

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04003

研究課題名(和文)哺乳類の複雑脳形成プログラムの解明

研究課題名(英文)Study of the program underlying the mammalian complex brain formation

研究代表者

松崎 文雄 (Matsuzaki, Fumio)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：10173824

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,800,000円

研究成果の概要(和文)：複雑脳を形成するフェレットでは、神経幹細胞は細胞分裂により頻繁にshort RGを生み出す。このsRGは我々が同定した神経幹細胞のひとつであり、Notchの活性がaRGの姉妹細胞でも高いことを示している。このsRGは脳室内で2回ほど自己複製したのち、proneural遺伝子のAscl1を発現することにより、Hes1の活性を低下させ、中間前駆細胞の連続した対称分裂モードに入ることがタイムラプス解析により判明した。自己複製能は、その後Ascl1発現中間前駆細胞の状態にシフトしながらも、ある程度維持し、神経細胞数を増幅させる大きな要因となることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳の発生は神経管の形成に始まり、まず幹細胞となる神経上皮細胞の増殖、ついで非対称分裂による分化細胞の形成へと進む。哺乳類の進化過程で、脳のサイズや複雑さは著しく増加するが、それは神経上皮細胞の増殖の亢進だけではなく、神経発生期にも増殖脳、言い換えると未分化性が保たれる。この傾向は霊長類でよく知られているが、我々のフェレットをモデルにした解析から食肉類にも共通に存在することが明らかとなった。さらに幅広い系統の分析が必要であるが、これが哺乳類の脳の拡張と複雑化の一般的なメカニズムであることが示唆される重要な発見であり、脳の複雑化に発生、構造的な共通性の探索という新しい学問の展開の出発点になる。

研究成果の概要(英文)：During ferret cortical development, neural stem cell called apical radial glia (aRG) frequently generate sibling cells, which express Hes1 and bear a short basal process. These cell, termed short radial glia (sRG) undergo a couple of apical cell divisions with nuclear interkinetic migration just like aRG. Interestingly, the appearance of sRG is stochastic in the lineages. These cells differentiate intermediate progenitor cells expressing Ascl1, and continue several rounds of divisions to produce neurons. While we examine these cell division patterns by time-lapse imaging of slice culture, the consecutive cell cycle number is limited. To overcome this limit, we started in vivo cell lineage analysis using "barclock", which is genome-inserted barcode that accumulates mutation in the presence of genome-editor, hybrid of dCas9 with Cytosine deaminase.

研究分野：発生生物学

キーワード：神経幹細胞 脳発生 複雑脳 フェレット 大脳皮質 マイクロカラム 神経前駆細胞 脳進化

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

哺乳類の進化の過程で進行した大脳の飛躍的な複雑化・巨大化は、霊長類などの高度な脳機能の獲得に必須であり、そのメカニズムの解明は人類の大きな課題である。この複雑化・巨大化した脳は一般に複雑脳と呼ばれ、神経細胞の数と密度が飛躍的に増大し、その結果、大脳皮質に脳回を形成する。哺乳類の代表的モデルであるげっ歯類のマウスは平滑な脳を持ち、脳室に面した脳室帯に位置する大多数の神経幹細胞 (apical radial glia; aRG) は定型的分裂パターンを繰り返して、ほぼ一定数の神経を生み出すことが知られている (図2)。これに対し、複雑脳では、脳の発生途上で新たな神経幹細胞層 (外脳室帯: OSVZ) が形成され、その神経幹細胞 (outer RG: oRG) から、中間的な前駆細胞の増幅を経て、神経細胞が爆発的に作られることが脳の巨大化・複雑化の主要な原因であるとされる。しかし、複雑脳の大脳皮質の形成過程で、脳室帯や外脳室帯、それ以外の領域にどのようなタイプの幹細胞や神経前駆細胞がいかんして生じてくるのか、また、どのような細胞系譜によって神経数を爆発的に増幅し、また、それは脳のしわの形成といかに関連するののかという問題にまだ答えはない。

複雑脳に特徴的なメカニズムの研究には、外脳室帯が形成されず平滑脳を持つマウスは適切なモデル実験系とはなり得ず、他方、ヒトやサルなどの霊長類の胎児は入手が困難なことから、マウスの神経発生の解析に威力を発揮してきた遺伝子操作やスライス培養のライブイメージング等のアプローチが可能なモデル動物が必要となる。食肉目のフェレットは大型霊長類に較べれば単純ではあるが、発生途上から外脳室帯を形成し、脳回を持つに至るため、胚操作が困難である欠点を克服すれば、複雑脳形成の良いモデルと考えられる。我々は2011年より、フェレットの脳解析に向けて、*in utero* electroporation による胎児脳への遺伝子導入、脳スライスの長期ライブイメージング、CRISPR/CAS9 システムを直接、脳の幹細胞に導入するゲノム遺伝子改変や蛍光マーカー遺伝子挿入法 (*de novo* knockout & knockin, 論文3,4) 等の解析技術の開発を行ってきた。その結果、今やフェレット脳の発生をマウスとほぼ同じような解析が可能となっている。当研究室では、マウス変異体を用いた研究から、新しい oRG 幹細胞の形成に aRG の分裂軸の揺らぎが関与するという仮説を提唱し (**第1の仮説**)、また、マウスの腹側大脳基底核とフェレット大脳皮質 (背側) 形成過程の類似性から、脳の拡大化に中間前駆細胞 (マウスでは1回しか分裂しない) の増殖の関与を示唆した (**第2の仮説**)。さらに最近、フェレットでは aRG から脳室帯内に新たなタイプの幹細胞 (新生幹細胞: short RG: sRG) が生じ、神経発生後期に至るまで脳室帯の幹細胞の増殖が継続されることを発見した。従って、フェレットの aRG の細胞系譜には3種類以上の幹細胞 (Notch シグナルが活性化され、下流の Hes1 転写因子が発現) が頻繁に現れ、細胞系譜が動的に変化する。その結果、単一種の aRG が定型的分裂パターンを繰り返すマウスとは対照的に、発生途上の細胞系譜は動的な不均一を示し、多様性に富むことを見出した。このような脳発生では、個々の aRG のクローンサイズや細胞系譜は大きなばらつきを持つことが想定される。にもかかわらず、最終的には全体としてほぼ一定のサイズと形態を持つ大脳が形成されるのは、何らかの空間的な制御機構が想定される (**第3の仮説**)。我々の予備的研究から、このような根本的な疑問が浮かび上がっている。

2. 研究の目的

本研究では、外脳室帯の形成に加え、神経産生期でも幹細胞の持続的に生成することが脳の拡大化の一因と考え、さらに複数種の幹細胞が生む動的な不均一性により、幹細胞の細胞系譜やクローンサイズの大きなばらつきが生じるため(しかもそれが空間的に制御され)、脳回の形成に代表される robust かつ柔軟な脳構築が達成されるという作業仮説をフェレットを複雑脳発生のモデルとして検証することで、霊長類や肉食類(イヌネコ等)の高度に複雑化した脳構築の形成原理を解き明かすことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、上記3つの作業仮説を分子レベルで検証するため、以下の6つの研究課題を進める。

(1) 幹細胞の多様性形成機構の解明

① 外脳室帯幹細胞 oRG の形成;

脳室帯から aRG の離脱に関して、我々の**第 1 仮説**と「分裂とは無関係な仕組みよる」という対立仮説が存在する。この二つの仮説の比較検討する。

② 脳室帯 sRG の形成; マウス aRG の姉妹細胞は中間前駆細胞として分化運命を辿るがフェレットでは、分裂によって失われた radial fiber を伸長させながら、あたかも aRG のように核のエレベーター運動を繰り返し、自己複製と中間前駆細胞の産生を続ける。ニューロン産生後期には、radial fiber の伸長は途中でとまりながらも、細胞分裂を2~3回繰り返す。この sRG 幹細胞の形成維持機構を解明する。

(2) 中間前駆細胞の増幅機構 (第 2 仮説の検証)

神経細胞の増幅の主因と想定される中間前駆細胞の増幅(**第 2 仮説**)の機構は不明である(transit amplifying cell に相当)。マウス大脳皮質原基では非常に弱い発現しか示さない Ascl1 (Mash1) 転写因子がフェレットの80%の中間前駆細胞で強く発現する(IMP)。Ferret において、この Ascl1 の knockout 系譜を作成し、Ascl1 の発現がこの増幅現象の鍵となるという仮説の検証を行うと同時に、Ascl1 の発現を利用して、中間前駆細胞の増幅によるニューロン数の増幅程度を明らかにする。

(3) 幹細胞クローンサイズの決定と単一幹細胞系譜の解析

想定される幹細胞クローンサイズの大きなばらつきを実証し、複雑脳の構築にいかにか寄与しているかを明らかにする。単一 aRG の最終細胞系譜を複数の方法で測定する。著しい多様性が予想される細胞系譜を多数収集し、機械学習等のデータ解析を行うことで、一見クローンサイズも分裂パターンも異なる細胞系譜に隠された規則性を見出す。また、幹細胞の細胞系譜やクローンサイズのばらつきの空間的分布を検討する(**第 3 仮説検証の一部**)。

(4) 単一細胞遺伝子発現解析により、幹細胞や前駆細胞の分類同定とそれらの特徴づける遺伝子の探索。これらの遺伝子の発現に対して *de novo* knockout や過剰発現により擾乱を加え、細胞系譜に対する影響を分析することにより、各種神経幹細胞や前駆細胞の増殖と自己複製能に関与する内因性/外因性因子、さらに細胞系譜解析に制約を与える環境因子を割り出す(**第 3 仮説の検証の一部**)。

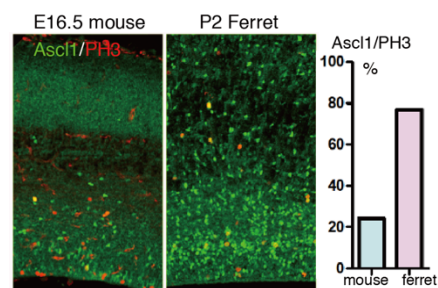


図 Ascl1 を発現する多数の中間前駆細胞

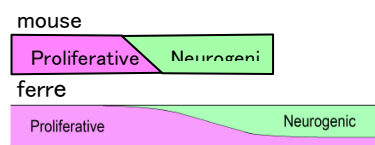


図 増殖パターンの相違

(5) ヒト脳オルガノイドを用いたモデルの検証 フェレットで示される神経幹細胞の動的不均一性と細胞系譜の多様性がヒト・霊長類にも当てはまるのか、ヒト大脳オルガノイドで検証する。

4. 研究成果

(1) 幹細胞の多様性形成機構の解明 (第1仮説の検証)

フェレットをモデルとする限り、oRGの形成は必ずRGのapcal分裂にカップルして起きることを確認した。ヒトサンプルに関しては、海外との共同研究により、現在進行中である。

(2) 中間前駆細胞の増幅機構 (第2仮説の検証)

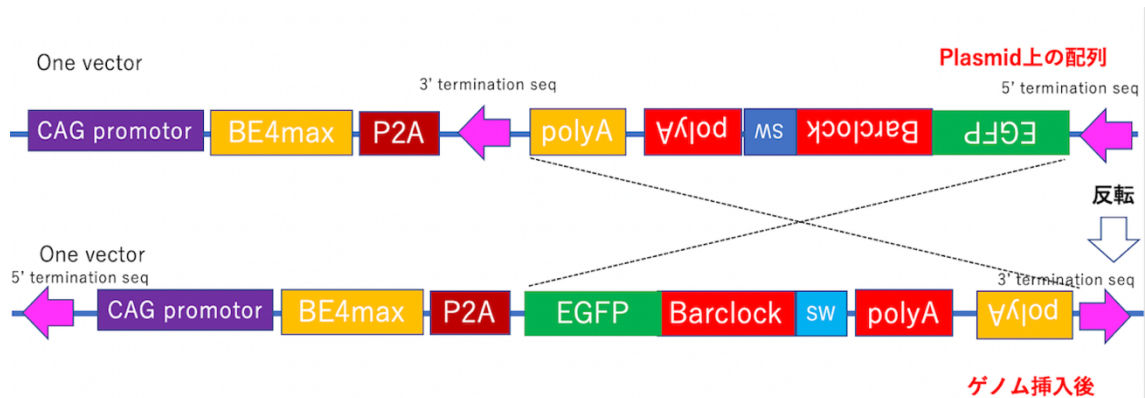
Ferretにおいて、このAscl1のknockout系譜を作成し、固定切片およびlive imagingにより細胞系譜を調べたところ、Ascl1変異では、中間前駆細胞の増殖が著しく減少し、幹細胞のクローンサイズが小さくなった。従って、フェレットのような複雑脳の後側大脳皮質では、Ascl1を発現する中間前駆細胞の増殖が飛躍的に増加することで、神経細胞の数を増やしていることが証拠づけられ、マウスの腹側大脳と同様な機構が働いているという我々の仮説が支持される。ヒトに関しては同様にAscl1の発現細胞が後側大脳皮質で多数の細胞で強く発現しているため、同様なことが考えられる。現在、ヒト後側大脳皮質オルガノイドを用いた共同研究によって検証しようとしている。

(3) 幹細胞クローンサイズの決定と単一幹細胞系譜の解析

フェレット脳 slice culture の time-lapse imaging により見出した神経幹細胞の分裂パターンの著しい不均一性は霊長類、食肉類のような複雑な脳の形成過程に特有と考えられる。本研究は、gene editing を用いて(barclock 法)、幹細胞の *in vivo* における完全な細胞系譜を多数決定し、この一見ランダムに見える細胞系譜から機械学習により隠された規則性を見出すことを目標としているが、まず、実験操作が容易なマウスをモデルに方法論の確立を目指した。

① 2018年度～2020年度に明らかになった実験型の問題点を解決するために、マウス脳の幹細胞の primary culture で barclock 法で細胞系譜が imaging の結果と一致するかどうか検定することにより、実験系の信頼度を評価した。Primary culture に関しては幹細胞由来の個々の子孫細胞から、細胞回収装置 (SS2000, 横河電気) を用いて、RNA (細胞内容物) を回収し、変異配列から系譜を推定した。この2つの系譜を比較し、実際の系譜と推定系譜が一致する事を目指した。当初1細胞から回収した RNA より、Barclock 配列を効率的に増やしシーケンスすることが困難であったが、その後、Barclock 配列のコンストラクションを工夫することで、上記 SS2000 で回収した1細胞由来の RNA より該当配列の変異を確認できている。現在は、解像度がより高くすることを目的に、mySEK シーケンスを利用しつつ、上記 Barclock 配列の検討と最適化を行い、barclock で確認できた部分細胞系譜は imaging による全細胞系譜の一部に一致することを確認している。今後、変異頻度を高める、あるいは、多数の barcode-barclock cassette を1細胞に導入し、hiSEC を用いて、1細胞あたり、deep に sequencing で行うことにより、barclock の複合による完全な細胞系譜を得られるようにする予定である。

- ② Barclock 法の target 配列は base-editor のターゲットとなる barclock unit が 6 種類 4 セット(それぞれのセットの中で 6 種の barclock 配列は異なる順序で並ぶ)あり、さらに SW barcode を含んでいるので、変異の導入された配列は Illumina 法で読み切ることができないため、遺伝研と協力して PacBio sequencing で配列決定を行なっているが、PCR と sequencing による error を base-editor による変異と区別するため、cDNA(barclock cassette は EGFP の 3' UTR に挿入されている)を作成する際に UMI が付加された barclock cassette に特異的な primer を使用することにした。
- ③ vector 系の改良。Base editor と barclock の dose のばらつきをなくすため、これ



> Base editorと Barclockを融合 (One vectorと呼称)。pLionシステムにより、Barclock cassetteが反転し、BEと一緒にゲノムに挿入される。Base editorタンパクとEGFPタンパクは最終的に、P2Aシグナル部位で切り離され、別々に働くよう設計している (図示していないが、gRNAは別ベクター上にある)
 > また、Base editorに関しては、vector上からもepisomalに発現するよう、Base editorの配列の後に polyAシグナル (黄色) を配置。Base editorの初期の発現量を増やす事を意図している。

まで別々だった base editor と EGFP-barclock cassette を同じ pLiOn vector (base editor は逆転挿入の外側に)に配置した(上図参照)。

②、③は非常に効果があり、安定な変異導入率が得られている。現在 UMI を使った sample の配列を解析中である。

研究の方法の (4)「単一細胞遺伝子発現解析により、幹細胞や前駆細胞の分類同定とそれらの特徴づける遺伝子の探索」、および、(5)「ヒト脳オルガノイドを用いたモデルの検証」に関しては解析途上である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Gotoh N, Saito Y, Hata S, Saito H, Ojima D, Murayama C, Shigeta M, Abe T, Konno D, Matsuzaki F, Suzuki T, Yamamoto T.	4. 巻 295(28)
2. 論文標題 Amyloidogenic processing of amyloid protein precursor (APP) is enhanced in the brains of alcadein -deficient mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 9650-9662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.012386	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 Iwashita M, Nomura T, Suetsugu T, Matsuzaki F, Kojima S, Kosodo Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparative Analysis of Brain Stiffness Among Amniotes Using Glyoxal Fixation and Atomic Force Microscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.574619	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 Cohen R, Amir-Zilberstein L, Hersch M, Woland S, Loza O, Taiber S, Matsuzaki F, Bergmann S, Avraham KB, Sprinzak D.	4. 巻 -
2. 論文標題 Mechanical forces drive ordered patterning of hair cells in the mammalian inner ear	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18894-8	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 Tai-Nagara I, Hasumi Y, Kusumoto D, Hasumi H, Okabe K, Ando T, Matsuzaki F, Itoh F, Saya H, Liu C, Li W, Mukoyama YS, Marston Linehan W, Liu X, Hirashima M, Suzuki Y, Funasaki S, Satou Y, Furuya M, Baba M, Kubota Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Blood and lymphatic systems are segregated by the FLCN tumor suppressor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20156-6	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 Mase S, Shitamukai A, Wu Q, Morimoto M, Gridley T, Matsuzaki F.	4. 巻 170
2. 論文標題 Notch1 and Notch2 collaboratively maintain radial glial cells in mouse neurogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 122-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.11.007	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 Fujita Ikumi, Shitamukai Atsunori, Kusumoto Fumiya, Mase Shun, Suetsugu Taeko, Omori Ayaka, Kato Kagayaki, Abe Takaya, Shioi Go, Konno Daijiro, Matsuzaki Fumio	4. 巻 22
2. 論文標題 Endfoot regeneration restricts radial glial state and prevents translocation into the outer subventricular zone in early mammalian brain development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-019-0436-9	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 -

1. 著者名 Konno Daijiro, Kishida Chiaki, Maehara Kazumitsu, Ohkawa Yasuyuki, Kiyonari Hiroshi, Okada Seiji, Matsuzaki Fumio	4. 巻 146
2. 論文標題 Dmrt factors determine the positional information of cerebral cortical progenitors via differential suppression of homeobox genes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.174243	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 Kono Kalyn, Yoshiura Shigeki, Fujita Ikumi, Okada Yasushi, Shitamukai Atsunori, Shibata Tatsuo, Matsuzaki Fumio	4. 巻 8
2. 論文標題 Reconstruction of Par-dependent polarity in apolar cells reveals a dynamic process of cortical polarization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 1 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.45559	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 Maruyama Kazuaki、Miyagawa-Tomita Sachiko、Mizukami Kaoru、Matsuzaki Fumio、Kurihara Hiroki	4. 巻 452
2. 論文標題 Isl1-expressing non-venous cell lineage contributes to cardiac lymphatic vessel development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2019.05.002	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 Ikumi Fujita, Atsunori Shitamukai, Fumiya Kusumoto, Shun Mase, Taeko Suetsugu, Ayaka Omori, Kagayaki Kato, Takaya Abe, Go Shioi, Daijiro Konno & Fumio Matsuzaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Endfoot regeneration restricts radial glial state and prevents translocation into the outer subventricular zone in early mammalian brain development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 26 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-019-0436-9	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 T. Kawaue, A. Shitamukai, A. Nagasaka, Y. Tsunekawa, T. Shinoda, K. Saito, R. Terada, M. Bilgic, T. Miyata, F. Matsuzaki & A. Kawaguchi	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 volume	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 Daijiro Konno, Chiaki Kishida, Kazumitsu Maehara, Yasuyuki Ohkawa, Hiroshi Kiyonari, Seiji Okada, Fumio Matsuzaki	4. 巻 146(15)
2. 論文標題 Dmrt factors determine the positional information of cerebral cortical progenitors via differential suppression of homeobox genes	5. 発行年 2019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.174243.	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9件(うち招待講演 7件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ikumi Fujita, Atsunori Shitamukai, Fumiya Kusumoto, Shun Mase, Taeko Suetsugu, Ayaka Omori, Kagayaki Kato, Takaya Abe, Go Shioi, Daijiro Konno, Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 Regeneration ability of the epithelial structure in neural stem cells during mammalian brain development.
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikumi Fujita, Atsunori Shitamukai, Fumiya Kusumoto, Shun Mase, Taeko Suetsugu, Ayaka Omori, Kagayaki Kato, Takaya Abe, Go Shioi, Daijiro Konno, Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 Regeneration of the epithelial structure in neural stem cells during mammalian brain development.
3. 学会等名 Cell Bio Virtual 2020 Meeting (The American Society for Cell Biology)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikumi Fujita, Atsunori Shitamukai, Fumiya Kusumoto, Shun Mase, Taeko Suetsugu, Ayaka Omori, Kagayaki Kato, Takaya Abe, Go Shioi, Daijiro Konno, Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 Regeneration ability of the epithelial structure in neural stem cells during mammalian brain development.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsunori Shitamukai, Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 The radial fiber-mediated FGF signal ensures the feedback signaling system from neurons to radial glial cells in the developing cerebral cortex.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 Structural plasticity of neural stem cells in mammalian brain development
3. 学会等名 Baikal Neuroscience Meeting 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 Structural plasticity of neural stem cells in mammalian brain development.
3. 学会等名 The 10th IBRO World Congress of Neuroscience IBRO 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 How has the brain expanded and acquired complexity in the mammalian evolution?
3. 学会等名 第42回分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumio Matsuzaki
2. 発表標題 Structural plasticity of neural stem cells in mammalian brain development.
3. 学会等名 Baikal Neuroscience Meeting 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 恒川雄二
2. 発表標題 非分裂細胞に対するノックイン技術HITIとその展望
3. 学会等名 ウイルスベクター開発研究センターキックオフシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	谷内江 望 (Yachie Nozomi)		
研究協力者	フットナー ウィーラント (Huttner Wieland)	director	
連携研究者	下向 敦範 (Shitamukai Atsunori) (00442971)	理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員 (82401)	
連携研究者	藤田 生水 (Fujita Ikumi) (80615138)	理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員 (82401)	
連携研究者	恒川 雄二 (Tsunekawa Yuji) (80733352)	理化学研究所・生命機能科学研究センター・上級研究員 (82401)	

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	呉 泉 (Wu Quan) (60812766)	理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員 (82401)	

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1件

国際研究集会	開催年
Symposium: Evolutionary expansion and complication of mammalian brain, at Neuro 2022, Okinawa, July 7 2022	2022年～2022年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
カナダ	British Columbia大学	谷内江望	in vivo 細胞計時システムの開発
ドイツ	MPI of Biology and Genetics	Wieland Huttner	ヒト神経幹細胞の未分化性の検証