

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 作製・制御等の医療基盤技術」
研究課題「神経堤細胞をモデルとした生体内での細胞リプログラミング法の開発」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者: 高橋 淑子
(京都大学大学院理学研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

神経堤細胞 (Neural Crest 細胞 : 以下 NC 細胞) は、脊椎動物の初期発生で出現する細胞群であり、末梢神経系の幹細胞としてさまざまな神経系組織を生み出す。本CREST研究では、NC細胞に代表される細胞群が本来有する分化形質及びリプログラミング能力を理解し、その機能原理を人工的細胞リプログラミング法へと橋渡しする基盤づくりを目的としてスタートした。まず高橋が中心となって、生体 (胚) 内におけるNC細胞の高解像度遺伝子操作法の開発に取り組んだ。トランスポゾン Tol2 法と *in ovo* エレクトロポレーション法とを組み合わせることで、体内を長距離に渡って移動しながら分化するNC細胞を、特異的かつ安定的に遺伝子操作することに成功した。次にこの方法を用いた解析をとおして、NC細胞が従来考えられていたよりも遙かに高い分化可塑性をもつことを見出し、これらの成果の一部は原著論文にて発表された (高橋ら、*Science*, 2012)。そして本成果をもとにして、正常胚でみられるNC細胞のリプログラミングに関する最先端の知見について 総説を発表し、NC細胞の発生機構とその破綻による病態発症のしくみについて論述した (高橋ら、*Science*, 2013, “Tissue interactions in neural crest cell development and disease”)

また、近年広く用いられている *in vitro* ディレクテッドリプログラミング法をNC細胞に応用し、複数の転写因子の組合せによる、線維芽細胞→NC細胞への直接リプログラミング法の確立に成功した (國貞グループ)。さらに、これらリプログラミング効率を調節するエピジェネティック制御因子について、生体モデルを用いた新規解析系を立ち上げ、H3K27の脱メチル化因子の重要性とその作用機序の一旦を明らかにした (荻野グループ、榎本グループ)。組織特異的な細胞分化・リプログラミングに関与する、エピジェネティクス因子の新たな役割と作用機序が見出された。これらは、細胞分化やリプログラミングの理解とその応用技術の開発に広く適用できる基本原理と位置づけられる。

以上の研究は、チーム内の共同研究を通じて達成されたものであり、独自に開発したモデル系の多様性に立脚した研究から、単独グループでは困難であった研究を進める事ができた。NC細胞の胚内操作の研究をとおして、ES細胞やiPS細胞を用いた従来型の *in vitro* 解析だけでは得られなかった知見が多く得られたことに加え、NC細胞を用いた分化/リプログラミング研究によって得られた細胞機能原理が、NC細胞以外の細胞にも応用できる道筋を示すことができた。たとえば、体後方領域の神経形成 (Secondary Neurulation) を新規モデルとして、新たな幹細胞様細胞の発見やその有用性が示された。加えて、NC細胞研究の過程で派生的に見出された生殖細胞の分化機構から、iPS細胞からの生殖細胞人工誘導法の可能性を示すなど、当初は想定されていなかった新しい展望も生まれ、今後の新たな研究の方向性が示された。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. NC細胞の胚内分化と移動の制御機構が明らかになった。特に体幹部におけるNC細胞の初期移動と、それが移動中に出会う隣接組織からうけるシグナルによって、交感神経と副腎に選別されるステップのしくみが明らかにされた。これらのステップに関与する血管性因子であるBMPの新たな役割が明らかになった。生体内細胞リプログラミング技術開発に向けた基盤成果と位置づけられると共に、これまで未解決だった末梢神経系疾患の原因解明に向けて新たな道筋が提示された (高橋ら *Science* (原著論文), 2013; 高橋ら *Science* (Review), 2013)

2. NC 細胞の胚内における安定的遺伝子操作法を、in ovo エレクトロポレーション法とトランスポゾン Tol2 法とを組み合わせで開発した。この方法論は、原著論文の発表以来、世界で広く使用されている。また未分化 NC 細胞に特異的に発現する Sox10 遺伝子の NC 細胞特異的エンハンサーを同定した (Yokota et al., Dev Biol, 2011)。iPS 細胞から NC 細胞への人工的分化誘導などに有効であることが期待される。

3. 体の後方領域における神経管形成の解析から、Secondary Neurulation (SN; 日本語訳はない)に関わる新規の神経幹様細胞を同定した。また SN を生み出す予定領域を同定し、それが予定中胚葉領域と明確に区別できることを示した (高橋ら、DGD, 2011)。SN を用いることで、生体内における細胞リプログラミングの新たな解析法が提示されるとともに、組織幹細胞の動態を調べるための新規モデルが確立された。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. ES 細胞や繊維芽細胞から NC 細胞へのディレクテッド細胞リプログラミング技術が開発された。マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析により、数種類の遺伝子によって NC 細胞が人工誘導できることが明らかになった。この技術を用いることにより、遺伝性の末梢神経系疾患の患者由来の iPS 細胞などから NC 細胞を分化させ、その細胞異常を詳細に解析できると共に、NC 細胞由来の組織にターゲットを絞った薬剤評価技術開発へと繋がることを期待される。

2. 細胞分化転換に関わるエピジェネティック因子の解析が大きく進んだ。特にヒストン H3K27 のメチル化制御因子群の、生体内における細胞分化と脱分化に担う役割に関して多くの新規知見が得られ、なかでも脱メチル化酵素関連因子が、細胞分化促進転写因子と相乗的に働く制御機構が明らかにされた (荻野ら、Nature Communications, 2012)。これらの知見は、iPS 細胞の作製や iPS 細胞からの人工的細胞分化誘導の効率上昇に有効であると期待される。

3. SN を用いた生体内リプログラミング法への道筋が示された。特に中胚葉系の細胞を神経系へとリプログラミングさせる転写因子がほぼ同定されたことから、失われた末梢神経系の再生に、近傍の中胚葉組織からのリプログラミングを活用するなどの将来的治療の開発に繋がる可能性が示された。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「高橋」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
高橋 淑子	京都大学理学研究科	教授	H21.10～H27.3
齋藤 大介	東北大学生命科学研究科	研究特任助教	H21.10～H27.3
田所 竜介	京都大学理学研究科	助教	H21.10～H27.3
渡邊 忠由	同上	特定研究員	H26.4～H27.3
吉野 剛史	同上	特定研究員	H21.10～H24.9 H26.4～H26.11
高橋 輝明	同上	研究補助員	H21.10～H26.12
高瀬 悠太	同上	特定研究員	H21.10～H27.3
熱田 勇士	同上	特定研究員	H21.10～H27.3
川地 輝明	同上	D3	H24.4～H27.3
東島 沙弥佳	京都大学理学研究科	特定研究員	H26.4～H27.3
安江 泰治	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	D3	H21.10～H26.3
村井 英隆	同上	D3	H21.10～H27.3
清元 貴大	京都大学理学研究科	M1	H26.7～H27.3
左倉 和喜	京都大学理学研究科	B3	H26.7～H26.12
上田 真也	同上	M2	H23.4～H25.3
奥井 貴大	同上	M2	H23.4～H25.3
小林 祐樹	同上	M2	H23.4～H25.3
大畑 絵美	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	D3	H21.10～H22.7
横田 泰宏	同上	博士研究員	H21.10～H24.3
下北 英輔	同上	D3	H21.10～H23.3
渡辺 景子	同上	D2	H21.10～H23.3
藤重 香菜	同上	M2	H21.10～H23.3
長田 梨紗	同上	M2	H21.10～H23.3
辻 慎太郎	同上	M2	H21.10～H23.3
竹松 真代	同上	M2	H21.10～H23.3
深江 太一	同上	M2	H22.4～H24.3
鳥居 知晃	同上	M2	H22.4～H24.3
東口 泰奈	同上	M 2	H23.4～H24.3

研究項目

- ・ NC 細胞の遺伝子操作法を用いた NC サブタイプ間でのリプログラミング

②「國貞」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
國貞 隆弘	岐阜大学大学院 医学系研究科	教授	H21.10～H27.3
本橋 力	同上	講師	H21.10～H27.3
青木 仁美	同上	助教	H21.10～H27.3
吉村 直子	同上	D3	H22.4～H22.10
渡邊 奈月	同上	D3	H23.4～H25.3

研究項目

- ・ ES 細胞の分化誘導系を用いた NC 細胞のリプログラミングと分化制御

③「荻野」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
荻野 肇	長浜バイオ大学 バイオサイエンス学 部・研究科	教授	H21.10～H27.3
川口 茜	同上	博士研究員	H21.10～H27.3
越智 陽城	山形大学医学部	助教	H21.10～H27.3
須藤 則広	東京女子医科大学	特任助教	H22.4～H25.3 H26.4～H27.3
岡野 誠	奈良先端科学技術大学 院大学 バイオサイエンス研究 科	M2	H21.10～H22.3
玉井智子	同上	M2	H22.4～H24.3
長野紘樹	同上	M2	H23.4～H25.3
塚田匡輝	長浜バイオ大学 バイオサイエンス学 部・研究科	研究補助員	H26.4～H26.6

研究項目

- ・ 個体レベルでの強制発現系を用いたエピジェネティック因子の探索と機能解析

②「榎本」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
榎本 和生	東京大学大学院理学系 研究科	教授	H21.10～H27.3
安永桂一郎	大阪バイオサイエンス 研究所 第一研究部門	特別研究員	H21.10～H26.3
金森 麗	東京大学大学院理学系 研究科	研究員	H21.10～H27.3
古泉 博之	東京大学大学院理学系 研究科	助教	H23.4～H27.3

金井 誠	大阪バイオサイエンス 研究所 第一研究部門	研究員	H23.4～H26.3
菅野 稚奈	同上	特任研究員	H23.4～H23.9
福永 愛子	同上	非常勤研究員	H24.1～H24.3
渋谷 真弓	同上	非常勤実験助手	H24.1～H26.3
富樫 和也	東京大学大学院理学系 研究科	特任助教	H24.4～H27.3
佐々木 香苗	東京大学大学院理学系 研究科	研究補助員	H26.4～H27.3

研究項目

- ・細胞レベルでの遺伝学を用いたエピジェネティック制御因子の探索

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について
高橋が開発したTol2トランスポゾン法は、国内外のNC細胞研究グループによっても使用されており、その共同研究による成果の一部は、すでに論文発表されている
(Development 139: 397-410 (2012))。

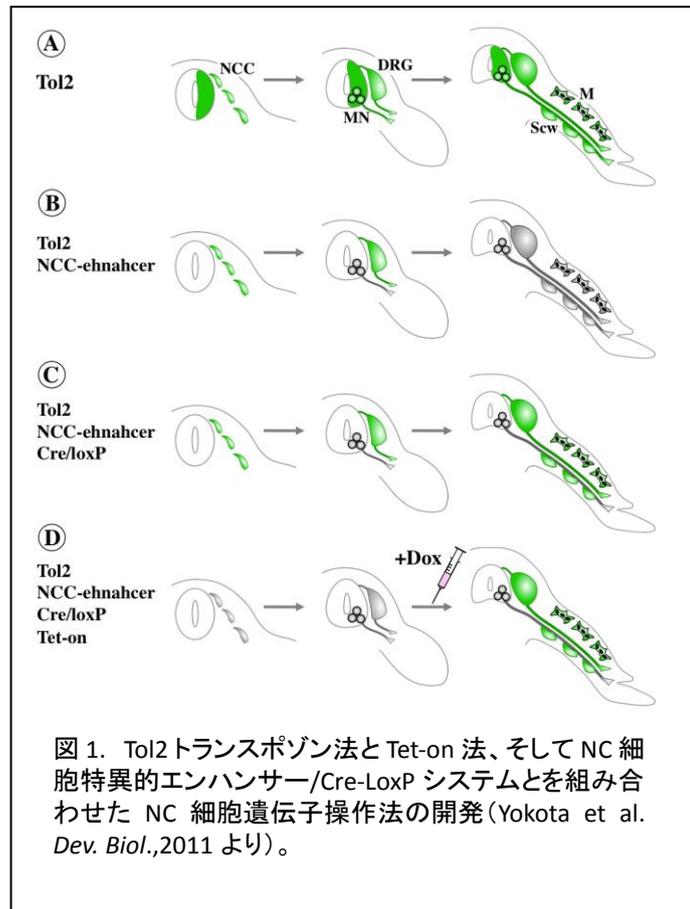
§ 3 研究実施内容及び成果

3.1 発生生物学的原理にもとづくNC細胞の生体内リプログラミング法の確立 (京都大学 高橋グループ)

(1)研究実施内容及び成果

NC 細胞は神経管背側部に出現した段階では、ほぼ均一の細胞集団として認識されるが、そこから遊出した後は、さまざまな移動経路をたどって目的の組織へとたどりつき、神経系、色素細胞、軟骨組織など、多種のサブタイプへと分化する。このことは、NC 細胞が移動中に受ける周辺組織からの環境シグナルと、NC 細胞が本来有する分化形質とが相まって、結果として時空間的に正しい細胞分化と形態形成が完遂することを意味する。つまり NC 細胞の研究は、生体内において刻々と変化する環境要因の解析無しでは成立しない。しかしながら、NC 細胞が胚内を長距離に渡って移動すること、またその過程では、刻々と変化する周辺環境からの影響を受けるなど、NC 細胞の移動と細胞分化の相関はよく理解されていなかった。そこで本 CREST 研究においては、まず NC 細胞をターゲットとした新しい遺伝子操作法を確立し、次にそれを用いて、NC 細胞の移動と細胞分化という本質的な課題の解明に取り組んだ。

一方で、NC 細胞がもつこれらの複雑な形質により、目的とする解析の一部困難であることもわかってきたので、これらに関しては、同じ神経系をつくるセカンダリーニューラレーション (Secondary Neurulation, SN と記す、日本語訳はない) の特性を活かした研究を行った。また、NC 細胞や SN 細胞の解析を進める上で、当初予期しなかった成果も得られた。それは生殖腺原基の初期形成が、隣接する内胚葉からのシグナルによって規定されるというものである。このような正常発生におこる内在性のメカニズムの理解をとおして、これまで成功例がなかった iPS 細胞からの生殖細胞の分化誘導技術の可能性が見えてきた。以下に成果①～③として、それぞれ、NC 細胞、SN 細胞、そして生殖形成に関する研究成果について述べる。



成果①: NC細胞を用いた解析

①-1: 新たな生体内遺伝子導入法と、導入遺伝子の時空間的操作法の開発

トリ胚への遺伝子導入には、in ovo エレクトロポレーション法が広く用いられている。従来
の方法では、エレクトロポレーションされた遺伝子が染色体に組み込まれないために、そ
の発現は一過的で継続しないという問題があった。これに対して、我々は Tol2 トランスポ
ゾン法を用いることによって、NC 以外の組織においてエレクトロポレーション法によつて
導入した遺伝子を安定的かつ長期的に発現させることに成功していた。本研究ではこれら
の技術を NC 細胞に応用したうえで、導入した遺伝子を NC 細胞がある程度胚内を移動した
後に発現させるなどの時期特異的な発現誘導法を確立した（主に Tet-オン法による）(図 1)。
加えて、初期 NC 細胞で特異的に発現する *Sox10* 遺伝子のエンハンサーを用いてドライブす
る発現系や、エンハンサーと Cre-lox システムとを組み合わせた NC 細胞系譜に特異的な長
期発現系などを構築した(Yokota et al., *Dev, Biol.*, 2011)。NC エンハンサーの探索にあたり、
まず比較ゲノム解析ツールの VISTA プログラムを用いて、動物種間で保存されているゲノ
ム領域を *Sox10* 遺伝子上流に同定した。候補となる保存領域 11 種類をそれぞれ *GFP* 遺
伝子とつなぎ、NC 細胞に導入して *GFP* 活性を調べた結果、上流約-10 Kb 付近に存在する 3571
bp を NC エンハンサーと結論づけた。すでに他のラボから *Sox10* の NC エンハンサーが報告
されていたが (Betancur et al., *PNAS*, 2010)、それらは頭部 NC 細胞だけで働くものであり、
体幹部 NC 細胞に特異的なエンハンサーをトリ胚で示したのは、我々の研究が初めてとな
った。これらの解析をとおして、NC 細胞を操作する上でそれぞれの解析に適した高精度の発
現誘導系を選択する基盤がほぼ整備された。

①-2 : NC 細胞の生体内分化様式と分化可塑性

NC 細胞に由来する交感神経系に焦点を当てた研究を行った。交感神経系はさらに、交感
神経節細胞と副腎髄質細胞の二種類のサブタイプに区別される。交感神経前駆細胞と副
随髄質前駆細胞は、最初は共通の前駆細胞として移動を開始し、背側大動脈付近に集積する。
その後、副腎髄質を作るべき細胞群がさらに選別され、それらは腹側へと移動を続ける。
このような、細胞移動、組織間相互作用、細胞分化といった現象が、生体内で時空間的に

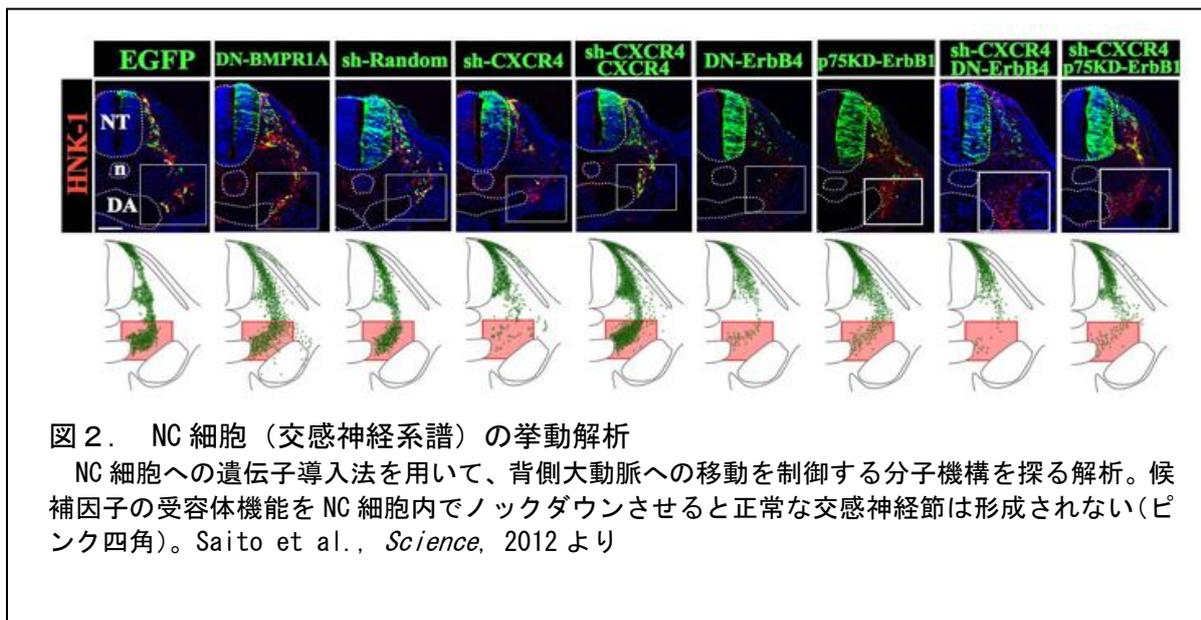


図 2. NC 細胞（交感神経系譜）の挙動解析

NC 細胞への遺伝子導入法を用いて、背側大動脈への移動を制御する分子機構を探る解析。候
補因子の受容体機能を NC 細胞内でノックダウンさせると正常な交感神経節は形成されない(ピ
ンク四角)。Saito et al., *Science*, 2012 より

正しく制御される機構はこれまでほとんど知られてなかった。これらの問題解明には、NC

細胞とその周辺環境組織とを区別して操作する方法が必要となる。加えて、背側大動脈へと移動した後に導入遺伝子を作用させるなど、精度の高い発現誘導法も有効である。

そこで①-1で述べた遺伝子操作法を用いて、NC細胞の初期分化→胚内移動→交感神経節や副腎髄質への分化という一連の過程に関わる因子群を探索し同定した。まず、初期NC細胞の移動には、背側大動脈から供給される細胞移動誘引因子が働くことがわかった。背側大動脈はBMPを分泌し、このシグナルを受けた周辺間葉系細胞が、ケモカインSDF1やNeuregulin1などの液性因子を発現する。これら液性因子こそが、NC細胞の移動を直接制御する誘引因子であることを証明した(Saito et al., *Science*, 2012) (図2)。

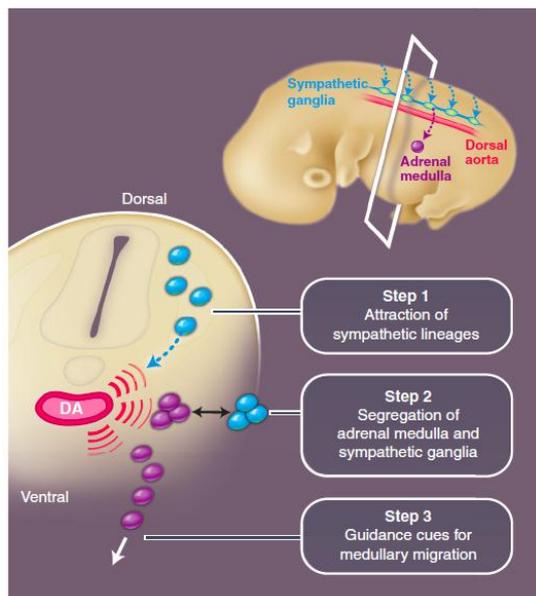


図3. NC細胞の移動の制御機構

NC細胞の複雑な胚内移動と分化制御には、背側大動脈が重要な役割を担っていることが示された。血管性因子の下流で働く分子群は、時空間的に厳密に制御されている。Takahashi et al., *Science*, 2013 より (総説)。

次に、背側大動脈に達したNC細胞/共通前駆細胞から、どのようなしくみで交感神経節細胞と副腎髄質細胞とが分離するかについて検討した。興味深いことに、前者ではBMPシグナルがオフになるのに対し、後者ではシグナルがオンのままであった(リン酸化SMADを指標とした解析)。実際にBMPシグナルが副腎髄質の分化に必要であることを、BMP抑制活性をもつ遺伝子の時期特異的な発現誘導法を用いて示した。さらに副腎髄質の腹側への移動には、Neuregulinによる誘引活性が関わることを見出した。このときNeuregulinの発現は、背側大動脈付近の間葉系細胞において、少なくとも2種類の異なるメカニズムによって制御されることがわかった。2種類のうち片方の制御機構が破綻したとしても、Neuregulinの発現が保証されることにより、副腎髄質の完全欠損を免れているのである。このように胚内においては、細胞分化と細胞のポジショニングが厳密に協調されることにより、正しい位置に正しい組織がつくられるのである(図3)。

成果②：SN細胞を用いた解析

②-1：SN細胞をターゲットとした遺伝子操作

脊椎動物を特徴づけるものとして、体幹後方部の尾部(しっぽ)がある。尾部領域にみられる脊髄の形成過程は、体の前方とは大きく異なる。そこでは、間充織状である細胞群が集合し、その結果として上皮管形成がおこる。このような神経形成の過程はSecondary Neurulation(日本語訳は無し)とよばれており(SNと略す)、75年前以上も前に記載され

ている (図4)。しかし実際にどのようなしくみでSN 形成が進行するのかは未だにほとんど知られていない。本CREST 研究を進める中で、SN 細胞を生み出す領域 (予定SN 領域) が同定された。SN 前駆細胞は、ヘンゼン結節 (HN ; シュペーマンオーガナイザーに相当するもの) 後方の一群の細胞群に由来することが知られていたが、同時にこの領域は中胚葉を作り出す領域であるという報告もあった。我々の細胞系譜解析により、HN 後

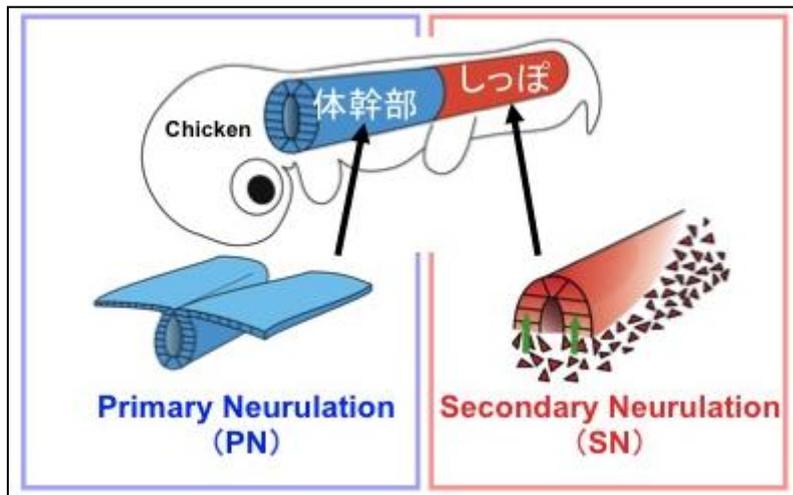


図4. Secondary Neurulation (SN) の様式

体の後方の神経形成は前方とは大きく異なり、SN とよばれる過程を経て成立する。SN では最初不定形の間充細胞が上皮化することによって神経管が形成される。

方領域には2種類の細胞群が存在し、それぞれ神経系 (SN) 及び中胚葉系をつくるということが証明された。つまり、体後方の神経系と中胚葉系の細胞群を、区別して標識することが可能になった。

そこで、SN 予定領域特異的な遺伝子操作法の確立を試みた。図5に示すように、初期胚のHN 後方領域にGFP 遺伝子を導入したところ、SN 神経管が特異的に標識された。興味深いことに、GFP 陽性の細胞は、尾部先端では未分化なまま維持されつつ、同時にその一部が神経管構築へと参画する様子が観察された。このことは、SN 細胞のStemness (幹細胞性) を示唆するものであった。

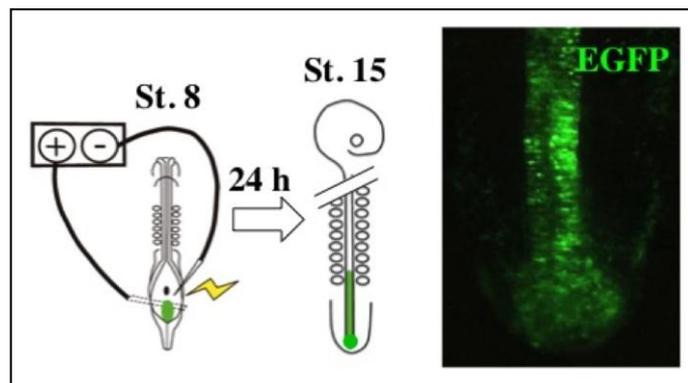


図5. SN 前駆細胞特異的な遺伝子操作法

トリ初期胚のHN (シュペーマンオーガナイザーに相当) の後方がSN 予定領域であることを突き止めた。そこでこの領域に in ovo エレクトロポレーション法を用いてGFP 遺伝子を導入したところ、SN 特異的なGFP 標識がみとめられた。Shimokita & Takahashi, DGD, 2011 より。

トリ初期胚において、予定SN 領域と中胚葉領域とを明瞭に区別できたこと、そしてその結果として、同一胚内で両者を区別して遺伝子操作できるようになったことの意義は大きい。SN 細胞がGFP などで標識できることから、従来に比べて解析感度の格段の向上が期待できる。一般的に、細胞がもつ幹細胞性の証明には、「繰り返し他の生体 (胚) 内に移植しても、常に自己複製能と細胞分化能をもつ」ことを示すことが重要である。SN 細胞では、これらのことが容易にかつ高感度で解析できるため、幹細胞研究の優れたモデルとして確立できることが期待される。

成果③ 生殖巣の形成機構の理解に基づいた、iPS 細胞から生殖細胞への分化誘導法確立の可能性

本 CREST 研究を進める過程で、当初は期待していなかった新たな発見が得られた。それは生殖巣の正常発生のしくみを利用すれば、iPS 細胞やその他の組織幹細胞から生殖巣細胞が人工的に誘導できるのではないかという可能性である。

本 CREST 研究の当初の目的は、NC 細胞のような胚内を移動する細胞をターゲットとして生体内リプログラミングであった。そして NC 細胞の Sub-lineage である交感神経節/副腎髄質細胞の分化制御機構過程を調べる過程で、それに重要な副腎皮質の解析を行ったところ、副腎皮質と起原を同じくする生殖巣の発生のしくみに辿り着いた。副腎皮質と生殖巣は、どちらも側板中胚葉に由来する。同時に側板中胚葉からは、腎臓をとりまく組織（腎臓中皮）も供給される。そこで同じ側板中胚葉から、どのようなしくみで、腎臓中皮と生殖巣とが分かれるかについて解析したところ、予定生殖巣原基が内胚葉と隣接していること、またその内胚葉で *Sonic Hedgehog* (Shh) が発現することを観察した。

<成果の位置づけ>

胚内における NC 細胞が示す一連の分化現象について、それらを各素過程に区別して分子機構を明らかにし、その上で各素過程を統合して NC 形成の全体像を理解したことの意義は高い (*Science*, 2012)。特に交感神経節細胞の分化に関わるシグナルが、背側大動脈を中心としたカスケードとして理解できたことは、NC 研究分野を超えて他分野との横断的な発展のポテンシャルを示唆する(図3)。ニコル・ルドワラン達が見出した「NC細胞が関与しない器官形成は無い」という事実からも明白であるように、NC細胞を理解することは、体作りや生体機能の理解の根幹をなす。我々のNC細胞の分化リプログラミング研究による成果は、NC細胞研究の長い歴史の中で未解決のまま残されていた課題の解決に、一定の糸口を提供したことになる。

Secondary Neurulation (SN)に関する研究は、本 CREST 研究を進めるうちに見出された新しい展開である。SN 現象の記載は75年以上も前に遡れるにもかかわらず、その挙動や形成機構の理解はほとんどなされていなかった。本 CREST 研究により確立されたSN特異的遺伝子操作法により、SN研究を分子・細胞生物学的に解析する基盤が提供された。とりわけSN研究から新たな幹細胞様の存在が見出されたことの意義は高い。

NC細胞とSN細胞の解析を同時進行させる研究は世界的にも例をみず、両者に共通する方法論や、そこから見えてくる共通機構など、双方の理解から相乗効果が得られた。また生殖巣形成の研究に関しては、当初は想定していなかったが、NC細胞の形成機構の解析の過程で次々と見えてきた発生機構の1つである。生殖巣形成のしくみを利用することで、iPS 細胞からの生殖巣誘導が可能になる展開が見えていたことの意味は大きい。このことは同時に、iPS 細胞を中心とした再生医療を進めるためには、本来の生体機能のしくみを正しく理解することが重要であることを示すものであり、ハーバード大の Melton 博士による「生体内における細胞リプログラミング法の開発には、細胞が本来の発生過程を模したステップを辿るのが最も効率がよい」という主張が再認識されたことになる。

3.2 ES 細胞の分化誘導系を用いた NC 細胞のリプログラミングと分化制御(岐阜大学 國貞グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

転写制御因子を組み合わせることによって、一旦分化した細胞を目的とする細胞へと人工的に分化転換させる技術開発が加速している。本研究では、主に ES 細胞→神経堤細胞(NC 細胞)への分化誘導系とNC 細胞特異的な発現を示すレポーターマウス(Sox10-IRES-EGFPトランスジェニックマウス)とを組み合わせ、NC 細胞のリプログラミング法をほ乳類で開発することをめざした。

リプログラミング関連遺伝子の候補を調べるために、米国 NIH の Ko らと共同で発生初期(段階別)に採取した Sox10-IRES-EGFP マウスの神経堤細胞の精密な遺伝子発現情報をDNAアレイにより網羅的に調べあげることに成功した。この解析は、以下に示した成果 1、2 につながった。

成果①

バイオインフォマティクスを導入してNC 細胞に特異的なあるいは幹細胞に共通するリプログラミング関連遺伝子の候補を探索した。その中から転写調節因子を選び出し、線維芽細胞の NC 細胞へのリプログラミングの試みを行った。24 種類の転写因子を選び出し、産総研の五島らとの共同で、これらのレトロウィルスを用いた過剰発現系を確立した。Sox10-IRES-EGFP マウスより線維芽細胞を作成し、24 種類の転写因子をレトロウィルスにより導入し、NC 細胞の培養条件で培養した。11 日後、NC 細胞の指標となる EGFP 陽性(Sox10 陽性)細胞が生じることが観察された(図 1-1 A, B)。これら 24 の転写因子群の中から最少限必要な転写因子を探索したところ、Sox10 の過剰発現のみで Sox10 陽性細胞が生じることが観察された(図 1-1 B)。しかし単離した Sox10 陽性細胞は増殖能が非常に低かったため、山中因子である cMyc と Klf4 を共発現させることで、安定的に増殖させることができた。また、分化転換は遺伝子導入後少なくとも 6 日間で起こっていることがわかった。これらの Sox10 陽性細胞には NC 細胞マーカー遺伝子の発現が認められ、NC 細胞と同様の分化能を示し(neuron, glial cell, smooth muscle cell, osteocyte, adipocyte に分化可能、図 1-2 A, B)、ニワトリ胚への移植実験により、NC 細胞と同様の移動能を有していることがわかった(図 1-3)。さらに既に確立された NC 細胞培養条件において、自己増殖能を示すことも明らかにできた。以上、現在投稿予定である。

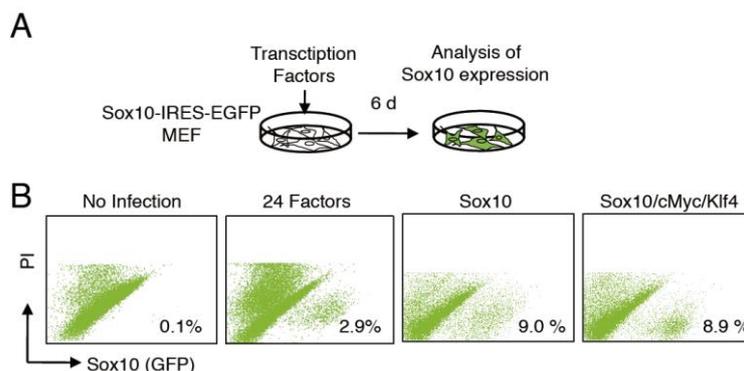


図 1-1
(A)

Sox10-IRES-EGFP 線維芽細胞の NC 細胞への分化転換の模式図。

(B) 24 転写因子、Sox10、Sox10/cMyc/Klf4 を過剰発現し 6 日後に Sox10 陽性細胞を解析した。plot 内の数字は Sox10 陽性細胞の割合。

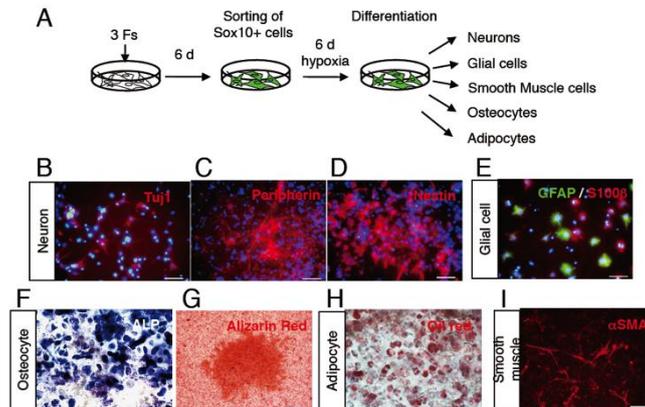


図 1-2 (A) Sox10+ cells の培養・分化の模式図。Sox10+ cells を低酸素状態で増殖させた後、分化培地に交換した。(B-I) 21 日間の分化培養後、Sox10+ cells から Tuj1+、Peripherin+、Nestin+ の neurons (B-D)、GFAP+/S100β+ の glial cells (E)、ALP+、Alizarin Red+ の osteocytes (F-G)、Oil Red0+ の adipocytes (H)、αSMA+ の smooth muscle cells (I) が分化した。

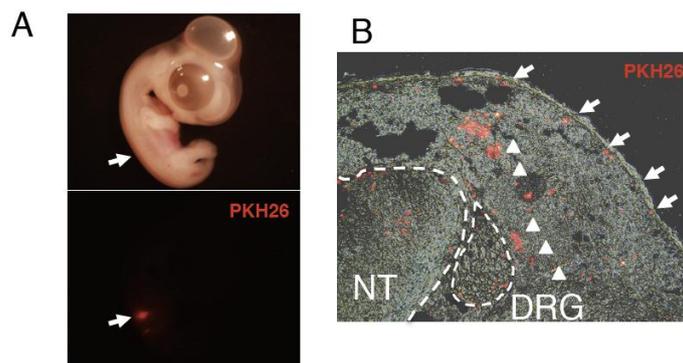


図 1-3 Sox10+ cells のニワトリ胚への移植。PKH26 (赤) でラベルした Sox10+ cells をニワトリ胚 HH stage 17-18 に移植し、3 日後に観察すると、Sox10+ cells の生着が認められ(A)、NC 細胞の migration route に沿って移動しているものも見られた(B、矢印と矢頭)。

成果②

NC 細胞に特異的なあるいは幹細胞に共通するリプログラミング関連遺伝子の探索で、糖結合タンパク Galectin-1 の発現が NC 細胞の発生時に顕著に上昇している事が明らかになった。Sox10-IRES-EGFP ES 細胞を利用した NC 細胞誘導実験で誘導 2 日目から Galectin-1 を濃度 0.1ng/ml、1ng/ml で加えると、NC 細胞 (Sox10 陽性細胞) の誘導効率に有意な上昇が観られた (図 2 A)。また、生体由来の神経管培養系に Galectin-1 を加えると、NC 細胞誘導に関係する Sox9、FoxD3、Snail の遺伝子発現が上昇し、それに伴って NC 細胞 (Sox10 陽性細胞) の発生が有意に上昇した。このことから、Galectin-1 は NC 細胞誘導を促進させることが明らかになった。Galectin-1 による誘導促進のメカニズムに関しては今後解析する予定である。

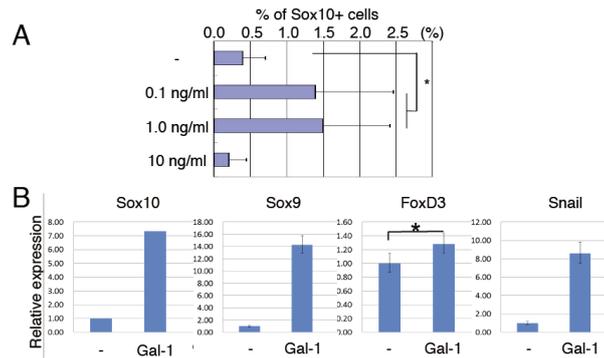


図 2 (A) Sox10-IRES-EGFP ES 細胞を NC 細胞に誘導する際、誘導 2 日目から Galectin-1 を加えると、濃度 0.1ng/ml と 1ng/ml で有意に Sox10 陽性率が上昇した。(B) 生体由来の神経管の培養系に Galectin-1 を加えると Sox9、FoxD3、Snail の遺伝子発現が上昇し、それに伴い Sox10 陽性率も上昇した。

成果③

NC 細胞の多分化能については、それが維持され続けるのか、発生に伴って消失してしまうのかという問題が注目されている。我々は作成した Sox10-IRES-EGFP マウスを利用して NC 細胞の多分化能維持を解析した。Sox10-IRES-EGFP マウスの 9.5 日胚から発生直後の NC 細胞を分離し、NC 細胞の分化を支持する ST2 ストローマ細胞株との共培養により、その分化能力を解析した。NC 細胞を Kit 陽性 (Dorsolateral に移動予定の NC 細胞) と Kit 陰性 (Ventral に移動予定の NC 細胞) に分けて培養したところ、どちらの NC からも neurons、glial cells、melanocytes が分化し、多分化能を維持していることが観察された。このことは、分化系譜が限定されていると考えられてきた発生直後の NC 細胞においても多分化能が維持されていることを意味している。さらに、移動後の NC 細胞の分化能を調べるために、Sox10-IRES-EGFP マウスの皮膚、後根神経節、内耳、腸から NC 細胞を分離して ST2 ストローマ細胞株との共培養を行った。その結果、皮膚と内耳においては多分化能を維持している NC 細胞が胎仔期全般にわたって存在しているが、後根神経節では、12.5 日胚と 13.5 日胚で多分化能が維持されているものの、その後徐々に分化系譜が限定されていくことがわかった。また、腸の NC 細胞では多分化能が維持されていないことがわかった。このことは、NC の多分化能は組織に移動後も維持されてはいるものの、移動した組織依存的に変化していることを示唆している。本研究の成果は、今まで不明であった発生後の NC 細胞の多分化能維持を明らかにしたのみならず、現在注目されている生体に存在する神経堤幹細胞の起源を考察する上での重要な事象を提供している。

3.3 個体レベルでの強制発現系を用いたエピジェネティック因子の探索と機能解析 (長浜バイオ大学 荻野グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

本研究グループでは、個体レベルでの遺伝子の機能解析系として機動力に優れるツメガエル胚を用いて、NC 細胞の発生を制御するエピジェネティック制御因子を探索同定し、そのエピジェネティック制御因子と分化制御転写因子とを組み合わせ、生体内で細胞を効率良くリプログラムする技術の開発をおこなった。候補となるエピジェネティック因子としては、ヒストン H3 の 27 番目のリジン (H3K27) のメチル化制御因子群に注目した。H3K27 のメチル化と脱メチル化は、それぞれクロ

マチン構造の凝縮と弛緩を促すことにより、遺伝子に対する転写因子のアクセスを促進あるいは抑制することが知られている。

①-1. NC 細胞の発生を制御するエピジェネティック制御因子の探索同定

まずツメガエルから H3K27 のメチル化酵素 Ezh2 と補助因子 Eed の遺伝子、そしてそれらに拮抗して働く脱メチル化酵素 Jmjd3 と Utx の遺伝子を同定単離した。この際、ツメガエルゲノムプロジェクトの国際研究チームに参加し、遺伝子アノテーションやシス調節配列の解析を担当した (Hellsten et al., *Science*, 2010)。胚発生におけるこれら4つのメチル化制御遺伝子の発現様式を調べたところ、いずれも原腸胚において神経板と、その外縁部に位置する NC 原基と感覚器プラコード原基で発現し、神経管形成後は脳や眼、胚内を移動中の NC 細胞において発現することが明らかになった (Kawaguchi et al., *Int. J. Dev. Biol.*, 2012)。次に mRNA インジェクション法により、胚の頭部でメチル化酵素 Ezh2 を過剰発現させると NC 細胞の過形成が起こり、脱メチル化酵素 Jmjd3 を過剰発現させると NC 細胞の形成不全が起きること、アンチセンスモルフォリノオリゴを用いて Jmjd3 の発現を抑制すると、NC 細胞と眼の形成不全が起きることを見出した (図1)。

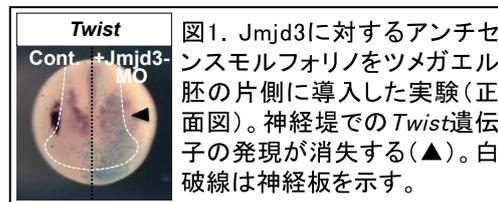


図1. Jmjd3に対するアンチセンスモルフォリノをツメガエル胚の片側に導入した実験(正面図)。神経堤での *Twist* 遺伝子の発現が消失する(▲)。白破線は神経板を示す。

①-2. ツメガエルを用いたリプログラミングにおけるエピジェネティック効果の検証

次に、脱メチル化酵素の Jmjd3 と Utx に注目し、それらを NC 由来の神経節で働く転写因子 Neurogenin1 (Ngn1) と一緒に神経胚の腹部で発現させたところ、Ngn1 による神経分化誘導効果が強力に増強された (図2)。Ngn1 のみでも一部の表皮が神経に分化するが、Jmjd3 あるいは Utx と一緒に発現させると、より多くの表皮細胞に加えて脊索中胚葉細胞までもが神経に分化した。

このような Jmjd3 や Utx の分化促進活性が、NC 転写因子との組み合わせに限られるのかどうかを検討するため、その他の組織形成を制御する転写因子との組み合わせについても検討した。腭臓形成を制御する転写因子 Pdx1 と Ptf1a の組み合わせをツメガエル胚の腹部で発現させると、腭臓原基が過剰に形成されることが知られている (Afelik et al., *Genes Dev.* 20:1441-1446, 2006)。

Pdx1 及び Ptf1a と一緒に Jmjd3 を発現させると、Pdx1 と Ptf1a のみの場合より多くの腭臓原基が腹部に形成された。また、眼形成を制御する7つの転写因子 (Pax6, Otx2, Six3, Six6, Rax, ET, Tll) をツメガエル胚の頭部で発現させると、レンズや神経性網膜、色素上皮の揃った眼が過剰に形成されるが、腹部に発現させた場合は、色素上皮の断片しか形成されない (Zuber et al., *Development* 130: 5155-5167, 2003; 荻野ら未発表データ)。しかし眼形成転写因子群を Jmjd3 あるいは Utx と一緒に腹部で発現させると、そこにレンズと網膜の揃った大きな眼が形成された。

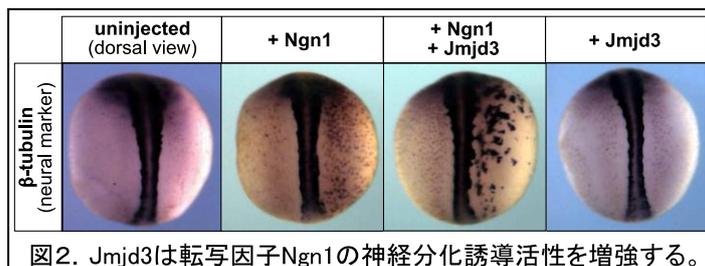


図2. Jmjd3は転写因子Ngn1の神経分化誘導活性を増強する。

一方、H3K27と同様に、ヒストン H3 の9番目のリジン (H3K9) の脱メチル化もクロマチン構造の弛緩を促すことが知られている。そこで H3K9 の脱メチル化酵素 Jmjd1A や Jmjd2A、LSD1、Jhdm1D 等をそれぞれ眼形成転写因子群と一緒に発現させてみたが、Jmjd3 や Utx との組み合わせのような眼形成促進効果はみられなかった。

①-3. リプログラミングにおける H3K27 脱メチル化因子 Jmjd3 の作用機序の解析

上記の実験結果から、H3K27 脱メチル化因子がリプログラミング促進効果をもつこと、その作用対象は NC 転写因子に限定されないことがわかったので、作用機序については、遺伝子制御について知見の豊富な眼形成をモデルに用いて解析した。眼形成転写因子群と Jmjd3 を腹部で発現させた胚の遺伝子発現を調べたところ、その強制発現部位において内在の Pax6 遺伝子や Rax 遺伝子が活性化していた。Pax6 遺伝子は自己活性化型エンハンサーをもつことが知られているが、クロマチン免疫沈降解析から、Pax6 と Jmjd3 を一緒に発現させた場合、Pax6 蛋白質がこのエンハンサーに結合しやすくなることが明らかになった。このことから、H3K27 脱メチル化因子がリプログラミングを促進するメカニズムとして、分化制御遺伝子の自己活性化ループの立ち上げを促進することが示唆された。

①-4. 羊膜類におけるリプログラミング効果の検証とより強力なリプログラミング系の探索

ツメガエルの実験系で得られた成果に基づき、Jmjd3 と Ngn1 をトリ胚由来の繊維芽細胞にトランスフェクション法により導入し、5~7 日程度培養した後、神経分化マーカーの免疫染色をおこなったが、明瞭な発現は見られなかった。ヒト由来肝細胞 (HepG2) に Pdx1 や Ptf1a、L-Maf/MafA、Ngn3 等の膵臓特異的な転写因子群を Jmjd3 と一緒に導入した場合も、インスリンの顕著な発現誘導は認められなかった。また、國貞グループの協力により、ES 細胞において NC 転写因子群と Jmjd3 を組み合わせてウィルスベクター法により発現させた場合も、顕著な分化促進効果は認められなかった。

これらの結果から、羊膜類細胞のリプログラミングには H3K27 脱メチル化因子だけでは不十分なことが示唆されたので、Jmjd3 に他の様々なヒストン修飾因子を組み合わせることによって、より強力な分化促進活性を引き出せないか、再びリプログラミング効果の検証しやすいツメガエルの眼形成の実験系を用いて検討した。その結果、Jmjd1A や Jmjd2A、LSD1 等との組み合わせには効果が認められなかったが、Jhdm1D (KIAA1718) を Jmjd3 及び眼形成転写因子群と一緒に発現させると、異所的な眼形成がより強力に促進されることを発見した。これまでに、Jmjd3 は H3K27 のジメチル化及びトリメチル化修飾を標的とし、Jhdm1D は H3K27 のモノメチル化とジメチル化修飾、及び H3K9 のモノメチル化とジメチル化修飾を標的とすることが報告されている。実験結果とこれらの知見を考え合わせると、細胞の分化運命の維持には異なるヒストンメチル化修飾の組み合わせが作用しており、リプログラミングを効果的に促進するにはそれらの障壁を共に除くことが必要と考えられる。

② 成果の位置づけと類似研究との比較、今後の展望

本研究では、NC 細胞の発生を制御するエピジェネティック制御因子として H3K27 脱メチル化因子 Jmjd3 を同定した。これまでに、H3K9 脱メチル化酵素 Jmjd2A がトリ胚の NC 形成に必要なことが報告されている (Strobl-Mazzulla, P. H., et al., *Dev. Cell* 19: 460-468, 2010)。この知見と合わせて、本成果は NC 形成におけるエピジェネティック制御の役割を解明するための重要な糸口となる。

最近、Jmjd3 についてはマウスの繊維芽細胞においてサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 Ink4a/Arf を活性化することにより、細胞増殖を抑制すること、それゆえ iPS 細胞へのリプログラミングを阻害することが報告された (Zhao, W. et al., *Cell* 152: 1037-1050, 2013)。本研究では、培養繊維芽細胞から iPS 細胞への脱分化ではなく、ツメガエルの利点を生かして、生体内で分化運命の直接転換を促進するものを探索したため、Jmjd3 のリプログラミング促進効果を発見することができた。ツメガエル胚において発見したリプログラミング法は、そのままでは羊膜類の培養細胞におい

て効果がみられなかったが、その理由として、使用した細胞においても増殖抑制が起きたため、リプログラミングが起きていても十分に検出できなかった可能性が考えられる。また、Jmjd3 と Jhdm1D の組み合わせ実験から示唆されるように、H3K27 以外のヒストン修飾が障壁となっている可能性も考えられる。今後これらの可能性を検討して Jmjd3 のリプログラミング効果に対する阻害因子を同定すれば、哺乳類においても強力なリプログラミング法として発展することが期待される。

③ 本研究より派生して得られた成果

本研究ではツメガエルにおける強制発現系を構築改良するにあたり、様々な発生制御遺伝子のエンハンサーの同定解析をおこなった (Sato et al., *Dev. Biol.*, 2010; Kurokawa et al., *Dev. Biol.*, 2010; Sudou et al., *Development*, 2012; Yajima et al., *BMC Biol.*, 2014; Omori et al., *Endocrinology*, 2014)。また特記すべきこととして、Pax2 とそのパラログ Pax8 の解析から、原索動物から脊椎動物への遺伝子進化においては、組織特異的なサイレンサーの新規獲得が重要であったことを発見した。この発見は、遺伝子の活性化に働くエンハンサーの変化にのみ注目してきた従来の分子進化学の考え方を覆すものとなった (Ochi et al., *Nat. Commun.*, 2012)。さらにこのようにして構築した強制発現系は、ツメガエルの眼再生における細胞外基質の役割の研究や、幼生と成体での再生能力の違いを生み出す Wnt シグナリングの研究、幼生の再生尾部のサイズ制御の研究において、必要不可欠な解析ツールになった (Nabeshima et al., *Genesis*, 2013; Yokoyama et al., *PLoS One*, 2011; Hayashi et al., *Dev. Biol.*, 2014)。

3. 4 末梢神経への分化を制御するエピジェネティック因子の網羅的探索 (東京大学 榎本グループ)

(1)研究実施内容及び成果

成果① Loss of Function によるエピジェネティック因子スクリーニング

ショウジョウバエ感覚ニューロンを解析モデルとして、末梢神経系の機能分化機構およびリプログラミング機構を簡便に評価できるアッセイ系を構築した。このシステムを用いて約 2,000 個の遺伝子について網羅的 RNAi スクリーニングを行い、8 個のエピジェネティック制御因子が末梢神経分化に関わる可能性を見いだした。その中で、Brahma 複合体群に着目して解析を進めた。その結果、ニューロンの「生死」や「突起形成」など、ニューロンの異なる分化状態を規定することを見いだした(未発表)。さらに、Brahma 複合体が、細胞死誘導遺伝子である reaper の遺伝子座近傍のヒストン構造を可逆的に変化させることにより、reaper 遺伝子量の fine tuning を介して感覚ニューロンの「生死」を制御するという、新規な神経分化機構を発見した(未発表)。加えて、ニューロン選択的細胞死を規定するエピジェネティック因子として、ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC3 を同定した。従って、Brahma 複合体と HDAC3 が協調的に働くことにより、ニューロンの「生死」に関する制御が行われる可能性が考えられた。

成果② 神経細胞における細胞リプログラミングの生体内イメージング解析

神経突起の再編を含む神経細胞のリプログラミング過程を可視化するために、種々のシグナルマーカーを用いて細胞内シグナル変動の網羅的検索を行った。その過程において、ショウジョウバエ感覚ニューロンがリプログラムされる際に、カルシウムシグナルが振幅を持って上下することを見いだした (Kanamori et al. *Science* 2013)。様々なカルシウム

チャンネルの機能欠損体を用いて解析したところ、このカルシウム振動は、電位依存的カルシウムチャンネル (VGCCs) により介在されていた。さらに VGCCs をノックアウトしたところ、カルシウム振動が消失し、同時にリプログラミングも抑制されることを確認した。この結果から、神経細胞内におけるカルシウム振動がリプログラミングの制御に関わることが示唆された。

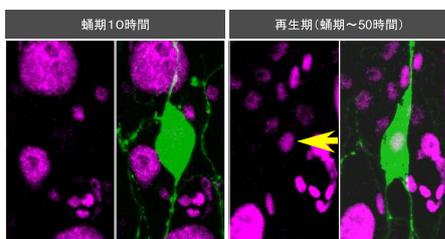


図 1 Brahma 複合体(マゼンタ)が、一過的に特定の感覚ニューロン(グリーン)に発現し、機能分化の制御を行う。図は、蛹期前半(左)と後半(右)の発現パターンを比較した。Brahma は、再生期特異的に発現が誘導される。

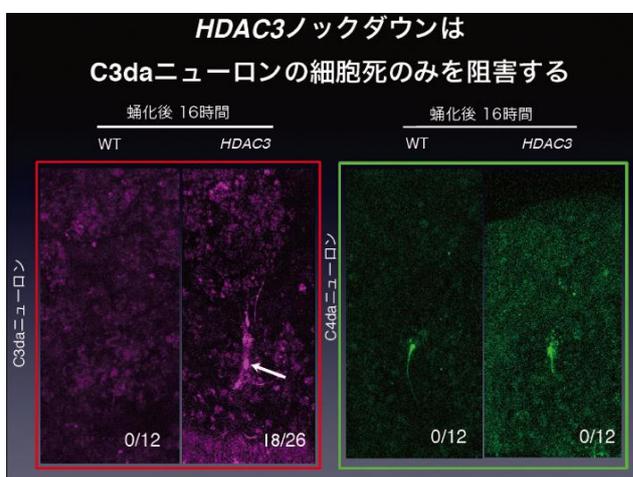


図 2 ショウジョウバエ感覚ニューロンにおいてHDAC3をノックダウンすると、細胞死が抑制される(左図:観察した26細胞中18細胞)。一方、HDAC3 ノックダウンは、神経回路の切り替えには影響しない(右図)。

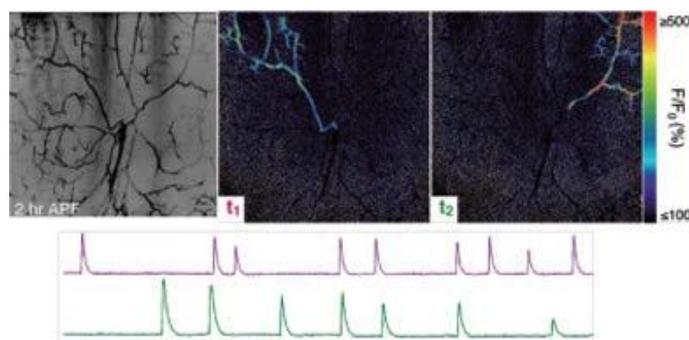


図 3 既存回路から不要突起を除去する際には、将来的に除去される突起上に存在するカルシウムチャンネルの自発的活性化が起り、その結果、細胞外から突起内へとカルシウムが流入し、局所的なカルシウム濃度の上昇が起きる(中図)。そのカルシウム濃度上昇を感知したカルパイン等の分解酵素が活性化し、最終的に突起が分解される(右図)。(Science 2013; PNAS 2011; 未発表データ)。

§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 6 件、国際 (欧文) 誌 59 件)

◆高橋グループ

1. Yoshida, A., Yamaguchi, Y., Nonomura, K., Kawakami, K., Takahashi, Y. and Miura, M.: Simultaneous expression of different transgene+s in neurons and glia by combining in utero electroporation with Tol2 transposon mediated gene transfer system. *Genes Cells*, 15: 501-512, 2010. (DOI: 10.1111/j.1365-2443.2010.01397.)
2. Hou, X., Omi, M., Harada, H., Ishii, S., Takahashi, Y. and Nakamura, H.: Conditional knockdown of target gene expression by tetracycline regulated transcription of double strand RNA. *Dev. Growth Differ.*, 53: 69-75, 2011. (DOI: 10.1111/j.1440-169X.2010.01229.x.)
3. Binder, B. J., Landman, K. A., Donald F. Newgreen, D. F., Simkin, J. E., Takahashi, Y. and Zhang, D.: Spatial Analysis of Multi-species Exclusion Processes: Application to Neural Crest Cell Migration in the Embryonic Gut. *Bulletin of Mathematical Biology*, 74: 474-490, 2012. (DOI: 10.1007/s11538-011-9703-z)
4. Adameyko, I., Lallemand, F., Furlan, A., Zinin, N., Aranda, S., Kitambi, S. S., Blanchart, A., Favaro, R., Nicolis, S., Lübke, M., Müller, T., Birchmeier, C., Suter, U., Zaitoun, I., Takahashi, Y. and Ernfors, P.: *Sox2* and *Mitf* cross-regulatory interactions consolidate progenitor and melanocyte lineages in the cranial neural crest. *Development*, 139: 397-410, 2012. (DOI:10.1242/dev.065581)
5. Yokota, Y., Saito, D., Tadokoro, R. and Takahashi, Y.: Genomically integrated transgenes are stably and conditionally expressed in neural crest cell-specific lineages. *Dev. Biol.*, 353: 382-395, 2011. (DOI:10.1016/j.ydbio.2011.02.001)
6. Shimokita, E. and Takahashi, Y.: Secondary neurulation Fate-mapping and gene manipulation of the neural tube in tail bud. *Dev. Growth Differ.*, 53: 401-410, 2011. (DOI:10.1111/j.1440-169X.2011.01260.x)
7. Yoshino, T., Saito, D., Tadokoro, R. and Takahashi, Y.: In vivo gene manipulations of epithelial cell sheets: a novel model to study epithelial-to-mesenchymal transition. *Dev. Growth Differ.*, 53: 378-388, 2011. (DOI:10.1111/j.1440-169X.2011.01252.x)
8. Wang, H., Bonnet, A., Delfini, MC., Kawakami, K., Takahashi, Y. and Duprez, D.: Stable, conditional, and muscle-fiber-specific expression of electroporated transgenes in chick limb muscle cells. *Dev. Dyn.*, 240: 1223-1232, 2011. (DOI:10.1002/dvdy.22498)
9. Macdonald, J., Taylor, L., Sherman, A., Kawakami, K., Takahashi, Y., Sang, HM. and McGrew, MJ.: Efficient genetic modification and germ-line transmission of primordial germ cells using *piggyBac* and *Tol2* transposons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109: 1466-1472, 2012 (DOI:10.1073/pnas.1118715109)
10. Saito, D., Takase, Y., Murai, H. and Takahashi, Y.: The dorsal aorta initiates a molecular cascade that instructs sympatho-adrenal specification. *Science (Report)*, 22, 1578-1581, 2012 (DOI:10.1126/science.1222369)
11. Freeman, S., Chrysostomou, E., Kawakami, K., Takahashi, Y. and *Daudet, N.: Tol2-mediated gene transfer and in ovo electroporation of the otic placode: a powerful and versatile approach for investigating embryonic development and regeneration of the chicken inner ear. *Methods Mol Biol.* 916:127-39, 2012 (DOI:10.1007/978-1-61779-980-8_10)
12. 高橋淑子, 齋藤大介:「自立神経の発生における血管の関わり」血管医学(メディカルレビュー社) 14(3): 9-13, 2013
13. 高橋淑子:「特集:神経—血管ワイヤリング オーバービュー」血管医学(メディカルレビュー社) 14(3): 7-8, 2013
14. 田所竜介, 村井英隆, 酒井謙一郎, 高橋淑子:「ライブイメージング法を用いた表皮内メラノサイトの可視化」日本小児皮膚科学会雑誌((株)日本小児医事出版社) 32(2): 95-99, 2013
15. 齋藤大介, 高橋淑子:「神経-血管相互作用から読み解く自立神経系の成立機構」臓器円環による生体恒常性のダイナミクス 実験医学増刊(羊土社) 31(5): 759-764, 2013
16. Atsuta, Y., Tadokoro, R., Saito, D. and Takahashi, Y.: Transgenesis of the Wolffian duct visualizes dynamic behavior of cells undergoing tubulogenesis in vivo. *Dev. Growth Differ.*, 55:

- 579-90, 2013 (DOI: 10.1111/dgd.12047)
17. Kita, Y., Kawakami, K., Takahashi, Y. and Murakami, F.: Development of Cerebellar Neurons and Glias Revealed by in Utero Electroporation: Golgi-Like Labeling of Cerebellar Neurons and Glias. *PLoS ONE*, 8: e70091, 2013 (DOI:10.1371/journal.pone.0070091)
 18. Takahashi, Y., Sipp, D. and Enomoto, H.: (Review) Tissue interactions in neural crest cell development and disease. *Science*, 341(6148): 860-863, 2013 (DOI: 10.1126/science.1230717)
 19. Takase, Y., Tadokoro, R. and Takahashi, Y.: A low cost labeling with highlighter ink efficiently visualizes developing blood vessels in avian and mouse embryos. *Dev. Growth Differ.*, 55: 792-801, 2013 (DOI:10.1111/dgd.12106)
 20. Yoshino, T., Saito, D., Atsuta, Y., Uchiyama, C., Ueda S., Sekiguchi, K. and Takahashi, Y.: Inter-epithelial signaling: Formation of an epithelial cell sheet requires its underlying epithelial tube during kidney development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 111:6660-5. 2014 (DOI:10.1073/pnas.1316728111)
 21. Takahashi, T., Takase, Y., Yoshino, T., Saito, D., Tadokoro, R. and Takahashi, Y.: Angiogenesis in the developing spinal cord: Blood vessel exclusion from neural progenitor region is mediated by VEGF and its antagonists. *PLOS ONE*, 10: e0116119, 2015 (DOI: 10.1371/journal.pone.0116119)
 22. Murai, H., Tadokoro, R., Sakai, K. and Takahashi, Y.: In ovo gene manipulation of melanocytes and their adjacent keratinocytes during skin pigmentation of chicken embryos. *Dev. Growth Differ.*, 2015 (DOI: 10.1111/dgd.12201)
 23. Nakanoh, S., Fuse, N., Takahashi, Y. and Agata, K.: Verification of chicken Nanog as an epiblast marker and identification of chicken PouV as Pou5f3 by newly raised antibodies. *Dev. Growth Differ.*, in press
- ◆國貞グループ
24. Yamada, Y., Aoki, H., Kunisada, T. and Hara, A.: Rest promotes the early differentiation of mouse ESCs but is not required for their maintenance. *Cell Stem Cell*, 8: 10-15, 2010. (DOI: 10.1016/j.stem.2009.12.003)
 25. Hara, A., Taguchi, A., Aoki, H., Hatano, Y., Niwa, M., Yamada, Y. and Kunisada, T.: Folate antagonist, methotrexate induces neuronal differentiation of human embryonic stem cells transplanted into nude mouse retina. *Neurosci. Lett.*, 477: 138-143, 2010. (DOI:10.1016/j.neulet.2010.04.050)
 26. Iida, K., Takeda-Kawaguchi, T., Tezuka, Y., Kunisada, T., Shibata, T. and Tezuka, K.: Hypoxia enhances colony formation and proliferation but inhibits differentiation of human dental pulp cells. *Arch. Oral Biol.*, 55: 648-654, 2010. (DOI: 10.1016/j.archoralbio.2010.06.005)
 27. Tamaoki, N., Takahashi, K., Tanaka, T., Ichisaka, T., Aoki, H., Takeda-Kawaguchi, T., Iida, K., Kunisada, T., Shibata, T., Yamanaka, S. and Tezuka, K.: Dental pulp cells for induced pluripotent stem cell banking. *J. Dent. Res.*, 89: 773-778, 2010. (DOI:10.1177/0022034510366846)
 28. Aoki, H., Hara, A., Motohashi, T., Osawa, M. and Kunisada, T.: Functionally distinct melanocyte populations revealed by reconstitution of hair follicles in mice. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 24: 125-135, 2011. (DOI:10.1111/j.1755-148X.2010.00801)
 29. Walker, G. J., Soyer, H. P., Handoko, H. Y., Ferguson, B., Kunisada T., Khosrotehrani, K., Box, N. F. and Muller, H. K.: Superficial spreading-like melanoma in *Arf(-/-):Tyr-Nras(Q61K)::K14-Kitl* mice: keratinocyte Kit ligand expression sufficient to "translocate" melanomas from dermis to epidermis. *J. Invest. Dermatol.*, 131: 1384-1387, 2011. (DOI:10.1038/jid.2011.21)
 30. Okita, K., Matsumura, Y., Sato, Y., Okada, A., Morizane, A., Okamoto, S., Hong, H. K., Nakagawa, M., Tanabe, K., Tezuka, K., Shibata, T., Kunisada, T., Takahashi, M., Takahashi, J., Saji, H. and Yamanaka, S.: A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nature Methods*, 8: 409-412, 2011. (DOI:10.1038/nmeth.1591)
 31. Motohashi, T., Yamanaka, K., Chiba, K., Miyajima, K., Aoki, H., Hirobe, T. and Kunisada, T.: Neural crest cells retain their capability for multipotential differentiation even after lineage-restricted stages. *Dev. Dyn.*, 240: 1681-1693, 2011. (DOI:10.1002/dvdy.22658)
 32. Aoki, H., Hara, A., Motohashi, T. and Kunisada T.: Protective effect of *Kit* signaling for melanocyte stem cells against radiation-induced genotoxic stress. *J. Invest. Dermatol.*, 131:

- 1906-1915, 2011. (DOI:10.1038/jid.2011.148)
33. Aoki, H., Hara, A., Era, T., Kunisada, T. and Yamada, Y.: Genetic ablation of *Rest* leads to in vitro-specific derepression of neuronal genes during neurogenesis. *Development*, 139: 667-677, 2012. (DOI: 10.1242/dev.072272)
 34. Hirata, A., Utikal, J., Yamashita, S., Aoki, H., Watanabe, A., Yamamoto, T., Okano, H., Bardeesy, N., Kunisada, T., Ushijima, T., Hara, A., Jaenisch, R., Hochedlinger, K. and Yamada, Y.: Dose-dependent roles for canonical Wnt signaling in de novo crypt formation and cell cycle properties of the colonic epithelium. *Development*, 140, 66-75, 2013 (DOI:10.1242/dev.084103)
 35. Yoshimura N., Motohashi, T., Aoki, H., Tezuka, K., Watanabe, N., Wakaoka, T., Tra, T. and Kunisada, T.: Dual origin of melanocytes defined by Sox1 expression and their region-specific distribution in mammalian skin. *Dev. Growth Differ.*, 55, 270-281, 2013. (DOI: 10.1111/dgd.12034)
 36. Motohashi, T., Kitagawa, D., Watanabe, N., Wakaoka, T. and Kunisada, T.: Neural crest-derived cells sustain their multipotency even after entry into their target tissues. *Dev Dyn.*, 243: 368-380. 2014 (DOI:10.1002/dvdy.24072)
 37. Aoki, H., Hara, A., Motohashi, T. and Kunisada, T.: Keratinocyte Stem cells but not Melanocyte Stem cells are the primary target for Radiation-induced Hair Graying. *J Invest Dermatol.*, 133: 2143-2151. 2013 (DOI:10.1038/jid.2013.155)
 38. Wakaoka, T., Motohashi, T., Hayashi, H., Aoki, M., Mizuta, K., Kunisada, T. and Ito, Y.: Tracing Sox10-expressing cells elucidates the dynamic development of the mouse inner ear. *Hearing Res.*, 302: 17-25. 2013 (DOI:10.1016/j.heares.2013.05.003)
 39. Aoki, H. and Kunisada, T.: Deep into melanocyte stem cells: the role of Kit signaling in their establishment. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 26, 606-607, 2013 (DOI:10.1111/pcmr.12127)
 40. Yamada, K., Ohno, T., Aoki, H., Semi, K., Watanabe, A., Moritake, H., Shiozawa, S., Kunisada, T., Kobayashi, Y., Toguchida, J., Shimizu, K., Hara, A. and Yamada, Y.: *EWS/ATF1* expression induces sarcomas from neural crest-derived cells in mice. *J. Clin. Invest.*, 123, 600-610, 2013 (DOI:10.1172/JCI63572)
 41. Motohashi, T. and Kunisada, T.: Melanoblasts as Multipotent Cells in Murine Skin. *Methods Mol Biol.*: Kursad Turksen. (ed), Chapter 15. (989, 183-192), Humana press, 2013 (ISBN-978-1-62703-329-9) (DOI:10.1007/978-1-62703-330-5_15)
 42. Aoki H, Hara A, Oomori Y, Shimizu Y, Yamada Y, Kunisada T. Neonatal lethality of neural crest cell-specific *Rest* knockout mice is associated with gastrointestinal distension caused by aberrations of myenteric plexus. *Genes Cells.* 19, 723-742, 2014 (doi: 10.1111/gtc.12172)
- ◆萩野グループ
43. Hellsten, U., Harland, R. M., Gilchrist, M. J., Hendrix, D. Jurka, J., Kapitonov, V., Ovcharenko, I., Putnam, N. H., Shu, S., Taher, L., Blitz, I. L., Blumberg, B., Dichmann, D. S., Dubchak, I., Amaya, E., Fletcher, R., Gerhard, D., Goodstein, D., Graves, T., Grigoriev, I. V., Grimwood, J., Kawashima, T., Lindquist, E., Mead, P. E., Mitros, T., Ogino, H., Ohta, Y., Poliakov, A. V., Pollet, N., Robert, J., Salamov, S., Sater, A. K., Schmutz, J., Terry, S., Vize, P. D., Warren, W. C., Wells, D., Wills, A., Zimmerman, L. B., Zorn, A. M., Grainger, R., Grammer, T., Khokha, M. K., Richardson, P. M. and Rokhsar, D. S.: The genome of the western clawed frog *Xenopus tropicalis*. *Science*, 328: 633-636, 2010. (DOI: 10.1126/science.1183670)
 44. Sato, S., Ikeda, K., Shioi, G., Ochi, H., Ogino, H., Yajima, H. and Kawakami, K.: Conserved expression of mouse *Six1* in the pre-placodal region (PPR) and identification of an enhancer for the rostral PPR. *Dev. Biol.*, 344: 158-171, 2010. (DOI: 10.1016/j.ydbio.2010.04.029)
 45. Kurokawa, D., Ohmura, T., Ogino, H., Takeuchi, M., Inoue, A., Inoue, F., Suda, Y. and Aizawa, S.: Evolutionary origin of the *Otx2* enhancer for its expression in visceral endoderm. *Dev. Biol.*, 342: 110-120, 2010. (DOI: 10.1016/j.ydbio.2010.03.013)
 46. Yokoyama, Y., Maruoka, T., Ochi, H., Aruga, A., Ohgo, S., Ogino, H. and Tamura, K.: Different requirement for Wnt/ β -catenin signaling in limb regeneration of larval and adult *Xenopus*. *PLoS ONE*, 6: e21721, 2011. (DOI:10.1371/journal.pone.0021721)
 47. Kawaguchi, A., Ochi, H., Sudou, N. and Ogino, H.: Comparative expression analysis of the H3K27 demethylases, JMJD3 and UTX, with the H3K27 methylase, EZH2, in *Xenopus*. *Int. J. Dev. Biol.*, 56: 295-300, 2012. (DOI:10.1387/ijdb.113360ak)

48. Sudou, N., Yamamoto, S., Ogino, H. and Taira, M.: Dynamic in vivo binding of transcription factors to cis-regulatory modules of *cer* and *gsc* in the stepwise formation of the Spemann-Mangold organizer. *Development*, 139: 1651-1661, 2012. (DOI:10.1242/dev.068395)
49. Ochi, H., Tamai, T., Nagano, H., Kawaguchi, A., Sudou, N. and Ogino, H.: Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of *pax2* and *pax8* paralogues. *Nature Communications*, 3:848, 2012. (DOI:10.1038/ncomms1851)
50. Nabeshima, A., Nishibayashi, C., Ueda, Y., Ogino, H., and Araki, M.: Loss of cell-extracellular matrix interaction triggers retinal regeneration accompanied by *Rax* and *Pax6* activation. *Genesis*, 51: 410-419, 2013 (doi: 10.1002/dvg.22378)
51. Hayashi, S., Ochi, H., Ogino, H., Kawasumi, A., Kamei, Y., Tamura, K. and Yokoyama, H.: Transcriptional regulators in the Hippo signaling pathway control organ growth in *Xenopus* tadpole tail regeneration. *Dev. Biol.* 396: 31-41. 2014 (DOI: 10.1016/j.ydbio.2014.09.018)
52. Omori, A., Miyagawa, S., Ogino, Y., Harada, M., Ishii, K., Sugimura, Y., Ogino, H., Nakagata, N. and Yamada, G.: Essential roles of epithelial bone morphogenetic protein signaling during prostatic development. *Endocrinology* 155: 2534-2544. 2014 (DOI: 10.1210/en.2013-2054)
53. Yajima, H., Suzuki, M., Ochi, H., Ikeda, K., Sato, S., Yamamura, K. I., Ogino, H., Ueno, N. and Kawakami, K.: *Six1* is a key regulator of the developmental and evolutionary architecture of sensory neurons in craniates. *BMC Biol.* 12: 40. 2014 (DOI:10.1186/1741-7007-12-40).
- ◆榎本グループ
54. Yasunaga, K., Kanamori T., Morikawa, R., Suzuki, E. and Emoto, K.: Dendrite reshaping of adult *Drosophila* sensory neurons requires matrix metalloproteinase- mediated modification of the basement membranes. *Developmental Cell*, 18: 621-632, 2010. (DOI: 10.1016/j.devcel.2010.02.010)
55. Fang, X., Emoto, K. and Adler, P. N.: The *Drosophila* Furry protein interacts with Trc and is highly mobile in vivo. *BMC Dev. Biol.*, 10:40, 2010. (DOI: 10.1186/1471-213X-10-40)
56. Morikawa, R., Kanamori, T., Yasunaga, K. and Emoto, K.: Different levels of the TRIM protein Asap regulate distinct axonal projections of *Drosophila* sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108: 19389-19394, 2011. (DOI: 10.1073/pnas.1109843108)
57. Eneling, K., Brion, L., Pinto, V., Pinho, M. J., Sznajdar J. I., Mochizuki, N., Emoto, K., Soares-da-silva, P. and Bertorello, A. M.: Salt-inducible kinase 1 regulates E-cadherin expression and intercellular junction stability. *FASEB J.*, 26: 3230-3239 (DOI:10.1096/fj.12-205609)
58. Lee, S., Uchida, Y., Emoto, K., Umeda, M., Kuge, O., Taguchi, T. and Arai, H.: Impaired retrograde membrane traffic through endosomes in a mutant CHO cell defective in phosphatidylserine synthesis. *Genes Cells.*, 17, 728-736, 2012 (DOI:10.1111/j.1365-2443.2012.01622.x)
59. Kato, U., Inadome, H., Shirouzu, H., Emoto, K., Kobayashi, T. and Umeda, M.: An aminophospholipid translocase complex P-type ATPase ATP8A1 and mROS3 regulates cell migration. *J. Biol. Chem.*, 15;288:4922-34. 2012 (DOI:10.1074/jbc.M112.402701)
60. 金森崇浩・榎本和生:「局所性カルシウムシグナルによる樹状突起の選択的除去メカニズム」*実験医学* 31: 2603-2606, 2013
61. 金井誠・橋本大輝・木下裕介・榎本和生:「神経-血管ワイヤリング研究のための古くて新しいモデル生物ショウジョウバエ」*血管医学* 14: 267-272, 2013
62. Kanamori, T., Kanai, M., Dairyo, Y., Yasunaga, K., Morikawa, R., and Emoto, K.: Compartmentalized calcium transients trigger dendrite pruning in *Drosophila* sensory neurons. *Science*, 340: 1475-1478, 2013 (doi:10.1126/science.1234879) (Faculty of 1000 “Special significance” paper)
63. Sakurai, A., Koganazawa, M., Yasunaga, K., Emoto, K., and Yamamoto, D.: Select interneuron clusters determine female choosiness in *Drosophila*. *Nat. Commun.*, 4: 1825, 2013 (doi:10.1038/ncomms2837)
64. Yang, L., Li, R., Kaneko, T., Takle, K., Morikawa, R., Essex, L., Wang, X., Zhou, J., Xing, Y., Emoto, K., and Ye, B.: Trim9 regulates activity-dependent fine-scale topography in *Drosophila*. *Curr. Biol.*, 24:1024-30. 2014 (DOI:10.1016/j.cub.2014.03.041)
65. Kanamori, T., Yoshino, J., Yasunaga, K., Dairyo, Y., and Emoto, K.: Local endocytosis triggers dendrite thinning and pruning in *Drosophila* sensory neurons. *Nature Communications*, 6: 6515,

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

◆高橋グループ

1. Watanabe, T. and Takahashi, Y.: Tissue morphogenesis coupled with cell shape changes. *Current Opinion in Genetics & Development*, 20: 443-447, 2010. (DOI: 10.1016/j.gde.2010.05.004)
2. 高瀬悠太, 安江泰治, 高橋淑子: 「血管ワイヤリングにおける組織間相互作用」(Interactions Between Blood Vessels and Surrounding Tissues). *細胞工学*, 29: 1087-1092, 2010.
3. Takahashi, Y.: (Invited) Rekindling Japan's Spirit. *Science*, Editorial Vol. 332: 1241, 2011.
4. 高橋淑子: 「動物発生を支える細胞の振る舞い」, 日仏生物学会誌, 巻頭 Vol.51: 1-9, 2011.
16. 高橋淑子: 「トランスポーゼを用いた遺伝子発現」, 目的別で選べる遺伝子導入プロトコール実験医学別冊(羊土社), 110-111, 2012
5. 齋藤大介, 高橋淑子: 「自立神経系の形成における血管の役割」生体の科学 (医学書院) 63(6), 606-611, 2012
6. 齋藤大介, 高橋淑子: 「神経-血管相互作用から読み解く自立神経系の成立機構」臓器円環による生体恒常性のダイナミクス 実験医学増刊 (羊土社) 31(3), 759-764, 2013
7. 高橋淑子: 「私のメンター～受け継がれる研究の心～ Nicole M. Le Douarin -発生研究に興じたヌーヴェルヴァーグ」実験医学(羊土社)31(13): 2159-2162, 2013
8. 高橋淑子: 「細胞の声を聞く」學士會会報(学士会)901: 71-75, 2013
9. 吉野剛史, 高橋淑子: 「側板中胚葉の器官形成と上皮-間充織転換」細胞工学 (秀潤社) 33 (6): 633-638, 2014
10. 阿形清和, 高橋淑子 (監訳) : ギルバート発生生物学、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2015年

◆國貞グループ

11. 副田明男, 國貞隆弘, 岩間亨: 幹細胞の光と陰-iPS細胞・ガン幹細胞が脳腫瘍研究を変える. *脳神経外科速報*, 19: 1046-1053, 2009.
12. 國貞隆弘: 「再生医療の未来」 口腔と全身の健康(医歯薬出版株式会社)、40-58, 2012.
13. Kunisada T., Tezulka K., Aoki, H., Motohashi, T.: The stemness of neural crest cells and their derivatives. *Birth Defects Res C Embryo Today* (Invited Review), 102:251-62. 2014 (DOI: 10.1002/bdrc.21079)
14. Motohashi, T., Kunisada T.: Extended multipotency of neural crest cells and neural crest-derived cells. *Curr Top Dev Biol.* (Invited Review), 111: 69-95. 2015 (DOI: 10.1016/bs.ctdb.2014.11.003.)

◆荻野グループ

15. Ogino, H., Ochi, H., Reza, H. M. and Yasuda, K.: Transcription factors involved in lens development from the preplacodal ectoderm. *Dev. Biol.*, 363: 333-347, 2012. (DOI:10.1016/j.ydbio.2012.01.006)
16. Ogino, H., Ochi, H., Uchiyama, C., Louie, S. and Grainger, R. M.: Comparative genomics-based identification and analysis of cis-regulatory elements. *Methods in Molecular Biology, Xenopus Protocols, 2nd edition: Post-Genomic Approaches* (Humana press, Invited Review), Chapter 17. (ISBN-10:1617799912; ISBN-13:978-1617799914)
17. Ochi, H., Kawaguchi, A. and Ogino, H.: Differential use of paralogous genes via evolution of cis-regulatory elements for divergent expression specificities. *New Principles in Developmental Processes*, Kondoh, H. and Kuroiwa, A. (ed), Chapter 11, Springer, 279-289, 2014 (DOI:10.1007/978-4-431-54634-4_21)

◆榎本グループ

18. 安永桂一郎, 榎本和生: 「樹状突起リモデリングを規定する細胞外マトリックス分解機構」. *細胞工学*, 29: 480-481, 2010.
19. 榎本和生: 「神経ネットワーク再編の鍵を握る細胞外マトリックス分解機構」. 生化学「特集: 細胞外プロテオリス研究の最前線」, 82: 972-978, 2010.

20. 榎本和生: 「記憶・学習の形成と維持を司るエピジェネティック機構」, 医学のあゆみ「特集: エピゲノム研究最前線」, 235: 1051-1055, 2010
21. Emoto, K.: The growing role of the Hippo-NDR kinase signaling in neuronal development and disease. *J. Biochem.*, (Invited Review), 150: 133-141, 2011. (DOI: 10.1093/jb/mvr080)
22. Emoto, K.: Dendrite remodeling in development and disease. *Dev. Growth Differ.*, (Invited Review), 53: 277-286, 2011. (DOI: 10.1111/j.1440-169X.2010.01242.x)
23. Yasunaga, K and Emoto, K.: Matrix metalloproteinases in neuronal plasticity and disease. *Matrix Metalloproteinases: Biology, Functions and Clinical Implications. NOVA Bioscience Press*, (Invited Review), 2011. (ISBN: 978-1-62100-789-0)
24. 藤岡洋美、泉あやか、榎本和生: 「Hippo pathway が制御する多彩な細胞機能」, 細胞工学特集 Hippo Pathway: 癌・細胞死・再生の新たな鍵を握る器官サイズ制御シグナル, 30: 918-922, 2011.
25. 古泉博之、榎本和生: 「神経入力による脳神経回路の成熟と疾患」, ファルマシア, 47: 306-310, 2011.
26. Fujioka, H., Dairyo, Y., Yasunaga, K., and Emoto, K.: Neural functions of matrix metalloproteinases: plasticity, neurogenesis, and disease. *Biochem. Res. Int.*, (Invited Review), 2012: 789083, 2012. (DOI:10.1155/2012/789083)
27. Emoto, K.: Signaling mechanisms that coordinate the development and maintenance of dendritic fields. *Curr. Opin. Neurobiol.*, (Invited Review), 22: 805-811 (2012) (DOI:10.1016/j.conb.2012.04.005.)
28. 榎本和生: 第6章「ニューロンの機能分化と樹状突起パターンニング」 脳の発生学(共著)化学同人 90-104, 2013
29. 榎本和生: 「生体膜」等, 遺伝学図鑑(共著)悠書館, 2013

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 48 件、国際会議 30 件)

◆高橋グループ

1. 高橋淑子: 背側大動脈の形成を支える細胞移動と Notch-Ephrin シグナル. Notch and Ephrin signals mediate dynamic migration of angioblasts during the formation of dorsal aorta. 第 82 会 日本生化学会大会シンポジウム「生命科学における血管-神経新生研究のインパクト」 Regulation of Angiogenesis –Physiology and Pathology, 神戸市, 2009.10.22.
2. 高橋淑子: 血管形成と神経形成とのかかわり. Vasculo-neural interactions during development. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009.12.12.
3. 高橋淑子: 神経提細胞をモデルとした末梢神経系の形成機構. 第9回日本再生医療学会総会, 広島市, 2010.3.18.
4. Takahashi, Y.: Switching of BMP signaling regulates migration and lineage segregation of neural crest cells. 2nd Joint Meeting of the French and Japanese Societies for Developmental Biology, Paris, 2010.5.27.
5. 高橋淑子: 研究生活がうまくいくとき、いけないとき. 第43回日本発生生物学会大会 男女共同参画ワークショップ, 京都市, 2010.6.21.
6. Takahashi, Y.: Neuro-vascular interactions: Dorsal aorta signals on morphogenesis of neural crest lineages. Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with the Japanese Society of Developmental Biologists, Albuquerque, U.S.A., 2010.8.7. (Plenary lecture)
7. Takahashi, Y. and Shimokita, E.: Secondary neurulation: Another type of neurulation by mesenchymal-to-epithelial transition. The 16th International Conference on the International Society of Differentiation, Nara, 2010.11.15.
8. 高橋淑子: 生物物理学会 50 周年記念講演会, パネリストとして招待講演, 東京, 2010.12.2
9. Takahashi, Y., Sakai, K. and Tadokoro, R.: Ex vivo live-imaging at high resolution to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes. 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会合同大会 シンポジウム, 神戸市, 2010.12.9. (英語講演)
10. 高橋淑子, 熱田勇士, 下北英輔: 動物の形作りと細胞達のつぶやき～管上皮構築をモデル

- として～. 第54回日本腎臓学会学術総会, 横浜市, 2011.6.17.
11. Takahashi, Y., Murai, H., Sakai, K. and Tadokoro, R.: Live imaging of melanosome transfer in the developing skin. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.21.
 12. 高橋淑子: 生体内におけるメラニン輸送の可視化と制御機構. 第36回日本小児皮膚科学会, 前橋市, 2012.7.14.(招待講演)
 13. 高橋淑子: 発生における血管-神経相互作用. 包括脳夏のワークショップ, 仙台市, 2012.7.27.
 14. Takahashi, Y.: "Dynamic cell rearrangements during vascular development" Gordon Research Conference on Notch signaling in development, regeneration and disease, Lewiston, ME, U.S.A. 2012.8.13.
 15. Takahashi, Y., Takahashi, T., Murai, H., Takase, Y. and Saito, D.: Neuro-vascular interactions instruct morphogenesis during development. 第35回日本神経科学大会, 名古屋, 2012.9.21
 16. Takahashi, Y.: Migration of neural crest cells is controlled by dorsal aorta. International Society of Differentiation Conference "Stem Cells, Development and Regulation", Amsterdam, Nederland, 2012.11.6.
 17. 高橋淑子: 「神経系の成り立ちを制御する血管性シグナル」Neuro-vascular interactions during development of sympathetic lineages. 第1回 IRG (Inflammation and Regeneration) Meeting, 東京, 2013.1.11, (主催:田辺三菱製薬) Keynote lecture
 18. 高橋淑子: Neural Crest 研究の学術的価値と文化継承. 東北大学脳センターシンポジウム「脳科学の基盤、脳構築学の重要性」, 仙台市, 2013.3.7.
 19. Takahashi, Y.: Neuro-vascular interactions during development. 7th Niche Neuro-Angiology Conference (NNAC), 大阪市, 2013.5.25
 20. Takahashi, Y.: Morphogenesis of neural crest cells. The 17th International Congress of Developmental Biology, Cancun, Mexico, 2013.6.19
 21. Takahashi, Y., Takase, Y., Takahashi, T. and Saito, D.: Neuro-vascular wiring during development. 第86回日本生化学会大会 インターナショナルセッションシンポジウム, 横浜市, 2013.9.12
 22. Takahashi, Y.: Morphogenesis of neural crest cells: from single cell behavior to tissue shape. "Swiss-kyoto Symposium 2013" ETH Zurich and the University of Zurich, Zurich, Switzerland, 2013.11.21.
 23. Takahashi, Y., Yoshino, T., Murai, H., Takase, Y., Saito, D. and Tadokoro, R.: Cell-and tissue communications during organogenesis「脊椎動物のからだをつくるメカニズム:クロマチンレベルの制御から器官形成まで」シンポジウム(オーガナイザー:武田洋幸),第36回日本分子生物学会年会, 神戸市, 2013.12.3
 24. Takahashi, Y., Takase, Y., Takahashi, T. and Saito, D.: Determination of the growing path of blood vessels in the spinal cord during embryogenesis. The 18th International Vascular Biology Meeting 2014, Kyoto, 2014.04.15
 25. Atsuta, Y. and Takahashi, Y.: Tubulogenesis using Wolffian duct as a model: Tubule elongation and cell epithelialization are coordinated by FGF signals. Society for Developmental Biology 73rd Annual Meeting Univ. of Washington, USA, 2014.07.18
 26. Takahashi, Y.: In ovo live imaging analyses of endothelial cells during vascular remodeling in chicken embryos. 8th International Kloster Seeon Meeting "Angiogenesis": Molecular Mechanisms and Functional Interactions, Kloster Seeon, Seeon, Germany, 2014.09.21
 27. 高橋淑子: 動物発生にみる細胞のふるまい、第87回日本生化学会大会, 京都市, 2014.10.17
 28. Takahashi, Y.: Tissue interactions that control cell migration and EMT during organogenesis. Meeting Spanish Society for Developmental Biology, Hotel Rafael Atocha, Madrid, Spain, 2014.10.13 <Plenary Lecture>
 29. Takahashi, Y.: Inter-epithelial signaling protects tissues from EMT. 18th International Conference of the Society for Differentiation in conjunction with the British Society for Developmental Biology, The Guoman Tower Hotel, London, UK, 2014.11.03

30. Takahashi, Y., Murai, H., Sakai, K. and Tadokoro, R.: Cell communications during skin pigmentation. Symposium “Cells-to-organs and biodiversity” 第37回日本分子生物学会年会、横浜市、2014.11.26
31. Takahashi, Y.: Cell migration during morphogenesis and development. “Centre for Reproduction, Development and Growth Symposium”, the Cheung Kung Hai Conference Centre, Li Ka Shing Faculty of Medicine, Hong Kong, 2014.12.12
32. Takahashi, Y.: Angiogenesis in the developing spinal cord: blood vessel exclusion from neural progenitor region is mediated by VEGF and its antagonists. 2nd International Symposium of Neurovascular Wiring, Kyoto, 2015.01.28
- ◆ 國貞グループ
33. 青木仁美、原明、國貞隆弘、山田泰広: *Rest* is dispensable for the proper intrinsic regulations of neuronal gene expression in the specification of cell fate during neurogenesis in vivo. 第44回日本発生生物学会年会、宜野湾市、2011.5.18.
34. Kunisada, T., Motohashi, T. and Aoki, H.: Cellular origin of melanocytes: newly resolved routes to melanocyte cell lineages, 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.23
35. Aoki, H. and Kunisada, T.: Protective effect of *Kit* signaling for melanocyte stem cells against radiation-induced genotoxic stress. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.24
36. Kunisada, T.: Fitzpatrick Lecture SL5: Functionally distinct melanocyte populations revealed in mice. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.25.
37. 國貞隆弘、青木仁美、本橋力: ES細胞からの神経堤細胞の誘導、第53回歯科基礎医学会学術集会、岐阜市、2011.9.30.
38. Kunisada, T., Aoki, H.: Use of SCF transgenic mice for the better understanding of melanocyte biology and melanomas. 2nd Annual meeting of Korean Society for Pigment Cell Research, Seoul, South Korea, 2012.6.10.
39. Aoki, H., Kunisada, T.: Keratinocyte stem cells as a primary target for radiation-induced hair graying. The 24th annual meeting of the Japanese Society for Pigment Cell Research, Nagahama, Japan, 2012.11. 24.
40. Kunisada, T.: Dual origin of melanocytes defined by Sox1 expression and their region-specific distribution in mammalian skin. 2013 Annual meeting of Asian Society for Pigment Cell Research and Asian Society for Dermatological Research (Symposium), Sydney, 2013.5.17
41. 國貞隆弘、青木仁美、本橋力、手塚建一、柴田俊之: ES細胞・iPS細胞を利用した眼疾患の原因解明と再生医療の確立. 2013年度秋期日本病理学会(シンポジウム)、甲府、2013.11.21
42. 國貞隆弘: Kitl(SCF)トランスジェニックマウスと色素細胞研究. 第25回日本色素細胞学会(キーノートレクチャー)、大阪大学医学部、吹田市、2013.11.16
43. Kunisada, T.: Developmental control of dermal melanocyte progenitors. 22nd International Pigment Cell Conference, Singapore, 2014.9.5
44. Aoki, H. and Kunisada, T.: Conditional deletion of *Kit* induces white spotting phenotype through cell-autonomous requirement of *Kit* signaling. 22nd International Pigment Cell Conference, Singapore, 2014.9.4
- ◆ 荻野グループ
45. Ogino, H. and Ochi, H.: Evolution of cis-regulatory mechanisms in paralog formation. 第43回日本発生生物学会大会 シンポジウム「EcoEvoDevo & comparative genomics」、京都市、2010.6.21. (英語講演)
46. 荻野肇、越智陽城: パラログ形成に伴うシス調節機構の進化. 第12回日本進化学会大会 ワークショップ「進化発生学の新たな地平をめざして」、東京、2010.8.5.
47. Ochi, H., Uchiyama, C., Kawaguchi, A., Tamai, T. and Ogino, H.: Evolution of a fail-safe regulatory system after genome duplications in chordates. NAIST Global COE International Symposium 2010 “Plasticity in Development and Evolution”, Nara, 2010.11.11.
48. Ogino, H., Ochi, H. and Uchiyama, C.: Conservation and neofunctionalization of cis-regulatory elements in paralog evolution. 第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合

- 同大会 シンポジウム「Development and Regeneration」, 神戸市, 2010. 12. 9. (英語講演)
49. Ogino, H., Ochi, H., Tamai, T., Nagano, H., Kawaguchi, A. and Sudou, N.: Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of paralogues. 第45回日本発生生物学会・第64回日本細胞生物学会合同大会ワークショップ「Evolution / Diversity / Early Development / Morphogen」, 神戸市, 2012.5.31. (英語講演)
 50. 荻野肇: ゲノム倍化が引き起こす遺伝子発現調節機構の進化. 第24回高遠・分子細胞生物学シンポジウム 伊那市, 2012. 8. 23.
 51. 荻野肇: パラログ形成に伴うシス調節配列の進化. 第3回 Tokyo Vertebrate Morphology Meeting, 東京, 2013.8.10.
 52. 荻野肇: パラログ形成に伴うシス調節配列の進化. 国立遺伝学研究所 研究集会「新機能獲得の分子進化」, 三島市, 2013.8.17.
 53. Ogino, H., Sudou, N., Kawaguchi, A. and Ochi, H.: Modification of cell differentiation competence by histone H3K27 demethylases and its implication for organ regeneration. 第36回日本分子生物学会年会シンポジウム「脊椎動物のからだをつくるメカニズム:クロマチンレベルの制御から器官形成まで」, 神戸市, 2013.12.3.
 54. Ogino, H.: Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of paralogues. International symposium: Frontiers in Amphibian biology: Endangered species conservation and genome editing, 広島大学, 東広島市, 2014.3.27.
 55. 荻野肇: ヒストン H3K27 脱メチル化因子による細胞分化コンピテンスの制御. 日本動物学会第85回大会・ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)シンポジウム「ネットイツメガエル」, 東北大学, 仙台市, 2014.9.12
 56. Ogino, H.: Application of the transgenic *Xenopus* system for EvoDevo research: Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of paralogues. The 8th NIBB International Practical Course / The 3rd NIBB-TLL-DBS/NUS Joint International Practical Course, 基礎生物学研究所, 岡崎市, 2014.9.30
- ◆榎本グループ
57. 榎本和生: ニューロン樹状突起の形成と維持を制御するHippoシグナリング. 第82回日本生化学会年会シンポジウム「細胞増殖と細胞死を制御する新たなシグナル伝達系 Hippo pathway」, 神戸市, 2009.10.24.
 58. 榎本和生: Genetic control of axon/dendrite patterning in *Drosophila* sensory neurons. 第32回日本分子生物学会年会 シンポジウム「神経回路の形成と可塑性を司る多様な分子機構」, 横浜市, 2009.12.11.
 59. 榎本和生: 神経ネットワークの形成・維持・再編を司る細胞外マトリックス・ダイナミクス. 細胞外環境シンポジウム「cutting edge 講演」, 京都市, 2010. 2.17.
 60. 榎本和生: Control of dendritic fields in sensory neurons by TOR signaling. 第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合同大会 ワークショップ「TOR 研究のビッグバーン」, 神戸市, 2010.12.10.
 61. Emoto, K.: How do neurons shape their unique dendritic fields? 日本細胞生物学会年会, 札幌市, 2011.6.27.
 62. Morikawa, R. and Emoto, K.: Different levels of the TRIM protein Asap regulate distinct axon projections in *Drosophila* sensory neurons. 日本神経科学学会年会, 横浜市, 2011.9.22.
 63. Emoto, K.: Dendritic field determination by TOR signaling. 日本生化学会, 京都市, 2011.9.14.
 64. Emoto, K.: Molecular and cellular basis for dendritic field formation in sensory neurons. Cold Spring Harbor Meeting Asia, Shezun China, 2011.10.21.
 65. Emoto, K.: Regulation of dendrite formation and maintenance by the hippo signaling pathway. 日本分子生物学会年会, 横浜市, 2011.12.15.
 66. Emoto, K.: How do neurons shape their unique dendritic fields? British Cell Biology and Developmental Biology Meeting, University of Warwick, Warwick, UK, 2012.4.17.
 67. Emoto, K.: Signaling mechanisms that control development and maintenance of dendritic fields

- in PNS neurons. EMBO Conference “Molecular and Developmental Biology of *Drosophila*”, Orthodox Academy of Crete, Crete, Greece, 2012.6.27.
68. Emoto, K.: Development and refinement of dendritic fields in sensory circuits. Annual Symposium at Center for Molecular Neurobiology, Center for Molecular Neurobiology, Hamburg, Germany, 2012.7.02.
 69. 榎本 和生: 組織ネットワーク再編を担う分子細胞基盤. 包括脳夏のワークショップ, 仙台市, 2012.7.25.
 70. 榎本和生: 感覚ニューロンの受容領域を規定する分子細胞基盤. 大阪大学蛋白研神経セミナー, 2013.3.8
 71. Emoto, K.: Calcium signaling in dendrite development and remodeling. Gordon Research Conference “Dendrites”, Les Diablerets, Switzerland, 2013.5.20
 72. 金森崇浩、榎本和生: 「局所性カルシウムシグナルを介する不要神経突起の選択的除去機構」日本生化学会, 横浜, 2013.9.11
 73. 榎本和生: 「局所性カルシウムシグナルによる神経回路再編」生理研シナプス研究会, 岡崎市, 2013.12.12
 74. Emoto, K.: Calcium signaling in dendrite development and remodeling. Maggot Meeting, Atami, Japan, 2014.3.10
 75. Emoto, K.: Calcium signaling in dendrite development and remodeling. EMBO workshop “Mechanisms of neuronal remodeling”, Kibbutz Ein-Getdi, Israel, 2014.3.23
 76. Dairyo, Y., Kanai, M., Emoto, K.; Neural mechanisms underlying odor preference choice in *Drosophila*. Neuro2014(P1-204), 横浜市, 2014.09.11
 77. 榎本和生 古泉博之, 藤岡洋美, 富樫和也, 岡田康志, Gleeson, J.: ダブルコルチン様キナーゼの新規基質 MAP7D1 の神経軸索伸長における役割. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜市, 2014.9.12
 78. Emoto, K.: Calcium signaling in dendrite development and remodeling. Gordon Research Conference “Dendrite, structure and function”, CA, USA, 2015.03.16
- ② 口頭発表 (国内会議 61 件、国際会議 6 件)
- ◆高橋グループ
1. 酒井謙一郎, 田所竜介, 村井英隆, 高橋淑子: 色素細胞の挙動とメラニン輸送の可視化: 表皮培養法を用いたライブイメージング観察. 第 22 回日本色素細胞学術大会, 福岡市, 2009.12.5-6.
 2. 高瀬悠太, 高橋淑子: 個体発生過程における血管-神経パターンニング. 第4回神経発生討論会, 岡崎市, 2010.3.19-20.
 3. 酒井謙一郎, 田所竜介, 村井英隆, 高橋淑子: 色素細胞の挙動とメラニン輸送の可視化: 表皮培養法を用いたライブイメージング観察, 第4回神経発生討論会, 岡崎市, 2010.3.19-20.
 4. Saito, D., Ohata, E., Murai, H., Takase, Y. and Takahashi, Y.: BMP-switching regulates lineage specification and migration of neural crest cells. Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with the Japanese Society of Developmental Biologists, Albuquerque, U.S.A., 2010.8.7
 5. Murai, H.: Melanosome transfer during skin pigmentation: a novel method to study intercellular signaling between melanocytes and keratinocytes in vivo. 日本発生生物学会第 44 回大会, 宜野湾市, 2011. 5. 18.
 6. Kawachi, T., Shimokita, E. and Takahashi, Y.: Secondary Neurulation: The tail-specific neural formation is supported by a novel type of neural stem cells. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.28.
 7. Yasue, T. and Takahashi, Y.: Metastatic behavior of human cancer cells in chicken embryos: site-specific exit from a blood vessel and attraction to peripheral ganglia. 第 45 回日本発生生物

- 学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.28.
8. Murai, H., Tadokoro, R., Sakai, K. and Takahashi, Y.: Melanosome transfer during skin pigmentation: a novel method to study intercellular signaling between melanocytes and keratinocytes in vivo. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.28.
 9. Saito, D., Torii, T. and Takahashi, Y.: Primordial germ cells transmigrate from blood stream to gonad in avian: novel behavior revealed by live-imaging analyses. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.29. (若手優秀発表賞)
 10. Atsuta, Y. and Takahashi, Y.: Tubule elongation and cell epithelialization are coordinately regulated by FGFs emanating from adjacent tissues. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.29. (若手優秀発表賞)
 11. Tadokoro, R., Murai, H., Sakai, K., Okui, T. and Takahashi, Y.: Live imaging analyses of melanosome-transfer in the developing skin. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.29.
 12. Yoshino, T., Saito, D., Uchiyama, C., Sekiguchi, K., Atsuta, Y. and Takahashi, Y.: Disruption of inter-epithelial signaling causes EMT. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.29.
 13. Takase, Y. and Takahashi, Y.: Blood vessel remodeling in living embryos: a link between blood flow and migration of endothelial cells. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.30.
 14. Takahashi, T., Takase, Y., Tadokoro, R. and Takahashi, Y.: A path of growing blood vessels in the spinal cord is determined by an interface between differentiated and undifferentiated neurons. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.30.
 15. 若岡敬紀, 本橋力, 國貞隆弘, 林寿光, 久世文也, 青木光広, 水田啓介, 伊藤八次: マウス発生期に内耳に移動する神経堤細胞の解析, 第150回日耳鼻東海地方部会, 岐阜市, 2012.9.9.
 16. Takahashi, Y.: Neuro-vascular interactions during neural crest morphogenesis. Neuro-Vascular Wiring Symposium 2012, Nara, 2012.11.12
 17. Atsuta Y., Takahashi, Y.: Coordination between tubular elongation and cell epithelialization is regulated by FGFs emanating from surrounding tissues. 第 46 回日本発生生物学会大会, 松江市, 2013.5.29
 18. 熱田勇士: 器官形成を支える上皮管組織の構築機構〜ウォルフ管をモデルとして〜. 日本発生生物学会 秋季シンポジウム 2013, 神戸市, 2013.11.19
 19. 田所竜介: トリ胚を用いたメラニン色素輸送の解析. 日本発生生物学会 秋季シンポジウム 2013, 神戸市, 2013.11.19
 20. 吉野剛史: 生殖腺形成での体腔上皮細胞の上皮-間充転換および細胞分化は、Shh-MBP4 に制御されている. 日本発生生物学会 秋季シンポジウム 2013, 神戸市, 2013.11.19
 21. Atsuta, Y. and Takahashi, Y.: Tubulogenesis using Wolffian duct as a model: Tubule elongation and cell epithelialization are coordinated by FGF signals. 第 47 回日本発生生物学会大会, 名古屋市, 2014.5.28
 22. Atsuta, Y. and Takahashi, Y.: Tubulogenesis using Wolffian duct as a model: Tubule elongation and cell epithelialization are coordinated by FGF signals. Society for Developmental Biology 73rd Annual Meeting Univ. of Washington, USA, 2014.07.18
 23. Takase, Y. and Takahashi, Y.: Blood flow and vascular remodeling: in vivo live-imaging analyses of individual endothelial cells. 第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2014.11.25
- ◆國貞グループ
24. 青木仁美, 國貞隆弘: 毛包以外の場所で維持される色素細胞の機能解析, 第 22 回日本色

- 素細胞学会総会, 福岡市, 2009.12.5.
25. 青木仁美, 國貞隆弘: 毛包再構成系を用いた白髪化治療に有用な色素細胞供給源の検討, 第9回日本再生医療学会, 広島市, 2010.3.19.
 26. 青木仁美, 國貞隆弘: 色素細胞幹細胞への遺伝毒性ストレスに対する色素細胞分化増殖因子の影響, 第23回日本色素細胞学会学術大会, 東京, 2010.11.27.
 27. 玉置也剛, 高橋和利, 柴田敏之, 國貞隆弘, 山中伸弥, 手塚建一: iPS細胞バンクのリソースとしてのヒト歯髄細胞の有用性, 第10回日本再生医療学会, 東京, 2011.3.2.
 28. 若岡敬紀, 本橋力, 國貞隆弘, 林寿光, 久世文也, 青木光広, 水田啓介, 伊藤八次: マウス発生期に内耳に移動する神経堤細胞の解析, 第150回日耳鼻東海地方部会, 岐阜市, 2012.9.9.
 29. 若岡敬紀, 本橋力, 國貞隆弘, 林寿光, 久世文也, 青木光広, 水田啓介, 伊藤八次: Sox10の発現でみた内耳有毛細胞の分化機序, 第152回日耳鼻東海地方部会, 名古屋市, 2013.3.17.
 30. 若岡敬紀, 本橋力, 林寿光, 久世文也, 青木光広, 水田啓介, 伊藤八次: Sox10-IRES-GFPマウスを利用した内耳発生の解析, 第113回日本耳鼻咽喉科学会, 新潟市, 2012.5.10.
 31. 若岡敬紀, 本橋力, 林寿光, 久世文也, 青木光広, 水田啓介, 伊藤八次, 國貞隆弘: 内耳幹細胞の分離及びその分化能の解析. 第149回東海地方部会連合講演会, 名古屋市, 2012.6.10.
 32. 若岡敬紀, 本橋力, 林寿光, 久世文也, 青木光広, 水田啓介, 伊藤八次, 國貞隆弘: 内耳幹細胞の分離及びその分化能の解析. 第11回日本再生医療学会総会, 横浜市, 2012.6.12.
 33. Aoki, H. and Kunisada, T.: Irradiated keratinocytes affect melanocyte stem cells and lead the radiation-induced hair graying. 2013 Annual meeting of Asian Society for Pigment Cell Research and Asian Society for Dermatological Research, 2013.5.17
 34. Motohashi, T., Watanabe, N., Nishioka, M., Wakaoka, T., Kunisada, T.: Neural Crest-Derived Cells sustain the multipotency even after intrusion into the tissues. 第46回日本発生生物学会大会, 松江市, 2013.5.29
 35. Watanabe, N., Nishioka, M., Wakaoka, T., Hirobe, T., Motohashi, T., Kunisada, T.: Notch signal play a role in the multipotency of melanoblast. The 25th Annual Meeting of the Japanese Society for Pigment Cell Research, Osaka, 2013.11.16
 36. Wakaoka, T., Motohashi, T., Hayashi, H., Kuze, B., Aoki, M., Mizuta, K., Kunisada, T., Ito, Y.: Tracing Sox10-expressing cells elucidates the dynamic development of the mouse inner ear. 37th The Association for Research in Otolaryngology MidWinter Meeting, San Diego, USA, 2014.2.25
 37. Kunisada, T., Yamada, Y. Hara, A., Aoki, H. : Gastrointestinal dissection of neural crest cell specific Rest transcription factor CKO mice caused by the aberration of myenteric plexus. 第47回日本発生生物学会大会(FT03-09), 名古屋市, 2014.5.29.
 38. Yuriguchi, M., Aoki, H., Taguchi, N. and Kunisada, T.: Pigmentation of the regenerated hair follicles after wounding. 22nd International Pigment Cell Conference, Singapore, 2014.9.7
- ◆荻野グループ
39. 荻野肇, 越智陽城: *Pax2/5/8*パラロググループのシス調節ネットワークの解析, 第3回日本ツメガエル研究集会, 広島市, 2009.10.6.
 40. 横山仁, 越智陽城, 荻野肇, 田村宏治: *Xenopus*を用いた四肢再生の開始機構に関する研究, 第3回日本ツメガエル研究集会, 広島市, 2009.10.6.
 41. 川口 茜, 越智陽城, 岡野 誠, 荻野 肇: Functional analysis of epigenetic regulators, *Ezh2* and *Jmjd3*, in *Xenopus* embryonic development. 第43回日本発生生物学会大会, 京都市, 2010.6.20.
 42. Kawaguchi, A., Ochi, H., Sudou, N. and Ogino, H.: A H3K27 demethylase, *Jmjd3*, is essential for *Xenopus* eye development. 日本発生生物学会第44回大会, 宜野湾市, 2011.5.18.
 43. Yokoyama, H., Maruoka, T., Ochi, H., Aruga, A., Amano, T., Shiroishi, T., Ogino, H. and Tamura, S.: Scarless wound healing of *Xenopus laevis* -as a prerequisite for epimorphic regeneration. 日

- 本発牛生物学会第 44 回大会, 宜野湾市, 2011.5.18.
44. Yajima, H., Suzuki, M., Ochi, H., Ikeda, K., Sato, S., Ogino, H., Ueno, N. and Kawakami, K.: Heterochronic shift of *Six1* expression drives evolutionary transition of vertebrate primary sensory neurons. 日本発牛生物学会第 44 回大会, 宜野湾市, 2011.5.18.
 45. 須藤則広, 越智陽城, 川口茜, 荻野肇: エピジェネティック因子 Jmjd3 による異所的な細胞分化と器官形成の促進. 第5回日本ツメガエル研究集会, 熱海市, 2011.10.6.
 46. 川口茜, 越智陽城, 須藤則広, 荻野肇: ツメガエルの初期発生におけるヒストン H3 メチル化因子と脱メチル化因子の機能解析. 第5回日本ツメガエル研究集会, 熱海市, 2011.10.06.
 47. 越智陽城, 玉井智子, 長野紘樹, 川口茜, 須藤則広, 荻野肇: 組織特異的サイレンサーの獲得によるパラログ遺伝子の発現の多様化. 第5回日本ツメガエル研究集会, 熱海市, 2011.10.06.
 48. Sudou, N., Kawaguchi, A., Ochi, H. and Ogino, H.: Stimulation of ectopic cell differentiation and organ formation by the histone demethylase, jmjd3. 第 45 回日本発牛生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.28.
 49. Ogino, H., Ochi, H., Tamai, T., Nagano, H., Kawaguchi, A. and Sudou, H.: Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of paralogues. 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡市, 2012.12.11.
 50. Sudou, N., Kawaguchi, A., Ochi, H. and Ogino, H.: The histone demethylase Jmjd3 stimulates ectopic eye formation by increasing the access of Pax6 protein to its target gene. 第 46 回日本発牛生物学会大会, 松江市, 2013.5.29.
 51. Ochi, H., Kawaguchi, A., Sudou, N., Hoshijima, K. and Ogino, H.: The cis-regulatory evolution for developmental robustness and stress response. 第 46 回日本発牛生物学会大会, 松江市, 2013.5.29.
 52. Kawakami, K., Yajima, H., Suzuki, M., Ochi, H., Ikeda, K., Sato, S., Ogino, H. and Ueno, N.: Role of *Six1* in evolution of vertebrate primary sensory system. 第 46 回日本発牛生物学会大会, 松江市, 2013.5.29.
 53. Kawaguchi, A., Ochi, H., Sudou, N. and Ogino, H.: The H3K27 demethylase, Jmjd3, regulates *pax6* expression for eye development. 第 46 回日本発牛生物学会大会, 松江市, 2013.5.31.
 54. 川口茜, 越智陽城, 須藤則広, 荻野肇: 器官形成と再生におけるヒストン H3 メチル化制御因子の機能解析. 第7回日本ツメガエル研究集会, 美祿市, 2013.9.24.
 55. 佐々木裕子, 田村友佳, 星島和幸, 荻野肇, 越智陽城: *Six2* と *Lhx1* の腎幹細胞での発現を調節するシス配列の探索. 第7回日本ツメガエル研究集会, 美祿市, 2013.9.24.
 56. 川口茜, 越智陽城, 須藤則広, 荻野肇: ツメガエル幼生の尾部再生時におけるヒストンメチル化制御因子の働き. 日本動物学会第 84 回大会, 岡山市, 2013.9.28.
 57. 荻野肇: トランスジェニック技術とその応用. NBRP ネットイツメガエル 平成 25 年度技術講習会, 広島大学, 東広島市, 2014.3.4
 58. Kawaguchi, A., Ochi, H., Sudou, N. and Ogino, H.: Activation of H3K27 methyltransferase and demethylase genes during *Xenopus* tail regeneration. 第 47 回日本発牛生物学会大会, 名古屋市, 2014.5.29
 59. 川口茜, 荻野肇: ヒストンのメチル化制御はツメガエル幼生の尾部再生に必要である. 日本動物学会第 85 回大会, 仙台市, 2014.9.11
 60. 林真一, 越智陽城, 荻野肇, 川住愛子, 亀井保博, 田村宏治, 横山仁: ゼノパスの尾部再生における Hippo 経路の転写制御因子による器官再形成の制御. 日本動物学会第 85 回大会, 仙台市, 2014.9.11
 61. 川口茜, 越智陽城, 須藤則広, 荻野肇: ヒストン脱メチル化因子 Jmjd3 による眼形成遺伝子 Pax6 の発現制御. 日本遺伝学会第 86 回大会, 長浜バイオ大学, 長浜市, 2014.9.18
 62. 荻野肇: 遠すぎない種間での遺伝子の入れ替え—調節進化の実験的研究は可能か? 第1回イペリアトゲイモリ研究集会, 鳥取大学, 米子市, 2014.12.4
 63. 荻野肇: トランスジェニック技術とその応用. NBRP ネットイツメガエル 平成 26 年度技術講

習会, 広島大学, 東広島市, 2015.3.5

◆榎本グループ

64. Morikawa, R. Emoto, K.: A novel TRIM protein Asap functions as a critical determinant in axon patterning of *Drosophila* sensory neurons through modulating Netrin signaling. Neuro2010, 神戸, 2010.9.2.
65. Koizumi, H., Fujioka, H., Gleeson, J., and Emoto, K.: DCLK1 functions with DCX to control neuronal circuit formation by phosphorylating the microtubule-binding protein Mtap7. 日本神経科学学会年会, 横浜市, 2011.9.23.
66. Morikawa, R. and Emoto, K.: The TRIM protein Asap regulates axon patterning of *Drosophila* sensory neurons through modulating the Netrin signaling pathway. 第45回日本発生生物学会・第64回日本細胞生物学会合同年会, 神戸市, 2012.5.28.
67. 古泉博之、藤岡洋美、岡田康志、Joe Gleeson、榎本和生: Doublecortin-like kinases regulate axon growth of cortical neurons. 第36回日本神経科学大会、京都市、2013.6.20

③ ポスター発表 (国内会議 63 件、国際会議 31 件)

◆高橋グループ

1. 酒井謙一郎, 田所竜介, 村井英隆, 高橋淑子: 色素細胞の挙動とメラニン輸送の可視化: 表皮培養法を用いたライブイメージング観察, 第22回日本色素細胞学術大会, 福岡市, 2009.12.5-6.
2. Tadokoro, R., Sakai, K., Murai, H. and Takahashi, Y.: Ex vivo live-imaging at high resolution to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes. 色素細胞の挙動とメラニン輸送の可視化: 表皮培養法を用いたライブイメージング観察. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009.12.9-12.
3. Ohata, E., Kasai, T., Saito, D., Takase, Y., Nagasawa, T. and Takahashi, Y.: Subtype-specific formation of blood vessels is controlled by SDF1/CXCR4 chemokine signals. 血管サブタイプの形成におけるケモカイン SDF1/CXCR4 シグナルの役割. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.12.9-12.
4. Atsuta, Y., Takahashi, Y. and Tadokoro, R.: Tubular formation using Wolffian duct as a model: Tubular extension and cell epithelialization are coordinately regulated. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009.12.9-12.
5. Takase, Y., Ogino, H., Yokota, Y. and Takahashi, Y.: A basis for an in vivo directed reprogramming of differentiated cells using neural crest cells as a model. 生体内での細胞リプログラミング法の開発に向けた神経堤細胞の操作. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009.12.9-12.
6. 高橋輝明, 田所竜介, 高瀬悠太, 高橋淑子: 中枢神経系組織における血管ネットワークのパターン形成. 第4回神経発生討論会, 岡崎市, 2010.3.19-20.
7. Atsuta, Y., Ohata, E., Tadokoro, R., Saito, D. and Takahashi, Y.: Tubular Extension is Regulated by Mesenchymal-to-Epithelial Transition and Tissue Interactions. CDB Symposium 2010, Frontiers in Organogenesis, 神戸市, 2010.3.23-25.
8. Saito, D., Ohata, E., Murai, H., Takase, Y. and Takahashi, Y.: BMP Switching Regulates Migration and Subtype Segregation of Neural Crest Cells. CDB Symposium 2010, Frontiers in Organogenesis, 神戸市, 2010.3.23-25.
9. Shimokita, E. and Takahashi, Y.: Secondary Neurulation: the Neural Tube Directly Formed from Mesenchymal Cells in the Posterior Region of Body. CDB Symposium 2010, Frontiers in Organogenesis, 神戸市, 2010.3.23-25.
10. Tadokoro, R., Sakai, K., Murai, H., and Takahashi, Y.: Ex vivo live-imaging at high resolution to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes. 第62回日本細胞生物学会大会, 大阪市, 2010.5.21.
11. Ohata, E., Kasai, T., Takase, Y., Saito, D., Tadokoro, R., Nagasawa, T. and Takahashi, Y.: Subtype-specific formation of blood vessels is controlled by SDF1/CXCR4 chemokine signals. 2nd Joint Meeting of the French and Japanese Societies for Developmental Biology, Paris,

- 2010.5.27.
12. Atsuta, Y., Ohata, E., Tadokoro, R., Saito, D. and Takahashi, Y.: Epithelialization and extension of tubular structures are regulated by interactions between neighboring tissues. 第43回日本発生生物学会大会, 京都市, 2010.6.20.
 13. Saito, D., Ohata, E., Murai, H., Takase, Y. and Takahashi, Y.: BMP-switching regulates lineage specification and migration of neural crest cells. 第43回日本発生生物学会大会, 京都市, 2010.6.21.
 14. Tadokoro, R., Sakai, K., Murai, H. and Takahashi, Y.: Ex vivo live-imaging at high resolution to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes. 第43回日本発生生物学会大会, 京都市, 2010.6.21.
 15. Takahashi, T., Tadokoro, R., Takase, Y. and Takahashi, Y.: Formation of blood vessels is controlled by neural progenitor cells in the central nervous system. 第43回日本発生生物学会大会, 京都市, 2010.6.21.
 16. Takase, Y., Mukoyama, Y. and Takahashi, Y.: Reciprocal interactions between neural crest cells and blood vessel formation. 第43回日本発生生物学会大会, 京都市, 2010.6.21. (優秀ポスター一賞受賞)
 17. Atsuta, Y., Ohata, E., Tadokoro, R., Saito, D. and Takahashi, Y.: Tubular extension and cell epithelialization are coordinately regulated and influenced by adjacent tissues. Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with the Japanese Society of Developmental Biologists, Albuquerque, U.S.A., 2010.8.7. (優秀ポスター発表賞・銀賞受賞)
 18. Tadokoro, R., Sakai, K., Murai, H. and Takahashi, Y.: Ex vivo live-imaging at high resolution to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes. Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with the Japanese Society of Developmental Biologists, Albuquerque, U.S.A., 2010.8.7.
 19. Takahashi, T., Tadokoro, R., Takase, Y. and Takahashi, Y.: Patterning of blood vessels is controlled by neural progenitor cells in the central nervous system. Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with the Japanese Society of Developmental Biologists, Albuquerque, U.S.A., 2010.8.7.
 20. Takase, Y., Mukoyama, Y. and Takahashi, Y.: Reciprocal interactions between neural crest cells and dorsal aorta during neuro-vascular network formation. Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting Jointly with the Japanese Society of Developmental Biologists, Albuquerque, U.S.A., 2010.8.7.
 21. Tadokoro, R., Sakai, K., Murai, H. and Takahashi, Y.: Ex vivo live-imaging at high resolution to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes. 高遠シンポジウム, 伊那市, 2010.8.19.
 22. Tadokoro, R., Sakai, K., Murai, H. and Takahashi, Y.: Ex vivo live imaging at high resolution to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, "From Stem Cells to Organisms", Nara, 2010.11.15.
 23. Watanabe, K., Takase, Y. and Takahashi, Y.: Cell reprogramming factors of neural crest cells. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, "From Stem Cells to Organisms", Nara, 2010.11.15.
 24. Yokota, Y., Saito, D. and Takahashi, Y.: Genomically integrated transgenes are conditionally manipulable to be expressed in the neural crest-specific cell lineage. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, "From Stem Cells to Organisms", Nara, 2010.11.15.
 25. Atsuta, Y. and Takahashi, Y.: Tubular extension and cell epithelialization are coordinately regulated and influenced by adjacent tissues. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, "From Stem Cells to Organisms", Nara, 2010.11.15. (Student Poster Award)
 26. Saito, D., Ohata, E., Murai, H., Takase, Y. and Takahashi, Y.: EMP-switching regulates lineage specification and migration of neural crest cells. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, "From Stem Cells to Organisms", Nara, 2010.11.15.
 27. Takahashi, T., Takase, Y., Tadokoro, R. and Takahashi, Y.: Formation of blood vessels is

- controlled by neural progenitor cells in the central nervous system. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, “From Stem Cells to Organisms”, Nara, 2010.11.16.
28. Takase, Y., Mukoyama, Y. and Takahashi, Y.: Reciprocal interactions between neural crest cells and dorsal aorta in developing embryos. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, “From Stem Cells to Organisms”, Nara, 2010.11.16.
 29. Yoshino, T., Saito, D. and Takahashi, Y.: Coordinated formation between fibronectin-producing and fibronectin-receiving epithelia. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, “From Stem Cells to Organisms”, Nara, 2010.11.16.
 30. Murai, H., Tadokoro, R. and Takahashi, Y.: Novel method to investigate the interactions between melanocytes and keratinocytes in developing skin. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, “From Stem Cells to Organisms”, Nara, 2010.11.16.
 31. Yasue, T., Tadokoro, R. and Takahashi, Y.: Migration of human fibrosarcoma cells toward the blood vessel when transplanted into chicken embryo. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, “From Stem Cells to Organisms”, Nara, 2010.11.16.
 32. Shimokita, E. and Takahashi, Y.: Secondary neurulation: The neural tube directly formed from mesenchymal cells in the posterior region of body. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, “From Stem Cells to Organisms”, Nara, 2010.11.16.
 33. 高橋淑子: Secondary neurulation: Another type of neurulation by mesenchymal-to-epithelial transition. 日本発生生物学会第 44 回大会, 宜野湾市, 2011.5.19.
 34. 熱田勇士: Tubulogenesis using Wolffian duct as a model: FGF signals regulate tubular elongation and cell epithelialization as environmental factors. 上皮管構造の形成と伸長の制御機構: ウォルフ管をモデルとした解析. 日本発生生物学会第 44 回大会, 宜野湾市, 2011.5.19.
 35. Higashiguchi, Y., Sakai, D., Yasue, T., Saito, D. and Takahashi, Y.: Role of Annexin1 in the migration of primordial germ cells in chicken embryo. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.30
 36. Yokota, Y. and Takahashi, Y.: A method to gene-manipulate neural crest cells of one-segment origin in chicken embryos. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.30
 37. Fukae, T., Takahashi, T., Takase, Y. and Takahashi, Y.: Gene-manipulation of blood vessels in the developing spinal cord of chickens. 第 45 回日本発生生物学会第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.30
 38. Takahashi, T., Takase, Y., Tadokoro, R. and Takakashi, Y.: Vascular patternig in the developing spinal cord. Neuro-Vascular Wiring Symposium 2012, Nara, 2012.11.12
 39. Watanabe, T.: Oriented cell division for the formation of the body medline. 第 46 回日本発生生物学会大会, 松江市, 2013.5.29
 40. Saito, D., Takase, Y., Murai, H. and Takahashi, Y.: The dorsal aorta initiates a molecular cascade that instructs sympatho-adrenal specification. 第 46 回日本発生生物学会大会, 松江市, 2013.5.29
 41. Kawachi, T.: Study of secondary neurulation: stem cell-like behavior of neural tube precursors implicated by transplantation of EGFP-labeled tail bud. 第 46 回日本発生生物学会大会, 松江市, 2013.5.29
 42. 渡邊忠由: 羊膜類の正中線形成における分裂方向の規則性. 第 25 回高遠・分子細胞生物学シンポジウム-生物学の新天地-, 京都市, 2013.8.29
 43. 吉野剛史: 生殖腺形成における体腔上皮細胞の上皮-間充織転換および細胞分化は Shh-BMP4 シグナルによって制御されている. 第 25 回高遠・分子細胞生物学シンポジウム-生物学の新天地-, 京都市, 2013.8.29
 44. Takase, Y. and Takahashi, Y.: Blood vessel remodeling in living embryos: Live imaging analyses of endothelial cells that are controlled by blood flow. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸市, 2013.12.3

45. Yoshino, T., Saito, D., Uchiyama, A. and Takahashi, Y.: Gonad formation is mediated by Shh-BMP4 signaling via epithelial-to-mesenchymal transition of the coelomic epithelium. 第36回日本分子生物学会年会, 神戸市, 2013.12.5
46. Takakase, Y. and Takahashi Y.: Blood vessel remodeling in living embryos: a link between blood flow and migration of endothelial cells. The 18th International Vascular Biology Meeting 2014, 京都市, 2014.04.15
47. Takase, Y.: Blood flow and vascular remodeling: in vivo live-imaging analyses of individual endothelial cells. 8th International Kloster Seeon Meeting “Angiogenesis”: Molecular Mechanisms and Functional Interactions, Kloster Seeon, Germany, 2014.09.21
48. Takase, Y. and Takahashi, Y.: Blood flow and vascular remodeling: in vivo live-imaging analyses of individual endothelial cells. 第37回日本分子生物学会年会、横浜市, 2014.11.25
49. Takahashi, T., Takase, Y., Yoshino, T., Saito, D., Tadokoro, R. and Takahashi, Y.: Angiogenesis in the developing spinal cord: Blood vessel exclusion from neural progenitor region is mediated by VEGF and its antagonists. 2nd International Symposium of Neurovascular Wiring, Kyoto, 2015.01.28
- ◆國貞グループ
50. Motohashi, T., Yamanaka K., Kairi Chiba, K., Kunisada, T.: Unexpected multipotency of melanoblasts isolated from embryonic and neonatal skin. 第42回日本発生生物学会大会, 新潟市, 2009.5.28-31.
51. Motohashi, T., Yamanaka K., Kairi Chiba, K., Kunisada, T.: Analysis of multipotency of neural crest cells using mice that transcriotinal factor Sox10 is genetically modified. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009.12.9-12.
52. 手塚建一, 玉置也剛, 高橋和利, 柴田敏之, 國貞隆弘, 山中伸弥: HLA ハプロタイプホモ iPS 細胞バンクのための歯髄細胞バンク利用. 第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸市, 2010.12.10.
53. 本橋 力, 若岡敬紀, 北川大輔, 國貞隆弘: マウス内耳由来神経堤細胞の多分化能の解析. 第10回日本再生医療学会, 東京, 2011.3.1.
54. Kitagawa, D., Motohashi, T., Wakaoka, T., Watanabe, N., Kunisada, T.: Gene expression analysis of Neural crest cells in their early developmental stage. 日本分子生物学会第34回年会, 横浜市, 2011.12.13.
55. Motohashi, T., Kitagawa, D., Wakaoka, T., Watanabe, N. and Kunisada, T.: Novel genes of neural crest cells generation elucidated by gene expression analysis. 日本発生生物学会第45回大会, 神戸市, 2012.5.28.
56. Fusaki, N., Ban, H., Hada, M., Iida, A., Hasegawa, M., Kunisada, T. and Tezuka, K. I.: Efficient and integration-free methods to generate human iPS cells. 10th Annual Meeting of ISSCR, Yokohama, 2012.6.13.
57. 若岡敬紀, 林寿光, 久世文也, 青木光広, 水田啓介, 伊藤八次: 内耳幹細胞の分離及びその分化能の解析. 第22回日本耳科学会, 名古屋市, 2012.10.5. (学会ポスター賞受賞)
58. 渡邊奈月, 北川大祐, 西岡真弘, 若岡敬紀, 広部知久, 本橋力, 國貞隆弘: 色素芽細胞のもつ多分化能における Notch シグナル. 第12回日本再生医療学会総会, 横浜市, 2013.3.21.
59. Watanabe, N., Nishioka, M., Wakaoka, T., Hirobe, T., Motohashi, T., Kunisada, T.: Notch signal play a role in the multipotency of melanoblast. 第46回日本発生生物学会大会, 松江市, 2013.5.29
60. 西岡真弘, 本橋力, 北川大祐, 渡邊奈月, 若岡敬紀, 門屋利彦, 國貞隆弘: Galectin-1 promote the development of Neural crest cells. 第36回日本分子生物学会年会, 神戸市, 2013.12.5
61. Motohashi, T., Nakatake, Y., Ko, MSH., Kadoya, T., Goshima, N., Kunisada, T.: Comparative gene expression analysis revealed molecules promoting derivation of neural crest cell. JST CREST iPS 研究支援 合同シンポジウム2014 「iPS 細胞研究は今」, 東京, 2014.1.14
62. Kunisada, T., Yamada, Y. Hara, A., Aoki, H. : Gastrointestinal dissection of neural crest cell specific Rest transcription factor CKO mice caused by the aberration of myenteric plexus. 第47回日本発生生物学会大会(P075B), 名古屋市, 2014.5.29.

63. Watanabe, N., Motohashi, T., Hirobe, T., Kunisada, T.: Notch signal plays important roles for the multipotency of melanoblasts. *Grobal Controls in STEM CELLS*, Singapore, 2014.11.6
64. Motohashi, T., Watanabe, N., Kunisada, T.: Neural Crest cells sustain their multipotency throughout embryogenesis. *Grobal Controls in STEM CELLS*, Singapore, 2014.11.6
- ◆荻野グループ
65. Okano, M., Kawaguchi, A., Ochi, H. and Ogino, H.: Expression and functional analysis of epigenetic regulators, Eed, Ezh2, Jmjd3 and Utx, in *Xenopus* embryonic development. 第32回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009.12.9-12.
66. Kawaguchi, A., Ochi, H., Okano, M. and Ogino, H.: Functional analysis of epigenetic regulators, Ezh2 and Jmjd3, in *Xenopus* embryonic development. 第43回日本発生生物学会大会, 京都市, 2010.6.20.
67. Ochi, H. and Ogino, H.: A fail-safe regulatory system generated by genome duplications for kidney development. 第43回日本発生生物学会大会, 京都市, 2010.6.21.
68. Ochi, H., Uchiyama, C., Kawaguchi, A. and Ogino, H.: Evolution of a fail-safe regulatory system for kidney development. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, "From Stem Cells to Organisms", Nara, 2010.11.15.
69. Kawaguchi, K., Ochi, H., Sudoh, N., Okano, M. and Ogino, H.: Functional analysis of the histone H3K27 methyltransferase and demethylase in *Xenopus* embryonic development. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation, "From Stem Cells to Organisms", Nara, 2010.11.16.
70. Ochi, H., Uchiyama, C., Kawaguchi, A. and Ogino, H.: Evolutionary divergence and conservation of cis-regulatory elements in paralog formation. 第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸市, 2010.12.9.
71. Ochi, H., Uchiyama, C., Kawaguchi, A., Tamai, T. and Ogino, H.: A pair of duplicated enhancers controls both a fail-safe regulation for development and adaptation to environmental stress. 日本発生生物学会第44回大会, 宜野湾市, 2011.5.20.
72. Ochi, H., Tamai, T., Kawaguchi, A., Sudou, N. and Ogino, H.: Conservation and diversification of cis-regulatory mechanisms of the *pax2/5/8* paralog group in chordates. American Society for Cell Biology Annual Meeting, Denver, Colorado, USA, 2011.12.04.
73. Ochi, H., Kawaguchi, A., Tamai, T. and Ogino, H.: Paralogous enhancers: a crossover point between developmental robustness and stress response. 第45回日本発生生物学会・第64回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.29.
74. Kawaguchi, A., Ochi, H., Sudou, N. and Ogino, H.: The H3K27 demethylase, JMJD3, is essential for *Xenopus* eye development. 第45回日本発生生物学会・第64回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.31.
75. Naitoh, H., Okuhara, E., Ueda, Y., Sudou, N., Ogino, H. and Araki, M.: Amphibian retinal regeneration is triggered by matrix metalloproteinase and is accompanied with epigenetic modification. 第45回日本発生生物学会・第64回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.31.
76. 須藤則広、川口 茜、越智陽城、荻野 肇: エピジェネティック因子 Jmjd3 による異所的な細胞分化と器官形成の促進. 第24回高遠・分子細胞生物学シンポジウム, 伊那市, 2012. 8. 23.
77. Ogino, H., Ochi, H., Tamai, T., Nagano, H., Kawaguchi, A. and Sudou, N.: Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of paralogues. 14th International *Xenopus* Conference, Giens Peninsula, France, 2012.9.10.
78. Ochi, H., Tamai, T., Nagano, H., Kawaguchi, A., Sudou, N. and Ogino, H.: Paralogous enhancers: a crossover point between developmental robustness and stress response. 14th International *Xenopus* Conference, Giens Peninsula, France, 2012.9.10.
79. Suzuki, N., Ogino, H. and Ochi, H.: The impact of whole genome duplication on vertebrate evolution: Lessons from the artificially tetraploidized embryo. 第47回日本発生生物学会大会, 名古屋市, 2014.5.28
80. Sasaki, Y., Tamura, Y., Hoshijima, K., Ogino, H. and Ochi, H.: Identification of a cis-regulatory module for glomerular regeneration. 第47回日本発生生物学会大会, 名古屋市, 2014.5.28

◆榎本グループ

81. Morikawa, R., and Emoto, K.: A novel ubiquitin ligase ASAP1 regulates subtype-specific axon patterning in *Drosophila* sensory neurons. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009.12.12.
82. Kumagai-Koike, M., and Emoto, K.: The target of rapamycin complex 2 (TORC2) controls dendritic tiling of *Drosophila* sensory neurons through the Tricornered kinase signaling pathway. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009.12.12.
83. Yasunaga, K., Kanamori, T., Suzuki, E., and Emoto, K.: Dendrite rearrangement in adult *Drosophila* sensory neurons. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2009.12.12.
84. Yasunaga, K., Kanamori, T. and Emoto, K.: Dendrite reshaping of adult *Drosophila* sensory neurons. 第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸市, 2010.12.8.
85. Morikawa, R. and Emoto, K.: A novel TRIM protein Asap functions as a critical determinant in axon patterning of *Drosophila* sensory neurons through modulating Netrin signaling. 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会合同大会, 神戸市, 2010.12.8.
86. Yasunaga, K., and Emoto, K.: Dendrite reshaping in adult *Drosophila* sensory neurons is mediated by matrix metalloproteinase-mediated modification of the extracellular matrix. 1st Asia-Pacific *Drosophila* Research Conference, Taipei, 2011.5.25.
87. Morikawa, R., and Emoto, K.: Different levels of the TRIM protein Asap regulate distinct axon projections in *Drosophila* sensory neurons. Cold Spring Harbor Meeting Asia, Shezun China, 2011.10.17.
88. Yasunaga, K., and Emoto, K.: Dendrite reshaping in adult *Drosophila* sensory neurons requires matrix metalloproteinase-mediated modification of the basement membranes. 第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.28.
89. Yasunaga, K., and Emoto, K.: Dendrite reshaping in adult *Drosophila* sensory neurons requires matrix metalloproteinase-mediated modification of the basement membranes. 第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会, 神戸市, 2012.5.28.
90. 橋本大輝、金井誠、榎本和生: 器官相互作用を介する神経回路形成機構. 第 65 回日本細胞生物科学大会, 奈良市, 2013.6.20
91. 木下裕介、金森崇浩、榎本和生: ショウジョウバエ感覚ニューロンにおけるニューロン選択的細胞死. 第 65 回日本細胞生物科学大会, 奈良市, 2013.6.20
92. 大領悠介、金井誠、榎本和生: Developmental changes of odorant preference choice in *Drosophila* larvae. 第 35 回日本神経科学学会大会, 京都市, 2013.6.21
93. Fujioka, H., Koizumi, H., Okada, Y., Gleeson, J., and Emoto, K.: Doublecortin-like kinases regulate axon growth of cortical neurons. Annual meeting of Society for Neuroscience. San Diego, USA, 2013.11.10
94. 木下裕介、榎本和生: ショウジョウバエ感覚ニューロンにおけるニューロン選択的細胞死. 第 6 回神経発生討論会, 大阪市, 2014.3.22

(4)受賞・報道等

①受賞

◆高橋グループ

1. 第 30 回猿橋賞「動物の発生における形作りの研究」において受賞, 高橋淑子. 2010.4.23.
2. 第 9 回 (平成 22 年度) 広島大学長表彰 (広島大学の発展に寄与), 高橋淑子. 2010.11.24.
3. 第 1 回 Join 広島大賞受賞, 高橋淑子, 2011.7.01.

◆國貞グループ

4. 平成 23 年度 The Johnson & Johnson Global Career Award, 青木仁美.
5. Thomas B. Fitzpatrick Medal for Pigment Cell & Melanoma Research, Takahiro Kunisada, 2011.
6. The best presentation award in 2013 Annual meeting of Asian Society for Pigment Cell Research and Asian Society for Dermatological Research, Aoki, H., 2013.5.17

◆荻野グループ

7. 第 86 回日本遺伝学会大会 BP(Best Papers)賞受賞, 川口茜. 2014.

◆榎本グループ

8. 日本神経科学会「塚原仲晃記念賞」、榎本和生、2014.3.14

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

◆高橋グループ

1. 平成 24 年 6 月 22 日号の米国学術誌「*Science*」掲載の論文「The dorsal aorta initiates a molecular cascade that instructs sympatho-adrenal specification. 22: 1578-1581」に関して記者発表をおこない、個体発生過程における交感神経系の形成機構を解明したことを説明した。日刊工業新聞、京都新聞に掲載。
2. 産経新聞夕刊(4回連載)、「がん転移の糸口ついに見つけた」細胞のミステリーを読み解く、2013.10.15~18
3. 産経新聞「真の研究者」の育成急げ(2014.4.21)
4. 京都新聞・産経新聞「がん転移仕組みの一端解明」(2014.4.22)
5. 高橋淑子: 産経新聞 京人一きょうと一(2015. 03. 09)

◆荻野グループ

6. 平成 22 年 4 月 30 日号の米国学術誌「*Science*」掲載の論文「The genome of the western clawed frog *Xenopus tropicalis*. 328: 633-636」に関して記者会見をおこない、ネットイヅメガエルのゲノム解読プロジェクトの意義について、エピジェネティクス研究や再生医学への応用の可能性を含めて説明した。朝日新聞、毎日新聞、産経新聞、日本経済新聞等を含む 11 誌に掲載。
7. 平成 24 年 5 月 22 日号の米国学術誌「*Nature Communications*」掲載の論文「Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of *pax2* and *pax8* paralogues. 3: 848」に関して記者発表をおこない、脊椎動物の祖先種でゲノム倍化が起きた後の遺伝子進化にはサイレンサー配列の獲得が鍵となったことを説明した。産経新聞、毎日新聞、奈良新聞、日刊工業新聞、日経産業新聞に掲載。
8. 上記の平成 24 年 5 月 22 日号の米国学術誌「*Nature Communications*」掲載の論文を、産経ニュースウェブサイト MSN 産経 west が特集記事を組んで取り上げた。「ベテラン記者のデイリーコラム・坂口至徳の科学の現場を歩く: 脊椎動物、定説を覆す進化の技 遺伝子を倍加し一部をオフ」

◆國貞グループ

9. 中日新聞, iPS 細胞を効率よく作成. 2011.4.04.

◆榎本グループ

10. 読売新聞 「癌転移酵素 脳の成長担う」(2010.4.21), 日本経済新聞 「脳神経回路配線 組み替えを解明」(2010.4.21), 科学新聞 「神経回路再編 新たな分子機構」(2010.4.30).
11. 産経新聞・読売新聞, 右脳と左脳をつなぐタンパク質同定. 2011.11.15.

③その他

◆高橋グループ

1. 2010 年 8 月 6 日深夜(8 月 7 日早朝)NHK ラジオ第 1 放送『ラジオ深夜便』(インタビュー会話)『細胞の声を聴く』
2. 2011 年 4 月 1 日(金)NHK ラジオ第 1 放送『ラジオ深夜便』「ないとエッセー」 「細胞に魅せられて(1)〜パリ留学奮闘記」
3. 2011 年 4 月 8 日(金)NHK ラジオ第 1 放送『ラジオ深夜便』「ないとエッセー」 「細胞に魅せられて(2)〜アイデアがひらめくとき」
4. 2011 年 4 月 15 日(金)NHK ラジオ第 1 放送『ラジオ深夜便』「ないとエッセー」 「細胞に魅せられて(3)〜細胞のつぶやき」
5. 放送大学特別講義「細胞の声を聞く」45分間講義 2012-2017 年度

6. Takahashi, Y.: How Cells Build Up the Body. *Kyoto University Research Activities* 3(3): 28, 2013
 7. 高橋淑子、榎本秀樹、Douglas Shipp : 「神経堤細胞の発生とその関連疾患における組織相互作用」サイエンス誌に載った日本人研究者 *Science ~Japanese Scientists in Science* 2013, 2014
 8. 高橋淑子: 「生き物たちのつづれ織り 2014」分科(研究室)紹介, 京都大学理学研究科生物科学専攻 12-13, 2014
 9. 高橋淑子: 「細胞の声をきく！」～卵から体がつくられる不思議～、モーニングセミナー抄録第9号 135-149 (愛知学院大学モーニングセミナー委員会) 2014.03
- ◆國貞グループ
10. 原著論文発表 6.が掲載紙を発行するアメリカ歯学学会(AADR)により *Dental Pulp Cells for Stem Cell Banking* と題する記事とともに国際配信された. JDR 編集長のコメントは“*This work is significant in that it proposes the exciting potential of stem cell banking from readily available extracted teeth.*”.
 11. 平成23年度に発表した論文「Motohashi, T. et al., *Dev. Dyn.*, 240, 1681-1693, 2011」が *Developmental Dynamics* 誌の *Highlights in Developmental Dynamics* に選出された (*Dev. Dyn.*, 240: 6, 2011.) ◆荻野グループ
 12. 原著論文発表 10.を、雑誌 *Nature* の日本向けウェブサイト(*Nature Japan*)が特集記事を組んで取り上げた. 「特集記事: 両生類としてはじめてとなる、カエルゲノムを解読！」 (<http://www.natureasia.com/japan/jobs/tokushu/detail.php?id=220>).
 13. 國貞隆弘: 岐阜新聞サンデーコラム欄で生物科学に関するエッセーを連載中, 隔月, 2014年度より

(5)成果展開事例

①社会還元的な展開活動

研究代表者の高橋淑子は、本 CREST 研究で得られた成果や我が国の iPS 細胞の研究動向などに関して、広く社会発信する活動を積極的に行っている。以下 § 7.2 に示すように、市民公開講座や生涯学習研修会、また国民文化祭(京都)や日仏会館講演会を始め、SSH 出前授業などを多くこなしている。特に、Nature Publishing Group 主催の「SSH キャリア企画 「理系」で広がるキャリアパス～輝く理系女性たち～」では、教育水準が極めて高い女子校の理系希望の高校生に対して大きなインパクトを与えることができた。また「第3回科学の甲子園全国大会 特別シンポジウム『描け！カガクの未来予想図』」では、全国から集まった高校生 500 人にむけて、iPS 細胞研究や NC 細胞を中心とした生命科学研究の重要性を示すことができた。

§ 5 研究期間中の活動

(1) 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成 21 年 12 月 11 日	第 32 回 日本分子生物 学会年会シンポジウム (オーガナイザー:榎本 和生・Kang Shen)	横浜	400 人程 度	神経回路の形成と可塑性を 制御する様々な分子機構
平成 22 年 4 月 8 日	新入生へのメッセージ シリーズ	広島大学大 学院 理学研究科	300 人程 度	(高橋淑子) 動物の発生にみる細胞の奇 妙なふるまい
平成 22 年 6 月 20 日	第43回日本発生物 学会年会 サテライトワークショップ (オーガナイザー: 荻 野 肇、福井彰雅)	京大会館	100 人程 度	ツメガエルを用いた発生、再 生、エピジェネティクスの研 究 (主な講演者: 横山 仁(東北大理))
平成 22 年 6 月 21 日	第43回日本発生物 学会年会シンポジウム (オーガナイザー: 荻 野 肇、小田広樹)	京都国際会 議場	250 人程 度	EcoEvoDevo & Comparative genomics ゲノム・発生・進化研究の融 合 (主な講演者: John H. Postlethwait (Univ. of Oregon))
平成 22 年 8 月 25 日	JSDB 夏季シンポジウム	東京	200 人程 度	(高橋淑子) 発生物学者のための プレゼンテーション法
平成 22 年 10 月 4 日	奈良先端科学技術 大学院大学 創立記念学術講演会	奈良先端科 学技術大学 院大学	200 人程 度	(高橋淑子) 動物の発生における 形作りの研究: 細胞の声を 聞く
平成 22 年 10 月 8 日	慶應義塾大学理工学部 生命情報学科主催 招待講演	東京	300 人程 度	(高橋淑子) 動物発生にみる 細胞の奇妙なふるまい
平成 22 年 10 月 9 日	学習院大学 生命科学シンポジウム	東京	300 人程 度	(高橋淑子) 体から卵が出来あがるしくみ ～細胞の社会
平成 22 年 11 月 11-12 日	NAIST Global COE International Symposium 2010 (オーガナイザー: 荻野 肇、相田光宏、木下 哲)	奈良先端科 学技術大学 院大学 ミレニアムホ ール	400 人程 度	Plasticity in Development and Evolution エピジェネティクス研究と 発生進化研究の融合 (主な講演者: Gert Jan C. Veenstra (Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences))

平成 22 年 11 月 27 日	学研都市 6 大学連携 「市民公開講座」	京都市	100 人程 度	(高橋淑子) 卵から体が出来上がる仕組み -細胞の社会-
平成 22 年 11 月 28 日	明石生涯学習指導者会 後期研修会	明石市	100 人程 度	(高橋淑子) 細胞の声をきく:動物の体作りと 細胞のコミュニケーション
平成 22 年 12 月 2 日	生物物理学会 50 周年記念講演会	東京	200 人程 度	(高橋淑子) パネルディスカッション 「生物物理、今後の 50 年」
平成 22 年 12 月 24 日	大阪大学 GCOE プログラム講演会	吹田	300 人程 度	(高橋淑子) 動物の発生にみる 細胞の奇妙なふるまい
平成 23 年 3 月 5 日	第 26 回国民文化祭 京都 2011	京都	400 人程 度	(高橋淑子) リレーシンポジウム「こころを 整える」セッション 2「文化が 動く～進取の気風を世界 へ」
平成 23 年 3 月 17 日	広島大学男女共同参画 推進室女性研究者支援 プロジェクト「広大システ ム改革による女性研究 者活躍促進」	広島	200 人程 度	(高橋淑子) 猿橋賞への道のりと 女性科学者の現状
平成 23 年 4 月 20 日	慶應義塾大学医学部 特別講義	東京	200 人程 度	(高橋淑子) 三胚葉の形成および体節文 節
平成 23 年 6 月 16-17 日	生理研研究会 (オーガナイザー:榎本 和生・深田正紀)	生理研大会 議場 (愛知県岡 崎市)	100 人程 度	「脳神経回路の可塑的動 態」 (主な講演者:森 泰生(京 大工))
平成 23 年 6 月 18 日	第 63 回日本細胞生物 学大会シンポジウム (オーガナイザー:榎本 和生・原田彰宏)	北海道大学 クラーク会 館	400 人程 度	「細胞生物学はダイナミック な発生プロセスをどこまで解 き明かすことができるの か?」 (主な講演者: Keith Mostov (UCSF))
平成 23 年 7 月 1 日	JOIN 広島大賞 受賞記念講演会	広島	100 人程 度	(高橋淑子) 細胞たちのつぶやき ～私達のからだづくりと遺伝 子～
平成 23 年 7 月 6 日	第 131 回奈良医学会	奈良県立医 科大学	100 人程 度	(高橋淑子) 動物発生における形態形成 と 細胞シグナリング
平成 23 年 7 月 8 日	日仏会館科学講演会	東京	100 人程 度	(高橋淑子) 体をつくる遺伝子たち

平成 23 年 9 月 27 日	Division of Biology, General Biology Series (The 1 st Lecture)	California Institute of Technology , Pasadena, CA, U.S.A.	300 人程 度	(高橋淑子) Neuro-vascular interactions during development: a study with neural crest cells.
平成 23 年 9 月 30 日	Developmental & Stem Cell Biology	The University of California , San Francisco, CA, U.S.A.	200 人程 度	(高橋淑子) Neuro-vascular interactions during development: a study with neural crest cells.
平成 23 年 11 月 3 日	The satellite Meeting in Osaka for The 2nd Pacific Symposium on Vascular Biology, Graduate School of Medicine/Faculty of Medicine	大阪大学	200 人程 度	(高橋淑子) How do cells go out from the blood vessel? : A study of extravasation in developmental biology
平成 23 年 11 月 7 日	NAIST GCOE International Symposium 2011 Achievement and Future	奈良先端科 学技術大学 院大学	200 人程 度	(高橋淑子) Ex vivo live-imaging to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes in the skin.
平成 23 年 11 月 17 日	招待講演	ノートルダム 清心 高等学校	400 人程 度	(高橋淑子) 卵から体ができあがるしくみ
平成 24 年 1 月 18 日	大学創立 20 周年記念 関連事業 国際シンポ ジウム Top Runners: ～Women's Life in Science～ 時代を切り 拓く女性研究者, 男女共同参画室, GCOE 共催	奈良	350 人程 度	(高橋淑子) 生物の体づくりを楽しむため の 好奇心 (シンポジウムオーガナイザ ー)
平成 24 年 1 月 27 日	第 1 回国内公開シンポ ジウム-動く細胞と場を 読む- 新学術領域「動 く細胞と場のクロストーク による秩序の生成」主催	名古屋大学 医学部	300 人程 度	(高橋淑子) 発生における管組織の形 成: 伸展と上皮の協調メカニズ ム
平成 24 年 5 月 29 日～ 31 日	第 45 回日本発生物学 会・第 64 回日本細胞生 物学会合同大会	神戸国際会 議場	1200 人程 度	(高橋淑子) 大会主催

平成 24 年 5 月 28 日～ 31 日	第 45 回日本発生生物学 会・第 64 回日本細胞生 物学会合同大会 (オーガナイザー:榎本 和生・武田洋幸)	神戸国際会 議場	300 人程 度	「若手ジョイントワークショッ プ」 (主な講演者: 大澤静江(神戸大医))
平成 24 年 5 月 31 日	第 45 回日本発生生物学 会・第 64 回日本細胞生 物学会合同大会ワークシ ョップ(オーガナイザー: 荻野 肇、和田 洋、布 施直之、高田慎治)	神戸国際会 議場	300 人程 度	Evolution / Diversity / Early Development / Morphogen (主な講演者: 若松義雄(東北大医))
平成 24 年 11 月 2 日	招待セミナー INSTITUT DE LA VISION Centre de Recherche	Paris, France	100 人程 度	Neuro-vascular interactions during neural crest development.
平成 24 年 7 月 22 日	「最先端科学の体験型 学習講座」 ELCAS : Experienced-based Learning Course for Advanced Science	京都大学	50 人程度	「卵から体が作られるとき:細 胞が見せるドラマ」
平成 24 年 10 月 21 日	第 7 回女子中高生のた めの関西科学塾(共 催:神戸大学、大阪大 学、奈良女子大学、京 都大学)	京都大学	20 人程度	動物の発生
平成 24 年 12 月 11 日	第 35 回日本分子生物 学会年会ワークショップ (オーガナイザー:荻 野 肇、嶋 雄一)	福岡国際会 議場	300 人程 度	分化・再生からゲノム進化ま で—その多様なメカニズム (主な講演者: 黒岩麻里(北大理))
平成 24 年 12 月 17 日	第 2 回出前授業 (公益 財団法人千里ライフサ イエンス振興財団)	大阪府立園 芸高校 (池田市)	300 人程 度	「動物の発生にみる遺伝子 と細胞のドラマ」
平成 25 年 6 月 9 日	第 8 回女子中高生のた めの関西科学塾	京都大学	100 人	「卵から体ができあがるしく み」について講演
平成 25 年 7 月 11 日	特別セミナー	University of Virginia, Charlottes ville, VA, USA	30 人	Cell Migration and Morphogenesis During Vertebrate Development.
平成 25 年 7 月 12 日	招待セミナー	SCIENCE Magazine, AAAS, Washington D. C., USA	15 人	Perspectives in developmental biology and Japanese science policy.
平成 25 年 8 月 4 日	オープンキャンパス	長浜バイオ 大学	517 人	(荻野 肇)発生と細胞リプロ グラミング研究の関係につ いて一般市民に紹介。

平成 25 年 8 月 19 日	平成 25 年度 SSH キャリア企画「理系」で広がるキャリアパス～輝く理系女性たち～	埼玉県立浦和第一女子高等学校	100 人	「夢と刺激を追い求めて～研究者として生きること～」について講演
平成 25 年 10 月 13 日	京都大学理学部九州講演会-ノーベル賞の源へ-	福岡市民会館	200 人	「動物のかたちづくり～細胞の不思議～」について講演
平成 25 年 10 月 19 日	第 33 回 バイオプロダクト・セミナー	コクヨホール(東京都)	150 人	招待講演
平成 25 年 10 月 23 日	第 221 回 発生研セミナー	熊本大学発生医学研究所(熊本市)	50 人	「器官発生を支える組織間の連携プレー」について講演
平成 25 年 10 月 24 日	招待講義	産業医科大学大学院(北九州市)	20 人	「発生における神経堤細胞」について講演
平成 25 年 11 月 22 日	招待講演	Pasteur Institute, Paris, France	50 人	Morphogenesis of neural crest cells: from single cell behavior to tissue shape.
平成 25 年 11 月 23 日	淡海生涯カレッジ	長浜バイオ大学	30 人	(荻野 肇)細胞プログラミングの概念について一般市民に解説。
平成 25 年 11 月 25 日	招待講演	German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany	30 人	Morphogenesis in development: cell communications and tubulogenesis.
平成 25 年 11 月 26 日	招待講演	Institute of Molecular Biology (IMB), Mainz, Germany	30 人	Morphogenesis in development: cell communications and tubulogenesis.
平成 26 年 1 月 22 日	招待セミナー	名古屋大学大学院医学研究科	20 人	上皮を支えるストローマ: ついに捉えたストローマの実体
平成 26 年 2 月 10 日	第 4 回 宮崎メディカルアカデミー	宮崎大学医学部(宮崎市)	30 人	器官発生と細胞のふるまいについて講演
平成 26 年 3 月 1 日～3 日	NBRP ネットアイツメガエル・平成 25 年度技術講習会	広島大学	20 人	(荻野 肇) ネットアイツメガエルを用いたトランスジェニック技術の実演指導。
平成 26 年 3 月 23 日	第 3 回 科学の甲子園全国大会 特別シンポジウム「描け! カガクの未来予想図」	兵庫県立総合体育館	500 人	パネリストとして

平成 26 年 6 月 19 日	高校出前授業	京都文教高校	40 人	(荻野 肇)発生と細胞リプログラミング研究の関係について高校生に紹介。
平成 26 年 7 月 25 日	オープンキャンパス	長浜バイオ大学	300 人	(荻野 肇)発生と細胞リプログラミング研究の関係について一般市民に紹介。
平成 26 年 8 月 24 日	オープンキャンパス	長浜バイオ大学	200 人	(荻野 肇)発生と細胞リプログラミング研究の関係について一般市民に紹介。
平成 26 年 11 月 26 日	第 37 回日本分子生物学会年会ワークショップ (オーガナイザー:入江直樹、荻野 肇)	パシフィコ横浜	300 人程度	生態進化発生学 (Eco-Evo-Devo)とは言うけども (主な講演者:大島 一正 (京都府大))
平成 26 年 1 月 28 日～29 日	2nd International Symposium of Neurovascular Wiring	関西セミナーハウス、京都	100 人	領域代表(高橋淑子)として主催。海外研究者招へい。
平成 26 年 3 月 1 日～3 日	NBRP ネットイツメガエル・平成 25 年度技術講習会	広島大学	20 人	(荻野 肇)ネットイツメガエルを用いたトランスジェニック技術の実演指導。

§ 6 最後に

初期発生過程におけるNC細胞の細胞分化制御機構に関して、大きな成果が得られたことの意義は大きい。特に、胚内をダイナミックに移動するNC細胞を安定的に遺伝子操作する技術は、これまで困難であったNC細胞の移動と分化機構の研究に新たな道を開いた。また、繊維芽細胞からNC細胞を人工誘導する技術の確立に成功し、そこでは複数の転写因子の利用で十分であることが明らかになるなど、iPS細胞の操作技術を取り入れたことにより、NC細胞研究に新しい時代をもたらしたといえる。将来的には、NC細胞を効率的に作製し、その幹細胞性を詳細に解析することが可能となると共に、そこからさまざまな末梢神経系組織を誘導・移植することで、NC細胞性の疾患治療法開発に向けた道筋が開けると期待される。生体内における細胞リプログラミング技術の確立にあたり、エピジェネティック因子の理解は欠かせない。本研究により示されたヒストンH3の脱メチル化酵素による細胞分化促進効果の発見は、iPS細胞からの分化誘導法や生体内分化リプログラミング法の開発を支える基盤と位置づけられる。ハーバード大のMelton博士の報告にもあるように、生体内における細胞リプログラミング法の開発には、本来の発生過程を模したステップを辿る方法が最も効率がよいことが裏付けられた。本CREST研究により、正常な発生機構や細胞分化過程の理解が、iPS細胞を用いた再生医療の重要な基盤であるということを提示できた。

本CREST研究は、4つの研究グループにより構成されており、それぞれ独自に開拓したモデル系を駆使しながらも、チームとして同じ目的に向かって基礎研究を進めた。さまざまなモデル動物の利点を最大限活かすことにより、単グループでは成し遂げられなかった共同研究を推進できた意義は高い。これらのチーム研究から見てきたことは、研究推進におけるアイデアやアプローチの多様性の重要さであり、今後もこれらの多様性をさらに発展させて、独創性の高い研究に取り組みたいと思っている。