

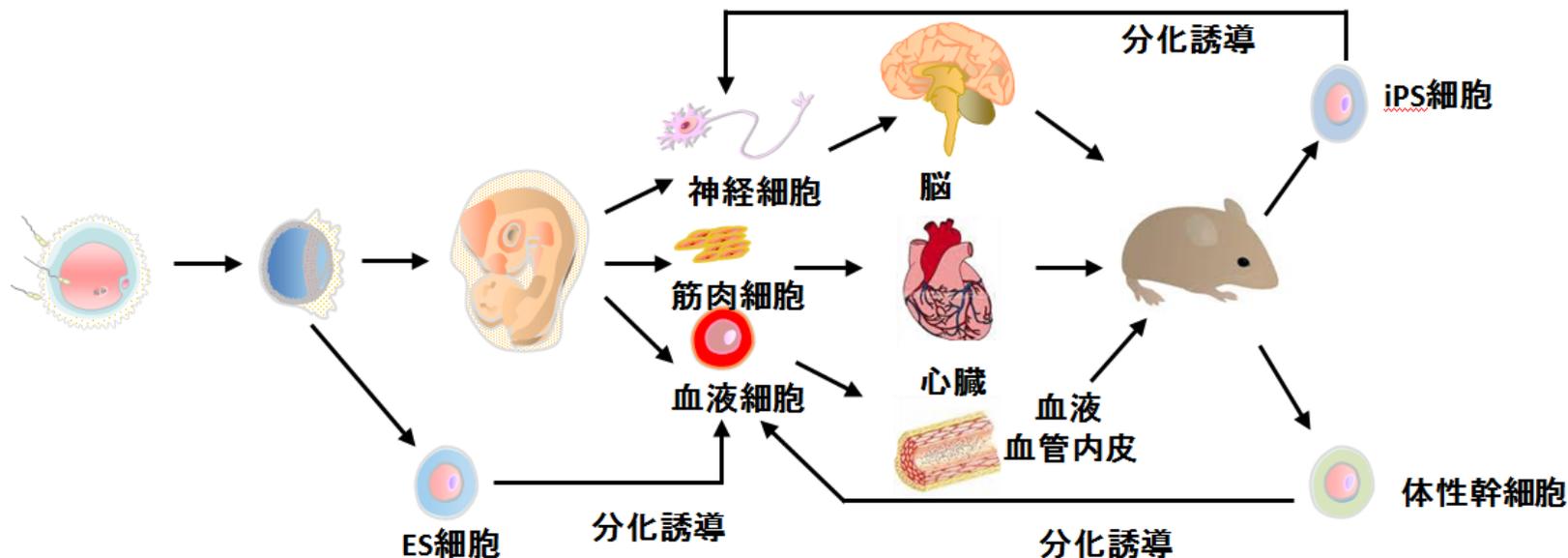


# 発生・再生科学総合研究センター RIKEN Center for Developmental Biology (CDB)

平成23年6月16日  
センター長 竹市 雅俊

# CDBが推進する発生・再生研究

受精卵 → 胚盤胞 → 細胞分化 → 器官形成 → 個体 → 損傷・疾病 → 再生・修復



発生のしくみを探る

- ◆発生現象の基本的なしくみを制御する分子のネットワークの解明

器官ができるしくみを探る

- ◆高次の機能及び構造を持つ器官のデザインを決めるしくみの解明

発生動態  
基盤研究

- ◆発生現象を定量的・数理科学的に解析

からだを再生させる

- ◆ES細胞・iPS細胞の分化・増殖の原理解明とそれに基づく医学利用の基盤開発

発生生物学の新たな展開、再生医療の実現のための基盤構築

## CDBの運営理念

独創的研究の推進

—ボトムアップ型研究と戦略的研究の密接な連携

厳正な評価と任期制

—厳正な評価により質の高い研究を維持する  
—人材の適切な回転により、科学の新潮流に即応、  
大学等へ優秀な人材を送り出す

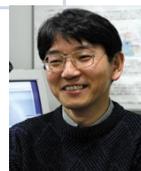
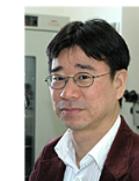
若手PIに独立した研究室を提供



### PI等の大学への輩出



|          | H16 | H17 | H18 | H19 | H20 | H21 | H22 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 大学       |     |     |     |     |     |     |     |
| 教授       | 2   | 1   | 1   |     | 2   | 3   | 3   |
| 助教授（准教授） | 1   | 2   | 1   | 2   | 4   | 2   | 2   |
| 助教・助手    | 1   | 1   |     | 7   | 1   | 5   | 8   |
| 講師       | 1   | 1   | 2   |     | 3   |     | 1   |
| 研究員      | 1   | 2   | 1   | 6   | 3   | 2   | 7   |
| その他      | 3   | 5   | 3   | 7   | 1   | 3   | 2   |

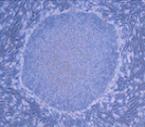
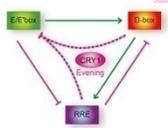


評価項目：I-2-(3) 発生・再生科学総合研究

第2期中期計画における発生・再生科学総合研究の展開

【第2期で目指す展開】

1. 研究領域を「発生のしくみを探る領域」・「器官をつくる領域」・「からだを再生する領域」に再編し、**発生制御機構の基礎的原理の追究**と再生医療への社会的期待の高まりを踏まえた、**複雑な器官構築のしくみの解明**、及び、**幹細胞の医学応用に向けた基盤技術開発**に注力
2. **生命現象の統合的理解**を志向する新しい発生生物学の展開として、従来の生物学に**数理科学的発想を取り入れたアプローチ**（定量化、モデル化等）による**発生の動的機序に関する研究**を、新しい枠組み（センター長戦略プログラム）のもとで推進

|        | H20年度   | H21年度 | H22年度 | H23年度 | H24年度                            |
|--------|---|-------|-------|-------|----------------------------------|
| 発生のしくみ |  <ul style="list-style-type: none"> <li>○発生・再生の基盤となる細胞行動（非対称分裂、細胞移動等）の制御機構の解明</li> <li>○ボディプランとパターン形成機構の解明</li> </ul> <p>発生現象に関与するさまざま遺伝子・タンパク質のスクリーニング、機能同定、相互作用の解析</p> |       |       |       | <p>発生制御機構の原理を解明（分子的基盤、相互作用等）</p> |
| 器官をつくる |  <ul style="list-style-type: none"> <li>○組織・器官が、特有の構造と機能を獲得する原理の解明</li> <li>○発生過程における個々の器官の形成機構の解明</li> </ul> <p>器官形成の素過程の解析、生物種の分化プロセス（種独特の形、機能の発生等）の解析</p>            |       |       |       | <p>器官構築の制御機構の統合的理解</p>           |
| からだを再生 |  <ul style="list-style-type: none"> <li>○幹細胞等の未分化性維持、増殖、分化誘導の制御機序の解明</li> <li>○分化した細胞が脱分化するしくみの解明</li> </ul> <p>核のリプログラミング、多能性幹細胞の増殖や分化プロセス等の解析</p>                    |       |       |       | <p>多能性幹細胞等を自在に操作する技術の開発</p>      |
| 発生動態   |  <ul style="list-style-type: none"> <li>○発生現象の定量的解析、モデル化、計算科学的手法の導入</li> </ul> <p>細胞内、細胞間でのシグナル分子及びそのネットワークの解析とモデル化</p>  |       |       |       | <p>定量発生生物学の開拓</p>                |

# 成果一覧(1/2)

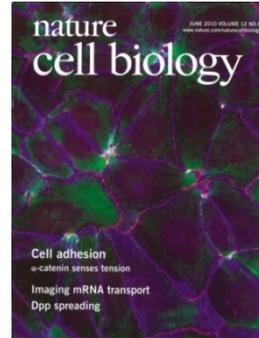
| 平成22年度計画  | 計画に基づく成果  | 想定外の成果<br>(計画を上回る成果／中期計画外の成果)   |
|---|---|---|
| <p><b>(3) 発生・再生科学総合研究</b></p> <p><b>① 発生のしくみを探る領域</b><br/>一つの細胞である受精卵が非対称分裂を経て様々な細胞に分化する仕組みや、胚内の位置情報にしたがったボディパターンが形成される仕組み等を探る。平成22年度は、発生現象を制御する機構を究明するため、非対称分裂や細胞運命等に関連する遺伝子・タンパク質の機能解析を幅広く行うことにより、それらのネットワーク機構を解明する。</p> <p><b>② 器官をつくる領域</b><br/>発生・再生現象における複雑な器官構築の制御機構を探り、統合的に理解し、臓器レベルでの高度な再生医療へつながる基礎的知見を得るとともに、先天異常や器官の進化・機能性獲得等の仕組みを理解する。平成22年度は、個々の器官に特有な形や構造を獲得するプロセスを形態学的・分子生物学的手法を用いて解析するとともに、種によって異なる器官のデザインを司る因子を解明する。</p> <p><b>2010年(Calendar year)の科学誌への論文発表</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Nature シリーズ 3</li> <li>・Science 1</li> <li>・Cellプレスシリーズ 8</li> <li>・主要関連誌／レビュー誌 17</li> <li>・発生学専門誌 27</li> <li>・その他 101</li> <li>計 156</li> </ul> | <p>○細胞系譜が既知の線虫を用いた解析により、細胞の非対称分裂において方向性を決める因子であるPAR-2の細胞境界への極と分裂軸の決定は、細胞外からのシグナルによって制御されているという事を明らかにした。<br/>(Development 平成22年10月)</p> <p>○DNAのメチル化はゲノムの二次的な制御、いわゆる「エピジェネティクス」を担う主要な機構の一つであるが、DNAのメチル化は体細胞の生存と分化に必須である一方、発生段階の一部の細胞の生存には不必要であることが知られていた。そこでどのような細胞でDNAのメチル化が機能しているかを調べるため、DNAのメチル化が起こらないマウス胚を作成して発生への影響を調べ、胚体外組織の形成にDNAのメチル化が必須でないことを明らかにした。<br/>(Current Biology 平成23年8月)</p> <p>○体の外側が固い殻でおおわれている(外骨格を持つ)モデル動物であるショウジョウバエを用いて、肢の関節の形成過程を詳細に解析する事により、上皮細胞が形態を変化させながらキチンを分泌し、ボール(球)型の面とソケット(受け皿)型の面がはまりあう構造を順々に作る事で、機能的な球関節の構造が形成されるメカニズムを明らかにした。哺乳類の関節の発生メカニズムの解明にもつながる重要な知見を提供した。<br/>(Development 平成22年6月)</p> | <p>○上皮細胞において細胞同士が接着し、細胞から細胞へと力を伝える仕組みがあるが、これは「接着結合」と呼ばれる細胞同士をつなぐ分子構造が支えている。この接着結合がどのように物理的な力を検知し、細胞同士を引き寄せ合っているか、そのメカニズムの解析を行った。その結果、接着結合を構成する<math>\alpha</math>カテニンという分子に物理的な力を検知する機能があり、接着結合にかかる力の強さに応じて、接着構造をより強固に発達させたり、あるいは緩めていることを解明した。細胞が物理的な力をどのように検知するのかという疑問に1つのモデルを示す成果である。<br/>(Nature Cell Biology 平成22年4月)</p> <p>○ショウジョウバエの感覚器官の一つである剛毛細胞をモデルとした研究で、免疫系やガン形成、細胞分化関わるリン酸化酵素であるIKK<math>\epsilon</math>が細胞の先端で小胞の輸送方向を調節し、細胞伸長を促進しているという新たな機能を発見した。また、IKK<math>\epsilon</math>の小胞輸送に対する機能は哺乳類においても保存されている事が示唆された。自然免疫やガン形成における小胞輸送の新たな機能の解明につながる事が期待される。<br/>(Developmental Cell 平成23年2月)</p> |

# 成果一覧(2/2)

| 平成22年度計画   | 計画に基づく成果  | 想定外の成果<br>(計画を上回る成果／中期計画外の成果)   |
|--|---|---|
| <p><b>③からだを再生させる領域</b><br/>ES細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞及び各種体性幹細胞の操作に関する技術を確認し、再生医学及び幹細胞を利用した研究開発のみならず、ライフサイエンス研究全般に有効なモデル研究の基盤を形成することを目指す。<br/>平成22年度は、幹細胞の多分化能のメカニズムを探るとともに、幹細胞から特定の有用細胞に人為的に分化誘導するための新たな知見を蓄積する。さらに、分化過程の解明による効率的な培養手法の開発等を進め、プロトコルや簡易キットの開発・提供を通じて研究の基盤となる技術の普及を図る。</p> | <p>○網膜色素変性症患者由来のiPS細胞を作成し、原因遺伝子ごとの変性過程や薬物の効果などの差異を解析した結果、この患者由来iPS細胞が網膜色素変性の病態解析に有効であることがわかった。患者由来のiPS細胞がオーダーメイド医療への手段として有用であることを示した。<br/>(PLoS One 平成23年2月)</p> <p>○アフリカツメガエルを用いた研究で、胚発生の多くの局面で重要な役割を果たしているシグナルタンパク質であるBMPが、Jiraiyaと呼ばれるタンパク質により抑制され、背側神経組織の正しいパターンニングを導いていることを明らかにした。<br/>(Developmental Cell 平成22年10月)</p> <p>○小脳の発生過程を試験管内で再現する事により、マウスのES細胞からブルキンエ細胞を選択的に誘導することに成功し、さらにこれらの細胞をマウス胎児に移植すると機能的に生着し得ることを明らかにした。脊髄小脳変性症などの病理解明や移植治療法の開発にも貢献が期待される。<br/>(Nature Neuroscience 平成22年9月)</p> | <p>○ヒトES細胞やiPS細胞はバラバラにして培養すると99%もの頻度で細胞死を起こすため大量培養等が難しく、臨床応用へ向けた大きな課題となっていたが、その原因がミオシンの過剰な活性化に起因することを突き止めた。ミオシンの過剰な活性化が「死の舞」を引き起こし、細胞死の直接的な原因になっていた。<br/>(Cell Stem Cell 平成22年8月)</p> <p>○ES細胞が起こす自発的な神経系細胞への分化の理由を解明するため、ES細胞を分化誘導し、発現する遺伝子を網羅的に解析した。その結果、転写調節因子Zfp521がES細胞の初期神経分化を誘導する遺伝子群を活性化し、自発的分化の引き金になっていることを明らかにした。Zfp521はES細胞の神経分化だけでなく、胚発生においても神経誘導に特異的な役割を果たしていることがわかった。高度に選択的な神経細胞の産生を可能にし、再生医療の安全性の向上に貢献すること期待される成果である。<br/>(Nature 平成23年2月)</p> |
| <p><b>④発生動態基盤研究</b><br/>生命現象の統合的理解に向けた発生生物学のあらたな展開として、従来の細胞生物学の手法に数理科学的発想を取り入れた両分野の橋渡しに資する基盤を形成することを目指す。<br/>平成22年度は、細胞内情報の時間軸に沿ったデータ蓄積等を進め、転写制御等、種々の細胞活動の分子機序を解析してモデリングを行う。</p>   | <p>○多くの動物では日照時間が長くなると春の訪れを感じ、TSH<math>\beta</math>というホルモンの発現が誘導されるが、日照時間の変化がTSH<math>\beta</math>に伝わる仕組みは分かっていなかった。マウスをモデルにした研究の結果、転写因子Eya3がTSH<math>\beta</math>の発現を誘導すること、またEya3は明け方の光によって誘導されることを明らかにした。日照時間変化に起因する疾患の治療法の開発に役立つと期待される。<br/>(Current Biology 平成22年12月)</p>   | <p>○体内時計の転写ネットワークのうち、夕方に発現し朝の遺伝子発現を抑制する遺伝子であるCry1の発現制御メカニズムを詳細に解析し、昼と夜の制御DNA配列の組み合わせがCry1遺伝子を夕方に発現させることを突き止めた。また、体内時計の転写ネットワークの動作原理が“遅れを持った負のフィードバック”であることを証明し、予想外の成果として、遺伝子発現の時刻が制御配列の組み合わせでシンプルなモデルで説明できることを示した。<br/>(Cell 平成23年1月)</p>   |

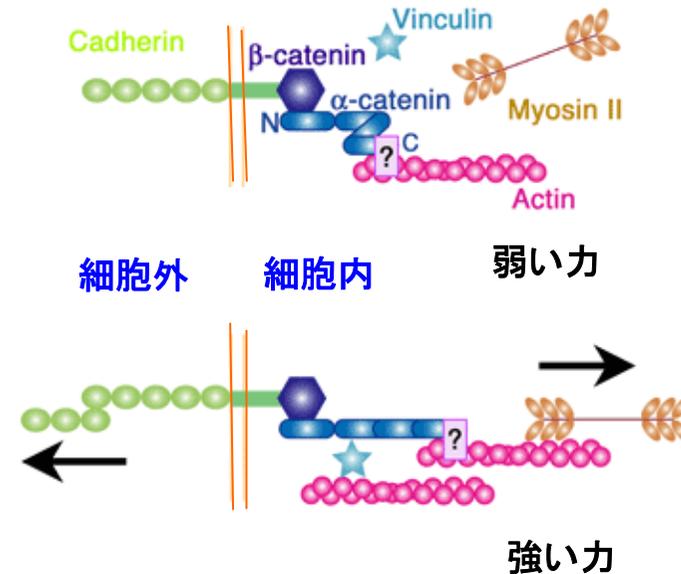
### 細胞同士が引っ張り合うメカニズムを解明

αカテニンという分子に物理的な力を検知する機能があり、接着結合にかかる力の強さに応じて、接着構造をより強固に発達させたり、あるいは緩めていることを解明



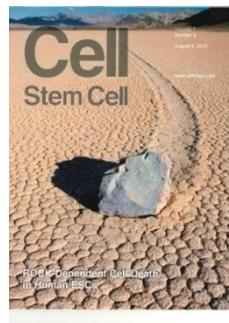
平成22年5月Nature Cell Biology誌の表紙を飾る

細胞がどのように接着し、組織を形作るかという疑問に対する基礎的な知見を提供する成果。



### ヒトES細胞が起こす細胞死のメカニズムを解明

ヒトES細胞の分散培養によって起こる細胞死がミオシンの過剰活性化によって起こる事を発見。腫瘍化しにくいヒトES細胞株の選択も可能に。



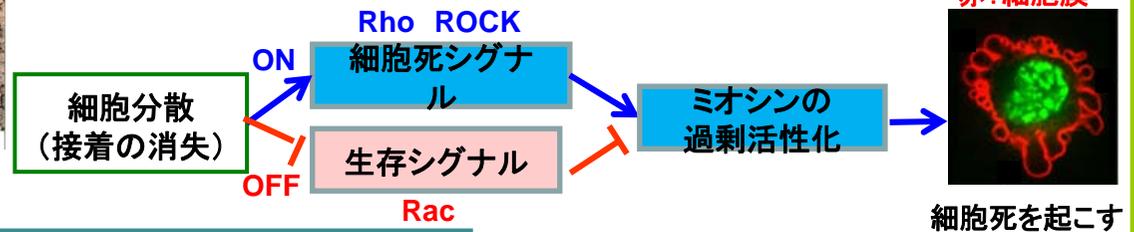
平成22年8月Cell Stem Cell誌の表紙を飾る

ヒトES細胞を密集して培養

生存

ヒトES細胞を分散して培養

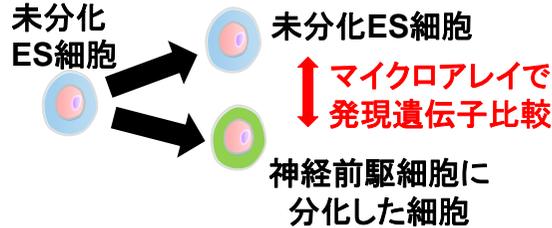
99%細胞死



ES細胞・iPS細胞の基礎研究において重要な知見を提供するものであるとともに、より安全な細胞移植治療に貢献する画期的な成果。

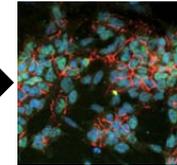
### ES細胞の自発的な神経分化のメカニズムを解明

ES細胞は自発的に神経系細胞に分化する。その原因が転写調節因子**Zfp521**が初期神経分化を誘導する遺伝子群を活性化することによると解明。また**Zfp521**は、通常の胚発生においても神経分化に特異的に関与していた。



神経前駆細胞に分化した細胞では**29の遺伝子**が特に高発現。

29遺伝子を一つ一つ強制発現

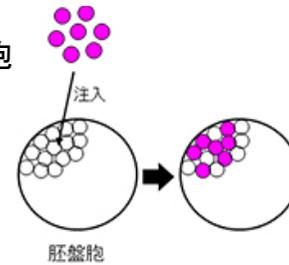


**Zfp521**によって神経分化が強く誘導

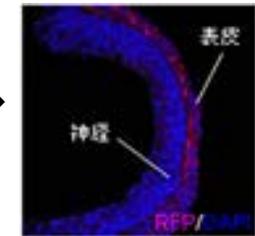
平成23年2月Nature誌掲載

高度に選択的な神経細胞の産生を可能にし、再生医療の安全性の向上に貢献することが期待される成果。

**Zfp521**の機能をRNAiで阻害したES細胞



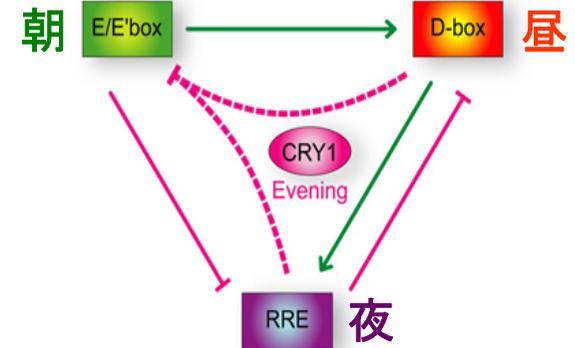
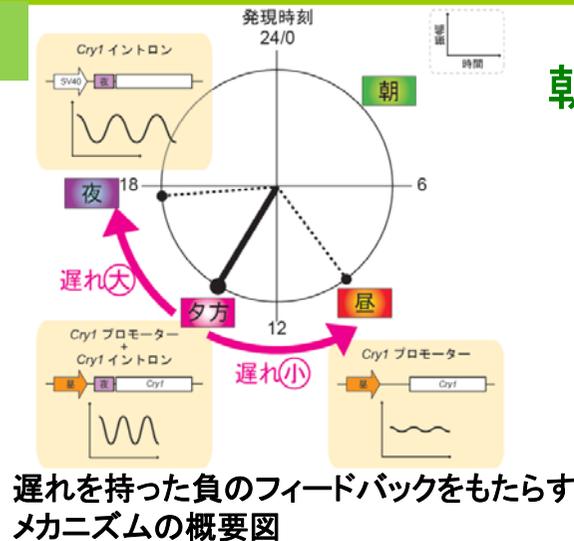
中枢神経系組織には分布しない



### 体内時計の動作原理に重要な知見

夕方に発現し朝を抑制する**Cry1**の発現制御メカニズムを解析し、体内時計の転写ネットワークの動作原理が“**遅れを持った負のフィードバック**”であることを証明し、また体内時計の転写ネットワークを**シンプルなモデル**で説明した。

平成23年1月Cell誌掲載



体内時計の3つの基本時刻の発現を可能にする最小単位の転写ネットワークモデル。

リズム障害など体内時計異常によって起きる疾患の効果的な診断や治療法の開発へつながることが期待できる成果。

## 国内の幹細胞研究を支援する多彩な活動

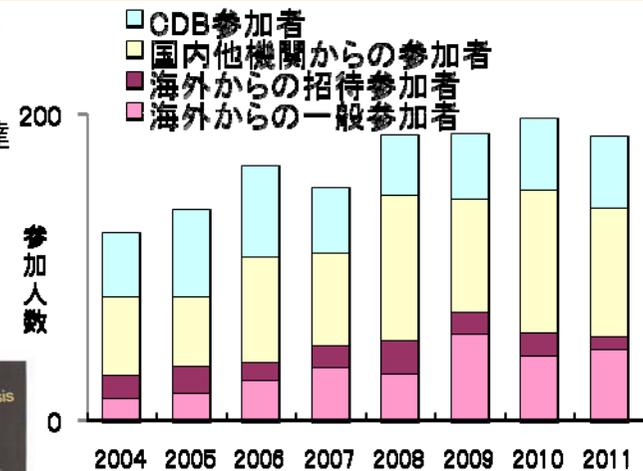
- 前年度に引き続き、「ヒト多能性幹細胞の維持培養法：初級者のための導入実習コース」を開催。  
(平成22年7月8-9日)
- 技術講習セミナーである「細胞・組織マイクロマニピュレーション(平成22年7月28日)」及び「マルチカラーFISHを用いたヒト多能性幹細胞の核型解析法と実習(平成23年2月3-4日)」を開催した。
- ヒト多能性幹細胞の研究者及び研究予定者等を対象に「ヒト多能性幹細胞の医療応用と臨床研究指針の改訂-研究開発と規制のシンクロニーを目指して-(平成23年2月17日)」を開催した。



## 活発な学術交流 (CDB symposium、Joint meeting等)

### ■ CDBシンポジウム

- CDBシンポジウムは、2002年から10回を数え、海外からの参加が毎年ほぼ3割に達する、当分野の“春の国際シンポジウム”として定着。
- 2011年シンポジウム“Epigenetic landscape in development and disease”(2011年3月14日～15日)では、参加者185名中、海外から54名(約30%)の参加。
- Developmentなど有力科学誌2誌よりシンポジウム開催の助成を受けた。



### ■ 海外とのジョイントミーティングなど

- The 19th CDB Meeting “RNA Sciences in Developmental Biology” (2010年5月 神戸)
- The 20th CDB Meeting “Molecular Bases for Evolution of Complex Traits” (2011年2月 神戸)
- “2nd Joint Meeting of the French and Japanese Societies for Developmental Biology” (2011年5月26日-28日 フランス・パリ) をサポートし、CDBから多数の研究者が参加した。

## 社会とのコミュニケーション、理科離れへの取り組み

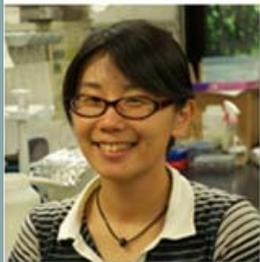


- ・神戸市立青少年科学館への常設展出展(H21年度より)に加え、日本科学未来館みらいクラブや日本生物教育会の見学・実習コースの受け入れを行った。
- ・発生・再生学とCDBの先端研究について平易に解説した10周年記念誌「これは何? から始まる発生学」を発行し、一般配布を行って広く発生学の理解の向上、好感度の増進に努めた。

## 若手PIの積極採用

次世代の指導的研究者の育成に貢献するため、チームリーダー等の採用においては、広く国内外へ向けた公募を行い、積極的に若手・女性研究者を登用するよう努めている。22年度に採用したPI3名は、いずれも40歳以下である。

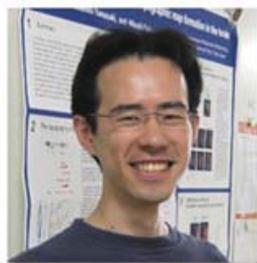
### 創造的研究推進プログラム



#### 組織形成ダイナミクス 研究チーム

倉永 英里奈 チームリーダー

組織形成における細胞の振る舞いや  
プログラム細胞死の役割を解明する



#### 感覚神経回路形成研究チーム

今井 猛 チームリーダー

マウスの嗅覚系をモデルに神経回路の形成機構と  
機能メカニズムの解明を目指す

### センター長戦略プログラム



#### フィジカルバイオロジー研究ユニット

柴田 達夫 研究ユニットリーダー

数理的な発想や方法論を背景に、生  
物らしい複雑でダイナミックな現象の  
設計原理や動作原理の解明を目指す

(理由)

## 自己評価： S

平成22年度計画は十分に達成した。さらに想定を越える優れた研究成果を上げることができ、CDBが発生生物学、幹細胞生物学に係わる研究領域で世界のトップを走る研究機関のひとつであり続けていることを示す事が出来た。

・2010年における発表論文数 156 : Nature Series 3報、Science 1報、Cell Press 8報  
発生学の代表的な科学誌であるDevelopmentと同等以上のインパクトファクター(IF)を持つ科学誌への掲載が42報(約27%)、IF10以上の科学誌への掲載が20報(約13%)あり、また合計5報が表紙を飾った事から、質の高い論文を多数発表したと言え、高く評価できる。

・ヒトES細胞の分散培養によって起こる細胞死がミオシンの過剰活性化によって起こる事を発見し、また腫瘍化しにくいES細胞株の選択を可能にした事は想定外の成果。再生医療の安全性の向上につながり、科学誌Cell Stem Cellの表紙を飾った事からも、高く評価できる。

・ES細胞やiPS細胞の自発的な神経細胞への分化がZfp521という転写制御因子によって制御されているという事を示し、通常の胚発生においてもZfp521が神経誘導に特異的な役割を果たしていることを解明した事は、想定外の成果。ES細胞やiPS細胞の高度に選択的な神経誘導を可能にし、再生医療の安全性を向上させる成果であり、科学誌Natureに掲載されたことから、高く評価できる。

・体内時計の転写ネットワークの動作原理が“遅れを持った負のフィードバック”であるという説が発表されて以来21年目にして証明し、遺伝子発現の時刻をシンプルなモデルで説明できることを示した事は、想定外の成果。リズム障害など体内時計異常による疾患の効果的な診断、治療法開発への貢献が期待され、科学誌Cellに掲載されたことから、高く評価できる。

・22年度は新たに2つの大学院・研究科と連携大学院協定を結んだ。また、ヒト多能性幹細胞技術研修では22年度より幹細胞の操作・品質管理の技術講習を開始した。また広く一般の人に発生学の魅力を伝える冊子やパンフレットを作成、配布した。CDBとして広く日本人の科学への理解を高める活動や、次世代の育成など、サイエンスコミュニケーションや技術支援に積極的に取り組んだことから、高く評価できる。 11