

東京大学大学院総合文化研究科 教授

浅島 誠

「器官形成の分子機構」

## 1. 研究実施の概要

すべての動物は器官と組織から成り立っている。それももともと一個体の受精卵から発生過程を通してできてくるものである。カエルやヒトなどの成体には非常に沢山の器官や組織があり、それを“個”としてまるごとみたのでは、なかなか各器官や組織がどのようにしてできてくるのかはわからない。それゆえ、そのような各器官形成のしくみやどのような遺伝的発現しているかについて調べるには未分化細胞を用いて、試験管内で各器官をつくることができれば、それらへのアプローチが可能になると思われる。そのような中であって、私達はこのプロジェクトを始めるにあたって、3つの班をつくってその研究を開始した。

### (1) 腎形成遺伝子探索グループ

私達はツメガエルの胞胚期の未分化細胞をアクチビンとレチノイン酸で共処理することによって、前腎細管をつくり出すことに成功していた。そこでこの系を用いて、腎臓形成に必要な遺伝子とはどのようなものかについて遺伝子をクローニングしたり、その機能解析を行った。この研究班からは当初、考えられていた以上の成果を得ることができたといえよう。

#### (a) 腎形成に関与する新規の遺伝子のクローニングと機能解析

未分化細胞にアクチビンとレチノイン酸で処理した後、時間を追って、cDNA ライブラリーをつくり、サブトラクション法によって腎発生に伴って発現する遺伝子をクローニングし、その機能解析を行った。その結果、Xsal-1、ARIP-1、XTbx-2、XSMP-30、など新規の遺伝子を12種類クローニングに成功した。その中でもXSMP-30は前腎細管に特異的に発現する遺伝子であり、このように前腎細管に特異的に発現する遺伝子のクローニングは世界で初めてである。また、既知の遺伝子のXlim-1についてもドミナントネガティブ型の遺伝子を予定腎臓域にのみ注入して、その腎形成を抑えることを示した。いままでは予定腎臓域での特異的発現を抑えることはできなかったが新しい方法の開発がなされた。

#### (b) ツメガエルの腎形成の遺伝子はヒトやマウスの腎形成と同じである。

私達はXsal-1という遺伝子のクローニングに成功したが、これとホモロジーのある遺伝子がマウスやヒトでもあることがわかった。そこでこのマウスのSal-3の遺伝子をクローニングし、ノックアウトマウスをつくと完全に腎臓欠損のマウスが生まれた。このことはSalの遺伝子は脊椎動物の腎形成に必須の遺伝子であることを示している。また私達の研究の後、アメリカでヒトの胎児で腎臓欠損の症例が報告されていたがその原因遺伝子がSal遺伝子の欠損であることが証明された。このようにしてみるとカエルの腎形成に必要な遺伝子は私達が明らかにしたところによると約93%以上(15遺伝子中、14遺伝子)が哺乳動物の腎形成と同じことが明らかになった。

#### (c) 試験管内でつくった腎臓は生体内で機能する——移植と新しい発生工学への道を開く 上記のようにして試験管内で未分化細胞からつくられた腎臓を幼生の予定腎臓域を除去し

たところに移植することによって、それが機能しうることを示した。対照胚の予定腎臓域除去胚では水腫をおこして、9日以内で全滅するが、移植したものでは1カ月以上生存した。このことは試験管内で未分化細胞から生体への移植を初めて可能にした。

#### (d) 脊椎動物に共通の腎単位のネフロン形成を可能にした

脊椎動物の腎臓は、基本的にはネフロンから構成されている。そのネフロンは前腎細管と導管、糸球体より成り立っているが、それを未分化細胞からアクチビンとレチノイン酸の濃度と細胞数の変化によって初めてネフロンをつくることに成功した。このことは基本的には腎形成機構の解明の礎ができたといえる。

### (2) 神経形成関連遺伝子の探索グループ

#### (a) 神経形成に関与する新規の遺伝子のクローニングと解析

神経形成班では、未分化細胞にアクチビン処理して、神経（中枢神経系）を分化誘導する独自に開発した系をつかって、cDNAライブラリーをつくって、サブトラクション法などにより、12種類の新規の遺伝子をクローニングし、解析を行った。それらは、Xran、XNLRR-1、XinterFなどの遺伝子であり、他にまったく新規の遺伝子のクローニングと解析を行った。

#### (b) 神経形成に関与する感覚器官の形成と移植

未分化細胞にアクチビン処理後、しばらくしてから未分化細胞で包むと目や耳などが生ずる。他にもCon A（コンカナバリン A）やRA（レチノイン酸）の共処理によって、目や耳などの感覚器官の分化誘導に成功した。このようにして分化誘導されてできた目を正常胚から目の原基を除去した胚に移植したところ、かなりの割合（約65%）で移植胚に目が生着してきた。その後、飼育によって変態から若ガエルにしても眼は移植胚に生着し、免疫機能が生じて目も脱落しないことがわかった。眼のような感覚器官を移植しても完全に移植体に生着し、機能をもつことを初めて明らかにした。

### (3) 新規の臓器形成グループ

このグループの研究も当初の目標にしていた成果を大幅に越えて、研究を発展させたといえる。

#### (a) 未分化細胞からの膵臓形成

未分化細胞にまず、高濃度のアクチビンを処理し、その後、5時間おいてからレチノイン酸処理するという新しい概念である「時間差処理」を行うことによって、膵臓をつくることに成功した。できた膵臓は正常胚の膵臓と同じように電子顕微鏡でみても $\alpha$ 細胞や $\beta$ 細胞をもち、また外分泌腺も形成されていた。膵臓特異的ホルモンであるインスリンやグルカゴンの発現が遺伝子レベルでもタンパク質レベルでも証明された。このことによって膵臓のもっている $\alpha$ 細胞や $\beta$ 細胞なども観察され、膵臓特異的なタンパク質も発現されているので、構造的にも機能的にも正常な膵臓とまったく同じであることも示された。また、

DNase1 や pancreatic esterase1 など約 20 種類の膵臓特異的遺伝子もクローニングされ解析された。

(b) 未分化細胞からの胃や小腸の形成

未分化細胞にアクチビン処理し、その後しばらくしてからレチノイン酸を処理していくと時間的变化に伴って、咽喉、胃、小腸などをつくることが可能となった。このことは単に組織学のみならず電顕、それぞれの器官特異的遺伝子マーカーの発現などによっても証明された。

(c) 未分化細胞からの脊索形成

未分化細胞であるアニマルキャップの細胞はシート状 (約 1000 個の細胞) から成り立っているが、これに 50ng/ml のアクチビンで処理すると脊索は外植体の真ん中にできるが他に mesoblast とよばれる細胞もできてくる。しかしながら、このアニマルキャップを  $Ca^{++}$  のないところで解離し、その後、1ng/ml のアクチビンで処理すると 100%脊索のみの組織を得ることができる。このような状態で脊索になるための遺伝子をクローニングし、AXPC (Axial protocadherin) の遺伝子の完全長をとることに成功した。脊索は初期発生においてオーガナイザー (形成体) になる場所なので、脊索形成のマスター遺伝子をクローニングし、解析した意義は大きい。

(d) 未分化細胞からの心臓形成

アニマルキャップに高濃度 (100ng/ml) のアクチビンを処理することによって、2日目から拍動する心臓が形成された。その後、更に3日間培養して、心拍数を調べると、この心拍数は温度依存的に変化し、この変化のカーブは正常胚の心拍数のカーブと同じであった。試験管内でつくった心臓を電顕で調べたところ、心筋特異的な介在板がみられた。遺伝子レベルでは、トロポニン I、MHC- $\alpha$  など心筋特異的な遺伝子も発現していることが証明され、正常胚の心臓と同じであることがわかった。

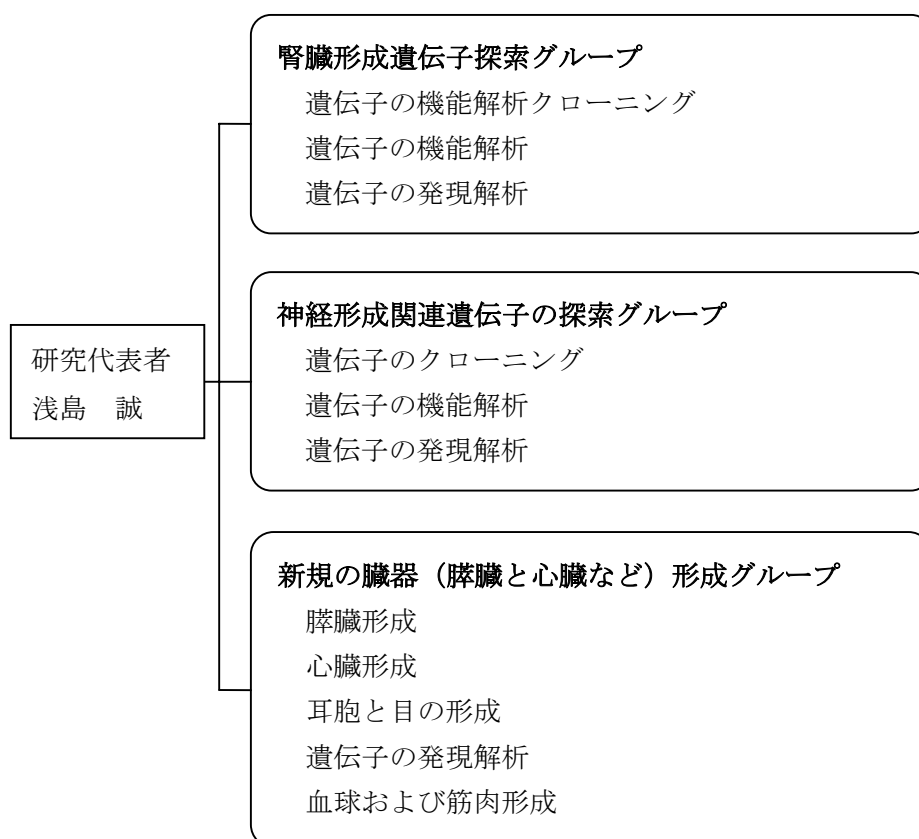
上記のように研究実施概要からみても当初の目的を十分に達成し、更に新しい学問分野の基礎を切り開いたといえる。

## 2. 研究構想

ヒトは約 60 兆個の細胞からできあがっている。これも元をたどれば一個の受精卵から出発する。体を構成するこれらの細胞は集まって各組織や臓器を構成し、各々の臓器に特有な構造と働きをもっている。又各々の臓器などは別々に存在するのではなく、お互いが相互関係を持って一つのまとまった有機体としての“個”を形成している。これらの多細胞動物ももともとは1個の受精卵という細胞から発生のプログラムに従って時間の経過と共に次第に各臓器が作り上げられていくことになる。それでは受精卵からの個体発生のプログラムとはどのようなものであろうか。今回、このプロジェクトでは私達はカエルやイモリの卵を用いて発生の仕組みを調べ、分子生物学的アプローチを試みた。現代生物学の大

きな進歩はそれらの現象と分子の言葉、つまり物質の質や量の変化に置きかえて説明することが必要となっている。そして、卵や胚を丸ごとすりつぶしていたのではその内部の詳細はわからないが、それを各部分の臓器別に試験管内で形成することができれば、その臓器特有の発生プログラムを知ることができ、ひいては臓器そのものの性質を明らかにすることができるであろう。そのような卵から親への形づくりとそれを構成する各臓器形成を試験管内で可能にすることを試みてきた。その結果、私達は独自に開発した系を用いて未分化細胞からそれらの試験管内で作った臓器の構造と機能とはどのようなものかについても次第に明らかにすることができた。未分化細胞から試験管内で生体と同じような構造と機能をもつ器官や組織をつくることができれば、各器官がどのような遺伝子の発現のカスケードのもとにできるのか、そして、それらの遺伝子はカエルとマウスやヒトの器官形成の遺伝子とどこまで類似性や共通性があるのかといったことも研究できることになる。つまり脊椎動物の分子器官形成学という新しい分野を開くことも可能になると思われる。そのことは又、今までなかなか手がつけられなかった各器官形成のマスター遺伝子の探索も可能となってくるものと考えられる。

### 3. 研究実施体制



#### 4. ワークショップ・シンポジウム等

なし

#### 5. 主な研究成果

##### (1) 論文発表

1. Occurrence of Immunoreactive Activin/Inhibin  $\beta$  B in Gonadotrophs, Thyrotrophs, and Somatotrophs of the *Xenopus* Pituitary Uchiyama, H., Komazaki, S., Asashima, M. and Kikuyama, S. *General and Comparative Endocrinology*, 102, 1-10. 1996
2. Determination, induction and pattern formation in early amphibian embryos. Tiedemann, H., Asashima, M., Born, J., Grunz, H., Knoehel, W., and Tiedemann, H. *Develop. Growth Differ.*, 38, 233-246. 1996
3. Sequential Gene Expression during pronephric Tubule Formation in vitro in *Xenopus* Ectoderm Uochi, T., and Asashima, M. *Develop. Growth Differ.*, 38 (6), 625-634. 1996
4. cDNA Cloning and Expression of the *Xenopus laevis* Vitellogenin receptor. Okabayashi, K., Shoji, H., Nakamura, T., Hashimoto, O., Asashima, M., and Sugino, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 224, 406-413. 1996
5. Activin treated urodele ectoderm: a model experimental system for cardiogenesis. Ariizumi, T., Komazaki, S., Asashima, M., and G.M. Malacinski. *Int. J. Devel. Biol.*, 40, 715-718. 1996
6. Conversion of ectoderm into a neural fate by ATH-3, a ventabrate basic helix-loop-helix gene homologous to *Drosophila* proneural gene atonal. Takabayasi, K., Takahasi, S., Yokota, C., Tsuda, H., Nakanishi, S., Asashima, M., and Kageyama, R. *EMBO Journal* 16 (2), 384-395. 1997
7. An Essay on the Similarities and Differences Between Inductive Interactions in Anuran and Urodele Embryos. Malacinski, G. M., Bessho, T., Yokota, C., Fukui, A., and Asashima, M. *Cellular and Molecular Life Science*, 53, 410-417. 1997
8. Ultrastructure of *Rhabdias tokyoensis*, the Parasitic Nematode of the Japanese Newt Lung. Pfeiffer, C. J., and Asashima, M. *Amphibia-Reptilia* 18, 283-294. 1997
9. A novel gene encoding a ferredoxin reductase-related protein expressed in the neuroectoderm in *Xenopus* neurula. Hatada, S., Kinoshita, M., Sakumoto, H., Nishihara, R., Noda, M. and Asashima, M. *Gene*, 194/2, 297-299. 1997
10. *Xenopus* FK506-binding protein homolog induces a secondary axis in frog embryos, which is inhibited by coexisting BMP-4 signaling. Nishinakamura, R., Matsumoto, Y., Uochi, T., Asashima, M. and Yokota, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 239, 585-591. 1997
11. The  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase  $\alpha$  subunit requires gastrulation in the *Xenopus* embryo. Uochi, T., Takahashi, S., Ninomiya, H., Fukui, A. and Asashima, M. *Develop. Growth Differ.* 39, 571-580.
12. An interferon regulatory factor-related gene (xIRF-6) is expressed in the posterior mesoderm during the early development of the *Xenopus laevis*. Hatada, S., Kinoshita, M., Takahashi, S., Nishihara, R., Sakumoto, H., Fukui, A., Noda, M. and Asashima, M. *Gene*, 203, 183-188. 1997
13. Bio experiment on space flyer unit: effects of gravity on early development of Japanese red bellied newt Yamashita, M., Isumi-Kurotani, A., Imamizo, M., Mogami, Y., Koike, H., Komazaki, S. and Asashima, M. *J. Space Technology and Science*, 13 (2), 12-17. 1997

14. Evidence that far infrared radiation promotes growth of *Xenopus laevis* Shiuruba, R., Hirabayashi, T., Kiyokawa, S., Fukui, A., Miyanaga, Y., Kojima, I., and Asashima, M. *Biological Sciences in Space*, Vol.11, No.4, 311-312. 1997
15. Midkine Counteracts the Activin Signal in Mesoderm Induction and Promotes Neural Formation. Yokota, C., Takahashi, S., Eisaki, A., Asashima, M., S., Akhter, S., Muramatsu, T. and Kadomatsu, K.J. *Biochemistry*. 123, 339-346. 1998
16. Cloning and expression pattern of *Xenopus* prx-1(Xprx-1) during embryonic development. Takahashi, S., Uochi, T., Kawakami, Y., Nohno, T., Yokota, C., Kinoshita, K. and Asashima, M. *Develop. Growth Differ.* 40, 97-104. 1998
17. Induction of blood cells in *Xenopus* embryo explants. Miyanaga, Y., Shiurba, R., Nagata, S., Pfeiffer, J., and Asashima, M. *Develop. Genes and Evolution.* 207, 417-426. 1998
18. Pattern of gene expression in the core of Spemann's organizer and activin-treated ectoderm in *Cynops pyrrhagaster*. Yokota, C., Ariizumi, T. and Asashima, M. *Develop. Growth Differ.* 40, 335-341. 1998
19. Axil, a member of axin family, interacts with both GSK-3 $\beta$  and  $\beta$ -catenin and inhibits axis formation of *Xenopus* embryo. Yamamoto, H., Kishida, S. Uochi, T., Ikeda, S., Koyama, S., Asashima, M. and Kikuchi, A. *Molecular and Cellular Biology*. 18, 2867-2875. 1998
20. XCIRP (*Xenopus* homolog of cold-inducible RNA binding protein) is expressed transiently in developing pronephros and neural tissue Uochi, T. and Asashima, M. *Gene* 211/2, 245-250. 1998
21. Regulation of the Xmyf-5 and XmyoD Expression Pattern during Early *Xenopus* Development. Takahashi, S., Esumi, E., Nabeshima, Y., and Asashima, M. *Zool. Science* 15, 231-238. 1998
22. Activin-treated ectoderm has complete organizing center activity in *Cynops* embryos. Ninomiya, H., Ariizumi, T., and Asashima, M. *Develop. Growth Differ.* 40, 199-208. 1998
23. Neural induction in embryos Tiedemann, H., Asashima M., Grunz, H., Knoehel, W., and Tiedemann, H. *Develop. Growth Differ.* 40, 363-376. 1998
24. In vitro Control of Embryonic Axis Formation by Activin A, Concanavalin A and Retinoic Acid in *Xenopus laevis* Moriya, N., Yokota, C., Ariizumi, T., and Asashima, M. *Zool. Science* 15, 879-886. 1998
25. Activin-Treated Urodele Animal Caps: I. Mesoderm and Endoderm Differentiation of Salamander Animal Caps Ariizumi, T., Takano, K., Ninomiya, H., and Asashima, M. *Zool. Science* 15, 887-892. 1998
26. Molecular cloning of XNLRR-1, a *Xenopus* homolog of mouse neuronal leucine rich repeat protein expressed in the developing *Xenopus* nervous system Hayata, T., Uochi, T., and Asashima, M. *Gene*, 221, 159-166. 1998
27. Effects of hepatocyte growth factor (HGF) and activin A on the morphogenesis of rat submandibular gland-derived epithelial cells in serum-free collagen gel culture Furue, M., Okamoto, T., Hayashi, H., Sato, J. D., Asashima, M., and Saito, S. *In Vitro Cellular & Developmental Biology Animal*, 35, 131-135. 1998
28. cDNA Cloning and Distribution of the *Xenopus* Follistatin-Related Protein Okabayashi, K., Shoji, H., Onuma, Y., Nakamura, T., Nose, K., Sugino, H., and Asashima, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 254, 42-48. 1999

29. A Model system for Organ Engineering: Transplantation of in vitro Induced Pronephros. Chan, T., Ariizumi, T., and Asashima, M. *Naturwissenschaften*. 86, 224-227. 1999
30. Blood cell induction in *Xenopus* animal cap explants: effects of fibroblast growth factor, bone morphogenetic proteins, and activin Miyayama, Y., Shiurba, R., and Asashima, M. *Dev. Genes Evol.* 209, 69-76. 1999
31. Role of Activin and Other Peptide Growth Factors in Body Patterning in the Early Amphibian Embryo Asashima, M., Kinoshita, K., Ariizumi, T., and Malacinski, G. M. *Int. Rev. Cytology* 191, 1-52. 1999
32. Cytochalasin B inhibits morphogenetic movement and muscle differentiation of activin-treated ectoderm in *Xenopus* Tamai, K., Yokota, C., Ariizumi, T., and Asashima, M. *Develop. Growth Differ.* 41, 41-49. 1999
33. Peptide growth factors in amphibian embryogenesis: intersection of modern molecular approaches with traditional inductive interaction paradigms Asashima, M., Yokota, C., Takahashi, S., Lau, C. L. and Malacinski, G. M. *Int. J. Dev. Biol.* 43, 1-10. 1999
34. Changes in the adhesive properties of dissociated and reaggregated *Xenopus laevis* embryo cells Kuroda, H., Sakumoto, H., Kinoshita, K. and Asashima, M. *Develop. Growth Differ.* 41, 283-291. 1999
35. Activin-treated Urodele Animal Caps: II. Inductive Interactions in Newt Animal Caps After Treatment with Activin A Ariizumi, T., Komazaki, S. and Asashima, M. *Zoological Science*, 16 (1), 115-124. 1999
36. Endoderm differentiation and inductive effect of activin-treated ectoderm in *Xenopus* Ninomiya, H., Takahashi, S., Tanegashima, K., Yokota, C. and Asashima, M. *Develop. Growth Differ.* 41, 391-400. 1999
37. Activin Incorporation into Vitellogenic Oocytes of *Xenopus laevis* Fukui, A., Shiurba, R., Asashima, M. *Cellular and Molecular Biology* 45 (5), 545-554. 1999
38. Expression of Brachyury-like T-box transcription factor, *Xbra3* in *Xenopus* embryo Hayata, T., Eisaki, A., Kuroda, H., Asashima, M. *Dev. Genes Evol.* 209, 560-563. 1999
39. Expression of *Xenopus* T-box transcription factor, *Tbx2* in *Xenopus* embryo Hayata, T., Kuroda, H., Eisaki, A. and Asashima, M. *Dev. Genes Evol.* 209, 625-628. 1999
40. Bioassays of Inductive Interactions in Amphibian Development Ariizumi, T., Takano, K., Asashima, M. and Malacinski, G.M. *Methods in Molecular Biology 135: Developmental Biology Protocols* 1, 89-112. 1999
41. Molecular Cloning of a Novel *Xenopus* spalt Gene (*Xsal 3*) Onuma, Y., Nishinakamura, R., Takahashi, S., Yokota, T. and Asashima, M. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 264, 151-156. 1999
42. In vitro control of organogenesis and fundamental embryonic form by the peptide growth factor activin Ariizumi, T., Asashima, M. *J. Artif Organs* 2, 117-123. 1999
43. Activation of Stat3 by cytokine receptor gp130 ventralizes *Xenopus* embryos independently of BMP-4 Nishinakamura, R., Matsumoto, Y., Matsuda, T., Heike, T., Asashima, M. and Yokota, T. *Dev. Biol.* 216, 481-490. 1999
44. Bioassays for Studying the Role of the Peptide Growth Factor Activin in Early Amphibian Embryogenesis Asashima, M., Ariizumi, T., Takahashi, S. and Malacinski, G.M. *Methods in Molecular Biology 136: Developmental Biology Protocols II* 15-26. 1999



45. Effect of TGF- $\beta$  on morphogenesis in rat salivary gland-derived RSMG-1 Cells Furue, M., Okamoto, T. and Asashima, M. *Tiss. Cult. Res. Commun.* 18:339-343 (1999)
46. Cloning a novel developmental regulating gene, Xotx5: its potential role in anterior formation in *Xenopus laevis* Kuroda, H., Hayata, T., Eisake, A. and Asashima M. *Develop. Growth Differ.* 42, 87-93 (2000)
47. In vitro organogenesis of pancreas in *Xenopus laevis* dorsal lips treated with retinoic acid Moriya, N., Komazaki, S. and Asashima, M. *Develop. Growth Differ.* 42, 175-185 (2000)
48. FGF Plays a Critical Role in SM22 $\alpha$  Expression during *Xenopus* Embryogenesis Oka, T., Shiojima, I., Monzen, K., Kudoh, S., Hiroi, Y., Shiokawa, K., Asashima, M., Nagai, R., Yazaki, Y. and Komuro, I. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20, 907-914 (2000)
49. Gene expression pattern Cloning and expression pattern of a *Xenopus* pronephros specific gene, XSMP-30 Sato, A., Asashima, M., Yokota, T. and Nishinakamura, R. *Mech. Dev.* 92, 273-275 (2000)
50. In vitro control of organogenesis and body patterning by activin during early amphibian development Asashima, M., Ariizumi, T. and Malacinski, G.M. *Comparative Biochemistry and Physiology* 126, 169-178 (2000)
51. The renaissance in amphibian embryology Malacinski, G.M., Ariizumi, T. and Asashima, M. *Comparative Biochemistry and Physiology* 126, 179-187 (2000)
52. Development of the embryonic kidney Chan, Te-Chuan and Asashima, M. *Clin. Exp. Nephrol.* 4, 1-10 (2000)
53. Expression of the *Xenopus* GTP-binding protein gene Ran during embryogenesis Onuma, Y., Nishihara, R., Takahashi, S., Tanegashima, K., Fukui, A. and Asashima, M. *Development Genes and Evolution* 210, 325-327 (2000)
54. XSIP1, a Member of Two-Handed Zinc Finger Proteins, Induced Anterior Neural Markers in *Xenopus laevis* Animal Cap *Biochemical and Biophysical Res. Com.* 271, 151-157 (2000)
55. The evolutionarily conserved porcupine gene family is involved in the processing of the Wnt family Tanaka, K., Okabayashi, K., Asashima, M. Perrimon, N. and Kadowaki, T. *Eur. J. Biochem.* 267, 4300-4311 (2000)
56. Effect of rat Axin domains on axis formation in *Xenopus* embryos Fukui, A., Kishida, S., Kikuchi, A. and Asashima, M. *Develop. Growth & Differ.* 42 (5), 489-498 (2000)
57. In vitro pancreas formation from *Xenopus* ectoderm treated with activin and retinoic acid Moriya, N., Komazaki, S., Takahashi, S., Yokota, C. and Asashima, M. *Develop. Growth & Differ.* 42 (6), 593-602 (2000)
58. Inhibition of Wnt Signaling Pathway by A Novel Axin-binding Protein Kadoya, T., Kishida, S., Fukui, A., Hinoi, T., Michiue, T., Asashima, M. and Kikuchi, A. *J. Biol. Chem.* 275 (47), 37030-37037 (2000)
59. Expression cloning of Xantivin, a *Xenopus* lefty/antivin related gene, involved in the regulation of activin signaling during mesoderm induction Tanegashima, K., Yokota, C., Takahashi, S. and Asashima, M. *Mech. Develop.* 99, 3-14 (2000)
60. Isoleucine Prevents rat salivary gland epithelial cells from Apoptosis in Serum-Free Culture M. Furue, T. Okamoto, S. Koshika and M. Asashima *In Vitro Cell. Dev. Biol.-Animal* 36:287-289, (2000)

61. A Novel  $\beta$ -Catenin Binding Protein Inhibits  $\beta$ -Catenin-dependent Tcf Activation and Axis Formation Sakamoto, I., Kishida, S., Fukui, A., Kishida, M., Yamamoto, H., Hino, S., Michiue, T., Takada, S., Asashima, M. and Kikuchi, A.J. *Biol. Chem.* 275 (42), 32871-32878 (2000)
62. Meiotic maturation induces animal-vegetal asymmetric distribution of aPKC and ASIP/PAR-3 in *Xenopus* oocytes M. Nakaya, A. Fukui, Y. Izumi, K. Akimoto, M. Asashima and S. Ohno *Development* 127, 5021-5031 (2000)
63. Control of organogenesis and body plan formation during early amphibian development M. Asashima, T. Ariizumi, T. Hayata, A. Sato and A. Fukui *Stem Cell and Cell Differentiation, Proceedings*, 20-21 (2000)
64. Two novel nodal-related genes initiate early inductive events in *Xenopus* Nieuwkoop center S. Takahashi, C. Yokota, K. Takano, K. Tanegashima, Y. Onuma, J. Goto and M. Asashima *Development* 127, 5319-5329 (2000)
65. Spontaneous Thyroid-containing Teratoma Associated with Impaired Development in the African Clawed Frog, *Xenopus laevis* S.W. Cheong, A. Fukui, M. Asashima and C.J. Pfeiffer *J. Comp. Path.* 123, 110-118 (2000)
66. Effects of rat Axin domains on axis formation in *Xenopus* embryos A. Fukui, S. Kishida, A. Kikuchi and M. Asashima *Develop. Growth Differ.* 42, 489-498 (2000)
67. A Role for Xlim-1 in Pronephros Development in *Xenopus laevis* Te-chuan Chan, S. Takahashi and M. Asashima *Develop. Biol.* 228, 256-269 (2000)
68. Inhibition of the Wnt Signaling Pathway by Idax, A Novel Dvl-binding Protein S. Hino, S. Kishida, T. Michiue, A. Fukui, I. Sakamoto, S. Takada, M. Asashima, A. Kikuchi *Mol. Cell Biol.*, 21, 330-342 (2000)
69. Dome Formation and Tubule Morphogenesis by *Xenopus* Kidney A6 Cell Cultures Exposed to Microgravity Simulated with A 3D-Clinostat and to Hypergravity. Ichigi, J., Asashima, M. *In Vitro Cellular and Developmental Biology-Animal.* 37, 31-44 (2001)
70. Spemann's influence on Japanese Developmental Biology. Asashima, M., Okada, S.T.J. *Dev. Biol.* 45, 57-65 (2001)
71. In vitro induction systems for analyses of amphibian organogenesis and body pattern. Ariizumi, T., Asashima, M.J. *Dev. Biol.* 45, 273-279 (2001)
72. Activin A Induces Expression of Rat Sel-1/mRNA, a Negative Regulator of Notch Signaling, in Rat Salivary Gland-Derived Epithelial Cell. Furue, M., Zhang, Y., Okamoto, T., Hata, R-I, Asashima, M. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 282, 745-749 (2001)
73. Inhibition of the Signaling Pathway by the PR61 Subunit of Protein Phosphatase 2A. Yamamoto, H., Hino, T., Michiue, T., Fukui, A., Usui, H., Janssens, V., Hoof, V.C., Goris, J., Asashima, M., Kikuchi, A. *The Journal of Biological Chemistry.* 276, 29, 26875-26882 (2001)
74. Murine homolog of SALL1 is essential for ureteric bud invasion in kidney development. Nishinakamura, R., Matsumoto, Y., Nakao, K., Nakamura, K., Sato, A., Copeland, G.N., Gilbert, J.D., Jenkins, A.N., Scully, S., Lacey, L.D., Katsuki, M., Asashima, M., Yokota, T. *Development* 128, 3105-3115 (2001)
75. Synergistic Activation of the Wnt Signaling Pathway by Dvl and Casein Kinase I  $\epsilon$ . Michiue, T., Yamamoto, H., Kishida, S., Fukui, A., Asashima, M., Kikuchi, A. *The Journal of Biological Chemistry* 276 33147-33155 (2001)

76. Pluripotent cells (stem cells) and their determination and differentiation in early vertebrate embryogenesis. Tiedemann, H., Asashima, M., Grunz, H., Knochel, W. *Develop. Growth Differ.* 43, 469-502 (2001)
77. Cloning and characterization of the *Xenopus laevis* p8 gene. Igarashi, T., Kuroda, H., Takahashi, S., Asashima, M. *Develop. Growth Differ.* 43, 693-698 (2001)
78. Overexpression of the secreted factor Mig30 expressed in the Spemann organizer impairs morphogenetic movements during *Xenopus* gastrulation. Hayata, T., Tanegashima, K., Takahashi, S., Sogame, A., Asashima, M. *Mech. Develop.* 112, 37-51 (2002)
79. Multipul nodal-Related Genes Act Coordinately in *Xenopus* Embryogenesis. Onuma, Y., Takahashi, S., Yokota, C., Asashima, M. *Devel. Biol.* 241, 94-105 (2002)
80. Conservation of Pax 6 function and upstream activation by Notch signaling in eye development of frogs and flies. Onuma Y, Takahashi S, Asashima M, Kurata S, Gehring, W. J. *J. Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 2020-2025 (2002)
81. The Second Largest Subunit of Mouse DNA Polymerase epsilon, DPE2, Interacts with SAP18 and Recruits the Sin3 Co-Repressor Protein to DNA. Wada, M., Miyazawa, H., Wang, R.S., Mizuno, T., Sato, A., Asashima, M., Hanaoka, F. *J. Biochem.* 131, 307-311 (2002)
82. Role of BMP-4 in the Inducing Ability of the Head Organizer in *Xenopus laevis*. Sedohara, A., Fukui, A., Michiue, T., Asashima, M. *Zoological Science* 19, 67-80 (2002)

(2) 特許出願（国内 4件）

1. 発明者：浅島 誠、有泉高史、セン徳川  
 発明名称：インビトロで誘導した移植用臓器  
 出願番号：特願平 11-21077（事業団整理番号：A021P14）  
 出願日：平成 11 年 1 月 29 日
2. 発明者：浅島 誠、盛屋直美  
 発明名称：脊椎動物の膵臓のインビトロ系での形成方法  
 出願番号：特願 2000-128336（事業団整理番号：A021P15）  
 出願日：平成 12 年 4 月 27 日
3. 発明者：浅島 誠、小沼泰子  
 出願名称：脊椎動物の神経形成に特異的な遺伝子の取得方法  
 出願番号：特願 2000-339681（事業団整理番号：A021P16）  
 出願日：平成 12 年 11 月 7 日
4. 発明者：浅島 誠、盛屋直美  
 発明名称：脊椎動物の膵臓のインビトロ形成方法  
 出願番号：特願 2000-161795（事業団整理番号：A021P18）  
 出願日：平成 12 年 5 月 31 日

(3) 受賞、新聞報道等

受賞

1. 東レ科学技術賞 (平成11年)
2. 持田記念医学薬学学術賞 (平成12年)
3. 内藤記念学術賞 (平成12年)
4. 有馬啓バイオインダストリー協会賞 (平成12年)
5. 上原賞 (平成13年)
6. 学士院賞・恩賜賞 (平成13年)
7. 紫綬褒章 (平成13年)

新聞報道

“Functioning toad kidney produced with vitro” The Japan Times. September 13, 1998

「カエルに移植成功」

形態形成の解明に突破口（試験管育ちの腎臓スクスク）新潟日報 1998年9月13日

「試験管で臓器作り移植」

東大グループ カエルの腎臓で成功 神奈川新聞 1998年9月13日

「試験管でカエルの腎臓再生」

東大大学院教授ら「正常に機能」実証 読売新聞 1998年9月13日

「生体内で働き」確認

試験管で分化させた臓器 東大教授ら 毎日新聞 1998年9月13日

「別のカエルに移植」

胚から培養した腎臓 東大グループ クローン技術合わせ臓器再生も 日本経済新聞  
1998年9月13日

「試験管で腎臓の芽」

東大教授ら 移植カエルで機能 朝日新聞 1998年9月13日

“Practical alternatives to donor organs still decades away” Spawned from a single cell. The Japan Times. October 14, 1998

「基礎研究進む臓器作り」

胚幹細胞 人で作製 骨髄移植は具体性 朝日新聞 1998年11月20日

「両生類幼生形成 浅島 誠氏」

東レ科学技術賞決定 科学新聞 1999年3月5日

「試験管内で心臓や腎臓形成」

アクチビン濃度にカギ カエル・イモリで実際に扉開くクローン技術 広がる医療応用  
科学 信濃毎日新聞 1999年8月9日

「目と耳の細胞生成」

カエルの胚を使い東大研究者ら 世界初の成功 毎日新聞 2000年1月3日

“Frog eyes, ears grown from cells” The Herald-Times. January 4, 2000

「試験管で心臓つくる」

拒絶反応など一挙解消も新しい時代の臓器開発 新潟日報 2000年1月13日

「移植・再生医療へ道」目と耳の細胞 塊創生に成功

追いつかない倫理や哲学 毎日新聞 2001年1月3日

「学士院賞に9人」林・浅島氏は恩賜賞も

浅島 誠 氏（顔写真掲載）日本経済新聞 2001年3月13日

「未分化細胞育て眼球に」東大研究グループ成功

カエルの胚を活用 他の両生類に移植 日本経済新聞 2001年4月24日

「浅島教授（東大大学院 金井出身）が受賞」学士院賞 恩賜賞

発生生物学で先駆的研究 新潟日報 2001年6月12日

『分化』導くたんぱく質発見」浅島 誠 氏（東京大学大学院総合文化研究科生命環境系教授）

地道な努力が結実、世界の第一人者に サイエンスランド 証言でつづる知の軌跡 読売新聞 2001年7月13日