

オーガンリソースとしての中胚葉細胞と器官形成クロックの研究

(研究期間：平成 12 年度～平成 16 年度)

融合研究機関： 国立医薬品食品衛生研究所
情報・システム研究機構国立遺伝学研究所
(研究総括責任者：武田 洋幸)

開放的融合研究の概要

中胚葉組織（筋肉、骨、血管、間質組織、腎など）は生体組織の大半を占める組織である。その初期胚の尾芽中胚葉領域には、未分化中胚葉細胞（オーガンリソース）が連続的に供給される幹細胞システムが存在し、また、供給された細胞集団が時計遺伝子（器官形成クロック）の作用により、正確に一定間隔でくびれができる体節形成が観察される。

本研究は、中胚葉組織に着目し、器官形成の基本原則を明らかにすることを目指すものである。具体的には、メダカの尾芽組織・体節形成領域で発現する遺伝子と突然変異体の網羅的単離を行い、メダカで得られる重要遺伝子の機能を、マウスを用いた遺伝子破壊により解析する。小型魚類研究で実績のある国立遺伝学研究所と、ノックアウトマウスを用いた研究で実績のある国立医薬品食品衛生研究所が有機的に融合して研究を進めることにより、幹細胞システムの維持や器官形成クロックの分子実体の解析を目指したものである。

(1) 総評（優れた業績が挙げられている）

本研究では、中胚葉組織における器官形成の基本原則を明らかにするため、メダカ、ゼブラフィッシュの尾芽・ヒレ再生特異的遺伝子群を単離し、その変異体をスクリーニングし、マウスの実験系へ（また、一部はニワトリの系にも）適用させようとしている。それぞれの系において器官形成の素過程の分子メカニズムの理解を進める多くの知見が得られ、その学術的価値は国際的にも高く認められる。本研究対象の複雑なシステム解析は、逆遺伝学、順遺伝学、実験発生学、理論生物学等の複数専門分野の融合をもって成し遂げられたものであり、本プログラムの趣旨に合致するものである。以上のことから、優れた業績が挙げられていると評価できる。

<総合評価：A>

(2) 個別評価

①目標達成度

器官形成の基本原則を解析する基礎科学の分野において非常に学術的価値の高い研究成果が得られている。また、大規模スクリーニングによるメダカの変異体の多数の分離は今後の再生医療の発展につながる貴重なリソースを提供した。一方、メダカ変異体での成果をマウスの実験系に十分に適用することができなかったこと、及び高額な研究費に相応する結果が得られたかとの費用対効果の観点からは、十分満足できるとは言いがたい。以上の点から、目標達成度については概ね達成されていると評価できる。

②研究成果

1) 尾芽幹細胞システムの分化・維持及び中胚葉の成熟過程を制御する因子としての FGF シグナルの新規機能と新規転写因子 (tbx24) の発見、2) 器官形成クロックの実体である Notch シグナルと体節形成遺伝子 (Mesp) の相互作用の解明、3) 境界形成における誘導組織 (セグメンター) の発見と上皮化の機構解明、4) 器官形成クロックの時間的情報を空間的情報に翻訳する Mesp の新規機能の解明など、中胚葉性器官形成の様々な素過程における分子メカニズムの理解を進める数多くの研究成果が得られており、それらの情報発信も十分になされている。また、メダカ突然変異体の大規模な単離の成功は、そのリソースが世界中で器官形成の分野に貢献することが期待される。以上より、十分な成果が得られていると評価できる。

③研究計画・連携体制

個々の研究課題は適切に運用されて多くの学際的・学術的成果を生み出している。それぞれのモデル実験動物の利点を活かした柔軟なアプローチがとられ、業績にも十分反映されている。また、代表者の異動等、一部体制の変更もあったが、国立遺伝学研究所と国立医薬品食品衛生研究所を拠点として複数の異なる専門分野の若手研究者らが日常的に情報交換を行い、討論の中から独創的なアイデア、新発見が得られた結果と推測される。以上から、研究計画・連携体制については、適切であったと評価できる。

④中間評価の反映

シンポジウム、ワークショップ開催等、他分野、特に再生医工学分野の研究者との連携強化策がとられ、中間評価を反映させる努力が行われたと言える。しかし、優れた基礎研究成果は得られたが、応用研究へのアプローチは今後の課題である。中間評価の反映については概ね反映されていると評価できる。

(3) 評価結果

総合評価	目標達成度	研究成果	研究計画・連携体制	中間評価の反映
A	b	a	a	b