

戦略的創造研究推進事業
発展研究（SORST）

研究課題
「脊椎動物の多能性細胞からの
器官・組織形成」

研究期間：平成14年3月1日～平成16年3月31日

研究代表者
浅島 誠
東京大学大学院総合文化研究科 教授

1 . 研究実施の概要

胚発生の胞胚期のアニマルキャップ（未分化細胞塊）にアクチビン処理細胞と未処理細胞を混合することによって、新しく血管系をつくることに成功した。このことによって、VEGFなど既知の因子の他に血管形成に関与する新規の遺伝子などもみついている。また一方、未分化細胞から軟骨をつくることも成功した。特に顎骨をつくることができたため、長期培養によってアミロゲニンなどを発現することができたので、歯形成も一部できることを示した。また、マウスのES細胞を用いて、新しいモルフォジェンによって、高率にかつ多数の心筋細胞分化が可能となった。このとき、Nkx-2.5や心筋特異的なC-ミオシンなどの遺伝子の発現やタンパク質も存在していることを明らかにした。また、このような未分化細胞の各臓器形成に関すると思われるTGF-系とWnt系のシグナル伝達系に関して、新規の遺伝子であるELL遺伝子と29B遺伝子をクローニングし、その働きを明らかにした。

2 . 研究構想

私たちはいままで両生類胚の未分化細胞（アニマルキャップ）を用いてアクチビンの濃度やレチノイン酸の濃度、更に処理時間などを変化させることによって17種類の器官や組織を試験管内でつくることに成功している。そのうち腎臓と神経についてはその器官形成に関与する遺伝子のカスケードが一部、明らかになったといえる。このように試験管内で正常胚と同じような構造と機能をもつ器官や組織を作りだしたので、それらの技術やノウハウを使って1つは従来の延長上にある両生類胚の未分化細胞からの新しい器官形成を押し進めることと、その遺伝子カスケードを更に明らかにしていくことがある。もう1つは、私たちは独自の系をつくりあげてヒトの幹細胞やマウスのES細胞を使ってカエルの未分化細胞と同じように新しい器官形成と組織形成をおこなおうとするものである。そのことによって再生科学の飛躍的な発展ができると思われる。

研究のねらい：

ヒトやマウスの未分化細胞である幹細胞やマウスのES細胞を用いて、新しい技術（3Dクリノスタット）と方法で3次元構造をもつ新しい哺乳動物の器官や組織をつくり出す。そのために分化誘導因子も新しく開発された因子を用いて新しい展開を行う。

社会還元への道筋と想定される科学技術上のインパクト：

ヒトやマウスのES細胞や幹細胞を用いての再生科学は今、大きな関心事となり、生命科学の中でも大きな流れになっている。しかし、哺乳動物のこのような未分化細胞を用いての研究は二次元培養止まりであり、まだ再生医療として応用へと導いていくには不透明なところ

るが多い。しかしながら、私たちの三次元培養による器官形成と構造と機能をもつ器官ができれば、いままでの多くの研究ができていなかったブレイクスルーとなり、その後の生命科学の発展へのインパクトは極めて大きいものといえよう。

(1) 哺乳類のマウスのES細胞と幹細胞を用いての研究チーム

このチームではまずこれらの細胞を未分化状態のまま増殖させる技術を確立する。従来まではこれらのES細胞や幹細胞を増殖させると胚胞に似た中空の塊ができるが、これは一部、分化しているといえる。それゆえ私たちは新しく開発した3Dクリノスタットを用いて培養液中で未分化のまま増殖する系を開発しつつある。これにLIFやSTAT-3などの遺伝子を導入した細胞を用いてまず未分化細胞塊を直径5 mmの大きさのものをつくり出すことをめざす。そしてそれにビタミンAの誘導體であるレチノイン酸や比較的光などに安定である新しく開発されたレチノイドを処理することによって、新しい組織や器官形成を行う。これによって再生科学のブレイクスルーを行う。

(2) ヒトの幹細胞を用いての器官形成チーム

上記のものを基本としながら、ヒトの幹細胞を用いた実験を行う。1つはヒトの羊膜細胞や臍帯血中にある未分化な幹細胞を用いる。今のところ、この羊膜細胞も臍帯血細胞もごくわずかしか採取できないので、これらをいかにして未分化な状態に保ったまま増殖させるかが一つの大きな課題である。そのために私は上記のようなヒトの幹細胞にSTAT-3の遺伝子導入などとアデノウィルスの導入によって増殖性の高い未分化細胞をつくる。そのもう一つの方法は従来では二次元培養が中心であったが3Dクリノスタットを用いることによって3次元の未分化細胞の塊をつくる。この場合、直径が約2mmの大きさのものとする。それによって、レチノイン酸や新しく開発したレチノイド、アクチビンやbFGFなどのシグナル分子で処理することによって分化の方向を制御して新しい器官形成と組織形成をおこなう。

(3) 両生類の未分化細胞からの器官形成チーム

・新しい器官の形成

いままで腎臓の場合、前腎管導管はできていたのであるが、糸球体もつくって腎臓の単位となるネフロン形成をおこなう。また、肝臓や咽頭、胃などの消化管についてもまだ形成率がよくないので、未分化細胞からのこれらの器官形成を完全なものにするように改良を加える。また脳下垂体などの新しい器官形成もおこなう。

・未分化細胞から試験管内でつくった器官や組織を生体への移植を行う。

いままでのところ試験管内でつくられた器官のうち前腎については成功しているが、その他に目や心臓などについても行って、発生・再生分野での新しい展開を行う。そのために移植

技術の確立と免疫問題などが生じて機能を失わないような新しい技術を確立することをめざす。

- ・各臓器特異的なキーとなる遺伝子の探索と機能解析。

私たちは世界に先駆けて未分化細胞から試験管内で17種類の器官や組織をつくることができたので、それぞれの器官形成に必要な遺伝子の探索と解析をおこなう。そのことによってマスター遺伝子のクローニングをする。またカエルの器官形成とマウスやヒトの器官形成での共通の遺伝子の探索もおこなう。

3 . 研究内容

3 . 1 “ 哺乳類のマウスのES細胞と幹細胞を用いての研究チーム ”

(1)実施の内容

私たちはマウスの未分化細胞（ES細胞）を用いて、試験管内の器官形成について試みた。マウスのES細胞を用いて、RA（レチノイン酸）のアンタゴニストを用いて拍動する心臓や骨格筋をつくることにも成功した。この時、非常に高い効率で分化誘導された。そして、心筋特異的抗体でも染色が可能であることが明らかとなった。また、内分泌や外分泌細胞などを含めた膵臓細胞の形成がはじめて確認された。

(2)得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

我々の分化系は内胚葉を主に誘導しようとして試みたものであり、腸管様構造の周りに膵臓組織（内分泌系と外分泌系細胞および膵臓導管）が形成されています。これまでに内分泌細胞も外分泌細胞も一緒に、導管構造も含めて膵臓組織を分化誘導したという報告はなく、世界ではじめてのものであると思います。膵臓特異的遺伝子の発現をRT-PCRのみで確認している研究も少なからずありますが、我々の場合、細胞形態レベルでもきれいな構造が認められています。さらに、bFGF を用いないで、Activin/Retinoid 誘導体の共処理で膵臓組織が誘導できたことは、大変興味深いと思われます。

3 . 2 “ ヒトの幹細胞を用いての器官形成チーム ”

(1)実施の内容

ヒトの羊膜細胞からセル・ソーターで分けて、CD34陽性細胞を分離し、培養することに成功したが、まだ器官形成をするまでに至っていない。

(2)得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

今後、この分野を伸ばすことによって、ヒトES細胞のもつ特殊性や倫理性のことも考えると体細胞の幹細胞を用いての分化誘導による器官形成は大きな意味を持つと思われる。

3.3 “両生類の未分化細胞からの器官形成チーム”

(1)実施の内容

・2倍体のゲノムをもつ *Xenopus tropicalis* 初期発生の分子生物学的解析も行った。初期発生の最も早い時期に発現する Nodal-5と6 (Xnr-5, Xnr-6) の他に、これらの遺伝子ファミリーに属すると考えられる Xtnr-3 がクローニングされた。そして、Xtnr-3の解析を進めるために morpholino oligo や cleavage mutant を使って調べた結果、Xtnr-3の分泌される時に切り離される pro-region の部分が、他の TGF- β 遺伝子の活性を制御していることが確認された。また、私たちは生殖細胞に局在する遺伝子 Xtdz1 を単離して、その局在や発現を制御するゲノムの上流解析を行った。

・Wnt 系の細胞内情報伝達系はいままで多くの人によって研究されているが、広大・菊池教授らとの共同研究によって、Idax、Axam、Casein Kinase 1、Protein Phosphatase 2A (P R61 subunit)、duplinなどを新しくクローニングしてその機能解析を行った。新規の ELL 遺伝子と 29B 遺伝子のクローニングと解析がなされた。これらは Axam と結合しており、ELL 遺伝子は正の制御を、29B遺伝子は負の制御をしていることを示したこのことによって、胚発生において大きな役割を担っていると思われる Wnt 系の働きについて一部明らかにした。そして、TGF- β や Notch シグナル系とのクロストークの関連性の実験もなされた。

(2)得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

未分化細胞の器官形成において、分子的メカニズムの解明は、試験管内の器官形成を行う上に重要なことである。私たちの結果は今後、試験管内で効率的に組織や器官をつくる系の開発に非常に重要である。未分化細胞において、アクチビンと VEGF を用いて血管系のみをつくることのできたことは、今後、血管形成のしくみを調べる上で非常に重要な系を開発したといえる。このことは、血管分化においてもカエルの血管分化はヒトでもマウスでも同じシステムで動いていることを示したものだといえよう。また、試験管内でマウスの ES 細胞を用いて内分泌や外分泌などを含む膵臓組織をつくることに成功したことは、試験管内での膵臓の器官形成の開発に初めて成功したといえる。

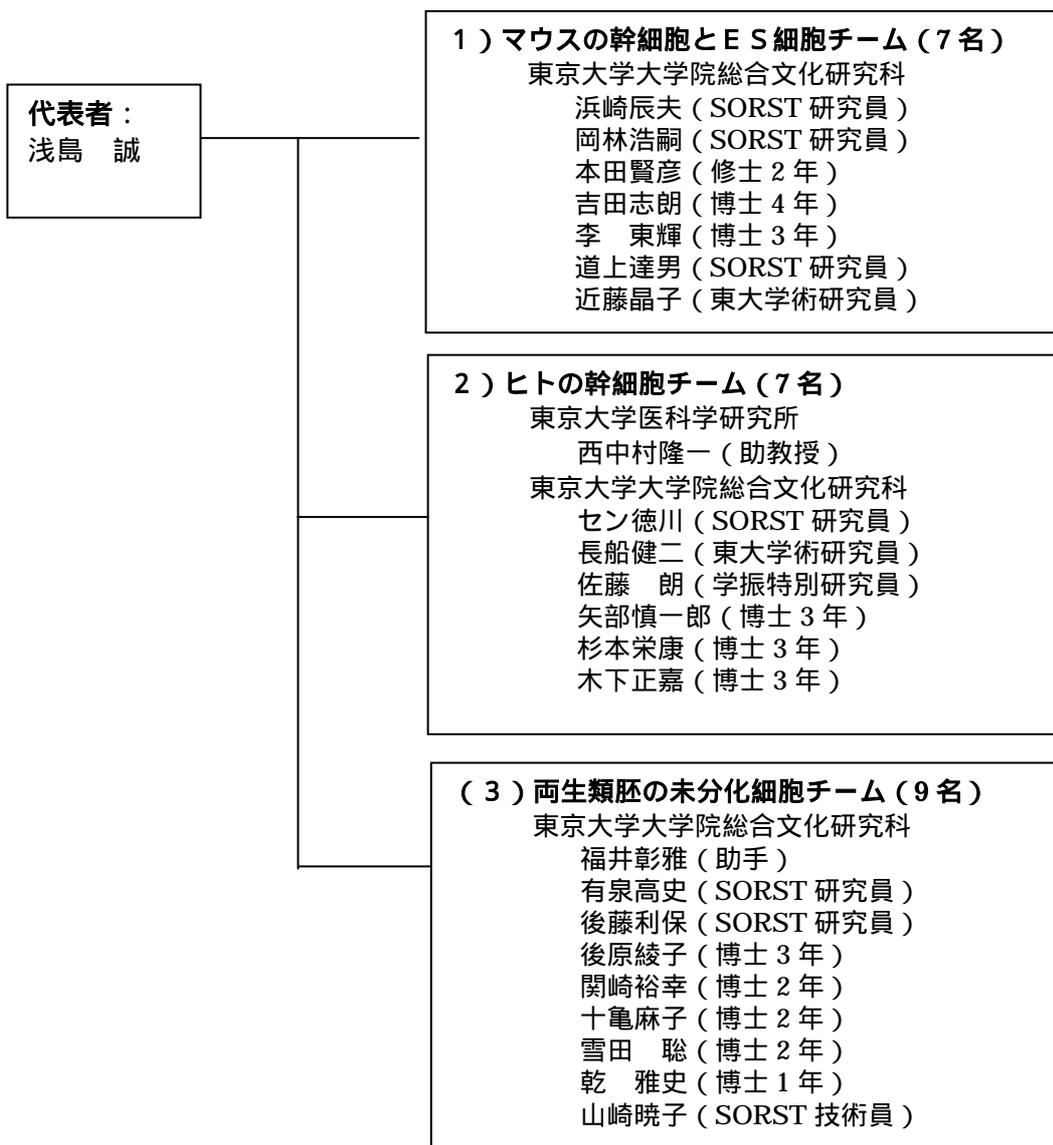
4 . 研究実施体制

(1)体制

研究チーム（１）マウス幹細胞とE S細胞を用いての器官形成と細胞分化

研究チーム（２）ヒトの幹細胞を用いての器官形成と細胞分化

研究チーム（３）両生類胚の未分化細胞を用いての新しい器官形成と移植法の確立



(2)メンバー表

研究グループ名：マウスの幹細胞とES細胞チーム

| 氏名 | 所属 | 役職 | 参加時期 | 担当する研究項目 |
|------|------|---------|----------|-----------------|
| 浜崎辰夫 | JST | 研究員 | H14/15年度 | マウスES細胞の培養と器官形成 |
| 岡林浩嗣 | JST | 研究員 | H14/15年度 | マウスES細胞の培養と器官形成 |
| 本田賢彦 | 東京大学 | 大学院修士2年 | H14/15年度 | マウスES細胞の培養と器官形成 |
| 吉田志朗 | 東京大学 | 大学院博士4年 | H14/15年度 | マウスES細胞の培養と器官形成 |
| 李 東輝 | 東京大学 | 大学院博士3年 | H14/15年度 | マウスES細胞の培養と器官形成 |
| 道上達男 | JST | 研究員 | H14/15年度 | マウスES細胞の培養と器官形成 |
| 近藤晶子 | 東京大学 | 学術研究支援員 | H14/15年度 | マウスES細胞の培養と器官形成 |

研究グループ名：ヒトの幹細胞チーム

| 氏名 | 所属 | 役職 | 参加時期 | 担当する研究項目 |
|-------|------|---------|----------|----------------|
| 西中村隆一 | 東京大学 | 助教授 | H14/15年度 | ヒトの幹細胞の培養と器官形成 |
| 長船健二 | 東京大学 | 学術研究支援員 | H14/15年度 | ヒトの幹細胞の培養と分化 |
| 佐藤 朗 | 東京大学 | 学振特別研究員 | H14/15年度 | ヒトの幹細胞の培養と器官形成 |
| 矢部慎一郎 | 東京大学 | 大学院博士3年 | H14/15年度 | ヒトの幹細胞の培養と器官形成 |
| 杉本栄康 | 東京大学 | 大学院博士3年 | H14/15年度 | ヒトの幹細胞の培養と器官形成 |
| 木下正嘉 | 東京大学 | 大学院博士3年 | H14/15年度 | ヒトの幹細胞の培養と分化 |
| セン徳川 | JST | 研究員 | H14/15年度 | ヒトの幹細胞の培養と分化 |

研究グループ名：両生類胚の未分化細胞チーム

| 氏名 | 所属 | 役職 | 参加時期 | 担当する研究項目 |
|-------|------|-----------|----------|----------------|
| 福井彰雅 | 東京大学 | 助手 | H14/15年度 | 肝臓と消化管の形成 |
| 有泉高史 | JST | SORST 研究員 | H14年度 | 心臓形成と移植 |
| 後藤利保 | JST | SORST 研究員 | H14/15年度 | 脳下垂体の形成 |
| 種子島幸祐 | 東京大学 | 学振特別研究員 | H14/15年度 | 目の形成と移植 |
| 後原綾子 | 東京大学 | 大学院博士3年 | H14/15年度 | 心臓形成と移植 |
| 関崎裕幸 | 東京大学 | 大学院博士2年 | H14/15年度 | 心臓形成と移植 |
| 十亀麻子 | 東京大学 | 大学院博士2年 | H14/15年度 | 器官培養での遺伝子の解析 |
| 雪田 聡 | 東京大学 | 大学院博士2年 | H14/15年度 | 目の形成と移植 |
| 乾 雅史 | 東京大学 | 大学院修士3年 | H14/15年度 | 器官培養での遺伝子の解析 |
| 山崎暁子 | JST | SORST 技術員 | H14/15年度 | 器官培養での遺伝子データ解析 |

5. 研究期間中の主な活動

(1)ワークショップ・シンポジウム等

なし

(2)招聘した研究者等

なし

6 . 主な研究成果

(1)論文・総説発表 (海外21件)

1. Satow, R., Chan, T. and Asashima M.; Molecular cloning and characterization of *dullard*: a novel gene required for neural development, *B. B. R. C.*, 295, 85-91, 2002
2. Uehara, M., Haramoto, Y., Sekizaki, H., Takahashi, H. and Asashima, M.; Chromosome mapping of *Xenopus tropicalis* using the G- and Ag-bands: Tandem duplication and polyploidization of larvae heads, *Develop. Growth Differ.* 44, 427-436, 2002
3. Furue, M., Myoishi, Y., Fukui, Y., Ariizumi, T., Okamoto, T. and Asashima, M. Activin A induces craniofacial cartilage from undifferentiated *Xenopus* ectoderm in vitro, *PNAS*, 99(24), 15474-15479, 2002
4. Sato, A., Matsumoto, Y., Koide, U., Kataoka, Y., Yoshida, N., Yokota, T., Asashima, M. and Nishinakamura, R.; Zinc finger protein *Sall2* is not essential for embryonic and kidney development, *Molecular and Cellular Biology*, 23(1), 62-69, 2003
5. Ariizumi T. and Asashima, M. ; From field to gel blot: teaching a holistic view of developmental phenomena to undergraduate biology students at the University of Tokyo; *Int. J. Dev. Biol.*, 47, 93-97, 2003
6. Yabe, S., Tanegashima, K., Haramoto, Y., Takahashi, S., Fujii, T., Kozuma, S., Taketani, Y. and Asashima, M.; *FRL-1*, a member of the EGF-CFC family, is essential for neural differentiation in *Xenopus* early development, *Development*, 130, 2071-2081, 2003
7. Yokota, C., M. Kofron, M. Zuck, D. W. Houston, H. Isaacs, Asashima, M., C. C. Wylie and J. Heasman; A novel role for a nodal-related protein; *Xnr3* regulates convergent extension movements via the FGF receptor, *Development*, 130, 2199-2212, 2003
8. Fukui, A., Komazaki S., Miyoshi, O. and Asashima, M.; Immunocytochemical study of activin type IB receptor (*XALK4*) in *Xenopus* oocytes; *Develop. Growth Differ.* 45, 113-119, 2003
9. Sogame, A., Hayata, T. and Asashima, M.; Screening for novel pancreatic genes from in vitro-induced pancreas in *Xenopus*, *Develop. Growth Differ.* 45, 143-152, 2003
10. Hino, S., Michiue, T., Asashima, M. and Kikuchi, A. ; Casein kinase I enhanc

- es the binding of Dvl-1 to Frat-1 and is essential for Wnt-3a-induced accumulation of β -catenin; *J. Biol. Chem.*, 278(16), 14066-14073, 2003
11. Kaneko, T., Chan, T., Satow, R., Fujita, T., and Asashima, M.; The isolation and characterization of XC3H-3b: a CCCH zinc-finger protein required for pronephros development, *B. B. R. C.*, 308, 566-572, 2003
 12. Kyuno, J.-I., Fukui, A., Michiue, T., and Asashima, M.; Identification and characterization of *Xenopus* NDRG1, *B. B. R. C.*, 309, 52-57, 2003
 13. Okabayashi, K. and Asashima, M. ; Tissue generation from amphibian animal caps, *Current Opinion in Genetics & Development*, 13, 1-6, 2003
 14. Tanaka, M, Asashima, M., and Atomi, Y. ; Proliferation and differentiation of *Xenopus* A6 cells under hypergravity as revealed by time-lapse imaging, *In Vitro Cell Dev. Biol. Animal*, 39, 71-79, 2003
 15. Asashima, M., and Okabayashi, K.; Current state of and outlook for organogenesis from undifferentiated cells, *CORNEA*, 22(7), 2-12, 2003
 16. Ariizumi, T., Kinoshita, M., Yokota, C., Takano, K., Fukuda, K., Moriyama, N., Malacinski, G. M., and Asashima, M. ; Amphibian in vitro heart induction: a simple and reliable model for the study of vertebrate cardiac development, *Int. J. Dev. Biol.*, 47, 405-410, 2003
 17. Sedohara, A., Komazaki, S., and Asashima, M.; In vitro induction and transplantation of eye during early *Xenopus* development, *Develop. Growth Differ.* 45(5/6), 463-471, 2003
 18. Fukui, Y., Furue, M., Myoishi, Y., Sato, J. Denry, Okamoto, T., and Asashima M. Long-term culture of *Xenopus* presumptive ectoderm in a nutrient-supplemented culture medium, *Develop. Growth Differ.* 45(5/6), 499-506, 2003
 19. Sekizaki, H., Takahashi, S., Tanegashima, K., Onuma, Y., Haramoto, Y., and Asashima, M.; Tracing of *Xenopus tropicalis* germ plasm and presumptive primordial germ cells with the *Xenopus tropicalis* DAZ-like gene, *Developmental Dynamics*, 229(2), 367-372, 2004
 20. Yoshida-Koide, U., Matsuda, T., Saikawa, K., Nakamura, Y., Yokota, T., Asashima, M., and Koide, H.; Involvement of Ras in extraembryonic endoderm differentiation of embryonic stem cells. ; *B. B. R. C.*, 313(3), 475-481, 2004
 21. Haramoto, Y., Tanegashima, K., Onuma, Y., Takahashi, S., Sekizaki, H., and Asashima, M.; *Xenopus tropicalis* nodal-related gene3 regulates BMP signaling: an essential role for the pro-region, *Developmental Biology*, 265(1), 155-168, 2004

(2) 口頭発表

招待、口頭講演 (国内19件、海外6件)

【招待】

1. Makoto Asashima, Ayako Sedohara; Successful transplantation of an in vitro induced eye into an eyeless vertebrate embryo, XXIXth International Congress of Ophthalmology / The World Meeting of Ophthalmologists, 21-25 April 2002, Australia (Sydney)
2. 浅島 誠; 未分化細胞からの臓器形成とその移植、第61回日本癌学会総会, 2002. 10.1-3
3. 浅島 誠; 脊椎動物の未分化細胞からの臓器形成と形づくりの制御、日本口腔科学会第一回教育研修シンポジウム、2002.7.27
4. 浅島 誠; 「脊椎動物の未分化細胞からの臓器形成と形づくりの制御」、第102回日本外科学会定期学術集会, 特別講演2、2002.4.11
5. Asashima, M.; Successful transplantation of various in vitro induced organs to vertebrate embryos, Bio Taiwan 2002 Taipei International Stem Cell Forum 2002, August 10, 2002
6. 浅島 誠; 脊椎動物の臓器形成と移植、第75回日本生化学会大会教育セミナー, 2002. 10.15
7. Asashima, M., Sedohara, A., Chan T. and Ariizumi, T., Transplantation of various in vitro-induced organs into vertebrate embryos, 9th International Xenopus Conference, Homerton College, Cambridge, UK, 21st-25th August 2002
8. 浅島 誠; 脊椎動物の未分化細胞からの器官形成と移植について、第3回CBI学会大会論文集, p.35, Sep. 18-20, 2002
9. 浅島 誠; 未分化細胞からの臓器形成とその移植、日本癌学会総会、p. 20, 2002. 10.1, 東京国際フォーラム
10. 浅島 誠; 脊椎動物胚の未分化細胞からの臓器と組織形成の制御、歯科基礎医学会雑誌、44(5), p.12, 2002.10.5
11. 浅島 誠; 脊椎動物の未分化細胞からの臓器形成とその移植、日本歯周病学会会誌, 44, p. 35-37, 2002
12. Makoto Asashima; Successful transplantation in vitro-induced organs into vertebrate embryo, The second JSPS Science Forum in Stockholm, p. 18, Oct 28, 2002, The Nobel Forum Karolinska Institute
13. Makoto Asashima; Tissue engineering: Renal differentiation from embryonic undifferentiated cells like ES cells, The American Society of Nephrology, p.

- 31, Nov. 3rd, 2002, Philadelphia, Pennsylvania
14. 浅島 誠；未分化細胞に対する臓器形成とレチノイン酸の役割、日本レチノイド研究会第13回学術集会、国際研究交流会館、2002年11月14日
15. 浅島 誠；器官形成のしくみを探る、第17回「大学と科学」公開シンポジウム、動物の形作り・その最前線と新展開、p. 46-48, 2002, 11.19-20、日経ホール
16. 浅島 誠；未分化細胞からの器官形成とその移植、第50回国際歯科研究学会日本部会（JADR）総会・学術大会、P. 14, 81, 2002年11月30日、仙台市情報・産業プラザ
17. 浅島 誠；器官形成のしくみを探る、動物への遺伝子導入とその応用の開発研究会第37回定例会、研究対象の選択・ヒトと動物をつなぐ・、平成14年12月2日、東京ガーデンパレス
18. Makoto Asashima; Transplantation of in vitro “Induced organs from undifferentiated cell mass like as ES cells” Especially eye-ball formation in vitro, The 8th annual meeting of the Kyoto Cornea Club, 2002. 12. 7, The Westin Miyako Kyoto
19. 浅島 誠；脊椎動物の未分化細胞からの臓器形成、日本血管外科学会雑誌, 12(3), p.211, 2003
20. 浅島 誠；脊椎動物の未分化細胞からの臓器形成の基礎と展望、日本学術会議シンポジウム、動物実験の果たす役割・21世紀の展望・、吉田富三博士生誕100年記念 講演要旨, p.3, 2003.7.4, 日本学術会議講堂
21. 浅島 誠；器官形成のしくみを探る、動物の形づくり その最前線と新展開 第17回「大学と科学」公開シンポジウム講演収録集, 118-127, 2003
22. Asashima, M. ; Formation and transplantation of in vitro-induced organs in vertebrate development, Asia-Pacific International Molecular Biology Network (A-IMBN) 2003, The 6th Conference Dramatic Movement of Life Science: Now to Future Abstracts 004
23. 浅島 誠；構造と機能からみた器官形成と形づくり、第26回情報科学討論会講演要旨集, 1-2, 2003年11月18日, 星薬科大学
24. Asashima, M. ; Structure and Function Analysis of In vitro-Induced Organs in the Vertebrate, Development, 2003 International Symposium on Genomics, Proteomics, Stem cell and Biomedical technology, 2003.11.29-30, Taipei, Taiwan
25. 浅島 誠；発生生物学から再生医学へ・基礎研究から応用研究へと広がる再生科学・, Bayer Symposium on Cardiovascular Risk Management, 2003、2003年9月13日, 京王プラザホテル

【口頭】

1. Sedohara, A., Komazaki, T. and Asashima, M.; In vitro induction and transplantation of eyeball in early *Xenopus* development, 9th International *Xenopus* Conference, Homerton College, Cambridge, UK, 21-25 Aug. 2002
2. Michiue, T., Fukui A., Yukita, A., Sakurai, K., Kikuchi, A. and Asashima, M.; Idax, a cytoplasmic inhibitor of the Wnt pathway, is required for the precise head formation in *Xenopus*, *ibid*
3. Osafune, K., Nishinakamura, R., Komazaki, S. and Asashima, M.; In vitro induction of the pronephric duct in *Xenopus* explants, *ibid*
4. Tanegashima K., Yokota C., Takahashi, S. and Asashima, M.; Xantivin regulates anterior-posterior patterning in *Xenopus* embryo, *ibid*
5. Yukita, A., Michiue, T., Fukui A. and Asashima, M.; Cloning and analysis of SUMO-specific protease, SENP1 in *Xenopus*, *ibid*
6. Chan, T., Sato, R. and Asashima, M.; Analysis of expression and function of a *Xenopus* CCCH zinc finger protein gene during development, *ibid*
7. 福井彰雅、道上達男、雪田 聡、岸田昭世、菊池 章、浅島 誠；アフリカツメガエルにおけるDuplinの機能解析、日本動物学会第73回大会予稿集、2002.9.24-27, 金沢大学
8. 有泉高史、高野和敬、駒崎伸二、浅島 誠；ツメガエル・アニマルキャップ細胞から試験管内で分化誘導した心臓原基の生体への移植、同上
9. 後原綾子、駒崎伸二、浅島 誠；ツメガエル初期胚を用いた試験管内における眼の形成と幼生への移植実験系の確立、同上
10. 恒川直樹、中村 文、福井彰雅、浅島 誠、野瀬俊明；有尾両生類（アカハライモリ）の生殖細胞に発現するVasa遺伝子の同定、第25回日本分子生物学会講演要旨集、2002.12.11～14, パシフィコ横浜
11. 小出 麗、横田 崇、浅島 誠、小出 寛；活性型RasによるES細胞の脂肪細胞への分化誘導、同上
12. 富盛賀也、加藤伊陽子、倉田俊一、宮谷精二、神山隆一、浅島 誠；井川洋二、アフリカツメガエルp51/p63遺伝子の解析、同上
13. 佐藤 朗、松本祐子、横田 崇、浅島 誠、西中村隆一；腎臓形成に必須な因子Sa111の機能解析、同上
14. 櫻井健二、道上達男、雪田 聡、福井彰雅、菊池 章、浅島 誠；新規Wntシグナリング関連遺伝子ELLのアフリカツメガエルにおける機能解析、同上
15. 道上達男、櫻井健二、小林寛基、雪田 聡、福井彰雅、菊池 章、浅島 誠；新規

ツメガエルWntシグナリング関連因子Idaxの平面内細胞極性(PCP)経路における役割、
同上

16. Urara Yoshida-Koide, Takashi Yokota, Makoto Asashima, Hiroshi Koide
Involvement of Ras in differentiation of embryonic stem cells, SEIKAGAKU,
Vol.75, p. 843, 2003
17. 古江美保、明石靖史、福井康人、岡本哲治、浅島 誠；アフリカツメガエルにおける
アクチピンAによる顎軟骨誘導、(社)日本動物学会第74回大会予稿集, 3B1030, P.1
73, 2003.9.19
18. 後藤利保、Davidson Lance, Keller Raymond, 浅島 誠；アフリカツメガエル原腸
陥入運動におけるPCP遺伝子の機能解析、同上、 3B1045
19. 久野順一、福井彰雅、道上達男、浅島 誠；ツメガエルA6細胞におけるクリノスタ
ットローテーションにより発現量が増加する遺伝子の解析, 日本宇宙生物科学会第17
回大会プログラム予稿集, P.19, 2003.10.3, 東大山上会館
20. 嶋津 徹、浅島 誠、神阪盛一郎、石岡憲昭、鈴木ひろみ、福井啓二；JAXAライフ
サイエンス系実験装置の地上検証試験概要、同上、 P.27
21. Hiroshi Koide, Urara Yoshida-Koide, Makoto Asashima and Takashi Yokota; I
nvolvement of Ras in endoderm differentiation of embryonic stem cells, Keysto
ne Symposium, 2004.1
22. M. Asashima; Aim and organization of the 21st COE project, The 21st
Century COE Program Research Center for Integrated Sciences, The First Intern
ational Symposium Interdisciplinary Studies on Life Systems, Program and Abst
racts, 0-01
23. Ghaskadbi, S., Chaugule, B. and Asashima, M.; Effects of high salinity on
embryonic development of *Xenopus laevis* are associated with altered gene exp
ression, The annual meeting of Indian Society of Cell Biology, Jan. 2004, Pun
e, India
24. Asashima, M.; History and current role of the academic journal of the Zoo
logical Society of Japan-From Zool. Mag. and Annat. Zool. to Zoological Scien
ce-[Symposium on the 20th anniversary of publishing Zoological Science], Zool
ogical Science, 20(12), 1501, 2003

ポスター発表(国内21件、海外6件)

1. 杉本 薫、浅島 誠；脊索の形成分化に関与する新規遺伝子の探索、第55回日本動
物学会関東支部大会, P-28, 2003. 3. 29

2. 乾 雅史、浅島 誠 ; Xenopus laevis OMP25のクローニングと解析、同上、P-29,3.
阿部剛典、古江美保、浅島 誠 ; アフリカツメガエルの初期発生におけるアクチビンとNotchシグナルの関係、同上、P-30
4. 新田和広、種子島幸祐、高橋秀治、浅島 誠 ; アフリカツメガエルにおける神経誘導機構の解析、同上、 P-33
5. 佐藤礼子、セン徳川、種子島幸祐、浅島 誠 ; アフリカツメガエルにおける新規遺伝子 *dullard* の機能解析、同上、 P-34
6. 矢部慎一郎、種子島幸祐、原本悦和、高橋秀治、浅島 誠 ; EGF-CFC遺伝子FRL1のツメガエル胚初期神経発生における機能解析、同上、P-35
7. 池亀天平、近藤晶子、浅島 誠 ; ツメガエル胚における神経分化に関する新規遺伝子のクローニング及び解析、同上、P-36
8. 雪田 聡、道上達男、福井彰雅、櫻井健二、浅島 誠 ; ツメガエル発生段階におけるSUMO特異的プロテアーゼxSENP1の機能解析、同上、P-44
9. 小林寛基、道上達男、雪田 聡、櫻井健二、福井彰雅、浅島 誠 ; Dvl関連新規因子の機能解析、同上、 P-45
10. 久野順一、福井彰雅、道上達男、浅島 誠 ; A6細胞における模擬微小重力応答遺伝子の探索、同上、 P-46
11. 吉田志朗、長嶺憲太郎、阿部剛典、明石靖史、古江美保、浅島 誠 ; アフリカツメガエルアニマルキャップからのアクチビンAによる血管の誘導 ; 日本動物学会第74回大会予稿集, 2P020, P.129, 2003.9.18
12. 後原綾子、駒崎伸二、浅島 誠 ; アフリカツメガエル初期胚を用いた試験管内での眼の形成と移植による機能解析、同上、2P118, P.141, 2003.9.18
13. Michiue, T., and Asashima. M. ; The role of Xenopus *Idax* gene in the Wnt signaling pathway, Asia-Pacific International Molecular Biology Network (A-IMBN) 2003, The 6th Conference Dramatic Movement of Life Science: Now to Future, Abstracts Poster 34
14. Fukui, A., Michiue, T., Yukita, S., Kobayashi, H., and Asashima, M.; Duplin, a novel Wnt signaling regulation factor, inhibit axis formation in Xenopus embryos, *ibid*, Abstracts Poster 35
15. A. Sedohara, S. Komazaki, and M. Asashima; In vitro induction and transplantation of eye during early Xenopus development, The 21st Century COE Program Research Center for Integrated Sciences, The 1st International Symposium Interdisciplinary Studies on Life Systems, Abstracts, PA-01
16. T. Goto, L. Davidson, R. Keller, M. Asashima; Two distinct roles of PCP genes

- in *Xenopus* gastrulation, *ibid*, Abstracts, PA-02
17. J. Kyuno, A. Fukui, T. Michiue, and M. Asashima; Characterization of a gene re spondent to clinorotation in *Xenopus* A6 cells, *ibid*, Abstracts, PA-03
18. K. Ohnuma, K. Kaneko, M. Asashima, T. Yomo; Single-cell assay of survival, pro liferation and differentiation in neuronal cells, *ibid*, Abstracts, PA-10
19. Kajita, E., Yamashita, S., Moriguchi, H, and Asashima, M. ; アクチビン処理アニ マルキャップ細胞における細胞間相互作用の解析、第26回日本分子生物学会年会, p.143, 2 003年12月10日-13日, 神戸ポートアイランド
20. 長嶺憲太郎、古江美保、吉田志朗、明石靖史、岡本哲治、浅島 誠 ; ツメガエルアニ マルキャップからのアクチビン、VEGFおよびアンジオポエチン2 刺激による血管誘導、同 上、 p.145
21. 阿部剛典、古江美保、浅島 誠 ; 中胚葉誘導におけるアクチビンとNotch シグナルの相 互作用、同上、 p.145,
22. 新田和広、種子島幸祐、高橋秀治、浅島 誠 ; ツメガエル神経形成におけるXSIP1とS oxDの相互発現誘導の解析、同上、 p.147
23. 佐藤礼子、セン徳川、浅島 誠 ; Wntシグナルによる前腎分化の制御、同上、 p.238
24. 高里 実、油谷浩幸、片岡由起、吉田進昭、浅島 誠、西中村隆一 ; マイクロアレイとS all1-GFPノックインマウスを用いた胎生期腎間葉系遺伝子の同定、同上、 p.238
25. 佐藤 朗、浅島 誠、西中村隆一 ; Townes-Brocks症候群の原因遺伝子Sa111による c anonical Wntシグナルの活性化機構, 同上, p.238
26. 小出 麗、横田 崇、浅島 誠、小出 寛 ; ES細胞の内胚葉分化におけるRasの関与、 同上, p.241
27. 柳原雅樹、水野 武、和田賢人、宮澤 宏、浅島 誠、花岡文雄 ; DNAポリメラーゼ と Sin3複合体の相互作用の解析、 同上、 p.256

プレス発表

29th International Congress of Ophthalmology, Congress News, 21-25 April 2002, A ustralia (Sydney)

(3)特許出願 (国内 1 件、海外 0 件)

国内

発明者 : 浅島誠

発明の名称 : インビトロ誘導移植用眼球およびそれを用いた眼球の再生方法

特許出願番号 : 2002-306414

出願日：2002.10.21

(4)新聞報道等

新聞報道

- 1.未分化細胞から眼球移植し視覚を回復・東大教授らカエルで成功
日本経済新聞夕刊、2002年1月5日（土）、10面
- 2.カエルの細胞から眼球
読売新聞、2002年1月6日（日）
- 3.New eye grown from frog embryo cells
The Japan Times, Sunday Jan. 06, 2002
- 4.試験管内で目カエルに視力・東大、変態前に移植
朝日新聞夕刊、2002年5月20日、22面
- 5.「アクチビンA」発見・浅島教授に比較腫瘍学常陸宮賞
科学新聞、2002年6月7日、2面
- 6.カエルの胚であごの骨
毎日新聞、2002年11月9日
- 7.カエル胚から血管・血球
日本経済新聞、2003年1月27日、17面
- 8.卵細胞の一部を培養、形成された目を別のカエルに移植
毎日新聞、2003年9月19日、26面
- 9.「ある」信じ探求、発見
毎日新聞、2003年11月8日、21面

受賞

比較腫瘍学常陸宮賞（平成14年）

その他

なし

(5)その他特記事項

特になし

7 . 結び

1. 研究の目標からみた達成度については、眼球を未分化細胞からつくり、それを眼のないカエルに移植して機能することを初めて可能にしたことなど、大きな成果を得ました。このことは単に眼球形成のみならず、光を失った人にも将来、光を与えうることを示す基礎的な研究であり、また免疫の問題の克服なども示した。
2. 心臓や膵臓、腎臓など、各臓器に関する特異的に発現する遺伝子のクローニングと機能解析が一段と進んだ。
3. 哺乳動物のマウスのES細胞を用いての研究もなされ、アクチビンなどのシグナル分子を与えることによって、神経細胞、脂肪細胞、腸管、平滑筋、心筋などをつくることに成功した。このことは、今までのカエルの未分化細胞からマウスの未分化細胞であるES細胞においても可能性を示したもので、大きなブレイクスルーとなった。
4. 若手の研究者の育成も着実に行われ、このSORSTプロジェクトの間に博士の学位を10名、修士学位を12名出した。そして、各々の若手はハーバード大・医、バンダービルト大・医、ケンブリッジ大、ニューヨーク大・医など世界的レベルの大学で研究員となって活躍している。
5. 戦略的創造研究で行われるプロジェクトは本来の研究のあり方を示したもので、研究者が責任と義務の中で行うことができた。このようなシステムが広く採用されることを望んでいる。
6. 研究室での皆さんの集合写真は下記の通りで、皆さん各々のテーマを持ちながら、かつ、活発に行っている。

