics | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Current Opinion in Cell Biology | 6. 最初と最後の頁 9 ~ 15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceb.2017.11.002 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Matsumiya Marina, Tomita Takehito, Yoshioka-Kobayashi Kumiko, Isomura Akihiro, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 145 |
| 2. 論文標題 ES cell-derived presomitic mesoderm-like tissues for analysis of synchronized oscillations in the segmentation clock | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Development | 6. 最初と最後の頁 dev156836 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.156836 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Isomura, A., Ogushi, F., Kori, H., and Kageyama, R. | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Optogenetic perturbation and bioluminescence imaging to analyze cell-to-cell transfer of oscillatory information. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Genes & Development | 6. 最初と最後の頁 524-535. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.294546.116 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Anderson Matthew J, Magidson Valentin, Kageyama Ryoichiro, Lewandoski Mark | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Fgf4 maintains Hes7 levels critical for normal somite segmentation clock function | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 eLife | 6. 最初と最後の頁 e55608 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.55608 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Ohtsuka Toshiyuki, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 Hes1 overexpression leads to expansion of embryonic neural stem cell pool and stem cell reservoir in the postnatal brain | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Development | 6. 最初と最後の頁 dev189191 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.189191 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Zhang Yao, Lahmann Ines, Baum Katharina, Shimojo Hiromi, Mourikis Philippos, Wolf Jana, Kageyama Ryoichiro, Birchmeier Carmen | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Oscillations of Delta-like1 regulate the balance between differentiation and maintenance of muscle stem cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 1318 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21631-4 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Kaise Takashi, Kageyama Ryoichiro | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Hes1 oscillation frequency correlates with activation of neural stem cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Gene Expression Patterns | 6. 最初と最後の頁 119170 ~ 119170 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gep.2021.119170 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Matsuda Mitsuhiro, Hayashi Hanako, Garcia-Ojalvo Jordi, Yoshioka-Kobayashi Kumiko, Kageyama Ryoichiro, Yamanaka Yoshihiro, Ikeya Makoto, Toguchida Junya, Alev Cantas, Ebisuya Miki | 4. 巻 369 |
| 2. 論文標題 Species-specific segmentation clock periods are due to differential biochemical reaction speeds | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Science | 6. 最初と最後の頁 1450 ~ 1455 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aba7668 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 23件 / うち国際学会 21件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kageyama R |
| 2. 発表標題 Dynamic transcriptional control of neural stem cells. |
| 3. 学会等名 IBRO 10th World Congress (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama R. |
| 2. 発表標題 Regulation of active versus quiescent neural stem cells. |
| 3. 学会等名 Notch meeting XI (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama R. |
| 2. 発表標題 The mechanism of the somite segmentation clock. |
| 3. 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kageyama R. |
| 2. 発表標題 Regulation of active versus quiescent neural stem cells. |
| 3. 学会等名 International Conference of the Genetics Society of Korea (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Risa Sueda, Itaru Imayoshi, Yukiko Harima, Ryoichiro Kageyama |
| 2. 発表標題 High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent versus active neural stem cells in the adult mouse brain. |
| 3. 学会等名 Cold Spring Harbor Symposium on Stem Cell Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sueda R, Imayoshi I, Harima Y, Kageyama R. |
| 2. 発表標題 High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent versus active neural stem cells in the adult mouse brain. |
| 3. 学会等名 東アジアシンポジウム (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama, R. |
| 2. 発表標題 Mechanism of synchronized Hes7 oscillations in the somite segmentation clock |
| 3. 学会等名 Muscle Development, Regeneration and Disease (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama R. |
| 2. 発表標題 Dynamic transcriptional control of neural stem cells |
| 3. 学会等名 The Stem Cell Niche (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama R. |
| 2. 発表標題 Mechanism of synchronized Hes7 oscillations in the somite segmentation clock |
| 3. 学会等名 EMBO/EMBL Symposium on Biological Oscillators (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama R. |
| 2. 発表標題 Dynamic transcriptional control of neural stem cells |
| 3. 学会等名 Santa Cruz Developmental Biology meeting (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama R. |
| 2. 発表標題 Mechanism of synchronized Hes7 oscillations in the somite segmentation clock |
| 3. 学会等名 Jacques-Monod Conference on Modeling Cell Fate (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ryoichiro Kageyama |
| 2. 発表標題 Dynamic transcriptional control of neural stem cells |
| 3. 学会等名 EMBO Conference “Gene Regulatory Mechanisms in Neural Fate Decisions” (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ryoichiro Kageyama |
| 2. 発表標題 Dynamic transcriptional control of neural stem cells |
| 3. 学会等名 The Notch Meeting X (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ryoichiro Kageyama |
| 2. 発表標題 Dynamic transcriptional control of neural stem cells |
| 3. 学会等名 Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shimojo H, Kori H, Isomura A, Ohtsuka T, Miyachi H, Kageyama R |
| 2. 発表標題 Ultradian oscillations of Notch signaling in cell-cell interactions regulate dynamic gene expression networks and tissue morphogenesis |
| 3. 学会等名 Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 影山龍一郎 |
| 2. 発表標題 発生過程におけるダイナミックな遺伝子発現動態の解明と制御 |
| 3. 学会等名 第39回日本光医学・光生物学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 影山龍一郎 |
| 2. 発表標題 短周期遺伝子発現リズムの動作原理と意義 |
| 3. 学会等名 第23回日本時間生物学会学術大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kageyama, R. |
| 2. 発表標題 Dynamic control of neural stem cells. |
| 3. 学会等名 第39回日本神経科学大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kageyama, R. |
| 2. 発表標題 Dynamic control of neural stem cells. |
| 3. 学会等名 Volga Neuroscience Meeting 2016 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 影山龍一郎 |
| 2. 発表標題 数理モデルを使って生命現象を理解する |
| 3. 学会等名 第28回高遠・分子細胞生物学シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama, R. |
| 2. 発表標題 Oscillatory control of neural stem cells |
| 3. 学会等名 Keystone Symposium: Neurogenesis during Development and in the Adult Brain (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama, R. |
| 2. 発表標題 The mechanism of the somite segmentation clock |
| 3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program “Establishing International Research Network of Mathematical Oncology” (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama, R. |
| 2. 発表標題 Dynamic transcriptional control of neural stem cells |
| 3. 学会等名 RIKEN BDR-CuSTOM Joint Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kageyama, R. |
| 2. 発表標題 Dynamic transcriptional control of neural stem cells |
| 3. 学会等名 The Company of Biologists Workshop “Cell State Transitions: Approaches, Experimental Systems and Models” (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shimojo, H. |
| 2. 発表標題 Gene expression dynamics regulate the timing of down-regulation of Notch signaling and neuronal differentiation |
| 3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計6件

| | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 影山 龍一郎 (編者: 田村 隆明、浦 聖恵) | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 東京化学同人 | 5. 総ページ数 264 |
| 3. 書名 遺伝子発現制御機構 | |

| | |
|--------------------|----------------------------|
| 1. 著者名 影山龍一郎 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 東京化学同人 | 5. 総ページ数 251 (担当部分: 10) |
| 3. 書名 遺伝子発現制御機構 | |

| | |
|----------------------|------------------------------|
| 1. 著者名 末田梨沙、影山龍一郎 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版株式会社 | 5. 総ページ数 273, 20822-20823 |
| 3. 書名 医学のあゆみ | |

| | |
|--------------------------|---------------------|
| 1. 著者名 影山龍一郎 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 講談社 | 5. 総ページ数 278-285 |
| 3. 書名 京大発! フロンティア生命科学 | |

| | |
|----------------------|-------------------|
| 1. 著者名 影山龍一郎 | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 講談社 | 5. 総ページ数 24-30 |
| 3. 書名 脳神経回路と高次脳機能 | |

| | |
|---------------------|-------------------|
| 1. 著者名 影山龍一郎 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 KDDI総合研究所 | 5. 総ページ数 62-63 |
| 3. 書名 Nextcom | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p>リソソームが成体神経幹細胞を制御するメカニズムを解明 https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-5012/ 分節時計における同期発現振動の制御機構を解明 https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-5104/ 神経幹細胞の休眠化・活性化機構を解明 - 眠った神経幹細胞から神経細胞をつくりだす - http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2018/190313_1.html 体節形成には適切なシグナル伝達の遅れが大切、細胞どうして遺伝子発現のタイミングをそろえるしくみ https://www.icems.kyoto-u.ac.jp/ja/news/5188 カップリングの時間遅れが分節時計における同期振動を制御する http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/_wp/wp-content/uploads/2020/01/e55a7d61eb984d09aeea142ca52466a1.pdf 神経幹細胞の休眠化・活性化機構を解明 - 眠った神経幹細胞から神経細胞をつくりだす - http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2018/190313_1.html 大脳新皮質発生過程におけるニューロン産生・グリア産生の移行タイミングの制御機構の解明 https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-2518/ 分節時計遺伝子の発現振動解析に有用なES細胞由来未分節中胚葉様組織の誘導 https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-3234/ Hes1による胎児脳神経幹細胞プールおよび成体脳幹細胞リザーバ拡張機能の解明 https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-6511/</p> |
|--|

| 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 |
| 連携研究者 | 今吉 格 (Imayoshi Itaru) (60543296) | 京都大学・生命科学研究所・教授 (14301) | |

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 |
|-------|--|---------------------------------------|--------------------|
| 連携研究者 | 大塚 俊之 (Ohtsuka Toshiyuki) (20324709) | 京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・准教授 (14301) | |
| 連携研究者 | 下條 博美 (Shimojo Hiromi) (40512306) | 京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・助教 (14301) | 現所属：大阪大学大学院生命機能研究科 |

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0件

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 | | | |
|---------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--|
| イタリア | Telethon Institute | | | |
| デンマーク | DanStem, University of Copenhagen | | | |
| ドイツ | Max-Delbruck-Center | | | |
| 米国 | Harvard Medical School | University of Cincinnati | University of California Davis | |
| 米国 | NIH | | | |