

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H02457

研究課題名(和文)脳室帯のシステム科学的研究

研究課題名(英文)Systems science for the ventricular zone

研究代表者

宮田 卓樹 (Miyata, Takaki)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70311751

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,000,000円

研究成果の概要(和文)：胎生期の脳原基の壁において、神経前駆細胞およびその娘細胞などが、どう相互関係性を動的に成立させて脳形成を進めているのかについて俯瞰的・システムの理解を得るため、定量的全細胞イメージング、遺伝子操作、シミュレーションなどを組み合わせた統合的研究を行なった。細胞密集による組織弾性が受動的細胞移動に役立てられる、過度の移動を防ぐフェンスのような機構がある、細長い形の細胞の群・束が他の細胞群により変形させられ組織全体の構築に役立てられている、など三次元の現場での「他力(たりき)」の活用による効率化が随所に認められた。また胎生期ミクログリアが神経系細胞群の分化に影響を及ぼすことも明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウスを用いて行われた本研究で得られた成果は、同じ哺乳類であるヒトの脳形成過程の原理の理解や、先天性疾患の病態の解明のために役立つことが期待される。また、iPS細胞などから作成した三次元的な「器官」の形成過程の再現を目指す「オルガノイド」技術の向上・進歩のために、本研究で得られた基礎的な細胞挙動や組織の力学的特性などに関する情報が応用できる可能性もある。さらに脳発生の現場において細胞の大群集が混雑の中でもそれを生理的範囲にとどめて危険を避けつつ「他力」による受動運動に活用するなど、効率的なシステムを営んでいることがわかったので、ヒトの社会科学へのバイオメタリックな応用も期待できる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate how different types of cells including neural progenitors and their daughter cells collaborate dynamically to efficiently and safely construct the developing brain, live imaging, gene-manipulating experiments, and simulations were combined. This research found that tissue elasticity caused by cell densification supports passive cell-migration, that elongated fiber-like cells were bent by other cells' migration thereby contributing to tissue morphogenesis, and that external forces can also work to prevent over-migration of other cells. These results show that mechanical collaboration through cell-cell interactions facilitate efficient and safe histogenesis in 3D environment. This research also found that embryonic microglia assist neural progenitor cells and neurons in proper differentiation. Together, understanding on the mechanisms of brain development has been deepened.

研究分野：神経科学

キーワード：脳発生 神経前駆細胞 細胞移動 組織形成 ミクログリア 細胞間相互作用 イメージング シミュレーション

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

脳組織の構築の原理について発生期にさかのぼって理解を深めることは、構造を基盤としてこそ発揮される正常な脳の機能の成立根拠を納得するという意味で重要であるとともに、種々の病態の発症理由の解明にも資する。また発生期の細胞挙動とそれに関与する要因群に対する知悉を培養等の組織工学的技術の向上に役立て、臨床的な応用に貢献することも期待できる。

こうした意義を有する脳発生研究の対象として、大脳皮質の原基は、ヒトの知情意の起源を明かそうという関心や、てんかん、発達障害、精神疾患等の病態との関連から大きな注目を集めてきた。そしてこれまでに、特定の遺伝子・タンパク質などに対する加減操作等を行うという主にはマウスを用いた分子レベルの解析によって、「 が必要」などの理解が蓄積されてきた。

このようにして解析の精度や規模が次第に増してきた分解探査的な研究に比して、階層上昇的な、あるいはシステム論的な視座に立った研究は、遅れ気味であった。例えば、異なる種類の細胞群が空間的制約・混雑の中でどう適切に会合・協働を果たし、組織全体がシステムとして、安全で効率的な細胞の産生、移動、配置など動的な現象を達成するのか、などの合点を得ようとする研究は、十分には行われてこなかった。循環や呼吸というシステム全体のありようが心臓・血液や肺の「動き」の熟知を通じてこそ果たされているのとは対照的に、脳原基では、細胞同士の空間的関係性について変化・動態を知り得ないままであったため、その全体機能すなわち「脳原基は『どう(システムとして)ある』のか」や、「 という仕組みになっている」または「 という工夫が備わっている」などを知ることができない状態が続いていた。

そうした状況を打破すべく本研究の代表者の宮田は、先行研究において「マウス大脳皮質原基の壁のすべての細胞をスライス培養下に同時ライブ観察する」系を世界に先駆けて立ち上げることに成功し、密集下の細胞集団において「時差移動」が行われ過剰混雑が回避されていることを見出した(2013 Nat. Neurosci.)。この結果は、ヒト社会においてシステム安全学や交通工学が研究し実践を目指しているような集団動態「最適化」に類するしかけが、脳原基組織の進化の過程で達成されてきた可能性をうかがわせ、他にも多くの工夫・細胞間協働が潜んでいることを想像させた。そこで、脳形成に対するシステムレベルの理解を深めるべく、脳室帯と称される細胞産生ゾーンに注目し、そこを構成するあるいはそれに隣接する細胞群との動的関係性に対するライブ観察、力学的試験、シミュレーションなどを組み合わせた統合的研究として本研究「脳室帯のシステム科学的研究」が企画されるに至った。

2. 研究の目的

脳は完成形として「塊」との印象を与えるが、発生期においては、脳脊髄液をたたえた脳室を包む皮・薄い壁のような構造をしており、脳発生は、壁の肥厚につれて進行していく。「厚みを増す」原動力は細胞の新生であるが、それを分裂という用務を通じて担うのが神経前駆細胞である。本研究では、神経前駆細胞の核・細胞体の動きの効率・安全に注目して脳室帯のありよう・成立そのものを問う<目的1>、神経前駆細胞が脳室帯内の細胞体部分から外方へ伸ばすファイバー構造に注目してニューロンの層・領野の形成と脳室帯との関係を問う<目的2>、脳室帯を含む脳原基壁内に存在するミクログリアが神経前駆細胞やニューロンに対して果たす役割を問う<目的3>、という3つを設定した。

(1) 神経前駆細胞の運動の効率・安全に関する研究 (=目的1)

個々の神経前駆細胞は「壁」の両端をつなぐ長く伸びた(ファイバー状の)形態をしており、核(および細胞体)を脳室帯の中で反復させる。分裂(細胞周期のM期)を脳室(頂端)面で、DNA複製(S期)を深部でという細胞周期依存的核運動を、集団で、非同期的に行っている。その理由は以下の通りである。神経前駆細胞には上皮細胞共通の特徴として「分裂は頂端面で」という制約がある。その制約に従いつつ頂端面あたりの分裂頻度を最大化するためには、皆で入れ替わり立ち替わる(すなわち非分裂期以外の核・細胞大は頂端面ではなく奥に配し、頂端面を分裂に占有使用させる)ことが有効である。これは鉄砲隊を3列とし火縄準備を奥で行わせることで最前面での砲火頻度・密度を最大にしたとされる「長篠の戦い」に通じる効率性であると読める。

ヒト社会の生産現場およびその前後の流通路において、物資密度が高いなかで流れが滞ると、最初のお小さなつまずきが二次三次トラブル、累積的システム破綻へとつながる恐れを孕む。逆に過密トラブルのリスクを恐れて分散を最優先するシステムでは生産性を高めることが難しくなる。脳室帯では神経前駆細胞がかなりの密度でひしめきあいながら、高い生産性を維持しているが、どう「動き」と「密」との折り合いをつけているのだろうか？

先行研究では過剰混雑を防ぐための「時差移動」が見出された(2013 Nat. Neurosci.)が、本

研究は「密度を活用した工夫」あるいは「力学的な細胞間相互作用」など「他力（たりき）の効能」の可能性を問うことにした。なぜならば、自然界で渡り鳥の編隊飛行において先頭個体が抵抗を受けつつも「翼端渦」形成を通じて後続個体たちの揚力を生む、動物個体においてエネルギー消費的運動と弾性活用的運動が組み合わせり省エネで安全な動きがもたらされる、など「他力活用」事例が多く認められるので「システム科学的研究」を行う上での注目点としてふさわしく思えたからである。

(2) ニューロン層・領野の形成に関する研究 (=目的2)

神経前駆細胞は、細胞産生以外の役割として、「壁の両端をつなぐ」(脳室帯の外の層も貫く)長さを活かして支柱として壁全体の強度保障に寄与する。加えて、ファイバー部分に沿って胎生中期から後期にかけて多数のニューロンが移動し、のちの大脳皮質浅層を築くことになるので、組織重層化、ニューロン配置に大きく貢献している。移動のガイドに際して、ファイバーの束が「末広がり」であればあるほど、ニューロン到達面積が広がり、のちの領野が大きく形成されることになる。じつはそのような現象が、実際に大脳皮質の腹外側で起きているが、「末広がり」となる理由、ファイバーが曲がるに至る原因は謎のままであった。そこで本研究では、予備的な観察で見出した「胎生早期誕生ニューロンが背側部域から腹側に向けて移動する」という新規な現象が、ファイバーを曲げる力学的な役割を担う可能性、ひいては腹側方向への大脳皮質拡張の素地づくりをする可能性を検証することにした。

(3) 胎生期ミクログリアに関する研究 (=目的3)

脳室帯には、神経前駆細胞以外に血管とミクログリアが存在する。免疫系の一員であるミクログリアが胎生早期から脳原基に存在することは知られてきたが役割は不明であった。ミクログリアは発生ステージ依存的に活発に動くことも予備的な観察で把握できたので、動くミクログリアが、動きを通じて神経系細胞の発生(分化など)にどう関与するか、ミクログリアの動き・配置を規定するメカニズムと合わせて調べることにした。

3. 研究の方法

(1) 三次元的細胞挙動のライブイメージング

(観察方式としては、培養スライスに対する共焦点顕微観察 または 麻酔下の母体に臍帯を介してながった胎仔脳に対する二光子顕微観察の2通りを採用した、蛍光可視化手法としては、以下の3手法を組み合わせた: トランスジェニックマウスを用いた標識----全細胞の核または輪郭、細胞周期のS~M期の細胞、分化傾向にある細胞、頂端面のジャンクション、ミクログリアなど、 子宮内エレクトロポレーション法による標識----細胞輪郭および核を標識するプラスミドベクターの導入を胎生10日から胎生13日にかけてタイミングを変えて実施、FM4.64色素による全細胞輪郭染色)

(2) 遺伝子操作による実験

(ニューロンの選択的除去、またはミクログリア誘引候補因子の異所性発現、あるいはAi14トランスジェニックマウスにおいて組み換えを起こさせてTdTomato 蛍光を発現させるなど、異なる目的に応じた各種プラスミドベクターの子宮内エレクトロポレーション法による導入)

(3) 力学的手法による解析(外科的操作[レーザー焼灼や微小メスによる切開など]による組織内残留応力解放、加除圧実験、原子間力顕微鏡による弾性率計測など)

(4) 薬剤を用いた実験(アクトミオシン機能の阻害、ミクログリア機能に対する介入など)

(5) 組織学的解析(胎仔脳をパラホルムアルデヒド固定し、凍結切片を各種抗体による染色したのち共焦点顕微鏡観察に供した)

(6) 定量的解析(細胞トラッキング、変位量解析、平均二乗変位法など)

(7) シミュレーション(数理モデルおよびフィジカルモデル[模型]による)

4. 研究成果

(1) 目的1

胎生13日目のマウス大脳皮質原基の壁の最深部、脳室に面する付近において、個々の神経前駆細胞は先端(頂端)部分で周囲の神経前駆細胞群と接着状態にあるが、その接着箇所(ジャンクション部分)を裏打ちする細胞内でアクトミオシンが作用することで、壁全体の頂端面が狭まろうとしている(先行研究)。本研究の力学的解析によって、まず、この「頂端面狭まり」が少し奥(頂端面から10 μ m程度までの範囲)の「サブ頂端スペース」(主には近隣の神経前駆細胞のファイバー状突起の束から成る)に圧縮状況および組織弾性をもたらすことが判明した。その圧縮・弾性は、神経前駆細胞が頂端面付近において細胞体の分裂をしようと大きく膨らむ際に、その遠心的な・外へ向けた「膨らみ」を許容する程度のレベルにあり、分裂の進行により2つの子細胞が生じた途端、子細胞に向けてリコイルすると分かった(Shinoda et al., 2018 PLOS Biol.)。つまり、膨らむ親細胞によって預けられた力学的エネルギーが、子細胞の核・細胞体に

向けて求心的に「戻される」ことで子細胞の初動が助けられる(まるでトランポリンで弾むかのようにして頂端面から離れ始める)。シミュレーションでこの「初動」を奪うと脳室帯の構造が破綻した。こうして、生理的・至適な細胞密集状況が集団的な運動、ひいては細胞づくりの効率と安全に貢献していると判明した。

上記のような「頂端面狭まり」とそれに起因する「サブ頂端スペースの圧縮状況」に照らして、「壁の最深部(脳室寄り)から脳室帯の中で外方(脳膜方向)に向けて力が作用しており、それを受け止め、バリア・フェンスのような力学的役割を果たす構造が、脳室帯という組織、すなわち機能的には神経前駆細胞の細胞周期依存的な核・細胞体の反復運動の軌跡を規定している」という可能性が浮上してきた。「バリア・フェンス」候補として分化途上の細胞(幼若ニューロンおよびニューロン産生特化タイプの前駆細胞)から成る「脳室下帯」(頂端面から 100 μm 程度奥)が有力視されたので遺伝子操作により細胞を間引き、フェンスに穴を開けると、前駆細胞の核・細胞体が飛び出し(「頂端面から 90 μm 程度まで」という本来の範囲にとどまらず、200 μm という異常に遠い箇所まで)、脳室帯の部分破綻に至った。そしてこうした「飛び出した核・細胞体」は本来戻る・向かうべき頂端面に寄り付かず、そこで行うべき分裂にも至らなかった。力学的フェンスが、まるで料理における「落としがた」のようにして、脳室帯における細胞産生イベントの進行を守っていると分かった(Watanabe et al., 2018 Development)。

子宮内の胎仔の大脳原基壁の神経前駆細胞に対する二光子顕微鏡観察システムを構築し、分裂を観察した(Kawasoe et al., Dev. Growth & Differ. 2020)。

(2) 目的2

胎生 13 日目までにマウス大脳皮質原基の神経前駆細胞ファイバーのうち腹側に位置するものが「く」の字のような曲げを伴いつつ「末広がりのパターン」を取ることが、胎生 11~13 日に起きる腹側方向へのニューロン移動の力学的作用(胎生 10 日に誕生し、プレプレートと呼ばれる一過性の層を形成して流れる)によってもたらされるということ、この「流れ」「ファイバーの曲げ・末広がり」を奪うと、生後に広く腹側に向けて形成されるべき領野が狭くなってしまうことが分かった(Saito et al., 2019 Cell Rep.)。

関連して「胎生 10 日生まれ」大脳皮質ニューロンに関する共同研究に遺伝子導入法等で協力した(Otaka-Maruyama et al., 2018 Science)。

(3) 目的3

マウス大脳皮質原基内でのミクログリアの CXCL12-CXCR4 システム依存的な活発な運動に伴う分布・配置が、神経前駆細胞に近づくことを通じてその分化を促すこと(Hattori & Miyata, 2018 Genes Cells)を見出し、さらに形成途中のニューロン層(皮質板と称される)から一過的に立退くことを通じてその場所に移動してきたニューロンの分化完遂を助けること(Hattori et al., 2020 Nat. Commun.)をそれぞれ見出した。子宮内の胎仔の大脳原基壁のミクログリアに対する二光子顕微鏡観察システムを構築し、移動を観察した(Hattori et al., 2020 Nat. Commun.)。子宮内エレクトロポレーション法で必須なプラスミドベクターの脳室内注入に対してミクログリアが反応することを見出した(Hattori & Miyata 2018 eNeuro)。

(4) それ以外

脳室帯で誕生した細胞のうちニューロンへの分化段階にある細胞や一部の神経前駆細胞が脳室面への連結を放棄して外側へ移動する現象のメカニズムの一端を明らかにした(Kawaue et al., 2019 Nat. Commun.)。

Yap/Tead 亢進状況下での神経前駆細胞の脳室面離脱頻度が大脳原基と間脳原基との間で異なることを見出した(Saito et al., 2018 Neurochem. Res.)

力学的な解析を通じて非神経系細胞の動態に関する研究に対して貢献した(Mizutani et al., 2019 Cancer Res., Hara et al., 2019 Circ. Res.)。

大脳皮質ニューロン動態に関する共同研究に貢献した(Jin et al., 2017 Sci. Rep., Matsunaga et al., 2017 PNAS)。

網膜ミクログリア動態についての共同研究に貢献した(Ogura et al., 2017 JCI Insight)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Ayano Kawaguchi	4. 巻 8
2. 論文標題 Neuronal Delamination and Outer Radial Glia Generation in Neocortical Development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Cell Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 623573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.623573	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 Hattori Y, Naito Y, Tsugawa Y, Nonaka S, Wake H, Nagasawa T, Kawaguchi A, Miyata T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Transient microglial absence assists postmigratory neurons in proper differentiation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15409-3	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 Kawasoe R, Shinoda T, Hattori Y, Nakagawa M, Pham TQ, Tanaka Y, Sagou K, Saito K, Katsuki S, Kotani T, Sano A, Fujimori T, Miyata T.	4. 巻 62
2. 論文標題 Two-photon microscopic observation of cell-production dynamics in the developing mammalian neocortex in utero.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dev Growth Differ	6. 最初と最後の頁 118-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12648	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 宮田卓樹	4. 巻 38
2. 論文標題 大脳皮質の発生における力学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 川口綾乃	4. 巻 92
2. 論文標題 細胞離脱の実行役分子Lzts1による大脳形成制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 920817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920817	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 Saito K, Okamoto M, Watanabe Y, Noguchi N, Nagasaka A, Nishina Y, Shinoda T, Sakakibara A, Miyata T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Dorsal-to-Ventral Cortical Expansion Is Physically Primed by Ventral Streaming of Early Embryonic Preplate Neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 1555-1567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.09.075	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 Kawaue T, Shitamukai A, Nagasaka A, Tsunekawa Y, Shinoda T, Saito K, Terada R, Bilgic M, Miyata T, Matsuzaki F & Kawaguchi A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Lzts1 controls both neuronal delamination and outer radial glial-like cell generation during mammalian cerebral development.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10730-y	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 Hara A, Kobayashi H, Asai N, Shigeyoshi S, Higuchi T, Kato K, Okumura T, Bando YK, Takefuji M, Mizutani Y, Miyai Y, Saito S, Maruyama S, Maeda K, Ouchi N, Nagasaka A, Miyata T, Mii S, Kioka N, Worthley DL, Murohara T, Takahashi M, Enomoto A.	4. 巻 125
2. 論文標題 Roles of the Mesenchymal Stromal/Stem Cell Marker Mefflin in Cardiac Tissue Repair and the Development of Diastolic Dysfunction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ Res	6. 最初と最後の頁 414-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.119.314806	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 Mizutani Y, Kobayashi H, Iida T, Asai N, Masamune A, Hara A, Esaki N, Ushida K, Mii S, Shiraki Y, Ando K, Weng L, Ishihara S, Ponik SM, Conklin MH, Haga H, Miyata T, Takahashi M, Enomoto A. ほか12名	4. 巻 79
2. 論文標題 Meflin-positive cancer-associated fibroblasts inhibit pancreatic carcinogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Res	6. 最初と最後の頁 5367-5381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-0454	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 宮田 卓樹	4. 巻 71
2. 論文標題 大脳皮質形成の生産物流とクラウドダイナミクス	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hattori Y, Miyata T.	4. 巻 5
2. 論文標題 Embryonic neocortical microglia express Toll-like receptor 9 and respond to plasmid DNA injected into the ventricle: technical considerations regarding microglial distribution in electroporated brain walls.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0312-18.2018	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 Hattori Y, Miyata T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Microglia extensively survey the developing cortex via the CXCL12/CXCR4 system to help neural progenitors to acquire differentiated properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 915-922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12632	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 Pham TQ, Kawaue T, Hoshi T, Tanaka Y, Miyata T, Sano A	4. 巻 8
2. 論文標題 Role of extrinsic mechanical force in the development of the RA-I tactile mechanoreceptor.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29390-x	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 Yuto Watanabe, Takumi Kawaue, Takaki Miyata	4. 巻 145
2. 論文標題 Differentiating cells mechanically limit progenitor cells' interkinetic nuclear migration to secure apical cytotogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.162883 Published 26 June 2018	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 Shinoda T, Nagasaka A, Inoue Y, Higuchi R, Minami Y, Kato K, Suzuki M, Kondo T, Kawaue T, Saito K, Ueno N, Fukazawa Y, Nagayama M, Miura T, Adachi T, Miyata T	4. 巻 16
2. 論文標題 Elasticity-based boosting of neuroepithelial nucleokinesis via indirect energy transfer from mother to daughter.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Biol.	6. 最初と最後の頁 e2004426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.2004426	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 Ohtaka-Maruyama C, Okamoto M, Endo Kentaro, Oshima M, Kaneko N, Yura K, Okado H, Miyata T, Maeda N	4. 巻 360
2. 論文標題 Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 313-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aar2866	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 Jinnou Hideo, Sawada Masato, Kawase Koya, Kaneko Naoko, Herranz-Perez Vicente, Miyamoto Takuya, Kawaue Takumi, Miyata Takaki, Tabata Yasuhiko, Akaike Toshihiro, Garcia-Verdugo Jose Manuel, Ajioka Itsuki, Saitoh Shinji, Sawamoto Kazunobu	4. 巻 22
2. 論文標題 Radial Glial Fibers Promote Neuronal Migration and Functional Recovery after Neonatal Brain Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 128 ~ 137.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2017.11.005	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 Saito Kanako, Kawasoe Ryotaro, Sasaki Hiroshi, Kawaguchi Ayano, Miyata Takaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Neural Progenitor Cells Undergoing Yap/Tead-Mediated Enhanced Self-Renewal Form Heterotopias More Easily in the Diencephalon than in the Telencephalon	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 171 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-017-2390-x	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 Matsunaga Yuki, Noda Mariko, Murakawa Hideki, Hayashi Kanehiro, Nagasaka Arata, Inoue Seika, Miyata Takaki, Miura Takashi, Kubo Ken-ichiro, Nakajima Kazunori	4. 巻 114
2. 論文標題 Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.	6. 最初と最後の頁 2048 ~ 2053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1615215114	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 Ogura S, Kurata K, Hattori Y, Takase H, Ishiguro-Oonuma T, Hwang Y, Ahn S, Park I, Ikeda W, Kusuhara S, Fukushima Y, Nara H, Sakai H, Fujiwara T, Matsushita J, Ema M, Hirashima M, Minami T, Shibuya M, Takakura N, Kim P, Miyata T, Ogura Y, Uemura A	4. 巻 2
2. 論文標題 Sustained inflammation after pericyte depletion induces irreversible blood-retina barrier breakdown	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e90905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.90905	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 Jin Mingyue, Pomp Oz, Shinoda Tomoyasu, Toba Shiori, Torisawa Takayuki, Furuta Ken'ya, Oiwa Kazuhiro, Yasunaga Takuo, Kitagawa Daiju, Matsumura Shigeru, Miyata Takaki, Tan Thong Teck, Reversade Bruno, Hirotsune Shinji	4. 巻 7
2. 論文標題 Katanin p80, NuMA and cytoplasmic dynein cooperate to control microtubule dynamics	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 39902 ~ 39902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep39902	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 宮田 卓樹	4. 巻 68
2. 論文標題 神経上皮 - 大脳皮質の原構造におけるクラウドダイナミクスと組織力学	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 4-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Nagasaka Arata, Shinoda Tomoyasu, Kawaue Takumi, Suzuki Makoto, Nagayama Kazuaki, Matsumoto Takeo, Ueno Naoto, Kawaguchi Ayano, Miyata Takaki	4. 巻 4
2. 論文標題 Differences in the Mechanical Properties of the Developing Cerebral Cortical Proliferative Zone between Mice and Ferrets at both the Tissue and Single-Cell Levels	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Front. Cell Dev. Biol	6. 最初と最後の頁 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2016.00139	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 Pham TQ, Hoshi T, Tanaka Y, Sano A, Kawaue T, Miyata T	4. 巻 9
2. 論文標題 Two-Photon imaging of DiO-labelled Meissner corpuscle in living mouse's fingertip	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 IEEE Trans Haptics	6. 最初と最後の頁 483-491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TOH.2016.2574718	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 Itoh Yasuhiro, Higuchi Maiko, Oishi Koji, Kishi Yusuke, Okazaki Tomohiko, Sakai Hiroshi, Miyata Takaki, Nakajima Kazunori, Gotoh Yukiko	4. 巻 113
2. 論文標題 PK1?Akt pathway regulates radial neuronal migration and microtubules in the developing mouse neocortex	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 E2955 ~ E2964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1516321113	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 Okamoto Mayumi, Miyata Takaki, Konno Daijiro, Ueda Hiroki R., Kasukawa Takeya, Hashimoto Mitsuhiro, Matsuzaki Fumio, Kawaguchi Ayano	4. 巻 7
2. 論文標題 Cell-cycle-independent transitions in temporal identity of mammalian neural progenitor cells	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 11349 ~ 11349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms11349	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 4件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 篠田友靖, 宮田卓樹
2. 発表標題 脳室面に存在するElast inは、発生期大脳の力学的特性を担うことで脳発生に関与している
3. 学会等名 第126回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠田友靖
2. 発表標題 Novel dynamic lamellipodia-like structures in neuro progenitor cells
3. 学会等名 ABiS Symposium
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayano Kawaguchi
2. 発表標題 Molecular mechanisms that control the generation of outer radial glia
3. 学会等名 German-Japanese Developmental Neuroscience Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部祐季、宮田卓樹
2. 発表標題 胎生期大脳におけるミクログリア分布の時空間的制御とその生理学的意義
3. 学会等名 第 10 回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawaguchi A, Kawaue T, Shitamukai A, Tsunekawa Y, Nagasaka A, Saito K, Shinoda T, Matsuzaki F, Miyata T.
2. 発表標題 大脳発生における outer radial glia 誕生の制御機構
3. 学会等名 第52回日本発生生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林祐希、川口綾乃、宮田卓樹
2. 発表標題 Lzts1による前駆細胞の位置移動が大脳皮質ニューロンの運命に与える影響
3. 学会等名 第79回日本解剖学会中部支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyata Takaki.
2. 発表標題 Imaging and mechanical analysis on the developing cerebral cortex
3. 学会等名 Korea University & Nagoya University Academic Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田 卓樹
2. 発表標題 脳細胞づくりを担う前駆細胞たちの形態・ふるまいを理解するには：これまでと今の問いかけ
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部 祐季, 内藤 裕, 川口 綾乃, 宮田 卓樹
2. 発表標題 大脳原基皮質板におけるニューロン個性化完遂にはミクログリアの一時退出が必要である
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 加奈子, 岡本 麻友美, 渡邊 裕斗, 長坂 新, 宮田 卓樹
2. 発表標題 大脳新皮質の腹側方向への拡張的形成には胎生初期プレプレートニューロンの腹側への流れが物理的に貢献する
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠田友靖、長坂新、井上康博、樋口亮、南佳晃、加藤輝、鈴木誠、近藤武史、川上巧、齋藤加奈子、深澤有吾、三浦岳、安達泰治、長山雅晴、宮田卓樹
2. 発表標題 細胞間の「力」の授受が、神経系前駆細胞の秩序だった運動と大脳発生に重要である
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部 祐季、内藤裕、宮田卓樹
2. 発表標題 胎生中期皮質板におけるミクログリアの一時的な不在は、ニューロンの適切な個性化獲得に重要である
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 加奈子、岡本 麻友美、渡邊 裕斗、宮田 卓樹
2. 発表標題 大脳新皮質の腹側方向への拡張的形成には胎生初期プレプレートニューロンの腹側移動が物理的に貢献する
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川添亮太郎、川上巧、宮田卓樹
2. 発表標題 大脳原基深部「S期ゾーン」のライブイメージング -S期の開始、S期細胞の動きに関する解析-
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田 卓樹
2. 発表標題 胎生期神経前駆細胞の核の集団的配置転換システム: Collective and systematic repositioning of the nuclei of embryonic neural progenitor cells
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松岡未紗、宮田卓樹
2. 発表標題 Reelin欠損による小脳低形成をSonic Hedgehogシグナルを利用し、治療できるか
3. 学会等名 日本解剖学会第78回中部支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部祐季、宮田卓樹
2. 発表標題 Spatiotemporally controlled microglial absence is required for cortical neuron subtype specification
3. 学会等名 第8回生理学研究所・名古屋大学大学院医学系研究科合同シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮田卓樹
2. 発表標題 最も細長い上皮細胞の中の流動と外部要因: 神経前駆細胞による「生産物流」
3. 学会等名 第91回日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuto Watanabe, Takumi Kawaue, Takaki Miyata
2. 発表標題 Premigratory neurons mechanically limit interkinetic nuclear migration to secure progenitor cells' apical cytotogenesis
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takumi Kawaue, Yugo Fukazawa, Takaki Miyata
2. 発表標題 Unexpectedly wide-range cell-cell contact via Delta-presenting lamellipodia-like protrusions in the mouse neuroepithelium
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoyasu Shinoda ¹ , Arata Nagasaka, Yasuhiro Inoue, Ryo Higuchi, Yoshiaki Minami, Kagayaki Kato, Makoto Suzuki, Takefumi Kondo, Takumi Kawaue, Kanako Saito, Naoto Ueno, Yugo Fukazawa, Masaharu Nagayama, Takashi Miura, Taiji Adachi, Takaki Miyata
2. 発表標題 Elasticity-based boosting of neuroepithelial nucleokinesis via indirect energy transfer from mother to daughter
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanako Saito, Takaki Miyata
2. 発表標題 The preplate stream: neurons generated earliest in the pallium migrate ventrally to mechanically bend radial fibers and expand the neocortex
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Kawaue, Y. Watanabe, T. Miyata
2. 発表標題 Premigratory neurons mechanically limit interkinetic nuclear migration to secure progenitor cells' apical cytotogenesis
3. 学会等名 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (ISDN) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Saito, M. Okamoto, T. Miyata
2. 発表標題 The preplate stream: neurons generated earliest in the pallium migrate ventrally to mechanically bend radial fibers and expand the neocortex
3. 学会等名 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (ISDN) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takaki Miyata
2. 発表標題 Production logistics in neurogenesis
3. 学会等名 第50回日本発生生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

TAKAKI MIYATA Laboratory https://www.takaki-miyata-lab.org/

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	川口 綾乃 (Kawaguchi Ayano) (90360528)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
研究分担者	篠田 友靖 (Shinoda Tomoyasu) (80505652)	名古屋大学・医学系研究科・助教 (13901)	

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