

**戦略的創造研究推進事業
- C R E S Tプログラム -**

研究領域「生物の発生・分化・再生」

研究領域中間評価用資料

平成17年3月16日

1．戦略目標

「技術革新による活力に満ちた高齢化社会の実現」

21世紀は、世界各国で高齢化が進み、特に我が国においては世界に例を見ない速度で高齢化社会を迎えることが予測されている。このような状況はかつて経験したことがないものであり、高齢化社会にどのように対応していくかという問題は、人類の直面する大きな課題である。このような中、大胆な技術革新に取り組むことにより、21世紀に向け、豊かで活力のある高齢化社会を実現することが大変重要である。

このためには、高齢化社会に対応し個人の特徴に応じた革新的医療を実現することを目指して、オーダーメイド医療、再生医療等の実現に不可欠な発生・分化・再生のメカニズムを解明することや、豊かで健康な食生活と安心して暮らせる生活環境の実現を目指して、植物の持つ多様な機能を解明し、その機能を制御・利用すること等が必要である。

従って、戦略目標を、豊かで活力のある高齢化社会の構築を目指す「技術革新による活力に満ちた高齢化社会の実現」とする。

2．研究領域

「生物の発生・分化・再生」(平成12年度発足)

(領域の概要)

生物の発生・分化の過程を通して分子・細胞・器官等さまざまなレベルで見られる分子機構、生物の巨視的な姿、形を形成を支配する法則、及び失われた組織や細胞の復元・再生過程にみられる生物自身が示す調整性やその分子生物学的メカニズムに関する研究、さらには器官形成の研究等を対象とする。

- ・ 発生・分化・再生過程における形質発現プログラムの解析
- ・ 細胞の個性と多様性の分子機構の解明
- ・ 幹細胞の増殖・分化に関わるプロセスの解析
- ・ 器官形成・組織形成やそのメカニズムの解明 等

遺伝学・分子細胞生物学・遺伝子工学等のさまざまなアプローチを駆使して研究を進める。

3．研究総括

堀田 凱樹 (情報・システム研究機構 機構長)

4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	終了時 所属・役職	研究課題	予定研究費(全期間)
平成 12年度	上村 匡	京都大学大学院 教授	単一細胞レベルのパターン形成： 細胞極性の制御機構の解明	(百万円) 430
	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部 教授	幹細胞システムに基づく中枢神経系の発生・再生研究	472
	岡本 仁	理化学研究所 グループディレクター	Genetic dissection による神経回路網 形成機構の解析	430
	小林 悟	岡崎統合リイサイエンスセンター 教授	生殖細胞形成機構の解明とその哺乳動物への応用	480
	竹縄 忠臣	東京大学医科学研究所 教授	器官形成における細胞遊走の役割及び そのシグナリングと再生への応用	450
	濱田 博司	大阪大学大学院教授	形態の非対称性が生じる機構	475
	松本 邦弘	名古屋大学大学院 教授	発生における器官・形態形成と細胞分化の分子機構	450
平成 13年度	門脇 孝	東京大学大学院 教授	脂肪細胞の分化・形質転換とその制御	430
	坂野 仁	東京大学大学院 教授	嗅覚系における神経回路形成と再生の分子機構	225
	佐藤 矩行	京都大学大学院 教授	特異的・新規発生遺伝子の機能の網羅的解析	430
	野田昌晴	基礎生物学研究所 教授	網膜内領域特異化と視神経の発生・再生機構	430
平成 14年度	中山 敬一	九州大学生体防御医学研究所 教授	細胞周期の再活性化による再生能力の賦活化	514
	広海 健	国立遺伝学研究所 教授	細胞内パターンニングによる組織構築	450
	松崎 文雄	理化学研究所 グループディレクター	脳構築の遺伝的プログラム	408
			総研究費	6,074

5. 研究総括のねらい

「生物の発生・分化・再生」の研究分野は、現在の生命科学においてもっとも急速な進歩を遂げつつあると言っても過言ではない。とくに分子生物学の技術が高等動物にも応用されるようになり、遺伝子機能の細胞生物学的研究が個体レベルで詳細に行われるようになった過去10年は、基礎的な研究の延長上に医療・診断・創薬など人類の福祉への応用の可能性が現実のものとなりつつある。また数年前に完了したヒトゲノム完全解読の完了、それに前後して進んだ線虫・ショウジョウバエ・ホヤ・マウス・ゼブラフィッシュやメダカなどのモデル実験生物のゲノム解読により、これまでは不可能だった網羅的な研究も行われるようになった。このような背景のもとにスタートした当研究領域では、予想されたようにきわめてレベルの高い応募が多数寄せられた。その中を見ると、(1) 近未来に臨床応用や創薬に貢献し得るような臨床医学に密着した問題意識から出発したテーマ、(2) 再生医療などの重要な問題に迫るために必要な基礎的研究、(3) モデル実験生物を用いた発生生物学の最先端に迫る研究課題、などが多数あった。これらの分類は必ずしも固定したものではなく、モデル生物の研究ではあるが、その先にはヒトへの応用の可能性がみられる物も多い。実際、この分野は基礎研究と応用研究の間が極めて近いと言える。したがって、「発生・分化・再生」というキーワードを掲げて本領域を構成することは、大学等の研究機関では医学部・薬学部・理学部などの壁で交流が必ずしも十分でない研究者の相互批判と相互学習の機会を与えることともなり、領域の直接的な学術的および科学技術開発的な成果以上の無形の効果も期待できる。

6. 選考方針

研究テーマの採用にあたっては第一に研究代表者の提案の新しさ、研究代表者のこれまでの業績から予想されるフィージビリティの高さ、今後10年程度を目途に考えたときの社会貢献の可能性、などを中心に選考を行った。社会貢献には医療や創薬への応用と共にこの研究領域の大きな発展に結びつく可能性も考慮に入れた。また上記の基礎から応用までの大まかな分類から見て採用テーマがあまり偏らないように配慮した。これは、基礎から応用までの研究者がこのグループに参加して討論することが双方のためにも重要であると考えたからである。第一次選考は課題提案の内容を一課題につき3人のアドバイザーに事前に調査採点しておいていただき、また研究総括は全課題を調べて、アドバイザー会議で一つ一つの課題に関して合議を行い、その結果を踏まえて面接可能な数まで絞り込みを行った。次のアドバイザー会議で面接(課題に関する発表および質疑応答)を行い、予算の範囲で採択可能な数へ絞り込んだ。あくまでも研究提案の質の高さとフィージビリティを中心に選考を行ったが、最終決定の段階では他の研究費や研究環境に関する議論が行われた場合もある。3回の公募を通して、最終採択可能数の2 - 3倍の提案は極めて優秀なもので、採択可否の分けめの規準を明確に示すことは難しく、苦渋の選択であった。この様なレベルが高く、優秀な若手研究者が集まっている分野であるのに、この程度の少数の採択しかできなかったことは残念なことである。

7. 領域アドバイザー

領域アドバイザー名	所属	役職	任期
岡田 益吉	国際高等研究所	副所長	平成 12 年 4 月～平成 20 年 3 月
帯刀 益夫	東北大学加齢医学研究所	所長	平成 12 年 4 月～平成 20 年 3 月
須田 年生	慶應義塾大学医学部	教授	平成 12 年 4 月～平成 20 年 3 月
竹市 雅俊	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター教授	センター長	平成 12 年 4 月～平成 20 年 3 月
長濱 嘉孝	自然科学研究機構基礎生物学研究所	教授	平成 12 年 4 月～平成 20 年 3 月
藤澤 肇	名古屋大学大学院理学研究科	客員教授	平成 12 年 4 月～平成 20 年 3 月
佐藤 矩行	京都大学大学院理学研究科	教授	平成 12 年 4 月～平成 13 年 3 月
矢崎 義雄	国立国際医療センター	総長	平成 13 年 4 月～平成 16 年 3 月

領域アドバイザーとしては、発生遺伝学、免疫発生生物学、神経発生生物学、生殖生物学、細胞生物学、基礎医学、臨床医学などの分野で既に高い業績をあげていて、研究者サークルでの評価も高い方々をお願いした。多くのアドバイザーは現役の研究者であり、本来なら自分が応募したいという方々であるが、この領域の将来のために重要な役割であることをご理解いただいております。

8. 研究領域の運営

研究総括の方針は、レベルの高い研究代表者を選抜し、この領域の趣旨を浴後理解いただくことに努めた。採用決定者とアドバイザーに再度集まっていただき「懇談会」を行い、研究の進め方についてさらに具体的な提案を發表いただき、研究代表者間でも相互討論をしてもらい、アドバイザーからも積極的な提案を行った。それをもとに研究計画の修正を行ってもらい、それにより研究の方向性を確定した。その後は基本的には代表研究者におまかせして自由にしていた。毎年度公開シンポジウムを開催し、必要に応じて外国人研究者の招待も行った。口頭発表の他に多数のポスターセッションを行い、各研究代表者が組織した共同研究者やポストドクの活動状況が明確になるようにした。また、メジャーなジャーナルに論文が出るような成果が上がったときは、積極的にプレスリリースを行い、広報に努めた。予算の一部を本部に留置き、また追加予算などの資源配分にあたっては、各研究代表者からの要求を加味しながら、研究成果の進捗の優れた研究者に配慮を行った。CREST の趣旨を踏まえて、研究助成はあくまでも研究代表者の研究計画の遂行のためであり、研究協力者やポストドクはそのためである旨を徹底するように努めた。その趣旨が明らかでないと総括が判断した場合には事情をうかがい、是正を求めたこともある。

9. 研究の経過

すべての研究代表者は研究計画を着実に遂行しており、多くのめざましい成果が一流の学術雑誌に報告されている。それらの一部を下記に記す。

(1) 臨床医学に密着した問題意識から出発したテーマに関する研究成果

生活習慣病の一つである肥満において、脂肪細胞が自分自身の分化を制御するホルモン分泌を行うことが明らかになってきたが、門脇チームはそのホルモンであるアディポネクチンの特異的受容体を発見した。この発見は肥満のコントロールに脂肪細胞分化関連物質が利用できる可能性を示したもので、極めて重要である。この受容体などはゲノム創薬の対象としても注目され、実際門脇らはリガンドとなる植物ペプチドの同定にも成功している。これらの発見は世界的な注目度もきわめて高い。

かつては神経系の細胞が再生することはないと考えられていたが、岡野チームは神経幹細胞特異的な分子マーカーを駆使して、ヒトの脳内の神経幹細胞の存在の証明に成功し、その未分化状態・多分化状態の維持の分子機構を明らかにした。また胚幹細胞の神経分化誘導に成功し、また特定の神経細胞を分離精製する技術を確立した。これにより、幹細胞から誘導分化させた神経細胞などを変性疾患などの補充療法に応用する道が開けつつある。実際岡野チームは学習能力低下モデルマウスの海馬に胚幹細胞から分化させたニューロンを移植して、学習能力回復を実現している。

最終年度に採用された松崎チームも神経幹細胞の分化に関する遺伝子機構の研究をショウジョウバエとマウスを用いてユニークに展開している。その結果、マウスの脳神経細胞の分化の過程がショウジョウバエの神経系譜の発生と極めて相同なものであることを示している。この成果は、近年発見されるヒト遺伝性疾患などの原因遺伝子の多くがショウジョウバエにホモログがある事とも関連して、ショウジョウバエの遺伝発生学的研究とヒトの発生分化再生との関連が極めて近いこと、したがってショウジョウバエ研究の成果がヒトの医療へと応用される事を示している。

(2) 再生医療などの重要な問題に迫るために必要な基礎的研究

鼻腔の嗅上皮の嗅覚受容細胞はゲノムに 1000 個ほどある受容体遺伝子のうちから個々に異なった一つの遺伝子を発現すること、上皮に散在する同じ受容体遺伝子発現細胞は脳内の一つの嗅球に収斂してシナップスする事が知られている(2004 年度ノベル医学生理学賞)。坂野チームはその 2 つの神経機構に関する分子機序を明らかにした。この成果は感覚系に関する治療や再生医学に役立つと期待されるが、それだけではなく神経細胞分化・神経回路形成の理解を大きく進めたものとして、世界的な注目が集まっている。

神経回路網形成の解析モデルとしてもう一つ重要な実験系は網膜から脳への投射神経回路である。野田チームはニワトリを用いてこの発生分化機構を分子生物学的に詳細に明らかにした。また神経切断時に局所で発現する再生関連遺伝子の網羅的解析を行った。これらの知見は将来の神経再生医療を正確な神経回路の再構築にまで進めるために重要なものである。

分化細胞の再生を促すためには停止している細胞分裂周期を再開させる必要がある。中山チームは多くの分化細胞が細胞分裂に入ることを阻止しているブレーキの機構を明かにした。むしろ細胞分裂周期の調節が破綻することはガンの分子機構としても重

要であるが、そのコントロールをいかに行うかは再生医療の大きなテーマであり、その成果が将来役立つことが期待できる。

小林チームはこれまでに既に詳細を明らかにしたショウジョウバエ生殖細胞の分化機構の知見を、マウス生殖細胞と比較解析することにより、その共通性を明らかにした。この成果は、生物学の知見としても重要であるが、将来、生殖医療への応用の道筋が示された点が重要である。

生物のからだの左右非対称性に関する研究から、濱田チームはその分子メカニズムの研究を進め、前後軸の形成との関連を明らかにした。また非対称形成の分子機構として数理モデルによる解析を試みた。この研究成果はボディプランの遺伝子機構の基礎的理解に重要であると共に、奇形など発生異常に関する疾病の原因の理解に貢献するものである。

細胞の遊走運動は創傷治癒、ガン転移、免疫細胞のホーミングなどに重要で、再生医療などの研究の基礎知識として欠かすことができない。竹縄チームは細胞運動に関与する多数の分子を発見し、それらを欠くノックアウトマウスの解析から、筋肉再生・血管内皮細胞の発生再生。ガン浸潤などの過程での働きを明らかにした。これらの知見は発生再生医学への応用に大きな影響を与えるし、将来は創薬のターゲットとしても重要なものとなるであろう。

(3) モデル実験生物を用いた発生生物学の最先端に迫る研究課題

細胞を再生させてその機能を発揮させるために重要なのは細胞の極性を正しく再構成することである。上村チームの業績は細胞極性の発現に重要な細胞骨格のリモデリングに関与する酵素の発見、細胞極性に重要なカドヘリンの役割などを明らかにした。本研究は遺伝子解析が高度にすすめられているショウジョウバエの成果をヒトなど高等生物の研究につなぐ点に大きな意義がある

一方、岡本チームは脊椎動物モデルとして遺伝学・分子生物学の最先端技術を応用できるゼブラフィッシュを用い、神経系やからだの体制に異常をおこす突然変異体の網羅的な探索を開始した。その結果、各脳神経の軸索走行の段階において働く遺伝子機構、心臓や臓器の位置異常を来す突然変異体の同定に成功した。遺伝性疾患のモデルとしてはマウスが多用されるが、初期発生の各段階を正確に可視化して継時観測でき、遺伝子技術を能率よく応用できるゼブラフィッシュを発生分化再生および再生医学の基礎研究に用いる事が示され、その遺伝子解析と突然変異体単離技術が開発された。

無脊椎動物と脊椎動物の進化分岐点に近いホヤは卵割の始めから成体までの細胞分裂パターンと細胞運命が完璧に理解されている発生学の古典的モデル生物であるが、遺伝学応用は困難であった。それをゲノム時代に新たな視点からとりあげて大きな成果をあげたのが佐藤チームである。佐藤チームは日本を主力とする国際協力でゲノムの完全解明を完了した。細胞分化を細胞系譜との関連で精密に解析できるばかりでなく、進化の過程で脊椎と無脊椎動物の分岐過程でどのようなゲノム変化があったかも明らかにされた。これらの知見はすぐに医療応用に結びつくものではないが、生物の発生分化再生と進化の関連を明らかにする重要な貢献である。

MAPキナーゼカスケードを中心とする細胞内シグナル伝達系は発生分化再生のすべての過程での細胞機能の調整に重要である。松本チームは、線虫・ショウジョウバエ・アフリカツメガエル・マウスなど多数のモデル実験生物を用いて解析し、生物系に広く共通する分子メカニズムを明らかにし、組織・細胞種ごとの違いを明らかにした。この知見は基礎生物学的に重要であり、また発生再生医学の基礎知識として役立つものである。

また創薬の対象としてもこのシグナル伝達系は注目されている。

組織や器官の再生過程では単に分化細胞が増殖すればよいのではなく、再生した細胞がお互いの関係を正しく認識して再配置しなければならない。その構築が行なわれるためのシグナルは細胞から分泌される分子である場合もあるが、細胞内で特定の区画に配置されて外部に位置情報を示すものも多いことが近年明らかになってきた。広海チームはショウジョウバエ遺伝子技術を駆使して、この新しい問題に迫ろうとしている。既に、この細胞内区画による分子分布が神経軸索走行路の決定に重要な役割を果たしていることを示している。この種の研究は細胞内外で拡散性のシグナルに関する研究は世界的に行われているのに比べて、まだユニークなものであるが、発生分化再生の様々な段階での重要性が示されると期待される。

10．総合所見

領域の設計にあたって示された戦略目標を現実化するためには、医療・診断・創薬などへの技術革新が必要である。そのためには医療の現場からのニーズを踏まえると共に、発生分化再生の技術革新を行い、かつ医療応用に不可欠な基礎的研究をバランスよく配置する必要がある。またこの基礎から応用までの様々な研究者の間の研究交流の場を作り出すことも重要である。さらに CREST の構成はこの分野全体の底上げの力をも持つべきであり、課題の選択・協力研究者やポストドクの配置、シンポジウムおよびポスターセッションの重視、広報など、この方針に基づいてできるだけ工夫をした。きわめて優れた応募が多数あったので、基本的には優れた提案でフィージビリティの高いものを選択することとし、最終段階で若干の分野バランスを考えることで採択課題を決定した。現在ふりかえてみても、すべての研究代表者が当初の期待以上の成果をあげていると言っても過言ではなく、課題選択は正しかったと考えている。問題があるとすれば、予算の制限でその他にもあった良い提案を採用できなかったことで、これは大変に残念なことであった。この領域の研究者人口、レベルの高さを考えると、この1.5倍程度の採用ができれば研究者間の相互作用もさらに活性化されたと思う。

研究課題は採択後に研究代表者らをも交えてさらに詳しい討論を行い、より適切なものにしていただいた。その後は「良い研究を選んで自由に研究させる」という方針でのぞんだ。総括が兼務であるために、頻繁に研究代表者の研究現場を視察するということはできなかったが、実際には多くの研究代表者らとは学会や研究会など他の場である機会も多く、研究の進行状況の概要は総括のもとで十分に把握できていたと思う。予算の執行も問題が感じられたごくまれな例で注文をつけた場合もないわけではないが、概ね研究代表者の希望に即して行った。本部留置きや追加配分に関しては研究の進捗度を見ながら年度途中で生じたあたらしい必要をできるだけ満たすように配慮した。これらの運営の各段階では領域アドバイザーのご意見をうかがって参考とした。アドバイザーには研究最前線の研究者をお願いしたにも関わらず、課題選考・シンポジウムや懇談会などの発表・評価会議などに集まっていただき適切なご助言をいただけた。心から感謝している。

まだ中間評価の段階であるが、評価は常に難しい問題である。医療応用に近いものであっても現実の応用がこの研究年度内に実現するわけではない。一方、基礎研究と応用研究が時に急接近することもあるというのがこの分野の特徴である。またこの研究で生れた成果が論文等に結実することが予算年度内には間に合わない可能性もある。この様な事まで踏まえた建設的な評価を行う事は容易なことではない。領域アドバイザーの助言を受けながら行っている年度毎および中間・終了評価が適切であったと言われるよう

に最大限の努力をした。

領域評価用資料 添付資料（CRESTタイプ）
研究領域「生物の発生・分化・再生」

1. 応募件数・採択件数

採択年度	応募件数	面接件数	採択件数
平成12年度	116	12	7
平成13年度	74	11	4
平成14年度	55	12	3
採択数 計			14

2. 主要業績

2-1 外部発表及び特許出願

研究領域「生物の発生・分化・再生」外部発表及び特許出願数（H13～H16.12）
（研究代表者毎）

		論文発表		口頭・ポスター発表		総説		外部発表	特許出願	
		国内	海外	国内	海外	国内	海外	合計	国内	PCT
H12年度	上村	0	28	103	22	19	0	172	4	3
	岡野	0	99	224	47	25	11	406	11	6
	岡本	0	18	95	24	11	1	149	1	1
	小林	0	19	50	16	18	0	103	1	0
	竹縄	0	48	36	12	0	5	101	3	1
	濱田	0	19	9	11	0	0	39	3	0
	松本	0	44	37	1	0	2	84	4	1
H13年度	門脇	0	76	53	28	0	0	157	7	3
	坂野	0	8	32	5	0	0	45	1	1
	佐藤	0	14	9	1	3	2	29	4	0
	野田	0	18	44	5	9	0	76	1	1
H14年度	中山	0	23	44	12	0	0	79	0	0
	広海	0	11	33	16	0	0	60	0	0
	松崎	0	18	34	3	6	0	61	0	0
領域合計		0	443	803	203	91	21	1561	40	17

- * 年度実施報告書に記載された外部発表数
- * 各チームとも、採択年度分については採択後の期間が短いことを考慮し、カウントからはずした。（次年度より カウントした。）

研究領域「生物の発生・分化・再生」外部発表及び特許出願数（H13～H16.12）
（年度毎）

	論文発表		口頭・ポスター発表		総説		特許出願	
	国内	海外	国内	海外	海外	国内	国内	PCT
H12	0	(50)	(50)	(12)	(10)	0	1	0
H13	0	78	126	9	6	0	18	5
H14	0	125	158	63	18	11	20	7
H15	0	188	409	74	62	10	1	5
H16	0	52	110	65	7	0	0	0
領域合計	0	443	803	203	91	21	40	17

- * 各チームとも、採択年度分については採択後の期間が短いことを考慮し、カウントからはずした。（次年度より カウントした。）

2-2 代表的な論文

平成 12 年度採択課題

研究課題名： 単一細胞レベルのパターン形成：細胞極性の制御機構
研究代表者： 上村 匡（京都大学大学院生命科学研究科）

Niwa, R., Nagata-Ohashi, K., Takeichi, M., Mizuno, K. and Uemura, T.; Control of actin reorganization by Slingshot, a novel family of phosphatases that dephosphorylate ADF/cofilin. *Cell*, 108: 233-246 (2002).

刺激に応答して起きるアクチン細胞骨格のリモデリングにおいて、重要な役割を果たす新しい酵素ファミリーを発見しその基質を同定した。この成果はアクチン系制御の破たん連鎖するヒト遺伝病の研究に、新しい攻め口を与えた。

Shima, Y., Kengaku, M., Hirano, T., Takeichi, M. and Uemura, T.; Control of dendritic maintenance and growth by a mammalian 7-pass transmembrane cadherin, Celsr2. *Developmental Cell*, 7: 205-216 (2004).

研究者自身がショウジョウバエを用いて発見した 7 回膜貫通型カドヘリンの機能解析を発展させ、ほ乳類ニューロンの樹状突起伸長とその維持において重要な役割を果たすことを初めて明らかにした。

Sugimura, K., Satoh, D., Estes, P., Crews, S. and Uemura, T.; Development of morphological diversity of dendrites in *Drosophila* by the BTB-zinc finger protein Abrupt. *Neuron*, 43: 809-822 (2004).

樹状突起のパターンはニューロンが遂行する情報処理・演算に影響する。従って神経回路の正しい機能発現には、個々のニューロンが特定の樹状突起パターンを発達させることが重要である。樹状突起パターンの多様性で解析する系を立ち上げ、多様性をコントロールする転写調節因子を発見した。

研究課題名： 幹細胞システムを用いた中枢神経系の再生医学
研究代表者： 岡野栄之（慶應義塾大学医学部）

Okabe, M., Imai, T., Kurusu, M., Hiromi, Y. and Okano, H.; Translational repression determines a neuronal potential in *Drosophila* asymmetric cell division. *Nature* 411, 94-98 (2001)

ショウジョウバエ神経系前駆細胞の非対称性分裂によって生ずる異なる細胞運命の決定は、一方の細胞系譜で起こる「翻訳抑制」が必要であることを明らかにした。RNA 結合蛋白質 Musashi が担う tramtrack69 mRNA の翻訳抑制は、娘細胞に神経細胞を生み出す潜在能力を獲得させている。

Sakakibara, S., Nakamura, Y., Yoshida, T., Shibata, S., Koike, M., Takano, H., Ueda, S., Uchiyama, Y., Noda, T. and Okano, H.; RNA-binding protein Musashi family: roles for CNS stem cells and a subpopulation of ependymal cells revealed by targeted disruption and antisense ablation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 15194-15199 (2002)

神経幹細胞に強く発現する哺乳類 Musashi1(Msi1)遺伝子欠損マウスを作成したところ、閉塞性の先天性水頭症により生後数週齢で死亡した。このマウスのニューロスフェアで Msi2 の発現を抑制すると、幹細胞活性が有意に抑制されたため、Msi1 と Msi2

の協調的な働きが幹細胞で重要なことが分かった。

Matsuzaki, Y., Kinjo, K., Mulligan, RC. and Okano, H. ; Unexpectedly efficient homing capacity of purified murine hematopoietic stem cells. *Immunity* 20: 87-93 (2004)

マウス骨髄より分離した c-Kit 陽性、Lin 陰性、Sca-1 陽性、CD34 陰性かつ Tip-SP という表現型を持つ単一の細胞を致死量放射線照射マウスに移植することにより、ほぼ全例でレシピエントに生着し長期的に全血球系が再構築できることを示した。

研究課題名： Genetic Dissection による神経回路網形成機構の解析

研究代表者： 岡本 仁 (理化学研究所 脳科学総合研究センター)

Kawakami, A., Nojima, Y., Toyoda, A., Ishida-Takahoko, M., Satoh, M., Tanaka, H., Wada, H., Masai, I., Teasaki, H., Takeda, H. and Okamoto, H. ; The Zebrafish *You/Scube2* Attenuates the Long-Range Influence of Dorsal Bmps in the Developing Spinal Cord . Final revision submitted to *Current Biology*

神経系の背側から分泌されるBMPファミリーの分子は、長距離に作用して、腹側のSonic Hedgehogの作用と拮抗することを示し、さらに正常胚では、これまで機能不明であった分子Scube2が背側に発現し、BMPへの腹側への効果の波及を防いでいることを発見し、神経系の背側と腹側の分化メカニズムの新しいモデルを提唱した。

Aizawa, H., Isaac H. Bianco, Hamaoka, T., Miyashita, T., Uemura, O., Miguel L. Concha, Claire Russell, Stephen W. Wilson and Okamoto, H. ; A novel feature of CNS circuitry by which left-right information from the forebrain is laterotopically represented along the dorso-ventral axis of a midbrain target nucleus, *Current Biology* (in press)

辺縁系において終脳と中脳をつなげる中継核として機能する手綱核、情動、依存、報酬等に深く関係していると考えられる。我々は、左の手綱核は大部分が脚間核の背側に、右の手綱核からは大部分が脚間核の腹側に投射することを発見した。発生途上で、左の手綱核付近で一過性にTGF- β シグナルの活性化がおこるが、about faceなど内蔵逆位がおこる突然変異では、右で活性化がおこり、手綱核から脚間核への投射様式も左右が逆転することが明らかになった。この結果は、脳の高次機能と脳の機能的左右差を関連づけるための糸口になるのではないかと考えられる。

Ando, H., Furuta, T., Tsien, R. Y. and Okamoto, H. ; Photo-mediated gene activation using caged RNA/DNA in zebrafish embryos. *Nature Genetics*, 28: 317? 325 (2001).

bromo-hydroxyxoumarin (Bhc)がmRNAのリン酸基と結合し翻訳活性を阻害し、紫外線照射によって可逆的に遊離してmRNAの翻訳活性を回復させることを発見し、これに基づいて、ケージドmRNA技術を開発した (Nature Genetics誌に発表済み, 2001)。この技術を使って、発生途上の胚で任意の遺伝子を任意の場所で活性化できるようになった。

研究課題名： 生殖細胞の形成機構の解明とその哺乳動物への応用

研究代表者： 小林 悟 (自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター)

Amikura, R., Kashikawa, M., Nakamura, A. and Kobayashi, S.; Presence of

mitochondrial-type ribosomes outside mitochondria in germ plasm of *Drosophila* embryos. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98, 9133-9138 (2001).

ショウジョウバエの生殖質中において、ミトコンドリアで産生される mitochondrial rRNAs (mtrRNAs) が、ミトコンドリア外の極顆粒へ搬送されそこでミトコンドリア・リボソームを形成することを明らかにした。ミトコンドリア外に原核生物タイプのリボソームを見いだした初めての例であり、これが生殖細胞の形成に関与すると考えられる。

Tsuda, M., Sasaoka, Y., Kiso, M., Abe, K., Haraguchi, S., Kobayashi, S. and Y. Saga. ; Conserved role of nanos proteins in germ cell development. *Science* 301, 1239-1241 (2003).

ハエの生殖細胞の形成に関与する nanos 遺伝子のホモログをマウスで3種類同定した。そのうち nanos2 と nanos3 は、それぞれ雄および雌雄の始原生殖細胞で発現しており、nanos2 欠損マウスは雄特異的にまた nanos3 欠損マウスは雄、雌両方において、生殖細胞を完全に欠損することを見いだした。これらの結果は、進化的に遠く離れたハエとマウスにおいて相同な遺伝子が同様に生殖細胞の形成に関与することを示しており、生殖細胞形成の戦略が進化的に保存されていることを示唆している。(プレスリリース)

Hayashi, Y., Hayashi, M., and Kobayashi, S. ; Nanos suppresses somatic cell fate in *Drosophila* germline. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101, 10338-10342 (2004).

生殖細胞と体細胞の分化のスイッチを担う分子として、Nanos タンパク質をショウジョウバエで同定した。Nanos は生殖細胞の前駆細胞(極細胞)にのみ含まれる母性タンパク質である。Nanos タンパク質を欠いた場合、本来は生殖細胞にしか分化しないはずの極細胞が体細胞に分化することを見い出した。Nanos タンパク質は進化的に保存されており、哺乳動物も含む多くの動物で生殖細胞と体細胞分化の重要なスイッチ役となっていると考えられる。このような分子の発見は初めてである。(プレスリリース)

研究課題名： 器官形成における細胞遊走の役割及びそのシグナリングと再生への応用
研究代表者： 竹縄忠臣 (東京大学 医科学研究所)

Miki, H., Yamaguchi, H., Suetsugu, S. and Takenawa, T. ; IRSp53 is an essential intermediate in the regulation of membrane ruffling by Rac and WAVE. *Nature* 408, 732-735 (2002)

WAVE は Rac の下流で活性化され、細胞運動の駆動力発生に必要な葉状仮足を形成する。しかし、どのようにして WAVE が活性化されるか不明であった。我々は Rac と WAVE を繋ぐ因子として IRSp53 を同定した。

Suetsugu, S., Hattori, M., Miki, H., Tezuka, T., Yamamoto, T., Mikoshiba, K. and Takenawa, T. ; Sustained Activation of N-WASP through Phosphorylation is Essential for Neurite Extension. *Dev. Cell* 3, 645-658 (2002)

神経成長因子が神経突起の伸展を促すことは知られていたが、先端で成長円錐を作り、突起を伸ばす機序は不明であった。我々は神経突起伸展には N-WASP がリン酸化され、活性化しアクチン重合を引き起こすことで生じることを明らかにした。

Yamazaki, D., Suetsugu, S., Miki, H., Kataoka, Y., Nishikawa, S., Fujiwara, T., Yoshida, N. and Takenawa, T. ; WAVE2, involved in directed cell migration, is required for cardiovascular development. *Nature* 424, 452-456 (2003)

WAVE2 は血管内皮細胞の遊走に必須で、WAVE2 を欠損するマウスは複雑な血管網ができず、血管新生が起らないことを示し、WAVE2 が血管形成に必要であることを証明した。(プレスリリース)

研究課題名： 非対称な形態が生じる機構

研究代表者： 濱田博司 (大阪大学大学院生命機能研究科)

Hamada, H., Meno, C., Watanabe, D. and Saijoh, Y. ; Establishment of vertebrate left-right asymmetry. *Nature Rev. Genet.* 3: 103-113 (2002).

我々が得たマウスの遺伝学的なデータをもとに、体の左右が決定される機構をまとめた総説。このトピックで最も引用されている総説である。

Nonaka, S., Shiratori, H., Saijoh, Y. and Hamada, H. ; Determination of left-right patterning by artificial nodal flow in the mouse embryo. *Nature* 418:96-99 (2002).
人工的な水流をマウス胚へ与え、ノード流の方向を逆転させると、体の左右の決定が逆転した。このことより、ノード流の重要性が直接的に証明された。(プレスリリース)

Yamamoto, M., Saijoh, Y., Perea-Gomez, A., Shawlot, W., Behringer, RR., Ang, SL., Meno, C. and Hamada, H. ; Nodal antagonists regulate migration of the visceral endoderm along the future antero-posterior axis of the mouse embryo. *Nature* 428:387-392 (2004).

Lefty1, Cer1 と呼ばれる Nodal antagonist が非対称に発現することにより、DVE とよばれる細胞の移動方向を決定し、ひいては将来の頭・尾を決めていることが判った。(プレスリリース)

研究課題名： 発生における器官・形態形成と細胞分化の分子機構

研究代表者： 松本 邦弘 (名古屋大学大学院理学研究科)

Nishiwaki, K., Kubota, Y., Chigira, Y., Roy, S.K., Suzuki, M., Schvarzstein, M., Jigami, Y., Hisamoto, N. and Matsumoto, K. ; An NDPase links ADAM protease glycosylation with organ morphogenesis in *C. elegans*. *Nature Cell Biol.* 6, 31-37 (2004).

線虫をモデル動物とした器官形成の制御に関与する新規因子の同定と機能解析をしたもの；線虫の生殖巣形成の制御に関与する因子として MIG-17 と MIG-23 を遺伝学的に分離し、MIG-17 は ADAM ファミリーに属するメタロプロテアーゼ、MIG-23 は NDPase である。MIG-17 メタロプロテアーゼが筋肉から分泌されて生殖巣の表面に局在することにより細胞移動の方向性を制御していること、MIG-23 が MIG-17 のグリコシル化を介して器官形成に関与することを明らかにした。

Sagasti, A., Hisamoto, N., Hyodo, J., Tanaka-Hino, M., Matsumoto, K. and Bargmann, C.I. ; CaMKII UNC-43 activates the MAPKKK NSY-1 to execute a lateral signaling decision required for asymmetric olfactory neuron fates. *Cell* 105, 221-232 (2001).

線虫をモデル動物とした JNK、p38 MAP キナーゼカスケードの機能解明した報告；線虫の JNK MAP キナーゼカスケードが発生過程における運動ニューロンでの機能的なシナ

プラス局在を制御することを、p38 MAPキナーゼカスケードが神経細胞の左右非対称的運命決定を制御することを明らかにした。

Kim, D.H., Feinbaum, R., Alloing, G., Emerson, F.E., Garsin, D. A., Inoue, H., Tanaka-Hino, M., Hisamoto, N., Matsumoto, K., Tan, M-W., and Ausubel, F.M. ; A conserved p38 MAP kinase pathway in *Caenorhabditis elegans* innate immunity. *Science* 297, 623-626 (2002).

線虫の p38 MAP キナーゼカスケードが神経系での制御に加えて腸において自然免疫を制御することを明らかにした。このモデル系を用いて、ストレス応答と抗炎症・抗アレルギー薬開発への展開が可能となった。(プレスリリース)

平成 13 年度採択課題

研究課題名： 脂肪細胞の分化・形質転換とその制御
研究代表者： 門脇 孝 (東京大学大学院医学系研究科)

Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., Sugiyama, T., Miyagishi, K., Tsunoda, M., Murakami, K., Ohteki, T., Uchida, S., Waki, H., Tsuno, N.H., Shibata, Y., Terauchi, Y., Froguel, P., Tobe, K., Koyasu, S., Taira, K., Kitamura, T., Shimizu, T., Nagai, R. and Kadowaki, T. ; Molecular cloning of adiponectin / Acrp30 receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423: 762-769, (2003)

脂肪細胞形質転換の鍵分子であるアディポネクチンとの特異的結合を指標に、2 種類のアディポネクチンの受容体 (AdipoR1 と 2) を世界で初めて単離・同定することに成功した。

Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K., Eto, K., Akanuma, Y., Froguel, P., Foufelle, F., Ferre, P., Carling, D., Kimura, S., Nagai, R., Kahn, B.B. and Kadowaki, T. : Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 8: 1288-1295, (2002)

アディポネクチンは、運動によるエネルギー消費促進を媒介する AMP キナーゼを活性化してインスリン作用を亢進させることを世界で初めて明らかにした。

Oishi, Y., Manabe, I., Tobe, K., Tsushima, K., Shindo, T., Fujiu, K., Nishimura, G., Maemura, K., Yamauchi, T., Kubota, N., Suzuki, R., Kitamura, T., Akira, S., Kadowaki, T. and Nagai, R. ; Kruppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. *Cell Metabolism* 1: 27-39, (2005)

転写因子の KLF(Kruppel-like factors)5 は脂肪細胞分化誘導の初期において、PPAR γ の上流として作用する脂肪細胞分化の鍵分子であることを世界で初めて明らかにした。

研究課題名： 嗅覚系における神経回路形成と再生の分子機構
研究代表者： 坂野 仁 (東京大学大学院理学系研究科)

Serizawa, S., Miyamichi, K., Nakatani, H., Suzuki, M., Saito, M., Yoshihara, Y. and Sakano, H.: Negative feedback regulation ensures one receptor ? one olfactory neuron rule in mouse. *Science* 302, 2088-2094 (2003).

この論文は、一つの嗅神経細胞においてたった一種類の嗅覚受容体遺伝子が発現するという、one neuron ? one receptor ルールについて述べたものである。筆者らは、発現される受容体分子自身がフィードバックインヒビターとして働き、他の受容体遺伝子の新たな活性化を阻止していることを見出した。(紹介記事: *Nature* 428, 362-364, *Cell* 116, 636-637 ほか)

Serizawa, S., Miyamichi, K., and Sakano, H.: One neuron ? one receptor rule in the mouse olfactory system. *Trends in Genetics* 20, 648-653 (2004).

当研究グループの最近の成果を中心に、マウス嗅覚系の分子生物学的理解についてまとめたものである。特に嗅覚受容体遺伝子の単一発現については、このレビューが最初のものである。

Miyamichi, K., Serizawa, S., Kimura, H., and Sakano, H.: The dorsal/ventral axis of an odor map and odorant receptor gene expression in mouse olfactory epithelia. *J. Neurosci.* (in press).

マウス嗅神経細胞の軸索投射位置が、細胞が存在する嗅上皮内での位置と、上下軸方向に強い相関関係にある事を示した論文である。これ迄一般に受け入れられていた、嗅上皮が4つのゾーンに分けられる、という考え方に異議を唱えるものとして注目されている。

研究課題名: 特異的・新規発生遺伝子の機能の網羅的解析

研究代表者: 佐藤矩行 (京都大学大学院理学研究科)

Satoh, N., Satou, Y., Davidson, B. and Levine, M. ; *Ciona intestinalis* ; An emerging model for whole-genome analyses, *Trends in Genetics*, 19, 353-414 (2003).

ホヤの発生は我々ヒトを含む脊椎動物の発生と数多くの共通点を持ち、基本的には同じ遺伝子の働きに支えられていると考えられる。我々の研究グループは日米の共同研究でカタユレイボヤのゲノム解読し、また豊富な cDNA 情報を得ている。さらにさまざまな発生遺伝学的研究手法の導入を試みた。その結果、カタユレイボヤは現在、遺伝子の発現と機能をゲノムワイドに解析する良好な研究系になった。

Yamada, L., Shoguchi, E., Wada, S., Kobayashi, K., Mochizuki, Y., Satou, Y. and Satoh, N. ; Morpholino-based gene knockdown screen of novel genes with developmental function in *Ciona intestinalis*, *Development*, 130, 6485-6495 (2003).

カタユレイボヤの特異的・新規発生遺伝子約200についてモルフォリノを使ってその発生における機能を解析してみたところ、約40の遺伝子で機能阻害による形態異常が現れた。したがって、この方法で新規の発生遺伝子の機能を解析する道が拓けた。

Satou, Y., S. Imai, K. and Satoh, N. ; The ascidian *Mesp* gene specifies heart precursor cells, *Development*, 131, 2533-2541 (2004).

マウスで単離された bHLH 転写因子遺伝子の一つ *Mesp* は、筋肉分化、特に心筋の分化に関わることが示唆されているが、マウスでは2つに重複した遺伝子の機能のリダンダ

ンシーから心筋分化における機能が不明確であった。ホヤでは Mesp 遺伝子は 1 個しか存在せず、胚の予定心臓形成細胞で発現する。この遺伝子の機能をモルフォリノで阻害すると成体の心臓が形成されないことから、Mesp は脊椎動物の心臓形成に必要な最も基本的な遺伝子であることがわかった。

研究課題名： 網膜内領域特異化と視神経の発生・再生機構

研究代表者： 野田昌晴（自然科学研究機構 基礎生物学研究所）

Shintani, T., Kato, A., Yuasa-Kawada, J., Sakuta, H., Takahashi, M., Suzuki, R., Ohkawara, T., Takahashi, H. and Noda, M. ; Large-scale identification and characterization of genes with asymmetric expression patterns in the developing chick retina *Journal of Neurobiology* 59, 34-47, (2004)

発生期二ワトリ網膜において、NT 軸、DV 軸方向に勾配的あるいは領域特異的に発現する分子を網羅的にスクリーニングし、約 50 余りの分子を同定した。また、その中に両軸に対して領域特異性を有するいくつかの分子を同定した。

Takahashi, H., Shintani, T., Sakuta, H. and Noda, M. ; CBF1 controls the retinotectal topographical map along the anteroposterior axis through multiple mechanisms *Development* 130, 5203-5215, (2003)

転写調節因子 CBF1 が網膜の NT 軸方向の領域特異化においてマスター遺伝子として働くことを示した。また、CBF1 が転写調節因子として機能するだけでなく、BMP シグナル伝達へ共役する機能を有し、この機能によって DV 軸方向の投射制御にも関与していることを明らかにした。

Fujikawa, A., Shirasaka, D., Yamamoto, S., Ota, H., Yahiro, K., Fukada, M., Shintani, T., Wada, A., Aoyama, N., Hirayama, T., Fukamachi, H. and Noda, M. ; Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori* *Nature Genetics* 33, 375-381, (2003)

H. pylori 菌は世界人口の 50% が感染している胃潰瘍の病因菌である。*pylori* 菌の毒性は細胞空胞化毒素 VacA によるといわれている。VacA の宿主側受容体が、胃粘膜上皮細胞に発現するプロテインチロシンホスファターゼ ζ (Ptprz) であることを明らかにした。VacA は Ptprz に結合し、細胞内に異常な蛋白チロシンリン酸化シグナルを入れていることが判明した。(プレスリリース)

研究課題名： 細胞周期の再活性化による再生能力の賦活化

研究代表者： 中山敬一（九州大学 生体防御医学研究所）

Kamura, T., Hara, T., Matsumoto, M., Ishida, N., Okumura, F., Hatakeyama, S., Yoshida, M., Nakayama, K. and Nakayama, K.I.; Cytoplasmic ubiquitin ligase KPC regulates proteolysis of p27^{Kip1} at G1 phase. *Nature Cell Biol.* 6: 1229-35 (2004).

細胞周期ブレーキ p27 の第二のユビキチンリガーゼ (E3) を発見し、それが細胞周期への再進入時における p27 の分解に寄与していることを明らかにした。

Kamura, T., Maenaka, K., Kotoshiba, S., Matsumoto, M., Kohda, D., Conaway, RC., Conaway, JW. and Nakayama, KI.; VHL-box and SOCS-box domains determine binding specificity for Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules of ubiquitin ligases. *Genes Dev.* 18: 3055-65 (2004).

細胞周期調節に関わるユビキチンリガーゼ (E3) の主要なサブファミリーである Cullin型酵素群の中で、今まで同一と見なされていた Cul2/Rbx1 と Cul5/Rbx2 複合体について、その特異性を明らかにした。

Nakayama, K., Nagahama, H., Minamishima, YA., Miyake, S., Ishida, N., Hatakeyama, S., Kitagawa, M., Iemura, S., Natsume, T. and Nakayama, KI.; Skp2-mediated degradation of p27 regulates progression into mitosis. *Dev. Cell*, 6: 661-72 (2004).

細胞周期ブレーキ p27 とそのユビキチンリガーゼ (E3) である Skp2 の両者をノックアウトしたダブルノックアウトマウスを作製し、p27 が Skp2 の主要な基質であることを遺伝学的に証明した。

研究課題名： 細胞内パターンニングによる組織構築

研究代表者： 広海 健 (国立遺伝学研究所)

Kanai, M. I., Okabe, M. and Hiromi, Y.; seven-up controls switching of transcription factors that specify temporal identities of *Drosophila* neuroblasts. *Developmental Cell* 8, 193-202 (2005).

神経幹細胞が時間とともにその性質を遷移させるのに必要な転写因子を初めて同定した。この因子の働きにより神経幹細胞は「自己複製」的な幹細胞プログラムを変化させ、多様な神経細胞を作り出すことが可能になる。(プレスリリース、紹介記事: *Developmental Cell* 8, 133-141)

Niwa, N., Hiromi, Y. and Okabe, M.; A conserved developmental program for sensory organ formation in *Drosophila melanogaster*. *Nature Genetics* 36, 293-297 (2004).

「眼」や「耳」のような多様な感覚器官が共通の祖先から由来することを初めて示した。さらに、これまで「眼」のマスターコントロール遺伝子であると考えられていた *eyeless/Pax6* が「眼の体節」を規定するホメオティック遺伝子であることを明らかにした。(紹介記事: *BioEssays* 26, 825-8)

Yamada, T., Okabe, M., and Hiromi, Y.; EDL/MAE regulates EGF-mediated induction by antagonizing Ets transcription factor Pointed. *Development* 130, 4085-4096 (2003).

Ets 型転写因子 Pointed に結合してその働きを抑制する因子 EDL を発見した。EGF による神経細胞誘導に際し、誘導を受ける細胞においては Pointed の活性化が神経分化に必要なが、誘導を行う細胞では EDL による Pointed の抑制が誘導能の維持に重要であることを示した。

研究課題名： 脳構築の遺伝的プログラム

研究代表者： 松崎文雄 (理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター)

Fuse, N., Hisata, K., Katzen, L.A. and Matsuzaki, F., ; Heterotrimeric G proteins regulate daughter cell size asymmetry in Drosophila neuroblast divisions. Curr. Biol. 13, 947-954 (2003).

ショウジョウバエ神経幹細胞が非対称分裂によって異なる大きさの細胞の娘細胞を生じる過程は、3量体G蛋白質シグナルによって制御されていることを明らかにした。

Izumi, Y., Ohta, N., Itoh-Furuya, A., Fuse, N. and Matsuzaki, F., ; Differential functions of G protein and Baz/aPKC signaling pathways in Drosophila neuroblast asymmetric division. J. Cell Biol. 164, 729-738 (2004).

ショウジョウバエ神経幹細胞の細胞極性は2つの細胞内シグナルによって制御されている。それらは互いに協調しながらも機能を分担し、運命決定因子の局在はaPKC-Par3シグナル伝達系により、また、分裂軸の方向決定と紡錘体の非対称性は量体G蛋白質シグナルによって制御されることを明らかにした。

Kawaguchi, A., Ogawa, M., Saito, K., Matsuzaki, F., Okano, H. and Miyata, T., ; Differential expression of Pax6 and Ngn2 between pair-generated cortical neurons. J. Neurosci. Res. 78, 784-795 (2004).

マウス神経幹細胞から生まれる中間的な前駆細胞は、ショウジョウバエ同様に、相異なる2つのニューロンを生じることを示唆し、この仕組みの一般性を提起した。

3. 受賞等

平成 17 年 1 月 7 日現在

受賞者名	賞の名称	授与者名	受賞日（時期）
岡野 栄之	塚原仲晃賞	ブレインサイエンス振興財団	2001 年
岡野 栄之	ゴールドメダル賞	東京テクノフォーラム 21	2004 年 4 月
岡野 栄之	日本医師会医学賞	日本医師会	2004 年 11 月
岡野 栄之	Distinguished Scientists Award	イタリア Catania 大学	2004 年 10 月
濱田 博司	日産科学賞	日産科学振興財団	2003 年 2 月
松本 邦弘	日産科学賞	日産科学振興財団	2001 年 3 月
松本 邦弘	木原記念財団学術賞	財団法人木原記念横浜生命科学振興財団	2001 年 5 月
松本 邦弘	井上学術賞	井上科学振興財団	2004 年 2 月
門脇 孝	日本糖尿病学会ハーグドーン賞	日本糖尿病学会	2004 年 5 月
門脇 孝	第2回高峰記念三共賞	三共生命科学研究振興財団	2004 年 12 月
野田 昌晴	平成 15 年度日本ヘリコバクター学会最優秀賞	日本ヘリコバクター学会	2003 年 6 月

4. シンポジウム等

平成17年1月7日現在

シンポジウム名	日時	場所	入場者数	特記事項
第1回研究領域総合討論会	H13.5.22	JST 東京展示館	非公開 (総括・アドバイザー・*研究代表者・JST関係者)	*H12 年度採択研究代表者
第2回研究領域総合討論会	H14.5.31	京大会館	非公開 (総括・アドバイザー・*研究代表者・JST関係者)	*H13 年度採択研究代表者
研究領域「生物の発生・分化・再生」第1回公開シンポジウム	H14.5.25	品川コクヨホール	300 名	講演 7 題 ポスター発表 37 題
研究領域「生物の発生・分化・再生」第2回公開国際シンポジウム	H15.5.30 ～ 31	日本未来館	500 名 (2 日間延べ人数)	講演 18 題 外国人 4 名招聘 ポスター発表 62 題
研究領域「生物の発生・分化・再生」第3回公開シンポジウム	H16.11.11	日本未来館	247 名	講演 7 題 ポスター発表 83 題

5. その他の重要事項(新聞・雑誌・テレビ等)

主要報道は以下の通り

- ・「幹細胞を効率分離」(2002.12: 日本経済新聞ほか:岡野チーム)
- ・「傷んだ神経に再生の光」(2004.4: 読売新聞:岡野チーム)
- ・「脳を究める / 臨床にらみ基礎固め着々」(2004.8: 日本経済新聞:岡野チーム)
- ・「狙った遺伝子だけ働かせる技術開発」(2001.07: 朝日新聞、日本経済新聞ほか:岡本チーム)
- ・「魚の脳にも左右非対称の神経」(2005.01:毎日新聞、読売新聞ほか:岡本チーム)
- ・「ハエとマウスの生殖細胞形成 / 同じタンパク質が関与」(2003.09: 毎日新聞、日刊工業新聞ほか:小林チーム)
- ・「ナノたんぱく質 / 生殖・体細胞分化のメカニズムを解明」(2004. 6: 日刊工業新聞ほか:小林チーム)
- ・「タンパク質 WAVE2 / 心血管系発生に関与」(2004.3: 日本工業新聞、日刊工業新聞ほか:竹縄チーム)

- ・「臓器 胚の繊毛が作る水流で左右決まる / 体の左右決定仕組みを解明」(2002.7: 読売新聞、日本経済新聞ほか: 濱田チーム)
- ・「頭の位置を決める遺伝子解明」(2004.3: 朝日新聞ほか: 濱田チーム)
- ・「自然免疫の経路を解明」(2002.7: 中日新聞: 松本チーム)
- ・「脂肪燃焼、運動なしで注射で / 肥満の糖尿病患者向け」(2002.10: 朝日新聞: 門脇チーム)
- ・「飲むだけで糖尿病に効く! ? たんぱく質発見 / 新薬に期待」(2003.6朝日新聞、読売新聞ほか: 門脇チーム)
- ・「心臓を形作る基本遺伝子 / 世界初、ホヤで特定」(2004.5: 毎日新聞、NHK 関西地方ニュースほか: 佐藤チーム)
- ・「胃潰瘍発症の分子機構」(2003.5: 日本経済新聞、中日新聞、「おはよう日本」NHK ほか: 野田チーム)
- ・「細胞死抑制に関与タンパク質を発見 / 新抗がん剤開発に道」(2002.12: 朝日新聞・日本経済新聞ほか: 中山チーム)
- ・「増殖のブレーキ壊す新物質発見」(2004.11: 朝日新聞, 毎日新聞ほか: 中山チーム)
- ・「新しいがん抑制遺伝子 / がん治療に応用期待」(2004.12: 読売新聞・毎日新聞ほか: 中山チーム)
- ・「転写因子セブンアップ / 幹細胞の多様な分化誘導」(2005.2: 日刊工業新聞ほか: 広海チーム)
- ・「目と耳, もとは同じ / 遺伝子の働きハエで確認」(2004.2: 京都新聞ほか: 広海チーム)

6. その他の添付資料

なし

7. 中間評価結果

平成15年度

- 1- 1. 研究課題名 : 単一細胞レベルのパターン形成 細胞極性の制御機構
- 1- 2. 研究代表者名 : 上村 匡

1- 3 研究概要

[上村グループ]

高次生命活動を支える細胞の形作りの仕組みを、以下の観点から解析した。神経突起のパターン形成において、7 回膜貫通型カドヘリンが重要な役割を果たすことをショウジョウバエと哺乳類脳のスライス培養を用いて示した。このレセプターの分子機能を明らかにする目的で、細胞外または細胞内領域に結合する分子を分離しつつある。樹状突起の分岐の複雑度や伸長を調節する遺伝子を単離した。また、上皮細胞の平面内極性において、極性制御タンパク質の細胞内局在を調節する仕組みを検討した。さらに、アクチン細胞骨格系を制御する新規フォスターゼ Slingshot を発見し、その基質を明らかにした。

[見学グループ]

細胞極性の転換により直角に曲がる顆粒細胞の二相性移動を解析し、運命の異なる 2 種の先導突起により異なる核移動ダイナミクスが駆動される事を明らかにした。また極性変換期に発現する遺伝子として 新規膜貫通分子 DNER を同定し、DNER がニューロンの樹状突起やある種の先導突起に特異的に分布する分子機構を明らかにした。

[田畑グループ]

大脳皮質形成過程において、厳密に制御された神経細胞の移動過程は必須のイベントであるにも関わらず、有効な解析方法が無かった。そこで我々は、生きた齧歯類子宮内胎児脳への新規遺伝子導入法を開発し、これまでになく鮮明、かつ特異的に移動神経細胞を可視化した。この手法によって、30 年来教科書に記載されている古典的な細胞移動モデルに大きな変更を強いる、全く新しい皮質形成の概念を明らかにした。

[永淵グループ]

上皮組織が正常な分化過程を経て形成される過程を分子レベルで明らかにする。細胞は上皮分化誘導可能なマウス F9 細胞を用い、細胞接着関連因子の遺伝子破壊を行って、細胞間接着が上皮形成に及ぼす役割を解析する。これまでに上皮分化過程の詳細な観察および β カテニン、プラコグロビンの遺伝子破壊に成功した。

1 - 4 . 中間評価結果

1 - 4 - 1 . 研究の進捗状況と今後の見込み

当初の計画通り研究は順調に進捗している。研究代表者は神経突起のパターン形成において 7 回膜貫通型カドヘリン (flamingo) が重要な働きをしていることを発見したことに端を発して、細胞極性のパターン形成を単一細胞レベルで調節する分子機構を明らかにする目標を立てている。その計画のうち、flamingo の機能の解析をショウジョウバエおよびマウスのスライス脳を用いた計画については計画を上回る成果が得られている。その他の分子機構についても樹状突起パターンを調節する Abrupt 遺伝子の同定、アクチン細胞骨格系を制御する新規フォスファターゼ Slingshot の発見など順調に進展している。

1 - 4 - 2 . 研究成果の現状と今後の見込み

細胞極性や神経樹状突起の分岐パターンを支配する新規遺伝子を見いだす試みを続けることは今後とも必要であるが、残された時間の中でそのいずれに焦点を当てて研究の展開をはかるかの判断が重要となろう。また、細胞表面や細胞骨格などへのそれぞれの分子の局在の機能的意味、分子作動機構をどこまで明らかにできるのかが、勝負のしどころである。その意味で、研究対象が拡散してしまわないように注意を払う必要がある。

1 - 4 - 3 . 今後の研究に向けて

それぞれの協力研究者の研究の進捗状況は十分に高いと判断されるが、全体を取りまとめて共同研究としたからこそ実現する成果が見えにくい。CREST の特性を生か

して、研究代表の研究に共同研究者がどのように貢献しているのかをさらに整理する必要があるのではないかと。

1 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

細胞極性の分子機構の解明は、生物の発生・分化・再生の全ての領域にまたがる重要なテーマであり、分子細胞生物学技術を応用につなげるためにも絶対に必要な知識である。しかし、その重要性の割には研究が遅れており、上村グループの研究は戦略目標に向けて適切なものである。

1 - 4 - 5 . 総合的評価

細胞の形態・極性の分子機構の解明に向けて順調に進展している。当面はいくつもの分子機構の研究と並列してすすめねばならないが、次の段階ではもう少し研究目標の絞り込みが必要になると思われる。また、研究代表者の研究を支える分担者の役割の明確化が必要である。

2 - 1. 研究課題名： 幹細胞システムに基づく中枢神経系の発生・再生研究

2 - 2. 研究代表者名： 岡野 栄之

2 - 3. 研究概要

[1] 神経幹細胞の未分化状態・多分化能の維持と分化の制御機構

- (A) 神経幹細胞に強く発現する RNA 結合蛋白質 Musashi ファミリーの機能解析
- (B) 神経幹細胞の長期維持機構に関する研究
- (C) Hu タンパク質による神経幹細胞の分化制御機構の解明
- (D) ショウジョウバエ成虫型神経幹細胞をモデルとした幹細胞生物学
- (E) 大脳壁における神経幹細胞の分裂様式とニューロン産生ならびにその移動について
- (F) 大脳皮質神経細胞の層特異的運命決定の機構

[2] ES 細胞より分化誘導した神経細胞の FACS による分離・培養・移植

[3] 神経幹細胞、中間前駆細胞、特定タイプのニューロンの選択的分離法の確立

[4] 神経疾患モデル動物への細胞移植による細胞補充とニューロンネットワーク再建による機能修復の試み

2 - 4. 中間評価結果

2 - 4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

神経幹細胞分化の基礎研究とその再生医療への応用を視野に入れた解析で順調に成果を上げている。また、ショウジョウバエにおける基礎研究と哺乳類の研究をシームレスに結びつけていることが大きな特長であり、ユニークな研究を展開している。今後とも引き続き順調な発展が期待できる。

2 - 4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

Musashi ファミリーの神経幹細胞における役割、Hu タンパク質による神経幹細胞分化の制御機構の解明は順調に成果が上げられている。神経幹細胞の維持、不等分裂、分化などの一連の過程の分子機構についてショウジョウバエとマウスの実験系を有機的に結びつけて一般的な現象として解析する研究手法が特に優れており、今後の成果が期待できる。

2 - 4 - 3. 今後の研究に向けて

基礎研究と応用研究を連続的に行う方向性をさらに進めるべきである。中枢神経系の再

生医学的な研究は世界的にも盛んになっているが、その多くが、Sonic Hedgehog, Wnt, Notchなどの一般的なシグナル分子の研究に集中している。その中で、岡野グループは明らかに独自の路線を追求して成功しており、今後ともスピードを緩めずに研究を進めて欲しい。論文発表数が多いのは活性度を表すとも言えるが、反面、何が研究の中核であるのか見失う危険もある。是非ホームランを打って欲しい。

2-4-4. 戦略目標に向けての展望

基礎研究から応用研究へのシームレスな展開が実現しており、戦略目標によくあった展開をしていることが高く評価される。

2-4-5. 総合的評価

研究の進捗状況は期待を上回るものと評価できる。基礎研究と応用研究がつながっている研究の進め方は成功している。再生医療への応用についての動物モデルの研究に関しても基礎研究の成果を生かしながら高いレベルに向けての努力が行われている。

3-1. 研究課題名: Genetic dissection による神経回路網形成機構の解析

3-2. 研究代表者名: 岡本 仁

3-3. 研究概要

後脳の運動神経細胞と感覚神経節細胞および脊髄の2次運動神経細胞で特異的にGFPを発現するトランスジェニック・ゼブラフィッシュ (Isl1-GFP) に突然変異を誘発することによって、後脳の運動神経細胞の分化と軸索伸展様式、網膜分化、神経系のパターン形成、回路網形成に異常を示す突然変異をスクリーニングし、単離された突然変異系統を用いて、原因遺伝子の同定、機能解析を行う。また、ケージド化合物を使った胚操作によって細胞特異的に遺伝子活性化を行い、生きた胚で神経回路網の結合を部分的に改変し、行動等神経系機能へ及ぼす影響を個体レベルで調べられるようにする。

3-4. 中間評価結果

3-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

神経回路網形成の遺伝子機構の研究のためには、その異常を起こす突然変異のスクリーニングが第一の基本であるが、神経回路の細かな異常を検出することが困難である。岡本グループはゼブラフィッシュの後脳運動神経細胞や感覚神経節細胞など特定の限定されたニューロン群のみをGFPによって可視化する技術の開発に成功し、それを用いて効率的に突然変異の分離を行っている。その前半段階のスクリーニングは順調に進捗している。大きなスクリーニング計画なので、まだ、完了には時間がかかるが、既にいくつかの単離された遺伝子機能の解析をケージド化合物を利用した方法で始めていることも今後の進展が期待できる。

3-4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

ゼブラフィッシュの突然変異スクリーニングの計画自体が大規模な計画であるので、まだ道半ばの感があるのはやむを得ないと考えられる。今後は得られた遺伝子についての個別の機能解析が必要であり、世界的に注目される遺伝子をどのくらい同定できるか勝負のしどころで、また期待されることである。

3-4-3. 今後の研究に向けて

スクリーニングをどこまでやれば十分であると判断できるのが難しい。ショウ

ショウジョウバエの場合のようなsaturation mutagenesis をゼブラフィッシュで行うことは難しいであろう。従って、どこで研究の重心をスクリーニングから個々の遺伝子の機能解析に移すかの判断が重要である。また得られた変異体の解析をすすめるために、国内外のさらに広い研究者との分担研究に発展させるべきである。

3 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

岡本グループの採用した特定の神経細胞の可視化と変異スクリーニングの組み合わせは独自に開発されたものであり、世界的にも高く評価される。またこの手法は神経回路網形成の遺伝子機構の研究にとどまらず、各種の遺伝子疾患のモデル実験系の確立にも応用してゆくことができる。特に脊椎動物の遺伝子研究にマウスと共に重要なゼブラフィッシュの実験系の確立とその応用をこころざす本研究は戦略目標に適したものである。次の段階では、神経回路網の研究よりさらに広い視野にたって遺伝子疾患のモデル開発にチャレンジできると期待される。

3 - 4 - 5 . 総合的評価

脊椎動物モデル実験系であるゼブラフィッシュの突然変異スクリーニングにユニークな技法を導入したことが高く評価される。そのスクリーニングの中から興味深い突然変異の同定がスタートしているが、それをどこまで発展できるかが勝負の分かれ目である。突然変異の発見に続いて、個々の遺伝子の機能解析が重要である。岡本グループでは特にケージド化合物を応用した胚操作で細胞特異的に遺伝子の活性化を起こす手法の応用が進んでおり、その成果に期待する。また、得られた変異体を我国の他の研究者にも協力して貰って解析する努力が必要になるのではないかと

4- 1. 研究 課 題 名： 生殖細胞の形成機構の解明とその哺乳動物への応用

4- 2. 研究代表者名： 小林 悟

4- 3. 研究概要

本研究は、生殖細胞形成機構をショウジョウバエとマウスを用いて解析することにより、これらの動物（おそらく多くの動物）に共通する機構を明らかにすることを目指している。現在までに、両動物種に共通して生殖細胞の形成に関与する遺伝子（nanos）を同定することに成功した。また、ショウジョウバエの始原生殖細胞で発現する遺伝子の網羅的解析も終了した。これらのうち、マウスの始原生殖細胞に発現する遺伝子を同定し、それらの機能解析を両動物種で行うことにより、本研究の目的は達成されたと考えられる。

4 - 4 . 中間評価結果

4 - 4 - 1 . 研究の進捗状況と今後の見込み

ショウジョウバエの生殖巣に特異的に発現する遺伝子の網羅的な解析は順調に進んでいる。またマウスとショウジョウバエの両者に nanos 遺伝子が重要であることの発見は大きな成果である。マウス研究者との連携がうまくいっているのでさらに共通機構の発見が期待できる。本研究に於ける代表者と分担者の役割分担と協力はCRESTの精神を見事に実現していると高く評価できる。

4 - 4 - 2 . 研究成果の現状と今後の見込み

マウスとショウジョウバエにおけるnanosの共通な働きが発見は世界を驚かせた大きな成果である。他の遺伝子についても同じような発見が続くことが期待される。ショウジョウバエでは始原生殖細胞に発現する遺伝子群の同定も順調に進んでいる。

今後、この中から「生殖細胞決定因子」が見いだされる可能性がある。

4 - 4 - 3 . 今後の研究に向けて

今後ともショウジョウバエでの網羅的な遺伝子の探索と、ショウジョウバエとマウスの生殖細胞分化に働く共通メカニズムの発見に期待したい。nanosの成功を見て、世界的にもこの方向の研究が乱立することが予想される。その中で、いかにして先陣を切っていけるかが勝負のしどころである。

4 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

ショウジョウバエとマウスの生殖細胞分化に共通分子メカニズムがあることの発見は大きな成果である。これは発生・分化・再生の基礎研究と応用研究を結びつけてゆく本プロジェクトの戦略によく適している。この研究の路線上に不妊などの医療につながる成果が出てくるか否かはまだ未知数であるがこの種の基礎的で着実な研究の上にしかそれがあり得ないことも事実である。

4 - 4 - 5 . 総合的評価

これまでの研究成果は期待以上の優れたものである。ショウジョウバエとマウスを結びつけた共同研究も適切なものである。今後さらに二つの実験系を繋ぐ共同研究の成果が出ることを期待したい。

5 - 1 . 研究課題名 : 器官形成における細胞遊走の役割および

そのシグナリングと再生への応用

5 - 2 . 研究代表者名 : 竹縄 忠臣

5 - 3 . 研究概要

生命維持の基本的現象である細胞運動の分子的基盤を明らかにし、細胞遊走が様々な組織、器官の形態形成に関与していることを証明することを目的とする。現在までに我々は細胞遊走先端部でアクチン細胞骨格系を制御する蛋白質であるN-WASPやWAVEを発見し、その活性化機序を明らかにした。これに基づき細胞遊走の機構についての基本概念を提起した。さらに遺伝子欠損マウスなどの作成を通し、これらの蛋白質が様々な細胞の遊走を制御し、組織や器官の形成に必須であることを明らかにしつつある。また生体内の骨格筋に脱分化とそれに続く筋再生を引き起こすことができることを発見し、脱分化細胞が分化転換しうることを明らかにした。

5 - 4 . 中間評価結果

5 - 4 - 1 . 研究の進捗状況と今後の見込み

生物の構造を形成する段階での細胞移動の重要性に着目し、細胞遊走の分子機構を明らかにする研究が順調に進展している。特に、遊走細胞先端部でアクチン細胞骨格系を制御するタンパク質としてN-WASPやWAVEを発見したことは大きな成果と評価できる。

5 - 4 - 2 . 研究成果の現状と今後の見込み

N-WASP, WAVEの発見とその分子機構の解析は世界的に高く評価される成果である。これらの分子の作用により、細胞が遊走するにあたっての形態や機能が調節されていることの発見は、将来の医療応用への可能性も示唆している。分担研究者の筋分化と筋脱分化の研究も順調に進んでいる。今後は代表者と分担者の研究の関連を明

確にして推進して欲しい。

5 - 4 - 3 . 今後の研究に向けて

細胞遊走のシグナリングの分子機構の研究は高い成果を上げている。竹縄グループの研究方針は、細胞運動の分子機構についての細胞生物学的研究の蓄積をもとに、生物の発生・分化・再生研究に迫ろうとするところに大きな特徴がある。その場合、発生・分化・再生の重要なテーマとの接点をいかにして見出していくかが勝負のしどころである。今後は、これまでの成果を発生・分化・再生のメカニズムの解析にさらに発展させるべく努力して欲しい。

5 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

細胞遊走・細胞移動は生物の発生・分化・再生の基礎過程であり、その理解に向けての研究は適切なものである。この方向をさらに進めることによって、この過程に異常を持つ遺伝子疾患の発見などにも結びつくことを期待したい。また分担者と代表者との有機的な研究の連携をして行くべきである。

5 - 4 - 5 . 総合的評価

細胞遊走のメカニズムの研究については N-WASP, WAVE の機能解析で世界をリードする成果を上げている。分担者の研究との有機的なつながりを実現することが必要である。

6 - 1 . 研究課題名: 形態の非対称性が生じる機構

6 - 2 . 研究代表者名: 濱田 博司

6 - 3 . 研究概要

マウスを用いた遺伝学的・生化学的解析アプローチと数理モデルを用いた理論生物学により、「対称性はいかにして破られるのか?」「非対称な形態形成はどのように遂行されるのか?」という問題に挑戦した。当初に予定した重要課題については、おおむね目標を達成することができた。

6 - 4 . 中間評価結果

6 - 4 - 1 . 研究の進捗状況と今後の見込み

計画通り順調に進展している。左右非対称性の研究として世界的に認められた研究となっている。

6 - 4 - 2 . 研究成果の現状と今後の見込み

左右非対称発現をする Pitx2 遺伝子が多くの脊椎動物で共通の Nodal 1 応答配列や Nkx2 結合配列を持つことを示したのは新しい成果である。またこのエンハンサーが一部の臓器の左右差の発現に必須であることを示した成果も高く評価される。

6 - 4 - 3 . 今後の研究に向けて

濱田グループの研究は左右非対称の研究で、世界的にも先頭を切っているが、今後、どのようなユニークな展開を示してゆくかが勝負のしどころである。最近の数理モデル研究との連携は興味深いが、廣川モデルの確認のみの方向に矮小化していかない工夫をしないと生き残れない。

6 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

全ての臓器の発生・分化・再生に左右非対称性の理解が必要であり、本研究は戦略目標によく適合している。

6 - 4 - 5 . 総合的評価

これまでの研究のレベルは十分に高く、その成果も十分に目標を達成している。しかし今後さらに世界的にも左右非対称性の研究者が増えてレベルアップしてゆく中で、濱田グループが先頭を切ってゆくためには、さらに独自の実験系の開発なども模索して行かねばならないのではないかと。

7 - 1 . 研究課題名： 発生における器官・形態形成と細胞分化の分子機構

7 - 2 . 研究代表者名： 松本 邦弘

7 - 3 . 研究概要

本研究では、MAP キナーゼカスケードを中心としたシグナル伝達系による細胞運命、細胞極性、形態形成の制御機構の解明を第一の目標とする。さらに新規シグナル伝達因子群の発見・同定と、それらの因子群の発生・分化における機能解析を、線虫、ショウジョウバエ、アフリカツメガエル、マウスをモデル動物として行う。最終的に高等脊椎動物の発生過程における器官形成・形態形成を規定するシグナル伝達ネットワークの全容解明を目指す。これまでに、(1) 線虫をモデル動物とした器官形成の制御に關与する新規因子の同定と機能解析 ; (2) 線虫、ショウジョウバエをモデル動物とした JNK、p38 MAP キナーゼカスケードの機能解明 ; (3) Wnt シグナル伝達系と MAP キナーゼカスケードによる細胞運命、細胞極性、器官形成の制御機構 ; (4) 線虫をモデル動物とした Wnt シグナル伝達系を制御する新規シグナル伝達因子の同定と機能解析 ; (5) アフリカツメガエル初期胚における ERK MAP キナーゼカスケードの役割、等の研究を行った。

7 - 4 . 中間評価結果

7 - 4 - 1 . 研究の進捗状況と今後の見込み

線虫・ショウジョウバエ・アフリカツメガエルなどのモデル生物を縦横に駆使して、MAPキナーゼカスケードを中心としたシグナル伝達系の解析、その細胞運命・細胞極性・形態形成の制御機構における役割を明らかにする研究計画は順調に高い成果を上げている。複数のモデル実験系を分担する分担者の間の協力もうまく行われている。新しい技術的發展を巧みに取り入れて研究を發展させており、細胞内シグナル伝達系の解明を順調に進められると期待される。

7 - 4 - 2 . 研究成果の現状と今後の見込み

線虫をモデルとした器官形成制御に関する新しい遺伝子の発見、線虫とショウジョウバエの実験系に於ける JNK、p38MAPキナーゼカスケードの機能解析、Wntシグナル伝達系による細胞運命・細胞極性の研究、アフリカツメガエルの初期胚における ERK MAPキナーゼの役割の研究成果などの重要な成果があげられた。多くの研究成果は主要なジャーナルに発表されており、世界的にも注目度は高い。

7 - 4 - 3 . 今後の研究に向けて

松本グループの研究方針はシグナル伝達遺伝子の解析からはじめて、それが関係する生物の発生・分化・再生のメカニズムを追求するもので、通常の発生生物学の興味深い現象からはじめてそのメカニズムに迫る手法とは異なるものである。そのため、細胞生物学的技術が確立している部分についての研究のスピードが極めて速

く、かつ明快な結論が得られる点が長所である。一方、それを生命体の発生・分化・再生に結びつける段階では、得意な分野に引きつけて理解することとなる。これは的確に目標と合致したときには目覚ましい成果となるが、それ以外の要素もある現象の理解にはさらに工夫を重ねる必要が出てくる可能性にも配慮が必要である。

7 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

細胞生物学の研究としてのレベルは極めて高い。その成果を生物の発生・分化・再生のメカニズム解析にすすめるための努力も意識的に行われていることが評価できるが、なお一層の工夫をして欲しい。

7 - 4 - 5 . 総合的評価

細胞内シグナル伝達メカニズムを広範に、さらに多数のモデル生物に亘って解析している研究のレベルは非常に高い。この分野は研究者も多く、また実験技術も分子レベルの手法が特に充実しており、切れ味のよい研究となっている。今後ともその方向を追求すると共に、そのような手法のみではアプローチし難い生命現象も発生・分化・再生の機構の解明には多いので、その間の橋渡しにも発展して欲しい。

平成16年度

1 - 1 . 研究課題名: 脂肪細胞の分化・形質転換とその制御

1 - 2 . 研究代表者名: 門脇 孝

1 - 3 . 研究概要

本研究は、脂肪細胞の発生・分化・再生のメカニズムを解明するとともに、その異常としての形質転換の分子機構を明らかにし、これらの情報に立脚して生活習慣病の画期的治療法の開発に資することを目的とする。既に肥満に伴って脂肪細胞由来ホルモン、アディポネクチンの発現・分泌が低下することが糖尿病や心血管病の根本的な原因であることを明らかにし、抗糖尿病・抗動脈硬化ホルモンであるアディポネクチンの特異的受容体 (AdipoR1 並びに AdipoR2) を世界に先駆けて単離・同定することに成功した。更に、肥満によるアディポネクチン発現レベルの低下に極めて大きな役割を担い「脂肪細胞の形質転換の鍵分子」と言える転写因子を同定した。

1 - 4 . 中間評価結果

1 - 4 - 1 . 研究の進捗状況と今後の見込み

生活習慣病の治療に役立てることを目標にして脂肪細胞の発生分化の機構を分子レベルから明らかにした世界的にも高く評価される成果が生れたもので、当初の計画を上回る成果をあげた。特に脂肪細胞の分化に関係するアディポネクチンとその受容体の解析結果は高く評価される。とくに受容体の同定は本研究の過程で達成されたもので、研究はきわめて順調に進捗したと評価できる。

1 - 4 - 2 . 研究成果の現状と今後の見込み

アディポネクチン受容体の解析も順調に進んでおり、さらに肥満によるアディポネクチン発現の低下を来す過程に関与する転写因子の同定にも成功しつつある。アディポネクチン受容体遺伝子のノックアウトマウスを作成して解析する過程も順調に進み、それらの論文発表も一流紙に多数行われている。肥満の分子過程がこのスピードで明らかにされていけば、遠くない将来に治療や創薬に結びつく事が期待さ

れる。

1 - 4 - 3 . 今後の研究に向けて

臨床の視点を失わず、しかも科学技術研究の正確さを保って研究を続けることが望まれる。共同研究者との協力関係も順調なようであるが、ひきつづき共同研究者との密接な協力が必要である。これはとくに、臨床医としての任務をこなしながらこのような研究を行い、最先端を追求する場合に重要である。

1 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

臨床的应用や創薬への応用が間もなく可能な段階になると期待される。今後は創薬につなげるのにはどのような困難があるのか、どの分子種に焦点を定めるべきかなどの検討を行う必要がある。

1 - 4 - 5 . 総合的評価

本研究の進行速度とその水準は極めて高い。また肥満のコントロールという先進国では重要な医学的応用にも近く、その意味でも高く評価できる。

2 - 1 . 研究課題名： 嗅覚系における神経回路形成と再生の分子機構

2 - 2 . 研究代表者名： 坂野 仁

2 - 3 . 研究概要

ヒトやマウスの嗅覚系では、個々の嗅神経細胞（嗅細胞）は約 1,000 ある匂い受容体遺伝子のうち、たった一つを相互排他的に発現している。この 1 neuron ? 1 receptor ルールは、匂い情報の嗅球における二次元変換の基礎となっている。当グループではトランスジェニックマウスを用いた発現系を駆使して、この単一受容体発現が、locus control region (LCR)による正の制御と、受容体分子による負のフィードバック制御によって維持されている事を示した。

2 - 4 . 中間評価結果

2 - 4 - 1 . 研究の進捗状況と今後の見込み

当初の計画では、嗅神経細胞における受容体遺伝子の発現が特定の一個に限られる分子機構の解明と、同一の受容体を発現する受容細胞の軸索が中枢の一つの嗅球に収斂して投射する分子機構の解明を目指している。そのうち、前者に関しては研究が大きく進展し世界的レベルを越えた論文が出版された。後者の目標に関しても研究は順調に進み解明されつつあり、研究の発展は十分に速い。

2 - 4 - 2 . 研究成果の現状と今後の見込み

一神経一受容体の原理とその分子メカニズムに関しては既にこの研究プロジェクトの成果として新しいモデルが一流誌に発表できており、今後は世界の研究者がこのモデルを基本として研究を進めるというレベルに達している。とくに正の制御と負の制御との巧みな組合せで実現しているというこの研究結果は、単に嗅覚受容体遺伝子発現の制御にとどまらず、一般的に発生分化の過程で重要な遺伝子発現制御のモデルとしても、今後重要なインパクトを与える大きな成果であるといえる。

2 - 4 - 3 . 今後の研究に向けて

このテーマの研究は米国のグループが高いレベルを保っているが、わが国からのこのプロジェクトの研究成果の発展は米国の独走を阻むものと言える。今後はさらに研究の高度化をはかり、米国グループをこえる展開をはかって欲しい。当研究チ

ームの研究者のレベルも十分に高く保たれており、その士気も高いと思われるので、期待できる。

2 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

多数の遺伝子間の選択的発現、および神経繊維の選択的投射という生物の発生・分化・再生の根本問題について、脊椎動物の実験系でここまで高い精度の研究ができることを示したもので、戦略目標のうちで基礎的研究の高度化を十分に達成している。将来は感覚系の医療などへの応用にも役立ち得る。

2 - 4 - 5 . 総合的評価

発生・分化・再生の基礎過程の解明に、脊椎動物の実験系でここまでの精度をあげられるというのは驚きでさえある。また実験研究の進行もきわめて速く、世界の発生生物学者が注目していると言っても過言ではない。

3 - 1 . 研究課題名： 特異的・新規発生遺伝子の機能の網羅的解析

3 - 2 . 研究代表者名： 佐藤 矩行

3 - 3 . 研究概要

動物の体づくりに関わる新規発生遺伝子の機能の解明をめざして、カタユレイボヤのゲノム情報の整備、アンチセンスモルフォリノオリゴ(MO)を利用した新規発生遺伝子の機能の解析、オリゴチップの作製とそれを利用した発生遺伝子の機能カスケードの解析を進めてきた。これまでに発生遺伝子のデータベースを構築し、MOによる機能阻害によって約100の新規遺伝子の機能を推定した。またマイクロアレイ解析によって発生運命の決定などに新しい概念を創出しつつある。

3 - 4 . 中間評価結果

3 - 4 - 1 . 研究の進捗状況と今後の見込み

わが国から発信できたホヤの全ゲノム解析を完成させ、そこで明らかとなった発生関連遺伝子を網羅的に解析するという野心的な計画であるが、ゲノム解析も順調に完成し、遺伝子の分類が進行している。ホヤが脊索動物であり、無脊椎と脊椎動物の進化的分岐点に近いことから、両者の分岐の時期にゲノムにおきた現象を明らかにした成果は大きい。また脊椎動物と共通な遺伝子に関する解析も順調に進んだ。新規遺伝子の発見という目標達成は容易ではないと思われるので、既知の遺伝子の比較ゲノム研究だけでも十分な成果というべきである。

3 - 4 - 2 . 研究成果の現状と今後の見込み

カタユレイボヤの遺伝情報の解明は順調に進んだ。わが国が中心となって行ったゲノム配列の完成は大きな意味がある。遺伝情報全体の解析から無脊椎・脊椎動物の進化の時期の情報が得られた意味は特に大きい。一方、個々の遺伝子の機能解析ならびに発生関連新規遺伝子の解明はまだ始まったばかりである。モルフォリノ等の手法でどこまで能率のよい解析ができるかは今後の発展を期待したい。

3 - 4 - 3 . 今後の研究に向けて

ゲノム解読の段階は順調に完成した。今後、新規遺伝子の発見や個々の遺伝子の機能解析を進めるには十分な戦略をたてる必要がある。多数の遺伝子を対象に網羅的な解析をするのか、あるいは特定の遺伝子に焦点を絞って集中的な研究をするのか、方針の決定が必要であろう。特定の絞り込みを行うとしたら、ホヤだからこそできる研究、脊椎動物の起源に関する問題の解明、あるいは発生・分化・再生の

研究にもっとも有効な対象など、目標の選択をどうするかが重要であろう。また、他のホヤ研究者のためのリーダー的支援も強力に推進してほしい。

3 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

ヒトゲノムの完全解読につづく研究段階として、進化の重要な分岐点でなにが起きたかを明らかにする事は生物の発生を進化との関連で解析する上で、また発生研究モデルとしてのホヤ研究の発展のためにも、このプロジェクトは大きな貢献をしている。とくにこの種の研究が日本の研究者が中心となっていて行われたことは大きな成果が達成されたと評価できる。

3 - 4 - 5 . 総合的評価

これまでのゲノム解読・比較ゲノム解析・進化過程とゲノム情報を対応させる解析は高く評価できる。今後この研究をどのような方向に発展させて、モデル生物としてのホヤの地位を確立させるかが重要である。

4 - 1 . 研究課題名: 網膜内領域特異化と視神経の発生・再生機構

4 - 2 . 研究代表者名: 野田 昌晴

4 - 3 . 研究概要

発生期二ワトリ網膜において NT, DV 軸方向に領域特異的発現をする 50 余りの分子を同定している。網膜内領域特異化の分子機構として、分泌因子、転写調節因子から Eph-ephrin 系までの遺伝子発現調節カスケードの解明、またその調節に 2 つの BMP シグナルがどのように関わるのかについて明らかにした。加えて、視神経の視蓋への領域特異的侵入、分枝形成、シナプス形成、リモデリング等に関わると思われる分子について、その機能を明らかにする研究を展開している。また、視神経再生の分子機構として、キンギョにおいて、視神経の再生を促進する活性を有する分子をいくつか同定することに成功した。さらに、視神経再生の初期過程で発現量が変動する分子群を網羅的に解析するため、約 7 万のキンギョ EST を基に Microarray 解析を開始した。

4 - 4 . 中間評価結果

4 - 4 - 1 . 研究の進捗状況と今後の見込み

脳神経の特異的シナプス形成のメカニズムを研究するためのモデルとして古くから発生学的研究が行われてきた網膜と視蓋の間の投射パターンの研究に分子生物学の手法を応用する野心的な計画である。その分子機構の第一として、網膜および視蓋の軸性と領域特異化を決定する遺伝子機構の解明に大きな成果があった。それにしたがって次に起きる領域間の特異的シナプス形成の機構の解析が進行中である。

4 - 4 - 2 . 研究成果の現状と今後の見込み

分子生物学技術を駆使した解析は研究代表者のもっとも得意とする所で、関連遺伝子のクローニングと機能の同定は順調に進行した。今後は領域特異化に従っておきる領域間特異的なシナプス形成の分子機構に迫る段階である。プロテインホスファターゼ、インミュノグロブリンファミリーなどの遺伝子解析の成果が期待される。またチップを用いた実験などの発展を期待したい。

4 - 4 - 3 . 今後の研究に向けて

遺伝子発現の強度差で判別できる遺伝子を網羅的にスクリーニングする手法だけでは重要な見落としがおきないか、また研究対象が広がりすぎないか、など、今後

のプロジェクト戦略には十分に注意を払ってほしい。

4 - 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

脳内の神経回路形成の分子機構の解明は、基礎生物学的に興味深いばかりでなく、将来は神経疾患や神経再生過程の分子機構の解明や治療に重要な基礎である。その意味で本プロジェクトは戦略目標に十分に合致したものである。

4 - 4 - 5 . 総合的評価

分子生物学の手法を駆使して神経特異性の解析にこの様に網羅的に迫る研究は世界的にもユニークである。その研究成果のレベルは十分に高いと評価できる。遺伝子発現の部域差を指標とする遺伝子同定としては極めて能率よくすすめられており、世界的にも注目されている。遺伝子発現の差では発見できないような重要な遺伝子がないかは、発生生物学的な手法でさらに追求する必要があるのではないか。