

## 【新学術領域研究（研究領域提案型）】

## 生物系



## 研究領域名

## 脳構築における発生時計と場の連携

京都大学・ウイルス研究所・教授

かげやま りょういちろう  
影山 龍一郎

研究課題番号：16H06479 研究者番号：80224369

## 【本領域の目的】

発生過程では、あらかじめ決められたタイミングや順番で多くの現象が自律的に進む。幹細胞の増殖期は長すぎても短すぎても臓器の大きさが異常になり、また、誤ったタイミングで生まれた細胞は本来置かれるべき細胞外環境との相互作用を実現できず、正しく組織を構築できなくなる。脳発生過程では、神経幹細胞は決まったスケジュールで増殖しつつ、まず深層ニューロン（5/6層）が分化し、続いて浅層ニューロン（2/3/4層）が分化する（図1）。生まれたニューロンは、それぞれ決められた場所に移動して層を形成する（図1）。ニューロン形成が終了すると、神経幹細胞からグリア細胞が分化し、最終的には、層、カラム、領野といった複雑な組織が構築される。このような分化能の変化は決まったスケジュールで起こることから、神経幹細胞はタイミングを計る時計を内在していると考えられる。一方で、この時計は、経時的に変化する細胞外環境（場）からのフィードバックも受ける。したがって、神経幹細胞に内在する発生時計と場との連携が脳形成の進行に重要である。本領域では、脳構築過程を中心に、同様のシステムを共有していると考えられる他の臓器構築過程も含めた発生の時間制御機構の解明を目指す。

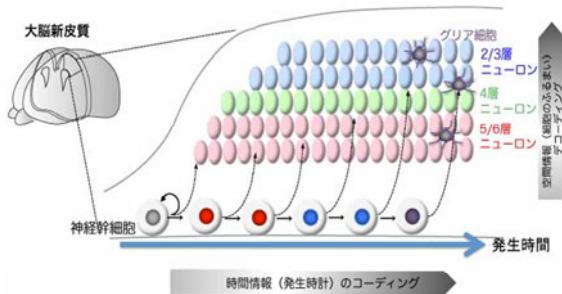


図1：脳構築過程。幹細胞の「時間情報」が「空間情報」に変換される。一方、幹細胞は「空間情報」からのフィードバックを受ける。

## 【本領域の内容】

発生の時間進行は、細胞内に内在された時間プログラムと細胞外環境からのフィードバックによって制御される。本領域では、以下の3つの研究項目を設け、発生の時間制御機構の統合的理解を目指す。

「研究項目 A01：細胞内在的な時間制御機構」は細胞内で働くドミノ因子や時計因子を中心に機能解析を行い、細胞に内在する時間制御機構を明らかにする。「研究項目 A02：細胞と場の連携による制御」

は細胞から組織レベルの現象を対象としており、細胞外環境である「場」と細胞との相互作用の実体や役割を解析する。「研究項目 A03：実験技術開発」では、ES細胞3次元培養の応用、数理モデル構築、新規プローブ開発を研究項目A01やA02の研究者と共同で行う。この3つの研究項目は便宜上分けているもので、それぞれの研究者は項目横断的に研究を行う。

## 【期待される成果と意義】

発生にとって鍵となるいくつかの重要な遺伝子発現やシグナル伝達系の活性化状態に関して時空間定量がなされ、これらの定量値とともに発生の時間進行を説明できる数理モデルが構築されるであろう。これらの解析を通じて、脳や各種臓器の発生過程の時間制御がドミノ式なのか、時計式なのか、あるいは複合的なものなのかについて、ある程度の答えが得られるであろう。これらの成果は、「発生時間生物学」という新たな学問領域の創成につながることが期待される。また、発生の進行速度には種差があることがよく知られている。マウスに比べてヒトの発生時間は格段に長く、その結果、形成される臓器のサイズや組織構造もまったく異なる。興味深いことに、この発生時間の速度の種差は、ES細胞の3次元培養系でも再現される。マウスに比べてヒトES細胞からの分化過程は、非常に長くかかる。したがって、発生速度の種差は個々の細胞に備わった特徴と言えるが、その分子機構はまったく不明である。今後、各種因子の発現や活性化状態を時空間定量することによって、発生時間スケールの種差を決める分子基盤の理解が進むであろう。このような成果は、ヒト組織の再生にかかる時間の短縮化につながる可能性がある。

## 【キーワード】

発生時計：発生過程において様々な現象を正しい時間に起こさせる制御機構

幹細胞：複数の種類の成熟細胞を生み出す能力を持った未分化細胞

## 【研究期間と研究経費】

平成28年度～32年度

1,181,800千円

**Biological Sciences**
**Title of Project : Interplay of developmental clock and extracellular environment in brain formation**

**Ryoichiro Kageyama**  
(Kyoto University, Institute for Virus Research, Professor)

Research Project Number : 16H06479 Researcher Number : 80224369

**【Purpose of the Research Project】**

During development, many events such as cell proliferation and differentiation occur at predictable times. If stem cells grow for too long or too short periods, the organ size will be abnormal. If differentiated cells are born at wrong times, they cannot interact with their neighbors properly. Either case results in abnormal tissue formation.

During cortical development, neural stem cells proliferate while changing their competency over time according to the programmed schedule. They give rise to deep-layer (layers 5 and 6) neurons first and then superficial-layer (layers 2, 3, and 4) neurons (Fig. 1). After neurogenesis, neural stem cells produce glial cells (Fig. 1). Eventually, the complex structures such as layers, columns, and areas are formed. Because neural stem cells are able to change their competency autonomously, it has been suggested that an internal biological clock may control the developmental processes in these cells. On the other hand, extracellular environments, which also change over time, feedback to the clock in neural stem cells. Thus, the interplay of developmental clock in neural stem cells and extracellular environment is very important for neocortical development. In this project, we aim to elucidate the regulatory mechanism of developmental time not only for brain formation but also for other organogenesis.

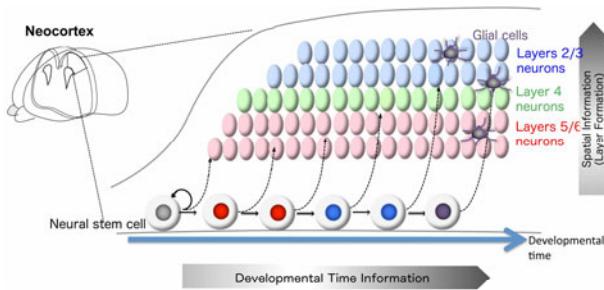


Figure 1: Neocortical development. Developmental time information programmed in stem cells is transformed into spatial information, which feedbacks to stem cells.

**【Content of the Research Project】**

In this project, the following three groups of researchers will collaborate with each other to elucidate the developmental timing mechanism.

Group A01 aims to understand the cellular timing mechanism, such as domino and clock factors. Group A02 aims to elucidate the interplay between cells (cellular clock) and extracellular environment. Group A03 will work together with A01 and A02 for 3D ES cell cultures, mathematical modeling, and new probe synthesis.

**【Expected Research Achievements and Scientific Significance】**

Spatiotemporal expression of key factors and signaling molecules will be quantified during the developmental time course, and by using such quantified data, mathematical modeling will be made. Through such analyses, our understanding of developmental timing mechanisms (domino, clock, or mixed) will be promoted, which may create a new research field, developmental chronobiology.

It is well known that the developmental time scale is different from species to species. For example, human development takes much longer than mouse development. Interestingly, this difference is reproduced in 3D ES cell cultures. Differentiation processes from human ES cells take much longer than those of mouse ES cells, suggesting that species difference in developmental time is encoded within cells. Currently, the mechanisms for such species difference are not known, but this project will promote our understanding of these mechanisms and may help shorten the time required for human ES cell-derived tissue regeneration.

**【Key Words】**

Developmental clock: the mechanism to induce and stop each event at predictable times during development

Stem cell: undifferentiated cell that has potential to give rise to multiple mature cell types

**【Term of Project】** FY2016-2020

**【Budget Allocation】** 1,181,800 Thousand Yen