



理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 多
能性幹細胞研究チーム/体軸形成研究チーム/発生ゲ
ノミクス研究チーム (教室だより)

(Citation)

神戸大学医学部神緑会学術誌, 19:137-141

(Issue Date)

2003-08

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.24546/81007809>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007809>



教室だより——

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

連携大学院

平成13年度の大学院部局化に際し、放射光医学と映像粒子線医学を連携大学院とした新しい教育研究分野を発足させた。更に平成14年度からは、発生・再生医学教育研究分野を発足させた(図1)。今回は、発生・再生医学教育研究分野(丹羽、日比各教授と杉本助教授から構成されている)を紹介する。

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

理化学研究所は2000年4月、筑波研究所に「発生・再生科学総合研究センター」を発足させ、神戸市に研究センターを開設した。発生生物学の新たな展開を目指した基礎研究を推進するとともに、細胞治療・組織再生など医学的应用を促進するための基礎的・モデル的研究を推進し、得られる成果を広く応用分野に向けて発信することを目的としている。

センター長に京都大学理学部の竹市教授を迎えた。カドヘリンの発見者として有名であり、基礎研究とその臨床応用を目指した研究所として、京都大学から西川、笹井教授、熊本大学から相澤教授等を迎えた。それぞれの大学を離れ、2003年4月にはすべて理研センター専任となった。表1のように、7つの中核プログラムと18の創造的研究推進プログラム、2つの先端技術支援・開発プログラムから成り、ほとんどは40才前後の若手研究者をチームリーダーとし、27チーム、243名の研究者から成る。古典的発生学、分子細胞生物学、神経発生生物学、進化生物学、機能的ゲノミクス、バイオインフォマティクスなどの基礎的発生生物学と幹細胞研究や再生医療を目指したものである。

既に、以下の研究成果を発表している。

西川 幹細胞研究グループ

Nature 416: 854-60 (2002)

；メラニン色素の幹細胞の部位と着色のしくみ

倉谷 形態進化研究チームリーダーらのグループ

Science 296: 1319-21 (2002)

；進化的新規形態についての「異所性」理論

高橋 パターン形成研究チーム

Development 129: 3633-44 (2002)

；組織切り分け遺伝子の特定

阿形 進化再生研究グループ

Nature 419: 620-4 (2002)

；プラナリアで頭で脳になるように制御する遺伝子の発見

笹井 細胞分化・器官発生研究グループ

Pro NAS 99: 1580-5 (2002)

；サルのES細胞から末梢神経の作製に成功等、

極めて短期間に先駆的研究成果を世界に向けて発信した。

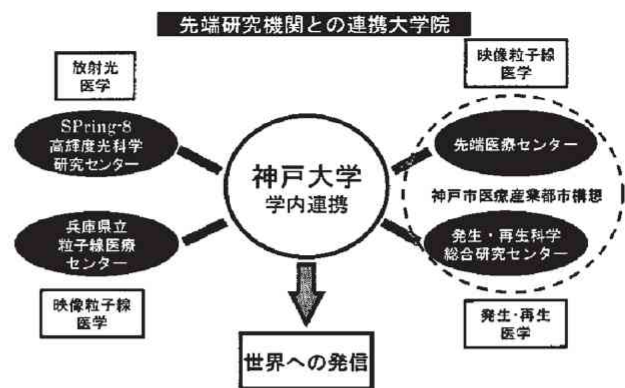


図1 □印名が連携大学院の教育研究分野名

以下、ホームページ掲載 (http://www.cdb.riken.go.jp/japanese/research/index_j.html) の一部を紹介する。

表1. 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターの組織

センター長 竹市 雅俊	副センター長	中核プログラム
	西川 伸一	☐ 高次構造形成研究グループ (竹市 雅俊 Ph.D.)
	相沢 慎一	☐ 幹細胞研究グループ (西川 伸一 M.D., Ph.D.)
		☐ ボディプラン研究グループ (相沢 慎一 Ph.D.)
	プロジェクト管理役	☐ 進化再生研究グループ (阿形 清和 Ph.D.)
	研究倫理委員会	☐ 細胞分化・器官発生研究グループ (笹井 芳樹 M.D., Ph.D.)
	アドバイザリー カウンスル	☐ 形態形成シグナル研究グループ (林 茂生 Ph.D.)
		☐ 非対称細胞分裂研究グループ (松崎 文雄 Ph.D.)
		創造的研究推進プログラム
		☐ 哺乳類胚発生研究チーム (Anthony C.F. Perry Ph.D.)
		☐ 幹細胞医療応用研究チーム (浅原 孝之 M.D., Ph.D.)
		☐ 感覚器官発生研究チーム (Raj Ladher Ph.D.)
		☐ 形態進化研究チーム (倉谷 滋 Ph.D.)
		☐ 生殖系列研究チーム (中村 輝 Ph.D.)
		☐ 神経回路発生研究チーム (浜 千尋 Ph.D.)
		☐ ゲノム・リプログラミング研究チーム (若山 照彦 Ph.D.)
		☐ 体軸形成研究チーム (日比 正彦 M.D., Ph.D.)
		☐ 細胞運命研究チーム (澤 斉 Ph.D.)
		☐ 胚誘導研究チーム (佐々木 洋 Ph.D.)
		☐ パターン形成研究チーム (高橋 淑子 Ph.D.)
		☐ 細胞移動研究チーム (西脇 清二 Ph.D.)
		☐ 発生ゲノミクス研究チーム (杉本 亜砂子 Ph.D.)
		☐ 哺乳類エピジェネティクス研究チーム (岡野 正樹 Ph.D.)
		☐ 多能性幹細胞研究チーム (丹羽 仁史 M.D., Ph.D.)
		☐ 位置情報研究チーム (近藤 滋 Ph.D.)
		☐ クロマチン動態研究チーム (中山 潤一 Ph.D.)
		☐ 神経分化・再生研究チーム (榎本 秀樹 M.D., Ph.D.)
		先端技術支援・開発プログラム
		☐ 細胞形態形成研究チーム (米村 重信 Ph.D.)
		☐ 変異マウス開発チーム (相沢 慎一 Ph.D.)

連携大学院—発生・再生医学分野

多能性幹細胞研究チーム

客員教授

チームリーダー 丹羽 仁 史

(平成 5 年 3 月 熊本大学大学院医学系研究科博士課程生理学専攻修了 (医学博士))

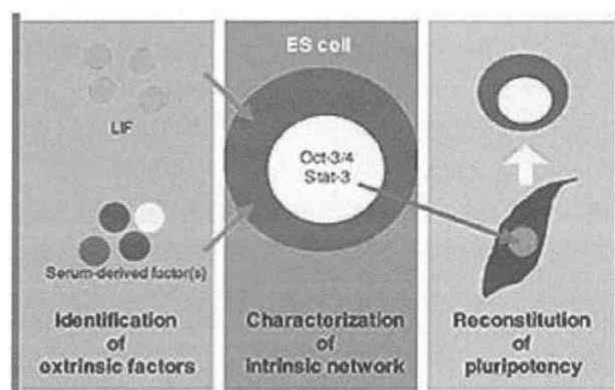
(1) 研究目的 (ES 細胞の多様性)

ES 細胞はなぜどんな細胞にでも分化できるのか?

胚性幹細胞 (ES 細胞) は今や誰もがその名前を聞いたことがあるほど有名となった。これは、この細胞がどんな細胞にでも分化できる能力を秘めること、また、この細胞をうまく使いこなすことができるならば細胞移植治療の主役となり得ることによる。しかし、この細胞の「多能性」と呼ばれる能力をどんな分子が決めているのかは、いまだほとんど解明されていない。このような「多能性」の謎は、核移植でクローン動物が生まれる過程で、分化した細胞の核がなぜ再び元の受精卵の状態に戻って体を構成するすべての細胞を生み出すことができるのか、という問題にもつながる大きな謎である。本研究チームはマウス ES 細胞をモデルとし、この「多能性」を司る分子機構の解明をめざす。究極の夢は、得られた知見を総動員して、核移植を経ることなく体細胞を初期化して「多能性」を再獲得させることにある。



我々は、LIF が作用するには細胞内シグナル伝達分子 STAT 3 の活性化が必須であることを証明した。また、未分化状態特異的に発現する転写因子 Oct-3/4 が、単に未分化状態の維持に必要なだけでなく、わずかな発現量の変化で ES 細胞の異なる 3 つの分化運命を決定する「3 方向性スイッチ」であることを発見した。現在、これらの知見を手がかりとして、多能性を規定する転写因子ネットワークの全貌を明らかにするべく、研究を進めている。また、同定された転写因子群を体細胞で操作することにより、初期化が可能かどうかを検討していきたい。

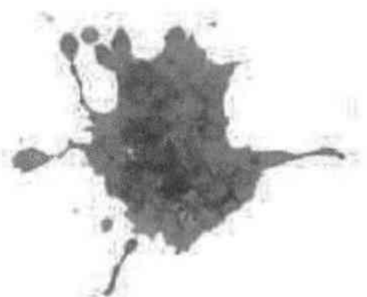


(3) Selected References

- ①Fujikura J, et al (2002) Differentiation of embryonic stem cells is induced by GATA factors, Genes Dev., in press
- ②Niwa H, et al (2002) Phenotypic complementation establishes requirements for specific POU domain and generic transactivation function of Oct-3/4 in embryonic stem cells, Mol. Cell. Biol. 22, 1526-1536
- ③Niwa H (2001) Molecular mechanism to maintain stem cell renewal of ES cells, Cell Struct. Funct. 26, 137-148
- ④Niwa H, et al (2000) Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells, Nat. Genet. 24, 372-376

(2) 今後の研究課題 (ES 細胞とは)

ES 細胞は着床前の初期胚に直接由来する幹細胞株で、シャーレ内で多能性を維持したまま増殖させ続けることが可能である。マウス ES 細胞ではサイトカイン LIF がその分化を抑制することが知られているが、



体軸形成研究チーム

客員教授

チームリーダー 日比正彦

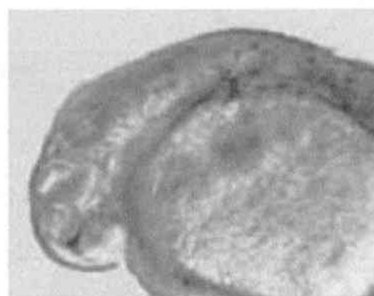
(平成4年3月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程病理系専攻修了(医学博士))

(1) 研究目的(脊椎動物の背腹・背腹軸形成のメカニズムを探る)

1942年、シュペーマンとマンゴールドは両生類を用いた発生学的解析から、胚の背側組織の一部が神経・筋肉など背側組織を前後に正確に誘導する活性をもつことを示した。この部分は背側オーガナイザーと呼ばれ、長年、発生学者の興味を魅きつけてきた。魚類・両生類では、受精卵植物極に存在する背側化決定因子(仮想分子)が胚背側に移動し、細胞内シグナルを介してオーガナイザー誘導に必要な遺伝子を活性化させると考えられている。本研究チームは遺伝学的解析が可能で初期胚が透明なゼブラフィッシュおよびマウスを用い、脊椎動物の初期発生においてどのようにオーガナイザーが形成されるのか、オーガナイザーからのシグナルが他のシグナルと相互作用してどのように体軸が形成されるのかを明らかにしたい。

(2) 今後の研究課題

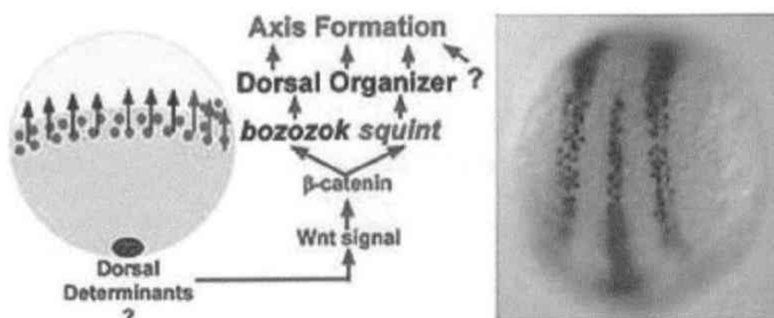
背側化決定因子の本態は不明であるが、その下流では Wnt 細胞内シグナルの活性化が想定されている。母性 Wnt シグナルは β -カテニンを核へ集積させ背側特異的遺伝子の発現を誘導する結果、背側オーガナイザーの誘導を引き起こす。本研究チームは、母性 Wnt シグナルの下流で制御される、背側オーガナイザーの誘導に必要なゼブラフィッシュホメオボックス遺伝子、*bozozok/dharma* を単離した。また、*bozozok* 遺伝子が母性 Wnt シグナルの下流に位置する *nodal* 遺伝子 *squint* と協調的に作用し、オーガナイザー特異的遺伝子の発現を制御して背腹・前後軸の形成を担っていることを示した。現在は、遺伝学的解析、特に異変固体のスクリーニングが行えるゼブラフィッシュの *Bozozok*,



squint の上流・下流シグナルを検索することで、体軸形成の分子機構の解明をめざしている。また、マウスの体軸形成遺伝子を解析し、脊椎動物全体の体軸形成機構を説明し得る統一的理論の樹立をめざす。本研究チームは前脳および後方神経特異的に発現する遺伝子群の単離を行っている。神経領域特異的遺伝子の発現制御機構・遺伝子の機能を解析することで、神経領域化(前後軸形成)機構を解明したい。

(3) Selected References

- ①Ryu S-L, et al (2001) Regulation of *dharma/bozozok* by the Wnt pathway, *Dev. Biol.* 231, 397-409
- ②Hashimoto H, et al (2000) Expression of the zinc finger gene *fez-like* in zebrafish forebrain, *Mech. Dev.* 97, 191-195
- ③Shimizu T, et al (2000) Cooperative roles of *Bozozok/Dharma* and *Nodal*-related proteins in the formation of the dorsal organizer in zebrafish, *Mech. Dev.* 91, 293-303
- ④Hashimoto H, et al (2000) Zebrafish *Dkk 1* functions in forebrain specification and anti-apoptosis, *Dev. Biol.* 217, 138-152



連携大学院—発生・再生医学分野

発生ゲノミクス研究チーム

客員助教授

チームリーダー 杉 本 亜砂子

(平成4年3月 東京大学大学院理学系研究科博士課程生物化学専攻修了(理学博士))

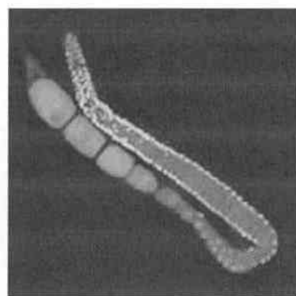
(1) 研究課題(発生プログラムの解明をめざして)

受精卵から複雑な構造をもつ個体に至るまでの発生プログラムは、それぞれの生物が持つゲノム上に記載されている。約19,000の遺伝子をもつ線虫(*C. elegans*)はわずか1,000個の細胞から構成されている体長1mmほどの生物である。本研究チームでは、このシンプルな生物をモデル系として各遺伝子の機能を体系的に解析することにより、ゲノムがどのように個体発生をプログラムしているかを明らかにしていく。また、発生の過程で不要な細胞を除去する機構である「プログラム細胞死(アポトーシス)」に着目し、個々の細胞の運命がどのように決められているのかを解明したい。



(2) 今後の研究課題

C. elegans は全ゲノム配列が決定され、約19,000遺伝子の存在が予測されている。本研究チームではポストゲノムのアプローチとして、遺伝子機能破壊法であるRNAi法ハイスループット化し、体系的な遺伝子機能解析を行うことにより、*C. elegans* の発生過程に重要な役割を果たす遺伝子群の網羅的な同定を進めている。これまでに同定した必須遺伝子群のうち、生殖細胞形成に関与することが明らかになったものについては詳細な機能解析をすでに行っている。さらに、形態形成に関わる遺伝子群の同定・解析にも体系的RNAi法を適用していく予定である。また、もう一つの主要なテーマとして、「プログラム細胞死」の制御機構の解析を行っている。発生過程における細胞の生死の運命決定に関与する新規因子を同定するため、細



胞死の起きるパターンに異常を示す変異体のゲノムワイドなスクリーニングを行い、遺伝学的な解析を進めている。シンプルなモデル生物である *C. elegans* を用いたこれらの研究を通じて、発生プログラムの普遍的なルールを遺伝子レベルで統合的に理解していきたいと考えている。

(3) Selected References

- ①Sumiyoshi E, et al (2002) Protein phosphatase 4 is required for centrosome maturation in mitosis and sperm meiosis in *C. elegans*, *J. Cell Sci.* 115, 1403-1410
- ②Kodama Y, et al (2002) The stem-loop binding protein CDL-1 is required for chromosome condensation, progression of cell death, and morphogenesis in *Caenorhabditis elegans*, *Development* 129, 187-196
- ③Sugimoto A, et al (2001) Many genomic regions are required for normal embryonic programmed cell death in *Caenorhabditis elegans*, *Genetics* 158, 237-252
- ④Maeda I, et al (2001) Large-scale analysis of gene function in *Caenorhabditis elegans* by high-throughput RNAi, *Curr. Biol.* 11, 171-176

