

研究プロジェクト

「ゲノム工学とイメージングサイエンスに基づく生命システム研究の新展開」

Research project: Novel developments on the study of life and biological systems
based on genome engineering and imaging science

実施期間 : 2012~2014年度(第3年次)

Term of the project: 2012-2014 fiscal years (3rd year)

研究代表者 : 川上 浩一 国立遺伝学研究所教授

Project leader: Dr. Koichi KAWAKAMI, Professor, National Institute of Genetics

研究目的要旨 :

次世代シーケンサー等により、ヒトをはじめとした脊椎動物ゲノムに関する膨大な塩基配列データが蓄積されつつある。しかしながら、高等動物の全体像の理解やそこに到る戦略は不十分である。とりわけ脳神経系の機能の解析には様々な困難があり、期待されるように進んでいない状況にある。このような状況においては、行動と遺伝子とを連関させる新しい遺伝学の開拓が是非とも必要である。本研究では、モデル生物の一つであるゼブラフィッシュを用いて「行動突然変異体」を系統的に分離・収集し、それらをゲノム工学とイメージングサイエンスの手法を駆使して、ゲノム・遺伝子レベル、細胞レベル、器官レベル、個体レベルで解析した結果を糾合して、次世代の「行動遺伝学」「神経遺伝学」「神経系の進化学」などの新しい遺伝学の分野を創出することを目指すものである。

研究目的 :

①研究の背景 :

次世代シーケンサー等により、ヒトをはじめとした脊椎動物ゲノムに関する膨大な塩基配列データが蓄積されつつある。それらからは、核酸・蛋白質などの生体素子の情報や、それらの進化に関する多くの情報が抽出されて、近年の生命科学の飛躍的発展の基礎となっている。複雑な細胞間相互作用の結果生み出される高等生物の全体像の理解も、その発展の先に期待されるものであるが、そこに到る戦略はまだ十分に理解されていない。最も複雑な機能を持つともいえる脳神経系の機能の解析においては、近年のゲノム科学と遺伝子工学技術の発展による新しいアプローチが始まり、ニューロン間の相互作用と神経回路形成の機構の一部が明らかにされ始めてはいるが、これまでに電気生理学や解剖学的手法で明らかにされた事実の範囲を越えては進展していない。

②研究の必要性 :

本プロジェクトでは、次の飛躍を目指すアプローチの戦略を生み出すことを目指す。そのためには、遺伝子機能解析、脳神経回路やその活動を可視化する、などの手法を、「動物行動」と関連させて解析することができるモデル生物実験系を開発し、遺伝子から動物行動までの分子間、細胞間相互作用を連続的に理解する戦略を考える必要がある。そこでは、行動突然変異体を系統的に収集でき、遺伝子工学手法で生体のままで神経回路活動を可視化でき、行動に関連する遺伝子の進化に関しても実験や考察が可能な実験系の工夫が必要である。これらの個々の実験システムにはそれなりの研究者が育っているが、それらを糾合して新しい研究分野を発展させることは、高等研プロジェクトのような機会を捉えて行う

ことが最も適切であると考え。

本プロジェクトでは、これらの技術とアプローチを総合的に行うために最も適したモデル実験系として、小型熱帯魚ゼブラフィッシュを取上げる。ゼブラフィッシュは、1990年代半ばからモデル脊椎動物として世界中の研究者によりさかんに用いられてきた。その特長は、第一に小型で飼育易く多産で世代交代時間が短いこと、すなわち遺伝学的アプローチが可能であること、第二に体外受精し胚発生が非常に早く胚が透明であること、すなわち発生・器官形成過程の様々な生命現象の観察・操作が容易であることがあげられる。また成体も半透明で、蛍光などによる脳神経細胞の可視化が生きたままの状態で行える。また本プロジェクトの代表者によって開発されたトランスポゾンを利用した遺伝子導入法により、特定の細胞(群)を GFP 等の蛍光蛋白質を用いて可視化したり、行動時の遺伝子活動をモニターすることが可能となっている。これらの技術を持つ研究者が一堂に会して総合的アプローチを議論することが、次世代の「行動遺伝学」「神経遺伝学」「神経系の進化学」などの芽を育てていくために重要であると考え。

③研究の方針：

ゼブラフィッシュ研究は、2000年代にはいり、本研究代表者である川上によるトランスポゾン転移技術の開発により、飛躍的に発展することとなる。この技術の開発によりトランスジェニックフィッシュの作製が容易になり、細胞の可視化等の研究が強力に推進され、形態形成・器官形成研究が大きく発展することとなった。最近、新型2光子顕微鏡、光シート顕微鏡等の開発とあいまって、細胞の可視化とそれに基づく研究は、ますます発展が期待される分野である。

一方、細胞の可視化だけでなくその活動を計測するための技術開発も2000年代にはいって活発になってきた。その代表的なものは、本研究に参加する中井が2001年に開発に成功した細胞内カルシウム濃度を測定できるプローブ GCaMP である。GCaMP を用いると特定の神経活動を容易に計測できる。中井の発明は、モデル動物を用いた神経機能研究に新しい分野を切り拓くこととなった。

本プロジェクトでは、まずこれらの基礎技術を、正常行動パターンや行動突然変異体の解析に適するために必要な研究・方法について討論する。第一に、ゼブラフィッシュの中枢神経系全体を対象にし、1個1個の神経細胞の活動を検出し、記述するためのシステムの構築・開発について研究(議論)する。第二に、そのようにして検出された神経活動を実際の行動と対応づけるための方法・ツール等、何が必要か?について研究(議論)する。第三に、そのようにして得られた結果から、動物がもつ基本的な行動を規定する基本的な神経回路はどのようなものか、それらを基にしてどのようにして複雑な神経ネットワークが構築されているのか、を明らかにするための方策を研究(議論)する。

本プロジェクトの目的を達成するため、さまざまな視点からゼブラフィッシュ研究を行っている研究者に参加してもらおう。研究代表者の川上(遺伝研)は、脊椎動物におけるトランスポゾン転移システムを世界に先駆けて開発してきた。さらに、モデル脊椎動物ゼブラフィッシュにおけるトランスポゾン転移システムを用いた遺伝学的方法論を独自に開発してきた。これらにより、ゼブラフィッシュのさまざまな発生段階において、さまざまな細胞、組織、器官を特異的にラベルし、また活性を調節することが可能になってきた。最近では中枢神経系の神経活動のイメージングを成功している。日比(名古屋大)は、ゼブラフィッシュ変異体を用いた形態形成研究に優れた業績をあげ、最近では小脳の研究を展開している。平田(遺伝研)は、ゼブラフィッシュ変異体と電気生理学的解析を結びつけ、神経発生、神経機能研究を行っている。瀬原(京都大)は、発生過程における細胞の動態、細胞間相互作用に関する研究を行なっている。近藤(大阪大)は、ゼブラフィッシュの色素パターン形成にチューリングパターンの概念を導入し、これに関する理論的、実験的研究を行なっている。また、ゼブラフィッシュを用いた研究をより有意義に発展させるためには、他のモデル動物からのインプットが不可欠である。岩里(遺伝研)は、マウス変異体、コンディショナルノックアウトの遺伝学的手法等を駆使して遺伝子と行動を結びつける研究を成功させてきた。瀬原は、ゼブラフィッシュ研究に加えてマウス研究にも造詣が深い。さらに瀬原からはヒト疾患に関連した分野のインプットも期待できる。両者の研究分野からのインプッ

トにより、ゼブラフィッシュのモデル生物としての意義付けを深めることが可能である。一方、前述のように中井（埼玉大）は、カルシウムインディケーター蛋白質 GCaMP を独自に開発し、神経活動をはじめとした細胞活動をリアルタイムで観察することを可能にした。また国際高等研究所の堀田にも(アドバイザーとして)参加を要請し、行動突然変異体による行動遺伝学アプローチに上述の新しい技術的發展をいかに応用していくかについて考えてもらう。これらのメンバーが有機的に結びつくことにより、遺伝学研究、ゲノム科学研究、神経科学研究、発生生物学研究、動物行動学、理論生物学、イメージング研究など多方面の研究を統合して、新展開をはかり、本プロジェクトを推進する。

2012 年度から岡本（理研）、吉原（理研）が参加した。岡本は、これまでゼブラフィッシュにおいてトランスジェネシスの手法、ミュータジェネシスの手法を駆使し、神経発生、神経機能の研究を行ってきた。最近では、手綱核の機能に関して興味深い知見を見出しつつある。吉原は、ゼブラフィッシュ・マウスを用いた嗅覚システムの研究において世界の研究をリードしてきた。両名の参加によって、さらに効果的なプロジェクトの推進をはかる。

Objectives:

Although recent advances in the genome projects have revealed a huge amount of sequence data of many organisms including several vertebrates, it is not as yet clearly understood what are encoded by these sequences. In this study, by combining cutting-edge genome engineering and imaging technologies, we aim to advance collective understanding of the information encoded by the genome and of the genetic control of biological processes at the levels of cells, organs and organisms.

キーワード: モデル動物、ゼブラフィッシュ、ゲノム科学、イメージング科学、生命システム

Key Word: Model vertebrate, zebra fish, genome science, imaging science, life and biological systems

研究計画・方法:

2012 年度:

海外からの講演者を交えた研究会を開催する。海外研究者の経費等を考慮して年 1 回の開催とする。
(2 月下旬開催予定)

川上が主に世話役を務め、「モデル脊椎動物を用いた神経細胞のイメージング。光制御（オプトジェネティクス）、遺伝子工学的手法を用いた改変」をテーマとした研究会を開催し、この分野に関する相互理解を深める。

2013 年度:

海外からの講演者を交えた研究会を開催する。海外研究者の経費等を考慮して年 1 回の開催とする。
(1 2 月頃開催予定)

モデル脊椎動物を用いた神経細胞のイメージング。光制御（オプトジェネティクス）、遺伝子工学的手法を用いた改変により得られたデータの数理解析等についての洞察を深め、新しい概念を生み出すためのアプローチについて研究する。

2014 年度:

① 年度毎の研究目標や段階

本研究は、第一に、ゼブラフィッシュ、マウスといったモデル脊椎動物で、1 個 1 個の神経細胞の活動を検出し、記述するためのシステムの構築・開発について研究（議論）すること、第二に、そのようにして検出された神経活動を実際の行動と対応づけるための方法・ツール等、何が必要か？について研究（議論）すること、第三に、そのようにして得られた結果から、動物がもつ基本的な行動を規定する基本的な神経回路はどのようなものか、それらを基にしてどのようにして複雑な神経ネットワークが構

築されているのか、を明らかにするための方策を研究（議論）すること、を目的にしてきた。2013 年度までの研究で、目的の第二までがほぼ達成できたと考える。

2014 年度には、それらをふまえて脳の活動（行動を生み出す活動、記憶・学習、情動、恐怖等）とネットワークを結びつける

② 研究の進め方

海外からの講演者を交えた研究会を開催し、上述のテーマについて研究（議論）する。海外研究者の経費等を考慮して年 1 回の開催とするが、2012 年度、2013 年度の研究会の成功をふまえ、海外から話題提供者を 10 名程度招聘した比較的規模の大きな国際会議を開催する。

参加研究者リスト：16名（◎研究代表者）

氏名	所属	職名	専門分野
◎ 川上 浩一	国立遺伝学研究所	教授	ゼブラフィッシュの遺伝学、トランスポゾンを用いたゲノム工学
岩里 琢治	国立遺伝学研究所	教授	マウス遺伝学による脳機能研究
岡本 仁	理化学研究所脳科学総合研究センター	シニアチームリーダー	ゼブラフィッシュを用いた神経科学・行動遺伝学研究
川原 敦雄	理化学研究所生命システム研究センター	研究ユニットリーダー	ゼブラフィッシュを用いた器官形成研究、分子生物学研究
近藤 滋	大阪大学大学院生命機能研究科	教授	パターン形成機構の理論的・実験的研究
瀬原 淳子	京都大学再生医科学研究所	教授	マウス、ゼブラフィッシュを用いた器官形成
中井 淳一	埼玉大学脳抹消科学研究センター・ 埼玉大学理工学研究科	センター長・ 教授	新しいカルシウムプロローブの開発、カルシウムイメージング
林 康紀	理化学研究所脳科学総合研究センター	シニアチームリーダー	シナプス可塑性のイメージング
東島 眞一	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター	准教授	ゼブラフィッシュを用いた神経回路形成研究、オプトジェネティクス
日比 正彦	名古屋大学生物機能開発利用研究センター	教授	ゼブラフィッシュを用いた器官形成、小脳研究
平田 普三	国立遺伝学研究所・新分野創造センター	准教授	ゼブラフィッシュを用いた神経回路形成研究
堀田 凱樹	東京大学	名誉教授	アドバイザー
松井 広	東北大学大学院医学系研究科	准教授	マウスを用いた脳機能研究、オプトジェネティクス
松田 信爾	慶応義塾大学医学部	講師	光による細胞内輸送とシナプス可塑性の制御
八尾 寛	東北大学脳科学センター	教授	チャンネルロドプシンを用いたオプトジェネティクス
吉原 良浩	理化学研究所脳科学総合研究センター	シニアチームリーダー	ゼブラフィッシュ、マウスを用いた嗅覚システム研究

2014年度研究活動予定：

① 研究会開催予定：

海外研究者の経費等を考慮して年1回の開催とする。

2014年10月頃、2泊3日（於 高等研）60名程度（自費参加者含む）

②話題提供予定者：20名

国内 10名、海外 10名。

研究活動実績：

2012年度：

第1回研究会における主な成果を以下に記す。

1. Development and neuronal application of G-CaMP-type genetically encoded Ca²⁺ indicators with high-sensitivity and high-responsivity

神経の活動を可視化することができる最新のツール（カルシウムインディケーターGCaMP）について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：大倉、中井）

2. Real-time visualization of neuronal activity during perception

GCaMPを用いたイメージングにより、外界の様子が視覚を通じて、どのように脳に投影されるかについて理解を深め、議論を行なった。（話題提供：武藤、川上）

3. Studying neural circuit function in zebrafish habenula

GCaMPを用いたイメージングにより、脳における匂い刺激情報処理について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：Yaksi）

4. Neural circuit basis of olfactory behavior in zebrafish

嗅覚刺激が、どのように脳に投影され、動物の行動につながるかについて理解を深め、議論を行なった。（話題提供：吉原）

5. The roles of the habenula in aversive learning and gain of self-confidence in aggressive behavior

脊椎動物の脳における「情動のスイッチ」とも言うべき手綱核の構造と機能について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：岡本）

6. Interaction among the pigment cells forms the Turing pattern in the skin of zebrafish

細胞間の相互作用における理論的背景（チューリングモデル）について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：近藤）

7. Quantitative detection of TALEN-mediated genome modifications in zebrafish 器官形成（心臓形成）

の遺伝学における新しい遺伝子改変技術Talen法の効果的な利用について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：川原）

8. An update on reverse genetics of zebrafish

ゼブラフィッシュにおけるTalen法の応用による初めての相同組換えの成功について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：Lin）

9. Exploring roles of ADAM proteases in development using zebrafish

ADAMプロテアーゼファミリーによる脊椎動物器官形成制御について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：瀬原）

10. In vivo imaging of dendritic refinement of barrel cells in the neonatal mouse cortex

マウス脳バレル皮質（ひげからの感覚情報の中枢）におけるシナプス形成の分子機構について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：岩里）

11. Optogenetic control of glia and mind

チャンネルロドプシンを用いた神経活動の光制御（オプトジェネティクス）による脳機能研究について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：松井）

12. Functional analysis of locomotor circuits in the spinal cord and brainstem

電気生理学的アプローチとオプトジェネティクスを用いた運動を制御する中枢神経系神経回路の精緻な解析について理解を深め、議論を行なった。（話題提供：東島）

1 3. Dopaminergic gating of visual flow to auditory escape circuit via inhibition

動物の運動における聴覚刺激と、視覚刺激の相互作用について神経回路レベルでの理解を深め、議論を行なった。(話題提供: Du)

1 4. Formation and function of glycinergic synapse in zebrafish

運動を抑制的に制御するグリシン作動性シナプスの形成機構について理解を深め、議論を行なった。(話題提供: 平田)

第1回研究会における上述の議論を通じて、

(1) ひとつの細胞(神経細胞およびその他の細胞)、ひとつの神経回路の活動を検出する、およびそれらを操作するための最先端の技術についての知識を共有し議論することにより、それら技術の現時点における問題点、将来の可能性、必要な改良等についての研究を推進することができた。

(2) また、それら細胞(神経細胞およびその他の細胞)の活性を動物個体の行動(その他の細胞の場合は活性の総和としての器官形成)と対応づけるための方法論について同様に議論し、研究を推進することができた。

これらの成果をもとに次年度以降も、脊椎動物が示す一見複雑にみえる行動を規定する基本的な神経回路はどのようなものか、それらを基にしてどのように神経ネットワークが構築され機能しているのか、を明らかにするための研究を継続して発展させていく。

Achievement:

2012 fiscal year:

We had a first conference between February 22nd-23rd at International Institute for Advanced Studies. The speakers and participants are shown below. We discussed the topics presented by the speakers.

1. Development and neuronal application of G-CaMP-type genetically encoded Ca²⁺ indicators with high-sensitivity and high-responsivity

Masamichi Ohkura, Junichi Nakai (Saitama Univ)

We discussed recent innovation and development of the calcium indicator GCaMP.

2. Real-time visualization of neuronal activity during perception

Akira Muto, Koichi Kawakami (National Institute of Genetics)

We discussed visualization of neuronal activity in the brain during visual perception.

3. Studying neural circuit function in zebrafish habenula

Emre Yaksi (Neuro-Electronics Research Flanders, Leuven, Belgium)

We discussed how the brain (habenula) processes olfactory information.

4. Neural circuit basis of olfactory behavior in zebrafish

Yoshihiro Yoshihara (Riken BSI)

We discussed how olfactory information is processed and causing animal behaviors..

5. The roles of the habenula in aversive learning and gain of self-confidence in aggressive behavior

Hitoshi Okamoto (Riken BSI)

We discussed the structure and function of the habenula nuclei in the vertebrate.

6. Interaction among the pigment cells forms the Turing pattern in the skin of zebrafish

Shigeru Kondo (Osaka Univ)

We discussed theoretical basis of cell-cell interactions (Turing model).

7. Quantitative detection of TALEN-mediated genome modifications in zebrafish

Atsuo Kawahara (Riken QBiC)

We discussed application of newly developed genome engineering technique TALEN to the study of

organogenesis.

8. An update on reverse genetics of zebrafish

Shuo Lin (UCLA, USA)

We discussed genome engineering by homologous recombination in zebrafish.

9. Exploring roles of ADAM proteases in development using zebrafish

Atsuko Sehara (Kyoto Univ)

We discussed the roles of the ADAM protease family in the vertebrate organogenesis.

10. In vivo imaging of dendritic refinement of barrel cells in the neonatal mouse cortex

Takuji Iwasato (National Institute of Genetics)

We discussed the mechanism of synapse formation in the mouse barrel cortex.

11. Optogenetic control of glia and mind

Ko Matsui (Tohoku Univ)

We discussed optogenetic studies of the brain function using the channelrhodopsin.

12. Functional analysis of locomotor circuits in the spinal cord and brainstem

Shin-ichi Higashijima (OIIB)

We discussed the study of specific neuronal circuit that controls locomotion by electrophysiological and optogenetic approaches.

13. Dopaminergic gating of visual flow to auditory escape circuit via inhibition

Jiulin Du (Institute of Neuroscience, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China)

We discussed interaction of visual and auditory inputs during animal behaviors.

14. Formation and function of glycinergic synapse in zebrafish

Hiromi Hirata (National Institute of Genetics)

We discussed formation of glycinergic inhibitory synapses that control animal locomotion.

Thus, we could advance the study to get insights into recent development and future perspective of tools and methodologies to visualize and manipulate the activity of single neuronal circuits and to understand how these methodologies should be used to relate the activity of neuronal circuits to complex animal behaviors.

2013 年度 :

2013 年度は、海外からの講演者を交えた研究会を 2 月 27-28 日に開催した。海外研究者招聘の経費等を考慮して年 1 回の会議の開催とした。

今回の会議では、イメージング手法、オプトジェネティクス手法を開発、あるいはそれらを駆使してモデル動物における脳神経回路機能研究の分野で活躍している国内外の研究者が、講演・話題提供を行った。海外から 3 名の研究者を招聘し、以下のテーマで話題提供を行ない、それらについて議論・考察した。

Thomas Oertner (Center for Molecular Neurobiology Hamburg) : Synaptic Plasticity Regulates Network Wiring

Johann Bollmann (Max-Planck-Institut) : From vision to action: visually guided behavior in zebrafish

Feng Zhang (MIT) : Neuroengineering - Molecular and Optical Axes of Control

国内からは、参加研究者以外の 3 名の研究者を招き、以下のテーマで講演・話題提供を行ない、それらについて議論・考察した。

八尾寛 (東北大学) : Optogenetic patterning of somatosensory perception

林康紀 (理研 BSI) : Role of cytoskeleton in hippocampal synaptic plasticity

松田信爾 (慶応大学) : Molecular mechanism and controlling method for long term depression

参加研究者からは3名が以下のテーマで講演・話題提供を行ない、それらについて議論・考察した。

中井淳一 (埼玉大学) : Analysis of *C. elegans* neuromuscular system with genetics, imaging and optogenetics

日比正彦 (名古屋大学) : Deciphering cerebellar neural circuitry using the zebrafish model

川上浩一 (国立遺伝研) : Genetic dissection of functional neuronal circuits by the Gal4-UAS approach

参加研究者の研究室から、5名の若手研究者が以下のテーマで話題提供を行ない、それらについて議論・考察した。

久野悠 (理研 QBiC、川原敦雄研究室) : Genome modifications by the CRISPR/Cas9 system in zebrafish

宮坂信彦 (理研 BSI、吉原良浩研究室) : Olfactory Projectome in the Zebrafish Forebrain Revealed by Genetic Single-Neuron Labeling

水野秀信 (国立遺伝研、岩里琢治研究室) : NMDAR-regulated dynamics of layer 4 neuronal dendrites during thalamocortical reorganization in neonate

大倉正道 (埼玉大学、中井淳一研究室) : GECI overview

江川遼 (東北大学、八尾寛研究室) : (ChRd overview)

これらを通じて、カルシウムセンサー等最新のイメージング技術、チャンネルロドプシン等の最新の光遺伝学 (オプトジェネティクス) の技術、Crisper/CAS9、Talen、Transposon 等最新の遺伝子工学技術について洞察を深め、神経科学研究、脳機能研究から新しい概念を生み出すためのアプローチについて研究した。

国際高等研究所 研究プロジェクト
「ゲノム工学とイメージングサイエンスに基づく生命システム研究の新展開」
2012年度第1回 研究会プログラム

日 時：2013年 2月22日（金） 13：00～19：00
2月23日（土） 9：00～18：00

場 所：国際高等研究所 216号室（2F）

出席者：（21人）

研究代表者	川上 浩一	国立遺伝学研究所 個体遺伝研究系教授
参加研究者	** 岩里 琢治	国立遺伝学研究所 形質遺伝研究部門教授
	** 岡本 仁	理化学研究所 脳科学総合研究センター 副センター長
	** 近藤 滋	大阪大学 大学院生命機能研究科教授
	** 瀬原 淳子	京都大学 再生医科学研究所教授
	中井 淳一	埼玉大学 脳科学融合研究センター教授
	日比 正彦	名古屋大学 生物機能開発利用研究センター教授
	** 平田 普三	国立遺伝学研究所 新分野創造センター 准教授
	堀田 凱樹	東京大学 名誉教授（アドバイザー）
	** 吉原 良浩	理化学研究所 脳科学総合研究センター シニアチームリーダー

**：スピーカー

話題提供者（ゲストスピーカー）

Jiulin Du	Sensory Integration & Behavior Institute of Neuroscience, Chinese Academy of Sciences
Shuo Lin	Department of Molecular, Cell & Developmental Biology, UCLA
Emre Yaksi	Lab for Function and Development of Neural circuits Neuro-Electronics Research Flanders Imec
大倉 正道	埼玉大学 脳科学融合研究センター 准教授
川原 敦雄	理化学研究所 生命システム研究センター 研究ユニットリーダー
東島 眞一	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 准教授
松井 広	東北大学 大学院医学系研究科 准教授
武藤 彩	国立遺伝学研究所 個体遺伝研究系 助教

その他参加者	竹内 未紀	名古屋大学 生物機能開発利用研究センター
	伏木 彬	高等学術道場プログラム 道場生 東京大学 新領域創成科学研究科 博士課程2年
	松田 光司	名古屋大学 大生物機能開発利用研究センター

Program

February 22nd (Friday), 2013

13:00~ Masamichi Ohkura, Junichi Nakai (Brain Science Institute, Saitama Univ)

Development and neuronal application of G-CaMP-type genetically encoded Ca²⁺ indicators with high-sensitivity and high-responsivity

Chair: Koichi Kawakami

14:00~ Akira Muto, Koichi Kawakami (National Institute of Genetics)

Real-time visualization of neuronal activity during perception

Chair: Masamichi Ohkura

15:00~ Shigeru Kondo (Osaka Univ)

Interaction among the pigment cells forms the Turing pattern in the skin of zebrafish

Chair: Akira Muto

16:00~ Emre Yaksi (Neuro-Electronics Research Flaunders, Leuven, Belgium)

Studying neural circuit function in zebrafish habenula

Chair: Shigeru Kondo

17:00~ Yoshihiro Yoshihara (Riken Brain Science Institute)

Neural circuit basis of olfactory behavior in zebrafish

Chair: Emre Yaksi

18:00~ Hitoshi Okamoto (Riken Brain Science Institute)

The roles of the habenula in aversive learning and gain of self-confidence in aggressive behavior

Chair: Yoshihiro Yoshihara

February 23rd (Saturday), 2013

9:00~ Atsuo Kawahara (RIKEN Quantitative Biology Center)

Quantitative detection of TALEN-mediated genome modifications in zebrafish

Chair: Hitoshi Okamoto

10:00~ Shuo Lin (UCLA, USA)

An update on reverse genetics of zebrafish

Chair: Atsuo Kawahara

11:00~ Atsuko Sehara (Kyoto Univ)

Exploring roles of ADAM proteases in development using zebrafish

Chair: Shuo Lin

12:00~ Lunch

13:00~ Takuji Iwasato (National Institute of Genetics)

In vivo imaging of dendritic refinement of barrel cells in the neonatal mouse cortex

Chair: Atsuko Sehara

14:00~ Ko Matsui (Tohoku Univ)

Optogenetic control of glia and mind

Chair: Takuji Iwasato

15:00~ Shin-ichi Higashijima (Okazaki Institute for Integrative Bioscience)

Functional analysis of locomotor circuits in the spinal cord and brainstem

Chair: Ko Matsui

16:00~ Jiulin Du (Institute of Neuroscience, Shanghai, China)

Dopaminergic gating of visual flow to auditory escape circuit via inhibition

Chair: Shin-ichi Higashijima

17:00~ Hiromi Hirata (National Institute of Genetics)

Formation and function of glycinergic synapse in zebrafish

Chair: Jiulin Du

国際高等研究所 研究プロジェクト
「ゲノム工学とイメージングサイエンスに基づく生命システム研究の新展開」
2013年度第1回 研究会プログラム

日 時：2014年 2月27日（木） 13：00～17：45
2月28日（金） 9：00～17：00

場 所：国際高等研究所 レクチャーホール（1F）

出席者：（28人）

研究代表者	川上 浩一	国立遺伝学研究所 個体遺伝研究系教授
参加研究者	** 岩里 琢治	国立遺伝学研究所 形質遺伝研究部門教授
	** 岡本 仁	理化学研究所 脳科学総合研究センター 副センター長
	** 瀬原 淳子	京都大学 再生医科学研究所教授
	中井 淳一	埼玉大学 脳科学融合研究センター教授
	東島 眞一	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 准教授
	日比 正彦	名古屋大学 生物機能開発利用研究センター教授
	** 平田 普三	国立遺伝学研究所 新分野創造センター 准教授
	堀田 凱樹	東京大学 名誉教授（アドバイザー）
	** 吉原 良浩	理化学研究所 脳科学総合研究センター シニアチームリーダー
	** : スピーカー	

話題提供者（ゲストスピーカー）

Johann H. Bollmann Max Planck Institute for Medical Research, Germany,
Group Leader

Thomas G. Oertner Institute for Synaptic Physiology, Germany, Professor
Feng Zhang MIT, USA, Professor

江川 遼	東北大学生命科学研究科学振 PD
大倉 正道	埼玉大学 脳科学融合研究センター 准教授
林 康紀	理化学研究所 脳科学総合研究センター シニアチームリーダー
久野 悠	理化学研究所 生命システム研究センター 特別研究員
松田 信爾	慶應義塾大学 医学部 生理学教室 専任講師
水野 秀信	国立遺伝学研究所 形質遺伝研究部門 助教
宮坂 信彦	理化学研究所 脳科学総合研究センター 副チームリーダー
八尾 寛	東北大学生命科学研究科教授

その他参加者	坂口 和弥	埼玉大学 脳科学融合研究センター 技術補佐員
	佐藤 文規	京都大学 再生医科学研究所 研究員
	永村 ゆう子	埼玉大学 大学院博士課程 1年
	吉野 彬子	総合研究大学院大学 大学院生
	Ailani Deepak	国立遺伝学研究所 博士研究員
	Pradeep Lal	国立遺伝学研究所 博士研究員
	Andrew Miller	国立遺伝学研究所 博士研究員

Program

February 27th (Thursday)

Genome engineering, Optogenetics, Imaging: Tools and Methods

(Chair: Koichi Kawakami)

13:00~13:55 Feng Zhang (MIT)

Neuroengineering - Molecular and Optical Axes of Control

14:00~14:30 Yu Hisano, Satoshi Ohta, Atsuo Kawahara (Riken QBiC)

Genome Modifications by the CRISPR/Cas9 System in Zebrafish

14:30~ Q&A and Discussion: Crisper/Cas9, Talen, Genome editing

Break

15:00~15:55 Hiromu Yawo (Tohoku Univ)

Optogenetic Patterning of Somatosensory Perception

16:00~16:40 Junichi Nakai (Saitama Univ)

Analysis of *C. elegans* Neuromuscular System with Genetics, Imaging and Optogenetics

16:45~18:15 Q&A and Discussion: ChRd & GCaMP

16:45~17:15 Ryo Egawa, Hiromu Yawo (Tohoku Univ)

ChRd Overview

17:15~17:45 Masamichi Ohkura, Junichi Nakai (Saitama Univ)

GECI Overview

Dinner

February 28th (Friday)

Zebrafish Models

(Chair: Yoshihiro Yoshihara)

9:00~9:55 Johann Bollmann (Max-Planck-Institut)

From Vision to Action: Visually Guided Behavior in Zebrafish

10:00~10:40 Koichi Kawakami (NIG)

Genetic Dissection of Functional Neuronal Circuits by the Gal4-UAS Approach

10:45~11:25 Masahiko Hibi (Nagoya Univ)

Deciphering Cerebellar Neural Circuitry Using the Zebrafish Model

11:30~12:00 Nobuhiko Miyasaka, Yoshihara Yoshihiro (Riken BSI)

Olfactory Projectome in the Zebrafish Forebrain Revealed by Genetic Single-Neuron Labeling

12:00~ Q&A and Discussion: zebrafish models

12:15~ Lunch, group photo

Mouse Models

(Chair: Takuji Iwasato)

13:15~14:10 Thomas Oertner (Center for Molecular Neurobiology Hamburg)

Synaptic Plasticity Regulates Network Wiring

14:15~15:10 Yasunori Hayashi (Riken BSI)

Role of Cytoskeleton in Hippocampal Synaptic Plasticity

15:15~16:10 Shinji Matsuda (Keio Univ)

Molecular Mechanism and Controlling Method for Long Term Depression

16:15~16:45 Hidenobu Mizuno, Takuji Iwasato (NIG)

NMDAR-Regulated Dynamics of Layer 4 Neuronal Dendrites during Thalamocortical Reorganization in Neonates

16:45~ Q&A and Discussion: mouse models

国際高等研究所 研究プロジェクト
「ゲノム工学とイメージングサイエンスに基づく生命システム研究の新展開」
2014年度第1回（通算第3回）研究会プログラム

日 時：2014年 10月28日（火） 13：00～17：40
10月29日（水） 9：00～14：30

場 所：国際高等研究所 レクチャーホール（1F）

出席者：（28人）

研究代表者	川上 浩一	国立遺伝学研究所 個体遺伝研究系教授
参加研究者	岡本 仁	理化学研究所 脳科学総合研究センター 副センター長
	瀬原 淳子	京都大学 再生医科学研究所 教授
	中井 淳一	埼玉大学 脳科学融合研究センター 教授
	日比 正彦	名古屋大学 生物機能開発利用研究センター 教授
**	平田 普三	国立遺伝学研究所 新分野創造センター 准教授
	吉原 良浩	理化学研究所 脳科学総合研究センター シニアチームリーダー
**	：スピーカー	

話題提供者（ゲストスピーカー）

Shawn Burgess	National Human Genome Research Institute, NIH
Randall T. Peterson	Harvard Medical School, MGH
伊藤 素行	千葉大学 大学院薬学研究院 教授
河岡 慎平	株式会社国際電気通信基礎技術研究所 主任研究員
木村 有希子	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 研究員
久米 利明	京都大学 大学院薬学研究科 准教授
谷口 善仁	杏林大学 医学部 教授
久野 悠	理化学研究所 脳科学総合研究センター 基礎科学特別研究員
平瀬 肇	理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー
松田 道行	京都大学 大学院生命科学研究科 教授
森 和俊	京都大学 大学院理学研究科 教授
山下 晃人	大日本住友製薬株式会社 前臨床研究所
山本 卓	広島大学 大学院理学研究科 教授

その他参加者

酒井 則良	国立遺伝学研究所 系統生物研究センター 准教授
佐藤 文規	京都大学 再生医科学研究所 研究員
辻 直城	第一三共株式会社
出口 二郎	大日本住友製薬株式会社 前臨床研究所
出口 友則	独立行政法人産業技術総合研究所 主任研究員
永村 ゆう子	埼玉大学 脳抹消科学研究センター 博士課程2年
真砂 有作	塩野義製薬株式会社 コア疾患創薬研究所 研究員
CHOI MINYONG	京都大学 再生医科学研究所 博士課程1年

Program

October 28th (Tuesday)

Chemical screening and drug discovery

Chair: Koichi Kawakami (National Institute of Genetics)

13:00~13:50 **Randall Peterson** (Harvard Medical School, MGH)

Small molecule modifiers of the cardiovascular and nervous systems

14:00~14:30 **Toshiaki Kume** (Kyoto University)

Development of evaluation system for drug effect in the cerebrovascular disorders using zebrafish

14:30~16:00 **Technical workshop and panel discussion**

14:30~15:00 **Akihito Yamashita** (Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.)

The usefulness of zebrafish as a model animal for toxicity evaluation in drug discovery

15:00~15:30 **Randall Peterson** (Harvard Medical School, MGH)

Discovery of novel small molecules by high-throughput zebrafish screens

Panel discussion (Peterson, Kume, Yamashita, Taniguchi)

Imaging and gene regulation

Chair: Atsuko Sehara (Kyoto University)

16:10~17:00 **Michiyuki Matsuda** (Kyoto University)

Long-term activity imaging in cells and mice by transposon-mediated stable-expression of FRET biosensors

17:10~17:40 **Shinpei Kawaoka** (The Thomas N. Sato BioMEC-X Laboratories, ATR)

Context in Biology: from a standpoint of chromatin regulators

Dinner (BBQ at the garden)

October 29th (Wednesday)

Imaging and genome engineering

Chair: Jun-ichi Nakai (Saitama University)

9:00~9:45 **Hajime Hirase** (RIKEN Brain Science Institute)

Ca²⁺ signaling of astrocytes in cortical plasticity

9:50~10:35 **Takashi Yamamoto** (Hiroshima University)

Genome editing in cultured cells and animals using TALENs and CRISPR/Cas

Zebrafish models I

Chair: Masahiko Hibi (Nagoya University)

10:40~10:55 **Yukiko Kimura**

(National Institutes of Natural Sciences, Okazaki Institute for Integrative Bioscience)

Efficient generation of knock-in transgenic zebrafish carrying reporter/driver genes by CRISPR/Cas9-mediated genome engineering

10:55~11:10 **Yu Hisano** (Brain Science Institute, RIKEN)

Exogenous DNA integration into zebrafish genome without indel mutations at the junctions

11:15~12:00 **Shawn Burgess** (National Human Genome Research Institute, NIH)

Modeling human diseases in zebrafish

Lunch, group photo

Zebrafish models I

Chair: Yoshihiro Yoshihara (Riken BSI)

13:15~13:40 **Hiroshi Hirata** (National Institute of Genetics)

Plasticity and visualization of glycinergic synapse in zebrafish

13:40~14:15 **Motoyuki Itoh** (Chiba University)

Notch signaling regulates neuronal cell fate and functions in zebrafish

Concluding remarks