

領域略称名：細胞コミュニティ
領域番号：3105

平成23年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「哺乳類初期発生の細胞コミュニティ」

(領域設定期間)
平成21年度～平成25年度

平成23年6月

領域代表者 基礎生物学研究所・初期発生研究部門・教授・藤森俊彦

目次

1.	研究領域の目的及び概要	2
2.	研究の進展状況	3
3.	研究を推進する上での問題点と今後の対応策	4
4.	主な研究成果	5
5.	研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	9
6.	研究組織と各研究項目の連携状況	2 1
7.	研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	2 3
8.	今後の研究領域の推進方策	2 4
9.	総括班評価者による評価の状況	2 5

2. 研究の進展状況

本領域では、主にマウスにおける受精から体軸形成にいたるまでの初期発生メカニズムを明らかにするために、発生生物学的手法だけでなく、多面的なアプローチを進めている。以下に記述する様に、この2年間で各研究は着実に進展しており、その成果の一部は既に論文として発表されている。

研究項目A01 着床前の胚盤胞形成時の重要な課題は、内部細胞塊と栄養外胚葉の2つの形質を持つ細胞が形成される細胞分化の制御と安定化である。この細胞分化は細胞系譜によらないことが示されている(**藤森**)が、位置依存的に決まり、その分子基盤は細胞間の接着によるHippoシグナルの活性化とaPKC/PARによる細胞極性による抑制との組み合わせで制御されることを明らかにした(**佐々木**、**鈴木**の共同研究)。更に、細胞分化時に特異的な発現パターンを示す新規遺伝子群を遺伝子トラップ法により同定している(**柊**)。栄養外胚葉分化の異常を示す、細胞極性に関わるPrickle2(**上野**)や、新規遺伝子Sno1(**渡邊**)の変異胚の解析を行っている。栄養外胚葉と内部細胞塊の分化が核内でエピジェネティックな修飾によって不可逆的に安定化されることに関しては、Sa14とHDAC複合体の関与(**西中村**)や、Ring1による遺伝子発現制御(**遠藤**)を明らかにしつつある。また、**田中**はエピジェネティックな修飾としてのヒストンの修飾をFRETプローブにより可視化する方法の開発を進めている。これら一連の領域内の研究により、多段階で起こる細胞分化の方向付けから安定化に関して統合的に理解できると考えられる。

現在のマウス初期胚研究における難問である、着床後胚における軸形成、胚葉の分化等のイベントの理解について大きな進展があった。**高岡**は、前後軸を決める細胞群DVEと頭部を誘導する細胞群AVEは異なる細胞系譜であり、DVEはAVEを前側へガイドする役割を有していることを詳細な細胞挙動の解析により明らかにし、新たな前後軸形成モデルを提唱した。頭部を誘導するAVE細胞は多くのシグナル分子を分泌しているが、**和田**はその輸送・分解に必要なV-ATPaseを可視化しリソソームのライブ観察を行う実験系を構築した。さらにBMPのシグナル伝達の時空間的制御にエンドソームが重要な役割を果たすことも見出している。シグナル伝達に関しては、細胞内輸送に関わるVPS52の解析(**杉本**)、細胞表面で発現するヘパラン硫酸鎖によるFGFリガンドの細胞非自律的活性化制御機構の解析(**松尾**)が行われている。また基底膜蛋白質の包括的理解も進んでいる(**二木**)。左右軸形成に関わる新規遺伝子を同定し、その転写制御メカニズムの解明を進めており、左右軸形成機構の理解が深まると期待される(**目野**)。体幹部の神経系原基細胞と中胚葉細胞の共通前駆体である「体軸幹細胞」からの分化制御を解明し、三胚葉形成に関する新しい概念を提示した(**竹本**)。他方、初期胚の細胞での重要なaPKC/PAR極性制御系に関して、培養細胞などを用いて理解を進めている(**鈴木**)。原腸陥入時の上皮細胞の細胞骨格による形状制御(**田ノ上**)や、細胞死による形態制御(**山口**)など細胞レベルでの詳細な解析を進めている。

研究項目A02 本領域では、初期胚発生の時空間的に連続した理解を目標にしており、それに必要な技術開発を進めている。**藤森**は初期胚発生における細胞分化、形態形成をライブイメージングによって個々の細胞レベルで理解する為に必要な、新規のトランスジェニックマウスやイメージング装置の開発を進めている。また初期胚研究のモデル系として、ES細胞は有用であり、その一例としてX染色体不活性化機構について明らかにした(**丹羽**)。

哺乳類に特徴的な調節能の高い胚発生の理解には、多くの胚の観察、解析が必須となり、その鍵となるのがシステムの自動化である。実験手法の自動化として、マイクロデバイスにより、液性因子の時間・空間的变化を微小空間内で独立、あるいは複合的に制御することを進めている(**木村**)。ライブイメージングで得られる3D画像核位置および2D画像の膜領域の解析アルゴリズムの開発と平行し、画像表示・操作のGUIシステムを構築し(**小林**)、さらに、膜領域解析を効率よく処理する並列処理アーキテクチャを構築した(**舟橋**)。**國府**は、核内のゲノムの3次元構造を解析する新たな解析手法を開発し、細胞分化に伴う変化を明らかにしようと試みている。

これらの技術は着実に領域内で利用され始めており、今後哺乳類初期胚研究だけでなく、広く生物の時空間的な変化を理解する際に有用な技術となることが期待される。

3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

細胞生物学的解析の導入 本領域では研究を飛躍的に発展させるために、細胞生物学と哺乳動物初期胚発生研究の融合を目指しており、これまでも端緒的ではあるが重要な成果を上げてきた。しかし、異分野の融合は一朝一夕には進むものではなく、また優れた発想を持った細胞生物学者による公募研究の参画も少ない。従って、領域内から先進的な成果を生み出してそれを広くアピールするとともに、より多くの細胞生物学者にこの分野の魅力を伝えていくことが必要と思われる。その一つの試みとして、昨年細胞生物学会で本領域の複数の研究者によるイブニングレクチャーを開催し一定の認識は得られたが、領域研究に参加してもらう段階にない。公募研究が本年度更新される予定であるので、その際にも細胞生物学者へ積極的にアプローチするとともに、協同したシンポジウムの試みなども検討する必要がある。

共有できるマウス系統等の積極的利用 領域内の個々の研究者が、新しい技術としてライブイメージングを積極的に取り入れ始めている。藤森らを中心として細胞動態を観察するための様々な蛍光タンパク質を発現するレポーターラインを作製し、積極的に利用を推奨してきたが、利用は予想外に進んでおらず、実際の問題に直面して始めてその有用性が改めて認識されてきている。例えば佐々木の進める着床前胚における細胞分化制御機構の解析において、細胞の形態が直接見えないことが問題であったが、細胞接着因子ZO-1をGFPで標識したノックインマウスを用いることにより、細胞間コミュニケーションを行っている細胞の形態変化も併せて見られるようにする予定である。山口が開発した細胞死を検出するためのSCAT3 Tgマウスは既存のGFPによる核ラベルマウスとの共用は蛍光波長の問題から難しかった。これについては、核を赤色蛍光タンパク質でラベルできる遺伝子改変マウスを導入して研究を推進するところである。これらのマウスについては一般的な研究にも応用出来るため、更に積極的に利用の推進を図る。

画像自動解析の推進 哺乳類に特徴的な非決定論的発生の理解には、数多くの胚を解析してそれに共通するメカニズムを同定する必要がある。この目標達成には自動で画像処理し、情報を抽出、数値化することと、それに基づく数理モデルの構築が必要であると考えている。小林、舟橋を中心として画像処理の最適化を進めているが、予想以上にz方向の低解像度やノイズに起因する誤差が大きく、精度の高い同定が難しいことが分かってきた。領域内の研究者を中心として精度の高いデータを取得して、技術開発に利用している。更に必要に応じて、哺乳類初期胚だけでなく、外部研究者からもS/N比の良いデータを貰い受け多角的に開発を進める。また、画像処理をする研究者が実験研究者の元に滞在することにより密接に情報交換を進めることで、解決策を探る。また、定量生物学の会などの機会を活用し、広く研究者からの情報のフィードバックを上手く生かしていく。

マウス以外の初期胚研究 哺乳類の一例として主にマウスを用いた研究が進められているが、マウスの初期発生は、ヒトを含む多くの哺乳類とは一部異なる点もあり、マウスだけを研究対象としていては哺乳類一般の理解は難しい。公募研究で家畜などの発生に関する研究を採択することができなかつたため、計画班内でウサギ胚を用いた解析を開始した。

領域内における共同研究の推進 本領域の特徴は哺乳類初期発生に焦点をしぼり、その本質的な問題に多面的に取り組むことにある。その為、班会議などを通じて繰り返し議論を進めることで個々の研究者レベルで解決できない問題を解くことが可能になる場合が少なからずある。渡邊はSno1の機能と栄養外胚葉発生を関連付ける研究展開について悩んでいたが、佐々木に相談し、HippoシグナリングのCdx2転写制御とSno1の機能を結びつけた展開についてアドバイスされ、コンストラクトなどを得られた例などがある。このような直接的な研究者間のつながりを一層密にすることによって、本研究領域を進める意義を世界的に見てもより高める必要がある。

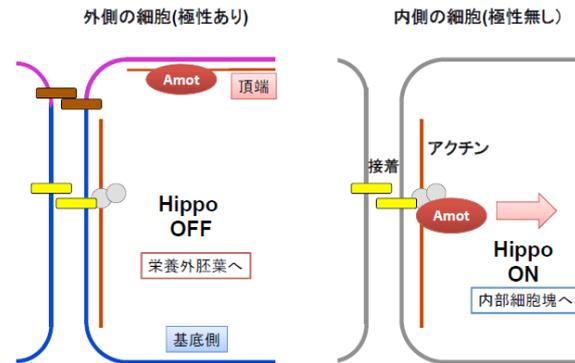
東日本大震災の影響 東北地区、関東地区の一部の研究者が今回の震災の影響を少なからず受け、マウスを一時的に大幅削減する必要に迫られ、マウス個体を用いた実験に幾分支障が出ているが、現在個体数の回復を図っている。総括班としても研究者の受け入れ体制などの支援を開始しているが、少し長い視点で共同利用などによる研究支援を進め、領域としての研究を予定通り遂行できる体制を整える。

4. 主な研究成果

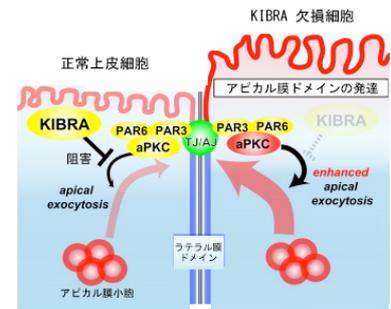
哺乳類胚における細胞の極性の獲得、細胞間シグナルの基盤となる細胞内トランスポート及び細胞外基質の制御、細胞骨格系の制御、細胞分化の転写因子群による調節とエピジェネティックな制御による安定化の理解などについての成果が得られた。また、その基盤となる解析技術として、イメージング用の各種レポーターマウスの作製、画像処理による細胞の特徴の抽出およびその効率化、哺乳類初期胚の解析自動化用デバイス開発などの成果が得られた。

研究項目A01 哺乳類初期胚細胞コミュニティの基本メカニズム

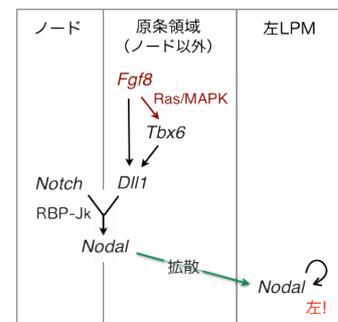
・着床前胚での細胞間接触情報による栄養外胚葉と内部細胞塊の分化制御機構の解明(佐々木) 着床前胚の細胞の位置依存的な分化制御には、内外の細胞の持つ細胞極性の有無が関わっていること、またその分子基盤の一つが、細胞極性による Hippo 経路因子 Amot の細胞接着からの排除であることを見出した。(論文投稿中)



・初期胚発生に重要な寄与をするHippo系の制御因子KIBRAが、細胞極性制御キナーゼaPKCの活性を内在的に阻害するタンパク質としても働いていることを発見(鈴木)した。また、KIBRAがこの活性を通じて、上皮細胞のアピカル膜ドメイン形成を適切な状態に維持していることを明らかにした(*Curr. Biol.* 21: 705-711, 2011)。一方、aPKCの下流因子であるPAR1が、微小管の動的性質を正に制御していることを生細胞観察により初めて明らかとし、その細胞極性制御における重要性を成熟神経細胞を用いて明らかにした(*J. Neuroscience.* in press)。

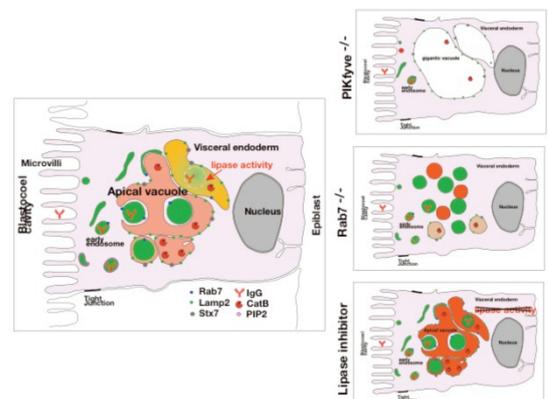


・左右軸初期決定における分泌因子の役割について解明(目野) 原腸陥入期の胚体後部FGF/ERKシグナルは、Tbx6の発現維持を介してノード周囲にDl11の発現を誘導し、ノードのNodal発現を誘導することで左右軸形成を制御することを明らかにした。長らく謎であったinv変異の左右逆転が、ノードのCer12発現の逆転に由来するものであり、その表現型発現がノードにおけるNodal-Leftyの異常に基づくことが示唆された。



・マウス初期胚、臓側内胚葉のエンドサイトーシス経路の解明(和田) 臓側内胚葉は顕著な極性を示す上皮細胞であり、母胎由来のIgGなど、アピカル側から取り込まれ、エンドソームを経由して頂端空胞(apical vacuole: AV)に輸送される。

この膜輸送にはrab7が必須であることを明らかにした。また、エンドソームがAVに取り込まれるにはマクロオートファジー様の機構がはたらくことを見出した。エンドサイトーシス機能に欠損をもつ変異胚では細胞内シグナル伝達の制御が異常となり、原腸陥入期前後のパターン形成が乱れることを明らかにした。



・前後軸形成に関わる細胞の分化と挙動の解明(高岡) マウス胚の前後軸形成において、前後方向を決める細胞群DVEは少なくとも受精後4日に運命決定されること、DVEと頭部を誘導する細胞群AVEは異

なる細胞系譜であること、DVEはAVEを前側へガイドする役割を有していること、を明らかにした。これにより、新たな前後軸形成モデルを提唱した (*Nature Cell Biology*, in press)。

・マウス初期胚に発現する平面内細胞極性形成(PCP)因子Prickle2の遺伝子破壊マウスの細胞レベルでの表現型解析(上野)

Prickle2の欠損は胚盤胞腔形成が起こらず着床前胚で致死となる。頂底極性を制御している極性因子Pard6bやaPKCは細胞の頂端側表層への顕著な集積が、ホモ接合マウスでは阻害され、Prickle2は初期胚の極性形成に必須であることが明らかになった。さらに、細胞分化の調節にも影響を与え、栄養外胚葉のマーカであるCdx2発現細胞数が減少、内部細胞塊のマーカNanog, Oct3/4を発現する細胞の数が増加した(論文投稿中)。

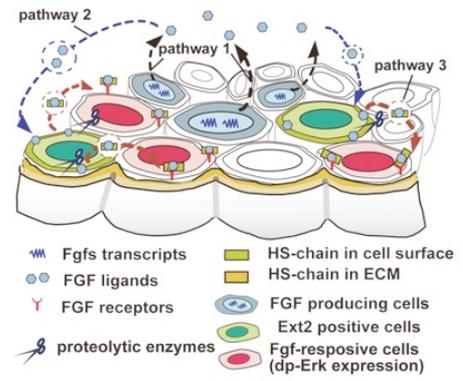
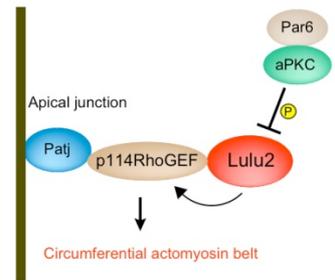
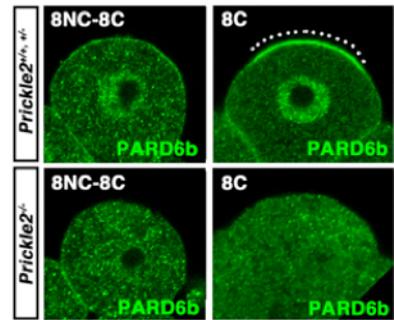
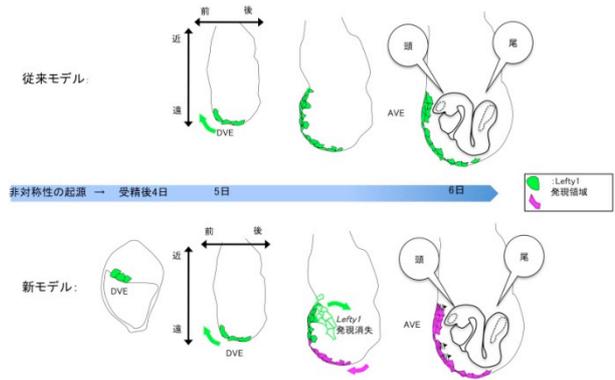
・極性上皮細胞の形状制御機(田ノ上) 構原腸陥入におけるミオシンIIの制御機構の解明を目指して、極性上皮細胞におけるミオシンIIの制御機構の一端を解明した。LuluというFERM分子が、極性上皮細胞の形状を制御するが、Luluはp114RhoGEFに結合してそれを活性化することによって極性上皮細胞のミオシンIIを活性化し、その形状を制御する。また、Luluは細胞頭頂部の制御キナーゼであるaPKCによってリン酸化され、負に制御されることを示した(論文投稿中)。

・胚性致死変異体の原因遺伝子VPS52の機能解析(杉本) VPS52は組織間・細胞間相互作用を介して哺乳類発生初期における未分化多能性細胞の分化制御に重要な役割を果たしていることが、変異体マウスおよび変異体ES細胞を用いた解析から明らかになった。

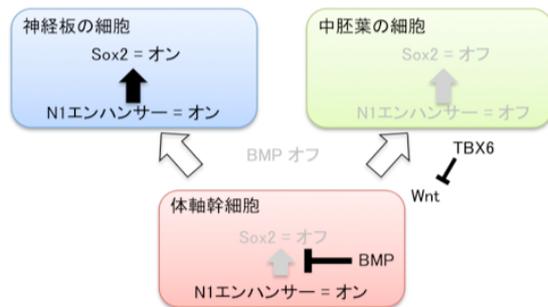
・ポリコーム群Ring1による発生制御遺伝子の制御(遠藤) Ring1がES細胞において多くの発生制御遺伝子の発現を抑制し、未分化性維持に寄与することが分かった。その際、Ring1を含むPRC1ポリコーム複合体は、クロマチンの凝集とヒストンH2Aのユビキチン化の両方のメカニズムによって標的遺伝子を抑制した。またTS細胞では、Ring1はCdx2/Eomes/Sox2など重要な転写因子の発現抑制を介して細胞分化の促進に寄与した。

・ヒストンメチル化・脱メチル化酵素活性の定量的解析法の確立(田中): リジルエンドペプチダーゼ変異体、リコンビナント・ヒストンメチル基転移酵素および脱メチル化酵素を用い、in vitroでそれぞれの酵素活性を定量する方法を確立した。(特許申請の準備中(整理番号P10-026))。

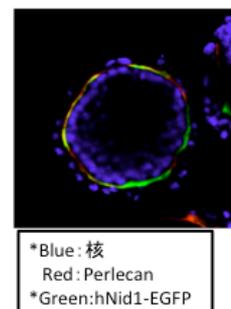
・細胞外シグナルにおけるヘパラン硫酸鎖の必要性(松尾) ヘパラン硫酸鎖を合成できないExt2欠損変異胚を同定し、その胚体外外胚葉形成における表現型の単一細胞レベルでの解析を行った。局所的なヘパラン硫酸鎖発現は、FGFリガンドが標的細胞表面に特異的に局在するのに必要であること、FGFリガンドとヘパラン硫酸がコアタンパク質の複合体と共にセリンプロテアーゼで切断され、周辺細胞で細胞非自律的にFGFシグナルを活性化することが示唆された。



・体軸幹細胞の神経系と中胚葉系への発生運命決定（竹本） 体幹部の神経系原基細胞と中胚葉細胞の共通前駆体である「体軸幹細胞」から、それぞれの細胞が生みだされる機構を明らかにした。SOX2とTBX6という2つの転写制御因子のせめぎ合いによって、神経系原基細胞もしくは中胚葉細胞への分化が規定される。いわゆる三胚葉は組織の空間的な配置を記載するもので、組織の由来を反映していないことを示している。（*Nature* 470 (7334) , 394-398 (2011) ）



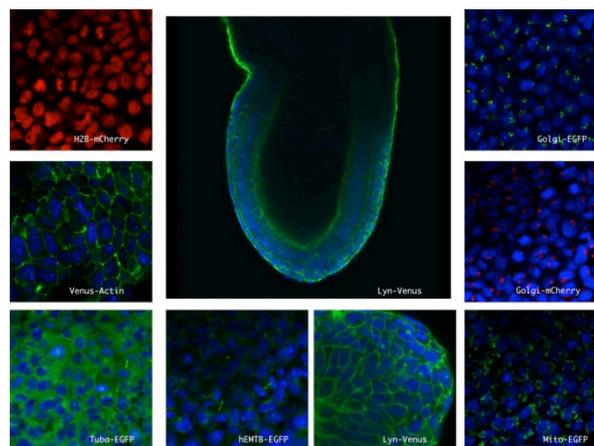
・新規基底膜成分Fibulin-1の同定（二木） 初期胚の基底膜を構成する因子としてFibulin-1を新たに見出し、さらに内胚葉と外胚葉でECM蛋白質の局在が異なることを明らかにした。また、GFP融合ヒトnidogen-1蛋白質がマウスES細胞から分化した胚葉体の基底膜に組み込まれることを確認した。



・アポトーシス細胞の分類（山口） ライブイメージング解析により、神経管閉鎖期に生じるアポトーシス細胞のふるまいは二種類に分類できることが明らかにした。これまで知られていたような断片化し周辺細胞に貪食されるものと、丸まったまま留まり続けるものである。

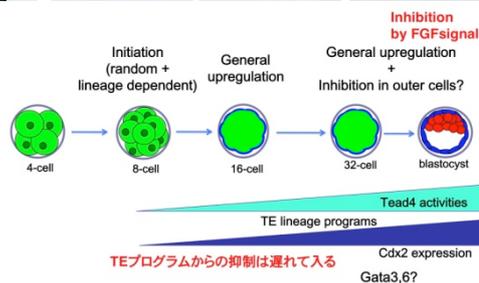
研究項目A02 哺乳類初期胚細胞コミュニティを理解するための新規解析法

・ライブイメージング用の各種レポーターマウスの開発（藤森） 細胞内小器官や構造物（核、ミトコンドリア、ゴルジ体、細胞膜、フォーカルコンタクト等）に局在する蛍光融合タンパク質を作製し、ユビキタスに発現することが知られているROSA26遺伝子座にノックインしたマウスを作製した。Cre/loxPによるコンディショナルな標識を可能にした。これらのマウスをCreマウスと掛け合わせ、レポーター遺伝子をユビキタスに発現するライン(R26 reporter line)も作製し、7.5日目胚でそれぞれの蛍光タンパク質の細胞内局在と蛍光強度の確認を行った（*Genesis, in*



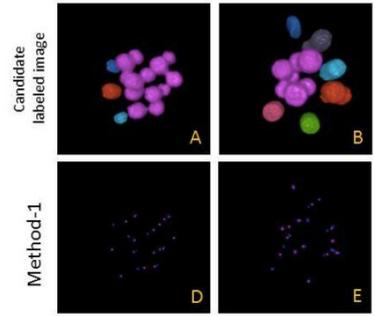
press)。これらは、リクエストに応じて全ての研究者に配布される供給体制を整えており、既に何件かの利用を開始している。

・1細胞レベルでの転写活性の解析（藤森） 胚の細胞や、ES細胞、iPS細胞の未分化性の維持に重要なNanog遺伝子の発現制御を着床前胚において1細胞レベルでの連続観察を行った。その結果、発現制御は発生の段階によって4段階に分離できることを解明した。更に、FGFシグナルによって、細胞間のばらつきがもたらされ、未分化性が抑制されていることが示唆された（論文準備中）。

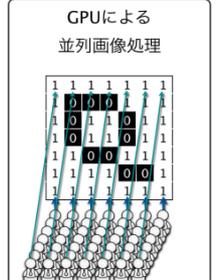


・ES細胞を用いたX染色体不活性化メカニズムの解析（丹羽） 雌ES細胞を、ホルモン誘導型転写因子の活性化により胚体外外胚葉ないしは原始内胚葉に分化誘導したとき、いずれの場合もランダムなX染色体不活性化が起こった。このことから、ES細胞が由来する内部細胞塊の多能性幹細胞において、既に男性X染色体の選択的不活性化に必要なX染色体上のエピジェネティックマークは完全に消去されていると考えられた。（*Development*, 138, 197-202, 2011）

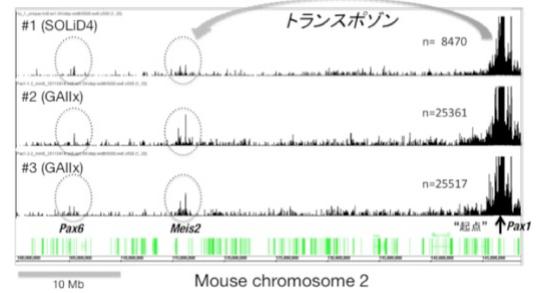
・細胞系譜解析の為の核の自動抽出（小林） マウス初期胚発生過程の3D細胞核配置を同定する複数の画像解析アルゴリズムを開発し、その精度を評価した。図は大まかな細胞核配置の同定（上段）とそこから核の重心の同定（下段）。



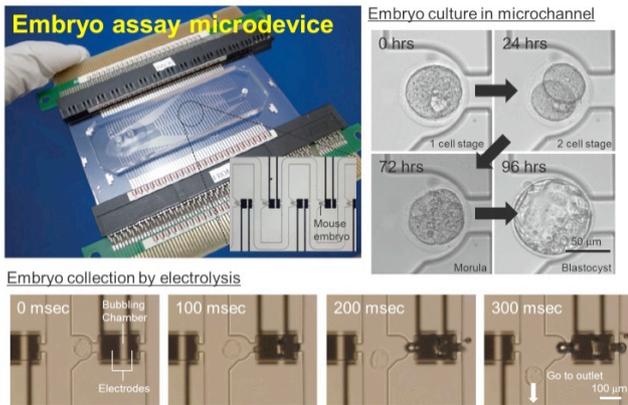
・並列処理アーキテクチャを活用した画像処理高速化（舟橋） 2Dバイオイメージの高速膜同定画像処理に関し、既存の画像処理アルゴリズムにおいて処理に時間がかかる箇所(ボトルネック)の解析を行い、GPUによる並列処理とメモリアクセスの効率化を行うことにより既存のアルゴリズムと比較して30倍の高速化を達成した。



・トランスポゾンを用いたクロマチン3次元構造の解析（國府） マウスES細胞の系で、転写因子 *Pax1* の遺伝子座を起点としてトランスポゾンを転移させたところ、起点の近傍に著名な集積を示したことに加えて、約30Mb離れた *Meis2* 遺伝子座や、約40Mb離れた *Pax6* 遺伝子座にも有意な集積（ホットスポット）を認めた。



・哺乳類初期胚解析自動化の為のデバイスの開発（木村） 哺乳類胚の培養操作やアッセイ操作の自動化を実現するために、各々の胚を個別に管理できる、微小空間内での胚アレイ化技術を開発した。この技術によって、柔軟でサイズ変化の大きい胚を任意の位置に配置し、固定したまま観察や個別操作を実施することができる。



5. 研究成果の公表の状況

主な論文一覧 (計78件)

目野主税 (研究代表者)

Sanematsu F, Hirashima M, Laurin M, Takii R, Nishikimi A, Kitajima K, Ding G, Noda M, Murata Y, Tanaka Y, Masuko S, Suda T, Meno C, Côté JF, Nagasawa T, *Fukui Y, DOCK180 is a Rac activator that regulates cardiovascular development by acting downstream of CXCR4. *Circulation Research*, 107, 1102-1105, (2010)

Oki S, Kitajima K, *Meno C, Dissecting the role of Fgf signaling during gastrulation and left-right axis formation in mouse embryos using chemical inhibitors. *Developmental Dynamics*, 239, 1768-78, (2010)

Hashimoto M, Shinohara K, Wang J, Ikeuchi S, Yoshida S, Meno C, Nonaka S, Takada S, Hatta K, Wynshaw-Boris A, *Hamada H, Planar polarization of node cells determines the rotational axis of node cilia. *Nature Cell Biology*, 12, 170-176, (2010)

Oki S, Kitajima K, Marques S, Belo JA, Yokoyama T, Hamada H, *Meno C, Reversal of left-right asymmetry induced by aberrant Nodal signaling in the node of mouse embryos. *Development*, 136, 3917-3922, (2009)

Yamamoto M, Beppu H, Takaoka K, Meno C, Li E, Miyazono K, *Hamada H, Antagonism between Smad1 and Smad2 signaling determines the site of distal visceral endoderm formation in the mouse embryo. *Journal of Cell Biology*, 184, 323-334 (2009)

和田洋 (研究分担者)

Nishisho T, Hata K, Nakanishi M, Morita Y, Sun-Wada G H, Wada Y, Yasui N, and *Yoneda T, The a3 isoform vacuolar type H⁺-ATPase promotes distant metastasis in the mouse B16 melanoma cells. *Mol. Cancer Res.*, in press, (2011)

*Sun-Wada G H, Tabata H, Kuhara M, Kitahara I, Takashima Y, *Wada Y, Generation of chicken monoclonal antibodies against the a1, a2, and a3 subunit isoforms of vacuolar-type proton ATPase. *Hybridoma*, (2011)

*Sun-Wada G H, Wada Y, Vacuolar-type proton pump ATPases: roles of subunit isoforms in physiology and pathology. *Histol. Histopathol.*, 25, 1611-1620, (2010)

Kawamura N, Tabata H, Sun-Wada G H, *Wada Y, Optic nerve compression and retinal degeneration in *Tcirgl* mutant mice lacking the vacuolar-type H⁺-ATPase a3 Subunit. *PLoS One*, 5, e12086, (2010)

Kinouchi K, *Ichihara A, Sano M, Sun-Wada G H, Wada Y, Kurauchi-Mito A, Bokuda K, Narita T, Oshima Y, Sakoda M, Tama Y, Sato H, Fukuda K, Itoh H, The (pro)renin receptor/ATP6AP2 is essential for vacuolar H⁺-ATPase assembly in murine cardiomyocytes. *Circ. Res.*, 107, 30-34, (2010)

佐々木洋 (研究代表者)

Sansores-Garcia L, Bossuyt W, Wada KI, Yonemura S, Tao C, Sasaki H, *Halder G, Modulating F-actin organization induces organ growth by affecting the Hippo pathway. *EMBO J.*, in press (2011)

Mavromatakis YE, Lin W, Metzakopian E, Ferri AL, Yan CH, Sasaki H, Whisett J, *Ang SL, Foxa1 and Foxa2 positively and negatively regulate Shh signaling to specify ventral midbrain progenitor identity. *Mech Dev.*, 128, 90-103, (2011)

*Sasaki H, Mechanisms of trophectoderm fate specification in preimplantation mouse development. *Develop. Growth Differ.*, 52, 263-273, (2010)

Ralston A, Cox BJ, Nishioka N, Sasaki H, Chea E, Rugg-Gunn P, Guo G, Robson P, Draper JS, *Rossant J, Gata3 regulates trophoblast development downstream of Tead4 and in parallel to Cdx2. *Development*, 137, 395-403, (2010)

Ukita K, Hirahara S, Oshima N, Imuta Y, Yoshimoto A, Jang C-W, Oginuma M, Saga Y, Behringer RR, Kondoh H, *Sasaki H, Wnt signaling maintains the notochord fate for progenitor cells and supports the posterior extension of the notochord. *Mech. Dev.*, 126, 791-803, (2009)

Lin W, Metzakopian E, Mavromatakis YE, Gao N, Balaskas N, Sasaki H, Briscoe J, Whitsett JA, Goulding M, Kaestner KH, *Ang S-L, Foxa1 and Foxa2 function both upstream of and cooperatively with Lmx1a and Lmx1b in a feedforward loop promoting mesodiencephalic dopaminergic neuron development. *Dev. Biol.*, 333, 386-396, (2009)

*佐々木洋、平手良和、マウス初期胚発生におけるHippoシグナル経路の役割、細胞工学 印刷中、(2011)

*佐々木洋、儘田博志、Hippoシグナル経路による細胞間のコミュニケーション、実験医学 29, 1387-1392, (2011)

小幡祐一、城石俊彦、芹川忠夫、田中啓二、米川博通 編 モデル動物利用マニュアル「生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール」、エル・アイ・シー、(2011) *佐々木洋、第2節「初期発生一体軸形成」

西中村隆一（研究分担者）

Yamaguchi YL, Tanaka SS, Oshima N, Kiyonari H, Asashima M, *Nishinakamura R, Translocon-associated protein subunit Trap-gamma/ Ssr3 is required for vascular network formation in the mouse placenta. *Dev. Dyn.* 240(2), 394-403, (2011)

Inoue S, Inoue M, Fujimura S, *Nishinakamura R, A mouse line expressing *Sall1*-driven inducible Cre recombinase in the kidney mesenchyme. *Genesis*, 48(3), 207-212, (2010)

Jiang Q, Fujimura S, Kobayashi C, *Nishinakamura R, Overexpression of *Sall1* in vivo leads to reduced body weight without affecting kidney development. *J. Biochem.*, 147(3), 445-450, (2010)

Fujimura S, Jiang Q, Kobayashi C, *Nishinakamura R, Notch2 activation in the embryonic kidney depletes nephron progenitors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 21(5), 803-810, (2010)

Uchiyama Y, Sakaguchi M, Terabayashi T, Inenaga T, Inoue S, Kobayashi C, Oshima N, Kiyonari H, Nakagata N, Sato Y, Sekiguchi K, Miki H, Araki E, Fujimura S, Tanaka SS, *Nishinakamura R, Kif26b, a kinesin family gene, regulates adhesion of the embryonic kidney mesenchyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(20), 9240-9245, (2010)

Tanaka SS, Yamaguchi YL, Steiner KA, Nakano T, Nishinakamura R, Kwan KM, Behringer RR, *Tam PP, Loss of *Lhx1* activity impacts on the localization of primordial germ cells in the mouse. *Dev. Dyn.*, 239(11), 2851-2859, (2010)

Islam SM, Shinmyo Y, Okafuji T, Su Y, Naser IB, Ahmed G, Xhang S, Chen S, Ohta K, Kiyonari H, Abe T, Tanaka S, Nishinakamura R, Terashima T, Kitamura T, *Tanaka H, Draxin, a novel repulsive guidance protein for spinal cord and forebrain commissures. *Science*, 323(5912), 388-393, (2009)

Kawakami Y, Uchiyama Y, Esteban RC, Inenaga T, Koyano-Nakagawa N, Kawakami H, Marti M, Kmita M, Monaghan-Nichols P, Nishinakamura R, *Belmonte JC, *Sall* genes regulate region-specific morphogenesis in the mouse limb by modulating Hox activities. *Development*, 136(4), 585-594, (2009)

Oikawa T, Kamiya A, Kakinuma S, Zeniya M, Nishinakamura R, Tajiri H, *Nakauchi H, *Sall4* regulates cell fate decision in fetal hepatic stem/progenitor cells. *Gastroenterology*, 136(3), 1000-1011, (2009)

Yuri S, Fujimura S, Nimura K, Takeda N, Toyooka Y, Fujimura Y, Aburatani H, Ura K, Koseki H, Niwa H, *Nishinakamura R, *Sall4* is essential for stabilization, but not pluripotency, of embryonic stem cells by repressing aberrant trophectoderm gene expression. *Stem Cells*, 27(4), 796-805, (2009)

鈴木厚（研究代表者）

Hayashi K, *Suzuki A, Hirai S, Kurihara Y, Hoogenraad C C, Ohno S, Maintenance of dendritic spine morphology by PAR1b through regulation of microtubule growth. *J. Neuroscience.*, in press.

Yoshihama Y, Sasaki K, Horikoshi Y, Suzuki A, Ohtsuka T, Hakuno F, Takahashi S, Ohno S, *Chida K, KIBRA suppresses apical exocytosis through inhibition of aPKC kinase activity in epithelial cells. *Curr. Biol.*, 21, 705-11, (2011)

Yamashita K, *Suzuki A, Satoh Y, Ide M, Amano Y, Masuda-Hirata M, Hayashi Y, Hamada K, Ogata K, *Ohno S, The 8th and 9th tandem spectrin-like repeat of utrophin cooperatively form a functional unit to interact with polarity-regulating kinase Par-1b. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 391, 812-817, (2010)

Kan Y, Ohmura M, Suzuki A, Theeraladanon C, Oka T, Nakagami Y, Suzuki A, Nagashima Y, *Inoue T, Proliferation of human lung cancer in an orthotopic transplantation mouse model. *Exp. Therapeu. Med.*, 1, 471-475, (2010)

Mori D, Yamada M, Mimori-Kiyosue Y, Shirai Y, Suzuki A, Ohno S, Saya H, Wynshaw-Boris A, *Hirotsune S, An essential role of the aPKC-Aurora A-NDEL1 pathway on neurite elongation by modulation of microtubule dynamics. *Nat Cell Biol.*, 11, 1057-68, (2009)

研究項目A02計画研究班

藤森俊彦（研究代表者）

Abe T, Kiyonari H, Shioi G, Inoue K, Nakao K, *Aizawa S, Fujimori T, Establishment of conditional reporter mouse lines at ROSA26 locus for live cell imaging. *Genesis*, in press.

Shioi G, Kiyonari H, Abe T, Nakao K, Fujimori T, Jang C, Huang C, Akiyama H, Behringer R R, *Aizawa S, A mouse reporter line to conditionally mark nuclei and cell membranes for in vivo live-imaging. *Genesis*, in press.

Shi D, Komatsu K, Uemura T, *Fujimori T, Analysis of ciliary beat frequency and ovum transport ability in the mouse oviduct. *Genes to Cells*, 16, 282-290, (2011)

Nakagawa T, Izumino K, Ishii Y, Oya T, Hamashima T, Jie S, Tomoda F, Fujimori T, Nabeshima Y, Inoue H, *Sasahara M, Roles of PDGF receptor-beta in the structure and function of postnatal kidney glomerulus. *Nephrol Dial Transplant.*, 26, 458-468, (2011)

Fujimori T, Preimplantation development of mouse: A view from cellular behavior. *Develop. Growth Differ.*, 52, 253-262, (2010)

Niwa H, Fujimori T, Stem cell systems in development of mammals. *Develop. Growth Differ.*, 52, 251-251, (2010)

Zheng L, Ishii Y, Tokunaga A, Hamashima T, Shen J, Zhao QL, Ishizawa S, Fujimori T, Nabeshima Y, Mori H, Kondo T, Sasahara M, Neuroprotective effects of PDGF against oxidative stress and the signaling pathway involved. *J Neurosci. Res.*, 88, 1273-1284, (2010)

Tissir F, Qu Y, Montcouquiol M, Zhou L, Komatsu K, Shi D, Fujimori T, Labeau J, Tyteca D, Courtoy P, Poumay Y, Uemura T, Goffinet A M, Lack of cadherins Celsr2 and Celsr3 impairs ependymal ciliogenesis, leading to fata hydrocephalus. *Nature Neuroscience*, 13, 700-707, (2010)

小松紘司、藤森俊彦、ライブセルイメージングによる着床前胚発生研究、HORMONEFRONTIER IN GYNECOLOGY 18, No. 1, 13-18, (2011)

藤森俊彦、マウス初期胚における細胞分裂と発生、細胞周期フロンティア、共立出版、168-173、(2010)

丹羽仁史（研究分担者）

Murakami K, Araki K, Ohtsuka S, Wakayama T, *Niwa H, Choice of random rather than imprinted X inactivation in female ES cell-derived extra-embryonic cells. *Development*, 138, 197-202, (2011)

Hirota T, Ohta H, Shigeta M, Niwa H, *Saitou M, Drug-inducible gene recombination by the Dppa3-MER Cre MER transgene in the developmental cycle of the germ cell lineage in mice. *Biol Reprod*, (2011)

Ura H, Murakami K, Akagi T, Kinoshita K, Yamaguchi S, Masui S, Niwa H, *Koide H, Yokota T, Eed/Sox2 regulatory loop controls ES cell self-renewal through histone methylation and acetylation. *EMBO J*, 30, 2190-2204, (2011)

*Niwa H, Mouse ES cell culture system as a model of development. *Dev Growth Differ*, (2010)
Kitajima H, *Niwa H, Clonal expansion of human pluripotent stem cells on gelatin-coated surface. *Biochem Biophys Res Commun*, 396, 933-938, (2010)
Kato T M, Kawaguchi A, Kosodo Y, Niwa H , *Matsuzaki F, Lunatic fringe potentiates Notch signaling in the developing brain. *Mol Cell Neurosci*, 45, 12-25, (2010)
Sakaue M, Ohta H, Kumaki Y, Oda M, Sakaide Y, Matsuoka C, Yamagiwa A, Niwa H, Wakayama T, *Okano M, DNA methylation is dispensable for the growth and survival of the extraembryonic lineages. *Curr Biol*, 20, 1452-1457, (2010)
Ohgushi M, Matsumura M, Eiraku M, Murakami K, Aramaki T, Nishiyama A, Muguruma K, Nakano T, Suga H, Ueno M, Ishizaki T, Suemori H, Narumiya S, Niwa H, *Sasai Y, Molecular pathway and cell state responsible for dissociation-induced apoptosis in human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 7, 225-239, (2010)

小林徹也 (研究代表者)

Harumoto T, Ito M, Shimada Y, Kobayashi T J, Ueda H R, Lu B, *Uemura T, Atypical Cadherins Dachsous and Fat Control Dynamics of Noncentrosomal Microtubules in Planar Cell Polarity, *Developmental Cell*, 19, 389-401, (2010)

船橋啓 (研究分担者)

*Katayama T, Arakawa K, Nakao M, Ono K, Aoki-Kinoshita K F, Yamamoto Y, Yamaguchi A, Kawashima S, Chun H W, Aerts J, Aranda B, Barboza L H, Bonnal R J, Bruskiwich R, Bryne J C, Fernandez J M, Funahashi A, Gordon P M, Goto N, Groscurth A, Gutteridge A, Holland R, Kano Y, Kawas E, Kerhornou A, Kibukawa E, Kinjo A R, Kuhn M, Lapp H, Lehvaslaiho H, Nakamura H, Nakamura Y, Nishizawa T, Nobata C, Noguchi T, Oinn T M, Okamoto S, Owen S, Pafilis E, Pocock M, Prins P, Ranzinger R, Reisinger F, Salwinski L, Schreiber M, Senger M, Shigemoto Y, Standley D M, Sugawara H, Tashiro T, Trelles O, Vos R, Wilkinson M D, York W, Zmasek C M, Asai K, Takagi T, The DBCLS BioHackathon: standardization and interoperability for bioinformatics web services and workflows. The DBCLS BioHackathon Consortium. *Journal of biomedical semantics*, 1 (1), 8-26, (2010)

*Yamada H, Ogawa Y, Ooya T, Ishimori T, Osana Y, Yoshimi M, Nishikawa Y, Funahashi A, Hiroi N, Amano H, Shibata Y, Oguri K, Automatic Pipeline Construction Focused on Similarity of Rate Law Functions for an FPGA-based Biochemical Simulator. *IPSJ Transactions on System LSI Design Methodology*, 3, 244-256, (2010)

*Funahashi A, Matsuoka Y, Jouraku A, Takizawa H, Hiroi N, Ghosh S, Kikuchi N, Kitano H, Design and Implementation of CellDesigner. *Journal of the Society of Instrument and Control Engineers*, 49 (8), 531-536, (2010)

研究項目A01公募研究班

上野直人 (研究代表者)

Tao H, Manak R, Sowers L, Mei X, Kiyonari H, Abe T, Dahdaleh NS, Yang T, Wu S, Chen S, Fox M H, Gurnett C, Montine T, Bird T, Shaffer LG, Rosenfeld JA, McConnell J, Madan-Khetarpal S, Berry-Kravis E, Griesbach H, Saneto R, Scott M P, Antic D, Reed J, Boland R, Ehaideb S N, El-Shanti H, Mahajan V B, Ferguson P J, Axelrod J D, Lehesjoki A E, Fritsch B, Slusarski D C, Wemmie J, *Ueno N, *Bassuk AG,

Mutations in Prickle Orthologs Cause Seizures in Flies, Mice, and Humans. *Am. J. Hum. Genet.*, 88, 138-149, (2011)

Suzuki M, Hara Y, Takagi C, Yamamoto T S, *Ueno N, MID1 and MID2 are required for Xenopus neural tube closure through the regulation of microtubule organization. *Development* 137, 2329-2339, (2010)

Morita H, Nandadasa S, Yamamoto T S, Terasaka-Iioka C, Wylie C, *Ueno N, Nectin-2 and N-cadherin interact through extracellular domains and induce apical accumulation of F-actin in apical constriction of *Xenopus* neural tube morphogenesis. *Development*, 137, 1315-1325, (2010)

遠藤充浩 (研究代表者)

Oshima M, Endoh M, Endo TA, Toyoda T, Nakajima-Takagi Y, Sugiyama F, Koseki H, Kyba M, Iwama A, Osawa M, Genome-wide analysis of target genes regulated by HoxB4 in hematopoietic stem and progenitor cells developing from embryonic stem cells. *Blood*, 117, e142-50, (2011)

Li X, Isono K, Yamada D, Endo TA, Endoh M, Shinga J, Mizutani-Koseki Y, Otte AP, Casanova M, Kitamura H, Kamijo T, Sharif J, Ohara O, Toyada T, Bernstein BE, Brockdorff N, Koseki H, Mammalian Polycomb-Like Pcl2/Mtf2 Is a Novel Regulatory Component of PRC2 That Can Differentially Modulate Polycomb Activity both at the Hox Gene Cluster and at Cdkn2a Genes. *Mol Cell Biol*, 31, 351-364, (2011)

Sharif J, Endoh M, Koseki H, Epigenetic memory meets G2/M: to remember or to forget? *Dev Cell*, 20, 5-6, (2011)

杉本道彦 (研究代表者)

Inoue K, Kohda T, Sugimoto M, Sado T, Ogonuki N, Matoba S, Shiura H, Ikeda R, Mochida K, Fujii T, Sawai K, Otte A P, Tian C, Yang X, Ishino F, Abe K, *Ogura A, Impeding *Xist* expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell nuclear transfer. *Science*, 330, 496-499, (2010)

高岡勝吉 (研究代表者)

*Takaoka K, Yamamoto M, *Hamada H, Origin and role of distal visceral endoderm, a group of cells that determines anterior-posterior polarity of the mouse embryo. *Nature Cell Biology*, in press.

竹本龍也 (研究代表者)

Takemoto T, Uchikawa M, Yoshida M, Bell DM, Lovell-Badge R, Papaioannou VE, *Kondoh H, Tbx6-dependent regulation of Sox2 enhancer N1 determines the neural vs. mesodermal fate of axial stem cells in the caudal lateral epiblast. *Nature*, 470 (7334), 394-398, (2011)

Iwafuchi-Doi M, Yoshida Y, Onichtchouk D, Leichsenring M, Driever W, Takemoto T, Uchikawa M, Kamachi Y, *Kondoh H, The Pou5f1/Pou3f-dependent but SoxB-independent regulation of conserved enhancer N2 initiates Sox2 expression during epiblast to neural plate stages in vertebrates. *Dev Biol.*, 352(2), 354-366, (2011)

田中裕二郎 (研究代表者)

Mori S, Iwase K, Iwanami N, Tanaka Y, Kagechika H, *Hirano T, Development of novel bisubstrate-type inhibitors of histone methyltransferase SET7/9. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(23), 8158-8166, (2010)

松尾勲 (研究代表者)

Diaczok D, DiVall D, Matsuo I, Wondisford F E, Wolfe A M, Radovick S, Deletion of otx2 in GnRH Neurons results in a mouse model of hypogonadotropic Hypogonadism. *Molecular Endocrinology*, 25, 833-846, (2011)

吉田千春、平松竜司、松尾勲、Wntシグナルとマウス前後軸決定～Wnt拮抗因子Dickkopf1遺伝子に着目して～、医学のあゆみ、医歯薬出版、233, 10, 985-992, (2010)

爪麻美、吉田千春、松尾勲、BETファミリーとエピジェネティックな遺伝子発現制御機構、大阪府立母子保健総合医療センター雑誌、26, 1, 10-15, (2010)

山口良文（研究代表者）

⁺Yoshida A, ⁺Yamaguchi Y, Nonomura K, Kawakami K, Takahashi Y, Miura M, Simultaneous expression of different transgenes in neurons and glia by combining in utero electroporation with the Tol2 transposon-mediated gene transfer system. *Genes to Cells*, 15, 501-512, (2010) ⁺These authors equally contributed to this work.

山口良文、なんのために細胞は死ぬのか？神経系発生発達期におけるプログラム細胞死の意義、実験医学増刊・細胞死研究総集編（三浦正幸編）、羊土社、93-100, (2010)

研究項目A02公募研究班

木村啓志（研究代表者）

Nakao Y, Kimura H, Sakai Y, * Fujii T, Bile canaliculi formation by aligning rat primary hepatocyte in a microfluidic device, *Biomicrofluidics*, in press.

Kimura H, Takeyama H, Komori K, Yamamoto T, Sakai Y, Fujii T, Microfluidic Device with Integrated Glucose Sensor for Cell-based Assay in Toxicology. *Journal of Robotics and Mechatronics*, 22, 5, 594-600, (2010)

木村啓志、庄野裕基、Pereira-Rodrigues、山本貴富喜、酒井康行、藤井輝夫、オンチップグルコースセンサによる細胞活性オンライン計測の検討、*電気学会論文誌E*、130, 10, 476-483, (2010)

Chowdhury M M, Katsuda T, Montagne K, Kimura H, Nobuhiko K, Akutsu H, Ochiya T, Fujii T, * Sakai Y, Enhanced effects of secreted soluble factor preserve better pluripotent state of embryonic stem cell culture in a membrane-based compartmentalized micro-bioreactor, *Biomed Microdevices.*, 12, 6, 1097-1105, (2010)

中尾洋祐、川田治良、木村啓志、酒井康行、*藤井輝夫、肝細胞培養のための生体内環境を模倣したマイクロ流体デバイス、*化学とマイクロ・ナノシステム研究会誌*、9, 2, 25-26, (2010)

国府力（研究代表者）

Horie K, Kokubu C, *Takeda J, Functional genomics in the mouse using the Sleeping Beauty transposon system. *Methods in Enzymology.*, 477, 71-89, (2010)

領域ホームページ

URL: <http://www.nibb.ac.jp/cellcom/blog/>

コンテンツ: 領域概要・研究組織・領域活動・研究成果・リソース・ニュース
公開・発信情報

- ・ 班会議報告（第1回から3回）
- ・ ニュースレター(No.1~3)
- ・ セミナー・講習会情報
- ・ アクセス解析(2009/9/15~2011/6/18) :
ページビュー数：41,482。 訪問ユーザー数：6,792訪問（日本から6550、日本以外242）

公开发表（シンポジウム、セミナーの開催状況）

シンポジウムの開催（計7件）

第一回細胞コミュニティー領域公開シンポジウム「個体発生を細胞から理解する-異分野の融合による新たな発生生物学の幕開け」を開催 2011年1月17日 九州大学病院地区・コラボステーションI・2階 視聴覚ホール 参加者約100名

本領域の活動を広く知ってもらい、領域の研究の方向性を探る活動として、公開シンポジウムを行った。アンケート調査を実施し、満足した、やや満足したとの回答が計81%であった。
定量生物学の会第三回年会（協賛）、2010年11月26-28日 東京大学・生産技術研究所 参加者約200名

第43回日本発生生物学会年会において、シンポジウム“Quantitative Biology of Spatiotemporal dynamics in Development”（英語）を共催 2010年6月22日、京都国際会議場、参加者約180名。

第62回日本細胞生物学会イブニングレクチャー「マウスの初期胚発生とその細胞生物学的理解に向けて」（企画）、2010年5月19日 大阪国際会議場 参加者約100名

本領域の活動内容を細胞生物学者に広く理解してもらう広報活動として行った。

バイオイメージングフォーマティクス研究会（企画） 2010年1月22日 東京大学・生産技術研究所 参加者約20名

定量生物学の会第二回年会（協賛） 2010年1月9-11日 大阪大学吹田キャンパス・コンベンションセンター 約150名

理論生物学談話会（企画） 2010年1月5日 東京大学・生産技術研究所 参加者約20名

セミナーの開催（合計12件）

- ・基礎生物学研究所部門公開セミナー、城所比奈子博士(University of Utah), 心臓初期発生における左右非対称形態の形成機構、2011年6月8日、基礎生物学研究所、35名
- ・横浜市立大学医学部「細胞シグナリング」研究会セミナー、茂木文夫博士 (Johns Hopkins Univ. School of Med., HHMI 研究員)、Microtubules induce self-organization of polarized PAR domains in *C. elegans* zygotes. 2010年11月30日、横浜市立大学医学部、約30名
- ・基礎生物学研究所部門公開セミナー、Dr. Chanchao Lorthongpanich(Institute of Medical Biology), Tracing blastomere fate decisions. 2010年11月19日、基礎生物学研究所、35名
- ・基礎生物学研究所部門公開セミナー、Dr. Willy Supatto (CNRS-Institut Jacques Monod), in toto imaging of *Drosophila* embryonic development using Two Photon Light Sheet Microscopy. 2010年6月24日、基礎生物学研究所、約40名
- ・基礎生物学研究所部門公開セミナー、Dr. Vernadeth B. Alarcon (University of Hawaii, USA), Cell polarity regulator Pard6b is essential for trophectoderm formation in the preimplantation mouse embryos. 2010年3月25日、基礎生物学研究所、約20名
- ・基礎生物学研究所部門公開セミナー、Dr. Yusuke Marikawa (University of Hawaii, USA), Molecular analyses of mouse mesoderm formation and axial elongation morphogenesis using embryonal carcinoma cells. 2010年3月25日、基礎生物学研究所、約20名
- ・CDBセミナー、Dr. Vernadeth B. Alarcon (University of Hawaii, USA), Cell polarity regulator Pard6b is essential for trophectoderm formation in the preimplantation mouse embryos. 2010年3月18日、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター、約30名
- ・CDBセミナー、Dr. Yusuke Marikawa (University of Hawaii, USA), Molecular analyses of mouse mesoderm formation and axial elongation morphogenesis using embryonal carcinoma cells. 2010年3月18日、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター、約30名
- ・九州大学大学院医学研究院・発生再生医学分野セミナー、吉田松生博士（基礎生物学研究所・生殖細胞研究部門）、マウス精巣で継続する精子形成を支える幹細胞を探る、2010年3月17日、九州大学、約30名
- ・定量生物学・システムバイオロジー談話会、小曾戸陽一博士（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター）、神経前駆細胞のエレベーター運動の包括的解析～組織内の細胞挙動を時空間観察に基づき理解する～、2010年2月10日、東京大学・生産技術研究所、約20名
- ・九州大学大学院医学研究院・発生再生医学分野セミナー、岡田康志博士（東京大学大学院医学系研究科細胞生物学・解剖学講座）、構造・動き・機能—モーター分子の動作機構から腹部内臓の左右非対称な配置まで、2010年1月22日、九州大学、約30名

・横浜市立大学医学部「細胞シグナリング」研究会セミナー、古瀬幹夫博士（神戸大学大学院医学研究科、生理学・細胞生物学講座 細胞生物学分野）、タイトジャンクションの分子基盤とその機能不全による病態、2009年10月22日、横浜市立大学医学部、約30名

国内外の会議等での招待講演（計62件）

計画研究班

目野主税(研究代表者)

Meno C, Reversal of left-right asymmetry induced by aberrant nodal signaling in the node of mouse embryos, The 4th Global COE International Symposium joint with the 19th Hot Spring Harbor Symposium : Molecular Evolution and Bioinformatics, Nov 1-2, 2009, Fukuoka, Japan

和田洋（研究分担者）

Wada Y, Endocytic organelles in mouse gastrulae: multiple roles in spatiotemporal signalling during early embryogenesis, 第63回日本細胞生物学会大会、Jun 27-29, 2011, 札幌

和田洋、V-ATPase複合体：その構造と機能、第130回分泌セミナー、Nov 7, 2010, 東京

和田洋、孫戈虹、（プロ）レニン受容体と相互作用するV-ATPase複合体：その構造と機能、5th Shinanomachi Angiotensin Biology Conference, Jul 8, 2010, 東京

和田洋、エンドサイトーシスから初期胚発生をみる、第62回日本細胞生物学会大会、May 19-21, 2010, 大阪

佐々木洋(研究代表者)

Sasaki H, Mamada H, Cell competition through Hippo signaling pathway in cultured mammalian cells, 第63回日本細胞生物学会大会、Jun 27-29, 2011, 札幌

佐々木洋、初期胚発生における細胞間接触・細胞極性とHippo経路の役割、千里ライフサイエンスセミナー、Jan 21, 2011, 大阪

佐々木洋、Hippoシグナル経路を介した細胞間コミュニケーションによる哺乳類細胞の増殖制御、第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会合同大会、Dec 10, 2010, 神戸

Sasaki H, Mechanism of trophoblast fate specification in preimplantation mouse embryos, Society of Developmental Biologists 69th Annual Meeting, Aug 5-9, 2010, New Mexico, U.S.A.

Sasaki H, Control of Hippo signaling by cell shape and F-actin, 第43回日本発生生物学会年会 シンポジウム、Jun 20-23, 2010, 京都

Sasaki H, Mechanism of trophoblast fate specification in preimplantation mouse embryos, 第2回日仏合同発生生物学会、May 26-28, 2010, Paris, France.

佐々木洋、細胞の接着・極性の成り立ちから初期胚発生をみる、第62回日本細胞生物学会大会、May 19-21, 2010, 大阪

Sasaki H, Cell fate regulation by Hippo signaling in preimplantation embryos, SKLRB Symposia on Frontiers in Periimplantation Biology, May 8-12, 2010, Beijing, China.

佐々木洋、Hippo経路は着床前胚における位置依存的な栄養外胚葉分化を制御する、第82回日本生化学会大会 シンポジウム、Oct 21-24, 2009, 神戸

西中村隆一（研究分担者）

西中村隆一、発生期におけるネフロン前駆細胞維持機構、第54回日本腎臓学会、Jun 15, 2011, 横浜

Nishinakamura R, Nephron progenitors in the embryonic kidney, The 16th International Conference of the International Society of Differentiation. From Stem Cells to Organisms, Nov 17, 2010, Nara, Japan.

Nishinakamura R, Renal stem cells: Roles in the embryonic kidney, 15th congress of the international pediatric nephrology association, Aug 31, 2010, NY, USA.

Nishinakamura R, Progenitor cell populations in the metanephros, 11th International Workshop on Developmental Nephrology, Aug 25, 2010, New Paltz, NY, USA.

西中村隆一、ネフロン前駆細胞からみた腎臓形成機構、第115回日本解剖学会、Mar 30, 2010, 岩手

西中村隆一、ネフロン前駆細胞による腎臓形成機構、第10回心血管再生医学研究会、Dec 5, 2009, 京都

西中村隆一、腎臓発生の分子機構と再生への展望、トランスポーター研究会、第3回九州部会、Nov 21, 2009, 鹿児島

西中村隆一、ネフロン前駆細胞による腎臓形成機構、第82回日本生化学会、Oct 21, 2009, 神戸

西中村隆一、ネフロン前駆細胞による腎臓形成機構、第18回日本小児泌尿器科学会、Oct 2, 2009, 兵庫

藤森俊彦(研究代表者)

Fujimori T, Cellular behaviors in early mammalian embryonic development, 第48回日本生物物理学会年会、Sep 20-22, 2010, 仙台

藤森俊彦、マウス初期胚における細胞と遺伝子の挙動の解析、第51回日本組織細胞化学会総会・学術集会、Sep 4-5, 2010, 東京

藤森俊彦、新たに広がる哺乳類初期発生研究の可能性、第62回日本細胞生物学会大会、May 19-21, 2010, 大阪

Fujimori T, Behaviors of Cell and Gene Expression during the Preimplantation Mouse Embryo, The First SKLRB Symposia on Frontiers in Periimplantation Biology, May 8-12, 2010, Beijing, China

藤森俊彦、マウス初期胚のライブイメージング、奈良先端科学技術大学院大学シンポジウム「視る生物学4」、Nov 24-25, 2009, 奈良

Fujimori T, Cell divisions relating to the morphogenesis of the early mouse embryo, マウス初期発生における細胞の分裂と形態形成、第82回日本生化学会大会、Oct 21-24, 2009, 神戸

丹羽仁史(研究分担者)

Niwa H, Genetic and epigenetic regulation of pluripotency, CDB Symposium 2011; Epigenetic Landscape in Development and Disease, Mar 15, 2011, Kobe

丹羽仁史、iPS細胞を誘導する転写因子の生理的機能、第26回京都賞記念ワークショップ、Nov 12, 2010, 京都

Niwa H, Evolutionally-conserved amino acid of the HMG-box is responsible for the function of Sox2 in mouse ES cells, Cold Spring Harbor Asia Conference: Molecular Switches and Genome Function in Stem Cells & Development, Sep 24, 2010, Suzhou China.

Niwa H, rewiring of transcription factor network, Society for Developmental Biology 69th Annual Meeting, Aug 6, 2010, New Mexico, USA.

Niwa H, Dynamics of transcription factor network governing pluripotency, CSCR Seminar, Jul 6, 2010, Cambridge UK.

Niwa H, Dynamics of transcription factor network governing pluripotency, 43rd Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, Jun 22, 2010, Kyoto

Niwa H, Dynamics of transcription factor network governing pluripotency, ISSCR 8th Annual Meeting, Jun 17, 2010, San Francisco, USA.

丹羽仁史、多能性を規定する転写因子ネットワークの構造、第9回日本再生医療学会総会、Mar 18, 2010, 広島

丹羽仁史、Basic structure of transcription factor network governing pluripotency, 第74回日本循環器病学会総会、Mar 6, 2010, 京都

Niwa H, Transcription factor network governing pluripotency, JSPS/JHU/NIA-sponsored symposium; Aging vs Regenerative Medicine; How much can stem cells do?, Feb 19, 2010, Baltimore USA.

丹羽仁史、多能性を司る転写因子の進化論的考察、第32回日本分子生物学会、Dec 9, 2009, 横浜

丹羽仁史、分化多能性を規定する転写因子ネットワーク、第71回日本血液学会、Oct 23-25, 2009, 京都

Niwa H, Transcription factor network governing pluripotency, 16th International Society of Developmental Biology Congress, Sep 6-10, 2009, Edinburgh, UK.

小林徹也(研究代表者)

小林徹也、バイオイメージング・インフォマティクス～理論生物学・定量生物学の視点から～、バイオイメージ・インフォマティクス ワークショップ2011、Jan 28-29, 2011, 横浜

小林徹也、細胞機能としての情報処理、分子生物学会 年会、Dec 7, 2010, 神戸

小林徹也、生命現象への情報論的アプローチと基礎、定量生物学の会第三回年会、Nov 26-28, 2010, 東京

小林徹也、定量的な生命科学とバイオイメージング、第19回日本バイオイメージング学会学術集会、Sep 10, 2010, 東京

舟橋啓(研究分担者)

Funahashi A, CellDesigner, FEBS SystemsX SysBio2010, Feb 27-Mar 4, 2011, Innsbruck, Austria

Funahashi A, CellDesigner, Garuda 4 workshop, Feb 23-25, 2011, 沖縄

舟橋啓、太田信之、小林徹也、広井賀子、GPGPUを用いたバイオイメージの高速画像処理、バイオイメージ・インフォマティクスワークショップ2011、Jan 28-29, 2011, 横浜

公募研究班

上野直人(研究代表者)

Ueno N, Morita H, Suzuki M, Cellular mechanism of neural tube closure, The Joint Meeting of the German and Japanese Societies of Developmental Biologists, Mar 23-25, 2011, Dresden, Germany

遠藤充浩(研究代表者)

遠藤充浩、クロマチン制御因子ポリコーム群による哺乳類初期胚における幹細胞制御、京大放生研セミナー、Jun 4, 2010, 京都

國府力(研究代表者)

國府力、骨格組織構築に関与する幹細胞群の移動と局在、平成22年度共同研究会、Jun 9, 2011, 京都

國府力、大規模シーケンサーを活用した核内3次元ゲノム構造の解析、平成23年度共同研機器分析セミナー、Apr 21, 2011, 吹田

國府力、ベクター挿入部位の網羅的同定、第53回共同研テクニカルセミナー、Dec 15, 2010, 吹田

杉本道彦(研究代表者)

Sugimoto M, Abe K, Positional cloning of a responsible gene for the mouse t-complex recessive lethal mutation –A role of Vps52 gene as a differentiation regulator of pluripotential cells during mammalian early embryogenesis-, マウスt-complex劣性致死変異の同定により見えてきたVps52の機能 –哺乳類初期発生における多能性細胞の分化制御因子としての役割–、日本遺伝学会82回大会、Sep 20-22, 2010, 札幌

柗卓志(研究代表者)

Hiiiragi T., Stochastic processes in the development of pluripotency in vivo, EuroSyStem Consortium Meeting 2011, Jun 6-8, 2011, Prague, Czech Republic

Hiiiragi T., Stochastic processes in the development of pluripotency in vivo, UK National Stem Cell Network 4th Annual Science Meeting, Mar 30, 2011, York, UK

Hiiiragi T., Stochastic processes in the development of pluripotency in vivo, Company of Biologists workshop “Stochasticity in Cell and Developmental Processes”, Oct 17-20, 2010, Cumberland Lodge, Windsor, Berkshire, UK

Hiiiragi T., First mitoses: principles in embryonic patterning and what can go wrong with it, 26th annual meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Jun 27-30, 2010, Rome, Italy

Hiiiragi T., Establishment of cell lineages in the pre-implantation embryo, Annual conference of the German Society for Human Reproductive Biology, Apr 2010, Cologne, Germany

山口良文(研究代表者)

Yamaguchi Y., Physiological significance of apoptosis in early brain development, 44th Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, May 18-21, 2011, Okinawa, Japan.

国民との科学・技術対話（開催日程順）（計11件）

藤森俊彦、**国研セミナー「ほ乳類の初期発生を考える」** 2011年6月7日、基礎生物学研究所、約30名（岡崎市内小・中学校理科教諭対象） アンケートでは満足した、大変満足したが計100%であった。学校教育に生かせる内容であったとの回答が見られた。

佐々木洋、**熊本県立八代中学による研究所見学**、2011年6月3日、熊本大学発生医学研究所、中学生、全体で80名（当研究室には延べ16名参加）、全体で講義を受けた後、班分けした中学生が各研究室に來訪した。研究室における研究内容を説明し簡単な体験実験を実施した。大変有意義な学習であった旨、生徒・教員からお礼の言葉があった。

木村啓志、**生研公開 工学とバイオ研究グループ・若手研究者フォーラム**、「マイクロ流体技術を応用した細胞操作」、2011年6月3日、東京大学生産技術研究所、約40名（企業の開発研究者、中高校生および研究所の近隣住民を対象）

豊岡やよい、**基礎生物学研究所出前授業**、2010年12月7日「ほ乳類のからだの作りの始まり ～卵の受精から着床までを体外で観察する～」岡崎市立葵中学校、中学1年生（2クラス）約80名、

藤森俊彦、**基礎生物学研究所一般公開**、「体作りの始まり～卵から体ができるまで～」、2010年10月2日、約3200名（一般市民を対象）

國府力、**H22年度仁川学院小学校同窓生授業**、「いのちの設計図-DNAのなぞをさぐる」 2010年6月11日、仁川学院小学校 西宮市、80名（下記ホームページ参照）

<http://www.nigawa.ac.jp/elementary/dousoukai/future/10/index.html>

藤森俊彦、**第9回自然科学研究機構シンポジウム** ビックリ4Dで見るサイエンスの革新、「哺乳類初期発生の理解の為のライブイメージング」、2010年5月21日、東京、約350名（一般市民を対象）

國府力、H22年度大阪大学いちょう祭施設公開、「万能細胞をつかって生命現象を探索する」、2010年4月30日～5月1日、大阪大学先端科学イノベーションセンター、130名（見学者アンケート投票で施設内1位を獲得）

木村啓志、H23年度 東京大学生産技術研究所 第1回奨励会特別研究委員会プログラム、「マイクロ流体デバイスを応用した細胞操作」、2011年5月12日、東京大学生産技術研究所、約20名（企業の開発研究者を対象）

藤森俊彦、基礎生物学研究所・生物学オリンピック選手合宿講義（発生学）「脊椎動物の発生」、2009年12月25日、対象生徒6名（生物学オリンピックの国内強化合宿として選抜された生徒を対象）

藤森俊彦、愛知県立岡崎高等学校スーパーサイエンスハイスクール出張講義、「哺乳類の体の形作りの始まり」、2009年12月8日、約40名（高校2年生理系クラスを対象）

6. 研究組織と各研究項目の連携状況

研究組織：本領域は、計画研究班5班と公募研究班14班から成り立っている。

研究項目A01 哺乳類初期胚細胞コミュニティの基本メカニズム

計画研究

「初期胚細胞コミュニティにおける細胞外シグナルの解析」

研究代表者：目野主税（九州大学医学研究院・教授）

研究分担者：和田洋（大阪大学産業科学研究所・准教授）

「細胞間接触による初期胚細胞コミュニティの動態制御」

研究代表者：佐々木洋（熊本大学・発生医学研究所・教授）

研究分担者：西中村隆一（熊本大学・発生医学研究所・教授）

「普遍的細胞極性制御装置による哺乳類初期胚発生制御機構の研究」

研究代表者：鈴木厚（横浜市立大学・医学研究科・准教授）

公募研究

「マウス初期胚における細胞極性形成機構の細胞生物学的解析」

研究代表者：上野直人（基礎生物学研究所・教授）（平成22年度に辞退）

「クロマチン制御因子ポリコーム群と転写因子のクロストークによる胚体外組織発生の制御」

研究代表者：遠藤充浩（理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター・研究員）

「マウス胚性致死変異体より同定されたVps52のシグナル関連遺伝子としての役割」

研究代表者：杉本道彦（理化学研究所・バイオリソースセンター・開発研究員）

「マウス胚における前後軸の起源」

研究代表者：高岡勝吉（大阪大学・生命機能研究科・助教）

「Stem Zone へのシグナルの量的制御による体軸伸長の分子基盤」

研究代表者：竹本龍也（大阪大学・生命機能研究科・助教）

「初期胚のヒストン修飾酵素活性をイメージングする」

研究代表者：田中裕二郎（東京医科歯科大学・疾患生命科学研究所・准教授）

「原腸陥入におけるミオシン分子の制御機構と役割の解析」

研究代表者：田ノ上拓自（神戸大学医学研究科・特命講師）

「新規遺伝子トラップによるマウス初期胚パターン形成メカニズムの解明」

研究代表者：柗卓志（京都大学・物質細胞統合システム拠点・特定拠点教授）

「初期胚における基底膜の組成・動態・機能の解析」

研究代表者：二木杉子（大阪大学・蛋白質研究所・助教）

「モルフォゲン勾配によるマウス初期胚細胞の動態制御機構」

研究代表者：松尾勲（大阪府母子保健総合医療センター研究所・部長）

「マウス初期胚形態形成過程における細胞死動態のリアルタイム解析」

研究代表者：山口良文（東京大学・薬学系研究科・助教）

「マウス初期発生におけるStrawberry Notch1の機能解析」

研究代表者：渡邊裕介（東北大学・加齢医学研究所・助教）

研究項目A02 哺乳類初期胚細胞コミュニティを理解するための新規解析法

計画研究

「初期胚細胞コミュニティにおける遺伝子と細胞の挙動の解析」

研究代表者：藤森俊彦（基礎生物学研究所・教授）

研究分担者：丹羽仁史（理化学研究所・多能性幹細胞研究チーム・チームリーダー）

研究分担者：豊岡やよい（基礎生物学研究所・助教）

「初期胚細胞動態のインシリコ再構成技術と数理モデルの構築」

研究代表者：小林徹也（東京大学・生産技術研究所・講師）

研究分担者：舟橋啓（慶應義塾大学・理工学部・准教授）

公募研究

「マイクロ流体技術を応用した哺乳類胚アッセイプラットフォームの構築」

研究代表者：木村啓志（東京大学・生産技術研究所・特任助教）

「初期発生におけるクロマチン制御のリアルタイム解析」

研究代表者：國府力（大阪大学・医学系研究科・特任講師）

連携状況

目的と概要で述べたように、本領域の特徴は、初期胚発生の研究に細胞生物学的視点やライブイメージング、画像解析、数理モデル化等の新しい方法論を導入することにより、新たな発生学の展開を目指すことにある。この目的を達成するためには、計画研究、公募研究の様々な研究背景を持った異分野の研究者同士が交流することが不可欠である。そこで、全ての計画研究の代表者によって構成される総括班では、これまでに4回の総括班会議を行い、領域班会議を通して異分野の班員同士の交流を促進するなど、領域内での研究活動を活性化する方法について議論してきた。

第1回の領域班会議では、計画研究の代表者、分担者、連携研究者とそれに帯同する大学院生、ポスドクなどの若手研究者を集めて、それぞれの研究目標について発表、議論を行った。公募班員を迎えて平成22年6月には第2回の領域班会議を開催し、領域全体の研究目標を班員全員が共有するとともに、それぞれの班員の研究内容と得意とする技術などの紹介を行った。この際に、2泊の合宿方式を取ることで議論を深めると共に、人的な交流も深め、お互いの研究をより深く理解できるように工夫した。若手研究者が集まった比較的小さな研究者集団であるために、相互のコミュニケーションは良く図られた。また、各班員の研究内容を1ページずつ紹介したニュースレターを作成し配布した。第3回の領域班会議を本年1月に開催したが、既に何件かの直接の共同研究による実績が報告された。領域班会議は1つのホテルに全員が宿泊する合宿形式を継承したため、期間中は、計画班、公募班の代表者だけでなく、大学院生やポスドクなども直接議論する機会も多く、将来にわたって本研究領域の裾野を広げることに役立っていると考えている。

初期胚研究者のすそ野を広げるために、領域として、技術講習会、初期発生の解析プロトコル集の作成を目標として設定している。これまでに、技術講習会を2回行ったが、これ以外にも個々の研究室に領域内の他の研究室に直接訪問、滞在し実験手法などについて習得する交流が複数の組み合わせで行われている。領域内外で技術情報を共有するためのプロトコル集の作成については、現在領域内で第1稿が集められており、準備でき次第、順次領域ホームページで広く公開する予定である。

2つの研究項目A01とA02については相互に関連があり、密接に関わっている。哺乳類初期発生における細胞コミュニティの基盤の理解には、ライブイメージング、その画像の自動解析などが必須である。ライブイメージングに用いるマウスなどのリソース、イメージングシステム構築に関するノウハウ、発生の画像データに基づく解析手法などが広く領域内で共有され始めている。特筆すべきは、小林、舟橋などの情報工学や、木村の持つマイクロデバイス技術に対する領域内のニーズが高まっており、複数の研究者と共同研究が開始されており、領域内の生物学研究者にとってこれらの技術のハードルが下がってきていることである。また、一つの研究項目内においても、研究班間で抗体やプローブ、研究手法などの共有だけでなく、学問領域を超える基本的な考え方の共有も進められている。例えば、細胞生物学を中心として研究してきた鈴木の細胞極性に関する情報は、佐々木の研究テーマである着床前胚における細胞極性、細胞間接着による細胞分化制御まで確実につながっており、成果を挙げている。

7. 研究費の使用状況

各研究代表者は、責任を持ち適正な研究費の使用を行っている。計画研究班では以下に示す高額な備品を購入し研究に活用しており、領域内を中心とする共同研究などにも利用している。本領域では哺乳類胚を扱う研究が多いこと、高価なイメージング機器を利用する必要性が高いなどの理由から公募研究班の配分も高めに設定し、効率よく初期胚研究を進められるように配慮している。総括班においては、本領域の進展に重要な影響を与えると考えられる特に若くて活発な研究者が自主的に集まる「定量生物学の会」の会議開催の支援を行っている。また、発生生物学会年会に際してはシンポジウム開催に協力し、海外の若手研究者の招聘を行った。また、研究手法の習得の為の滞在型技術講習会への支援も行っている。

目野

- ・実体顕微鏡（ライカ・M165）（H22年度購入）
- ・共焦点レーザー顕微鏡システム（ライカ・TCS-SP5）（H22年度購入）

本領域の研究推進のため、マウス胚回収等の様々な用途に使用すると共に、総括班の活動である技術講習会でのデモンストレーションや技術教習にも活用している。さらに、発生生物学の次世代の研究者を育てる意図で、学部学生や大学院生の講義・実習等でマウス胚を観察するために活用している。

- ・倒立顕微鏡（ニコン・Ti-U蛍光位相差）（H23年度購入）

本光学顕微鏡は、蛍光位相差顕微鏡をベースにしながらも、微分干渉観察やトランスジェニックマウス作成のためのマニピュレーターを取り付け、一台で多目的用途に使用出来るようにした。本顕微鏡も、マイクロインジェクションのデモンストレーション等によって、他領域の研究者への発生工学の技術教習を行い、本領域に興味を抱かせるために学部学生や大学院生の実習等にも活用している。

佐々木

- ・倒立顕微鏡、マイクロマニピュレーションシステム（平成 21 年度購入）
- ・ピエゾインパクトマニピュレーター、マイクロピペット作成装置（平成 22 年度購入）

上記の機器類は主に着床前胚の操作の為に購入した。これらを用いて着床前胚における細胞間コミュニケーションの研究に用いる他に、領域内の他の班員に対して 2 細胞期胚への RNA のマイクロインジェクションの技術指導を行った後、直接実験で使用、有効な実験結果を得ている。

鈴木

- ・共焦点スキャナ：CSU10、および 3 波長固体レーザー（平成 21 年度購入）

ライブ観察に利用の他、固定した上皮細胞や胚細胞の解析に威力を発揮し、*Curr. Biol.* の論文データの収集に大きく貢献しました。また、領域内外との共同研究で細胞極性関連研究にも役に立っている。

藤森

- ・共焦点顕微鏡（ニコン A1）（平成 21 年度購入）

分光性能の高い本共焦点顕微鏡を用いて、胚の中の細胞内の構造の観察や多色の蛍光を分離した観察を進めた。領域内外の共同研究者を受け入れ、様々なサンプルの観察にも用いている。

- ・培養装置一体型共焦点顕微鏡（横河 CV1000）（平成 22 年度購入）

蛍光タンパク質を発現する様々なレポーターマウスと組み合わせることでタイムラプス観察を進めることに利用。領域内外の研究者がこれからタイムラプス観察を始めたい場合にパイロット実験としても利用している。

- ・ライトサイクラー（平成 22 年度購入）

初期胚の微量なサンプルからの定量 PCR を行うことに利用して、制度の高い遺伝子発現情報を手にしている。

小林

- ・画像解析用計算機サーバーシステムおよび画像解析用 GPU サーバー（平成 21 年度購入）
領域内の研究者から提供された 4 次元画像データの並列分散解析に活用されている。

8. 今後の研究領域の推進方策

本領域の研究活動もいよいよ後半に突入するが、領域として1) 基盤となる研究の推進、2) 領域内外での連携の強化、3) 領域研究の成果の発信の3点を特に重視して活動し、領域全体の研究を進めたい。

1) 基盤となる研究の推進

哺乳類の初期発生の基本原理の理解という本領域発足以来の目標達成の為には、今後も引き続き基盤となるそれぞれの研究を効率的に進める必要がある。領域内での連携、情報や研究材料の交換などを進めることによって、計画研究、公募研究のいずれにおいても基盤となる研究がより充実し、それぞれの研究が前に向かって進むことが最も重要であると考えている。個々の研究における達成目標を明確にし、領域班会議などの機会に議論を深めることによって、個々の研究のレベルアップを図ることが可能である。本領域開始と共にスタートしている研究も多く、前半期ではそれが目に見える成果となるに至っていないが、これらについても残りの期間中に確実に成果として結実するよう班員の力を結集する。

2) 領域内外での連携の強化

個々の研究をより効率よく進める為にも領域内での連携が重要である。本領域の特徴は哺乳類初期発生という非常に限定された研究対象に向かって、様々な方向からアプローチしている点である。従って研究者同士が相互作用しあうことによって、領域内で進める研究がより高度な展開をすることが期待される。研究者間での情報や研究材料の流れがスムーズに進む必要があり、その基礎となっているのは研究者がお互いに理解しあい、信頼関係を持ち、自由闊達な議論を進められる環境である。この点については、領域班会議を合宿形式で進めるなどして、それぞれの研究手法やアプローチを深く理解できる仕組みを作っており、実際にそれが機能し始めていることが感じられる。非決定論的に進む発生を、時空間的に理解するためには、工学や数学の方法が必須となってきており、その重要性についても領域内で一定の共有が進んでいる。一方で、依然としてイメージング技術、画像処理、そこからの理論構築については、領域内外でのより強固な共同研究を戦略的に進める必要があると考えている。研究項目 A02 の計画研究を強力に推進すると共に、公募研究の再編に当たっては留意すべきである。領域内で十分でない場合には、定量生物学の会などに参加する研究者と密に連絡をとり、積極的に問題解決を図る事も視野にいれる。

研究項目 A01 の基礎的な研究に関しても、領域の方向性として、依然2つの弱点があると考えている。一点は細胞生物学分野での初期胚研究の推進であり、細胞コミュニティーの実体を理解するのに重要な点である。領域としてこの点を重要視していることを細胞生物学者に伝え、参画を促す工夫を今後更に展開する。もう一点は、マウス以外の哺乳類の初期発生の理解である。これについては公募研究に期待をかけていたが、本領域で目指すレベルの提案は無く、採択に至らなかった。そこで、この点については計画研究で積極的に進めることを決断し、ウサギを例に研究を開始している。以上の点に留意し、特に領域内での相互作用を深め、初期胚研究を飛躍的に進められるように努める。

2) 領域研究の成果の発信

哺乳類初期発生研究は、本領域が開始される以前から領域に参加している研究者を含めて日本は世界的に見ても非常に高いレベルの研究が進められていた。更に本領域によって、若手研究者を中心に力をつけている。これらの成果については論文発表することは勿論であるが、海外の著名な研究者と直接会って議論する機会を増やすことにも意味がある。積極的に海外での学会などに参加することも重要であるが、領域として最終年度に国際シンポジウムを開催することを計画している。海外から特に活躍中の研究者を招聘し、シンポジウムに参加してもらい、領域の研究の成果を示すと共に、議論を深める十分な時間を確保する。このシンポジウムは公開として、国内の他の領域の研究者の参加も促す。

以上の活動によって、本領域終了後も世界レベルで先進的な研究を進める強靱な基盤と、若手を中心とする研究者ネットワークが根付くことが期待できる。

9. 総括班評価者による評価の状況

本領域においては、総括班内に評価者をおいていない。その為、本評価資料の作成にあたり、本年1月に開催した公開シンポジウムの演者であり、引き続き第3回領域班会議に出席して領域全体の活動を理解されている、3名の外部研究者に本研究領域全体への評価・助言をお願いした。

東京大学・総合文化研究科・准教授・澤井哲

本領域は、哺乳類初期発生の問題に非常に焦点を絞っているだけあって、国際的な競争が激しく日進月歩であるこの分野の最先端についての研究を展開している研究者が集い、非常に議論と交流が濃密なものになっている。この手の集会では、考え方、アプローチ、研究文化の均一化が長い目で見て停滞感を招くことも多々あるが、公開シンポジウムを開催することで、研究の方向性の探索軸に広いスペクトラムを持たせた点も大変良い。数年先の果実だけでなく、10年単位の先を見据えた取り組みへの覚悟を感じた。領域会議は、泊まり込みの合宿さながらの形式を取るよう工夫されていて、自由闊達な雰囲気醸成されていたことから、構成員間のコミュニケーションが十分とれていた。あえて言えば、数理や工学側の領域メンバーと生物学側のメンバーとの間でより深い議論がもう少しみられてもよいように思うが、これは双方の説明努力と概念、ヴォキャブラリーの共有などを通じて、今後時間をかけて育んでいかれることと思う。

東京医科歯科大学、実験動物センター長 金井正美

本領域は、哺乳類初期胚発生の原理を解明するために、胚を細胞コミュニティとして捉えることで、時空間的に解析し、またその新規解析のメソッドを開発するといった異なる角度で実証することを目的としており、計画研究5班、公募研究15班からなる。

初期胚の体軸形成過程の細胞分化特異性の獲得に対して、分子生物学と細胞生物学からの両側面から解析がなされており、また解析方法の開発に関しては、マイクロデバイスを用いた流量モデル化や3D画像解析、高速画像処理など、理論的にも生物学の幅を広げる取り組みは高く評価できる。しかしながら、哺乳類全体を議論するのであれば、種の **variation** を考慮することが必要である。また、**ES** 細胞など幹細胞研究から個体発生の間、即ち、受精・卵発・着床など、比較的早いステージの解析が必要であると思われる。この分野を組み込むことで、更なる幅広い理解につながるとと思われる。

理化学研究所・基幹研究所・主任研究員・望月敦史

本領域は、哺乳類の初期発生を「細胞間の相互作用に基づく時空間ダイナミクス」としてとらえ、定量生物学や数理生物学などの新しい方法も取り込みながら、多様な側面を持つ現象の総合的な理解を目指すものである。

分子遺伝学が発生に関わる遺伝子レベルの制御を明らかにした次の段階として、多細胞レベルの形態形成機構の解明が、新たな課題として求められている。このような中で、哺乳類の初期発生という多くの発生生物学者が注目する重要な課題に対し、細胞間相互作用に基づく解明という明確な切り口を示した本領域は、領域課題として大変に適切である。加えて現在ではこの課題実現を助ける、計測や数理モデルといった技法の発達も進んでおり、課題の実現性は高い。

哺乳類初期発生は、その現象のうちに細胞の極性形成、細胞分化、組織形態形成、といった多様な側面を含んでいる。本領域の研究課題もこれらを反映して大変に多様であり、領域構成はよく考慮されている。また特に若手の研究者を中心に、新しい実験手法や、計測技術、数理モデルなどの新しい技法の取り組みが積極的になされている。研究課題や方法に関して多様で豊かである一方で、研究者間での研究交流や情報交換は活発な議論により実現されている。しかし今後の領域成果を高いレベルで実現するためには、これらの方法がさらに実用レベルで共有されることが必要であろう。技術交換に特化した研究会などを行えば、効果的であろう。

領域会議において発表された研究課題は、それぞれが挑戦的である一方で、既に幾つか成果が得られ始めている。また具体的な成果に至らずとも、新たな発見やモデル（現象のとらえ方）を提案している研究課題もあり、大変に興味深い。また領域会議においては、特に若手研究者の積極性が素晴らしい。これらは仮に領域の期間内に具体的な成果につながらずとも、この分野の長期的な成長へつながると期待される。

本領域の成果は、初期発生のメカニズムの解明という学術方面のみならず、幹細胞操作や再生医療などへの応用へつながることも期待される。本領域から多くの成果が出ることを期待する。