

科学研費補助金研究成果報告書

平成 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：14603
 研究種目：新学術領域研究
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21200064
 研究課題名（和文） 脊椎動物に共通な遺伝子発現調節領域のゲノムワイドマッピング
 研究課題名（英文） Genome-wide mapping of cis-regulatory elements conserved in vertebrates
 研究代表者
 荻野 肇 (OGINO HAJIME)
 奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・研究チーム長
 研究者番号：10273856

研究成果の概要（和文）：本研究では、比較ゲノム解析とツメガエルの高効率トランスジェニック技術とを組み合わせ、発生や遺伝病に関与する遺伝子のシス調節領域のゲノムワイドな探索をおこなった。その結果、*Pax* ファミリーからポリコム関連遺伝子に至る様々な遺伝子について、脊椎動物で保存されているエンハンサーの同定に成功した。またナメクジウオの相同領域との比較解析から、進化におけるパラログ遺伝子間の発現様式の多様化には、エンハンサーの変化よりもサイレンサーの獲得が重要なことを発見した。

研究成果の概要（英文）：We performed cis-regulatory analyses of genes involved in development and disease in a genome-wide manner, using comparative genomics approach and an efficient transgenesis technique in *Xenopus*. Conserved enhancers were identified in a variety of genes including *Pax* family and *Polycomb*-related genes. Furthermore, comparative functional analysis between the vertebrate and amphioxus cis-regulatory elements revealed that silencer innovation, rather than enhancer degeneration, was crucial for the diversification of paralog expression during vertebrate evolution.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2010 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2011 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
年度			
年度			
総計	23,800,000	7,140,000	30,940,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学

キーワード：ゲノム、遺伝子、発現制御、発生・分化、比較ゲノム、進化

1. 研究開始当初の背景

近年のゲノムプロジェクトの進展により、ヒトを含む様々な脊椎動物の全ゲノム配列が解明され、遺伝子のコード領域のマッピングが EST プロジェクト等によって完了しつつある。次に必要とされるのは、遺伝子発現を調節するシス配列のマッピングである。エンハンサー等のシス調節配列は遺伝子間の相互作用の足場であり、その同定解析はポストゲノム時代の遺伝子ネットワーク

ク研究を展開するにあたって必要不可欠である。また組織特異的なエンハンサーは、遺伝子破壊実験や強制発現実験をおこなうための重要なツールになる。さらに、ヒトのシス調節配列に含まれる個人あるいは民族ごとのポリモルフィズム (SNP など) と遺伝子発現量の差、及び各種の疾病率との関係を調べていけば、各個人の「病気にかかりやすさ」を予測できると期待されている。

一方、従来はシス調節領域を配列情報か

ら予測するのは困難であったが、最近の比較ゲノム研究から、ヒトからカエル、あるいはサカナまで保存されている非コード領域（約 200-500 bp）がエクソン近傍に散在すること、そして既知のエンハンサーの多くが、それら保存非コード領域にマップされることが明らかになってきた。このような状況下で研究代表者は、ツメガエルを用いて安価で迅速なトランスジェニック技術を開発し、ゲノムワイドなエンハンサースクリーニングを可能にした（5. 主な発表論文等、図書①）。

2. 研究の目的

本研究は、脳神経系等の発生や遺伝病の発症に関わる遺伝子群に注目し、そのシス調節配列を、研究代表者が開発したエンハンサー探索技術を用いて網羅的に同定するものである。解析対象遺伝子の選定に際しては、研究コミュニティからの要望にも応じて、ゲノム生物学、発生学、遺伝学、そして進化学など生命科学の幅広い領域にインパクトを与えることをねらう。同定したエンハンサーの位置はヒトとマウス、ニワトリ、ネッタイツメガエル (*Xenopus tropicalis*)、フグのゲノム配列を比較したアライメント上にマップして相同領域を明らかにする。これにより脊椎動物を用いた研究に幅広く利用できるようにすると共に、シス調節配列の進化について新たな知見を得る。また、エンハンサーに含まれる転写因子の結合モチーフの種類とこれまでの遺伝学的研究の知見を合わせて、ゲノム調節ネットワークのモデルを作成する。

3. 研究の方法

(1) 比較ゲノム解析によるシス調節配列候補の同定

エンハンサーの候補としては、脊椎動物の種間で保存されている非コード領域に注目した。ヒト、マウス、ニワトリ、ネッタイツメガエル、フグの全ゲノム配列を比較したアライメントは、すでに米国の ECR Browser (<http://ecrbrowser.dcode.org/>) や Vista Genome Browser (<http://pipeline.lbl.gov/cgi-bin/gateway2>) 等で公開されている。しかし、そこで用いられているアルゴリズムは、ヒトとツメガエルあるいはフグの間で保存されている非コード領域を検出するには感度が十分でない。そこで、まずこれら既存のアライメント結果を利用して、解析対象遺伝子の近傍の相同なゲノム領域（ヒトゲノム上で上流と下流あわせて 300 kbp 程度）を大まかに同定してから、より高感度なゲノム比較プログラムの MultiPipmaker (*Genome Res.* 10: 577-586, 2000) を用いて詳細に配列を比較し、保存非コード領域（少なくともヒトと

カエルで 100 bp 以上の長さにならって 70% 以上の配列が保存されている領域）を同定した。

(2) トランスジェネシスによるシス調節活性のスクリーニング

次に、これらエンハンサー候補領域の活性を、研究代表者が開発したコトランスジェネシス法（図 1、図書①）により調べた。この方法では、まずネッタイツメガエルのゲノム DNA から、PCR 法によってシス調節配列の候補領域を増幅精製する。次にこれらの DNA 断片をレポーター遺伝子カセット（ β -actin 最小プロモーターと連結した GFP 遺伝子）とまぜて、精子核及び卵抽出液と一緒にツメガエルの未受精卵に顕微注入する。すると卵内で、シス調節配列の候補領域とレポーター遺伝子カセットが連結され、精子核と卵核が融合する際に染色体中に一緒にとり込まれる。その結果、シス調節配列の候補領域の制御下でレポーター遺伝子が発現する。

レポーター遺伝子として用いた GFP の発現は、初期神経胚期あるいはほぼ全ての組織や器官が形成されつつある尾芽胚期（マウスの E11.5 前後に相当）に、*in situ* ハイブリダイゼーションによって高感度に検出した。以上のスクリーニングはクローニング作業を含まないので迅速に進めることができる。そして、これらの解析においてレポーター遺伝子の発現が見られた場合のみ、改めてそのシス調節配列をレポーター遺伝子の上流にクローニングしてトランスジェニック実験をおこない、再現性を確認した。

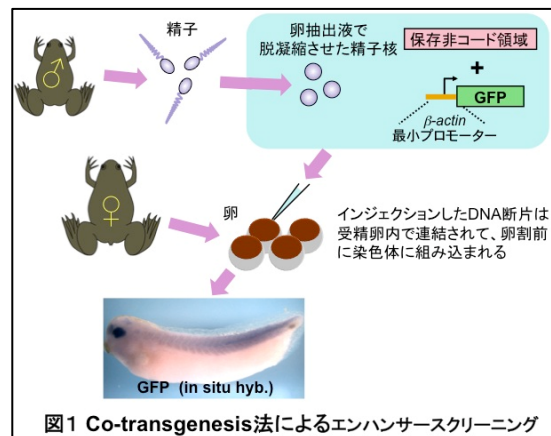


図1 Co-transgenesis法によるエンハンサースクリーニング

(3) ネットワークモデルの作成

まず同定したシス調節配列において、種間で保存されている転写因子の結合モチーフを探索した。この作業は、遺伝学的知見をもとに候補となる転写因子の結合モチーフを文献から収集し、それらをモチーフ検索プログラム rVISTA (*Genome Res.* 12: 832-839, 2002) に入力しておこなった。次に、得られた結果をネットワークモデリングツ

ル BioTapestry (<http://www.biotaapestry.org/index.html>) を用いて統合し、ゲノム調節ネットワークのモデルを作成した。

4. 研究成果

(1) シス調節配列スクリーニングの概要

解析対象としては、*Pax* ファミリーや *Otx* ファミリー、*Six* ファミリー、*Nkx* ファミリー、*Sox* ファミリー、*NeuroD* ファミリー、核内受容体ファミリー、*Fox* ファミリー、*Myf* ファミリー、*Mab21L* ファミリー、*Snail* ファミリー等、転写調節因子をコードする遺伝子から、*Nodal* や *Sonic hedgehog (Shh)* 等の分泌因子をコードする遺伝子、ポリコム関連遺伝子 *Ezh2* や *Jumonji* ファミリー等のエピジェネティック制御因子をコードする遺伝子まで幅広く選んだ。その結果、鰓弓エンハンサー (*Pax1*) や眼胞エンハンサー (*Pax2*, *Six6*)、網膜・水晶体エンハンサー (*Pax6*)、峡 (中脳後脳境界) エンハンサー (*Pax2*, *Pax5*)、前腎・体節エンハンサー (*Pax2*, *Pax5*)、前腎エンハンサー (*Pax2*, *Nr2f1*, *FoxD2*)、脳・内耳エンハンサー (*Pax2*)、眼・内耳・鰓弓・峡・脊髄・前腎エンハンサー (*Pax2*, *Pax5*, *Pax8*)、頭部オーガナイザーエンハンサー (*Otx2*)、ブラコード外胚葉エンハンサー (*Six1*)、脊髄エンハンサー (*Nkx6.1*, *Nkx6.2*, *Shh*)、脳・脊髄エンハンサー (*Sox2*, *Sox3*)、終脳エンハンサー (*NeuroD6*)、脳・体節エンハンサー (*Pax2*, *Pax5*, *NeuroD2*)、眼・中脳エンハンサー (*Six6*, *NeuroD1*)、後脳エンハンサー (*Nr2f1*)、後脳・鰓弓・前腎エンハンサー (*Nr2f2*)、鼻ブラコードエンハンサー (*Nr2f2*, *FoxD3*)、頭部神経堤エンハンサー (*FoxG1*)、筋芽細胞エンハンサー (*Myf5*, *Myf6*)、脊索エンハンサー (*Nodal*)、後脳エンハンサー (*Mab21L1*)、後脳・脊髄エンハンサー (*Mab21L2*) 等、発生過程で活性化される多数のエンハンサーを同定することができた (雑誌論文①、⑥)。また、それらの多くは複数の組織 (例えば前腎と体節など) で活性を示した。このことは、発生制御遺伝子の発現が、たとえ一見単純に見えるものであっても、実際は複数の上流遺伝子からの複雑な入力情報を統合した結果であることを示唆している。

解析対象遺伝子の1つである *Ezh2* のコードする蛋白質は、ヒストン H3 の 27 番目のリジンをメチル化する酵素であり、クロマチンの凝縮に働く。*Utx* のコードする蛋白質はこの修飾を外す脱メチル化酵素であり、クロマチンの弛緩に働く (雑誌論文②)。これらの遺伝子は、いずれも発生のみならず幹細胞の維持や細胞リプログラミングに関与することが報告されているので、その解析をツメガエル幼生の尾部再生に注目しておこなったところ、再生中の脊髄や脊索、筋肉で働くエ

ンハンサーを同定することができた。これらのエンハンサーの制御機構の解析は、再生プログラムを活性化する仕組みの解明に結びつくと期待される。

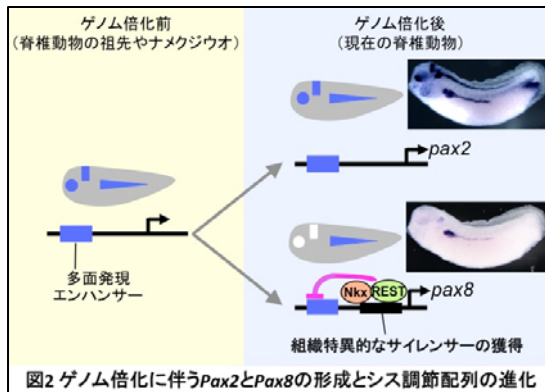
Pax1 や *Otx2*, *Six1* のエンハンサー解析は研究コミュニティからの要望を取り入れておこなった。*Otx2* の解析からは、マウスの臓側内胚葉エンハンサーとツメガエルの頭部オーガナイザー (深部内胚葉) エンハンサーの相同性が明らかになった (雑誌論文⑦)。*Six1* のブラコード外胚葉エンハンサーの解析からは、神経板と外胚葉の境界領域で発現する転写因子の *Dlx5* と *Msx1* が、*Six1* を直接制御することが明らかになった (雑誌論文⑤)。

(2) シス調節配列の進化について得られた新たな知見

解析対象とした遺伝子の中で、*Pax2* と *Pax5*, *Pax8* は、古生代カンブリア紀に脊椎動物の祖先種で起きたゲノム倍化により、同じ祖先遺伝子から形成されたパラログ遺伝子のグループである。ゲノム倍化の直後は全て同じ発現様式を持っていたと考えられるが、現生の脊椎動物においては、*Pax2* は眼や内耳、鰓弓、峡、脊髄、前腎で多面的に発現するのに対して、*Pax5* は峡と血球 (B 細胞) でのみ、*Pax8* は内耳と前腎でのみ発現する。頭索動物のナメクジウオは、ゲノム倍化前に脊椎動物に至る系譜から分岐した種であり、3つの遺伝子に対する共通の祖先型遺伝子 *Pax2/5/8* をもつ。*Pax2/5/8* の発現様式は *Pax2* とほぼ相同なことから、進化の過程で *Pax2* が祖先型の発現様式を維持したのに対し、*Pax5* と *Pax8* がその発現を変化させたと考えられる。このようにパラロググループの中で発現が多様化した例は、他にも *Hox* ファミリー等で多数知られている。その仕組みとして、エンハンサーの部分欠失の積み重ねモデルが提唱され、これまで支持されてきた。

しかし本研究の結果から、*Pax5* や *Pax8* の遺伝子座には、*Pax2* の発現する眼や内耳、鰓弓、峡、脊髄、前腎で活性を示す多面発現型エンハンサーが多数存在することが明らかになった。加えて、それらのエンハンサーと相同なエンハンサーが *Pax2* に保存されていることから、いずれもゲノム倍化前の祖先遺伝子に由来するエンハンサーであることがわかった。一方、*Pax5* や *Pax8* の実際の発現は、そのエンハンサーが活性を示す組織よりも少数の組織に限局するので、エンハンサーの働きを部分的に抑制するサイレンサーの存在が予想される。それを *Pax8* の遺伝子座周辺に探索したところ、転写開始点の近傍に同定することができた。このサイレンサーを含む *Pax8* の近位プロモーター領域を、*Pax8* あるいは *Pax2* の多面発現型エンハンサーと組み合わせると、前腎に限局した *Pax8* の発

現様式を再現した。逆に *Pax2* の近位プロモーター領域を、*Pax8* あるいは *Pax2* のエンハンサーと組み合わせると、眼や内耳、鰓弓、峡、脊髄、前腎に広がる *Pax2* の発現様式を再現した。さらにナメクジウオ *Pax2/5/8* のプロモーター領域を単離してレポーター遺伝子に連結し、ツメガエル胚に導入したところ、*Pax2* の発現様式を再現した。したがって *Pax8* がもつサイレンサーは、祖先遺伝子には存在しなかったと考えられる。以上の結果は、*Pax2* と *Pax8* の発現様式の違いが、従来考えられていたようなエンハンサーの部分欠失によって生じたのではなく、*Pax8* がサイレンサーを新たに獲得したために生じたことを示している (図2、雑誌論文①)。



本研究で解析した遺伝子には、他にも多数のパラロググループが含まれている。それらの中で、*Sox2* と *Sox3*、*NeuroD1* と *NeuroD2*、*NeuroD6*、*Nkx6.1* と *Nkx6.2*、*Nr2f1* と *Nr2f2*、*Mab2111* と *Mab2112* においても、各グループ内で相同なエンハンサーが保存されていることを発見した。それらのエンハンサーは、*Pax2*、*Pax5*、*Pax8* の相同エンハンサーの場合と同様に、少なくともグループ内の1つの遺伝子の発現よりも広い領域で活性を示した。それゆえ、これらのパラロググループにおいても、サイレンサーの新規獲得が発現様式の違いを生み出した可能性がある。

(3) 転写因子結合モチーフの探索とゲノム調節ネットワークのモデリング

まず、*Pax6* の網膜・水晶体エンハンサーや *Six1* のプラコード外胚葉エンハンサー等、眼形成に関わる遺伝子のエンハンサーについて転写因子の結合モチーフのマッピングをおこない、それらをこれまでの遺伝学的知見等と統合してゲノム調節ネットワークのモデリングをおこなった (図3)。このモデルから、器官形成の初期には、組織間シグナリングが運命決定に関わる転写因子 (*Pax6* や *Sox2*、*Six3* 等) の発現を誘導するが、その後それらの発現は相互活性化クロストークにより安定化し、その結果さらに強力な分化誘導転写因子 (*L-Maf* 等) の発現を導いて (フィード

フォワード制御)、組織分化が完成するという流れが浮かび上がってきた。

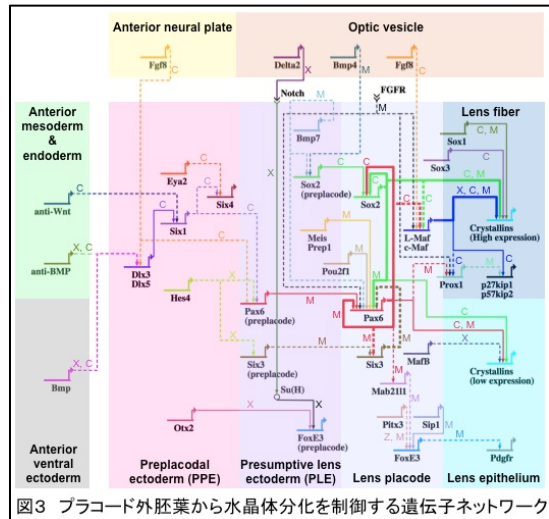


図3 プラコード外胚葉から水晶体分化を制御する遺伝子ネットワーク

また、*Pax2* と *Pax8* がもつ相同な多面発現型エンハンサーには、脳や脊髄、前腎等の様々な組織で働く転写因子の *Pbx-Hox* 複合体や *Meis*、*Fox*、*Gbx*、*Gsx* の結合モチーフが含まれていた。それらはナメクジウオ *Pax2/5/8* のプロモーター領域にも含まれており、ゲノム倍化前からこの遺伝子グループの活性化を担ってきたと考えられる。一方、*Pax8* のサイレンサーには、神経系特異的な転写抑制因子の *REST/NRSF* や *Nkx* の結合モチーフが含まれていた。したがって *Pax8* は脳や脊髄、前腎等で *Pbx-Hox* 複合体等による活性化シグナルを受けるが、脳や脊髄では *REST/NRSF* や *Nkx* がそれを抑えるので、結果として前腎 (と内耳) で発現すると考えられる (雑誌論文①)。

5. 主な発表論文等 (研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

- [雑誌論文] (計7件)
- ① Ochi, H., Tamai, T., Nagano, H., Kawaguchi, A., Sudou, N. and Ogino, H. Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of *pax2* and *pax8* paralogues. *Nature Communications* 3: 848, 2012, 査読有
 - ② Kawaguchi, A., Ochi, H., Sudou, N. and Ogino, H. Comparative expression analysis of the H3K27 demethylases, JMJD3 and UTX, with the H3K27 methylase, EZH2, in *Xenopus*. *Int. J. Dev. Biol.* 56: 295-300, 2012, 査読有
 - ③ Sudou, N., Yamamoto, S., Ogino, H. and Taira, M. Dynamic in vivo binding of transcription factors to cis-regulatory modules of *cer* and *gsc* in the stepwise formation of the Spemann-Mangold organizer. *Development* 139: 1651-1661, 2012, 査読有

- ④ Ogino, H., Ochi, H., Reza, H. M. and Yasuda, K. Transcription factors involved in lens development from the preplacodal ectoderm. *Dev. Biol.* 363: 333-347, 2012, 査読有
- ⑤ Sato, S., Ikeda, K., Shioi, G., Ochi, H., Ogino, H., Yajima, H., Kawakami, K. Conserved expression of mouse *Six1* in the pre-placodal region (PPR) and identification of an enhancer for the rostral PPR. *Dev. Biol.* 344: 158-171, 2010, 査読有
- ⑥ Hellsten, U., Harland, R. M. (他 43 名、26 番目), The genome of the western clawed frog *Xenopus tropicalis*. *Science* 328: 633-636, 2010, 査読有
- ⑦ Kurokawa, D., Ohmura, T., Ogino, H., Takeuchi, M., Inoue, A., Inoue, F., Suda, Y. and Aizawa, S. Evolutionary origin of the *Otx2* enhancer for its expression in visceral endoderm. *Dev. Biol.* 342: 110-120, 2010, 査読有

[学会発表] (計 37 件)

- ① 荻野 肇, 組織特異的なサイレンサーの獲得によるパラログの発現パターンの多様化. 第 35 回日本分子生物学会年会、2013.12.11、福岡市.
- ② Ogino, H., Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of paralogues. The 14th International Xenopus Conference, 2012.9.10, Giens Peninsula, France.
- ③ Ochi, H., Paralogous enhancers: a crossover point between developmental robustness and stress response. The 14th International Xenopus Conference, 2012.9.11, Giens Peninsula, France.
- ④ 荻野 肇, ゲノム倍化が引き起こす遺伝子発現調節機構の進化. 第 24 回高遠・分子細胞生物学シンポジウム、2012.8.23、長野県伊那市.
- ⑤ 矢嶋 浩, 体幹部一次感覚神経の発生と進化の鍵因子. 第 24 回高遠・分子細胞生物学シンポジウム、2012.8.23、長野県伊那市.
- ⑥ 越智陽城, パラログ形成にともなうシス調節機構の進化. 日本進化学会 14 回大会、2012.8.23、東京都八王子市.
- ⑦ Ogino, H., Evolution of a tissue-specific silencer underlies divergence in the expression of paralogues. 第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会、2012.5.31、兵庫県神戸市.
- ⑧ Kawaguchi, A., The H3K27 demethylase, JMJD3, is essential for *Xenopus* eye development. 第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会、2012.5.31、兵庫県神戸市.
- ⑨ Ochi, H., Paralogous enhancers: a crossover point between developmental robustness and stress response. 第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会、2012.5.29、兵庫県神戸市.
- ⑩ Ochi, H., Conservation and diversification of cis-regulatory mechanisms of the *pax2/5/8* paralog group in chordates. American Society for Cell Biology Annual Meeting, 2011.12.4, Denver, Colorado, USA.
- ⑪ 川口 茜, ツメガエルの初期発生におけるヒストン H3 メチル化因子と脱メチル化因子の機能解析. 第 5 回日本ツメガエル研究集会、2011.10.6、静岡県熱海市.
- ⑫ 越智陽城, 組織特異的サイレンサーの獲得によるパラログ遺伝子の発現の多様化. 第 5 回日本ツメガエル研究集会、2011.10.6、静岡県熱海市.
- ⑬ Yajima, H., Heterochronic shift of *Six1* expression drives evolutionary transition of vertebrate primary sensory neurons. 日本発生生物学会第 44 回大会、2011.5.18、沖縄県宜野湾市.
- ⑭ Kawaguchi, A., A H3K27 demethylase, Jmjd3, is essential for *Xenopus* eye development. 日本発生生物学会第 44 回大会、2011.5.18、沖縄県宜野湾市.
- ⑮ Ochi, H., A pair of duplicated enhancers controls both a fail-safe regulation for development and adaptation to environmental stress. 日本発生生物学会第 44 回大会、2011.5.20、沖縄県宜野湾市.
- ⑯ Ochi, H., Evolutionary divergence and conservation of cis-regulatory elements in paralog formation. 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、2010.12.9、兵庫県神戸市.
- ⑰ Ogino, H., Conservation and neofunctionalization of cis-regulatory elements in paralog evolution. 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、2010.12.9、兵庫県神戸市.
- ⑱ Kawaguchi, A., Functional analysis of the histone H3K27 methyltransferase and demethylase in *Xenopus* embryonic development. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation、2010.11.16、奈良市.
- ⑲ Ochi, H., Evolution of a fail-safe regulatory system for kidney development. The 16th International Conference of the International Society of Differentiation、2010.11.15、奈良市.
- ⑳ Ogino, H., Evolution of a fail-safe regulatory system after genome duplications in chordates. NAIIST Global COE International Symposium 2010 “Plasticity in Development and Evolution”, 2010.11.11、奈良県生駒市.

- ②①Grainger, R. M., Mechanisms leading to determination of the embryonic eye. 13th International *Xenopus* Conference, 2010.9. 16, Lake Louise, Canada.
- ②②横山 仁, 幼生期と成体期の *Xenopus* でみられる四肢再生における異なる開始機構. 動物学会東北支部大会, 2010.8.7, 福島市.
- ②③Kawakami, K., *Six1* acts as a molecular switch of primary sensory systems from Rohon-beard cells to DRG neurons. The 11th Asian and Oceanian Conference on Transcription, 2010.6.4, 沖縄県今帰仁村.
- ②④荻野 肇, パラログ形成にともなうシス調節機構の進化. 第12回日本進化学会大会, 2010.8.5, 東京都.
- ②⑤Ogino, H., Evolution of cis-regulatory mechanisms in paralog formation. 第43回日本発生物学会大会, 2010.6.21, 京都市.
- ②⑥Yajima, H., Developmental switch from Rohon-Beard cells to dorsal root ganglia in *Xenopus*. 第43回日本発生物学会大会, 2010.6.21, 京都市.
- ②⑦Ochi, H., A fail-safe regulatory system generated by genome duplications for kidney development. 第43回日本発生物学会大会, 2010.6.21, 京都市.
- ②⑧Kawaguchi, A., Functional analysis of epigenetic regulators, *Ezh2* and *Jmjd3*, in *Xenopus* embryonic development. 第43回日本発生物学会大会, 2010.6.20, 京都市.
- ②⑨Yokoyama, H., Different mechanisms in inhibition of limb regeneration between larval and adult *Xenopus*. 第43回日本発生物学会大会, 2010.6.20, 京都市.
- ③⑩Takase, Y., A basis for an in vivo directed reprogramming of differentiated cells using neural crest cells as a model. 第32回日本分子生物学会年会, 2009.12.11, 神奈川県横浜市.
- ③⑪Okano, M., Expression and functional analysis of epigenetic regulators, *Eed*, *Ezh2*, *Jmjd3* and *Utx*, in *Xenopus* embryonic development. 第32回日本分子生物学会年会, 2009.12.11, 神奈川県横浜市.
- ③⑫荻野 肇, *Pax2/5/8* パラロググループのシス調節ネットワークの解析. 第3回日本ツメガエル研究集会, 2009.10.6, 広島県廿日市市.
- ③⑬荻野 肇, カエルの高効率トランスジェニックシステムを用いた機能ゲノム学的研究の展開. 日本動物学会第80回大会, 2009.9.19, 静岡市.
- ③⑭越智陽城, *Pax2/5/8* パラログ遺伝子群のシス調節ネットワークの進化の研究. 日本動物学会第80回大会, 2009.9.17, 静岡市.
- ③⑮Ochi, H., Transgenic analysis of a cis-regulatory network for the *Pax2/5/8*

paralog group in *Xenopus*: an evolutionary view. 第42回日本発生物学会大会, 2009.5.29, 新潟市.

- ③⑯Sato, S., Cis-regulatory mechanisms controlling *Six1* expression in the preplacodal region and sensory placodes. 第42回日本発生物学会大会, 2009.5.29, 新潟市.
- ③⑰Kurokawa, K., Evolutionary origin of *Otx2* enhancer for its expression in visceral endoderm. 第42回日本発生物学会大会, 2009.5.29, 新潟市.

[図書] (計1件)

- ①Ogino, H., Ochi, H., Uchiyama, C., Louie, S. and Grainger, R. M. Comparative genomics-based identification and analysis of cis-regulatory elements. *Methods Mol. Biol.* 917 (*Xenopus* Protocols, Second edition): 245-263, 2012, Humana press.

[その他]

- (1) ホームページ等
<http://bsgcoe.naist.jp/special-grp03.html>
<http://bsgcoe.naist.jp/ogino/index.html>
- (2) 報道関連情報
 雑誌論文① (*Nature Communications* 誌に発表したゲノム倍化と遺伝子進化の研究)の意義を伝えた記事
 2012年5月23日 毎日新聞 朝刊
 2012年5月23日 産経新聞 朝刊
 2012年5月23日 奈良新聞 朝刊
 2012年5月25日 日経産業新聞 朝刊
 2012年6月2日 日刊工業新聞 朝刊
 2012年5月25日 MSN産経 west
 (http://sankei.jp.msn.com/west/west_life/news/120525/wlf12052516310018-n1.htm)

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
 荻野 肇 (OGINO HAJIME)
 奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・研究チーム長
 研究者番号: 10273856
- (2) 研究分担者
 無し
- (3) 連携研究者
 越智 陽城 (OCHI HARUKI)
 山形大学・医学部教育研究支援センター・助教
 研究者番号: 00505787