

領域事後評価用資料 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

外部発表及び特許出願数（H13～H19.09）

（年度別）

年度	学術発表							特許出願			
	論文		口頭・ホースター		総説			JST 出願		機関出願	
	国内	国際	国内	国際	国内	国際	合計	国内	PCT	国内	PCT
H12	(0)	(50)	(50)	(12)	(10)	(0)	(122)	1	0	—	—
H13	0	78	126	9	6	0	219	18	5	—	—
H14	0	125	158	63	18	11	375	20	7	—	—
H15	0	188	409	74	62	10	743	1	5	7	4
H16	0	198	315	102	79	8	702	0	0	8	0
H17	2	167	312	77	42	7	605	0	0	3	1
H18	1	90	148	78	20	8	345	0	0	1	0
H19.09	0	12	31	6	3	2	54	2	0	0	0
合計	3	858	1499	409	230	46	3045	42	17	19	5

(研究代表者別)

採 択 年 度	チ ャ ッ ム	学 術 発 表							特 許 出 願			
		論 文		口 頭 ・ ポ ス タ ー		総 説			JST 出 願		機 関 出 願	
		国 内	国 際	国 内	国 際	国 内	国 際	合 計	国 内	PCT	国 内	PCT
H12	上村	0	35	149	33	22	1	240	4	3	0	0
	岡野	0	172	311	55	27	12	577	11	6	5	0
	岡本	0	42	147	37	15	1	242	1	1	0	0
	小林	0	34	92	23	33	2	184	1	0	0	0
	竹縄	0	75	50	14	0	8	147	3	1	0	0
	濱田	0	22	13	15	0	0	50	3	0	0	0
	松本	0	62	47	4	0	2	115	4	1	0	0
H13	門脇	0	131	142	47	24	0	344	8	3	6	4
	坂野	0	17	58	19	9	0	103	1	1	0	0
	佐藤	0	36	20	8	6	3	73	5	0	4	1
	野田	3	29	73	11	33	7	156	1	1	0	0
H14	中山	0	108	124	46	29	2	309	0	0	3	0
	広海	0	41	137	54	9	5	246	0	0	1	0
	松崎	0	54	136	43	23	3	259	0	0	0	0
		3	858	1499	409	230	46	3045	42	17	19	5

＊ 各研究課題とも、採択年度分の成果については、採択後の研究期間が短いことを考慮し、カウントからはずした。(採択次年度よりカウントした)
また、課題研究期間終了後の成果発表はカウントしていない。

2-2 代表的な論文

(丸数字は特記すべき成果)

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）

①. 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).

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 Slingshot (SSH) を発見し、その基質が Actin depolymerization factor (ADF)/cofilin であることを示した。本研究は細胞生物学における重要な発見であるとともに、アクチン系制御の破たんと連鎖するヒト遺伝病の研究に新しい攻め口を与えた。

2. 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。

③. 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、ニューロンがそれぞれのクラスに特徴的な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を個体レベルで解析する系を立ち上げ、その多様性をコントロールする転写調節因子 Abrupt を発見した。

④. Shimada, Y., Yonemura, S., Okura, H., Strutt, D., and Uemura, T. Polarized transport of Frizzled along the planar microtubule arrays in Drosophila wing epithelium. *Developmental Cell*, 10: 209-222 (2006).

多くの上皮細胞は平面内に極性を発達させ、その細胞の機能発現に重要な役割を果たす。この平面内極性の発達には、7 回膜貫通型カドヘリン Flamingo や Frizzled など

の時空間的な局在様式が重要であることを示した。さらに、それらの分子群を含む小胞が、器官内の特定の空間軸に従って微小管依存的に輸送されることを、はじめて明らかにした。

5. Shima, Y., Kawaguchi, S., Kosaka, K., Nakayama, M., Hoshino, M., Nabeshima, Y., Hirano, T., and Uemura, T. Opposing roles in neurite growth control by two 7-pass transmembrane cadherins. *Nature Neuroscience*, 10: 963-969 (2007).

二つのほ乳類 7 回膜貫通型カドヘリンについて、それぞれがホモフィリックな結合により異なる様式で活性化され、3 量体 G タンパク質との共役を介して突起伸長を調節することを示した。生体内では、これら 2 つの 7 回膜貫通型カドヘリンを介する調節機構が、時期的・空間的に使い分けられている可能性が強く示唆された。

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)

① 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。

② Miyata T., Kawaguchi A., Okano H., Ogawa M.: Asymmetric inheritance of radial glial fibers to neurons during corticogenesis in mice. *Neuron* 31, 727-741, (2001)

大脳皮質中の単一の神経幹細胞を蛍光標識し、三次元構造を保持したまま経時的に観察したことにより、神経幹細胞が長い突起を持ち、分裂する際にもこの構造が保たれていることを示した。また、この突起が分化するニューロンにも引き継がれ、細胞体の移動に利用されていることも併せて明らかにした。

3. 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。

4. 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。

⑤. Akamatsu W., Fujiwara H., Mitsunashi T., Yano M., Shibata S., Hayakawa Y., Okano HJ., Sakakibara S., Takano H., Takano T., Takahashi T., Noda T., Okano H.: The RNA-binding protein HuD regulates neuronal cell identity and maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 4625-4630 (2005)

神経細胞特異的に発現する HuD の欠損マウスを作成し、このマウスでは神経幹細胞/前駆細胞が神経細胞へ分化せず未分化なまま保たれる傾向があることを明らかにした。すなわち HuD は分裂する神経幹細胞/前駆細胞の分裂停止および前駆細胞から神経細胞への分化を促進する機能があることをマウス個体発生において示した。

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)

①. Ando, H., Furuta, T., Tsien, R. Y. and Okamoto, H. (2001) Photo-mediated gene activation using caged RNA/DNA in zebrafish embryos. *Nature Genetics*, 28: 317 - 325.

試験管内で合成された mRNA と Bhc-diazo とを反応させて作られるケージド mRNA を、1 細胞期のゼブラフィッシュ胚に注入し、発生の途中で、体の特定の部分に光線を照射することによって Bhc を乖離させ、注入した mRNA を活性化できる新技術 (ケージド mRNA 法) を開発した。

2. Kawakami, A., Nojima, Y., Toyoda, A., Takahoko, M., Satoh, M., Tanaka, H., Wada, H., Masai, I., Terasaki, H., Sakaki, Y., Takeda, H., and Okamoto, H. (2005) The zebrafish-secreted matrix protein You/Scube2 is implicated in long-range regulation of Hdgheg signaling. *Current Biology*, 15: 480-488

これまで機能が全く不明であった分泌タンパク Scube2 が、発生過程の脊髄の背側に発現し BMP シグナルに拮抗することによって、腹側での Sonic hedgehog シグナルを増強する働きを持つことを、単離した突然変異系統の解析によって示した。

③. Aizawa, H., Bianco, I.H., Hamaoka, T., Miyashita, T., Uemura, O., Concha, M.L.,

Russell, C., Wilson, S.W., and Okamoto, H., (2005) Laterotopic Representation of Left-Right Information onto the Dorso-Ventral Axis of a Zebrafish Midbrain Target Nucleus, *Current Biology*, 15: 238-243

情動系神経回路の中継核である手綱核と、その標的である脚間核とを結ぶ神経結合の様式に、著しい左右非対称性があることを発見した。さらに、手綱核原基での片側性一過性 Nodal シグナルの活性化が、非対称性の方向決めに関わることを、突然変異系統を利用して示した。

④. Wada, H., Tanaka, H., Nakayama, S., Iwasaki, M., and Okamoto, H., (2006) Frizzled3a and Celsr2 regulate neuroepithelial exclusion of migrating facial motor neurons in the zebrafish hindbrain. *Development* 133:4749-59.

過程でのゼブラフィッシュの顔面運動神経細胞の後方移動が異常になる突然変異体を系統的に単離・同定した。そのうちの2系統では、細胞平面極性の異常によって、神経上皮細胞群が移動中の顔面運動神経細胞を排除できなくなっていることを示した。

5. Tanaka, H., Maeda, R., Shoji, W., Wada, H., Masai, I., Shiraki, T., Kobayashi, M., Nakayama, R., and Okamoto H. (2007) Novel mutations affecting axon guidance in zebrafish and a role for plexin signaling in the guidance of trigeminal and facial nerve axons. *Development* 134: 3259-3269.

発生過程でのゼブラフィッシュの三叉運動神経細胞の軸索伸展に特異的異常を示す突然変異体を系統的に単離・同定した。そのうちで軸索伸展の途中から、軸索束がほぐれて激しく枝分かれする系統では、PlexinA3 遺伝子が欠損していることが示された。

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）

①. 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). **Evaluated by Faculty of 1000 Biology**

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）

②. 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）

③. Hayashi, K., Yoshida, K., and Matsui, Y. ; A histone H3 methyltransferase controls epigenetic events required for meiotic prophase. *Nature* 438, 374-378 (2005)

これまで高等動物においては、体細胞分裂から減数分裂への切り替えを引き起こす分子機構はわかっていない。そこで、減数分裂の開始や初期段階の進行を制御する分子として、ヒストンメチルトランスフェラーゼの活性モチーフを持つ Meisetz タンパク質を同定した。Meisetz はヒストン H3 の K4 メチル化を介して、減数分裂前期の進行に必要な遺伝子の発現を制御していると考えられる。（プレスリリース）

4. Shigenobu, S., Kitadate, Y., Noda, C., and Kobayashi, S. ; Molecular characterization of embryonic gonads by gene expression profiling in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 103, 13728-13733 (2006) **Evaluated by Faculty of 1000 Biology**

胚生殖巣をソーターで単離し、それをもとに EST 解析を行なった。この解析により、胚生殖巣中の極細胞および体細胞で発現する遺伝子を網羅的に同定することができた。この成果は、生殖細胞形成機構を明らかにする研究の基盤を形成するものである。実際に、論文⑤の研究の発端となった遺伝子はこの研究で同定された。（基生研よりプレスリリース）

5. Kitadate, Y., Shigenobu, S., Arita, K., and Kobayashi, S. ; Boss/Sev signaling from germline to soma restricts germline-stem-cell-niche formation in the anterior region of *Drosophila* male gonad. *Dev. Cell*, 13, 151-159 (2007) **Evaluated by Faculty of 1000 Biology**

雄胚生殖巣を構成する体細胞(SGCs)のうち前端に位置するものは生殖幹細胞ニッチに分化することが知られていた。私たちは、この生殖幹細胞ニッチが前端部にのみ形成される機構を明らかにした。胚生殖巣後半部の SGCs では受容体型チロシンキナーゼである Sevenless が発現し、極細胞からの Boss シグナルにより活性化する。胚生殖巣後半部の SGCs で Sevenless が活性化すると、その SGCs がニッチに分化することを阻害し、結果としてニッチが前端部に限局する。これは、発生過程において生殖幹細胞ニッチが形成される機構を明らかにした初めての例である。（基生研よりプレスリリース）

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）

1. Suetsugu, S., Yamazaki, D., Kurisu, S. and Takenawa, T. ; Differential roles of WAVE1 and WAVE2 in dorsal and peripheral ruffle formation for fibroblast cell migration. *Dev. Cell.* 5, 595-609 (2003)

WAVE1 と WAVE2 の生理機能の違いを明らかにした。WAVE1 は細胞の上方に生じるサーキュラーラッフルの形成に関与し細胞運動には必須ではなく、WAVE2 は細胞の先端部にできるラメリポジア形成に関与し、細胞の運動に必須であった。

②. Oikawa, T., Yamaguchi, H., Itoh, T., Kato, M., Ijuin, T., Yamazaki, D., Suetsugu, S. and Takenawa, T. ; PtdIns(3,4,5)P3 binding is necessary for WAVE2-induced formation of lamellipodia. *Nat. Cell Biol.* 6, 420-426 (2004).

WAVE2 によるラメリポジア形成に PI(3,4,5)P3 が必須であることを証明した。WAVE2 によるラメリポジア形成には WAVE2 を細胞膜にリクルートする必要があるが、PI 3-kinase の活性化によって生じた PI(3,4,5)P3 が WAVE2 の塩基性領域に結合して膜に引き寄せる事を示した。

③. Tujita K., Sasaki N., Furutani M., Oikawa T., Suetsugu S. and Takenawa T. ; Coordination between actin cytoskeletal reorganization and the membrane deformation by a novel membrane tubulation domain of the PCH protein family involved in endocytosis *J. Cell Biol.* 172, 269-279 (2006)

FBP17 の EFH ドメインが膜の脂質をチューブ状に変形させ膜の形作りに携わっていることを明らかにした。更にこのタンパク質は N-WASP とも結合して膜とアクチン骨格系を結び、インターフェースとして働いている事を示した。

④. Shimada A., Niwa H., Tsujita K., Suetsugu S., Nitta K., Hanawa-Suetsugu K., Azkasaka R., Nishino Y., Toyama M., Chen, L., Sugano S., Shirouzu, M., Nagayama, K., *Takenawa T., and *Yokoyama S. (Both are correspondencers) ; Curved EFC/F-Bar domein dimmers are jointed end to end into a filament for membrane invagination in endocytosis *Cell* 129, 761-772 (2007)

EFC ドメインの結晶構造解析を行ない、EFC ドメインがダイマーとなり脂質 2 重層にヘリカルに結合して膜をチューブ状に変形する機序を解明した。

5. Takenawa T. and Suetsugu S. ; Cordinated regulation of membrane and cytoskeleton by WASP/WAVE family proteins and their binding partoners. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 37-48 (2007)

N-WASP/WAVE がインターフェースタンパク質と結合してアクチン骨格系と膜とをつないで様々な膜機能を制御していることを書いた総説。

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）

1. 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。

②. 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)

③. 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)

4. Takaoka, K., Yamamoto, M., Shiratori, H., Meno, C., Rossant, J., Saijoh, Y. and Hamada, H. ; Mouse embryo is autonomously patterned for antero-posterior polarity at implantation. *Dev Cell.* 10:451-459 (2006).

Lefty1 が、着床前胚の時期から、将来の前後の極性に対して非対称に発現することを見出した。哺乳動物の体の極性の起源が、予想以上に早い時期に遡る事となった。

⑤. Nakamura, T., Mine, N.,* Nakaguchi, E., Mochizuki, A., Yamamoto, M., Yashiro, K., Meno, C., Hamada, H. ; Generation of robust left-right asymmetry in the mouse embryo requires a self enhancement lateral inhibition system. *Dev Cell.* 11:495-504, (2006).

数理モデルの構築とマウス胚の実験データより、左右の決定に反応拡散システムが関与する事を明らかにした。

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）

①. 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 p38 MAP キナーゼカスケードの機能解明を行った研究；線虫の 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運命決定を制御することを明らかにした。

2. 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).

線虫をモデル動物とした自然免疫制御機構を解明した研究；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。

3. McGuire, S.E., Le, P.T., Osborn, A.J., Matsumoto, K., and Davis, R.L.; Spatiotemporal rescue of memory dysfunction in *Drosophila*. *Science* 302, 1765-1768 (2003).

ショウジョウバエにおける一過的・時期特異的 GAL4/UAS システムの開発に関する研究；酵母の GAL80 と GAL4/UAS システムを組み合わせて、一過的・領域特異的発現法を開発した。このシステムを用いてキノコ体において rutabaga 遺伝子を一過的・時期特異的に発現させることにより、rutabaga 変異による記憶障害を回復させることができた。

④. 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行った研究；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-23 が MIG-17 メタロプロテアーゼ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。

⑤. Ishitani, T., Matsumoto, K., Chitnis, A. B., and Itoh, M.; Nrarp functions to modulate neural-crest-cell differentiation by regulating LEF1 protein stability. *Nature Cell Biol.* 7, 1106-1112 (2005).

ゼブラフィッシュをモデル動物として、Nrarp の胚発生における役割を示した研究；Wnt シ

グナル伝達系は、色素細胞、顔面軟骨、末梢神経などの神経堤由来細胞の発生において重要な働きをしている。Nrarp は Wnt シグナル伝達系の転写因子 LEF1 の安定性を促進することより、神経堤由来細胞の発生に必須の役割を果たすことを明らかにした。

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）

1. 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, BB. 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。

2. Yamauchi, T., Oike, Y., Kamon, J., Waki, H., Komeda, K., Tsuchida, A., Date, Y., Li, M., Miki, H., Akanuma, Y., Nagai, R., Kimura, S., Saheki, T., Nakazato, M., Yamamura, K., and Kadowaki, T. : Increased insulin sensitivity despite lipodystrophy in Crebbp heterozygous mice. *Nature Genetics* 30:221-226, (2002)

転写共役因子 CBP が高脂肪食負荷などによる肥満・脂肪細胞肥大化とインスリン抵抗性発症・増悪に重要な役割を果たすこと、そのメカニズムとして、高脂肪食・肥満に伴うアディポネクチン低下がインスリン抵抗性発症・増悪に重要であることを世界で初めて提唱した。

③. 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, NH., 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。

④. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K,

Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. : Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine* 13: 332 – 339, (2007)

AdipoR1/AdipoR2 欠損マウスがインスリン抵抗性と糖代謝異常をきたすこと、アディポネクチンの結合が消失し、AMP キナーゼ活性化と血糖低下作用も消失することを示し、AdipoR1 と AdipoR2 が個体レベルでもアディポネクチンの主要な受容体であることを証明した。

⑤. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueta Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T. Adiponectin Stimulates AMP-Activated Protein Kinase in the Hypothalamus and Increases Food Intake. *Cell Metab.* 6:55-68, (2007)

アディポネクチンが中枢における摂食やエネルギー消費の調節因子であることを発見し、個体の脂肪量減少時にはアディポネクチンが増加してエネルギー消費を減少させ、脂肪量を一定に保つという、脂肪細胞と中枢のクロストークによる新しいホメオスターシスの分子機構を提唱した。

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）

①. Imai, T., Suzuki, M., and Sakano, H. : Odorant receptor-derived cAMP signals direct axonal targeting. *Science* 314, 657-661 (2006).

高等動物の嗅覚系は、約 1,000 種類の匂いセンサー（嗅覚受容体）を用いて多種多様な匂い情報を識別している。嗅上皮に約一千万個存在する嗅神経細胞は、発現する匂い受容体の種類に従って、その軸索を嗅球上に一千対ある投射先（糸球）の特定の一つに収斂させる。こうして一千画素からなるデジタル画面に匂い情報が画像として映し出され、これをもとに脳が複雑な匂いを識別すると考えられている。この糸球地図の形成を支えるのが、嗅覚受容体の種類に基づいて生じる軸索の選別と投射位置の決定である。この論文では cAMP が嗅細胞軸索の投射と選別に極めて重要な役割を果たしている事を実験的に証明した。特に嗅球の前後軸の投射に際して、嗅覚受容体の種類に連動した cAMP の量が投射位置決定のパラメーターになっている事が示された。この論文の筆頭著者である今井は、2007 年 12 月ストックホルムに於いて、過去一年間に *Science* 誌のトップ 5 に入る研究を行った若手研究者として GE & Science Prize を受賞した。

② Serizawa, S., Miyamichi, K., Takeuchi, H., Yamagishi, Y., Suzuki, M., and Sakano, H. : A neuronal identity code for the odorant receptor-specific and activity-dependent

axon sorting. *Cell* **127**, 1057-1069 (2006).

複雑な匂い情報を二次元画像に展開して映し出す為のスクリーン、即ち糸球地図がどの様に形成されるのかはこれ迄大きな謎であった。この論文では、発現される嗅覚受容体の種類によって決まる嗅細胞の神経個性が、複数の軸索投射制御分子と接着及び反発分子の組み合わせとして、軸索末端に分子コード化されている事が示された。この” neuronal identity code”によって嗅細胞軸索の嗅球上での大まかな投射位置が決定され、更に神経活動に依存して軸索の選別が生じ、一千個の糸球からなるデジタルマップが完成する事が判明した。この研究は、嗅覚受容体自身が投射番地を嗅ぎ分け同種の軸索の選別にも接着分子として直接関与するという、これ迄多くの研究者が考えていたモデルを書き改めるものである。この論文の筆頭著者の芹沢は、2006年6月に香港で開催された Gordon Research Conference に於いて Best Poster Award を受賞した。

③. Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Matsumoto, H., Oka, Y., Imai, T., Ikawa, M., Okabe, M., Ikeda, T., Itoharu, S., Kikusui, T., Mori, K., and Sakano, H.: Innate versus learned odor processing in the mouse olfactory bulb. *Nature* **450**, 503-508 (2007).

高等動物の主嗅覚系は、フェロモン受容や味覚系とは異なり、学習判断による情報処理が主であると考えられて来た。この研究では、天敵の匂いに対する恐怖反応や腐敗臭に対する忌避行動等、個体の生存の為に重要な嗅覚行動は、先天的神経回路として遺伝的にプログラムされている事が明らかとなった。更に、本能回路と学習回路は情報の入力の特長、即ち一次投射のレベルで既に独立している事が判明した。この研究は、高等動物の感覚受容と行動及び情動判断を司る神経回路の基本構造に光を当てるものとして注目を集め、ネコを恐れないネズミとして国内外のメディアで広く報じられた。

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)

1. Satoh, N., Satou, Y., Davidson, B. and Levine, M.: *Ciona intestinalis*: an emerging model for whole-genome analyses. *Trends in Genetics* **19**, 376-381 (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ウレイボヤのゲノムを解読し、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、カタユウレイボヤは現在、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。

②. Imai, K. S., Levine, M., Satoh, N. and Satou, Y.: Regulatory blueprint for a chordate embryo. *Science* **312**, 1183-1187 (2006).

ホヤの発生においては受精後の最初の7回の卵割の間に各胚細胞の発生運命の限定がお

こる。解読されたゲノムを利用すると、この過程でザイゴティックに発現する転写因子およびシグナル分子をコードする遺伝子が 76 あることが分かった。そこでそれらの遺伝子の機能を一つ一つ阻害し、残りの 75 個の遺伝子にどのような影響がでるかを調べることによって、これらの遺伝子が 3000 以上の要素からなるネットワークを形成しつつ、脊索動物基本体制の設計図を描いていることが明らかになった。

③. Shoguchi, E., Kawashima, T., Satou, Y., Hamaguchi, M., Sin-i, T., Kohara, Y., Putnam, N., Rokhsar, D. S. and Satoh, N.: Chromosomal mapping of 170 BAC clones in the ascidian *Ciona intestinalis*. *Genome Research* 16, 297-303 (2006).

2002 年に我々は日米の共同研究でカタユレイボヤのゲノムを解読したが、これはあくまでもドラフトである。そこで、このゲノムをより完全なものとするために、170 個の BAC クローンを二色 FISH 法を用いて 14 対の染色体にマップした。その結果、約 65% のゲノム塩基配列情報が染色体にマップされた。これは、今後、発生遺伝子の発現制御機構を解析するための重要な基礎情報である。

4. Azumi, K., Sabau, S. V., Fujie, M., Usami, T., Koyanagi, R., Kawashima, T., Fujiwara, S., Ogasawara, M., Satake, M., Nonaka, M., Wang, H.-G., Satou, Y. and Satoh, N.: Gene expression profile during the life cycle of the urochordate *Ciona intestinalis*. *Developmental Biology* 308, 572-582 (2007).

カタユレイボヤで発現する遺伝子の約 90% をカバーするオリゴヌクレオチド・ベースのマイクロアレイを作製した。そして、このアレイを駆使してホヤの受精から幼生形成、変態を経ての成体形成、さらに成体の加齢にともなう遺伝子発現変化を解析した。その結果、遺伝子はその発現パターンによって幾つかの特徴あるグループに分類できることが分かった。

⑤. Hamada, M., Wada, S., Kobayashi, K. and Satoh, N.: Novel genes involved in *Ciona intestinalis* embryogenesis: Characterization of gene knockdown embryos. *Developmental Dynamics* 236, 1820-1831 (2007).

カタユレイボヤ・ゲノムの解読から明らかにされた、ヒトに相同な遺伝子がありかつその機能が不明な遺伝子 504 個につき、アニチセンス・モルフォリノ・オリゴ (MO) を使って機能阻害実験を行った。その結果、111 個の遺伝子で機能阻害による明確な形態異常が認められた。それらは異常が起こる器官や組織などによって幾つかのグループに分類された。今後さらに機能を解析すべき興味ある新規遺伝子も幾つか見つかっている。

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）

①. 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 (Ptpz) であることを明らかにした。VacA は Ptpz 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)

2. 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。

3. 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)

発生期ニ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。

④. Sakuta, H., Takahashi, H., Shintani, T., Etani, K., Aoshima, A. and Noda, M. ; Role of bone morphogenic protein 2 in retinal patterning and retinotectal projection. *J. Neurosci.* 26, 10868-10878, (2006)

ニワトリ網膜の発生過程で、DV 軸は、E2 において最初 BMP4 (背側) と Ventroptin (腹側) の競合によって決定された後、E6 において BMP4 から BMP2 へのスイッチが起こり、それとともに DV 軸は後方へ約 30 度傾斜することが明らかになった。また、従来の D-V 軸方向のトポグラフィック分子は全て BMP2 の制御を受けており E6 から新しい DV 軸方向の発現に変わること、ephrinA2 も BMP2 制御下にありこの新しい DV 軸方向のトポグラフィック分子であることが判明した。発生期の網膜においてこれらの分子の発現を変化させると、視神経の投射は AP、DV 両軸方向に変化することを示した。

⑤. Shintani, T., Ihara, M., Sakuta, H., Takahashi, H., Watakabe, I. and Noda, M. ; Eph receptors are negatively controlled by protein tyrosine phosphatase receptor type 0. *Nature Neurosci.* 9, 761-769, (2006)

Eph 受容体とそのリガンドである ephrin は網膜視蓋投射を始めとする領域特異的神経結合の形成や血管形成において重要な働きをすることが知られている。我々は Eph の活性化を負に制御する受容体型のプロテインチロシンホスファターゼ Ptp^{pro} を同定し、Eph 中の脱リン酸化を受けるチロシン残基（基質サイト）を同定するとともに、この分子の発現、活性の変化によって視神経投射が制御されていることを示した。（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）

①. Kamura, T., Hara, T., Matsumoto, M., Ishida, N., Okumura, F., Hatakeyama, S., Yoshida, M., Nakayama, K. and Nakayama, KI.; 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。

2. 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。

③. 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。

④. Shirane, M. and Nakayama, KI.; Protrudin induces neurite formation by directional membrane trafficking. *Science*, 314: 818-821 (2006).

神経突起伸長に関わるProtrudinという新規分子を発見し、それがNGF依存的にリン酸化されることによってGDP型Rab11と結合し、小胞輸送の方向性を決定していることを明らかにした。

5. Onoyama, I., Tsunematsu, R., Matsumoto, A., Kimura, T., de Alboran, I.M., Nakayama, K. and Nakayama, KI.; Conditional inactivation of Fbxw7 impairs cell cycle exit during T cell differentiation and results in lymphomatogenesis. *J. Exp. Med.*, in press. (2007).

T細胞特異的なFbxw7コンディショナルノックアウトマウスを作製し、Fbxw7が細胞周期停止に関与していることを明らかにした。またそのメカニズムがc-Mycの分解不全によることを証明した。

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）

1. 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）

②. 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）

③. Hiramoto, M. and Hiromi, Y. (2006). ROBO directs axon crossing of segmental boundaries by suppressing responsiveness to relocalized Netrin. *Nature Neuroscience* 9, 58-66.

受容体の軸索内局在によって作られる軸索ガイド情報が、受け手の細胞によってどのように解

釈されるかを解析した。提示されたガイド分子 Netrin の受け手の細胞は、Slit 受容体 ROBO を発現することによって提示された Netrin に対する反応性を抑制することを示した。これまでに Slit 拡散性の軸索反撥因子として正中線からの反撥場を作ると考えられてきたが、この結果により古典的な化学走性モデルの再検討が必要になった。

④. Williams, D. W., Kondo, S., Krzyzanowska, A., Hiromi, Y. and Truman, J. W. (2006). Local caspase activity directs engulfment of dendrites during pruning. *Nature Neuroscience* 9, 1234-1236.

神経細胞の突起内の分子局在が細胞の行動に位置情報を与えている可能性のある現象として、樹状突起のプルーニング（刈り込み）を取り上げた。ショウジョウバエの感覚神経細胞の樹状突起が蛹期のリモデリングの際にプルーニングされるには蛋白分解酵素 caspase が必要であることを示した。更に、caspase 活性を可視化する新しいプローブを開発し、caspase が pruning を受ける樹状突起に局限して活性化されることを示した。

5. Suto F., Tsuboi M., Kamiya H., Mizuno H., Kiyama Y., Komai S., Shimizu M., Sanbo M., Yagi T., Hiromi Y., Chedotal A., Mitchell K. J., Manabe T. and Fujisawa H. (2007). Interactions between Plexin-A2, Plexin-A4, and Semaphorin 6A Control Lamina-Restricted Projection of Hippocampal Mossy Fibers. *Neuron* 53, 535-547.

神経軸索が投射領域の特定の「層」に投射するという現象において、投射を受ける細胞における遺伝子発現やその産物の細胞内局在の重要性を示した。この結果を契機に、「樹状突起内パターニング」といいう新しい分野への路が開かれる可能性がある。

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）

1. 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).

ショウジョウバエの神経幹細胞の分裂に際し、娘細胞のサイズに非対称性を生じる。それは分裂装置が非対称で、その結果、分裂面が中心からずれるためであるが、その制御は、3 量体 G たんぱく質シグナルの働きによって担われていることを明らかにした。

2. 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. 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(5), 729-738 (2004)

ショウジョウバエの神経幹細胞の非対称分裂は、apical 側の表層に局在する極性中心によって制御される。それを構成する二つのシグナルカスケードの機能分担を明らかにした。aPKC-PAR 複合体は、細胞表層の非対称性とそれに基づく運命決定因子の局在を決め、受容体非依存的 G 蛋白シグナル $G \cdot i$ -Pin 複合体は、分裂装置の非対称性と方向の決定に関与することを明らかにした。

④. Izumi, Y., Ohta, N., Hisata K., Raabe, T. and Matsuzaki, F.

Drosophila Pins-binding protein Mud regulates spindle-polarity coupling and centrosome organization. *Nat. Cell Biol.* 8, 586-593 (2006).

ショウジョウバエの神経幹細胞では、細胞の極性と細胞分裂装置の一致により非対称分裂が成立する。細胞極性の軸に対して、分裂軸の方位を決定する G タンパクシグナルの作用因子である Mud を同定した。 $G \cdot i$ -Pins-Mud 複合体は進化的に広く保存されており、spindle の方位を決める一般的な仕組みを提唱した。

⑤. Konno, D., Shioi, G., Shitamukai, A., Mori, A., Kiyonari, Hi., Miyata, T., and Fumio Matsuzaki, Neuroepithelial progenitors undergo LGN-dependent planar divisions to maintain self-renewability during mammalian neurogenesis, *Nat. Cell Biol.* 100, 93-101(2008).

マウス神経発生時、神経幹細胞として働く神経上皮細胞は、ショウジョウバエの神経幹細胞と同様な上皮極性と分裂軸の一致により、非対称分裂を行うと信じられてきた。本研究では、分裂軸の方位決定を決定するショウジョウバエ Pins のホモログ LGN 遺伝子の knockout マウスの解析から、実は、神経細胞を盛んに生じる時期にも、上皮に平行な分裂を行い、それによって、神経上皮細胞の維持を行いながら、神経細胞を産生していることを明らかにした。

3. 受賞等

受賞者名	賞の名称	授与者名	受賞日 (時期)
上村 匡	第1回日本学術振興会賞	日本学術振興会	2004年4月
岡野 栄之	塚原仲晃賞	ブレインサイエンス振興財団	2001年9月

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
小林 悟	H17 年度日本動物学会 賞	日本動物学会	2002 年 8 月
竹縄 忠臣	東レ科学技術賞	東レ科学振興会	2006 年 3 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	持田記念学術賞	持田記念医学薬学振興 財団	2002 年 10 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
佐藤 矩行	東レ科学技術賞	東レ科学振興会	2005 年 3 月
佐藤 矩行	アレキサンダー・コワレ フスキーメダル	セント・ペテルスブルグ 自然科学者協会	2005 年 11 月
佐藤 矩行	紫綬褒章		2006 年 11 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
中山 敬一	第 1 回日本学術振興会 賞	日本学術振興会	2005 年 3 月
中山 敬一	JCA-Mauvernay Award	日本癌学会	2007 年 10 月

平成 19 年 12 月 10 日現在

ただし、終了課題については、課題研究期間終了後のものは記載せず。

4. シンポジウム等

H19.12.10 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
研究領域「生物の発生・分化・再生」第4回公開シンポジウム	H17.10.4 ～5	品川コクヨホール	532 名 (2 日間延べ人数)	講演 10 題 外部 1 名招聘 ポスター発表 111 題
研究領域「生物の発生・分化・再生」第5回公開シンポジウム	H18.12.15	品川コクヨホール	174 名	講演 7 題 ポスター発表 65 題
研究領域「生物の発生・分化・再生」第6回公開シンポジウム	H19.11.20	日本未来館	212 名	講演 7 題 ポスター発表 69 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

- ・「膜タンパク質がグリア細胞の成長促進―脳の再生医療研究進展へ」(2005. 06: 日刊工業新聞 他: 上村チーム)
- ・「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)
- ・「ナノスたんぱく質／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)
- ・「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)
- ・「血中の善玉物質で判別」(2006. 4 日本経済新聞他: 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)
- ・「脊椎動物の原形 ホヤの体を作る遺伝子の全容解明」(2006. 5 読売新聞: 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)
- ・「がん悪性化抑制タンパク質特定 酵素の働きコントロール」(2006. 5: 朝日新聞: 野田チーム)

- ・「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)
- ・「神経突起伸ばすタンパク質、まひなど治療に道」(2006.11: 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)