

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03263

研究課題名(和文)パターン形成・増殖・分化タイミングの相互作用による中枢神経細胞の位置的・量的制御

研究課題名(英文) Positional and quantitative regulation of the central nervous cells by interaction of pattern formation, proliferation and differentiation timing

研究代表者

笹井 紀明 (Sasai, Noriaki)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授

研究者番号：80391960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：中枢神経系には、多数の神経細胞とその関連細胞が位置的にも量的にも正確に決められて存在している。これは、幹細胞からの分化、シグナル分子による神経前駆細胞の運命決定・増殖・分化・生存の正確な制御に依存している。本研究では、主に幹細胞分化と胚発生におけるソニック・ヘッジホッグシグナルやBMPシグナルに着目し、各現象に關与する遺伝子を同定した上でその機能を明らかにした。

また、生後の神経組織の機能維持のメカニズムを明らかにするため、眼疾患が生じる初期に発現変動する遺伝子を同定した。さらに、これらの遺伝子発現を遺伝子導入により調節し、視神経系機能を補償することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胚発生においてシグナル因子が前駆細胞の運命決定に關与することはよく知られたことだが、本研究から、シグナル因子が運命決定だけでなく、前駆細胞の増殖・分化・生存にも關与していることが明らかになったことにより、シグナル因子の新しい機能の一端が明らかになった。神経系の構築不全や機能異常は重篤な疾患や障害につながるため、それに関わる制御因子や機能を明らかにすることは重要である。今回の研究から、器官サイズの制御をはじめとする器官構築の分子基盤が明らかになった。

また、遺伝性眼疾患が生じる細胞生物学的メカニズムの一端が明らかになったことは、今後の難治性疾患に対する治療の開発基盤にもつながるものである。

研究成果の概要(英文)：The central nervous system contains a large number of neurons and their related cells, and their position and quantity are precisely determined. This depends on the precise control of differentiation from stem cells and fate determination of proliferation, differentiation, and survival of neural progenitor cells by signal molecules. In this study, we mainly focused on Sonic Hedgehog and BMP signals in stem cell differentiation and embryonic development, and identified genes involved in each differentiation step, and revealed their functions.

We additionally sought to elucidate the mechanism of the functional maintenance of postnatal neural tissue. For this purpose, we identified genes whose expression changes in the early stages of retinal disease. Furthermore, we succeeded in exogenously controlling the expression of these genes, and compensating optic function.

研究分野：発生生物学

キーワード：ソニック・ヘッジホッグ Phc1 コンピテンス ES細胞 Prominin-1 大脳腹側部

1. 研究開始当初の背景

中枢神経系には様々な細胞が存在し、それらが細胞間相互作用をしながら、神経系として統合した機能を果たしている。この際に重要な役割を果たすのがシグナル因子である。多くのシグナル因子は器官内で濃度勾配を形成し、それを受け取る神経前駆細胞は、その濃度に依存して分化方向(細胞の運命)を決定する。研究開始当初は、シグナル因子が神経前駆細胞に作用して細胞の運命が決定されるメカニズムの詳細が明らかになりつつあった。

2. 研究の目的

シグナル因子は細胞の運命決定を決定する上で重要だが、同時に運命決定以外の役割 - 細胞の増殖効率や分化の割合の制御、また細胞の生存そのもの - にも関与していることが、申請者らの研究から明らかになりつつあった。そこで本研究では、シグナル因子が神経前駆細胞にもたらす転写ネットワーク、増殖・分化制御など、これまで知られていなかったシグナル因子と神経前駆細胞の関係を明らかにすることを目的とした。また、いったん構築された神経系が生涯にわたり機能を維持することも重要である。本研究では、視神経系をモデルにして、視細胞が壊死する際に起きる遺伝子発現やそのネットワークを明らかにする研究にも取り組んだ。

3. 研究の方法

本研究では、ニワトリ胚に対するエレクトロポレーションによる強制発現システム、マウスES細胞におけるCRISPR/Cas9を用いた遺伝子変異細胞とオルガノイドの作成、また遺伝子変異マウスを使用した。また、シングルセルを含む遺伝子発現解析、ATACシーケンスによるオープンクロマチン領域の同定など、ゲノムワイドの遺伝子発現・クロマチン状態のシステムティックな解析を実施した。

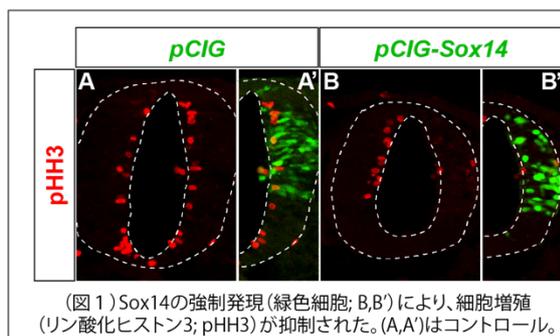
4. 研究成果

(1) 神経前駆細胞の増殖効率を制御する遺伝子を単離した。

(Katsuyama et al., *Developmental Dynamics* (2022) 251: 350-361)

神経前駆細胞は、増殖しながら一部が分化し、このバランスが神経系のサイズ、すなわち器官全体の細胞数を決定している。増殖と分化のバランスが崩壊し、細胞分化の進行が妨げられると、神経機能が失われ、逆に細胞の増殖が抑制され分化が進むと、器官内に十分な細胞が存在しなくなり、正常な神経機能が果たせなくなる。

私たちは、ニワトリ胚神経前駆細胞における遺伝子発現データから、分化の進行に関わると思われる遺伝子の1つ Sox14 に着目した。Sox14 は神経分化の初期から前駆細胞全体に発現する。Sox14 を強制発現すると細胞周期の進行を阻害する p57KIP2 の発現が上昇して細胞増殖が抑制された(図1)一方、神経分化が促進された。一方、shRNA によって Sox14 の機能を抑制すると、神経管全体で分化が抑制され、増殖が亢進することが明らかになった。また、Sox14 は転写活性化因子(標的遺伝子の発現を活性化する転写因子)であることも併せて明らかになった。これらの結果は、神経前駆細胞に増殖調整因子が存在し、細胞増殖と分化のバランスが保たれていることを示唆している。



(図1) Sox14の強制発現(緑色細胞; B,B')により、細胞増殖(リン酸化ヒストン3; pHH3)が抑制された。(A,A')はコントロール。

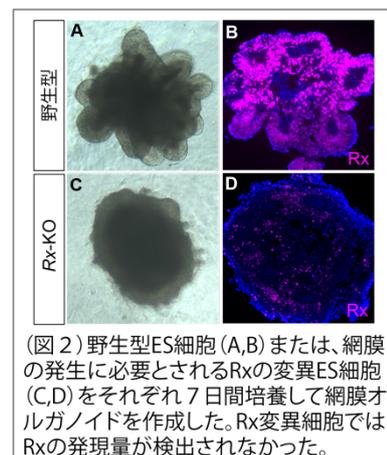
(2) 網膜に発現する転写因子 Rx の役割を、網膜オルガノイドを用いて明らかにした。

(# Yamamoto, # Ong et al., *Development Growth and Differentiation* (2022) 64: 318-324)

Rx は大脳腹側部と眼に発現するホメオボックス型転写因子で、特に網膜の発生に必須の役割を果たすことが、Rx ノックアウト胚を用いた解析から明らかになっている。しかし、Rx ノックアウト細胞が網膜になれなかった際にどの細胞になるのかについては、胚を用いた解析では明らかにすることができない。

この研究では、CRISPR/Cas9 法を用いて Rx ノックアウト ES 細胞を確立し、そこから眼のオルガノイドを作成し、RNA シーケンスによる遺伝子発現解析を実施して野生型オルガノイドの遺伝子発現と比較した(図2)。

その結果、Rx ノックアウト細胞は網膜ではない別の脳領域に分化するほか、分化後の遺伝子が上昇していることが明らかになった。このことから、Rx は網膜の領域決定に必要であるほか、分化の進行度を制御する上でも必須の役割を果たすことが明らかになった。



(図2) 野生型ES細胞(A,B)または、網膜の発生に必要なとされるRxの変異ES細胞(C,D)をそれぞれ7日間培養して網膜オルガノイドを作成した。Rx変異細胞ではRxの発現量が検出されなかった。

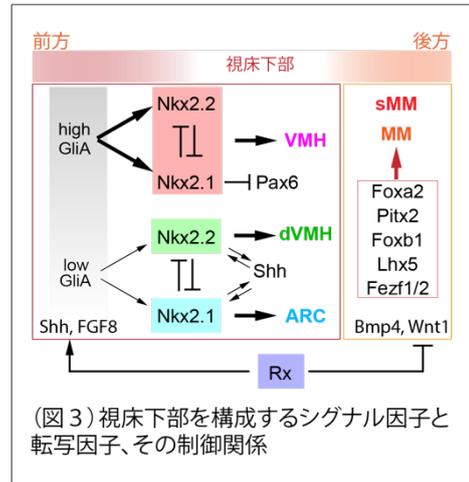
(3) 大脳腹側部に発現する転写因子が形成する転写ネットワークを明らかにした。
(Yamamoto et al., *STEM CELLS* (2023) 41: 453-467)

大脳腹側部には視床下部や網膜(視神経)などの脳領域が存在するほか、視床下部もさらに小領域に分けることができる。この過程で大脳腹側部の前駆細胞を個性化する細胞外因子が Sonic Hedgehog (Shh) である。私たちは Shh と神経前駆細胞の領域化の関係を明らかにするために、マウス ES 細胞を視床下部に分化させ、この過程で発現する転写因子のネットワークを明らかにした。

まず私たちは、マウス ES 細胞を幼弱な視床下部細胞へと分化させ、ここに Shh を濃度依存的に添加した。その結果、視床下部内の各小領域が濃度依存的に出現することが明らかになった。

Shh シグナルは2つの転写因子 Nkx2.1 と Nkx2.2 の発現を惹起する一方、Nkx2.1 と Nkx2.2 は互いの発現を抑制し合う関係にある。低濃度の Shh に暴露された細胞では Nkx2.1 と Nkx2.2 のいずれかの単陽性細胞のみが出現するが、高濃度の Shh に暴露された細胞では、Nkx2.1 と Nkx2.2 遺伝子を発現する活性が両者の相互抑制効果を凌駕するために、Nkx2.1/Nkx2.2 両陽性細胞が出現する(図3)。

次に、Nkx2.1, Nkx2.2 の遺伝子のそれぞれを CRISPR/Cas9 法を用いて破壊し、両者の抑制関係を証明した。また、同じく視床下部に発現する Rx をノックアウトした細胞を分化させると、視床下部には分化せず、その後方のアイデンティティを持った細胞が出現した。このことから、Nkx2.1 と Nkx2.2 は背腹軸を、Rx は前後軸を制御して、視床下部領域を決定することが明らかになった。



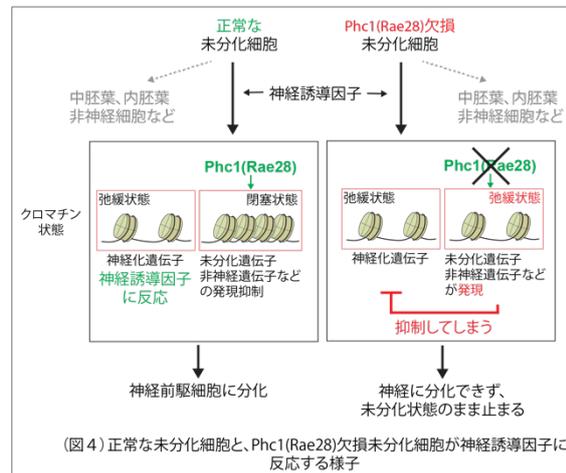
(図3) 視床下部を構成するシグナル因子と転写因子、その制御関係

(4) 幹細胞からの初期神経分化における、エピゲノム状態の動的変化を明らかにした。
(Ong et al., *iScience* (2023) 26: 107887. (erratum 26: 108257))

胚性幹細胞(ES 細胞)や iPS 細胞の集団が分化を始める最初の段階では、細胞が外胚葉・中胚葉・内胚葉といった細胞群に大きく分類されていく。この際に、特に神経外胚葉に分化する際には、特定のシグナル分子(神経誘導因子)が必要であることがよく知られている。同時に細胞のゲノム構造も変化すると考えられていましたが、その詳細は明らかになっていなかった。

今回私たちは、PRC に関与する遺伝子の遺伝子改変 ES 細胞を網羅的に作成し、Phc1 (Rae28) 遺伝子が、神経外胚葉への分化に必須の役割を果たすことを明らかにした。この因子を欠損した ES 細胞は神経誘導因子に反応することができず、未分化な状態のまま止まることが明らかになった。この Phc1 欠損細胞は中胚葉や内胚葉の誘導因子には反応して分化できるため、Phc1 は神経外胚葉に分化するときの特異的に必要な因子と言える。

また、Phc1 欠損細胞と正常細胞のゲノム構造を比較したところ、Phc1 欠損細胞では未分化性遺伝子のクロマチンが弛緩状態になっていた。その結果、未分化細胞でのみ発現する遺伝子(Nanog や Zfp42)が発現し続け、分化が進行できない状態になっていた(図4)。したがって、Phc1 は神経分化におけるクロマチン状態の制御に必須の役割を果たすことが明らかになった。



(図4) 正常な未分化細胞と、Phc1(Rae28)欠損未分化細胞が神経誘導因子に反応する様子

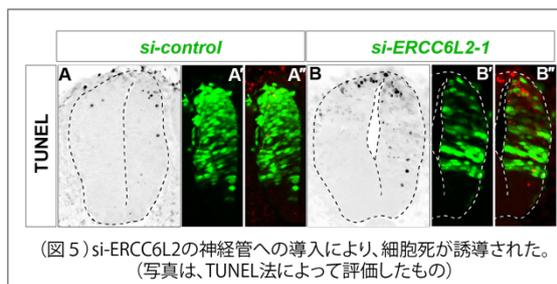
(5) ヘッジホッグシグナルによる神経前駆細胞の生存機能を明らかにした。
(Sasai et al. *Development Growth and Differentiation* (2024) 66: 89-100)

ソニック・ヘッジホッグ (Shh) シグナルは神経前駆細胞の腹側領域の運命決定に必要である。Shh のノックアウトマウス胚では、たしかに腹側神経領域の分化が著しく抑制されているが、同時に細胞死(アポトーシス)が惹起されていることが示されている。このことから、Shh シグナルは細胞運命決定だけではな

く細胞の生存にも必要であることが示唆された。

一方、Shh シグナルによって惹起される遺伝子を網羅的に探索したところ、そのうちの1つに ERCC6L2 遺伝子が含まれていた。ERCC6L2 は他の細胞で細胞生存に関与することが示唆されたため、この遺伝子が Shh によって惹起され、細胞生存に必須の役割を果たしているという仮説が立てられた。

実際に実験の結果、ERCC6L2 は Shh の阻害剤による細胞死を抑制する効果が認められたほか、ERCC6L2 の siRNA の導入により神経管に細胞死の惹起が認められた(図5)。さらに、ERCC6L2 は Shh シグナルの仲介転写因子である Gli と協約して、抗アポトーシス因子である Bcl-2 の発現を誘導することが明らかになった。このことから、ERCC6L2 が Shh の下流で細胞生存因子として必須の役割を果たすことが示唆された。



(図5) si-ERCC6L2の神経管への導入により、細胞死が誘導された。(写真は、TUNEL法によって評価したもの)

(6) 視神経機能のホメオスタシスの分子基盤を明らかにした。

(#Kobayashi, #Sasai et al., *Disease Models and Mechanisms* (2021) 14: dmm048962)

(Shigesada, et al., *Cellular and Molecular Life Sciences* (2024) 81: 51)

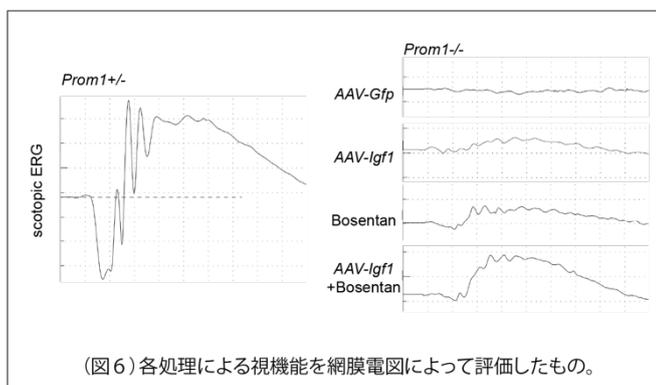
網膜は眼球の中で、外界からの視覚情報を最初に受け取る細胞群である。この機能が損なわれる疾患が網膜色素変性症だが、この疾患は治療法が確立されていないため、厚生労働省から難病に指定されている。

網膜色素変性症は、眼球が光刺激を継続的に受けることにより発症していくと言われている。私たちは、網膜色素変性症の疾患モデルマウス (Prominin-1 ノックアウトマウス) を用い、網膜全体の遺伝子発現解析 (Kobayashi, Sasai et al., 2021)、さらにシングルセル遺伝子発現解析法 (Shigesada et al., 2024) を用いて、疾患の初期状態で発現量が変化する遺伝子を、個々の細胞で調べた。その結果、視細胞でエンドセリン遺伝子が異常惹起している一方、疾患網膜ではシグナル分子 IGF1 の発現量が視細胞とアストロサイトで減少していることが明らかになった。

エンドセリン分子は網膜内のミュラーグリア細胞を活性化し、GFAP 遺伝子の発現を惹起してグリオシス (過剰に活性化されたグリア細胞が網膜の空間障害を起こす) の状態になるほか、網膜血管内皮細胞に作用してその収縮を促進するため、視細胞への栄養供給が抑制されてしまう。一方 IGF1 遺伝子の発現量低下は、視細胞内でのグルコース代謝の弱化を引き起こしている。

そこで、網膜細胞にエンドセリン阻害剤 (BQ123/BQ788 またはボセンタンの低分子) と IGF1 (アデノ随伴ウイルスによる安定的発現) を作用させたところ、神経炎症が抑制された一方、グルコース代謝が改善され、その結果、視覚機能の改善が認められた(図6)。

また、IGF シグナルの下流で働く mTOR 遺伝子のコンディショナル変異マウスで網膜機能が抑制されたことから、IGF シグナルが網膜機能の維持に必須の役割を示すことが支持された。



(図6) 各処理による視機能を網膜電図によって評価したもの。

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 0件 / うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yamamoto Maho, Ong Agnes Lee Chen, Shinozuka Takuma, Shirai Manabu, Sasai Noriaki | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Manipulation of Signal Gradient and Transcription Factors Recapitulates: Multiple Hypothalamic Identities | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cells | 6. 最初と最後の頁 453 ~ 467 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stmcls/sxad018 | 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 Maho Yamamoto, Agnes Ong Lee Chen, Takuma Shinozuka, Noriaki Sasai | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 The Rx transcription factor is required for determination of the retinal lineage and regulates the timing of neuronal differentiation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Development Growth and Differentiation | 6. 最初と最後の頁 318-324 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12796 | 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 笹井紀明 | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 脳の領域化 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 脳科学辞典 | 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) 10.14931/bsd.9270 | 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 笹井紀明 | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 コーディン | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 脳科学辞典 | 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) 10.14931/bsd.9269 | 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 Shigesada Naoya, Shikada Naoya, Shirai Manabu, Toriyama Michinori, Higashijima Fumiaki, Kimura Kazuhiro, Kondo Toru, Bessho Yasumasa, Shinozuka Takuma, Sasai Noriaki | 4. 巻 81 |
| 2. 論文標題 Combination of blockade of endothelin signalling and compensation of IGF1 expression protects the retina from degeneration | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences | 6. 最初と最後の頁 51-51 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-023-05087-x | 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 Sasai Noriaki, Tada Shogo, Ohshiro Jumi, Kogiso Chikara, Shinozuka Takuma | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Regulation of progenitor cell survival by a novel chromatin remodeling factor during neural tube development | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Development, Growth and Differentiation | 6. 最初と最後の頁 89 ~ 100 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12905 | 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 Ong Agnes Lee Chen, Kokaji Toshiya, Kishi Arisa, Takihara Yoshihiro, Shinozuka Takuma, Shimamoto Ren, Isotani Ayako, Shirai Manabu, Sasai Noriaki | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Acquisition of neural fate by combination of BMP blockade and chromatin modification | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 108257 ~ 108257 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.108257 | 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 Katsuyama Taiki, Kadoya Minori, Shirai Manabu, Sasai Noriaki | 4. 巻 251 |
| 2. 論文標題 Sox14 is essential for initiation of neuronal differentiation in the chick spinal cord | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Developmental Dynamics | 6. 最初と最後の頁 350 ~ 361 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvdy.392 | 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 Yuka, Watanabe Shizuka, Ong Agnes Lee Chen, Shirai Manabu, Yamashiro Chiemi, Ogata Tadahiko, Higashijima Fumiaki, Yoshimoto Takuya, Hayano Takahide, Asai Yoshiyuki, Sasai Noriaki, Kimura Kazuhiro | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Early manifestations and differential gene expression associated with photoreceptor degeneration in <i>Prom1</i> -deficient retina | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Disease Models and Mechanisms | 6. 最初と最後の頁 dmm048962 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.048962 | 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 Sasai Noriaki, Kadoya Minori, Ong Lee Chen Agnes | 4. 巻 63 |
| 2. 論文標題 Neural induction: Historical views and application to pluripotent stem cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Development, Growth and Differentiation | 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) 10.1111/dgd.12703 | 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 - |

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 笹井紀明、作村諭一 |
| 2. 発表標題 ニワトリ胚神経外植片による脊髄パターン形成の再構築と遺伝子制御ネットワークの解析 |
| 3. 学会等名 日本発生物学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Agnes Ong Lee Chen, Manabu Shirai, Noriaki Sasai |
| 2. 発表標題 Essential Roles of Polyhomeotic Homolog 1 (Phc1) in Early Retinal Development |
| 3. 学会等名 American Society of Cell Biology, ASCB (American Society of cell biology) / EMBO meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 勝山大暉、白井学、笹井紀明 |
| 2. 発表標題 生物種に特有の神経管サイズを制御する分子メカニズムの解明 |
| 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 吉原えりか、笹井紀明 |
| 2. 発表標題 Prominin-1遺伝子の変異による男性不妊のメカニズムの解析 |
| 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 Noriaki Sasai, Agnes Ong Lee Chen, Manabu Shirai |
| 2. 発表標題 Essential Roles of Polyhomeotic Homolog 1 (Phc1) in Early Retinal 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 橋本 真理恵、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 生物種に特有の神経管サイズを制御する分子メカニズム |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 多田 将悟、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 ソニック・ヘッジホッグシグナルによって惹起される新規タンパク質ERCC6L2 の機能解析 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本真帆、Agnes Ong Lee Chen、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 大脳腹側部に発現する遺伝子の制御ネットワークの解析 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 谷島 憲親、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 遺伝性眼疾患である網膜色素変性症の原因遺伝子の機能解析 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Agnes Ong Lee Chen、Manabu Shirai、Noriaki Sasai |
| 2. 発表標題 Essential roles of Polyhomeotic Homolog 1 (Phc1) in early retinal development |
| 3. 学会等名 Virtual Meeting: Developmental Disorders: From Mechanisms to Treatment (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Agnes Ong Lee Chen、Manabu Shirai、Noriaki Sasai |
| 2. 発表標題 Essential roles of Polyhomeotic Homolog 1 (Phc1) in early retinal development |
| 3. 学会等名 第69回日本生化学会近畿支部例会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Agnes Ong Lee Chen、Manabu Shirai、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 An Essential Role of Polyhomeotic Homolog 1 (Phc1) in Early Neural Development |
| 3. 学会等名 ASCB/EMBO meeting 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 笹井 紀明、白井学、篠塚 琢磨、磯谷 綾子 |
| 2. 発表標題 種特異的な発生時間によって制御される神経管のサイズ |
| 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 吉永早織、山本真帆、Agnes Ong Lee Chen、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 眼の発生に關与する転写因子ネットワークの解析 |
| 3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 根本直幸、篠塚 琢磨、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 新規WDドメインタンパク質WDR17の機能解析 |
| 3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 篠塚 琢磨、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 マウスES細胞からの領域特異的なグリア細胞の分化誘導 |
| 3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 篠塚 琢磨、肥塚梨菜、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 In vitro神経分化システムを用いた領域特異的なグリア細胞の分化誘導 |
| 3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------|
| 1. 発表者名 岸垂吏紗、篠塚 琢磨、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 神経幹細胞の分化多様性の解析 |
| 3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鹿田直哉、重定直弥、近藤亨、篠塚 琢磨、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 アデノ随伴ウイルスベクターの効率的な作成方法と、網膜への導入の検討 |
| 3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 肥塚梨菜、篠塚 琢磨、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 ES細胞からのオリゴデンドロサイトと神経堤細胞への分化とSox10の機能解析 |
| 3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Agnes Ong Lee Chen, Toshiya Kokaji, Takuma Shinozuka, Manabu Shirai, Noriaki Sasai |
| 2. 発表標題 Acquisition of Neural Fate by Combination of BMP Blockade and Chromatin Modification |
| 3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 篠塚 琢磨、笹井 紀明 |
| 2. 発表標題 脊髄損傷に応答したShhシグナルの活性化 |
| 3. 学会等名 日本動物学会 第94回大会 |
| 4. 発表年 2023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 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 磯谷 綾子 (Isotani Ayako) (20444523) | 奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授 (14603) | |
| 研究分担者 | 近藤 亨 (Kondo Toru) (30270573) | 北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授 (10101) | |
| 研究分担者 | 別所 康全 (Bessho Yasumasa) (70261253) | 奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授 (14603) | |
| 研究分担者 | 白井 学 (Shirai Manabu) (70294121) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・室長 (84404) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|