

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04794

研究課題名(和文) 種間の心臓再生能の違いを決定する分子機構

研究課題名(英文) The molecular system determining difference among regenerative abilities in species

研究代表者

竹内 隆 (TAKEUCHI, Takashi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：70197268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：細胞周期で最初に働くサイクリンD1が損傷後に発現、増殖再開を促すことが再生可能組織(イモリの心臓およびマウスの肝臓)で示され、この遺伝子の発現の有無が再生能の違いを決定することが示唆された。また、このサイクリンD1遺伝子の発現をモニターするトランスジェニックマウス、イモリを作製した。一方、イモリのほぼ全遺伝子を網羅するトランスクリプトーム情報を取得、公開した。同時にイモリにおいてCRISPR/Cas9を用いることで極めて高い効率でノックアウトができることを示した。この結果、任意の遺伝子をノックアウトすることが可能となり、再生や発生、その他多くの研究に適したモデル動物として位置づけを確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物が種や組織によって再生できる、できないの違いの分子機構を知ることは再生現象のしくみを理解するため、また、私たちヒトで再生できない組織を再生できる再生医療への発展に重要である。本研究の成果では、イモリとマウス、肝臓と心臓と種や組織が異なっても共通してサイクリンD1の発現の有無が増殖を伴う再生能に関わることを示した。この結果は再生の機構として損傷後にこの遺伝子を発現させる機構が必ずあることを示している。また、ヒトの再生医療としてこれまで再生できない組織を再生させるためにはこの遺伝子と下流の細胞周期進行因子の安定した発現や活性化を適切に制御することで実現できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We found that cyclin D1, the first cell cycle regulator, is expressed in the mouse liver and newt heart which can regenerate, but not in mouse heart which can not regenerate, suggesting that the expression determines the difference of regenerative abilities. We also produced transgenic mice and newts by which expression of cyclin D1 can be monitored. A comprehensive transcriptome resource for Iberian ribbed newt was established. In addition, we showed that the newt genes can be efficiently disrupted by CRISPR/cas 9 system. These results enable knockout experiments for given genes, and enhance future research employing newts as a model animal for regeneration research as well as for investigations in other areas.

研究分野：発生生物学

キーワード：再生現象 心臓 肝臓 イベリアトゲイモリ マウス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 哺乳類の心臓は損傷をうけても心筋細胞は一切増殖できず、再生できない。一方、イモリやゼブラフィッシュの心臓では損傷後に心筋細胞が増殖を再開することで再生できる。また、哺乳類の肝臓は肝実質細胞が増殖でき、再生できる。これら再生できる、できないの違いを決定するしくみ、特に分子機構はまったく未解明であった。我々は、細胞周期進行に必須である二種の遺伝子群の強固な発現抑制がマウス心筋細胞の増殖再開を阻み、再生を不可能にしていることを発見した。しかし、この機構がイモリの心臓やマウスの肝臓など再生できる種、組織でどのように関与しているのかは不明であった。

(2) イモリは著しい再生能力をもつユニークな脊椎動物である。この動物は40-50年前までは発生や再生研究の主流の対象動物であったが、大量繁殖ができず、そのため、遺伝学的解析が困難なためモデル動物と扱われなくなっていた。我々はイベリアトゲイモリ (*Pwalti*) を使用することで大量繁殖、体外受精、遺伝子導入を可能とした。しかし、依然、遺伝情報は圧倒的に不足し、ゲノム編集技術の汎用性も確認できていなかった。これらを克服することは本動物がモデル動物として使用されるために必須であった。

2. 研究の目的

本研究では1.の成果と準備を背景に、再生能の違いを決定する機構を探る。また、イモリをモデル動物として世界的に使用できる基盤を構築する。このため、以下の研究を行なった。

(1) 細胞周期進行遺伝子の発現がマウス心筋細胞では抑制され、イモリでは抑制されない機構
マウス心筋細胞では発現が抑制され、イモリでは抑制されないサイクリン D1 や *cdc25* 等の遺伝子のプロモーターDNA をイモリとマウスでスワッピングし、遺伝子配列 (シス) とその環境 (トランス) のいずれに原因があるかを探る。

(2) イモリ大規模トランスクリプトーム情報の取得と遺伝子改変技術の向上

イモリでは他のモデル動物と比べ、圧倒的にトランスクリプトーム情報が不足し、特に完全長のデータと網羅度が低い。そこで当研究室のこれまで得たイベリアトゲイモリでの情報に加え、国内の研究機関でコンソーシアムを形成、大規模情報の取得、とりまとめを共同で行い、ほぼ全遺伝子の情報の取得をめざす。また、近年発達したゲノム編集技術を用いてイベリアトゲイモリでの効率的な遺伝子改変技術の構築をめざす。

(3) マウスにおける肝臓と心臓間での再生能の違いの分子機構

哺乳類では同じ種内で肝臓は肝実質細胞が増殖でき、再生できるが心臓は心筋細胞が増殖できず、再生できない。その原因を細胞周期進行機構の違いと捉え、解明をめざす。

3. 研究の方法

(1) 細胞周期進行遺伝子の発現がマウス心筋細胞では抑制され、イモリでは抑制されない機構
イモリとマウスのサイクリン D1 や *cdc25* 等の遺伝子のプロモーターDNA に蛍光遺伝子を連結し、同じ動物および異なる動物に導入したトランスジェニック (Tg) 動物を作製する。そして、心臓損傷後に蛍光遺伝子の発現を解析し、これらの遺伝子の発現の違いが遺伝子配列 (シス) とその環境 (トランス) のいずれに原因があるかを探る。これと並行し、サイクリン D1 遺伝子の転写開始点を決定するため、TSS シークエンスを行う。

(2) イベリアトゲイモリの大規模トランスクリプトーム情報の取得と遺伝子改変技術の向上

イモリでは他のモデル動物と比べ、圧倒的にトランスクリプトーム情報が不足し、特に完全長のデータと網羅度が低い。そこで当研究室のこれまで得た情報に加え、国内の研究機関でコンソーシアムを形成、大規模情報の取得、とりまとめを共同で行い、ほぼ全遺伝子の情報の取得を行う。また、近年発達したゲノム編集技術、特に CRIPR/Cas9 を用いてイモリでの遺伝子改変技術の構築を行い、さらにその効率を検討する。

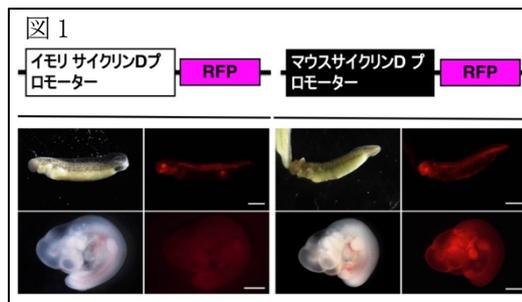
(3) マウスにおける肝臓と心臓間での再生能の違いの分子機構

哺乳類では同じ種内で肝臓は肝実質細胞が増殖でき、再生できるが心臓は心筋細胞が増殖できず、再生できない。その原因を細胞周期進行機構の違いと捉え、細胞周期進行因子の発現、活性化状態を調査する。

4. 研究成果

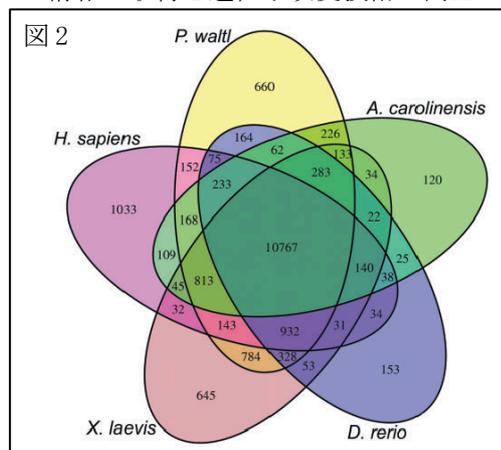
(1) 細胞周期進行遺伝子の発現がマウス心筋細胞では抑制され、イモリでは抑制されない機構

イモリおよびマウスのサイクリン D1 プロモーター+蛍光遺伝子のコンストラクトを作製し、イモリおよびマウスの Tg 動物を作製した。マウスサイクリン D1 プロモーターを持つ Tg マウス胚は予想される組織での発現が確認された (図 1)。いずれの動物のプロモーターでも Tg イモリ胚では類似した蛍光パターンが得られた (図 1)。一方、イモリサイクリン D1 プロモーターを持つ Tg マウスでは蛍光の発現が一切認められなかった (図 1)。そこで、これらの Tg イモリで心臓損傷後に蛍光発現が上昇するか否かを解析しようとしたが、Tg 遺伝子の導入がモザイクで起こるため、同一個体の心室内、および個体間で発現パターンが異なることが明らかになった。このことから均一な個体群で解析するため、系統化をめざした。モザイク率が低く発現量の高い F0 個体を得ることに苦慮したが、左右の二箇所インジェクションをすることでモザイク率の低下に成功した。現在この方法を用いて遺伝的にも発現パター的にも均一な系統の作製を行なっている。一方、ゲノム支援を受けて得た TSS シークエンス結果からサイクリン D1 遺伝子等の転写開始点を決定した。



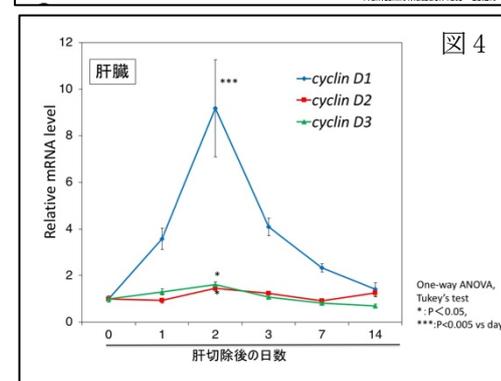
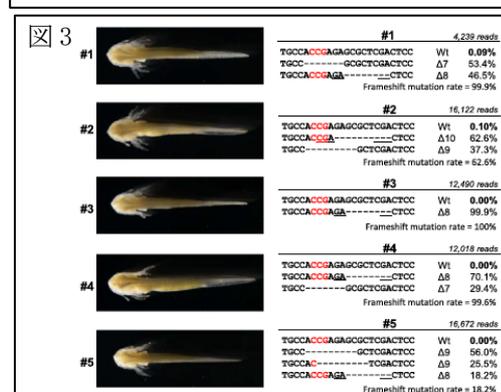
(2) イベリアトゲイモリの大規模トランスクリプトーム情報の取得と遺伝子改変技術の向上

国内 9 箇所の研究機関でコンソーシアムを形成、様々な胚のステージ、成体の様々な臓器、四肢や心臓の再生過程でのサンプル等多種多様な RNA (計 12 種) を用いて大規模トランスクリプトーム情報の取得に成功した。その結果、イモリのはほぼ全遺伝子の ORF 配列情報を得ることができた (98% をカバー)。そしてイモリ独自の遺伝子が 660 個見つかった (図 2)。この成果は web と論文で公表した¹。また、CRIPR/Cas9 を用いてイモリで様々な遺伝子のノックアウト (KO) をしたところ、全ての遺伝子について、全ての個体で 98% 以上のアレルで変異が導入されて遺伝子が破壊された (例、チロシナーゼ遺伝子、図 3、全ての個体がアルビノになっている)。このことは F0 個体を KO ホモ個体と同等に扱えることを示している。この極めて高い遺伝子変異導入率はイベリアトゲイモリでは受精後から第 1 卵割までの時間が長いこと、十分に遺伝子破壊が起こるためと考えられる。この成果は論文として公表した²。これらの成果によりイモリで任意の遺伝子を KO でき、再生や他の研究におけるモデル動物として位置づけを確立した。



(3) マウスにおける肝臓と心臓間での再生能の違いの分子機構

マウス肝再生におけるサイクリン D 遺伝子を含む細胞周期進行の基本因子の mRNA の発現解析を行なった。その結果、主要サイクリン、CDK、cdc25 遺伝子の全てが肝切除後 2 日をピークに有意な上昇を示した。また、CDK1 の活性化も確認された。三つのサイクリン D のサブタイプのうち、サイクリン D1 のみが mRNA レベルおよび蛋白質レベルの両方で発現が増加した (mRNA については図 4)。この結果、損傷後のサイクリン D1 の発現上昇が肝再生でも重要であることが示唆された。肝臓再生においては 70% 切除では分裂するが 30% 切除では分裂しない。後者における分裂阻害機構が心筋細胞のものと同じか否かを探るため、30% 切除における細胞周期進行因子の動態を心筋細胞および 70% 肝切除と比較した。その結果、30% 切除における細胞周期進行因子のうち、もっとも最初に機能するサイクリン D1 の発現は上昇するもののその量は少なく、さらにその後発現誘導がおこるはずのサイクリン E, A, B およびこれらによって活性化が起こる CDK2 や CDK1 がほとんど活性化されないことが判明した。このことから 30% 切除肝臓は損傷を受けたマウス心筋細胞とは異なり、サイクリン D1 の発現上昇が起こること、しかし、その量が少ないため、結局、心筋細胞同様細胞周期の進行ができないことが判明した。以上



の結果から、イモリとマウス、肝臓と心臓と種や組織が異なっても共通してサイクリン D1 の発現が増殖を伴う再生に必要であることが示された。

<引用文献>

1. Matsunami, M., Suzuki, M., Haramoto, Y., Fukui, A., Inoue, A., Yamaguchi, K., Uchiyama, I., Mori, K., Tashiro, K., Ito, Y., Takeuchi, T., Suzuki, K. T., Agata, K., Shigenobu, S., and Hayashi, T. (2019) A comprehensive reference transcriptome resource for the Iberian ribbed newt *Pleurodeles waltl*, an emerging model for developmental and regeneration biology. *DNA Res.* 26, 217-229. doi: 10.1093/dnares/dsz003
2. Suzuki, M., Hayashi, T., Inoue, T., Agata, K., Hirayama, M., Suzuki, M., Shigenobu, S., Takeuchi, T., Yamamoto, T., and Suzuki, K.T. (2018) Cas9 ribonucleoprotein complex allows direct and rapid analysis of coding and noncoding regions of target genes in *Pleurodeles waltl* development and regeneration. *Dev. Biol.* 443, 127-136. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.09.008. Epub 2018 Sep 10.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hayashi, T., Nakajima, M., Kyakuno, M., Doi, K., Manabe, I., Azuma, S. and Takeuchi, T.	4. 巻 63
2. 論文標題 Advanced microinjection protocol for gene manipulation using the model newt <i>Pleurodeles waltl</i> .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 281-286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1387/ijdb.180297th	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsunami, M., Suzuki, M., Haramoto, Y., Fukui, A., Inoue, A., Yamaguchi, K., Uchiyama, I., Mori, K., Tashiro, K., Ito, Y., Takeuchi, T., Suzuki, K. T., Agata, K., Shigenobu, S., and Hayashi, T.	4. 巻 26
2. 論文標題 A comprehensive reference transcriptome resource for the Iberian ribbed newt <i>Pleurodeles waltl</i> , an emerging model for developmental and regeneration biology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 DNA Res.	6. 最初と最後の頁 217-229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/dnares/dsz003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamashita, S., Kataoka, K., Yamamoto, H., Kato, T., Hara, S., Yamaguchi, K., Renard-Guillet, C., Katou, Y., Shirahige, K., Ochi, H., Ogino, H., Uchida, T., Inui, M., Takada, S., Shigenobu, S. and Asahara, H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparative analysis demonstrates cell type-specific conservation of SOX9 targets between mouse and chicken.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1038/s41598-019-48979-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Horb Marko, Wlizla Marcin, Abu-Daya Anita, McNamara Sean, Gajdasik Dominika, Igawa Takeshi, Suzuki Atsushi, Ogino Hajime, Noble Anna, Centre de Ressource Biologique Xenope team in France	4. 巻 10
2. 論文標題 Xenopus Resources: Transgenic, Inbred and Mutant Animals, Training Opportunities, and Web-Based Support	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2019.00387	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Koriyama, K., Sakagami, R., Myouga, A., Hayashi, T., and Takeuchi, T.	4. 巻 247
2. 論文標題 Newts can normalize duplicated proximal-distal disorder during limb regeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dev. Dyn.	6. 最初と最後の頁 1276-1285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1002/dvdy.24685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki, M., Hayashi, T., Inoue, T., Agata, K., Hirayama, M., Suzuki M., Shigenobu, S., Takeuchi, T., Yamamoto, T., and Suzuki, KT.	4. 巻 443
2. 論文標題 Cas9 ribonucleoprotein complex allows direct and rapid analysis of coding and noncoding regions of target genes in <i>Pleurodeles waltl</i> development and regeneration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 127-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2018.09.008. Epub 2018 Sep 10.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda, M., Ogino, H., Kubo, Y. and Saitoh, O.	4. 巻 30
2. 論文標題 Functional properties of axolotl transient receptor potential ankyrin 1 revealed by the heterologous expression system.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroreport	6. 最初と最後の頁 323-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000001197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki, N., Hirano, K., Ogino, H. and Ochi, H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Arid3a regulates nephric tubule regeneration via evolutionarily conserved regeneration signal-response enhancers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.43186	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 An, Y., Kawaguchi, A., Zhao, C., Toyoda, A., Sharifi-Zarchi, A., Mousavi, S. A., Bagherzadeh, R., Inoue, T., Ogino, H., Fujiyama, A., Chitsaz, H., Baharvand, H. and Agata, K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Draft genome of <i>Dugesia japonica</i> provides insights into conserved regulatory elements of the brain restriction gene <i>nou-darake</i> in planarians.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Zoological Lett.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40851-018-0102-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ochi Haruki, Kawaguchi Akane, Tanouchi Mikio, Suzuki Nanoka, Kumada Tatsuki, Iwata Yui, Ogino Hajime	4. 巻 427
2. 論文標題 Co-accumulation of cis-regulatory and coding mutations during the pseudogenization of the <i>Xenopus laevis</i> homeologs <i>six6.L</i> and <i>six6.S</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 84 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ydbio.2017.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirako Ayano, Takeoka Yuki, Hayashi Toshinori, Takeuchi Takashi, Furukawa Satoshi, Sugiyama Akihiko	4. 巻 30
2. 論文標題 Effects of cadmium exposure on Iberian ribbed newt (<i>Pleurodeles waltl</i>) testes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Toxicol. Pathol.	6. 最初と最後の頁 345 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1293/tox.2017-0032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ochi Haruki, Suzuki Nanoka, Kawaguchi Akane, Ogino Hajime	4. 巻 425
2. 論文標題 Asymmetrically reduced expression of <i>hand1</i> homeologs involving a single nucleotide substitution in a cis-regulatory element	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 152 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2017.03.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Minoru, Yasuoka Yuuri, Mawaribuchi Shuuji, Kuretani Aya, Ito Michihiko, Kondo Mariko, Ochi Haruki, Ogino Hajime, Fukui Akimasa, Taira Masanori, Kinoshita Tsutomu	4. 巻 426
2. 論文標題 Conservatism and variability of gene expression profiles among homeologous transcription factors in <i>Xenopus laevis</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 301 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2016.09.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹内 隆、林 利憲	4. 巻 68
2. 論文標題 特集 心臓の発生・再生・創生 . 心臓の再生 心臓再生が可能な動物と不可能な動物のモデル その比較から心臓再生を理解する	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 569 ~ 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.11477/mf.2425200732	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ochi, H., Suzuki, N., Kawaguchi, A. and Ogino, H.	4. 巻 425
2. 論文標題 Asymmetrically reduced expression of hand1 homeologs involving a single nucleotide substitution in a cis-regulatory element.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 152-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2017.03.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe, M., Yasuoka, Y., Mawaribuchi, S., Kuretani, A., Ito, M., Kondo, M., Ochi, H., Ogino, H., Fukui, A., Taira, M. and Kinoshita, T.	4. 巻 426
2. 論文標題 Conservatism and variability of gene expression profiles among homeologous transcription factors in <i>Xenopus laevis</i> .	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 301-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2016.09.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Session, M. A., Uno, Y., Kwon, T., Chapman, J. A., Toyoda, A., Takahashi, S., Fukui, A., Hikosaka, A., Suzuki, A., Kondo, M., van Heeringen, S. J., Quigley, I., Heinz, S., Ogino, H. et al.	4. 巻 538
2. 論文標題 Genome evolution in the allotetraploid frog <i>Xenopus laevis</i> .	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 336-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nature19840	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 林 利憲、竹内 隆	4. 巻 67
2. 論文標題 イモリをマウスと結ぶための新しい実験モデル	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 264-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 林 利憲、竹内 隆	4. 巻 34
2. 論文標題 再生生物学の新時代へー古くて新しいモデル生物イペリアトゲイモリ	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1473-1476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計52件 (うち招待講演 29件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 宮野瑞月、佐久間哲志、鈴木賢一、山本卓、野瀬俊明、恒川直樹、竹内隆、林利憲
2. 発表標題 有尾両生類の始原生殖細胞決定におけるvasaおよびdazlの機能解析
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内 隆
2. 発表標題 イペリアトゲイモリにおけるhox遺伝子の機能解析
3. 学会等名 第2回 再生学異分野融合研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Takeuchi, Fumina Minamitani and Toshinori Hayashi
2. 発表標題 Genetic analysis of thr roles of Hox genes in newt limb regeneration
3. 学会等名 第52回日本発生生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田内幹大, 井川武, 鈴木誠, 鈴木菜花, 荻野肇
2. 発表標題 異なる進化系譜における倍加遺伝子の収斂進化
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻野 肇、井川 武、柏木昭彦、柏木啓子、田内幹大、岩田 唯、越智陽城、鈴木菜花、田澤一朗、鈴木 誠
2. 発表標題 ネットアイツメガエルを用いた発生遺伝学およびゲノム進化学研究
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 3. 井川 武, 松波雅俊, 今村美菜子, 鈴木 誠, 鈴木 菜花, 柏木 昭彦, 柏木 啓子, 越智陽城, 前田士郎, 荻野 肇
2. 発表標題 ネッタイツメガエル近交系 4 系統のゲノム解読と系統間の遺伝的変異
3. 学会等名 第13回日本ツメガエル研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田内 幹大, 井川 武, 鈴木 誠, 鈴木 菜花, 荻野 肇
2. 発表標題 異なる進化系譜における倍加遺伝子の収斂進化
3. 学会等名 第13回日本ツメガエル研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 誠, 井川 武, 鈴木 菜花, 越智陽城, 荻野 肇
2. 発表標題 両生類研究センターにおけるトランスジェニックツメガエルの開発と収集
3. 学会等名 第13回日本ツメガエル研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki, N., Hirano, K., Ogino, H. and Ochi, H.
2. 発表標題 Arid3a regulates nephric tube regeneration through the evolutionary conserved regeneration signal-response enhancers.
3. 学会等名 第52回日本発生生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanouchi, M., Iwata, Y., Igawa, T., Sakagami, K., Suzuki, N. and Ogino, H.
2. 発表標題 The functional domain-localized mutations hidden in the allotetraploid genome of <i>Xenopus laevis</i> .
3. 学会等名 第52回日本発生生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻野 肇
2. 発表標題 ネットアイツメガエルバイオリソースの展開とその発生進化研究への応用
3. 学会等名 中国四国地区生物系三学会合同大会 公開講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 利憲、客野 瑞月、竹内 隆
2. 発表標題 有尾両生類の新規モデル動物であるイベリアトゲイモリが可能にする配偶子形成機構の研究
3. 学会等名 第12回日本ツメガエル研究集会・第4回次世代両生類研究会 合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内 隆、田根 将志、茗荷あゆみ、林 利憲
2. 発表標題 再生できるできないは何か決めるのか？-心臓に注目して
3. 学会等名 第1回再生学異分野融合研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 利憲、竹内 隆
2. 発表標題 異分野の融合研究を可能にするモデルイモリ、イペリアトゲイモリの紹介
3. 学会等名 第1回再生学異分野融合研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郡山 和貴、坂上 莉彩、茗荷 あゆみ、林 利憲、竹内 隆
2. 発表標題 イモリ四肢再生芽の交換移植において生じる遠近軸上の重複現象の正常化
3. 学会等名 第1回再生学異分野融合研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Takeuchi, Kazuki Koriyama, Risa Sakagami, and Toshinori Hayashi
2. 発表標題 Can newts normalize misposition of proximal to distal levels during limb regeneration?
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会・第51回日本発生物学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanouchi, M., Iwata, Y., Igawa, T., Sakagami, K., Suzuki, N. and Ogino, H.
2. 発表標題 The functional domain-localized mutations hidden in the allotetraploid genome of <i>Xenopus laevis</i>
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogino, H
2. 発表標題 Current trends in Xenopus research
3. 学会等名 The 10th NIBB International Practical Course "Genome Editing and Imaging of Fish and Amphibians" (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荻野 肇, 田内 幹大, 岩田 唯, 越智 陽城, 井川 武, 鈴木 菜花, 柏木 昭彦, 柏木 啓子
2. 発表標題 ツメガエルを用いたゲノム進化研究とリソース事業について
3. 学会等名 第12回日本ツメガエル研究集会・第4回次世代両生類研究会合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井川 武, 柏木 昭彦, 柏木 啓子, 鈴木 菜花, 渡辺 愛, 鈴木 厚, Anna Noble, David E. Simpson, Marko E. Horb, Tamotsu Fujii, 住田 正幸, 荻野 肇
2. 発表標題 ネットイツメガエル系統の遺伝的関係と近交度について
3. 学会等名 第12回日本ツメガエル研究集会・第4回次世代両生類研究会合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 菜花, 平野 高大, 荻野 肇, 越智 陽城
2. 発表標題 Arid3a regulates the nephric tubule regeneration via the evolutionary conserved regeneration signal-response enhancer
3. 学会等名 第12回日本ツメガエル研究集会・第4回次世代両生類研究会合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田内 幹大, 岩田 唯, 井川 武, 阪上 起世, 鈴木 菜花, 荻野 肇
2. 発表標題 アフリカツメガエルの偽4倍体ゲノムに潜在する機能ドメイン集中型変異
3. 学会等名 第12回日本ツメガエル研究集会・第4回次世代両生類研究会合同シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Igawa, T., Kashiwagi, A., Kashiwagi, K., Suzuki, N., Watanabe, A., Suzuki, A., Noble, A., Guille, M., Simpson, D. E., Horb, M. E., Fujii, T., Sumida, M. and Ogino, H.
2. 発表標題 Geneolgy and pedigrees of inbreeding strains of <i>Xenopus tropicalis</i>
3. 学会等名 17th International <i>Xenopus</i> Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogino, H. and Suzuki, A.
2. 発表標題 The launching of Amphibian Research Center (ARC) at Hiroshima University as the core facility of <i>Xenopus</i> resource in Japan.
3. 学会等名 17th International <i>Xenopus</i> Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荻野 肇
2. 発表標題 四肢動物モデルとしてのネットイツメガエルとその発生進化研究への応用-リソース整備の大切さを踏まえて-
3. 学会等名 第19回 Pharmacology-Hematologyシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanouchi, M., Ochi, H., Kawaguchi, A., Igawa, T., Iwata, Y., Sakagami, K. and Ogino, H.
2. 発表標題 The hypomorphic mutations hidden in the allotetraploid genome of <i>Xenopus laevis</i> .
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会・第51回日本発生生物学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwata, Y., Tanouchi, M., Igawa, T., Sakagami, K., Ochi, H. and Ogino, H.
2. 発表標題 The wild-type <i>Xenopus laevis</i> is an asymptomatic carrier of aniridia-like <i>pax6</i> mutations.
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会・第51回日本発生生物学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Takeuchi
2. 発表標題 What determines differences in regenerative abilities between mice and newts?
3. 学会等名 International Symposium on Regenerative Medicine at Nagasaki University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Hayashi, M. Nakajima, M. Kyakuno, I. Manabe, K. Doi, and T. Takeuchi
2. 発表標題 Establishment of Newt model using Iberian Ribbed Newt (<i>Pleurodeles waltl</i>) for Regeneration Research and more.
3. 学会等名 広島大学両生類研究センター国際シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内隆
2. 発表標題 マウスとイモリを用いた再生の研究 再生能の違いは何が決めるのか？
3. 学会等名 第3回幹細胞研究会 幹細胞の基本原則と共通性 植物と動物の比較から（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 園田夕貴、平田早紀、佐藤幸夫、林利憲、竹内隆
2. 発表標題 肝臓はどのようにサイズを認識して再生するのか？ 細胞周期制御因子の動態からの解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平田早紀、園田夕貴、佐藤幸夫、林利憲、竹内隆
2. 発表標題 心臓と肝臓の再生能力の違いの原因は何か？ ~cyclin D1に着目して~
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林利憲、客野瑞月、中島美英、竹内隆
2. 発表標題 次世代シーケンスとゲノム編集技術によるイモリの配偶子形成機構の研究
3. 学会等名 第88回日本動物学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮野瑞月、佐久間哲志、鈴木賢一、山本卓、野瀬俊明、恒川直樹、竹内隆、林利憲
2. 発表標題 イモリ始原生殖細胞の決定におけるVASA遺伝子の機能解析
3. 学会等名 第88回日本動物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島美英、佐久間哲志、山本卓、竹内隆、林利憲
2. 発表標題 イモリの持つがん化耐性能力の解明に向けた研究 p53変異体を用いた解析
3. 学会等名 第88回日本動物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Hayashi, M. Nakajima, M. Kyakuno, I., and T. Takeuchi
2. 発表標題 New approach toward elucidation of the mechanisms for PGC determination in amphibian newts.
3. 学会等名 The International Research Symposium on Regulation of Germ cell development in vivo and in vitro (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Hayashi, A. Myouga, E. Tsuchiya, S. Azuma, Y. Satoh, and T. Takeuchi
2. 発表標題 Study of cardiac regeneration using new model newt <i>Pleurodeles waltl</i> .
3. 学会等名 Annual meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists Symposium (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荻野肇
2. 発表標題 ツメガエルを用いたゲノム研究とリソース事業について
3. 学会等名 第2回イペリアトゲイモリ研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 越智陽城, 川口茜, 田内幹大, 鈴木菜花, 熊田樹, 岩田唯, 荻野肇
2. 発表標題 ゲノム倍加に伴うエンハンサー減衰変異と機能低下型コード変異の共蓄積
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木菜花, 熊田樹, 荻野肇, 越智陽城
2. 発表標題 腎組織再生におけるArid3aによる再生シグナル応答エンハンサーの活性化メカニズム
3. 学会等名 第88回日本動物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田内幹大, 越智陽城, 井川武, 荻野肇
2. 発表標題 アフリカツメガエルにおけるCrispr/Casシステムの条件検討
3. 学会等名 第11回日本ツメガエル研究集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ogino, H. and Suzuki, A
2. 発表標題 The launching of Amphibian Research Center (ARC) at Hiroshima University as the core facility of Xenopus resource in Japan.
3. 学会等名 Xenopus Resources and Emerging Technologies Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshinori Hayashi, Ayumi Myouga, Eri Tsuchiya, Shohei Azuma, Yukio Sato and Takashi Takeuchi
2. 発表標題 Study of cardiac regeneration using new model newt <i>Pleurodeles waltl</i> .
3. 学会等名 Annual meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists Symposium (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 利憲、佐藤 幸夫、竹内 隆
2. 発表標題 再生できる動物」と「再生できない動物では何が異なるのか？
3. 学会等名 再生医療学会 高校生体験企画 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 利憲、茗荷 あゆみ、東 翔平、土屋 絵莉、竹内 隆
2. 発表標題 新規実験モデル動物のイペリアトゲイモリが可能にする新しい再生研究
3. 学会等名 日本再生医療学会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹内 隆
2. 発表標題 マウスとイモリを用いた再生研究～再生能の違いは何か？
3. 学会等名 CREST研究課題「細胞動態の多様性・不均一性に基づく組織構築原理の解明」研究集会 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshinori Hayashi, Ayumi Myouga, Eri Tsuchiya, Shohei Azuma Yukio Sato and Takashi Takeuchi
2. 発表標題 Cardiac regeneration in newts achieved based on the compensatory manner.
3. 学会等名 ICZ/ZSJ Joint Meeting Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 竹内 隆
2. 発表標題 革新的イモリ研究の創成～イペリアトゲイモリを用いて
3. 学会等名 オモロイ生き物研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 林 利憲、竹内 隆
2. 発表標題 イモリの再生能力を支える機構をマウスとの比較から明らかにする
3. 学会等名 ユニーク動物研究会 招待講演（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 林 利憲、茗荷 あゆみ、土屋 絵莉、東 翔平、竹内 隆
2. 発表標題 イペリアトゲイモリを用いた心臓再生における細胞増殖の制御機構の研究
3. 学会等名 次世代両生類研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 荻野 肇，越智陽城，川口 茜
2. 発表標題 ゲノム倍加後のコード配列進化におけるエンハンサー減衰変異の促進的役割
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ogino, H., Sudou, N., Kawaguchi, A., Ochi, H., Kamiguchi, S. and Kasahara, H.
2. 発表標題 Modification of cell differentiation competence by histone H3K27 demethylases and their involvement in tissue regeneration in <i>Xenopus</i>
3. 学会等名 ICZ/ZSJ Joint Meeting Symposium（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 竹内 隆	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 808
3. 書名 心臓と循環器系の発生、“動物学の百科事典”	

1. 著者名 荻野 肇、阪上起世、松田孝彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 808
3. 書名 眼の形成、“動物学の百科事典”	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 腫瘍を誘導する変異型 p 5 3 遺伝子	発明者 林利憲、竹内隆、梅山穂乃香、中島美英、山本卓、佐久間	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-044844	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>鳥取大学医学部生命科学科発生生物学分野 https://www.med.tottori-u.ac.jp/introduction/lifesciences/about/3319/3335/23806.html https://www.facebook.com/seitai.seimei.toridai</p> <p>iNewt: Integrated portal site for the newt, <i>Pleurodeles waltl</i>, database, genome editing, resource, and etcetera. https://www.nibb.ac.jp/imori/main/</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	荻野 肇 (OGINO Hajime) (10273856)	広島大学・両生類研究センター・教授 (15401)	
研究協力者	林 利憲 (HAYASHI Toshinori) (60580925)	鳥取大学・医学部・准教授 (15101)	2019年4月1日に広島大学両生類研究センターに教授として異動

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	佐藤 幸夫 (SATOH Yukio) (70197268)	鳥取大学・医学部・助教 (15101)	