

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K06254

研究課題名（和文）細胞運命決定のタイミングを制御する分子タイマーの実体と時間制御機構

研究課題名（英文）Molecular clock regulating the timing of cell fate determination

研究代表者

下條 博美（Shimojo, Hiromi）

大阪大学・大学院生命機能研究科・助教

研究者番号：40512306

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：細胞分化は幹細胞が刻々と性質を変化させ厳密に制御されたタイミングで誘導されるが、その分子機構の多くは不明である。神経幹細胞ではHes1とその標的遺伝子Neurog2が発現振動し幹細胞の未分化性を維持しているが、本研究ではライブイメージングと光遺伝学を用いて、Neurog2の発現振動によって下流遺伝子Tbr2が幹細胞において蓄積することを見出した。さらにTbr2はHes1の発現を抑制し、幹細胞の性質を徐々に変化させ細胞分化を引き起こした。以上のことからHes1-Neurog2-Tbr2の発現動態によって、幹細胞における連続的な性質変化が制御され、細胞分化が引き起こされることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は細胞分化が引き起こされる過程においては、幹細胞の性質が徐々に変化していること、またその変化を引き起こす分子機構を明らかにしたものである。この結果は、幹細胞に備った分化能の分子基盤の理解に貢献するとともに、「細胞のなかでどのように時間の経過が計られ、運命決定のタイミングを制御しているのか？」という発生学の命題を解く手がかりとなる。今後、本研究に続く細胞分化の時間制御機構を司る詳細な分子機構が、さまざまな組織における幹細胞で明らかになれば、基礎研究にとどまらず、細胞治療に用いるための細胞を自由に人工誘導することも可能であり、応用研究、臨床への応用も期待できるものである。

研究成果の概要（英文）：The timing of neuronal differentiation from neural stem cells is regulated strictly. However, the molecular mechanism controlling the cell fate determination remains largely unknown. The oscillatory expressions of Hes1 and Neurog2 in neural stem cells are important for maintaining neural stem cells. We found that Neurog2 oscillation induced the expression of downstream target gene Tbr2, and Tbr2 protein gradually accumulated in neural stem cells by live-cell imaging. Furthermore, the accumulation of Tbr2 in neural stem cells suppressed the expression of Hes1, leading to the transition of stem cell character and induced neuronal differentiation. These results suggested that Hes1-Neurog2-Tbr2 dynamics regulate the timing of neuronal differentiation.

研究分野：発生生物学

キーワード：神経幹細胞 細胞分化 遺伝子発現動態 ライブイメージング 光遺伝学 Notchシグナル

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 発生過程はあたかも時計が存在するように正確に時を刻みながら自律的に進行する。しかしながら、「どのような分子機構で時間の経過が計られているのか？」という発生学の命題に対する明確な答えは未だ無い。哺乳動物の神経発生過程は、まず神経幹細胞が増殖したのち、厳密にコントロールされたタイミングで神経分化を開始するが、そのタイミングを制御する分子機構は不明な点が多く、神経幹細胞の増殖や神経分化を制御する様々な因子が報告されているが、それらの因子の発現開始や終了のタイミングがどのように制御されているのかということとはよく分かっていない。

(2) 私たちは以前、Notch シグナルの下流で神経幹細胞の維持に重要な Hes1 の発現が神経幹細胞において 2-3 時間周期で振動していること、Hes1 の標的遺伝子である Neurogenin2 (Neurog2) や Delta1 の発現も振動していること、これらの発現振動によって神経幹細胞同士で Notch シグナルを刺激し合い、幹細胞の未分化性を維持していることを明らかにした (図1)¹。さらに細胞が分化するときには Hes1 の発現が低下し、Neurog2 や Delta1 が持続発現しており、Neurog2 が振動発現から持続発現に切り替わることによって細胞分化が誘導されていた (図1)¹。つまり、遺伝子発現動態の切り替わりの機序が分かれば、分化のタイミングを決定する仕組み、細胞分化の時間制御機構を明らかにすることができる。しかしながら、どのような機序で遺伝子発現動態の切り替わりが引き起こされているのか、その分子機構は不明であった。

2. 研究の目的

(1) 以上の背景から、本研究では遺伝子発現動態の切り替わりの分子機構を探ることで、神経幹細胞の増殖期からニューロン分化期への移行のタイミングの制御機構を明らかにすることを目的とする。Neurog2 の発現振動は Hes1 の発現振動に依存し、Hes1 が振動発現から発現低下する仕組みが分かれば、Neurog2 の発現動態の切り替わりの機序を明らかにすることができる。神経発生過程の神経幹細胞において Hes1 の発現は時間の経過とともに徐々に低下するが、その分子機構はよく分かっていない。

プロニューラル遺伝子 Neurog2 は様々な下流遺伝子を誘導することから、神経幹細胞における Neurog2 のパルス状発現により誘導された下流遺伝子の発現量が徐々に蓄積し、ある閾値に達したことが引き金となって Hes1 の発現低下および Neurog2 の発現動態の切り替わり (振動→持続) が引き起こされ、細胞分化が引き起こされると考えられた。そこで本研究ではこの仮説を検証するべく、Hes1 の発現抑制を引き起こす Neurog2 標的遺伝子の同定を行う。さらに神経幹細胞からニューロンが分化す

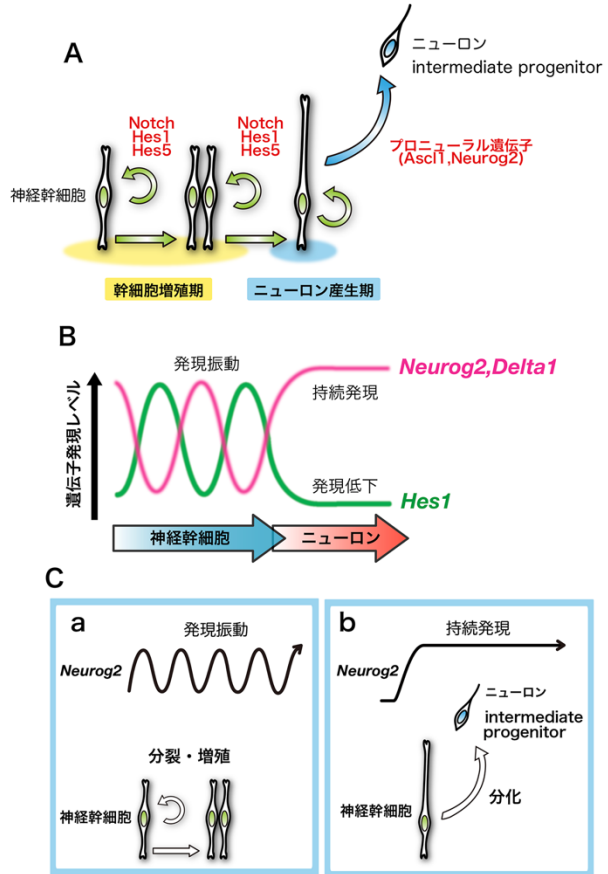


図1 遺伝子発現動態と神経発生 (A) 哺乳動物の神経発生では神経幹細胞の増殖期終了後ニューロン分化期へと移行する。(B) Hes1、Neurog2、Delta1 遺伝子の発現は、神経幹細胞においては振動しているのに対して、細胞が分化すると Hes1 は発現低下し Neurog2、Delta1 は持続発現する。(C) Neurog2 が発現振動すると神経幹細胞は分裂・増殖している (a) のに対して、Neurog2 が持続発現するとニューロン分化が引き起こされる (b)。

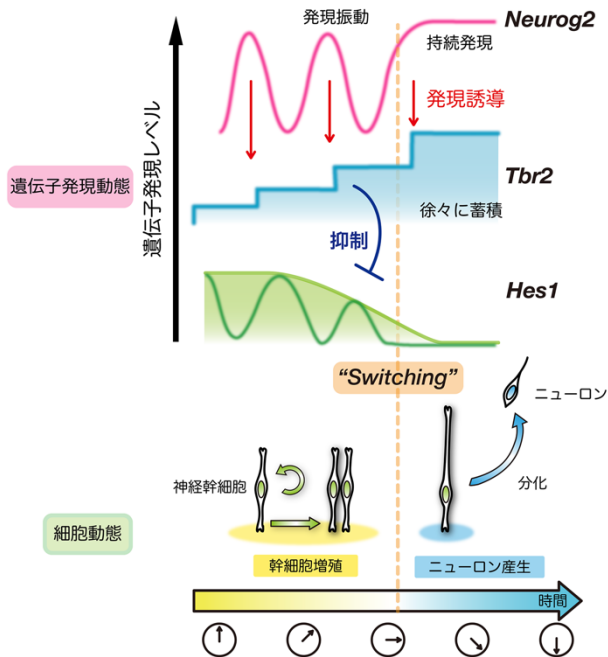


図2 遺伝子発現動態と現象の時間制御機構 時計遺伝子 Hes1 の発現振動により作り出される Neurog2 パルス状発現によって、下流遺伝子 Tbr2 の蓄積が起こる。Tbr2 の蓄積により Hes1 の発現低下が引き起こされ Neurog2 の持続発現と細胞分化が引き起こされると考えられる。Tbr2 の蓄積は分化のタイミングをはかるタイマーのように動くと考えられる。

さらに神経幹細胞からニューロンが分化す

る過程において、Hes1、Neurog2、およびその標的遺伝子の発現動態を明らかにし、これらの因子の発現動態の多様性による細胞分化のタイミング制御機構を明らかにする (図2)。以上のことから、神経幹細胞から神経分化が引き起こされる過程において、幹細胞の性質を刻々と変化させて神経分化を誘導する分子基盤、分化のタイミングを制御する分子機構を明らかにすることを旨とする。

(2) また、Neurog2は転写因子として様々な下流遺伝子の発現を制御していること、さらに細胞分化の前後で異なる発現動態を示していることから、発現動態の違いによって異なる発現動態を示し、異なる機能を発言している可能性が考えられた (図1)。そこでNeurog2の異なる発現動態によって誘導される下流遺伝子の違いとそれによって導かれる下流イベントの違いを明らかにすることによって、遺伝子発現動態の多様性の生物学的意義を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) Hes1-Neurog2-Tbr2 発現動態による細胞運命決定の時間制御機構の解明

Neurog2の標的遺伝子Tbr2は神経幹細胞からニューロンが分化する過程で生み出される中間段階の細胞 (intermediate progenitor cells, IPCs) の分化制御因子である。私たちのこれまでの発現解析や機能解析から、Tbr2の発現が神経幹細胞において徐々に蓄積すること、さらにTbr2はHes1の発現を抑制することが分かった。したがって、Neurog2の振動発現によって誘導され、蓄積するTbr2がHes1の発現を抑制し、Neurog2の発現動態の切り替わりと細胞分化を誘導することが考えられた (図2)。このことは、Hes1-Neurog2-Tbr2経路が神経幹細胞の増殖期からニューロン分化期への移行のタイミングを決めるタイマーとして機能する可能性を示唆した。そこで、本研究ではNeurog2の発現振動によって制御される下流遺伝子Tbr2の発現動態と引き起こされる下流イベント (遺伝子発現動態の切り替わりや細胞分化) を明らかにする。hGAVPOは青色光に反応し二量体を形成すると特定の遺伝子配列に結合し、下流に繋がれた遺伝子の発現を誘導する。光の照射を止めれば二量体の解離が起こり、遺伝子発現は停止する (図3)。光照射のパターンを変えることで振動発現から持続発現など様々な遺伝子発現動態を作り出すことができる^{2,3}。そこで本研究ではhGAVPOシステムを用いてNeurog2の振動発現を作り出し、下流遺伝子Tbr2の発現動態を明らかにする。Tbr2の発現動態は光誘導系と相性の良いルシフェラーゼを用いた発光イメージングを用いる。さらに光誘導によりTbr2を発現誘導しHes1の発現動態の変化を追跡する。Neurog2の振動発現とTbr2の発現量との関係、さらにTbr2の発現量とHes1の発現動態との関係を定量的に解析することによって、細胞分化を誘導する分子機構を解明し、細胞分化のタイミングを制御する仕組みを明らかにする。

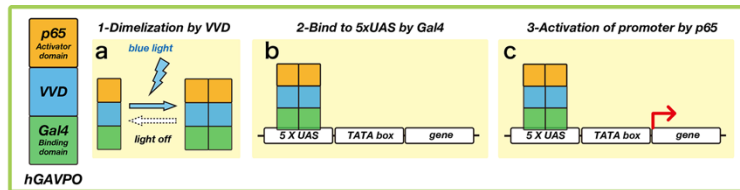


図3 hGAVPOシステムによる遺伝子発現誘導
hGAVPOは青色光に反応し二量体を形成する (a)。二量体となったGAVPOは標的配列へと結合し (b)、その下流につながれた目的遺伝子の発現を誘導する (c)。光照射を止めれば、二量体の解離が起こり目的遺伝子の発現も止まる (a)。

(2) 遺伝子発現動態の多様性の生物学的意義の解明

転写因子として様々な下流遺伝子の発現を誘導するNeurog2の発現動態は、細胞分化の過程で変化することから、Neurog2の異なる発現動態に反応して誘導される下流遺伝子にも違いがあることが示唆された (図1)。そこで、本研究では光操作を用いてNeurog2の様々な発現動態を作り出した場合に誘導されてくる下流遺伝子とそれによって導かれる細胞動態の変化を明らかにすることで、遺伝子発現動態の多様性がもつ生物学的機能を明らかにする。

4. 研究成果

(1) Tbr2はRBPjと相互作用することによって、Notchシグナルの不活性化を引き起こし、Hes1の発現低下を誘導する (図4)

隣接細胞間においてDelta-Nochの相互作用が起こると、Notchシグナルが活性化され膜貫通型タンパクであるNotchの細胞内ドメイン(NICD)が切り離される。その後NICDは核内へと輸送され、RBPjと複合体を形成し標的遺伝子Hes1のプロモーター上に結合してHes1の発現を誘導する。そこで、Tbr2によるHes1発現抑制の分子機構

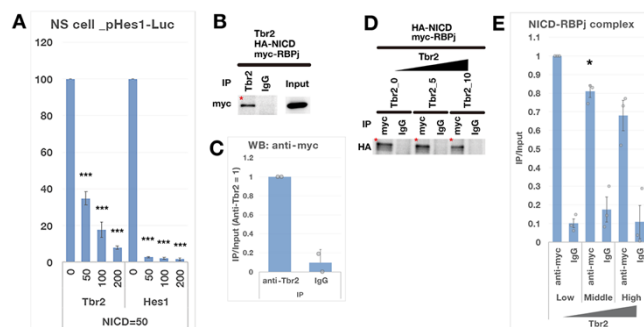


図4 Tbr2はRBPjに結合しHes1の発現を抑制する

(A) 神経幹細胞(NS)におけるHes1プロモーターアッセイ。Tbr2存在下でHes1のプロモーター活性は抑制される。(B,C) 共免疫沈降によってTbr2とRBPjが相互作用することが明らかとなった。(D,E) NICD-RBPjの相互作用はTbr2によって阻害された。

を明らかにするために、Notchシグナルの構成因子であるRBPjとTbr2の相互作用を調べた。共免疫沈降によってTbr2とRBPjの相互作用を調べると、Tbr2はRBPjと相互作用していた。さらに、Tbr2存在下におけるNICD-RBPjの相互作用を調べると、Tbr2によってNICD-RBPj

の複合体形成が阻害されることが明らかとなった。さらに神経幹細胞において Tbr2 タンパクが Hes1 プロモーター上に結合しているかどうか ChIP および ChIP-seq 解析により調べると、Tbr2 タンパクは Hes1 プロモーター上に結合していた。以上のことから、Tbr2 は RBPj と相互作用することにより、Hes1 プロモーター上における NICD-RBPj 複合体の形成を阻害し、Hes1 発現抑制を引き起こすことが考えられた。

(2) 神経幹細胞において Neurog2 の振動発現に伴い、Tbr2 タンパクは徐々に蓄積した (図5)

発生過程の胎子脳において Neurog2 の発現動態と Tbr2 タンパク発現動態の相関関係を明らかにするために、Neurog2 レポーター (Fluc-Neurog2 BAC transgenic reporter) マウスと Tbr2 レポーター (Tbr2-Nluc BAC transgenic reporter) マウスを作製し、二つのレポーターマウスを掛け合わせて用意した胎子脳から神経幹細胞の分散培養を行い、Fluc-Neurog2 レポーターと Tbr2-Nluc レポーターの発現を神経幹細胞において同時に測定した結果、Fluc-Neurog2 の振動発現に伴って、Tbr2-Nluc は徐々に発現上昇を示した。さらに、不安定化ルシフェラーゼを用いた Neurog2 のプロモーター活性レポーター (pNeurog2-Ub-Fluc) と CRISPR/Cas9 を用いて Tbr2 遺伝子の下流に mScarlet レポーターをノックインした Tbr2 タンパクレポーター (Tbr2-mScarlet knock-in (KI)) を胎子脳の神経前駆細胞に導入し、終脳皮質のスライスカルチャーを作製して、脳組織における Neurog2 と Tbr2 タンパクの発現を同時に可視化して調べたところ、分散培養同様、Neurog2 のパルス状の発現に伴って Tbr2 タンパクが蓄積していた。

(3) 神経幹細胞において Neurog2 の振動発現を誘導すると Tbr2 タンパクは徐々に蓄積した (図5)

次に、Neurog2 の振動発現と Tbr2 タンパクの蓄積の因果関係を明らかにするために、hGAVPO を用いて Neurog2 の振動発現を作りだし Tbr2 タンパク発現動態を調べた。Nluc-Neurog2 の光誘導系と Tbr2-Fluc タンパクレポーターを神経前駆細胞に導入し、分散培養後、3 時間周期で光照射を行い Nluc-Neurog2 の振動発現を誘導し、Nluc-Neurog2 の発現と Tbr2-Fluc の発現を単一細胞で可視化して調べたところ、Nluc-Neurog2 のパルス状の発現に伴い、Tbr2-Fluc は徐々に蓄積していた。以上の結果から、神経幹細胞において Neurog2 の振動発現によって Tbr2 タンパクが徐々に蓄積することが明らかとなった。

(4) 神経幹細胞において Tbr2 の蓄積に伴って、Hes1 の発現が低下した (図6)

神経幹細胞における Tbr2 タンパク発現動態と Hes1 発現動態との相関関係を明らかにするために、不安定化ルシフェラーゼを用いた Hes1 レポーター (pHes1-Ub-Fluc) と CRISPR/Cas9 を用いて Tbr2 遺伝子の下流に mScarlet レポーターを挿入した Tbr2 タンパクレポーター (Tbr2-mScarlet KI) を胎子脳の神経幹細胞に導入し、終脳皮質のスライスカルチャーを作製し、二つのレポーターの発現を可視化によって調べた。その結果、神経幹細胞において Tbr2-mScarlet タンパクレポーターが徐々に蓄積を起こすのに伴って、pHes1-Ub-Fluc レポーターの振動発現が停止し、Hes1 の発現が低下していた。同様の結果は、神経幹細胞の分散培養でも観察された。Tbr2 タンパクは幹細胞において、はじめは不安定な発現を示したが、特に幹細胞と分化細胞を生み出す非対称分裂においては、分裂後、幹細胞として維持される Hes1 陽性の娘細胞においては、Tbr2 の発現が低下するのに対して、Hes1 陰性の分化細胞となる娘細胞においては発現が高いレベルで安定しており、Tbr2 と Hes1 の発現は負の相関を示した。

(5) 神経幹細胞において Tbr2 の発現を誘導すると Hes1 の発現低下が誘導される (図6)

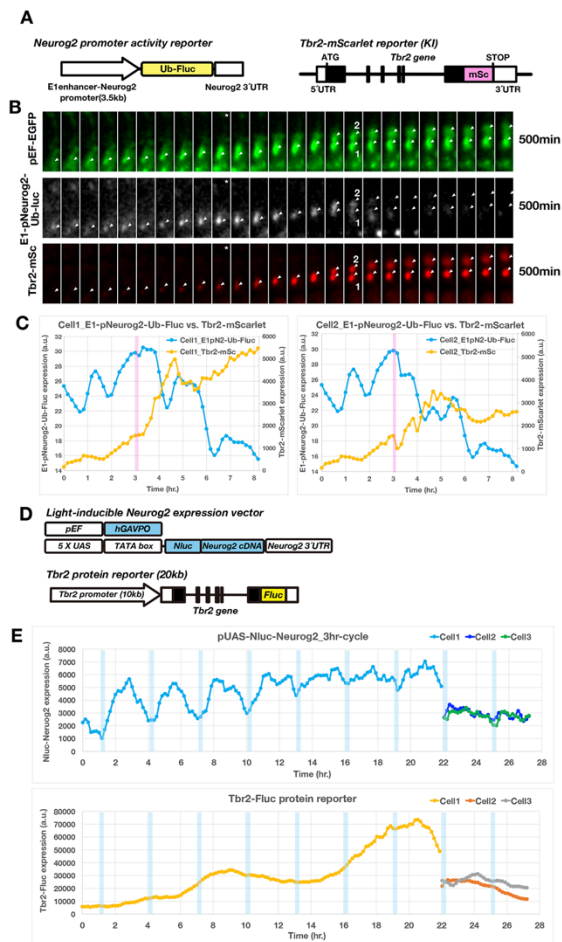


図5 Neurog2振動発現により Tbr2 タンパクは蓄積をおこす (A-C) 胎子終脳の神経幹細胞に Neurog2 および Tbr2 のレポーター (A) を導入し、脳スライスにおけるレポーター発現の動態を可視化すると (B)、神経幹細胞において Neurog2 が振動発現し、Tbr2 はそれに伴って蓄積していた (C)。 (D,E) 神経幹細胞に Neurog2 の光誘導系と Tbr2 タンパクレポーター (A) を導入し、Neurog2 の振動発現を光照射によって誘導すると、Tbr2 タンパクは徐々に蓄積した。

次に、神経幹細胞において Tbr2 の蓄積によって Hes1 の発現抑制が誘導されることを確かめるために、hGAVPO を用いて Tbr2 を光誘導し Hes1 の発現動態を解析した。神経幹細胞に Tbr2-Nluc の光誘導系と Hes1 レポーター (pHes1-Ub-Fluc) を導入し、分散培養後、3 時間周期の光照射を行い、Tbr2 および Hes1 の発現を単一細胞レベルで可視化して調べた。Tbr2 タンパクは安定

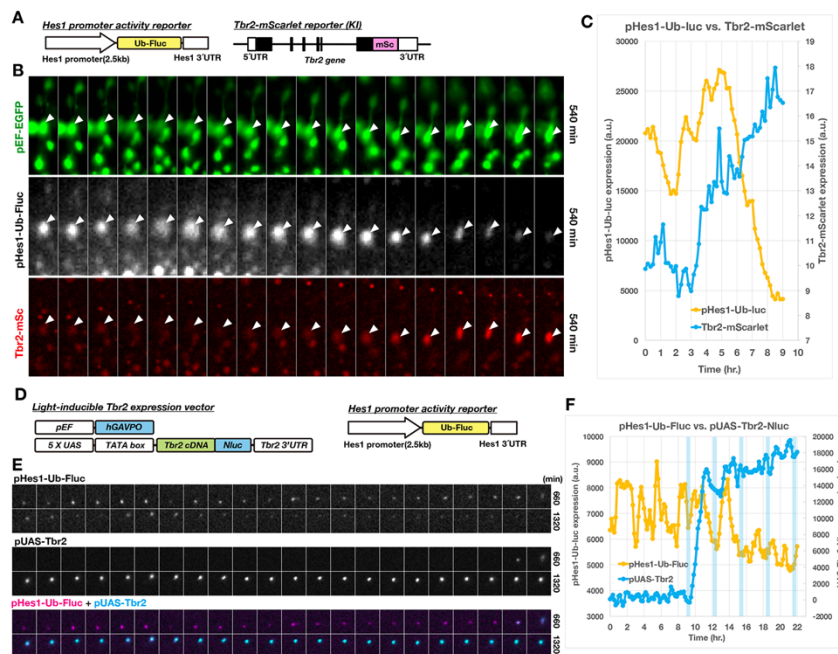


図6 Tbr2 タンパクの蓄積により Hes1 の発現低下が引き起こされる (A-C) 胎子終脳の神経幹細胞に Hes1 および Tbr2 のレポーター (A) を導入し、脳スライスにおけるレポーター発現の動態を可視化すると (B)、神経幹細胞において振動発現していた Hes1 の発現は、Tbr2 の発現上昇に伴って発現低下した (C)。 (D-F) 神経幹細胞に Tbr2 の光誘導系と Hes1 レポーター (D) を導入し、光照射によって Tbr2 を発現誘導すると Tbr2 の発現上昇に伴って Hes1 の発現は低下した (E,F)。

であるため、3 時間周期の光照射によって持続的な発現が誘導された。Hes1 の発現は光照射前には振動パターンを示していたが、光照射を開始し Tbr2 が誘導されると Hes1 の振動発現が停止した。以上のことから、神経幹細胞においても Tbr2 の発現が誘導され、Tbr2 タンパク質が徐々に蓄積すると Hes1 の発現低下が引き起こされることが明らかとなった。

(6) Tbr2 欠損胚の終脳では Hes1 の発現が上昇し、神経幹細胞を生み出す細胞分裂が増え神経幹細胞の数が増えた (図7) 発生過程の胎子終脳の神経幹細胞において、Tbr2 が Hes1 発現抑制を誘導しているか明らかにするために、Tbr2 コンディショナルノックアウト (Tbr2 cKO) 胚の神経幹細胞における Hes1 の発現を調べると、コントロール胚と比較して cKO 胚では Hes1 の発現上昇が認められた。さらに、脳室面で起こる神経幹細胞の増殖が亢進され幹細胞の数が増えていた。以上のことから、発生過程の終脳における神経幹細胞においても Tbr2 の発現によって Hes1 の発現抑制が引き起こされることが、さらに神経幹細胞から細胞分化が誘導されることが明らかとなった。

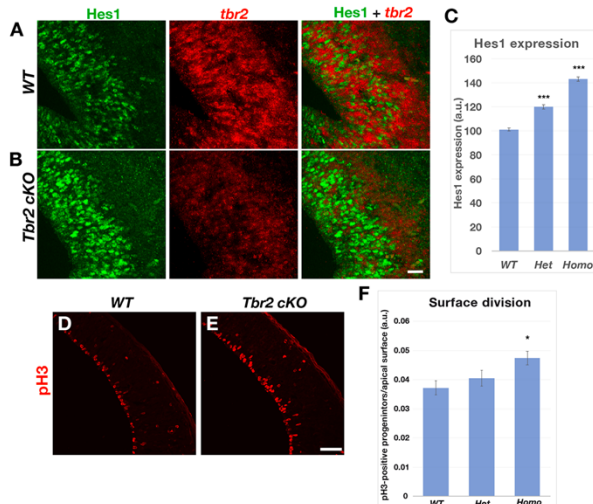


図7 Tbr2 cKO の終脳では Hes1 の発現が上昇し、神経幹細胞の数が増えた (A-C) Tbr2 cKO の終脳の神経幹細胞では Hes1 の発現が上昇した。 (D-F) Tbr2 cKO 終脳では脳室面で起こる神経幹細胞の分裂が亢進し、幹細胞の数が増えた。

以上の結果は、Developmental Cell 誌に筆頭および責任著者として発表した⁴。

(7) Neurog2 発現動態の多様性による下流遺伝子発現制御機構の解明

Neurog2 は転写因子として様々な下流遺伝子の発現を誘導すること、さらに細胞分化の過程において多様な発現動態を示すことから、Neurog2 は自身の発現動態を変えることによって異なる下流遺伝子の発現を誘導し、異なる下流イベントを誘導している可能性が示唆された。そこで、Neurog2 が異なる発現動態を示す細胞分化前後の細胞における、Neurog2 によって制御される遺伝子群を明らかにするために、Hes1 レポーターおよび Tbr2 レポーターを用いて異なる分化ステージの細胞 (神経幹細胞 (Hes1+, Tbr2-), 分化細胞へ移行中の細胞 (Hes1+, Tbr2+), および分化細胞 (Hes1-, Tbr2+, IPC)) を FACS によって分取し、それぞれの細胞群において抗 Neurog2 抗体を用いて ChIP-seq 解析を行った。データを取得し解析中である。

<引用文献>1. Shimojo et al., *Neuron* (2008). 2. Wang et al., *Nat. Methods*. (2012). 3. Imayoshi et al., *Science* (2013). 4. Shimojo et al., *Dev. Cell* (2024).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 2件）

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 Ochi S, Imaizumi Y, Shimojo H, Miyachi H, Kageyama R.	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 Shimojo H and Kageyama R.	4. 巻 12
2. 論文標題 Real-time Bioluminescence Imaging of Notch Signaling Dynamics during Murine Neurogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Vis. Exp.	6. 最初と最後の頁 e60455
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3791/60455	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 Kageyama R, Shimojo H and Ohtsuka T.	4. 巻 138
2. 論文標題 Dynamic control of neural stem cells by bHLH factors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosci. Res.	6. 最初と最後の頁 12-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2018.09.005	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 Kageyama R, Shimojo H, Isomura A.	4. 巻 1066
2. 論文標題 Oscillatory control of Notch signaling in development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv. Exp. Med. Biol.	6. 最初と最後の頁 265-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-89512-3_13.	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 Seymour P, Collin C, Egeskov-Madsen A, Jorgensen M, Shimojo H, Imayoshi I, de Lichtenberg K, Kopan R, Kageyama R, Serup P.	4. 巻 52(6)
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 Dev. Cell	6. 最初と最後の頁 731-747
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. Epub 2020 Feb 13.	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 Kageyama R, Ochi S, Sueda R, Shimojo H.	4. 巻 96(8)
2. 論文標題 The significance of gene expression dynamics in neural stem cell regulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	6. 最初と最後の頁 351-363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.96.026.	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 Kageyama R, Isomura A, Shimojo H.	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 Biological Significance of the Coupling Delay in Synchronized Oscillations.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiology (Bethesda)	6. 最初と最後の頁 63-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/physiol.00023.2022. Epub 2022 Oct 18.	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 Shimojo H, Masaki T, Kageyama R.	4. 巻 59
2. 論文標題 The Neurog2-Tbr2 axis forms a continuous transition to the neurogenic gene expression state in neural stem cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Dev. Cell	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2024.04.019	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 Glaser T, Shimojo H, Ribeiro DE, Martins PPL, Beco RP, Kosinski M, Sampaio VFA, Correa-Velloso J, Oliveira-Giacomelli A, Lameu C, de Jesus Santos AP, de Souza HDN, Teng YD, Kageyama R, Ulrich H.	4. 巻 26(6)
2. 論文標題 ATP and Spontaneous Calcium Oscillations Control Neural Stem Cell Fate Determination in Huntington's Disease: A Novel Approach for Cell Clock Research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 2633-2650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-020-0717-5	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

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 7件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hiromi Shimojo and Ryoichiro Kageyama
2. 発表標題 Hes1-Neurog2-Tbr2 dynamics regulate the timing of neuronal differentiation via down-regulation of Notch signaling
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiromi Shimojo
2. 発表標題 Gene expression dynamics regulating neuronal differentiation
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Shimojo
2. 発表標題 Gene expression dynamics regulating the timing of neuronal differentiation during mammalian neural development
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Shimojo
2. 発表標題 Gene expression dynamics regulating the timing of neuronal differentiation during mammalian neural 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 Hiromi Shimojo
2. 発表標題 Dynamic gene expressions during neural development
3. 学会等名 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromi Shimojo
2. 発表標題 Dynamic gene expressions during mammalian neural development
3. 学会等名 2018 Korea-Japan Joint Symposium on Neurodevelopment(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromi Shimojo
2. 発表標題 Oscillations of Notch signaling in cell-cell interactions regulate dynamic gene expression networks and tissue morphogenesis
3. 学会等名 第52回日本発生生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Shimojo
2. 発表標題 The time delays for gene expression and cell-cell interactions regulate various pattern formations during murine embryogenesis
3. 学会等名 日本遺伝学会第91回大会（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

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			
ドイツ	Max Delbruck Center			
デンマーク	University of Copenhagen			
ブラジル	University of Sao Paulo			