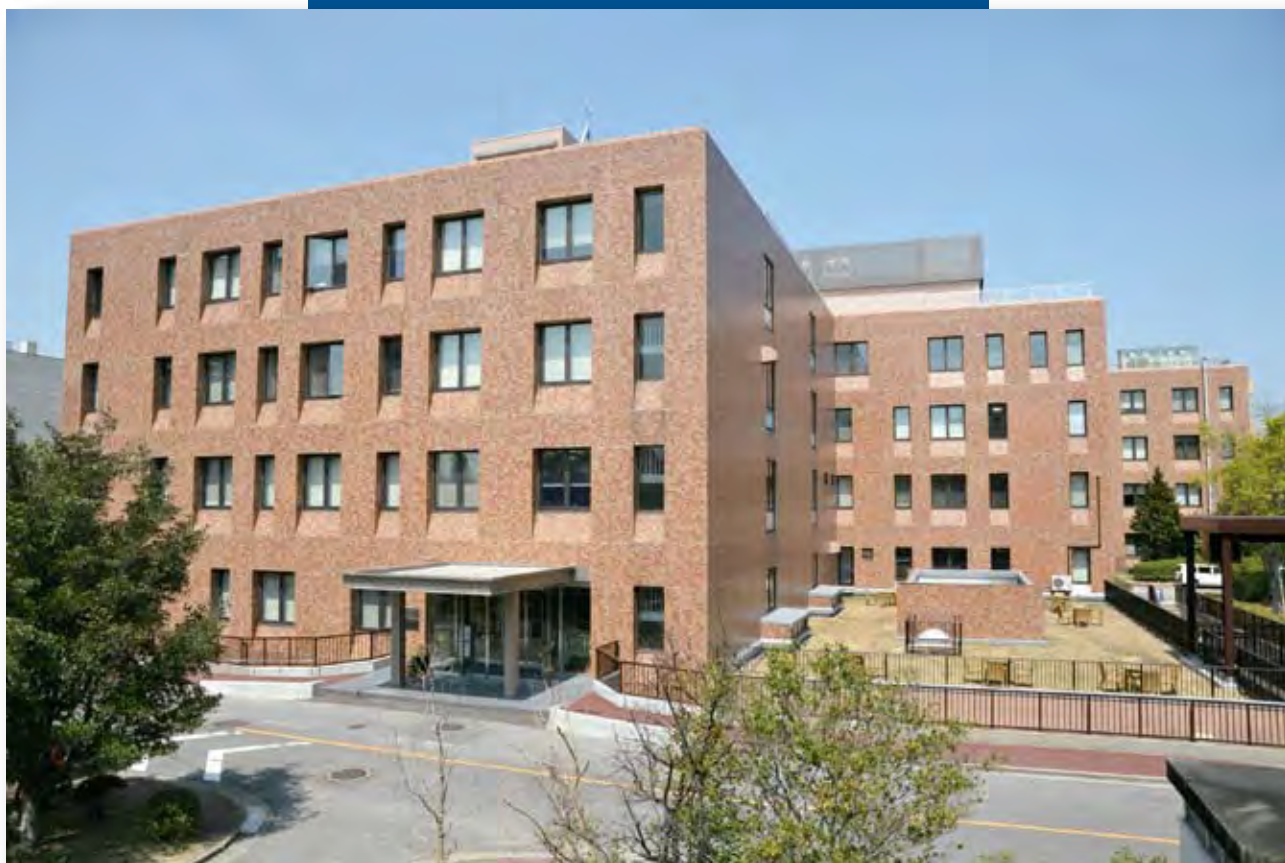


大学共同利用機関法人
自然科学研究機構

基礎生物学研究所

外部点検評価報告書



2011

目 次

はじめに.....	1
1. 基礎生物学研究所 平成23年度実績の概要と将来計画	3
2. 基礎生物学研究所の概要.....	19
3. 在職10年の教授業績評価について.....	39
3-1 井口泰泉教授	42
3-2 野田昌晴教授	85
3-3 高田慎治教授	121
3-4 小林 悟教授	149
4. 基礎生物学研究所外部点検評価会議 議事録.....	183
5. 外部点検評価アンケート結果.....	247
6. 外部点検評価会議および外部点検評価アンケート関連資料.....	257
資料1 基礎生物学研究所 平成23年度実績の概要と将来計画	259
資料2 アニュアルレポート2011.....	261
資料3 基礎生物学研究所の概要.....	263
資料4 外部点検評価アンケート結果.....	265
資料5 平成22年度 外部評価報告書の概要	267
資料6 平成23年度プレスリリース.....	271
7. 発表論文資料.....	299
1) 2009-2011発表論文リスト	301
2) 2009-2011プレスリリースと新聞報道	325

はじめに

自然科学研究機構・基礎生物学研究所の平成23年度外部点検評価報告書をお送りします。

平成23年3月11日の東日本大震災とそれに伴う原子力発電所の事故は、私達の生活における科学と技術のあり方について改めて考える機会になりました。今回の災害によって被害を受けた大学や研究所も多く、学術研究を続けることが困難になった研究者や大学院生が多数おられます。学術研究を続けることは、長期に渉る復興を支え、日本の活力を取り戻すためにも必要なことです。被災された研究者や大学院生の方々に一日も早く研究意欲を取り戻していただくことを願って、国内の多くの大学や研究所だけでなく外国からも様々な支援の申し出が数多く寄せられました。

岡崎の3研究所でも、震災直後の3月17日に先陣を切って、被災された研究者に研究の場を提供するなどの支援を目的とした“共同利用研究特別プロジェクト”を開始しました。また、地震と津波およびその後の停電や断水によって、研究に使っていた動物・植物・微生物・細胞株・遺伝子クローンなども数多く失われました。これらの生物遺伝資源の中には一度失われると回復できないものも多いので、安全のために別の場所に分けて保管しておく必要があります。基礎生物学研究所では、日本全国の大学や研究所の研究者から委託された生物遺伝資源を冷凍保存または低温保存する「大学連携バイオバックアッププロジェクト(IBBP)」を開始しました。

平成23年度の活動は、「1. 実績の概要と、2. 研究所の概要」にまとめました。活発な先端生物学研究を推進するとともに、共同利用研究・国際連携・新領域の開拓・若手研究者の育成などの事業も順調に展開しました。具体的な活動の内容については、「6. 評価会議およびアンケート関連資料」と「7. 発表論文資料」もご覧下さい。

「3. 在職10年教授の業績評価」には、平成23年度に在職10年を迎えた4名の教授について、外部評価委員に依頼した評価結果を掲載しました。評価対象となった教授は、井口泰泉教授、野田昌晴教授、高田慎治教授、小林悟教授の4名です。

また、平成24年4月に評価会議を開き、研究所の運営会議所外委員2名と運営会議委員以外の3名の大学研究者にお集まりいただき、忌憚のないご意見を伺いました（「4. 評価会議議事録」をご覧ください）。さらに、運営会議の所外委員に平成23年度の活動についてアンケート形式で評価と提言をお願いしました（「5. アンケート結果」をご覧ください）。これまでも評価会議やアンケートでいただいたご意見を研究所の活動に反映してきましたが、今回お聞きした様々な助言やご意見を今後の研究所の運営に役立ててまいります。

また、この冊子には、参考資料として、2009年－2011年に各研究室において発表した論文リストを綴じ込みました。

平成23年度の外部点検評価報告書をご一読いただき、基礎生物学研究所の運営と活動についてのご意見ならびにご支援を頂ければ誠にありがたく存じます。

平成24年7月

基礎生物学研究所
所長 岡田清孝

1. 基礎生物学研究所 平成 23 年度実績の 概要と将来計画

基礎生物学研究所 平成 2 3 年度実績の概要と将来計画

1. 平成 2 3 年度実績の概要	6
I. 学術研究の推進	6
II. 共同利用・共同研究の推進	7
III. 国際連携と広報活動の展開	9
IV. 新領域の開拓	12
V. 若手研究者の育成	14
2. 将来計画（平成 2 5 年度概算要求）	16

1. 平成23年度実績の概要

I. 学術研究の推進

基礎生物学研究所^{資料3 P1-6}では、生物現象の基本原理を明らかにすることを目指し、細胞生物学、発生生物学、神経生物学、進化多様性生物学、環境生物学等の基盤研究並びに共同利用研究を推進し、数多くの優れた研究成果を上げた。研究の質の高さは、機関別論文引用度指数、高インパクトファクター雑誌への論文発表数、競争的資金獲得状況等^{資料3 P7-10}に示されている。

平成23年度の主な研究成果として、以下のものが挙げられる。①陸上植物の進化を考える上で重要なシダ植物のゲノム解読に初めて成功した。②植物生長に必須のオルガネラであるペルオキシソームのタンパク質輸送に関わる植物特異的な新規因子を発見した。③ショウジョウバエにおいて生殖細胞のメス化を引き起こすSxl遺伝子^{資料3 P1-6}を発見した。④温度や酸の感受性を持つTRPV1チャンネル分子がさらに浸透圧感受性を持つとともに、これらの刺激が相乗的に増強されることを示した。⑤植物成長ホルモンであるジベレリンが、植物進化の過程でどのように出現し、使われるようになったかを明らかにした。⑥メダカの捕食行動を数理モデルを用いて解析し、エサのミジンコの1/fゆらぎ運動に反応していることを示した。⑦ほ乳類でオスの性決定に重要な働きを持つsox9遺伝子が、メダカではオスの性決定に関与していないことを示し、性決定の仕組みが動物ごとに独自に進化したことを示した。⑧アフリカツメガエル胚の神経管形成過程において、神経管の周囲の組織の細胞運動が必須であることを示した。⑨シロイヌナズナの葉が作られる初期過程において、表側と裏側の間の領域で働く2つの遺伝子（PRSとWOX1）が横方向の成長を引き起こし、葉の平面性を作り出していることを示した。

II. 共同利用・共同研究の推進 資料3 P11

1) 生物機能情報分析室（生物機能解析センター） 資料3 P12

基礎生物学研究所共同利用研究の一環として「次世代DNAシーケンサー共同利用実験」を特任准教授のもと、研究所内外の研究者とともに45件の共同研究を実施した。また、40種類70台にのぼる多数の共通機器を管理・運営するだけでなく、これらの機器を有効に利用するために分子生物学からバイオインフォマティクスに渡る幅広い助言を行った。ゲノムインフォマティクストレーニングコース（2回開催） 資料3 P18, 22 は実験生物学者がインフォマティクスの基礎を学べる他に例のないコースとして好評を博した。

2) 光学解析室（生物機能解析センター） 資料3 P12

大型スペクトログラフに加え平成22年度より設置した赤外レーザー遺伝子発現誘導顕微鏡（IR-LEGO）を用いた共同研究を積極的に進め、7件の共同研究を行った。所内外の研究者への顕微鏡等の共用のサポートをはじめ、テクニカルセミナーの開催、国際実習コースの開催などのサポートも継続して実施した。

3) 光シート型顕微鏡（DSLM）共同利用実験 資料3 P19

昨年度開発した、高速の光シート型顕微鏡を用い、アメーバ（*Amoeba proteus*）の非常に速い運動を可視化した（投稿準備中）。また、より光散乱を抑え深部まで観察可能な2光子励起DSLMの開発に着手し、原理的な実証実験に成功した。

4) メダカバイオリソース 資料3 P13

逆遺伝学的手法による研究を推進するためHigh resolution melting (HRM) 法による変異体スクリーニングシステムの提供（平成22年度より専任の研究員を配置）を継続し、約20件の共同研究を行った。また、The 1st Strategic Meeting for Medaka Research(国際シンポジウム)を開催してメダカコミュニティの国際的連携を図った。第2期NBRPが終了し、第3期（平成24-平成28年度）への継続が決定した。

5) アサガオバイオリソース 資料3 P14

引き続き系統維持及び提供を行った。第3期NBRP（平成24-平成28年度）への継続が決定した。

6) 植物科学最先端研究拠点ネットワーク 資料3 P15

ネットワークの一拠点として、平成 22 年度に導入した画像データ配信型の植物環境制御システム、藻類の光合成機能解析装置、次世代 DNA シークエンサーIllumina Hiseq 2000 の共同利用研究を開始した。

7) 東日本大震災被災研究者支援 資料3 P16

平成 22 年度末に岡崎 3 機関「共同利用研究特別プロジェクト」を緊急に立ち上げ、個別共同利用研究の中に別枠として随時申請を受け付けるという特別処置を平成 23 年度の前期中実施した。また、メダカ・ゼブラフィッシュの重要な系統について、一時受入をする（継続中）など被災研究者の支援を行った。

8) IBBP 大学連携バイオバックアッププロジェクトセンター 資料3 P17

東日本大震災によって多くの貴重な生物遺伝資源が毀損・消失したことが報告されている。このような事態を防ぐため大学連携による生物遺伝資源のバックアップ体制を整備し、大規模災害時には迅速に生物遺伝資源の回復を行うことができる体制を構築するため、基礎生物学研究所に IBBP 大学連携バイオバックアッププロジェクトセンター（仮称）を設置する。IBBP センターでは大学サテライト拠点（北海道大学、東北大学、東京大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、九州大学）と協働して大学等の個別研究によって創出された貴重な生物遺伝資源をバックアップするとともに、高度な品質管理と付加価値の向上を行うことで、それを組織的に発展させ、大学間連携による共同研究の基盤を強化する。また多様な生物遺伝資源を安定的にバックアップするための新規凍結保存技術の開発を行う。これにより我が国における研究支援体制を整備し、生物遺伝資源を毀損・消失のリスクから守るとともに、将来にわたって安定した大学等の教育研究活動を保証する。

III. 国際連携と広報活動の展開

平成 23 年度は、国際連携活動と広報活動を担って来た広報国際連携室を、広報室と国際連携室の 2 室構成に改組した。それぞれに担当教員を配置し、これらの活動を充実させるとともに円滑な遂行を図っている。

III-a. 国際連携

1) NIBB コンファレンスの開催^{資料 3 P18, 21}

第 59 回 NIBB コンファレンスを「Neocortical Organization (大脳皮質組織化)」のタイトルで、平成 24 年 3 月 10～13 日に岡崎市において開催した。同じタイトルで 2010 年 3 月に開催した第 56 回コンファレンスに引き続いて 2 回目の開催であり、国内外の研究者によって大脳皮質の構造と機能に関する世界の最新研究成果が議論され、本研究分野の国際的研究者ネットワークの形成に大いに資した。

一方、第 58 回 NIBB コンファレンスは、「Gamete Stem Cells (配偶子幹細胞)」のタイトルで、生命の継続を担う配偶子（卵子と精子）の幹細胞について最先端の知見を国際的研究者によって議論することを目指して、平成 23 年 7 月 8 日～10 日岡崎市で開催予定であったが、東日本大震災によりやむなく延期した。平成 24 年 7 月に、「Germline(生殖系列)」として、第 60 回コンファレンスと合同開催する予定である。

2) 欧州分子生物学研究所 (EMBL・ドイツ・ハイデルベルグ) との国際共同研究^{資料 3 P18}

EMBL と共同開発している次世代顕微鏡 (DSLIM) の開発については、動物胚等の画像取得と解析、技術的フィードバックを行うことにより、最適化を進めた。また、平成 23 年 11 月 16 日～20 日に EMBL (ドイツ・ハイデルベルグ) で行ったシンポジウム The 13th International EMBL PhD Symposium に基礎生物学研究所及び国内他大学の大学院生計 11 名を派遣し、研究発表と議論を行った。また、ハイデルベルグにおいて、第 2 回 NIBB-EMBL PhD ミニシンポジウムを共催し、次世代顕微鏡を用いた研究活動を含む活発な議論を行った。

3) プリンストン大学 (アメリカ合衆国・ニュージャージー州) との国際共同研究^{資料 3 P18, 20}

平成 23 年 11 月 1 日～2 日に岡崎市において、第 1 回 NIBB-Princeton 大学連携シンポジウム“Proteomics, Metabolomics, and Beyond”を開催した。当初同年 6 月開催予定であっ

たが、東日本大震災のため予定を変更して開催した。基礎生物学研究所、プリンストン大学及び日本国内で進行しているイメージング及びオミックス研究、更にこれらの組み合わせにより多段階で生物の環境応答メカニズムを解析するユニークな研究が一堂に会し、活発な議論を行い、今後の研究に資した。

4) マックスプランク植物育種学研究所 (MPIPZ・ドイツ・ケルン) ならびに、 テマセク生命科学研究所 (TLL・シンガポール) との国際共同研究^{資料3 P18, 20}

平成23年11月21日～22日の日程で、基礎生物学研究所 (NIBB)、マックスプランク植物育種学研究所 (MPIPZ)、テマセク生命科学研究所 (TLL)、の3機関合同のシンポジウム、3rd NIBB-TLL-MPIPZ Joint Symposium 2011 “Cell Cycle and Development” をTLL (シンガポール) において開催した。日本・ドイツ・シンガポールでイメージング等の手法を用いて、生物の環境応答に重要な細胞周期や発生研究を行っている研究者による国際学術交流を推進し、基礎生物学研究所で推進している生物環境応答研究が一層充実した。TLLとの共催で国際プラクティカルコースを開催した (次項参照) ほか、TLLの研究者との次世代シークエンサー共同利用による国際共同研究が進行している。

5) 国際プラクティカルコースのテマセク生命科学研究所 (TLL・シンガポール) との共同開催^{資料3 P18, 22}

国際プラクティカルコース "Developmental Genetics of Medaka IV" を平成23年11月14日～21日の日程で岡崎市において開催し、世界8カ国から選ばれた15名 (内、海外から11名) の受講生が参加し、遺伝子導入法、精子凍結法、IR-LEGOによる遺伝子発現誘導などの技術を学んだ。TLLとの協定に基づく共同開催で、第6回NIBB国際プラクティカルコースおよび第1回NIBB – TLL合同国際プラクティカルコースとして位置付けられる。日本発のモデル生物であり、生物環境応答研究の重要なツールであるメダカを用いた研究技術を広く国際的に共有し、国際共同研究コミュニティの充実へと繋がった。また、平成24年6月には、両研究所が国立シンガポール大学や東京大学分子細胞生物学的研究所 (IMCB Institute of Molecular and Cell Biology) の研究者の協力のもと、小型魚類 (メダカ、ゼブラフィッシュ) の発生遺伝学に関する第2回のコースを、シンガポールにおいて開催予定である。

III-b. 広報・アウトリーチ活動

1) 基礎生物学研究所ホームページのリニューアルなど新しい媒体の整備

研究者向けの基礎生物学研究所ホームページ (<http://www.nibb.ac.jp/>) の他、一般に向けた情報発信サイトとして「基礎生物学研究所 WEB マガジン (<http://www.nibb.ac.jp/webmag/>)」の大幅なリニューアルを行い、アウトリーチや学校教育向けのコンテンツの充実を図った。基礎生物学研究所 facebook ページ (<http://www.facebook.com/nibb.jpn>) および広報室 Twitter アカун ト (@nibb_public) を開設した。研究室紹介ビデオの充実（細胞間シグナル研究部門（松林研）、神経細胞生物学研究室（椎名研）、環境光生物学研究部門（皆川研））をはかり、YouTube 基礎生物学研究所チャンネルおよび基礎生物学研究所ホームページにて公開した。

2) 刊行物の発行

基礎生物学研究所要覧 2011 を発行した。また、基礎生物学研究所パンフレット（英語版）を改訂・発行した。

3) 理科教育への協力

愛知県内の高等学校理科教諭を対象とした体験実習「両生類胚操作実習」（上野直人教授および形態形成研究部門メンバーが対応）を開催し、12名の理科教諭が受講した。愛知県立岡崎高等学校のSSH活動に協力して3名の教授が授業をしたほか、岡崎市教育委員会からの要請により、若手教員による市内7カ所の中学校での出前授業および小中学校理科教諭向けの「国研セミナー」を実施した。一般向け講演会「動物の形・模様をめぐるミステリー」を岡崎市教育委員会と共催した。

4) 大学生向けの広報イベント 資料3 P26

「大学生のための夏の実習」を新たに企画し、平成23年8月24日～26日に開催した。38名の学部学生が受講した。

IV. 新領域の開拓

IV-a. 環境適応戦略^{資料 3 P23}

基礎生物学研究所では、生物の基本的な遺伝子の働きや細胞の働きを探ること、生存環境に適応した生物が多様な形と能力を持つに至った仕組みを調べることを最も重要な研究目標としている。本プロジェクトでは、生物の環境応答機構をゲノム科学を基盤として解明する。そのために、多様なモデル動物を研究対象として、遺伝子やタンパク質の発現と機能を網羅的に解析し、生物や細胞を取り巻く環境変化がそれらに対してどのような影響を与えるのかを理論生物学の手法により明らかにする新たな研究分野「環境応答戦略」を創成する。本プロジェクトは平成 23 年度特別経費（全国共同利用・共同実施分）「モデル生物を用いた環境応答戦略の解明を目指す次世代ゲノム研究」として採択され、以下に示す 4 つの「環境応答研究領域」を設定し、今後 5 年間にわたって研究を遂行する予定である。1) 植物における生体外環境応答機構：光や温度等の生体外環境要因が光合成等の植物の能力に与える影響と効果を明らかにする研究。2) 動物における生体外環境応答機構：光、温度、化学物質等が動物の生殖様式、性、行動等の高次機能に与える影響と効果を明らかにする研究。3) 植物における生体内環境応答機構：植物と共生生物との相互作用等を明らかにする研究。4) 動物における生体内環境応答機構：動物と共生生物との相互作用、内分泌かく乱物質の作用機序解明の基盤となるホルモンによる性や生殖様式の制御機構等を明らかにする研究。平成 23 年度は、所内公募により 1) 課題(1 件)、2) 課題(1 件)、4) 課題(2 件)を選考し、研究を推進した。

IV-b. バイオイメーシング

光学解析室（亀井特任准教授）と時空間制御研究室（野中准教授）が中心となって、バイオイメーシングを先導する顕微鏡技術開発とコミュニティへの普及を進めた。次世代の顕微鏡システムとして、光シート型顕微鏡（DSLM）や赤外レーザー遺伝子局所発現顕微鏡（IR-LEGO）を中心に各種顕微鏡技術を用いた共同研究（14件）を推進しつつ、バイオイメーシングフォーラム（研究会：平成23年度には第6回目）を開催し、研究者間の情報交換の場を設けコミュニティ創成を図った。また、新分野創成センター・イメージングサイエンス研究分野と連携し、第2回画像科学シンポジウム（基生研バイオイメーシングフォーラムと合同開催）を開催し、同分野の数理研究者と共にイメージングによる定量化手法や解析手法の開発を進めた。さら

に、これからのイメージング施設の在り方を考えるために、米国のイメージングサイエンス研究拠点数カ所の画像データの取得、解析と分析、シミュレーションや数値モデル計算及び可視化などを訪問視察した。

IV-c. 生物学国際高等コンファレンス（OBC）の開催 資料 3 P18, 21, 24

OBC は、基礎生物学分野における新しい研究テーマの発掘と研究者コミュニティの形成を目指して毎年開催される合宿形式のユニークな国際コンファレンスである。その第 8 回コンファレンスは、“Speciation and Adaptation II: Environment and Epigenetics”と題して企画された。「種分化と適応」に関する研究は、基礎生物学分野における重要テーマであることから、先に開催された OBC5 でも取り上げられ、“Ecological Genomics of Model Organisms”の視点のもとに最新の研究成果の発表と活発な討論がなされた。また、これが契機となり OBC 参加者間での共同研究などを通じた国際交流が精力的に行われるようになった。この OBC5 で芽生えた当該分野における新しい国際的な研究者コミュニティ形成の気運を一層進めるために、OBC8 では、「種分化と適応」の新たな視点として「環境とエピジェネティクス」を重点的テーマに取り上げた。

当初 OBC8 は、平成 23 年 3 月 25 日～29 日に開催の予定であったが、東日本大震災により延期を余儀なくされ、平成 24 年 3 月 18 日～23 日の日程で基礎生物学研究所（岡崎市）において開催した。オーガナイザーは、長谷部光泰 基生研教授、石野史敏 東京医科歯科大教授、高橋文 遺伝研助教、Michael Purugganan New York 大教授がつとめた。

オーガナイザーの研究分野に対応し、適応と自然変異におけるメジャーとマイナー QTL の役割、自然集団における解析の必要性、ショウジョウバエを中心とした種分化を担う遺伝子やその自然集団での多型に関する研究、世代を超えた多型維持機構と適応的意義、大進化とエピジェネティック変異との関連などについて 7 セッションが開催された。本研究分野は、これまでアプローチが難しかったが、ゲノム科学研究の進展などに伴い、急速に研究が進みつつあり、今後の展開が期待される分野である。これまで異なったフィールドで研究してきた最先端研究者が一同に集まることで、従来の自分の研究領域を超え、他の研究領域の存在を認識する機会になり、寝食を共にすることで、極めて活発な討論が行われ、今後の新しい生物学分野を切り開くという OBC の目的にかなった会議であった。

V. 若手研究者の育成

基礎生物学研究所では、総合研究大学院大学生命科学研究科・基礎生物学専攻の基盤機関として大学院生の教育を行ってきた。また、他大学から大学院生を特別共同利用研究員として受け入れ、大学院生教育に協力・貢献している。これらの制度により基礎生物学研究所に在籍した学生から多くの研究者を輩出している。

V-a. 総合研究大学院大学における大学院教育^{資料 3 P25}

- 1) 平成 23 年度は、総合研究大学院大学との連携により、担当教員延べ 60 名で、34 人の大学院学生に対し、全学総合科目 4 講義・1 セミナー、研究科共通専門科目 14 科目・4 演習・1 セミナー、専攻専門科目 3 講義 2 演習を実施し、適切に単位認定した。大学院国際化のため、外国人学生の参加する講義は英語で行った。また、1 名に対し博士の学位を授与した。また 12 名の特別共同利用研究員を他大学から受け入れた。総研大の特質を生かし、複数専攻による共通教育科目開講のため、遠隔講義システムを導入した。
- 2) これらの大学院生にはリサーチアシスタント (RA) 制度により、年間約 70 万円の経済的支援を行なった。また、入試成績優秀な学生に授業料免除 (5 年一貫制博士課程、博士後期課程各 1 名各半額) を行なった。
- 3) 1 泊 2 日の合同セミナー (リトリート) を開催し、基礎生物学専攻だけでなく遺伝学専攻、生理科学専攻、生命共生体進化学専攻の教員、学生との交流を促進した。
- 4) 英会話、英語プレゼンテーション能力向上のため外国人講師を雇用し、通年、学生の教育を行なった。
- 5) 複数指導教員制によって、年 2 回、学生 1 人当たり 4 人の教員との面談を行った。また、2 年次と 4 年次の学生によるポスター発表会を開催し、担当教員に加え、全教員による指導を行なった。
- 6) 国内大学生・大学院生を対象とし、大学院説明会 (東京 1 回、岡崎 2 回の合計で 29 名が参加)、体験入学 (50 名が参加) を開催した^{資料 3 P26}。
- 7) NIBB インターンシップ制度 (インド、シンガポール、タイ、台湾、中国、エジプト、イランから計 9 名を延べ約 34 週間受け入れ) を活用し、国外からの留学生確保に努めるとともに、在学生の国際化に役立てた^{資料 3 P26}。
- 8) 「大学生のための夏の実習」を新たに開催した。38 名の学部大学生が参加した^{資料 3 P26}。

V-b. 他大学との連携

- 1) 基礎生物学研究所が、連携機関として参画する名古屋大学博士課程教育リーディング大学院プログラム（理学研究科・生命農学研究科・工学研究科）が採択された。初年度の活動として、植物系研究部門およびバイオリソース研究室の見学会を開催し、研究教育の連携および交流を図った。
- 2) 名古屋工業大学と岡崎 3 研究所の研究者による合同講演会を双方で計 4 回開催し（基生研はそのうち 2 回に参加）、「連携・協力の推進に関する基本協定書」を締結した。

2. 将来計画（平成25年度概算要求）

基礎生物学研究所は日本学術会議「学術の大型施設計画・大規模研究計画」として「次世代ゲノム科学を基盤とした環境適応戦略研究拠点の形成」を目指す大規模プロジェクトを申請しており^{資料3 P27}、このプロジェクトを支える3つの柱とその基盤設備整備を目指した概算要求を計画している^{資料3 P28}。平成23年度より「モデル生物を用いた環境適応戦略の解明を目指す次世代ゲノム研究」、同年度補正予算による「大学等における生物資源のバックアップ整備」が認められるとともに、平成24年度から大学連携バイオバックアッププロジェクトが発足し、生物遺伝資源バックアップ体制の構築を進めている。平成25年度の概算要求では上記2事業の継続要求とともに、残るプロジェクトである「大学連携による新規モデル生物の開発拠点形成」及びその基盤的設備整備「大学間連携による生物機能解析のためのスーパークラスターシステム」を新規要求している。個々の概算要求事業の概要は以下の通りである。

1) 「モデル生物を用いた環境適応戦略の解明を目指す次世代ゲノム研究」（継続）^{資料3 P29}

生物は環境の影響を受け生育している。このような環境応答における遺伝子発現の変化を、ゲノム情報を基盤として網羅的に解析することにより、生命の本質ともいえる生命と環境との相互作用、即ち生物の環境応答戦略を明らかにする新たな研究分野を創成する。

2) 「大学連携バイオバックアッププロジェクト」（継続）^{資料3 P30}

東日本大震災により、多くの生物遺伝資源が毀損・消失している。そのため、途絶えると二度と復元ができない我が国の様々な分野の研究に必要な有用で良質な生物遺伝資源を安定的に供給するためのバックアップ拠点を構築して、生物遺伝資源の保存・管理体制を継続的に整備・強化する。加えて、高度の品質管理を行うことにより、バックアップ保存する生物遺伝資源の付加価値を特段に向上させ、高度な研究に耐え得る高いクオリティを維持することで、各大学等の個別の研究によって創出された貴重な生物遺伝資源を組織的に発展させ、大学間連携による共同研究の基盤を強化する。さらに、多様な生物遺伝資源を安定してバックアップするため新規凍結保存技術を開発する。

3) 「大学間連携による新規モデル生物の開発拠点形成」（新規）^{資料3 P31}

大学間連携による生物学研究の発展のため、既存のモデル生物により研究されて

きた生物の共通原理の枠に収まらない特徴ある生物を新規モデル化し、その多様な生物機能の解明を目指して多層的な研究を展開する求心力ある研究拠点を形成する。本事業が創出する有用な生物遺伝資源は、大学連携バイオバックアッププロジェクトによって保存・品質管理され、共同利用・共同研究に効果的に供せられる。

4)「異分野融合による生物の適応能力研究の創成に向けた多元的生物情報の統合解析システム」(新規) 資料3 P32

本設備は、既存及び新規モデル生物の生育環境を精密に制御し、ライブイメージングや遺伝子／タンパク質の発現、さらに代謝物質のモニタリング等により、個体／組織／細胞における環境応答等を多元的かつ統合的に解析する設備である。同様のシステムはこれまで構築されていない。このシステムを導入することにより、幅広い基礎生物学分野の研究を飛躍的に推進することが可能となり、大学間連携による生物機能解析の基盤強化を行うことができる。

2. 基礎生物学研究所の概要

基礎生物学研究所の概要

平成24年 4月25日

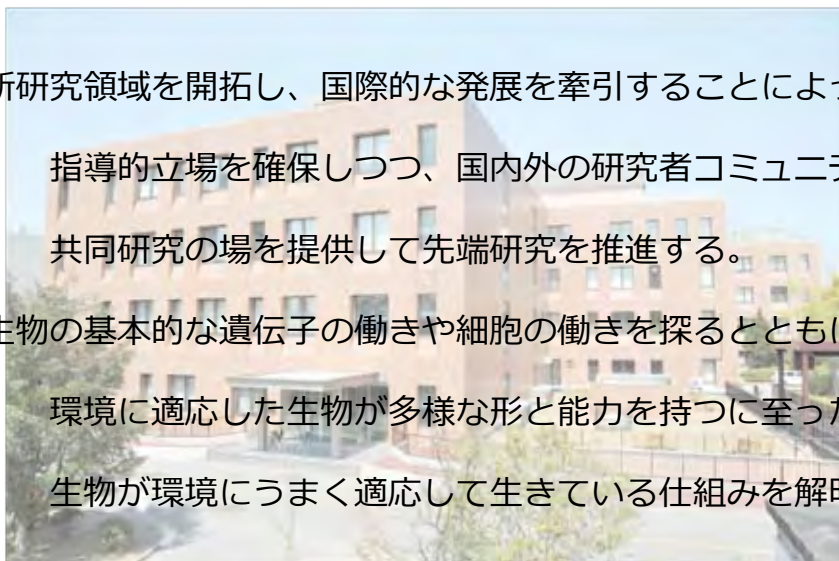
大学共同利用機関法人自然科学研究機構

基礎生物学研究所

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構

基礎生物学研究所

- 新研究領域を開拓し、国際的な発展を牽引することによって、
指導的立場を確保しつつ、国内外の研究者コミュニティに
共同研究の場を提供して先端研究を推進する。
- 生物の基本的な遺伝子の働きや細胞の働きを探るとともに、
環境に適応した生物が多様な形と能力を持つに至った仕組み、
生物が環境にうまく適応して生きている仕組みを解明する。

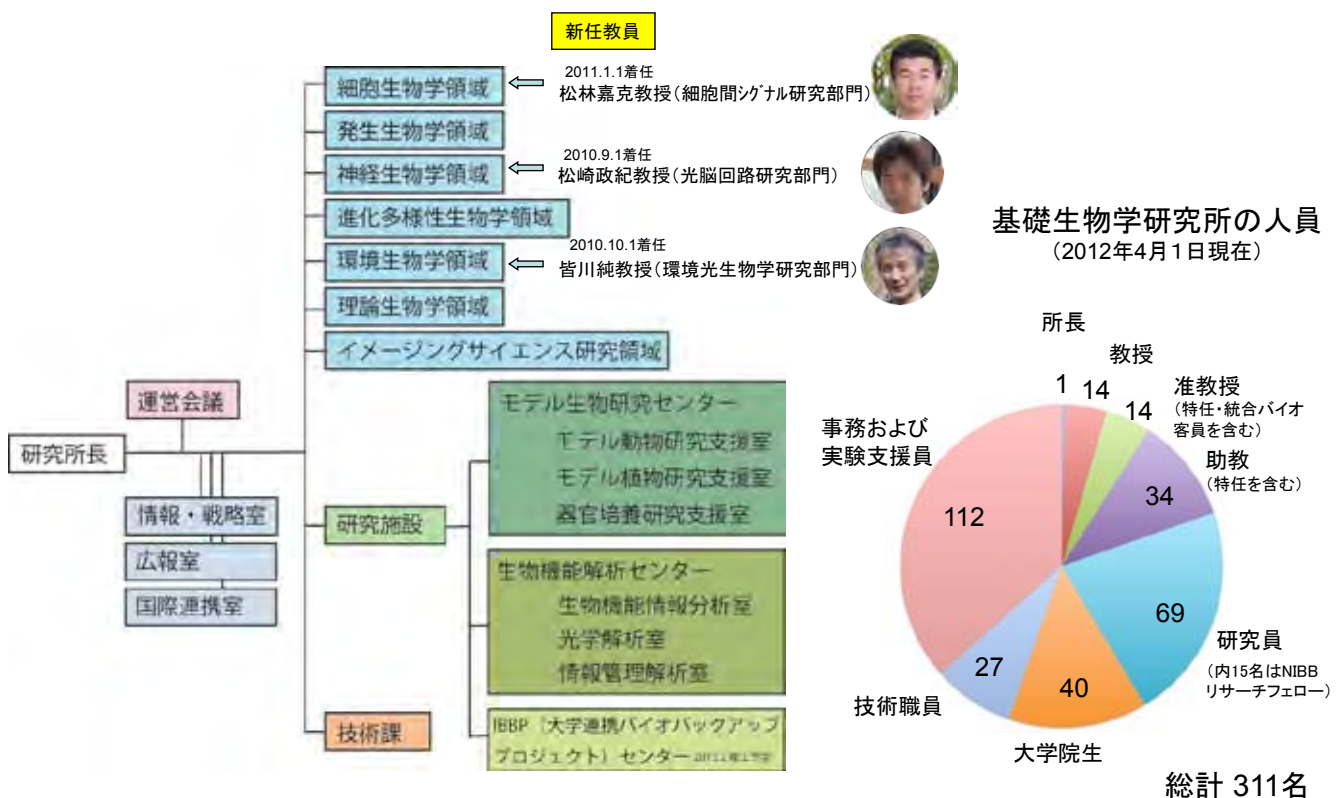


基礎生物学研究所の沿革

- 1962年頃から生物学研究者の間に研究所設立の要望が高まり、関連学会（日本動物学会、日本植物学会等）を中心に種々検討がなされた。
- 1966年 5月 日本学術会議は第46回総会において、生物研究所（仮称）並びに生物科学研究交流センター（仮称）の設立について内閣総理大臣に勧告した。
- 1973年10月 学術審議会は、分子科学研究所、基礎生物学研究所（仮称）及び生理学研究所（仮称）を緊急に設立すべき旨、文部大臣に報告した。
- 1977年 5月 **基礎生物学研究所 創設** 生理学研究所と共に生物科学総合研究機構を形成。桑原萬壽太郎 初代所長就任。3研究系（細胞生物学研究系・発生生物学研究系・制御機構研究系）、培養育成研究施設及び技術課が設置された。
- 1981年 4月 **岡崎国立共同研究機構 創設** 分子科学研究所及び生物科学総合研究機構（基礎生物学研究所、生理学研究所）は総合化され、3研究所は岡崎国立共同研究機構として一体的に運営されることとなった。
- 1988年10月 **総合研究大学院大学 創設** 基礎生物学研究所に同大学生命科学研究科分子生物機構論専攻（3年制の博士課程）が設置された。
- 1989年 5月 形質統御実験施設 設置
- 1998年 5月 形質転換生物研究施設 設置
- 1999年 4月 生命環境科学研究センター 設置
- 2000年 4月 アイソトープ実験施設、生命環境科学研究センター廃止。岡崎3研究所の共通研究施設として、統合バイオサイエンスセンター、計算科学研究センター、動物実験センター、アイソトープ実験センターを設置。
- 2001年 4月 情報生物学研究センター 設置
- 2004年 4月 **大学共同利用機関法人自然科学研究機構 創設** 国立大学法人法の施行により、国立天文台、核融合科学研究所、基礎生物学研究所、生理学研究所及び分子科学研究所が統合再編され、大学共同利用機関法人自然科学研究機構となった。統合バイオサイエンスセンターは岡崎統合バイオサイエンスセンターに名称変更。総合研究大学院大学は国立大学法人に移行。生命科学研究科 分子生物機構論専攻に5年一貫制の博士課程が設置された。
- 2005年 4月 連携・広報企画運営戦略室を設置。総合研究大学院大学 分子生物機構論専攻は基礎生物学専攻に名称変更された。
- 2010年 4月 培養育成研究施設、形質転換生物研究施設、情報生物学研究センター、分析室を再編してモデル生物研究センターと生物機能解析センターを設置し、専任の特任准教授を配置。
- 2011年12月 大学連携バイオバックアッププロジェクトが予算措置され、施設設備の整備を開始。

P2

基礎生物学研究所の組織・人員



P3

基礎生物学研究所の研究組織

細胞生物学領域	高次細胞機構研究部門（西村幹夫 教授） 細胞間シグナル研究部門（松林嘉克 教授） 神経細胞生物学研究室（椎名伸之 准教授） 細胞社会学研究室（濱田義雄 助教）*
発生生物学領域	形態形成研究部門（上野直人 教授） 発生遺伝学研究部門（小林悟 教授） 分子発生学研究部門（高田慎治 教授） 初期発生研究部門（藤森俊彦 教授） 生殖細胞研究部門（吉田松生 教授） 生殖遺伝学研究室（田中実 准教授）* 植物器官形成学研究室（岡田清孝 所長）
神経生物学領域	統合神経生物学研究部門（野田昌晴 教授） 脳生物学研究部門（山森哲雄 教授） 光脳回路研究部門（松崎政紀 教授） 神経生理学研究室（渡辺英治 准教授）*

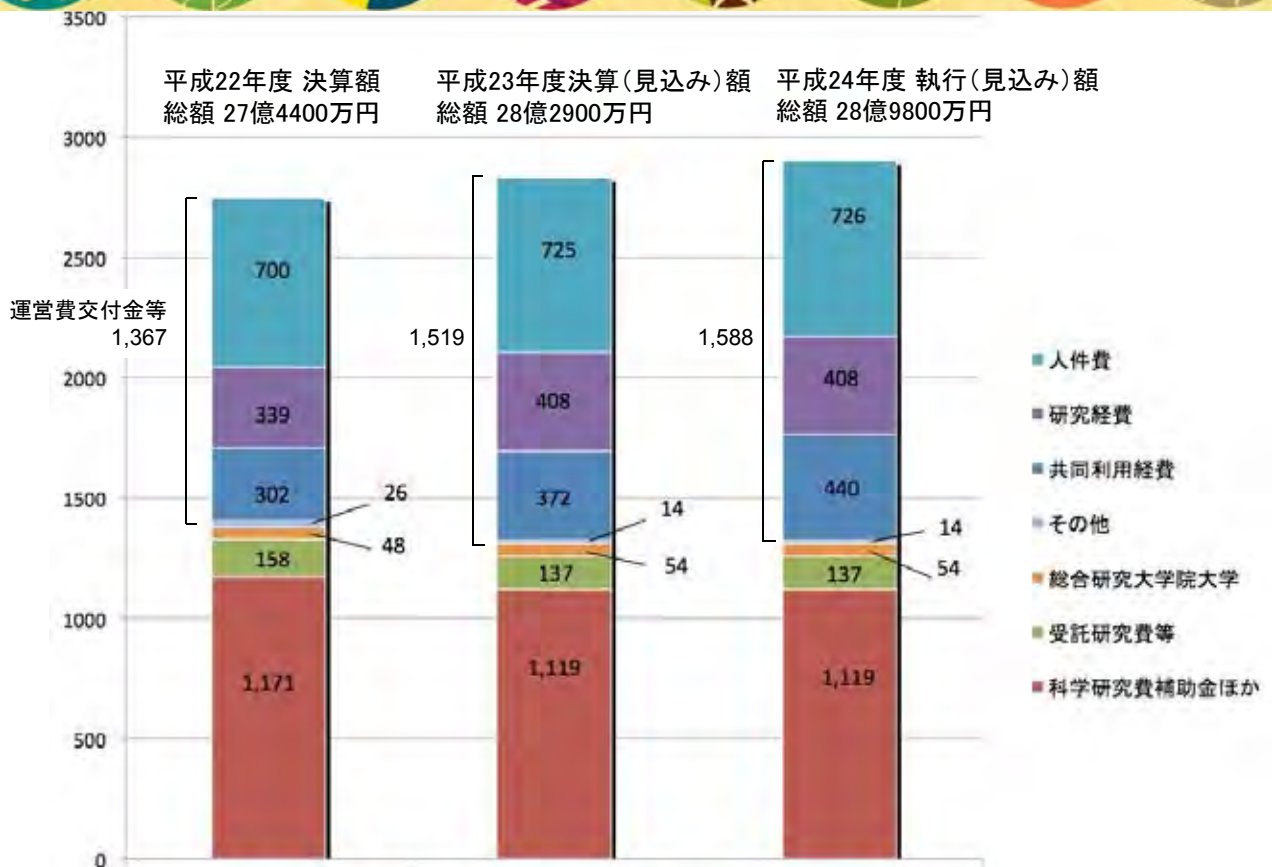
進化多様性生物学領域	生物進化研究部門（長谷部光泰 教授） 共生システム研究部門（川口正代司 教授） バイオリソース研究室（成瀬清 准教授）* 構造多様性研究室（児玉隆治 准教授） 多様性生物学研究室（大野薫、鎌田芳彰、 定塚勝樹、梅根一夫、星野敦* 各助教）
環境生物学領域	分子環境生物学研究部門（井口泰泉 教授） 環境光生物学研究部門（皆川純 教授）
理論生物学領域	ゲノム情報研究室（内山郁夫 助教）#
イメージングサイエンス 研究領域	時空間制御研究室（野中茂紀 准教授）#
生物機能解析センター	生物機能情報分析室（重信秀治 特任准教授） 光学解析室（亀井保博 特任准教授）

* モデル生物研究センター担当を兼務

生物機能解析センター担当を兼務

P4

基礎生物学研究所の財政規模



グラフ中の数字は金額(単位: 百万円)

P5

基礎生物学研究所の活動

③国際連携と広報活動の展開

②共同利用・共同研究の推進

- ・国内外の研究者から公募により共同研究提案を募集
- ・重点共同利用研究、モデル生物・技術開発共同利用研究、個別共同利用研究、研究会、大型スペクトログラフ・DSLIM・次世代DNAシーケンサー共同利用実験、実習室施設利用、など多様な形態の共同利用・共同研究制度を準備
- ・ナショナルバイオリソース事業の展開
- ・先導的な研究創成、先進的機器設備による研究の完成を目指す。
- ・大学連携バイオバックアッププロジェクトの推進

①学術研究の推進

- ・国際的な発展と国内外研究者との共同研究を牽引する先端研究の推進

細胞生物学領域

発生生物学領域

神経生物学領域

進化多様性生物学領域

環境生物学領域

理論生物学領域

イメージング・ライズ研究領域

基礎生物学
研究所

④新領域の開拓

- ・生物の環境適応戦略研究の推進
- ・新規モデル生物の開発と普及
- ・バイオイメージング新技術の開発と普及
- ・新領域形成を目的とした生物学国際高等カンファレンス(OBC)の開催
- ・研究の新展開の足場を提供
- ・重点共同利用研究から新しい領域研究が発足

⑤若手研究者の育成

- ・総合研究大学院大学(総研大)基礎生物学専攻の大学院生の教育を担当
- ・他大学の大学院生を受け入れ、総研大生と同等の教育研究環境を提供
- ・NIBBリサーチフェロー制度の活用
- ・多くの人材を生物学コミュニティに送っている。

P6

参考資料1

論文業績(1)

先導的研究機関として、連続して影響力の高い論文業績を発信し続けている。

論文引用度指数(国内2006-2010)

総合	大学・機関	論文数	引用度指数
1	国立遺伝学研究所	620	144.2
2	基礎生物学研究所	524	135.8
3	高エネルギー加速器研究機構	2,514	133.2
4	生理学研究所	618	131.9
5	分子科学研究所	1,202	131.6
6	首都大学東京	2,759	131.3
7	京都薬科大	749	127.4
8	奈良先端科学技術大学院大	1,741	124.3
9	神奈川大	954	123.6
10	東京大	35,075	122.7
11	総合研究大学院大	1,987	122.1
12	京都大	25,918	120.8
13	順天堂大	2,705	120.7
14	立教大	651	120.4
15	星薬科大	715	118.7

分野別、論文引用度指数(国内2006-2010)

分子生物学、遺伝学	大学・機関	論文数	引用度指数
1	首都大学東京	115	333.1
2	基礎生物学研究所	210	137.5
3	総合研究大学院大	317	135.5
4	京大	1,646	135.2
5	国立遺伝学研究所	367	132.0
6	長崎大	224	129.1
7	奈良先端科学技術大学院大	228	126.7
8	筑波大	516	125.3
9	信州大	199	124.8
10	順天堂大	206	124.1
11	大阪大	1,192	122.5
12	慶應義塾大	459	120.1
13	東京大	2,309	119.9
14	東京医科歯科大	463	118.7
15	東京工業大	283	117.7

動物生物学	大学・機関	論文数	引用度指数
1	国立遺伝学研究所	37	171.4
2	奈良先端科学技術大学院大	168	158.7
3	明治大	47	152.0
4	名古屋大	440	136.5
5	基礎生物学研究所	152	135.2
6	大阪大	173	134.7
7	横浜市立大	83	125.8
8	宇都宮大	106	123.6
9	東京大	1,416	122.4
10	岡山大	369	122.2
11	首都大学東京	125	117.1
12	総合研究大学院大	90	113.6
13	千葉大	298	112.3
14	東北大	382	109.1
15	筑波大	372	108.5

根岸正光(国立情報学研究所・総研大名誉教授)による
ISIデータベースの調査に基づくトムソン・ロイター論文引用度指数順位
出典:週刊朝日進学MOOK 大学ランキング(2012年4月発行)

総合引用度指数で7集計期間(年)にわたって常に2位以上

分野別(分子生物学、遺伝学)でも7集計期間(年)にわたって常に3位以上

P7

高い Impact Factor をもつ学術誌に掲載された論文数

学術誌名	Impact Factor (5-year)	発行年					
		2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nature	35.248		1 (0)		1 (0)	1 (0)	1(0)
Cell	34.931	1 (0)	1 (1)				
Nature Genetics	32.701	1 (0)					
Science	31.777			1 (0)		3 (3)	3(1)
Cell Stem Cell	26.967					1 (1)	
Nature Cell Biology	19.597		3 (2)			1 (0)	
Nature Methods	19.286		1 (0)			1 (0)	
Journal of Clinical Investigation	16.641			1 (0)			
Nature Chemical Biology	16.321					1 (0)	
Nature Neuroscience	16.190	1 (1)				1 (0)	
Neuron	14.927		1 (1)		1 (0)	1 (1)	
Molecular Cell	14.447				1 (1)		
PLoS Biology	14.376	1 (1)				1 (0)	
Developmental Cell	14.240	3 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	
Genes & Development	13.892				1 (0)		
American Journal of Human Genetics	12.265						1(1)
Current Biology	11.436		1 (1)		1 (1)		
Plant Cell	10.648	2 (0)	4 (0)	4 (3)	4 (1)	3 (1)	3(2)
Proc. Natl. Acad. Sci. USA	10.312	4 (2)	6 (4)	1 (0)	5 (5)	6 (1)	1(0)
Journal of Cell Biology	10.123	1 (0)		1 (0)	1 (0)		
PLoS Genetics	10.054					1 (0)	1(1)

カッコ内は、基生研所属研究者が代表者 (Corresponding Author) となっている論文数 (内数)



P8

順位	機関名	採択件数	配分額	間接経費	合計	1件あたりの金額(合計/採択件数)
1	東京大学	3,374	10,493,188	4,828,016	21,321,804	6,319
2	京都大学	2,651	10,029,290	2,879,937	12,909,227	4,870
3	大阪大学	2,369	8,353,023	2,425,507	10,778,130	4,558
4	東北大学	2,295	7,910,694	2,321,338	10,232,033	4,458
5	九州大学	1,712	4,977,040	1,446,432	6,424,072	3,752
6	北海道大学	1,608	4,638,646	1,359,644	5,998,290	
7	名古屋大学	1,489	4,657,043	1,314,433	5,971,476	
8	東京工業大学	765	3,192,399	925,530	4,117,929	
9	理化学研究所	703	2,897,710	815,403	3,713,113	
10	筑波大学	1,141	2,738,831	807,534	3,546,415	
11	慶應義塾大学	919	2,538,612	737,294	3,295,906	
12	広島大学	993	2,095,035	524,026	2,719,111	
13	神戸大学	903	2,019,740	594,012	2,613,752	
14	早稲田大学	731	1,777,390	526,587	2,303,977	
15	岡山大学	766	1,745,385	520,165	2,265,550	
16	千葉大学	752	1,502,246	448,504	1,948,750	
17	東京医科歯科大学	535	1,461,900	425,670	1,887,570	
18	熊本大学	580	1,441,620	421,856	1,863,276	
19	金沢大学	656	1,320,592	392,185	1,712,767	
20	産業技術総合研究所	442	1,217,412	361,324	1,578,736	
21	新潟大学	622	1,077,390	329,217	1,406,607	
22	徳島大学	492	1,037,170	291,981	1,329,151	
23	愛媛大学	426	964,050	289,218	1,253,278	
24	長崎大学	513	893,250	267,975	1,161,225	
25	首都大学東京	401	875,489	253,314	1,128,794	
26	信州大学	468	825,270	245,121	1,070,391	
27	東京農工大学	263	816,976	238,131	1,055,101	
28	奈良先端科学技術大学院大学	208	799,310	217,743	1,017,053	
29	大阪府立大学	374	782,350	231,945	1,014,295	
30	大阪府立大学	357	755,200	222,060	977,260	
31	日本大学	509	735,700	220,710	956,410	
32	立命館大学	411	733,810	218,583	952,193	
33	山口大学	419	715,550	214,666	930,226	
34	鹿児島大学	420	712,190	213,207	925,397	
35	物質・材料研究機構	248	709,350	207,226	916,576	
36	群馬大学	403	696,391	206,517	902,908	
37	静岡大学	323	673,793	200,635	874,418	
38	高エネルギー加速器研究機構	137	657,000	180,890	847,890	
39	海洋研究開発機構	128	650,850	195,255	846,105	
40	横浜市立大学	269	624,590	186,177	810,767	
41	横浜国立大学	270	605,340	180,642	785,982	
42	山形大学	343	565,030	169,164	734,244	
43	富山大学	347	557,250	164,746	722,006	
44	三重大学	338	554,196	166,259	720,455	
45	岐阜大学	322	551,830	164,709	716,539	
46	一橋大学	163	541,760	162,528	704,288	
47	名古屋市立大学	295	535,155	160,547	695,702	
48	基礎生物学研究所	61	538,280	156,534	694,814	11,390
49	東京理科大学	297	537,098	153,629	690,727	
50	兵庫県立大学	249	537,910	149,823	687,733	

2011年7月29日付
科学新聞

金額(単位 千円)

P9

参考資料4

競争的資金の獲得状況



種別	種類	研究者	課題名(略称)	期間	金額 (千円)	積算期間
科研費	学術創成	岡田清孝 所長	分化状態シグナル	平19-23	417,600	全期間
科研費	学術創成	野田昌晴 教授	恒常性制御	平19-23	433,100	全期間
科研費	特別推進	大隅良典 教授*	オートファジー	平19-23	431,900	全期間
科研費	特定領域(代表者)	西村幹夫 教授	オルガネラ分化	平16-20	45,800	全期間
科研費	特定領域(代表者)	諸橋憲一郎 教授**	性分化機構	平16-21	211,200	平16-19
科研費	特定領域(代表者)	上野直人 教授	発生システム	平12-18	65,200	全期間
科研費	新学術領域(代表者)	吉田松生 教授	配偶子制御	平20-24	474,100	全期間(予定)
科研費	新学術領域(代表者)	藤森俊彦 教授	細胞コミュニティ	平21-25	216,400	全期間(予定)
科研費	新学術領域(代表者)	山森哲雄 教授	大脳新皮質構築	平22-26	167,000	全期間(予定)
科研費	新学術領域(代表者)	長谷部光泰 教授	複合適応形質	平22-26	438,500	全期間(予定)
学振 先端研究助成基金助成金	最先端・次世代研究開発プログラム	松林 嘉克 教授	植物ペプチド	平22-25	142,000	全期間(予定)
学振 先端研究助成基金助成金	最先端・次世代研究開発プログラム	皆川純 教授	光合成	平22-25	133,000	全期間(予定)
科技振	ERATO	長谷部光泰 教授	分化全能性進化	平17-21	1,600,000	平17-20
科技振	SORST	長濱嘉孝 教授***	性的可塑性	平17-21	128,310	平17-20

* 平成21年4月 東京工業大学に転出 ** 平成19年4月 九州大学に転出 ***平成23年4月 愛媛大学に転出

P10

参考資料5

共同利用研究等の実施状況



種別	実施件数				
	平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度
重点共同利用研究	1	0	1	4	6
モデル生物・技術開発共同利用研究	2	3	3	2	2
個別共同利用研究	43	49	54	68	88
研究会	5	5	3	3	6
大型スペクトログラフ 共同利用実験	14	11	10	8	9
DSLM 共同利用実験				7	8
次世代DNAシーケンサー共同利用実験				11	45
施設利用(生物機能情報分析室) (トレーニング実習室)*	1	0	0	1*	0
計	66	68	71	104	164

年間約300万円を助成

年間約100万円を助成

旅費・日当・宿泊費を助成

旅費・日当・宿泊費を助成

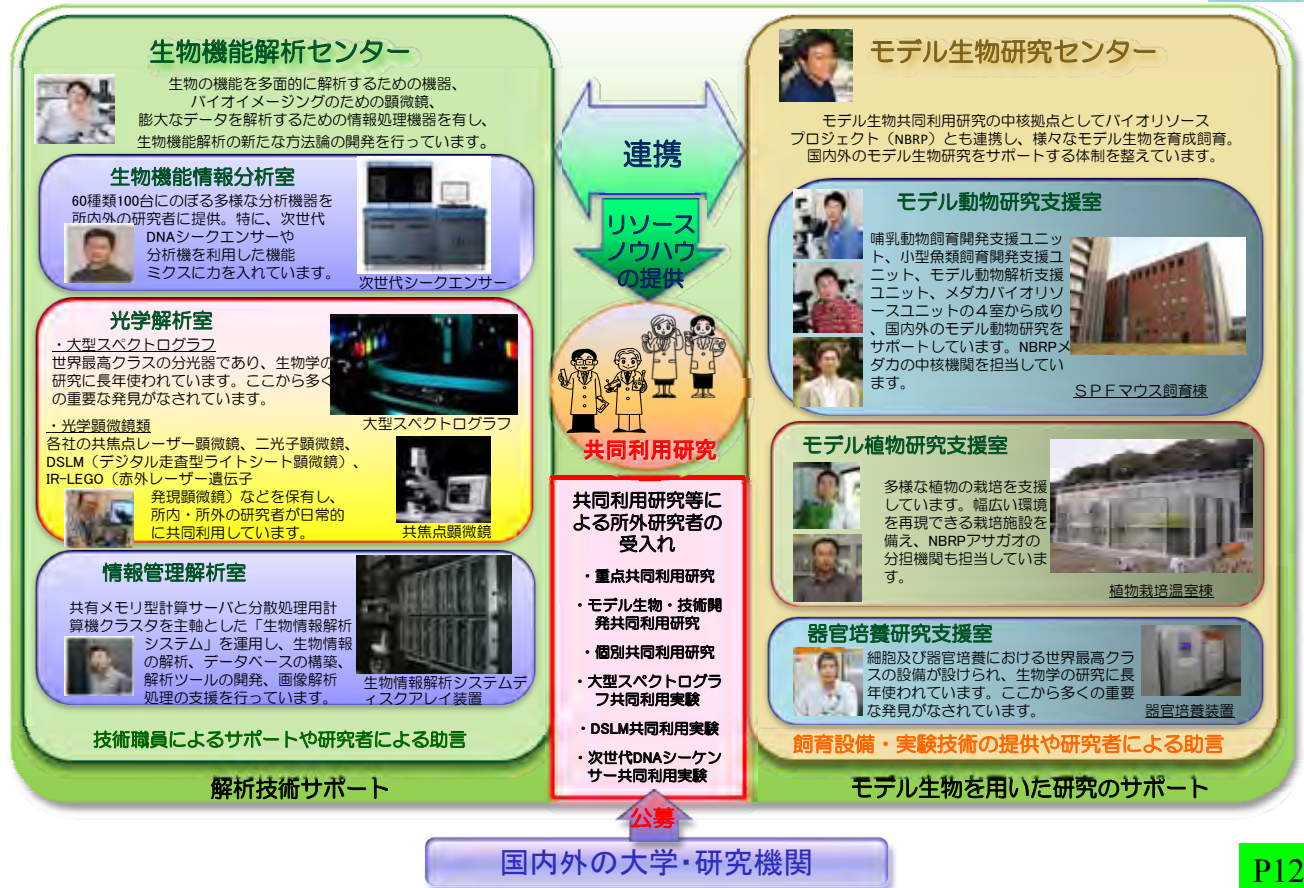
旅費・日当・宿泊費を助成

旅費・日当・宿泊費を助成

旅費・日当・宿泊費を助成

- ・モデル生物・技術開発共同利用研究は、平成19年度より開始。
- ・平成22年度より、新規顕微鏡DSLM並びに次世代DNAシーケンサーを用いた共同利用実験及び施設利用(トレーニングコース実習室)の募集を開始。

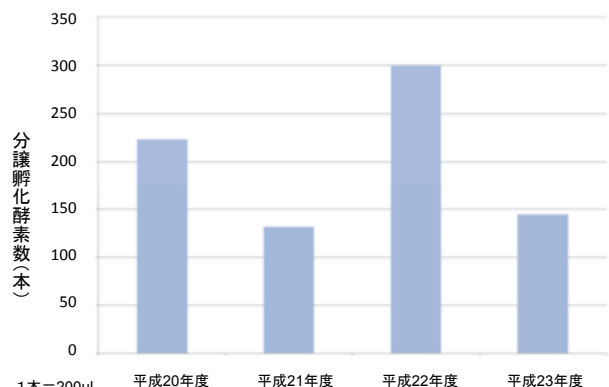
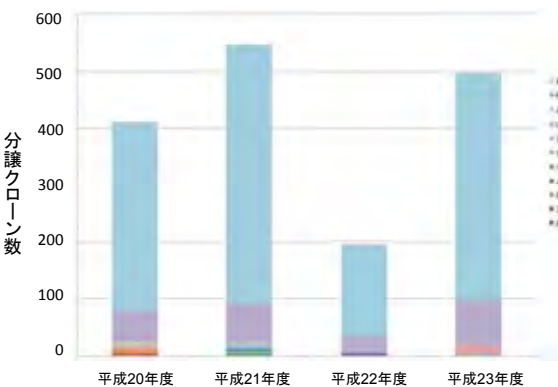
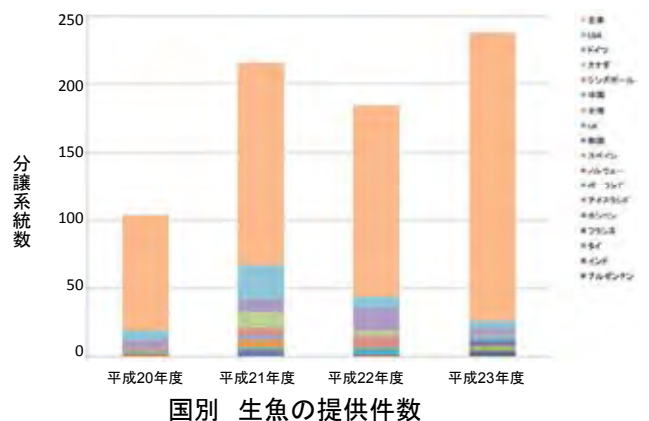
P11



- ・メダカ・バイオリソース事業の中核機関。
- ・リソースの整備・維持・提供を行っている。
- ・文部科学省ナショナルバイオリソースプロジェクトの支援を受けている。

所蔵リソース

メダカ: 約500種類(生魚が約60種類、残りは凍結精子保存)
DNA: 完全長cDNA 25万クローン(タンパク質コード遺伝子の6-7割をカバー)
EST(発現配列断片) 12万クローン(cDNA配列の同定、検索に必要)
ゲノム断片 29万クローン(ほぼメダカ全ゲノムをカバー)



参考資料8 アサガオ・バイオリソース拠点



モデル生物研究センター アサガオバイオリソースユニットでは、ナショナルバイオリソースプロジェクト・アサガオ(代表機関:九州大学)のサブ機関として、アサガオの各種リソースの収集・保存・提供を行っている。

基生研で扱っているリソース

- ① ESTクローン 61,128クローン (93,693 EST)
- ② BACクローン 54,296クローン
- ③ アサガオと近縁種の系統(着色変異系統) 170系統
- ④ 形質転換系統 49系統

基生研の供給実績

年度	クローン	種子
平成21年度	7件(38クローン)	4件(7系統)
平成22年度	2件(30クローン)	1件(1系統)
平成23年度	1件(3クローン)	2件(9系統)

第2期NBRPが終了し、第3期(H24-28年度)への継続が決定

研究者コミュニティ運営委員会

- 分子遺伝学
- 植物生理学
- 天然物化学
- 進化生物学
- 農学/園芸学 など

一般愛好家



(モデル生物研究センター モデル植物研究支援室 圃場)



P14

参考資料9 植物科学最先端研究拠点



植物科学最先端研究拠点ネットワーク

- 国内外の研究者がアクセスしやすい研究環境を提供
- 循環型社会に貢献しグリーンイノベーションに資する植物科学研究を推進

次世代DNAシーケンサーシステム

- Illumina HiSeq2000による200Gb/weekの高速シーケンシング



迅速な原因遺伝子の同定や網羅的遺伝子発現プロファイル、クロマチン修飾解析等が可能に

光合成機能解析装置(藻類)

- 強光条件、嫌気条件などの限界環境下で生育させた微細藻類の光合成機能解析が可能



光合成機能増大のための遺伝子同定や、バイオエネルギー生産へつながる植物代謝制御システムが明らかに

植物環境制御システム(画像データ配信)

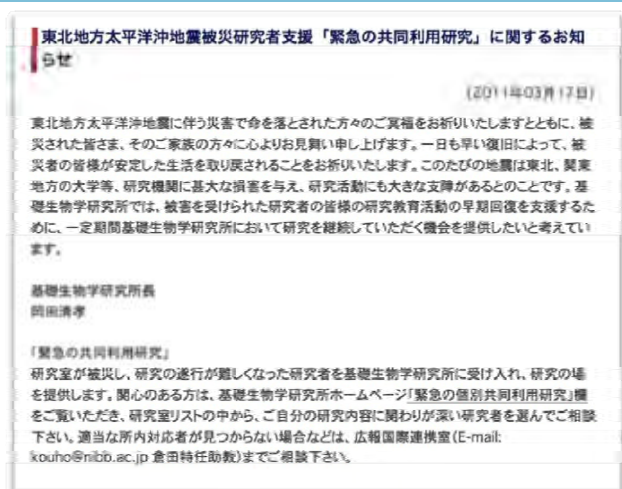
- 植物の環境応答や変異体の表現型を長期モニタリングができる人工気象装置。
- 3室のうち1室はCO₂濃度の制御が可能。



画像データ配信システムにより、遠隔地からの長期環境応答モニタリングが可能に

P15

参考資料10 東日本大震災被災研究者支援



- 東北、関東地方の大学等、研究機関の被災研究者(大学院生を含む)に研究の場を提供
- 数日から数週間の滞在のための往復の旅費と滞在費を支給



- 東北大学、千葉大学、産業技術総合研究所(つくば市)、東京大学から6件を受け入れ

	所属	職	代表者
1	東北大学加齢医学研究所	教授	小椋利彦
2	千葉大学大学院融合科学研究科	教授	松浦 彰
3	産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター	主任研究員	千葉靖典
4	東京大学大学院理学系研究科	教授	平野博之
5	東北大学大学院農学研究科	助教	横井勇人
6	東京大学生産技術総合研究所	講師	小林徹也

- この他に、バイオリソースユニットにおいてメダカ・ゼブラフィッシュ重要系統の一時避難のため、生魚及び凍結精子の保管を受け入れ

P16

参考資料11 大学連携バイオバックアッププロジェクト

目的

生物資源の一時保存、提供、リソース回復等を行うとともに、生物資源の毀損・消失を回避し、大学等におけるリソースの円滑な研究活動支援のための拠点を形成する。

必要性・緊急性

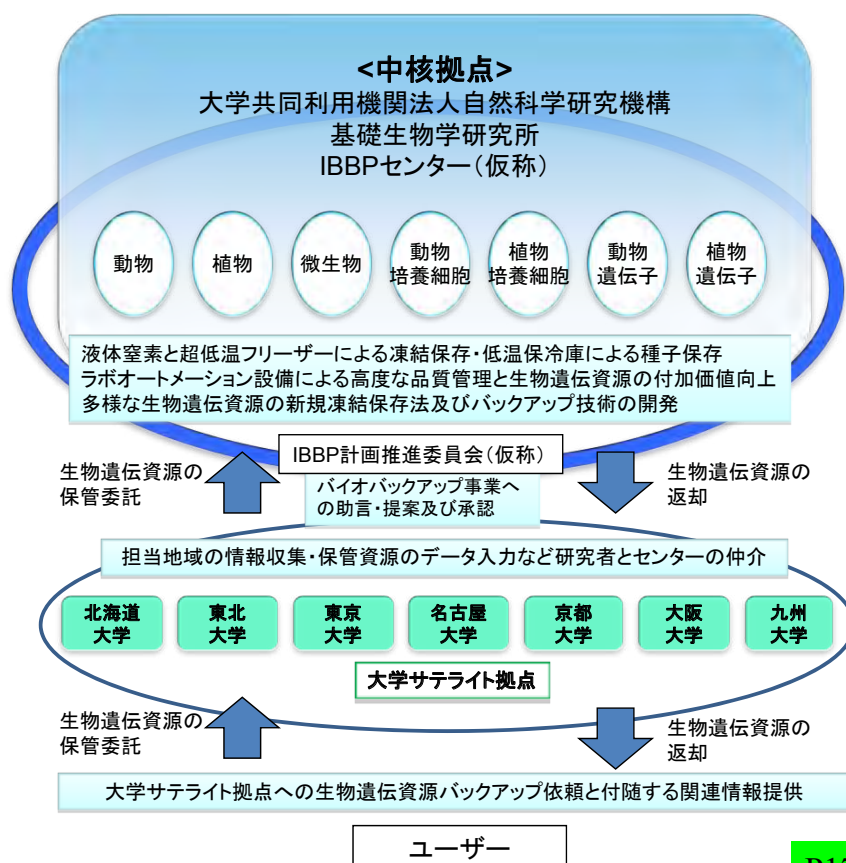
東日本大震災によって、現実に多くの生物資源が毀損・消失しており、これは我が国にとって多大な損失である。そこで、今後大規模災害が生じた場合を想定し、大学等と連携した良質な生物資源を保存・管理するためのバックアップ拠点を構築することが喫緊の課題である。

現在までの状況と成果

大学サテライト拠点となる7大学を決定し、委託する業務内容等の検討を進めるとともに、本プロジェクトを実施するためのIBBP計画推進委員会(仮称)立ち上げに向け、準備委員会を開催した。また、基礎生物学研究所においてバックアップを実施するIBBPセンター(仮称)の設置準備を進めている。

平成25年度の実施内容

- 基礎生物学研究所にIBBPセンター(仮称)を設置し、生物遺伝資源のバックアップを開始する。
- ラボオートメーションを導入し、生物遺伝資源の質的管理と付加価値を向上させる。
- 生物遺伝資源の安定保存のための新規凍結保存技術の開発を進める。



P17

参考資料12 グローバルネットワーク形成

欧州分子生物学研究所 (EMBL)

情報交流 (合同国際会議)



2005年から日本とドイツで9回開催

技術交流 (新顕微鏡DSLMLの導入)



2009年から共同利用機器として提供開始



人材交流 (若手研究者や学生の相互訪問)

2009年10月、2011年11月には、総研大学生および名古屋大学、京都大学の学生を派遣し、学生シンポジウムに参加

生物学国際高等コンファレンス



・新領域形成を目的として、2004年から8回開催
・国内外の数十人の研究者が約一週間徹底的に討論

基礎生物学研究所



NIBBコンファレンス

先端研究のテーマに関する研究交流を目的とした国際会議 基生研創設以来58回開催

マックスプランク 植物育種学研究所 (MPIPZ)

情報交流 (合同国際会議)

国内の大学から参加者を公募し
2009年8月に第1回会議、
10年11月に第2回、11年11月に
第3回会議 (TLLとも合同) を
開催



植物に関する共同研究

2009年度に共同研究打ち合わせのために若手研究者を全国
公募し派遣
2010年から実際の共同研究を開始

プリンストン大学

バイオインフォマティクスやタンパク質化学を軸に共同研究、人材交流を目指して、2011年11月に第1回シンポジウムを開催

テマセック生命科学研究所 (TLL)

共同研究の推進、学生や研究者の交流を目指したシンポジウムを2011年11月に開催
実習コースを2011年11月に共催

インターナショナルプラクティカルコース



・2007年より「小型魚類研究」と「コケ植物研究」をテーマに6回開催
・コース専用の実験室と交流室を整備

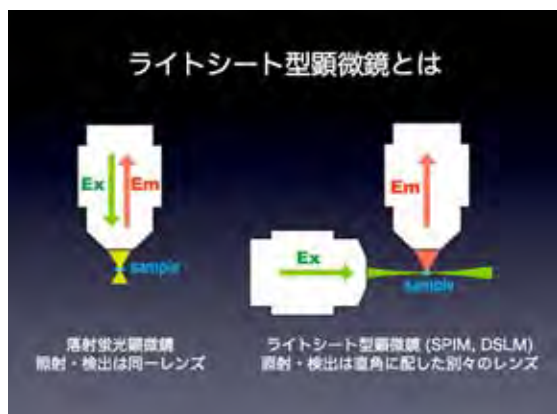
ゲノムインフォマティクストレーニングコース

(バイオインフォマティクストレーニングコースから改称)
2012年3月までに通算5回開催。最新機器解析から得られるデータ処理法を講習。

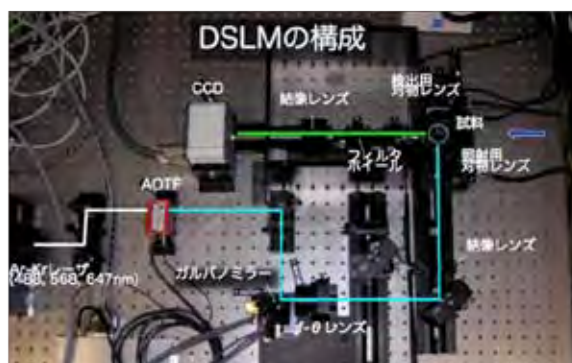
P18

参考資料13 DSLMの導入と改良

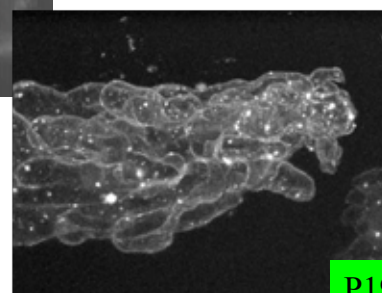
EMBL開発の光シート型顕微鏡(DSLM)を導入し、改良を進めている



- ◆励起光をライトシートにすることで、励起光を観察平面に集中できる→毒性、退色の低減、照射時間の短縮
- ◆生きたままの生物試料を深部まで、迅速に、明るく、長時間観察できる。
- ◆試料を移動させることなく立体像を撮影できる新しい光シート型顕微鏡を、共焦点顕微鏡の改造によって作製し、最大40 frames/secの時間解像度を達成した。これにより従来不可能だったアメーバの運動の3次元的な可視化に成功した。
- ◆2光子励起DSLMLの開発に着手し、原理的な実証実験に成功した。



←蛍光標識したアメーバの断面像



上のような断面像を120枚集積して得られた画像→

連続撮影することで3次元動画が作成できる。

P19

参考資料14 国際会議・実習コース等の開催状況(1)



EMBLとの合同シンポジウム		テーマ	日程・場所		参加人数 (国内・国外)	目的や成果
第1回	Developmental Biology		2005年7月	ハイデルベルグ (ドイツ)	(10・36)	基生研、EMBL双方の主要研究領域のひとつである発生生物学を最初のテーマとして遊び、情報交換・交流を図った。
第2回	Frontiers in Bioimaging		2005年8月	岡崎市 (日本)	(141・16)	本国際連携の中心テーマである「バイオイメージング」をテーマにしたもので、EMBLからの新型顕微鏡DSLM導入のきっかけとなった。
第3回	Monterotondo Mouse Biology Meeting		2006年2月	モンテロトンド (イタリア)	(8・16)	欧州のマウス施設の中核となるEMBL (モンテロトンド) の視察を兼ねたもので、後に現在立案中の自然科学研究機構の最長期研究センター将来計画の基礎となった。
第4回	Biology of Protein Conjugation: From Structure to Biology		2006年7月	岡崎市 (日本)	(69・13)	EMBLの放射光施設(グルノーブル)との共同研究を視野に入れた会議で、基生研の大隅教授がリードするタンパク質修飾とその構造解析をテーマに開催された。
第5回	Cell and Developmental Biology		2007年5月	岡崎市 (日本)	(54・7)	比較的少人数で議論を深める形態で開催した。EMBLからの研究者は会議後、発生生物学学会・細胞生物学会合同年会(福岡)にも出席し、日本の研究者との交流を深めた。
第6回	Evolution of Epigenetic Regulation		2008年3月	ハイデルベルグ (ドイツ)	(8・40)	さまざまな生物種における制御機構を比較し、その進化機構について議論を行った。本会議の参加者の一部はEMBLの会議に招へいされるなどの分野内での交流も続いている。
第7回	Systems Biology and Functional Genomics Workshop		2008年4月	バリエロナ (スペイン)	(12・25)	「システム生物学」をテーマとして、EMBLのシステム生物学ユニットがあるバリエロナ研究施設で開催した。大量の生物情報からの意味抽出などについて議論され、HFSPによる共同研究にも結びついた。
第8回	Evolution: Genomes, Cell Types and Shapes		2008年11月	岡崎市 (日本)	(85・14)	動物の進化機構について分子から細胞、個体という異なるレベルで、また生態、動物種をとりまく環境も考慮した進化について深い議論がなされた。
第9回	Functional Imaging from Atoms to Organisms		2009年4月	岡崎市 (日本)	(73・14)	第2回シンポ以降4年間の技術革新について紹介された。とくに画像データの定量的解析の必要性が示され、今後の基生研におけるバイオイメージング推進に重要な示唆を与えた。

MPIPZ (TLL)との合同シンポジウム		テーマ	日程・場所		参加人数 (国内・外)	目的や成果
第1回	Japanese-German Symposium on Evolution and Development		2009年8月	ケルン (ドイツ)	(12・14)	2009年5月にMPIPZ (マックスプランク植物育種学研究所) との国際連携協定が締結されたのを受けて開催された。日本からは公募で選ばれた若手研究者も参加し、会議後には研究室訪問等の交流を実施し共同研究発足の一歩とした。
第2回	Plant Science Communications 2010 (NIBB-TLL-MPIPZ Joint)		2010年11月	岡崎市 (日本)	(91・18)	MPIPZに加えて2010年8月に国際連携協定を締結したTLL (デマセク生命科学研究所) の研究者も迎え、植物科学の最新トピックについての発表や議論を行った。会議中に施設見学や研究室訪問を実施し国際交流を深めた。
第3回	Cell Cycle and Development (NIBB-TLL-MPIPZ Joint)		2011年11月	シンガポール (シンガポール)	(8・15)	動物、植物、および酵母の研究者が一堂に会し、細胞周期や発生をキーワードに最先端の研究成果や手法について分野を超えた深い議論を行なった。

Princeton大学との合同シンポジウム		テーマ	日程・場所		参加人数 (国内・外)	目的や成果
第1回	Proteomics, Metabolomics, and Beyond		2011年11月	岡崎市 (日本)	(43・3)	Princeton大学で先進的な研究が行なわれているメタボロミクスやプロテオミクスを中心とした「オミックス」のアプローチによる新しい生物学の方向性について議論した。

P20

参考資料15 国際会議・実習コース等の開催状況(2)



NIBBコンファレンス (最近の5回)		テーマ	日程		参加者 (国内・国外)	目的や成果
第53回	Dynamic Organelles in Plants オルガネラの動態から見た植物の生存戦略		2006年6月		(189・13)	基礎生物学研究所がリードする酵母・高等植物のオルガネラ研究の最先端トピックについて情報交換が行われた。
第54回	New Frontiers for the Medaka Model -Genome, Bioresources and Biology モデル生物メダカの新たな発展		2008年2月		(77・10)	ナショナルバイオリソース「メダカ」の中核機関に選定されたことを受けて企画され、世界に基礎生物学研究所が国際的なメダカ研究の拠点であることが示された。
第55回	Frontiers of Plant Science in the 21st Century 21世紀の植物科学研究		2008年9月		(132・15)	岡田清孝所長、西村幹夫教授が中心となり企画され、植物研究の将来展望について議論された。基生研を中心とした植物研究の国際連携発展への礎となった会議。
第56回	Neocortical Organization 大脳皮質		2010年3月		(125・11)	山森哲雄教授が中心となって企画され、大脳皮質の構造と機能に関する最新研究成果を議論した会議。
第57回	The Dynamic Genome ダイナミックゲノム		2010年10月		(22・6)	堀内高教授が中心となって企画され、ゲノムの動的振る舞いについて、遺伝子増幅、染色体構造の安定化などを中心に議論が行われた会議。
第58回	Gamete Stem Cells 生殖幹細胞		2012年7月 (予定)		未定	2011年6月に開催予定だったが大雨の影響で延期となった。第60回と合同で開催予定
第59回	Neocortical Organization 大脳皮質		2012年3月		(128・9)	山森哲雄教授が中心となって企画され、大脳皮質の構造と機能に関する最新研究成果を議論する会議の2回目。

生物学国際高等コンファレンス (Okazaki Biology Conference: OBC)				参加人数 (国内・国外)	目的や成果
第1回	The Biology of Extinction	2004年1月	岡崎市 (日本)	(22・43)	「絶滅の生物学」をテーマに開催され、数理モデルから実験生物学までさまざまなアプローチで展開される研究が紹介された。このユニークな会議の内容はNature誌にもとりあげられOBCの目的などが紹介された。
第2回	Terra Microbiology	2004年9月	志摩市 (日本)	(28・22)	地球上のさまざまな環境における微生物の生態の多様性を分子機構にまで掘り下げ、「地球圏微生物学」として、地球の今日の姿を支えた微生物の役割や他生物との共生システムについて議論した。
第3回	The Biology of Extinction 2	2006年3月	岡崎市 (日本)	(18・33)	「絶滅の生物学」の第2回目で、化石DNA解析など古生物学への分子生物学的アプローチの導入など、新しい研究手法についての発表があり、気候、人為的な環境変化が及ぼす影響など、新しい視点での議論がさらに深められた。
第4回	Terra Microbiology 2	2006年9月	岡崎市 (日本)	(31・26)	第2回OBCに引き続き、微生物ゲノム解析に焦点を当てて、窒素代謝といった研究を例に取りながら「メタゲノミクス」の現状と展望について議論した。ここでの先行的議論は、その後の砂漠問題の解決や宇宙微生物学の発展に大きく寄与した。
第5回	Speciation and Adaptation -Ecological Genomics of Model Organisms and Beyond-	2007年3月	岡崎市・掛川市 (日本)	(35・35)	生物の多様性獲得の仕組みを理解するために、種分化に果たした適応における遺伝子、およびエピジェネティックな変異が集団に固定されたしくみを考察した会議で、非モデル生物の種分化についても議論された。
第6回	Marine Biology	2007年12月	岡崎市・伊勢市 (日本)	(21・13)	海洋国としての日本が、海洋生物学の発展を先導する役割を果たした会議で、海洋生物の生態、共生などについて発表があり、臨海実験所の整備の重要性や国際コンソーシアム形成などについても議論された。
第7回	The Evolution of Symbiotic Systems 共生システムの進化	2010年1月	岡崎市・掛川市 (日本)	(30・12)	所外の研究者からオーガナイザーを選ぶこれまでの方針を転換し、新任の川口教授をオーガナイザーの一人として、生物界に見られる多様な共生のしくみとその進化を議論した。
第8回	Speciation and Adaptation 2 -Environment and Epigenetics-	2012年3月	岡崎市 (日本)	(34・22)	第5回OBCの第2回目として開催された。生物の多様性獲得の仕組みを理解するために、進化、適応、種化といった現象をエピジェネティックな変異に注目して遺伝学的に考察するとともに、発生過程の進化を論じた。

P21

国際プラクティカルコース

	コーステーマ	日程	参加者 (国内・国外)	目的や成果
第1回	Developmental Genetics of Zebrafish and Medaka	2007年1月	(2・8)	高田慎治教授を中心として、日本が世界をリードする小型魚類の遺伝子組み換え技術や、突然変異体の遺伝子マッピング、イメージングなどを指導。
第2回	Developmental Genetics of Zebrafish and Medaka II	2008年3月	(2・10)	前年に続いて、高田慎治教授および成瀬清准教授を中心として、小型魚類の遺伝子組み換え技術や、突然変異体の遺伝子マッピング、イメージング法などを指導。
第3回	The NIBB Laboratory Course and Workshops on <i>Physcomitrella patens</i> 2008	2008年7月	(5・6)	長谷部光泰教授が中心となって進めている原始植物としてのヒメツリガネグケをモデル植物として普及し、遺伝子解析等の技術指導を行うためのコース。希望者が多く次年度も開催することとなった。
第4回	The NIBB Laboratory Course and Workshops on <i>Physcomitrella patens</i> 2009	2009年7月	(5・12)	前年に続いて、ヒメツリガネグケのコースを実施。10カ国より受講生が集った。
第5回	Developmental Genetics of Zebrafish and Medaka III	2010年1月	(2・13)	田中実准教授、成瀬清准教授らを中心として、モデル生物としてのメダカの普及と技術指導を行うためのコース。メダカバイオリソースプロジェクトと連動。
第6回	Developmental Genetics of Medaka IV (1st NIBB-TLL Joint Course)	2011年11月	(4・11)	成瀬清、亀井保博准教授及び国内外の講師陣13名の協力によりBACクローニングによる遺伝子導入、精子凍結保存と人工授精、IR-LEGOによる遺伝子発現誘導、TILLING法による逆遺伝学的解析などメダカを用いた最新の実験技術の指導を行った。メダカバイオリソースプロジェクトの連携により実施。

ゲノムインフォマティクス・トレーニングコース (バイオインフォマティクス・トレーニングコースから改称)

	コーステーマ	日程	参加者 (国内・国外)	目的や成果
第1回／ 第2回	マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析	2009年8月／ 9月	(16・0) 8月 (18・0) 9月	遺伝子発現解析の強力なツールとなっているマイクロアレイ解析で得られる大量のデータから生物学的な意味を抽出するために、マイクロアレイデータを正しく解析する手法について講義・演習を行う。
改称 第1回	次世代DNAシーケンサーデータ解析入門	2011年3月	(23・0)	次世代シーケンサーから得られるデータを解析し生物学的な情報を抽出するための、基礎的技術と考え方を講義。
第2回	次世代DNAシーケンサーデータ解析入門	2011年9月	(15・0)	次世代シーケンサーから得られるデータを解析し生物学的な情報を抽出するための、基礎的技術と考え方を講義。
第3回	トランスクリプトームデータ解析入門	2012年3月	(14・0)	次世代シーケンサーやマイクロアレイを用いたトランスクリプトームデータ解析に必要な統計学等の講義と、データ解析の実践演習を行う。

参考資料17

「モデル生物を用いた環境適応戦略の解明を目指す次世代ゲノム研究」
平成23年度成果

動物における生体外環境応答機構

・環境依存性の性決定・性分化を中心にアリゲーターとオオミジンコを材料に生物環境応答戦略の研究を行った。アリゲーターでは、ゲノムプロジェクト、温度感受性チャネルであるTRPの機能解析を行った。オオミジンコでは、雄を誘導する幼若ホルモンに加えて、脱皮ホルモンの合成・分解酵素の遺伝子の同定、世界初の幼若ホルモン受容体の候補遺伝子の解析、甲殻類の内分泌系の一端を明らかにした。
T. Chakraborty, Y. Katsu, L.Y. Zhou, S. Miyagawa, Y. Nagahama and T. Iguchi (2011). Estrogen receptors in medaka (*Oryzias latipes*) and estrogenic environmental contaminants: an in vitro-in vivo correlation. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 123, 115-121. 他22編

植物における生体外環境応答機構

・マメ科植物は根粒で窒素固定を行うことにより、窒素飢餓環境でも生存することができる。この共生系の維持にはCLEペプチドを介した全身的な制御系が重要であることが分かってきた。そこで、CLE-RS2を過剰発現させた毛状根等の滲出液から精製を行い、成熟型CLE-RS2の分子構造を明らかにした。さらに、根粒形成の制御に関わる4つの原因遺伝子(TML, PLENTY, TRICOT, ARN1等)を特定した。

N. Takeda, T. Maekawa and M. Hayashi (2011). Nuclear localized and deregulated calcium and calmodulin-dependent protein kinase activates rhizobial and mycorrhizal responses in lotus japonicus. Plant Cell 24, 810-22. 他2編

動物における生体内環境応答機構

・脊椎動物の精子形成の生体内環境に対する応答機構を解明するために、マウスとウズラを用いた研究を行い、精子形成の根幹をなす幹細胞を制御する生体内微小環境(ニッチ)を構成する細胞を発見し、幹細胞を制御する細胞外因子の候補を複数同定した。また、精子幹細胞の分化のタイミングを制御する生体内環境因子であるレチノイン酸の生合成および代謝を時間的に適切に制御する機構を解明した。

R. Sugimoto, Y.-i. Nabeshima and S. Yoshida (2012). Retinoic acid metabolism links the periodical differentiation of germ cells with the cycle of Sertoli cells in mouse seminiferous epithelium. Mechanisms of Development 128(11-12), 610-624. 他3編

・ Na_x は体液中のナトリウム濃度上昇を感知する脳内センサーである。血圧調節ペプチドの一つエンドセリン-3(ET-3)が、受容体 ET_BR を介して Na_x のナトリウム感受性を高めていること、ET-3は脱水時に脳弓下器官で発現が増加し、 Na_x の活性化の調節を通じて塩分摂取行動の制御に関わることが明らかになった。

T. Hiyama, Y. Yoshida, M. Matsumoto, M. Suzuki, E. Watanabe and M. Noda (2012). Improvement of sodium-level sensor sensitivity: endothelin-3 expression in the subfornical organ during dehydration subserves activation of Na_x channels to suppress salt intake. (under submission)

参考資料18 生物学国際高等コンファレンス(OBC)

－生物学の新領域研究の推進－

- ・ 今後、生物学が進むべき新たな研究分野を開拓するための、先導的国際研究集会
- ・ 1つのテーマについて、一週間の日程、合宿形式で集中的に議論
- ・ 「絶滅の生物学」、「地球圏微生物学」、「種分化と適応」、「海洋生物学」、「共生システムの進化」をテーマに2004年～2012年に8回開催
- ・ 2012年3月に「種分化、適応、進化、エピジェネティクス」をテーマに第8回OBC “Speciation and Adaptation 2 – Environment and Epigenetics-”を開催
- ・ 2010年1月に開催した第7回OBC「共生システムの進化」開催後、同会議への参加者6名が中心となり「共生システムの進化」に関する特集号を編集し、国際総合学術誌Cellular and Molecular Life Sciencesに出版した。



第8回 OBC “Speciation and Adaptation 2 –Environment and Epigenetics-”

P24

参考資料19 大学院生の教育

総合研究大学院大学 生命科学研究科 基礎生物学専攻

5年一貫制博士課程 (2004年発足、定員3名)
2012.4.1現在在籍者 22名

博士後期課程 (1988年発足、定員6名)
2012.4.1現在在籍者 12名

- ・ 充実した研究環境。
- ・ 教員数に対して少人数の学生数。
- ・ RA制度により、年間約70万円の経済的支援。
- ・ 実践的な英語教育（プレゼンテーション・英語論文の書き方など）。
- ・ 国際コンファレンスなどへの参加を積極的に支援。
- ・ 他の生命科学系大学院生（遺伝研・生理研・先導科学研究科（総研大葉山）・名大リーディング大学院・EMBLなど）との交流の機会を提供。



特別共同利用研究員 (他大学からの受託大学院生)

在籍者6名 (2012.4.1現在)
東大・京大・名大などから受け入れ。
総研大生と同じくRAに採用し、年間約70万円を支援。

国際的に活躍する
研究者の育成

P25

参考資料20 人材の獲得のための努力

・ 大学院説明会・オープンキャンパス

東京および岡崎で土日に開催。岡崎開催時は希望する研究室を訪問できる。平日に開催し、研究室訪問を主眼とした形式をオープンキャンパスと呼んでいるが、これにも大学院説明の時間が設けられている。

(平成23年度は説明会を東京、岡崎で1回ずつ、説明会兼オープンキャンパスを岡崎で1回開催。のべ29名参加)

・ 体験入学(国内)およびNIBBインターンシップ(国外)

国内外から希望者を募り、基生研の研究室に1-2週間滞在して研究生生活を体験。

(平成23年度国内50名、国外9名参加)

・ 大学生のための夏の実習

学部学生を対象に2泊3日の日程で数人ずつのグループごとに初歩的な生物学実習を実施。

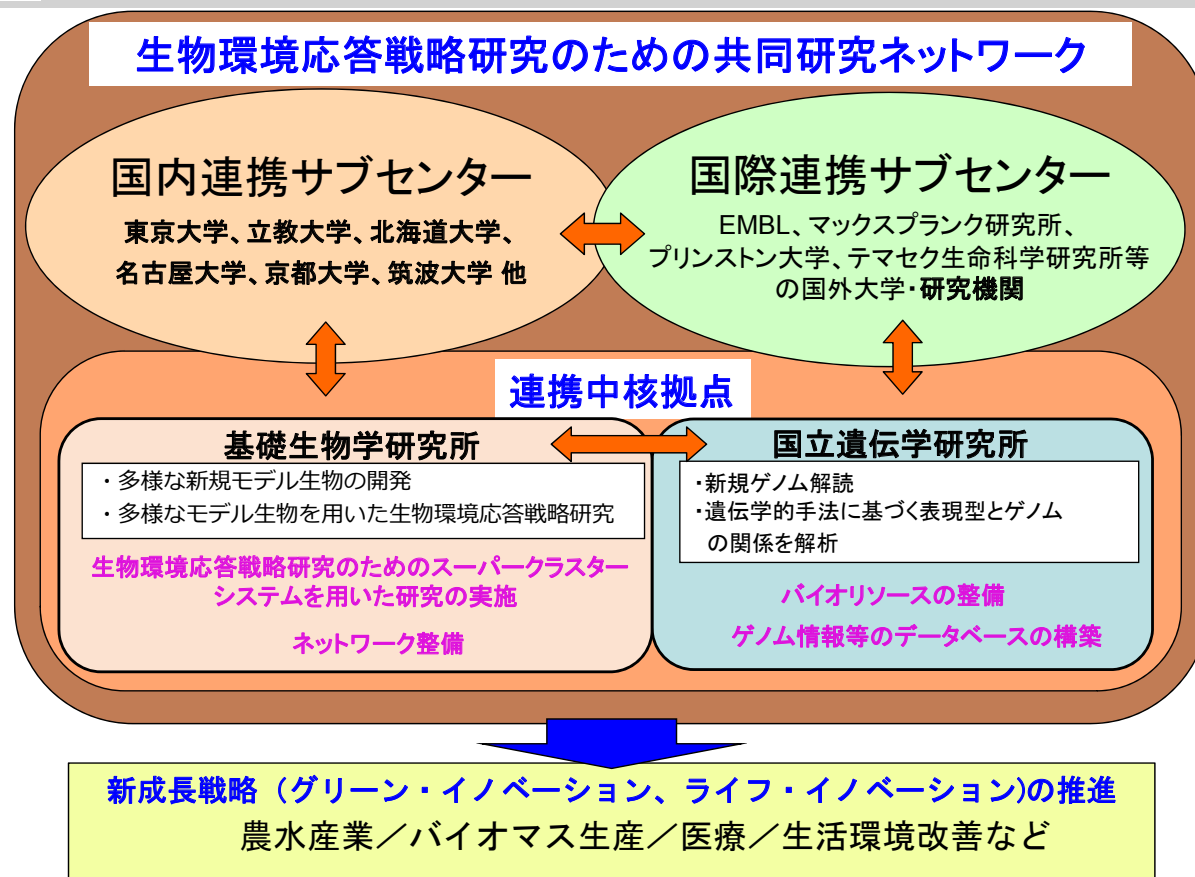
(平成23年度38名参加)



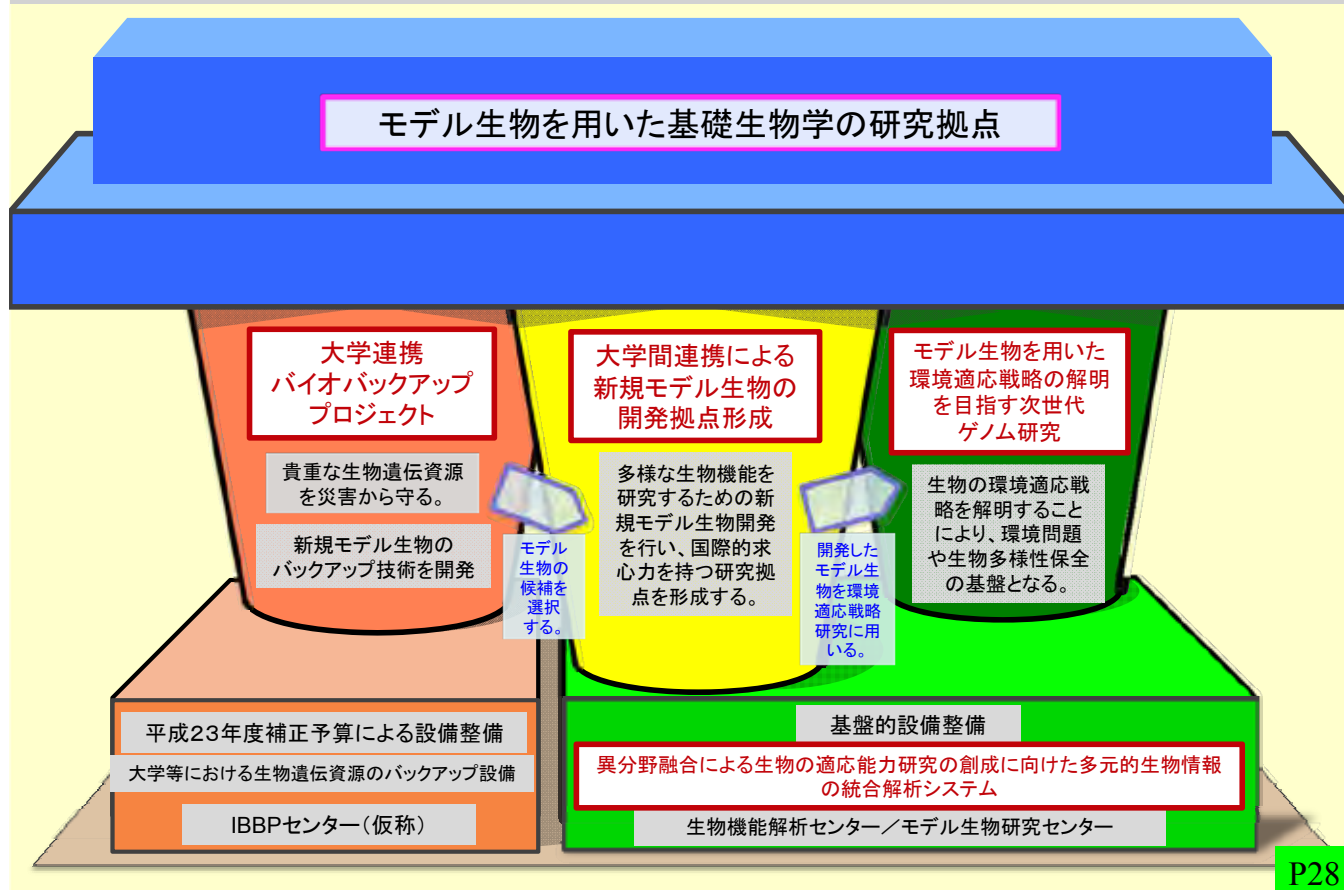
P26

参考
資料
21

日本学術会議提言の「学術の大型施設計画・大規模研究計画」 「次世代ゲノム科学を基盤とした環境適応戦略研究拠点の形成」



P27



P28

要求事項名：モデル生物を用いた環境適応戦略の解明を目指す次世代ゲノム研究 (全国共同利用・共同実施分)

目的

生命の本質ともいえる環境変化に対する生物の応答を、ゲノム科学を基盤とした網羅的遺伝子発現解析やバイオイメージングにより解明する新たな研究分野を創成する。これにより、生物の環境適応戦略を研究する中核拠点となる。

必要性・重要性

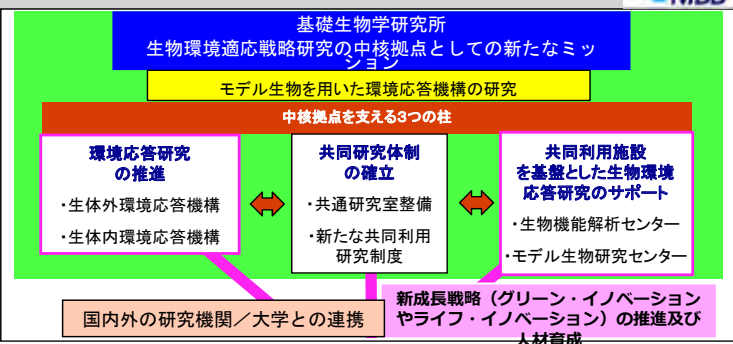
ゲノム科学を基盤として、生物の環境応答を解析するための新たな共同研究拠点を形成し、国際的かつ先進的な研究の中核となることは、今後、我が国が生物学研究において国際的な優位性を維持する上でも必須かつ喫緊の課題である。

現在までの状況や成果

- これまで、基礎生物学研究所では、化学物質や温度などの環境要因がミジンコやワニなどの性や生殖に及ぼす影響の解析、魚類の性転換におけるホルモン受容体遺伝子機能解析、マウス脳における塩分代謝制御機構の解明、マメ科植物における根粒数の制御機構解明、細菌感染に対する植物の防御機構解明、葉形の遺伝子制御機構解明など、モデル生物を用いて優れた研究成果を挙げてきた。
- ゲノム科学に基づく解析のサポートを行う「生物機能解析センター」及びモデル生物の研究をサポートする「モデル生物研究センター」を設置し、それぞれ1名の特任准教授を配置した。
- 本事業の基盤となる4つの研究領域、1)植物における生体外環境応答機構、2)動物における生体外環境応答機構、3)植物における生体内環境応答機構、4)動物における生体内環境応答機構に関する所外研究者との共同研究を所内に公募し実施している。

実施体制

本事業では、4つの「環境応答研究領域」を設定し、特任教授、特任助教を配置する。共同利用研究、サバティカル制度、客員制度を活用し、それぞれの領域に関連する萌芽的かつ独創的なアイデアを持つ研究者を国内外から募り、特任教授を中心とした共同研究体制を構築する。また、大学院生のプロジェクトへの参画を通じて、実践的な育成を行い、持続的に研究開発を行う体制を構築する。さらに、既設の「生物機能解析センター」「モデル生物研究センター」を基盤とし、4つの研究領域にまたがる研究サポート体制を整える。このほか、動植物の飼育環境を精密に変化させ環境応答を解析するための基盤的設備(異分野融合による生物の適応能力研究の創成に向けた多元的生物情報の統合解析システム)を平成25年度要求している。



平成25年度の実施内容

本事業の基盤となる研究領域、1)植物における生体外環境応答機構、2)動物における生体外環境応答機構、3)植物における生体内環境応答機構、4)動物における生体内環境応答機構に関する所外研究者との共同研究プロジェクトを継続して実施する。また、客員制度を用いた研究の推進、共同研究コーディネーターの配置による共同研究の推進を行う。さらに、生物機能解析センターにおいて、環境変化による遺伝子発現変化等の膨大なデータを解析するための新たな方法論の確立や、環境に応じた生物や細胞の振る舞いを記載する新たなバイオイメージング技術により、研究のサポート体制を維持する。

新規性・特色

モデル生物を研究対象として、ゲノム科学を基盤とした生物の環境応答研究を行える研究拠点は我が国には皆無であり本事業は新規性が高い。また、ゲノム科学に基づく網羅的遺伝子解析などの一連の研究を、立案から結果の解析に至るまでバックアップできる体制を整えている研究拠点は基礎生物学研究所のみであり、開かれた大学共同利用機関としての共同利用研究体制を利用し、生物の環境適応研究の研究拠点を形成する。

期待される成果と効果

遺伝子の発現と機能を網羅的に解析し、環境変化がそれらに対してどのような影響を与えるのかを理論生物学の手法により明らかにする。このように生物の環境応答機構をゲノム科学で解明することは、生物の多様性を生み出すメカニズムや環境変動に対する生物の挙動を正確に理解するだけにとどまらず、環境耐性生物の作出などによる食料・環境問題の解決や生物多様性維持など多角的な分野での成果が期待される。この成果により、医学、薬学、農学、畜産学、水産学等の広い分野における環境問題を解決し、生物多様性を保全する基盤となる。さらに、この新たな研究分野の世界的優位性を維持するための強い人材の育成を行うことができる。

P29

要求事項名：大学連携バイオバックアッププロジェクト (全国共同利用・共同実施分)



目的

生物遺伝資源の収集・保存を行い、災害時には迅速にそれが回復できる体制を構築する。また、モデル生物研究センター等との連携により管理運用体制の高度化を図り、加えて、高度な品質管理を行うことで、各大学等の個別の研究によって創出された貴重な生物遺伝資源を組織的に発展させ、大学間連携による共同研究の基盤を強化する。

必要性・緊急性

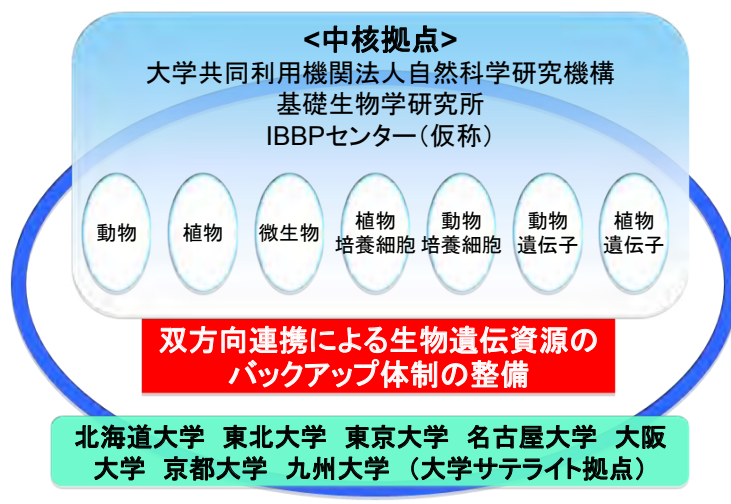
東日本大震災により、多くの生物遺伝資源が毀損・消失しており、これは我が国にとって多大な損失である。そこで、今後大規模災害に備えるため大学等と連携した良質な生物遺伝資源を保存・管理するためのバックアップ拠点を構築することが喫緊の課題である。

現在までの状況と成果

大学サテライト拠点となる7大学を決定し、委託する業務内容等の検討を進めるとともに、本プロジェクトを実施するためのIBBP計画推進委員会(仮称)立ち上げに向け、準備委員会を開催した。
また、基礎生物学研究所においてバックアップを実施するIBBPセンター(仮称)の設置準備を進めている。

平成25年度の実施内容

- ・基礎生物学研究所IBBPセンター(仮称)において、大学サテライト拠点との連携を強化し、生物遺伝資源のバックアップ体制の整備・強化を行う。
- ・ラボオートメーションを導入し、生物遺伝資源の質的管理と付加価値を向上させる。
- ・生物遺伝資源の安定保存のための新規凍結保存技術の開発を進める(25年度増額要求事項)。



実施体制

基礎生物学研究所を中核拠点とし、さらに、全国に大学サテライト拠点として7拠点を設置し、担当地域での生物遺伝資源の収集とそれに付随する関連情報の整理及び中核拠点への生物遺伝資源の送付等を委託する。

期待される成果と効果

国民の財産であり、基礎生物学研究にとって極めて重要な基盤である生物遺伝資源を毀損・消失のリスクから守ることにより、関連分野の研究の停滞、国際競争力の低下を防ぎ、将来にわたって安定した大学等の教育研究活動を保証する。

P30

要求事項名：大学間連携による新規モデル生物の開発拠点形成 (全国共同利用・共同実施分)



目的

我が国の大学等における生物学研究の発展のため、既存のモデル生物により研究されてきた生物の共通原理の枠に収まらない特徴ある生物を新規モデル化する。その多様な生物機能の解明を目指して多層的な研究を展開して、世界の次世代の基礎生物学をリードする研究拠点を形成する。

必要性・重要性

生物の持つ多様な生物機能を解明することは、基礎生物学上の根本的な問題であり、基生研の重要な目的の一つである。しかし、従来の生物学研究の多くは、繁殖が容易で平均的な生物機能を持つ、既存の「モデル生物」を用いて生物共通機能の解明を目指すものであり、多様な生物機能を解析することは困難であった。これらの限界を補うため、我が国で新たな生物をモデル化(①系統の確立、②ゲノム配列の決定、③遺伝子導入・変異・破壊法の開発)し、新たな世界標準として広く国内外のコミュニティで共有することが強く期待されている。

現在までの状況や成果

我が国の大学等には、特徴ある生物機能を持つ新規モデル生物のシーズが多数存在するが、これらを戦略的にモデル生物化する拠点は存在しない。基生研では、既存のモデル生物の飼育・系統維持と多くの研究実績、さらに、多彩な生物を対象とした研究を展開しており、これらの新規モデル生物化に向けての様々な取組みの経験も持つ。よって、大学等と基生研が双方向的に連携して本プロジェクトを推進し、次世代の基礎生物学をリードする研究拠点を形成することは、非常に効果的である。

平成25年度の実施内容

「モデル生物新規開発センター」を新たに設置し、新規モデル生物の開発拠点とする。国内大学等のコミュニティが持つ新規モデル生物のシーズを活用し、モデル生物の新規開発に着手する。多彩な生物機能に関する国内の大学等との共同研究を開始し、新規モデル生物の開発と利用を図る。さらに、これを国際的連携へと発展させるための共同研究や交流を進める。

現在までの生物学研究

繁殖が容易で平均的な生物機能を持つ生物をモデル生物として用いて、生物の共通機能の解明が進んだ。



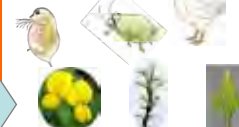
モデル動物を確立したグループが世界をリードしてきた。

多様な特徴ある生物機能の解析は困難であった。

限界を超えるため

本事業の目的

特徴ある生物機能をもつ生物を世界にさががけてモデル化し、新たな生物機能の研究を推進する。



次世代の基礎生物学研究を我が国がリードする。→ 新たな世界標準

実施体制

「モデル生物新規開発センター」を設置し、特任教員を配置して、動植物の新規モデル化を推進する。その際、既存のモデル生物研究センター、生物機能解析センターを中心に、基生研の研究資源を最大限活用する。また、基生研基盤研究室では、これと連携して、生物の新規モデル化につながる研究や新規モデル生物を活用した研究を展開する。なお、本センターで開発された新規モデル生物のリソース(標準系統・変異体・遺伝子クローン等)は、IBBP(大学連携バイオバックアッププロジェクト)センター(仮称)において、安定的に保存・管理されることによって、モデル生物としての価値を一層高めることが期待できる。

特色及び期待される成果と効果

従来の研究インフラが整った既存のモデル生物を用いた研究の限界を超えるため、特徴ある生物の研究インフラを整備することによって、「新規モデル化」を集中的に推進することが特徴である。今までのモデル生物では困難であった新たな生物機能の解明を進めることにより、次世代の基礎生物学を世界的にリードすることが期待される。さらに、これを発信することによって、国内の大学間連携を進めるとともに、国際的に求心力を持つ研究拠点を形成する。

P31

概要

本設備は、生物の生育環境[温度、光（波長、強度、明暗サイクル）、湿度、気圧、酸素や二酸化炭素濃度、化学物質等]を年や数ヶ月単位にわたり精密に制御し、その環境下で生育した生物の個体、組織、細胞における環境応答等をライブイメージングによりモニタリングするとともに、サンプリングを行い、遺伝子／タンパク質の発現や代謝物質のモニタリングを行うことを目的とした設備である。この設備導入により、個体、組織、細胞、遺伝子情報等の多元的生物機能を定量的かつ網羅的に収集することが初めて可能となり、それらの生物情報を統合的に解析することができる。また、取得した生物情報を広い研究分野の研究者と共有し、基礎生物学研究所と連携して解析を行うことができる配信システムも備えており、双方向型の連携が可能となる。さらに、遠隔地の共同研究者に対して高度な研究環境を提供することも可能であり、災害等にも対応できるネットワーク型の研究体制をも構築できる。

期待される成果と効果

多様なモデル生物を研究対象として、生育環境を精密に制御し、その環境下で生育した生物の個体、組織、細胞レベル、さらに遺伝子／タンパク質発現や代謝物質のレベルでの環境応答を統合的に解析することにより、温暖化、二酸化炭素増加、化学物質の曝露等に対する生物の環境応答機構を詳細に明らかにすることができる。これにより、医学、薬学、農学、林学、畜産学、水産学などの広い分野にわたる環境問題や食料問題を解決し、生物多様性を保全する基盤を形成する。さらに、数理学や統計学と生物学との異分野融合による「複雑な生命システムを解析する新しいシステムズバイオロジー」の創成に貢献できる。

特色

生物の生育環境を長期間にわたり精密に制御し、多元的な解析を統合的に行うことができる設備であり、同様のシステムはこれまでに構築されていない。

現状の解析システムを用いた研究

環境変化に対する生物の短期的な応答に関する定性的解析結果が蓄積

年や数ヶ月単位の温度や光等の変化、温暖化やCO₂増加に対する生物の長期的影響を定量的かつ網羅的に解析することが切望されている。

本設備導入後（研究の新展開）

・精密環境制御下で長期生育可能

・個体、組織、細胞、遺伝子／タンパク質発現等の多元的な生物情報を定量的かつ網羅的に収集でき、それらを統合的に解析できる。

これまで困難であった定量的かつ網羅的な環境応答機構の解析が飛躍的に進む。

成果

温暖化、二酸化炭素増加、化学物質曝露等による生物の環境応答機構（生殖や性の可塑性等）を世界に先駆け明らかにすることにより、広い分野における環境問題や食料問題を解決し、生物多様性を保全する基盤を形成する。

波及効果

数理学や統計学と生物学との異分野融合を促し、「複雑な生命システムを解析する新しいシステムズバイオロジー」の創成に貢献できる。

幅広い研究分野の研究者と定量的かつ網羅的な生物情報を共有し、基礎生物学研究所と連携して解析を行うことができる配信システムも備えており、双方向型の連携が可能となる。

統合解析システムの概要

主要諸元

生物情報モニタリング型環境制御装置、多元的生物情報解析／保存装置

精密環境制御下で飼育された個体／胚、組織、細胞の挙動や遺伝子／タンパク質発現をモニタリング

統合的なデータ解析／保存、所内外研究者や共同利用研究者への情報配信

多元的生物情報

P32

3. 在職 1 0 年の教授業績評価について

教授在職１０年業績評価

基礎生物学研究所では、在職１０年を迎えた４名の教授について、研究・教育・学会コミュニティへの貢献の三つの観点からみた業績評価を外部評価委員に依頼しています。平成２３年度の評価対象となった教授は、井口泰泉教授、小林悟教授、高田慎治教授、野田昌晴教授の４名です。

評価の経緯は以下の通りです。

- １）平成２３年１１月に基礎生物学研究所所長および教授４名からなる在職１０年教授業績評価実行委員会を設置した。
- ２）平成２４年２月に、各教授の研究分野に近い所外研究者から国内外５名を選んで評価委員を委嘱した。受諾された委員に評価コメントの作成を依頼し、以下の資料を送付した。
送付資料： 研究活動の説明、研究業績リスト、主たる業績の論文別刷、略歴。
- ３）平成２４年６月 評価委員から受け取った評価コメントを所長が取りまとめた。

Professors' 10 year performance evaluation

In 2011 the National Institute for Basic Biology, has requested an external evaluation committee to conduct 10 year performance evaluations of 4 professors on their contributions to academic research, education, and contributions to the scientific community. The four professors being evaluated in 2011 are Prof Taisen Iguchi, Prof. Satoru Kobayashi, Prof. Shinji Takada, and Prof. Masaharu Noda.

Details of the evaluation are as follows:

- 1) In November, 2011 a 10 year performance evaluation committee was formed, consisting of 4 professors and the Director-General of NIBB.
- 2) In February, 2012, committees made up of 3 foreign researchers and 2 Japanese researchers were formed to evaluate the work of each of the professors under review. These evaluating researchers were familiar with the professor's specialty field, and were recruited from outside of NIBB. Each researcher was asked to write an evaluation of their assigned professor, and was given the following materials to assist in their evaluation:
 - Explanation of research
 - List of research achievements
 - Reprints of papers on primary achievements
 - A brief summary of their career
- 3) In June, 2012, the comments made by the evaluating researchers were compiled by the Director-General.

3-1 井口泰泉教授在職 10 年業績評価

A 委員による評価

Taisen has been at Professor level since the year 2000 and has had adjunct professorships at the University of Florida and South Carolina since then. He is well known internationally in the field of endocrine disruption in aquatic organisms and has had senior roles in Editorship and Board membership of several international journals. He won a Zoological Society award recently in 2011. The international workshops in which he has participated have focussed on the incorporation of modern molecular approaches to environmental monitoring of chemicals and he has made very significant contributions to this area particularly through OECD. His leadership is evidenced partly by significant funding, in particular from the Core Research Science and Technology programme, Cooperative research between UK and Japan and sustained funding from the Ministry of the Environment. His status is also noted in the form of his vice-presidency of the Japan Society of Endocrine Disruptors which is his speciality. He is regularly invited to give presentations at international conferences such as in Europe and in the USA recently. His research profile is marked by very important contributions to the understanding of the mechanisms at a molecular level of sex hormones during development of a range of organisms, particularly mammals and aquatic vertebrates and invertebrates. He has contributed to a better understanding of such mechanisms and this has important implications in the context of human health and in the health of organisms in the environment. This importance is emerging not only in terms of potential reproductive capacity but also in terms of sex determination in daphnia and potential implications in terms of obesity. There is a translational aspect to the work since it is contributing to the development of screening methods and biomarkers. His future research plan has great potential especially in the context of the influence of changing environmental conditions on sex determination in some organisms. I consider his new direction in functional studies including the use of knock-down strategies for certain genes as an effective way forward which should attract good funding and strong papers. In terms of his publications, Taisen has published a total of around 4 papers per year over the past 10 years. It is important to consider the quality of these outputs. Whilst some papers are in modest journals in terms of impact factor, such as *Chemosphere*, *J Molluscan Studies*, *Aquatic Toxicology*, *Environ Toxicol Chem*, it is useful to note that even the top journals for this very applied field are generally of such low impact factor. He does however appear as senior author in many of these papers reflecting his leadership and there are some papers of higher impact such as *Environ Health Perspectives*, *Development*, *Mol Endocrinology*, *Endocrinology*, *Oncogene* reflecting some of the more human related aspects of his work. I should highlight particularly his recent paper in *Plos Genetics* in which he is senior author in a study making an important discovery on sex determination in daphnia. In the UK we are currently undergoing a research assessment to determine the quality of 4 publications per researcher since 2008 and determining if a researcher has outputs of sufficient quality to be submitted for assessment. The papers that Dr. Iguchi has in this period would be at a level certainly sufficient for a selection of 4 submit table papers particularly the *Plos Genetics* and the *Endocrinology* papers in this period. This is a form of benchmarking that might be useful for you in your assessment.

In conclusion, I consider Dr. Iguchi to have made a significant mark internationally in his research niche and he has been an effective ambassador for Japan in this subject area, helped by some strong collaborations.

B 委員による評価

Looking just at the curriculum vitae of Prof. Iguchi it is obvious that from the beginning of his career he started out to perform research building up international relations. He performed his postdoctoral fellowship at the University of California, Berkeley, under supervision of one of the best comparative endocrinologists, Prof. Howard Bern, and it looks like that stay has been very effective on the future development of the scientific career of Prof. Iguchi. He had several upgrading professional appointments leading finally to his present position at Okazaki Institute for Integrative Bioscience, National Institute for Basic Biology. Due to his international reputation he has been even honoured to become since 2006 Adjunct Professor at the Universities of Florida and South Carolina, USA, which is really remarkable.

During the period 2000-2011 he supervised 10 PhD students successfully indication his leading capacities and furthermore he is also stably involved in teaching in several courses in Japan as well as being invited for lecturing to USA.

Evaluating the publication record of Prof. Iguchi via PubMed or Web of Science revealed that his publications are not only having unusually high impact factors concerning his research topics but they are also extremely well cited as seen by citation numbers and corresponding Hirsch factor of Prof. Iguchi. Reviewing his publications concerning research topics it is evident that he has chosen excellent models not only vertebrates but also invertebrates to perform really comparative endocrinology at its best, which is of mutual benefit for introducing new insights because the research is hereby based on a broader and comparative basis.

A numerous evaluation of publications is easy and indicates the great progress Prof. Iguchi obtained during the last 10 years because he dramatically increased from 2000 onwards his annual publication record to a very impressive number and the international journals he is publishing are always the first category for the respective topics resulting in a broad attention by readers of the international scientific community.

Prof. Iguchi is an active member in several national and international scientific societies as well as in several editorial boards of the best acknowledged journals even being editor for “Journal of Applied Toxicology”.

However, beside the general excellent performance of Prof. Iguchi it has to be mentioned that he has demonstrated remarkable creativity to be always on the forefront of innovative developments in science. He has been one of the Japanese founders of endocrine disruptors research becoming also internationally very well respected in a very short period to be also world leading in that research field. The other remarkable innovation is his successful effort to establish toxicogenomics and especially creating the expression “ecotoxicogenomics” is associated with Prof. Iguchi.

Prof. Iguchi is also extremely active in participation and organization of national and international conferences including OECD workshops, which are having internationally important outreaches for human beings as well as ecosystems.

Due to his numerous national and international scientific activities providing new findings of the mechanisms of basic biology in vertebrates as well as in invertebrates Prof. Iguchi became the award of the Zoological Society in 2011.

In Parallel to Prof. Iguchi's scientific achievement he was also able to get extremely well third-part

funding and it is noteworthy that he even received funding by NIH, US, indicating his great international reputation.

In summary, Prof. Iguchi is one of the most important world leading scientists in the field of environmental sciences, which is based by his excellent concept to perform first scientific sound research in basic biology and then to combine new findings with application especially concerning endocrine disruptors and ecotoxicogenomics. Herewith Prof. Iguchi has been acknowledged as one of the scientific pacemakers for international research and validation of new testing methods. Based on the international available information and the data submitted by Prof. Iguchi himself it is obvious that he made during the last 10 years a great step further on his career on national as well as on international level. The overall evaluation of Prof. Iguchi concerning his research activity of that period can be rated only as outstanding and excellent concerning basic science but also of remarkable international significance in respect to environmental and health perspectives by application and transfer of scientific findings.

C 委員による評価

In looking at his accomplishments over the last 10 years, I find his productivity in research outstanding. For the period of 2002 2011, Dr. Iguchi has produced 163 peer-reviewed publications and 47 review articles. His peer-reviewed papers have been, for the most part, in very high quality journals with significant impact on the field of biology.

In addition to his overall productivity, Dr. Iguchi has pioneered several important, interrelated areas of research. He has been, and remains at, the leading edge of research on molecular mechanisms whereby environmental hormones alter critical periods of animal development. In the period for this evaluation Prof. Iguchi has been one of the top 3 laboratories in the world helping us understand the mechanisms whereby environmental agents change the fate of cells, tissues and organs. This work done primarily in animal models, but has great importance to human health. In fact, his work has been used to understand the impact of the drug, diethylstilbestrol (DES) given to over ten million women worldwide, has had on a human cohort that still experiences reproductive dysfunction and disease.

Another major contribution in mechanistic biology of this last decade has been the discovery and characterization of endocrine disrupting chemicals contributing to the current epidemic of obesity. Dr. Iguchi's work contributed to the concept of environmental “obesogens”, that is, chemicals giving rise to cellular changes leading to overall obesity. Both from the mechanistic standpoint as well the inclusion of new classes of compounds, such as organotin, this is highly significant.

Following his commitment to science in the public service, Iguchi has conducted research to develop techniques and concepts to help screen our environment for contaminants with unwanted biological activities. This is led him to establish molecular approaches using genomic techniques to screen environmental samples as well as instruct other investigators how best to use molecular techniques in environmental research. He has supplemented this approach by developing screening assays for trans-activation of genes known to be responsive to nuclear receptors and screening a variety of fish species to ascertain the relationship of mechanism and function with biological change. Coupled with his genomics approach these 2 important research areas have helped set the standard worldwide for screening of biologically active environmental agents.

Another major contribution from Iguchi's work this past decade has been the use of comparative biology and endocrinology to understand environmental impact in the development of organisms. Iguchi's lab is probably unique in the world for its capacity to do detailed, thorough and comprehensive studies of species ranging from American alligators through 5 species of fish to some of the most complete work on an organism as simple as *Daphnia magna*, a tiny crustacean. I remain impressed and indeed astounded at the breadth of approaches Prof. Iguchi has established in his laboratory.

Prof. Iguchi's standing in his field is reflected in the fact that in the 10 years under evaluation he has given 67 invited presentations at conferences around the world. I myself have invited Prof. Iguchi to an annual meeting on environment and hormones held here at Tulane University. Dr. Iguchi has also been asked to serve on numerous committees dealing with environmental endocrine disruptors, in particular, and environmental research, in general as further evidence of the respect he has garnered. Iguchi has also served as the editor of *Environmental Sciences* from 2005 to 2009 and currently is a sectional editor of the *Journal of Applied Toxicology*, a position he has filled since 2009.

Prof. Iguchi has developed very active international collaborations and indeed holds an Adjunct Professorship at the Medical University of South Carolina where he also is a full member of the Marine Biomedicine and Environmental Sciences faculty. His publications in the last decade list co-authors who are the leaders in the field of environmental endocrine disruption indeed from numerous countries in Asia Europe and United States. As an additional indication of his international standing and inclusion in important international research teams Prof. Iguchi was recently asked to join a research team consisting of universities from the southeastern United States as well as several government agencies to respond to the oil spill in the Gulf of Mexico and its potential adverse environmental effects of such marine species as the bottlenose dolphin and the green sea turtle.

In summary, Prof. Iguchi is an international leader in an important area of basic biology with significant environmental implications. In approaching environmental disruption of sexual development and reproduction, Prof. Iguchi has used the very best and most up-to-date approaches of basic biology. He has brought cutting-edge molecular biological research to a field of broad ecological significance. In my evaluation, Prof. Iguchi is the leading Japanese investigator in the field of environmental endocrine science and is one of the top 3 or 4 investigators in this field in the world. Prof. Iguchi's work has significance not only for environmental issues but has illuminated areas of fundamental biology.

D委員による評価

Prof. Iguchi is a leader in the fields of reproductive and developmental endocrinology. He has the rare ability to be highly successful in numerous fields, which as first glance, could appear to be a lack of focus. Rather, this diversity in research effort is at the very core of modern science; that is, the ability to participate in cross-disciplinary and interdisciplinary science. However, Prof. Iguchi does not just participate in such science but is a leader in the field and runs a laboratory group that is an example on how such work should be done.

The Iguchi's group is internationally recognized for their work examining the ability of various estrogenic drugs to cause developmental abnormalities of the reproductive system. They are

recognized for their work on the effects of DES, a powerful estrogenic drug, on the development of the reproductive system of the mouse. They have expanded this work over the last decade to establish many of the genetic pathways and mechanisms associated with abnormalities of the reproductive system. This has provided cues to similar disease states in humans. They have also established research in this area using non traditional model systems, such as fish, amphibians and alligators by collaborating with laboratories around the world that are also recognized for their research and leadership. However, it has been the Iguchi's group, and specifically Prof. Iguchi, that has helped lead these collaborations providing the molecular expertise that has generated great success and a series of important papers published in leading journals, such as PLoS Genetics, Nature Medicine, Oncogene, Endocrinology, Molecular Endocrinology, Development, etc. He has published an impressive set of 163 original papers and 47 review papers (many of them in first rank journals) in the past 10 years. Importantly, if one just focuses on the work done by Iguchi's group in the area of estrogen receptor evolution and characterization in vertebrates, one finds that the vast majority of the papers published in the world over the last 5 to 10 years on the topic come from his group and collaborators but importantly, the work was largely lead by Prof. Iguchi.

The influence Prof. Iguchi has had goes beyond examining a few drugs or environmental contaminants, as he has played an essential leading role in the development of the field of Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) Biology. Prof. Iguchi was a central figure in establishing research in this area in Japan in the 1990s, but he continues to be a leader in this field not just in Japan but worldwide. He is the leader of a major research effort in collaboration with scientists from the UK and the USA. His laboratory has explored and led the way in establishing various modern approaches to testing for the biological effects of a wide array of chemicals. Importantly, these approaches use the principles of modern endocrinology thus they are unique to the field of toxicology and provide an important new approach to testing the safety of chemicals for wildlife and humans. He is also an influential member of several panels of the OECD that are developing the next generation of tests examining the effects of various EDCs. Prof. Iguchi is more than just a "Japanese representative" on these committees, rather he is a well-known leader in the field and thus, a key scientific mentor for these teams.

In addition to research excellence and the ability to obtain support for such work, Prof. Iguchi also has a record of excellence in public service. He has done all the things we expect of a world-class professor with service to the institution and profession but he has gone significantly beyond the normal range of activities. Prof. Iguchi has had a significant impact by serving of various government agencies panels, serving on Ph.D. dissertation committees of students from various universities around the world, and coordination research efforts of international teams.

Prof. Iguchi is a world class research scientist but also a mentor and leader in the field of endocrinology and environmental health. His group is an essential component of several major collaborative efforts nationally and internationally, such as their collaboration with the laboratories of Profs. Louis Guillette (University of Florida/Medical University of South Carolina) and Charles Tyler (Exeter University). These three groups are considered the leaders in the world in examining wildlife species exposed to EDCs, and the Iguchi group is essential to that success.

In sum, Prof. Iguchi has established himself as one of the leaders in the fields of reproductive and developmental endocrinology, environmental health, and comparative endocrinology by his distinguished academic career in the past 10 years.

E 委員による評価

井口泰泉教授は、内分泌攪乱物質にかかわる研究領域の基礎を築き、優れた研究成果と指導力により、国内はもとより世界の学界をリードしてきた研究者の一人であり、我が国の誇る動物学、比較内分泌学分野での研究者でもある。基礎生物学研究所への着任以来、163 編の原著論文と 47 編の総説がある。井口教授は、総合研究大学院大学教授として、大学院学生を指導して学位を 10 名授与している。大学院教育のみならず、中・高等学校での教育活動を行い、一般向けの啓発教育も活発に携わっている。井口教授の研究対象と研究領域は広範にわたるが、どの研究プロジェクトにおいても先端的研究手技を用いて、重要な知見を明らかにしてきた。これまでの研究業績と、関係する学術分野への貢献により、2011 年に研究テーマ「内分泌かく乱化学物質の生物影響に関する研究」に対して、(社)日本動物学会から日本動物学会賞を受賞している。このことは井口教授の研究業績が極めて高く評価されていることの証左の一つである。

井口教授の研究は多岐にわたるが、1) マウスを中心とした性ステロイドホルモンの生殖器官系に及ぼす影響の解析、2) 無脊椎動物であるミジンコの性決定遺伝子の解析、3) 爬虫類、両生類、魚類、無脊椎動物に対する内分泌攪乱物質の影響の解析に大別することができる。

1) マウスを中心とした性ステロイドホルモンの生殖器官系に及ぼす影響の解析： 井口教授は、1970 年代後半より今日に至るまで一貫して、マウスを用いて発情ホルモンの大量曝露による生殖器官系の不可逆的な形成異常の発症機構を細胞レベル、分子レベルで解析を続けている。出生直後のマウスに発情ホルモンを投与すると、雌性生殖器官に形成異常や増殖異常が発生する。これは胎児期に人工発情ホルモン曝露をうけた女性が成人期になって、生殖腺付属器官等にガンや形成不全が起こる現象に対応するものであり、井口氏のマウスを用いた膨大な研究は他の追随を許さぬもので高く評価されてきた。井口氏は、マウスにおいて発情ホルモンがなくても、細胞増殖が持続する病態は、発情ホルモン受容体が恒常的なリン酸化により活性化され、そのために成長因子や成長因子受容体が誘導され、その結果発情ホルモン非存在状態で、細胞増殖・分化が促進されているという分子機構を解明した。これにより、長らく謎であった発情ホルモンによる女性生殖腺付属器官にみられる細胞増殖異常の発生機構が明らかとなった。上記の成果を得るまでの一連の研究による成果をもとに、井口氏は外因性の内分泌攪乱物質の生殖機能制御機構への重大な影響の可能性を指摘し、今日の内分泌攪乱物質研究の基盤確立に貢献してきたものである。井口教授の研究は、他の研究者の追随を許さないレベルを維持しており、学術的にも社会貢献の観点からも高く評価することを強調しておきたい。マウスなど哺乳類を用いて内分泌攪乱物質のアッセイ系を引き続き整備しているが、これはヒトの内分泌攪乱物質の影響を解析するための基礎的知見を提供するとともに、不妊症や内分泌疾患の治療・予防につながる可能性があるので継続して研究を発展していくことを期待する。

2) 無脊椎動物であるミジンコの性決定遺伝子の解析： 井口教授は、無脊椎動物に対する内分泌攪乱物質の影響を解析するために OECD における化学物質試験の指標動物におけるミジンコに注目してきた。ミジンコは通常は雌が雌を産む単為生殖であるが、幼若ホルモンや幼若ホルモン様物質投与に雄を産むこと発見し、さらに雄の産生や雄形質の発現に関与する性決定遺

伝子 *Dsx1* を発見した。これは、環境因子による性決定に関与する遺伝子を明らかにした初めての例であり、現象の発見のみならず性決定機構の分子レベルでの解明に大きく貢献した研究成果である。本分野の研究が、*Dsx1* の下流にある遺伝子群の解明と同時に、後述するワニなどの他の生物種における環境因子による性決定機構の解析に接続できる研究に発展することを期待する。

3) 爬虫類, 両生類, 魚類, 無脊椎動物に対する内分泌攪乱物質の影響の解析: 井口教授は、水棲動物全般に及ぼす内分泌攪乱物質の影響を重要視し、爬虫類のワニ, 両生類, メダカ, ローチ, コイ, カダヤシなどの魚類, 前述のミジンコ, 線虫, 巻き貝のイボニシに対する影響を解析してきた。特に、内分泌攪乱物質の標的となる発情ホルモン受容体遺伝子を様々な動物種から単離し、分子生物学的な解析を実施し、発情ホルモン受容体の機能解析を可能にしてきたことは高く評価する。これにより、発情ホルモン受容体シグナル系の進化を分子レベルで解析が可能となり、基礎動物学、比較内分泌学の分野への大きな貢献が期待できる。特に脊索動物の頭索類ナメクジウオの性ステロイドホルモン受容体遺伝子の単離成功は、発情ホルモン受容体を含む性ステロイドホルモン受容体の祖先遺伝子の探索研究の重要な一步であると考えられ。ワニは、環境因子である温度により性が決定される。井口教授は米国 MUSC の Guillelte 教授との共同研究によりアメリカアリゲーターの温度依存性の性決定に関わる遺伝子の探索をおこない、候補遺伝子を同定しつつある。本研究の基礎となる研究データは蓄積されているので、ワニにおける温度因子による性決定機構の分子レベルでの解明にいたることが期待される。

井口教授は、様々な生物に対する内分泌攪乱物質の影響を個体レベルから分子レベル（遺伝子レベル）までの総合的な解析に取り組んできた。内分泌攪乱物質の生物への影響を形態学的、細胞学的に解析し記載することは重要であるが、分子レベルで作用の発現機構を解析することが、内分泌攪乱物質のみならず広く環境化学物質の作用機序の解析に必須である。この観点から井口教授が分子レベルでの解析系を構築していく研究方針は重要であり、こういった研究方法論に基づいた研究により、ミジンコでの性決定遺伝子 *Dsx1* の発見などの基礎生物学的にも重要な成果が上げられてきた。内分泌攪乱物質に関する問題は、小数の生物種に限定される問題ではなく、且つ一地域に限られた問題でないで、井口教授が広範な生物種を研究対象とするとともに、国外の多数の研究者と共同研究を進めていることは極めて重要であり、この方針は継続されることを期待している。

様々な生物に対する内分泌攪乱物質の影響を定量的に解析し、客観的な指針を提示することはきわめて重要であると考えられる。前述のように環境化学物質のアッセイ系構築の努力と成果は評価すべきである。その一方、多様な現象の基盤となる基本原理を明らかにし、原著論文等で公表し、一般化できる学術知見として評価を得ることも重要である。現象の多様性に幻惑されずに、背景にある本質的な機構や原理を解明する基礎科学の立場を堅持して、紛れもない事実を取得して、それらを基に社会への大きな貢献を期待したい。

井口教授は、多数のシンポジウムを開催し、研究活動の推進や社会への広報活動にも極めて

尽力してきた。2001年から2005年までのトキシコゲノミクス国際フォーラムの開催に副会長としてたずさわり、また2004年にはOECDエコオキシコゲノミクスワークショップを開催するなど尽力し、日英共同研究、日米共同研究の二国間の共同研究において、水生動物をもちいた遺伝子発現レベルでの環境化学物質の効果のアッセイ系の構築をおこなってきている。このように国内外において学会活動ならびに社会貢献活動に尽力していることは極めて高く評価できる。2005年には、井口教授らによる文部科学省の特定研究の研究成果を基にして、「生体統御システムと内分泌攪乱」(井上達・井口泰泉編)(シュプリンガー・フェアラーク東京)を出版し、応用のみならず基礎科学としての内分泌攪乱研究の進展を報告している。内分泌攪乱物質の広範な作用機構を解説し、関連研究者をはじめ広範な分野の読者にとり有用な研究報告・解説書となり、本書の出版は重要な研究業績と位置づけることができる。

基礎生物学研究所長によるまとめ

井口教授は、岡崎統合バイオサイエンスセンターおよび基礎生物学研究所教授として分子環境生物学研究部門を主宰して、内分泌攪乱物質による生体機能への影響のメカニズムを解析する研究領域を展開してきた。生体への影響を定量的に調べるためのアッセイ系を構築し、生体細胞内での分子機構を解析するなど、多数の優れた学術論文を発表するとともに、活発な国際的共同研究をおこなって、世界的な研究リーダーとして活発な活動を続けている。最近では性ホルモンやホルモン類似物質によるマウス生殖器官の恒久的な変化の分子機構や、ミジンコ・ワニなどの性分化の機構、ホルモン受容体の分子進化研究など研究の幅を広げている。さらに、基礎生物学研究所の形質転換生物研究施設長やモデル生物研究センター長として所内外の研究者の研究基盤の整備に尽力し、2011年から運営会議議長および安全・知財等を担当する研究主幹として研究所の運営にも関わっている。今後も引き続き国際的リーダーとしての活躍と基礎生物学研究所運営への助力を期待する。

Summary by the Director-General of NIBB

Prof. Iguchi is head of the Division of Molecular Environmental Endocrinology at the Okazaki Institute for Integrative Bioscience and the National Institute for Basic Biology, advancing research in the analysis of the mechanisms through which endocrine disrupting chemicals affect an organism's function. He has continued to actively perform as a global research leader by developing an assay system for quantitatively analyzing the effects of endocrine disruptors and showing their intracellular molecular mechanics, by presenting a great number of excellent papers, and being active in joint international research projects. Recently, he has been expanding his research into subjects such as the molecular mechanisms involved in permanent changes in sex organs in mice caused by hormones and hormone analogues, the mechanics of sex differentiation in *Daphnia* and crocodiles, and the molecular evolution of hormone receptors. In addition, as head of the Center for Transgenic Animals and Plants and the Model Animal Research Facility, he devoted himself to providing fundamental resources for researchers both inside and outside of NIBB, and from 2011 he has been participating in the management of the institute as head of the Advisory Committee for Programming and Management, as well as the Managing Director in charge of Safety and Intellectual Property. I continue to expect great things of Prof. Iguchi, both as a global research leader, and as a dedicated member of NIBB's management.

I. Curriculum Vitae of Taisen IGUCHI

Name: IGUCHI, Taisen

Date of Birth: [REDACTED]

Office Address

Okazaki Institute for Integrative Bioscience
National Institute for Basic Biology
National Institutes of Natural Sciences
5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki 444-8787, Japan
Phone: +81-564-59-5235
Fax: +81-564-59-5236
e-mail: taisen@nibb.ac.jp

Research Areas

Endocrinology, Comparative Endocrinology, Receptor Biology, Reproductive Biology, Environmental Science, Reproductive Toxicology, Endocrine Disruption

Academic Qualifications

Okayama University, Faculty of Science	1974 BSc.
Okayama University, Graduate School of Science	1976 MSc.
University of Tokyo, Faculty of Science	1981 Ph.D.

Professional Experiences

1978-1979: Researcher, Department of Cell Biology, Shigei Medical Institute, Okayama
1979-1987: Assistant Professor, Department of Biology, Yokohama City University
1981-1983: Postdoctoral fellow, Cancer Research Laboratory and Department of Zoology, University of California at Berkeley, USA
1987-1991: Associate Professor, Yokohama City University
1989: Visiting Endocrinologist, University of California at Berkeley, USA
1992-2000: Professor, Biology and Graduate School of Integrated Science, Yokohama City University
1994: Visiting Professor, University of California at Berkeley, USA
2000-present: Professor, Okazaki Institute for Integrative Bioscience, National Institute for Basic Biology
2006-2011: Adjunct Professor, School of Life Science, University of Florida, USA
2011-present: Adjunct Professor, Medical University of South Carolina and Hollings Marine Laboratory, USA

Graduate (Ph.D) Students Supervision: (2000-2011)

Hiroshi Urushitani (Postdoctoral fellow, National Institute for Environmental Studies)

Satomi Kohno (Assistant Professor, Medical University of South Carolina and Hollings Marine Laboratory)

Akinobu Okada (Pharmaceutical Company)

Shinichi Miyagawa (Assistant Professor, Okazaki Institute for Integrative Bioscience)

Mika Kobayashi (Postdoctoral fellow, Konan University)

Atsuko Suzuki (Researcher, Food Company)

Masaru Sato (The Graduate University for Advanced Studies, Sokendai, DC3)

Kenji Toyota (The Graduate University for Advanced Studies, Sokendai, DC2)

Rhyohei Yatsu (The Graduate University for Advanced Studies, Sokendai, DC2)

Eri Sumiya (The Graduate University for Advanced Studies, Sokendai, DC2)

Award

Zoological Society Award (September 22, 2011)

Professional Societies

Japan:

Endocrine Society

Zoological Society

Comparative Endocrinology

Developmental Biology

Environmental Toxicology

Toxicology

Endocrine Disruptor Research; vice president from 1998 to present

Toxicogenomics International Forum; vice president from 2001 to 2005

USA:

Endocrine Society

Society for Biology of Reproduction

Integrative Biology

American Zoologist

Editor of Environmental Sciences, 2005-2009

Editor of Journal of Applied Toxicology, 2009-present

Editorial Board of Trace Element

Editorial Board of Ecotoxicology and Environmental Safety

Editorial Board of Biology of Reproduction

Editorial Board of Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology

II. DESCRIPTION OF OTHER ACADEMIC ACTIVITIES (Education, Service to academic communities, etc.)

1. Academic Activities

Voluntarily, I am giving lectures to junior high school/high school students (Yokohama Futaba Gakuen) for environmental changes affect the physiology, sex, reproduction etc. in various animal species, as a part of Environmental Education. Since the year 2000 until present, I am doing this 5-6 times a year on Saturdays.

I was involved in the establishment of the Japan Society of Endocrine Disruptors Research in 1998 and since then I am serving as a vice president of the society which has over 1000 members. I also have negotiated with the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology to establish a new research area of Endocrine Disrupting Chemicals in the Grant-in-Aid for Scientific Research. The topic of “Environmental Risk of Endocrine Disruptors” was set as a priority area between 2000 and 2004 and over 200 scientists joined this priority research.

With Dr. Tohru Inoue (National Institute of Health Sciences), we established a Toxicogenomics International Forum between 2001 and 2005 in order to accelerate the use of “Omic technologies” such as transcriptomics, proteomics, metabolomics, in the field of toxicology. I served as a vice president for this forum. We organized annual meetings including one in Okazaki. I also have been invited several international meetings to discuss the development of toxicogenomics/ecotoxicogenomics and a relatively new issue on pharmaceuticals in the environment. These meetings include: SETAC Pellston meeting (Pensacola, Florida, USA in 2002), Toxicogenomics meeting (Okazaki, Japan in 2003), SETAC Pellston meeting (Portland, Oregon, USA, in 2004), OECD Ecotoxicogenomics workshop (Kyoto, Japan in 2004) which I have organized, SETAC Pellston meeting, (Pellston, Michigan, USA in 2005), UK NERC International Opportunities Workshop on Fish Ecotoxicogenomics (Portugal in 2007 and Vancouver , Canada in 2008).

I am leading as a chair of the United Kingdom-Japan Research Cooperation on Endocrine Disrupting Chemicals from 2003 to present, and also leading as a chair of the United States Environmental Protection Agency-Japanese Ministry of the Environment Bilateral Meeting from 2005 to present for establishment of testing methods mainly aquatic animal species.

2. Organization of Symposia

2001, March 3-5: “NIBB Conference, Frontiers of Endocrine Disruptor Research” in Okazaki

2003, October 6-7: “Ecotoxicogenomics” in Okazaki

2004, March 17-19: “Genes and Environment” in Okazaki

2004, October 13-15: “OECD/IPCS Workshop on Toxicogenomics” in Kyoto

2009, June 22-26: “International Conference on Comparative Endocrinology, Symposium 4”: in Hong Kong

2010, March 2-3: “Howard Bern Symposium: Recent Advances in Comparative Endocrinology” in University of California at Berkeley, Berkeley, USA

2010, July 11-16: International Society of Amphibian and Reptilian Endocrinology (ISAREN 2011) and The Inaugural Meeting of the North America Society for Comparative Endocrinology (NASCE 2011), Symposium 7: Sex determination and differentiation, in University of Michigan, Ann Arbor, USA

3. Grant Awards

Core Research Evolutional Science and Technology (1999-2004) ¥450,000,000

Priority Area Environmental Endocrine Disruptors and Risk Assessment (2000-2004) ¥60,000,000

UK-Japan Cooperative Research (2000-present): ¥70,000,000

Ministry of Health Labor and Welfare (2000-present): ¥27,000,000

National Institutes of Health – Child Development (2005-2007) Hypospadias: Interactions of sex steroids and Fgfr2. (PI – M. Cohn; co-PIs - L.J. Guillette and T. Iguchi): \$250,000

National Institutes of Health – Environmental Health Sciences (2006-2008). Inhibins and Environmental Estrogens in Ovarian Disease. (PI: L.J. Guillette; co-PI- T. Iguchi): \$275,000

Ministry of the Environment (2006-2008) ¥ 120,000,000

Grants-in-Aid for Scientific Research (2004-present): ¥40,000,000

Ministry of the Environment (2000-present) ¥100,000,000

Chemical Industry (2007-present) ¥13,500,000

National Institute for Basic Biology (2011) ¥ 10,000,000

4. Professional Activities

Editor-in-Chief: Environmental Sciences (2005-2009)

Editor-in-Chief of Asia-Oceania section: Journal of Applied Toxicology (2009-present)

Editorial board: Ecotoxicology and Environmental Safety (2004-present), Trace Element (2005-present), Biology of Reproduction (2009-present), Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology (2010-present)

Vice president of the Japan Society of Endocrine Disrupters Research (1998-present)

Journal Review: Aquatic Toxicology, BBA, Biology of Reproduction, BioScience, BMC Genomics, Cell and Tissue Research, Cells Tissues and Organs, Chemosphere, Development Growth and Differentiation, Ecotoxicology and Environmental Safety, Endocrine, Endocrine Journal, Endocrinology, Environmental Health Perspective, Environmental Sciences, Environmental Science and Technology, Environmental Toxicology and Chemistry, European Journal of Histochemistry, Experimental Biology and Medicine, General and Comparative Endocrinology, Genome Biology, Human Reproduction, Journal of Applied Toxicology, Journal of Biomaterials Science, Journal of Comparative Biochemistry and Physiology, Journal of Molecular Endocrinology, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Molecular and Cellular Endocrinology, Molecular Biology and Reproduction,

Molecular Biology Reports, Pesticide, Biochemistry and Physiology, PLoS Genetics, PLoS One, Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, Reproductive Toxicology, Toxicological Science, Toxicology, Toxicology Letters, Zoological Science, BMC Molecular Biology

5. Teaching Experience

Tokyo Science and Technology (2000-present)
Yokohama City University (2000-2002, 2009, 2010)
Shimane University (2005, 2007)
Okayama University (2005)
University of Tokyo (2003, 2005)
Kyong Hee University, South Korea (2005, 2007, 2009)
University of Florida (2004-present)
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences (2010-present)
Medical University of South Carolina and Hollings Marine Laboratory (2011- present)

6. Other Activities

Adjunct Professor of University of Florida (2004-present)
Adjunct Professor of Medical University of South Carolina and Hollings Marine Laboratory, MUSC College of Graduate Studies. Full member of the Marine Biomedicine and Environmental Sciences Center Faculty (2011-present)
Teaching at Yokohama Futaba Gakuen Junior High School/High School from 2000-present
Grant reviews: USA (National Science Foundation, NIH), New Zealand, Poland, UK (National Environmental Research Council), South Africa, South Korea, Germany, France, Canada, Austria, Switzerland

7. Committee Member

Present:

International Organizations: Continuing: Organization of Economical Cooperation and Development (OECD), Validation and Management Group (VMG) ecotoxicology, VMGnon-animal, EDTA, WNT, World Health Organization and UNEP

Domestic: Ministry of the Environment, Ministry of Health, Labour and Welfare, Ministry of Economy, Trade and Industry, Cabinet Office of Food Safety Commission,

Past:

Chair of Environmental Chemical Pollution Committee in Kanagawa Prefecture

Kitakyusyu City, Aichi Prefecture, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Ministry of Land, Infrastructure and Transport

Ph.D. Committee in School of Life Science, University of Florida

Ph.D. Committee in Psychology, Neuroscience and Behavior, McMaster University, Canada

Ph.D. Committee in Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

III. SYMPOSIUM PRESENTATIONS/INVITED SEMINARS

1. Iguchi, T.: Developmental effects of estrogenic agents on mice, fish and frogs. Joint Meeting of the VIth International Conference on Hormones, Brain and Behavior & The Society for Behavioral Neuroendocrinology, Madrid, Spain, August 8, 2000.
2. Iguchi, T.: Endocrine disruptor issue: developmental effects of estrogenic agents in animals. Annual Symposium of the Korean Society of Endocrinology, November 24, 2000.
3. Iguchi, T.: Gordon Research Conference, Mass., USA, July, 2002.
4. Iguchi, T.: OECD Workshop on Fish Histopathology, (Netherlands), September, 2002.
5. Iguchi, T.: Environmental endocrine disruptor issues in Japan. Chemicals in the Environment: Hazards for Human Development, University of California at Irvine, USA, December 2, 2000.
6. Iguchi, T.: Medaka: current studies in Japan. Colloquium on the Use of Japanese Medaka Fish in Risk Assessment Process. Mid-Continent Ecology Division, Duluth, MN, USA, July 30-August 1, 2002.
7. Iguchi, T.: Endocrine disruptor issues in Japan. The 2nd POPs Conference, Taiwan University, Taiwan, December 6, 2002.
8. Iguchi, T.: Current strategies against environmental endocrine disruptors by the Ministry of Environment, Government of Japan. Water Research Conservation: EDC and Toxins, Stellenbosch University, Republic of South Africa, May 5, 2003.
9. Iguchi, T.: Recent works using molecular techniques – from daphnia to mouse-. Water Research Conservation: EDC and Toxins, Stellenbosch University, Republic of South Africa, May 6, 2003.
10. Iguchi, T.: Changes in my life and research after Wingspread meeting. Wingspread II, Western State College of Colorado, USA, July 18, 2003.
11. Iguchi, T.: Research evolution from irreversible changes by early estrogen treatment to developmental disorders exposed to environmental endocrine disruptors. e. hormone Symposium. Tulane University, New Orleans, USA, October, 2003.
12. Iguchi, T.: Cloning of genes from American alligators and roach. University of Pretoria, Pretoria, Republic of South Africa, March 2004.
13. Iguchi, T.: Situation in Japan. Environmental Endocrine Issue with Review Pesticides: Policy and Procedure, AGCHEM Forum, London, U.K., June 17-19, 2003.
14. Iguchi, T.: Science for assessing the impacts of human pharmaceuticals on aquatic ecosystems. SETAC Pellston Workshop. Salt Lake City, USA, July, 2003.
15. Iguchi, T.: Endocrine disruptor issues in Japan and OECD: current strategies and our own research from *Daphnia* to mouse. Endocrine Disrupting Chemicals (EDC) Symposium in Conjunction with the 19th Scientific Meeting Malaysian Society of Pharmacology and Physiology. University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia, May 17-18, 2004.
16. Iguchi, T.: Evaluation of endocrine disruptors based on gene expression using a DNA microarray. Gordon Research Conference: Environmental Endocrine Disruptors, Colby-Sawyer College, New London, USA, June 6-11, 2004.
17. Iguchi, T.: Endocrine disruption studies in Japan – a focus on molecular advances. CREDO Ecological Relevance of Chemically-Induced Endocrine Disruption in Wildlife. University of Exeter, Exeter, U.K., July 5-7, 2004.
18. Iguchi, T.: SETAC Pellston Workshop: Emerging Molecular and Computational Approaches for Cross-Species Extrapolations, Portland, Oregon, USA, July 18-22, 2004.

19. Iguchi, T.: Commonalities and differences between ecotoxicogenomics and mammalian toxicogenomics. OECD/IPCS Workshop on Toxicogenomics, Kyoto, Japan, October 13-15, 2004.
20. Iguchi, T.: Estrogens and development in laboratory animals. e. hormone Symposium, Tulane University, New Orleans, USA, October 27-30, 2004.
21. Iguchi, T.: Application of ecotoxicogenomics for studying endocrine disruption in vertebrates and invertebrates. Taiwan National University, Taipei, Taiwan, November 12, 2004.
22. Iguchi, T.: Focused array for evaluation of estrogenic effect of chemicals on mice. 9th ICEM Satellite Meeting on Toxicogenomics, Kauai, Hawaii, USA, August-September, 2005.
23. Iguchi, T.: Current progress of research on endocrine disrupting chemicals - Possible mechanism of chemicals on developing animals. IWA International Conference, Tsukuba, Japan, July, 2005.
24. Iguchi, T.: Recent progress of endocrine disrupting chemical issues in Japan. JST China-Japan Collaborative Work, Tokyo, Japan, May, 2005.
25. Iguchi, T.: Recent progress of endocrine disrupting chemical issues in Japan and application of ecotoxicogenomics for studying endocrine disruption in vertebrates and invertebrates. Nanjing Medical University, Nanjing, People's Republic of China, October, 2005.
26. Iguchi, T.: Persistent gene expression in mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. Nanjing Medical University. Nanjing, People's Republic of China, October, 2005.
27. Iguchi, T.: Recent progress of endocrine disruptor research: application of transcriptomics. International Symposium on Trace Environmental Pollutants. Kumamoto University, Kumamoto, Japan. December 9, 2005.
28. Iguchi, T.: Molecular approaches to understanding estrogenic contaminants and the reproductive system. Universidad Nacional Autonoma de Mexico, Facultad de Ciencias, Mexico City, Mexico. March 13, 2006.
29. Iguchi, T.: Molecular approaches to understanding estrogenic contaminants and the reproductive system. Universidad Juarez Autonoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, Mexico, March 15, 2006.
30. Iguchi, T.: Current progress of endocrine disruptor research in Japan. Gordon Research Conference 2006: Environmental Endocrine Disruptors, Il Ciocco, Italy, June 4-9, 2006.
31. Iguchi, T.: Temperature-dependent sex determination in alligators. University of Florida, Gainesville, Florida, USA. July 26, 2006.
32. Iguchi, T.: Application of toxicogenomics for studying endocrine disruption and basic biology in vertebrates and invertebrates. 23rd Congress of European Comparative Endocrinologist, Manchester, U.K., September 1, 2006.
33. Iguchi, T.: Application of toxicogenomics for studying endocrine disruption and basic biology in vertebrates and invertebrates. IGB, Leibniz-Institute, Inland Fisheries Research Institute, Berlin, Germany, September 4, 2006.
34. Iguchi, T.: Recent progress of endocrine disrupting chemical issues in Japan and application of ecotoxicogenomics for studying endocrine disruption in vertebrates and invertebrates. Kyung Hee University, Korea, September 21, 2006.
35. Iguchi, T.: Application of toxicogenomics for studying endocrine disruption. Korea Genome Organization (KOGO), Annual Meeting, Seoul, Korea, September 22, 2006.
36. Iguchi, T.: Developmental effects of sex hormones on fish. Ecophysiology in Marine Organisms. Center for Marine Bioscience and Biotechnology, National Taiwan Ocean

- University, Keelung, Taiwan, October 13-14, 2006.
37. Iguchi, T.: Application of microarray for identification of estrogen response element, estrogen responsive genes and unpredictable effects through nuclear receptors. Korean Society of Toxicogenomics & Toxicoproteomics, Incheon, Korea, November 6, 2006.
 38. Iguchi, T.: Recent studies using *Xenopus laevis* and American alligators – Adipogenesis in *Xenopus laevis* induced by organotin compounds and temperature-dependent sex determination of alligators. International Symposium on Amphibian and Reptile Endocrinology and Neurobiology. Berkeley, California, USA, March 26-28, 2007.
 39. Iguchi, T.: What are the data on environmental contaminants disrupting reproductive function? Examples of mosquitofish, roach and medaka. International Federation of Fertility and Sterility, Durban, South Africa, April 29-May 3, 2007.
 40. Iguchi, T.: Developmental effects of chemicals: TBT-induced adipogenesis and DES-induced persistent vaginal changes in mice. 4th Copenhagen Workshop on Endocrine Disrupters. University Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, May 28-31, 2007.
 41. Iguchi, T.: Toxicogenomics, risk assessment and *Daphnia magna*. Daphnia Genomics Consortium 2007, Indiana University, Indiana, USA, June 7-9, 2007.
 42. Iguchi, T.: *Daphnia magna*: ecotoxicogenomics, basic biology and risk assessment. ICT, Le Palais des Congres de Montreal, Canada, July 15-19, 2007.
 43. Iguchi, T.: Estrogen receptor α mediates estrogen action in induction of anovulation and persistent vaginal changes induced by perinatal exposure to estrogens and estrogenic chemicals in mice. Future Research on Endocrine Disruption: Translation of Basic and Animal Research to Understand Human Disease, Durham, North Carolina, USA, August 27-29, 2007.
 44. Iguchi, T.: New concepts in environmental endocrine signaling. e. hormone Symposium, Tulane University, New Orleans, USA, April, 2008.
 45. Iguchi, T.: Activities in OECD and Japan. NERC International Workshop on Fish Toxicogenomics: Moving into Monitoring and Regulation. Vancouver, Canada, April, 2008.
 46. Iguchi, T.: Sex determination mechanisms of fish food, *Daphnia magna*. Sex Determination and Gametogenesis in Fish: Current Status and Future Directions, Honolulu, USA, May, 2008.
 47. Iguchi, T. and Tooi O.: Achievements of UK-Japan collaboration. DEFRA meeting: Endocrine Disruption in Aquatic Environments: Lessons for Taking the Science Forward in Support of Chemical Management. UK, May, 2008.
 48. Iguchi, T.: Current situation of endocrine disruptor issue in Japan. Gordon Research Conference on Environmental Endocrine Disruptors, Waterville, USA, June, 2008.
 49. Iguchi, T.: Novel field of ecotoxicogenomics in the study of endocrine disruption in non-mammalian models. The Endocrine Society 90th Annual Meeting, San Francisco, USA, June, 2008.
 50. Iguchi, T.: Ecotoxicogenomics and transactivation assays as tools for studying endocrine active chemicals in aquatic animals. Korean Society of Toxicogenomics, Incheon, Korea, November, 2008.
 51. Guillette, L.J.Jr., Moore, B.C. and Iguchi, T.: Endocrine disrupting contaminants and the developing ovary: altered activin/inhibin and steroid signaling leads to modified folliculogenesis. 5th Copenhagen Workshop on Endocrine Disrupters, Ubiquitous Endocrine Disrupters and Possible Human Health Effects. Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, May 20-22, 2009.
 52. Iguchi, T.: Current status of the endocrine disruptor research in Japan and OECD including my

- own laboratory. International Symposium of Environmental Emerging Compound Measurement Technology and Management, National Pingtung University of Science and Technology, Pingtung, Taiwan, May 26, 2009.
53. Iguchi, T. and Tatarazako, N.: Current research progress in Japan. OECD Validation and Management Group Ecotoxicity, Invertebrate, OECD, Paris, France, June 8-9, 2009.
 54. Iguchi, T., Kato, Y., Watanabe, H., Oda, S. and Tatarazako, N.: Modulation of sex determination by juvenile hormones and their analogs in *Daphnia magna*. International Conference on Comparative Endocrinology, Symposium 4: Environmental Toxicology and Endocrine Disruption. Organized by Van der Kraak, G. and Iguchi, T., Hong Kong, June 22-26, 2009.
 55. Iguchi, T.: Guidance on identifying endocrine disrupting effects. Organized by ECETOC, Barcelona, Spain, June 29-30, 2009.
 56. Iguchi, T. and Yamazaki, K.: Activities on testing and assessment of ED in Ministry of the Environment, Japan. OECD Workshop on Endocrine Disruption Testing and Assessment, Copenhagen, Denmark, September 22-24, 2009.
 57. Iguchi, T.: Endocrine disruption across multiple animal species – common mechanism? e. hormone Symposium, Tulane University, New Orleans, USA, October 20-24, 2009.
 58. Iguchi, T., Koide-Yoshida, S., Watanabe, H., Igarashi, K., Kanno, J. and Miyagawa, S.: Genomic and epigenetic approaches for analysis of developmental effect of neonatal estrogen on mouse vagina. Horiba Symposium, University of Tokyo, Tokyo, October, 20-24, 2009.
 59. Iguchi, T.: Comparison of two-generation test with full life cycle test using medaka. USEPA, Washington DC, USA, November 16, 2009.
 60. Iguchi, T.: Analysis of the comparative sensitivities of fish to environmental estrogens – *in vitro* assays. OECD VMGnon-animal Meeting, Washington DC, USA, November 16-19, 2009.
 61. Iguchi, T.: Sex determination mechanisms of water flea, *Daphnia magna*. Howard Bern Symposium: Recent Advances in Comparative Endocrinology, University of California at Berkeley, California, USA, March 2-3, 2010.
 62. Iguchi, T.: Endocrine disruption in invertebrates: sex determination of *Daphnia magna*. 11th e. hormone Symposium, Tulane University, New Orleans, USA, October 19-23, 2010.
 63. Iguchi, T.: Current status of the endocrine disruptor research in Japan and OECD. 2010 Symposium What's in Our Water? CSIRO Discovery Centre, Black Mountain, Canberra, Australia, November 10-11, 2010.
 64. Iguchi, T.: Endocrine disruption in invertebrates: Sex determination of *Daphnia magna*. 6th Copenhagen Workshop on Endocrine Disruptors, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, April 26-29, 2011.
 65. Iguchi, T. and Kawashima, Y.: Endocrine disruptors issues in Japan. 2nd International Conference on Endocrine Disruptors, Holiday Inn Frankfurt Airport, Frankfurt, Germany, June 7-8, 2011.
 66. Iguchi, T.: Estrogens and sex determination: Cross-species investigations with alligators, medaka, and *Daphnia*. Mid-Continent Ecology Division, Duluth, MN, USA, September 13-15, 2011.
 67. Iguchi, T.: Harmonizing and optimizing fish testing methods: the OECD framework project. National BioResource Project-Medaka-The 1st Strategic Meeting for Medaka Research. Okazaki, Japan, November 23-24, 2011.

IV. RESEARCH ACTIVITIES OF TAISEN IGUCHI FOR 2000-2011

On February 1, 2000, I moved to the National Institute for Basic Biology (NIBB) and Okazaki Institute for Integrative Bioscience. Since then, I have focused my research efforts on topics related to 1) estrogen signaling and the deleterious effects of estrogenic chemical contaminants during embryonic development using mice, fish, amphibians and reptiles, 2) the evolution of estrogen receptors, 3) the mechanisms of environmental sex determination in alligators and water flea, and also participated in 4) the establishment of screening and testing methods using fish, amphibians and invertebrates for the detection of endocrine disrupting activities using fish, amphibians and invertebrates for the Organization of Economical Cooperation and Development (OECD) and Ministry of the Environment (MOE), Japan.

1. Background of Research

In Japan, the issue of environmental endocrine-disrupting chemicals (EDCs) emerged as a major environmental and public health concern in 1997. EDCs can interact with steroid, arylhydrocarbon, retinoid and other nuclear receptors and consequently affecting gene expression. Therefore, receptor-based functional studies were needed to understand the potential adverse effects of EDCs on human and wildlife populations. In 2000, our group joined the program in Environmental Biology at NIBB. Since then, I have worked primarily on the basic biology of a wide array of species and used these data to establish testing methods for aquatic animals including *Daphnia magna*, and various model fish and amphibian species which are used for the detection of effects following exposure to EDCs. I have provided expert scientific assistance to committees of various Ministries including MOE, Ministry of Health Labour and Welfare, Ministry of Economy, Trade and Industry, Ministry of Agriculture and the Cabinet of Food Safety in Japan, OECD, World Health Organization (WHO), International Programme on Chemical Safety (IPCS), United Nations Environment Programme (UNEP) and the United States Environmental Protection Agency (US EPA). Since 2003, I have served, with an English colleague, as the chair of the United Kingdom-Japan Research Cooperation agreement and since 2005, the USA-Japan Bilateral Meetings.

Environmental factors, including synthetic chemicals found in the environment, have the capacity to disrupt sex determination, sex differentiation, maturation of the reproductive system and reproductive cyclicity in wildlife. These chemicals can bind to steroid hormone receptors and/or nuclear receptors, as mentioned above, and evoke hormonal/anti-hormonal effects and unpredictable health outcomes. Thus, my current studies examine 1) molecular mechanisms of environmental estrogens and sex hormones and their effects during critical developmental windows, such as persistent proliferation of the mouse vaginal epithelium, 2) microarray analysis of estrogen responsive genes including the analysis of differential responses in the vagina, uterus and mammary tissue of estrogen-exposed mice, 3) investigating unexpected effects of organotin compounds, such as alterations in lipid metabolism and obesity, 4) temperature-dependent sex determination using American alligators, as a model to discover new genes involved in gonadal

differentiation, 5) population effects and species differences in response to estrogenic chemicals in fish species, 6) evolution of estrogen receptors (ERs) and androgen receptors (ARs), and the formation of a 'gene zoo' (collection of gene information from various important sentinel animal species), and 7) environmental sex differentiation of *Daphnids* by juvenile hormones. I believe these approaches will help with an understanding of the basic biology of several important animal species as well as provide an understanding of interspecies variation. Further, this work has allowed the development of model systems that can be used to predict EDCs and endogenous hormone response differences.

2. Research Activities

1) Molecular mechanisms of environmental estrogens and sex hormones and their effects during critical developmental windows

The emerging paradigm of the “*Embryonic/Fetal Origins of Adult Diseases*”, provides a powerful new framework for considering the effects of EDCs on human and animal health. In 1971, prenatal exposure to a synthetic estrogen, diethylstilbestrol (DES), was found to result in various abnormalities of the reproductive tracts in women, and this syndrome was called the DES syndrome. Similar abnormalities had been reported before this in mice and seen then extensive work, including many papers from my group examining responses in mice, have demonstrated exposure perinatally to estrogens induces persistent proliferation of vaginal epithelial cells. Reduction of apoptosis was found in the vaginal epithelium of mice exposed neonatally to DES. Also, persistent phosphorylation of erbB2 and estrogen receptor α (ER α), sustained expression of EGF-like growth factors and phosphorylation of JNK1, IGF-I receptor and Akt were observed in the persistently changed vagina. Recently, we have shown persistent expression of *Wnt4*, *notch1*, *notch 3* and other genes in the neonatally DES-exposed mouse vagina. Currently, we are analyzing the methylation status of genes exhibiting altered expression. The importance of ER α , but not ER β , in the induction of persistent changes in the vagina of mice, has been demonstrated, by my group, using ER α specific agonists and ER β specific agonists. Only neonatal treatment with an ER α agonist induced persistent vaginal changes. Neonatal androgen exposure also induced similar persistent vaginal changes in mice.

In 1986, I found polyovular follicles (POF) in ovaries of mice exposed neonatally to DES. These are follicles containing more than two oocytes. A similar phenomenon was reported in American alligators exposed to estrogenic contaminants through yolk contaminants deposited by the mother. This work was done by my collaborator Prof. Louis Guillette, Medical University of South Carolina. Work has been performed showing the importance of ER β in the induction of POF in mice using ER β knockout mice and ER β specific agonists. We continue to work on this issue and have collaborated with Prof. Guillette's laboratory to determine the universality of this pathology in vertebrates.

2) Microarray analysis of estrogen responsive genes

To understand the mechanisms through which estrogenic chemicals act on mouse

reproductive organs, data documenting the temporal and spatial expression patterns of estrogen-responsive genes are essential. A large number of genes, ca. 600 genes, that are affected by estrogen treatment, have been identified in tissues of wild-type mice using a microarray approach. For most of the identified genes, expression was induced by 17 β -estradiol (E₂) in a dose-dependent manner. Subsequently, several environmental (xeno)estrogens were tested and characteristic gene expression patterns were observed for each compound tested; these patterns were distinct from that obtained following E₂ exposure. We further found that xenoestrogenic chemicals and dioxin have distinct effects on the liver as well. These data have been used by us, and others, to begin exploring tissue-specific effects which should be considered when elucidating the effects of various EDCs. A microarray approach also has been successfully applied to analyze the effects of estrogenic chemicals on the development of *X. laevis* tadpoles.

Based on these studies, we established a “transient” Society of Toxicogenomics and Ecotoxicogenomics (2000-2005) to encourage scientists to use transcriptomics (microarrays) and proteomics for toxicological research and for the mechanistic understanding of chemical effects and toxicities.

3) Discovering an obesogen: the unexpected effects of organotin compounds

The ubiquitous environmental contaminant, tributyltin chloride (TBT) is well known to induce the development of male sexual characteristics (imposex) in gastropods. We found that TBT and its congeners induce the differentiation of adipocytes *in vitro* and increase the adipose mass *in vivo* in vertebrates, such as *X. laevis* and mouse. TBT is a nanomolar affinity ligand for the retinoid X receptor (RXR) in the rock shell and for both the RXR α and the peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) in *X. laevis*, mouse and human. TBT promotes adipogenesis in the murine 3T3-L1 cell model and perturbs key regulators of adipogenesis and lipogenic pathways *in vivo*, primarily through activation of RXR α and PPAR γ . Moreover, *in utero* exposure of mice to TBT leads to strikingly elevated lipid accumulation in adipose depots, the liver and the testes of neonate mice and results in increased adipose mass in adults. In *X. laevis*, ectopic adipocytes form in and around gonadal tissues following exposure to organotin compounds or ligands of RXR α or PPAR γ such as LG268 and troglitazone. TBT represents the first example of an EDC that promotes adverse effects from gastropods to mammals. Prenatal (TBT) and early postnatal exposures (estrogens) represent powerful examples of EDCs that permanently alter developmental programming. Our work was the first demonstration showing that certain chemicals could induce adipogenesis both *in vitro* and *in vivo*, and these chemicals have been termed “Obesogens”.

Recently, we found that certain RXR agonists and a RXR antagonist can activate and inactivate snail RXR in the transactivation assay, respectively. In order to understand the mechanism of organotin compounds in the induction of imposex in mollusks, therefore, RXR agonists and antagonists have been applied to snails.

4) Temperature-dependent sex determination of American alligators

The American alligator (*Alligator mississippiensis*) exhibits temperature-dependent sex determination. Further, the testis appears to be the default gonad type whereas the ovary is induced,

either by incubation at a certain temperature or experimentally by exposure to exogenous estrogens. Use of this model allow us to identify new genes involved in the differentiation of the ovary and testis. These data could transform our understanding of the formation of the gonad, as the genetic pathways leading to gonadal development are still poorly understood in almost all vertebrates. In collaboration with our colleagues, we have cloned and characterized ER α , ER β , progesterone receptor (PR), AR, heat shock-related proteins (HSPs), aromatase and anti-Müllerian hormone (AMH) as well as quantified their gene expression patterns in gonadal tissue during the period of sex determination for the first time. Steroid receptors and most of the HSPs studied exhibited no significant change in expression in gonadal tissue obtained from animals incubated at either male- (33.5 °C) or female- (30 °C) producing temperatures. However, several HSPs showed a suggestive pattern in the gonadal or adrenal whereas aromatase and AMH showed dramatic increases in expression in gonads of animals incubated at the female-producing temperature and the male-producing temperature, respectively. We cloned several temperature sensing genes, transient receptor potentials (TRPs), from alligators and one of the TRPs, TRPV4, could sense temperatures around 30-34 °C. Our research group is currently investigating the interaction of TRPs and sex differentiation genes in alligator embryos in collaboration with Prof. Guillette's group at MUSC. We also have found that ER α plays an essential role in sex determination as exposure of the developing embryo to an ER α specific agonist overrides the temperature effect whereas an ER β agonist does not.

5) Population effects and species differences in response to estrogenic chemicals in fish species

Estrogenic chemicals have been found in river water and sewage effluents all over the world. Therefore, population effects of estrogenic chemicals are of a concern, however, so far there is no evidence showing population effects of estrogenic chemicals, even in controlled laboratory-based exposures. We detected the equine estrogen equilenin (Eqn), and its metabolite 17 β -dihydroequilenin (17 β -Eqn), by tandem GC-MS/MS in all sewage treatment works (STW) influent samples and 83% of STW effluent samples analyzed, respectively, at low concentrations (0.07-2.6 ng/L) and also found they were taken up into effluent-exposed fish. These estrogens bound to and activated fish ERs, with potencies on ER α of 2.4-3490% compared to E2. Exposure of fish for 21 days of Eqn and 17 β -Eqn induced estrogenic responses including hepatic growth and vitellogenin (VTG) production at concentrations as low as 0.6-4.2 ng/L. Associated with these effects was the induction of hepatic ER α and ER β 1 gene expression, suggesting ER-mediated mechanism(s) of action. These data provide evidence for the discharge of equine estrogens from hormone replacement therapy into the aquatic environment and highlight a strong likelihood that these compounds contribute to feminization in exposed wild fish species.

Feminization responses including testis-ova in the testis in wild male freshwater fish are caused by exposure to estrogenic chemicals contained in effluents from STW. In U.K. rivers, feminization responses, including intersex, are widespread in wild roach (*Rutilus rutilus*) populations, and severely affected fish have a reduced reproductive success. We exposed roach to

environmentally relevant concentrations of the contraceptive estrogen 17 α -ethinylestradiol (EE2) for up to 2 years, including intermittent and repeated exposures, to determine effects on sexual development and subsequent responsiveness to estrogen. Exposure of roach to EE2 (at 4 ng/L) for 2 years resulted in sex reversal in males, leading to an all-female population within two cohorts in terms of their stages of ovarian development, one paralleling the control females and one at a significantly less advanced stage. Differing developmental and maturing rates of the putative sex-reversed males compared with control females would question their functional capability as females in the wild. Early-life exposure to environmentally relevant concentrations of EE2, sensitized females to estrogen, as determined by the measurement of the responses of estrogen-sensitive genes following a further EE2 challenge 400 days after the original exposure. In the wild, exposure to environmentally relevant concentrations of EE2 during early life has significantly wider implications for the sexual physiology in fish than has thus far been determined. Recently, we found several zona pellucida genes that can be used as bio-marker genes for testis-ova in male medaka.

6) Establishment of transactivation systems for the screening of chemicals using receptor genes from various animal species and establishing species differences in response to chemicals

We have reported species-specific difference in the response to estrogenic chemicals both *in vivo* and *in vitro* using several fish species widely used in chemical testing (e.g., zebrafish, fathead minnow, medaka) and/or as environmental monitoring species (e.g., roach, stickleback, carp). *In vivo* exposures to EE2 via the water (nominal 2 and 10 ng/L for 7 days) were conducted for seven fish species to compare their responsiveness of hepatic VTG mRNA induction to EE2 exposure. For VTG mRNA induction *in vivo*, the order of species responsiveness was: rainbow trout (not tested in the ER α activation assays) > zebrafish > fathead minnow > medaka > roach > stickleback > carp. *In vitro*, zebrafish ER α was found to be the most responsive of the fish species tested, and carp and stickleback ER α the least responsive to natural steroid estrogens. This was also the case for *in vitro* exposure to EE2 with an ER α -mediated response sensitivity order of zebrafish > medaka > roach > fathead minnow > carp > stickleback. For VTG mRNA induction *in vivo*, Overall, the ER α responses to steroid estrogens *in vitro* compared well with those seen *in vivo* (VTG induction for exposure to EE2) showing *in vitro* screening of chemicals using fish ER α -mediated responses are indicative of estrogenic responses (VTG induction) *in vivo*. We have also established transactivation assay systems for ARs, thyroid hormone receptors (TRs), glucocorticoid receptors (GRs), and PRs from various animal species as well as the ecdysone receptor from *Daphnia magna*. Based on these studies, our transactivation systems using medaka ER α , medaka AR β , *Xenopus tropicalis* TR β and *D. magna* ecdysone receptor have been used as a Tier 1 screening in the risk assessment of chemicals by the MOE, Japan.

7) Evolution of estrogen receptors

Our group has cloned steroid and xenobiotic receptors (SXR) from various animal species (fish, amphibian, reptiles, birds and mammals) by our group and we have demonstrated

species-specific differences in their response to various environmental and endogenous chemicals (receptor gene zoo). Thus, simple predictions of chemical effects based on data from a few established model species are not sufficient to develop 'real world' risk assessments. ER and ER-like genes have been cloned from various animal species including rockshell, *Amphioxus*, lamprey, lungfish, sturgeon, roach, stickleback, mosquitofish, mangrove *Rivulus*, Japanese giant salamander, newt, *Silurana tropicalis*, American alligator, Nile crocodile, freshwater turtle, various snakes, and vultures. Teleost fish have three ER subtypes, ER α , ER β 1 and ER β 2 because of an evolutionary gene duplication event. Other vertebrate species usually exhibit two ER subtypes, ER α and ER β , whereas invertebrate species and amphioxus possess ER-like sequences. Snails have an ER-like sequence which shows ligand-independent activation. Amphioxus has an ER-like sequence and a steroid receptor that is an ancient type of steroid receptor. Functional studies showed that the rockshell ER-like sequence does not bind estrogen but exhibits ligand-independent transactivation, whereas lamprey ER exhibited ligand-dependent transactivation, proving that primitive vertebrates, such as the Agnatha, have a functional ER. We are currently analyzing the function of each ER subtype by knocking down each ER and/or two ERs together in medaka.

8) Evolution of androgen receptors

Vertebrates show diverse sexual characters which are regulated by androgens. To elucidate the evolutionary history and functional diversification of AR genes in vertebrates, we cloned AR cDNAs from a shark, basal ray-finned fishes (Actinopterygii), namely bichir and sturgeon (Acipenseriformes), and teleosts including a basal teleost, arowana (Osteoglossiformes). Molecular phylogenetic analysis revealed that a gene duplication event gave rise to two different teleost ARs (α and β) and likely to have occurred in the actinopterygian lineage leading to teleosts after the divergence of Acipenseriformes but before the split of Osteoglossiformes. Functional analysis revealed that in the shark classical androgens activate the target gene via an androgen response element by classical androgens. The teleost AR α showed unique intracellular localization with a significantly higher transactivation capacity compared to teleost AR β . These results indicate that the most ancient type of AR, as activated by the classical androgens as ligands, emerged before the Chondrichthyes-Osteichthyes split and the AR gene was duplicated during a teleost-specific gene duplication event. Currently, we are analyzing the function of each AR subtype using Tilling mutants in medaka as a model animal.

9) Environmental sex differentiation of *Daphnids*

Due to their inclusion in acute toxicity or reproductive toxicity tests, *Daphnia magna* has been used extensively to evaluate the organism- and population-based responses of invertebrates to pollutants. Although these are the standard tests for the risk assessment of chemicals in most countries and the OECD, they do not provide any information about the mode of action of the tested compounds. Therefore, we applied an ecotoxicogenomic assessment of *D. magna*. We established a *Daphnia* EST database, and developed an oligonucleotide-based DNA microarray with high reproducibility. Exposure of *D. magna* to several chemicals resulted in characteristic gene expression patterns that are chemical-specific, indicating that the established DNA microarray

can be used for classification of toxic chemicals, as well as to develop a mechanistic understanding of chemical toxicity in a common freshwater organism. *D. magna* reproduce asexually (parthenogenesis) when they are in an optimal environment for food, photoperiod and population density. Once environmental conditions become sub-optimal, they alter their reproductive strategy from asexual to sexual reproduction. Chemicals are able to affect sex determination of *D. magna* and we found that juvenile hormone (JH) agonists (insect growth regulators), for example, induce the production of 100% male offspring. The molecular basis of environmental sex determination is largely unknown in *D. magna* and to understand the molecular mechanisms of this phenomenon, we isolated sex differentiation/determination-related genes. DM-domain is a cysteine-rich DNA-binding motif first recognized in proteins encoded by the *Drosophila* sex determination gene *doublesex* (*DSX*), and it is well known as sex-related gene. We identified five DM-domain genes in *D. magna*. Quantitative gene expression analysis in daphnid gonads revealed that *DSX* genes were expressed in the testis. We have further developed a method to inject genes into *D. magna* embryos which will allow us to study gain- and loss-of function analyses in more detail in this species. Using the RNA interference (RNAi) method to inject double stranded RNA for silencing genes into newborn eggs, we demonstrated that *DSX1* (*doublesex 1*), one of the DM-domain genes, is essential for male differentiation in *D. magna*. Also injection of the *DSX1* gene into “female eggs” successfully induced male phenotypes. In addition to *D. magna*, *D. pulex*, *D. galeata*, *Ceriodaphnia dubia* and *Moina macrocopa* also have been demonstrated to show high *DSX1* gene expression in males which have been induced by JH agonists and environmental conditions. To further explore the signaling cascade of sexual differentiation in *D. magna*, the gene expression profile of JH-responsive genes is essential. Therefore, DNA microarray analyses have been performed on gonads of *D. magna* exposed to fenoxycarb (a synthetic JH agonist widely used as an insect growth regulator) and methyl farnesoate (a JH identified in decapods) at the critical timing of JH-induced sex differentiation in *D. magna*. We are currently identifying genes in the ovary.

V. FUTURE RESEARCH PLAN

We found and have reported on the persistent phosphorylation of erbB2 and ER α , and persistent expression of growth factors and phosphorylation of JNK1, IGF-I receptor and AKT in the vagina of mice exposed perinatally to a synthetic estrogen. This mouse model has provided important background data for a new working hypothesis, the *Embryonic or Fetal Basis of Adult Disease* or *Developmental Origins of Health and Disease*. The molecular mechanisms underlying these phenomena need to be clarified. We are currently analyzing the methylation status of various genes showing altered expression in the mouse vagina. Also, we are analyzing the involvement of the Wnt/ β -catenin system in the altered mouse vagina by perinatal estrogen exposure. These studies, we believe, can clarify part of molecular pathway leading to the development of vaginal tumors.

Environmental conditions determine sex in several animal species including reptiles and water flea. Current concerns with global climate change and altered patterns of local environments, are a growing concern for many ecosystems, especially freshwater and estuarine systems. We are currently focusing on the molecular mechanisms of temperature-dependent sex-determination in the American alligator. In collaboration with Prof. Louis Guillette of the Medical University of South Carolina and Hollings Marine Laboratory, we are analyzing the genome of the American alligator. Our group started this project in 2004 and rapidly accumulated the largest library of EST for a reptile. Since that time, we have analyzed genes of particular interest. Now, we are able to use next generation sequencing technologies that allow us to read alligator genes fairly quickly, and an Alligator Genome Consortium was established in 2011. We are focusing on the *TRP* genes which encode temperature sensor proteins. We now know that most of sex-differentiation related genes are very similar to those in the mammals. Our goal is to find the molecular mechanism of the temperature-dependent sex determination, pathway from one of TRP to sex-differentiation genes using alligator embryos. We are also using turtles that also show temperature-dependent sex determination. However, compared to alligators, they use a lower temperature for male differentiation than do the alligators. In medaka, high temperatures during development reverse genetic females into males, which is also an interesting model to analyze the function of TRPs. We will clarify the molecular basis of the temperature-dependent sex determination in the alligator, turtle and medaka.

In the parthenogenic water flea, sub-optimal environmental conditions such as reduction of food, short photoperiod, crowding and lower temperature, induce male offspring production. We already demonstrated that JH agonists induce male offspring and that the expression of *DSX1* gene is essential in the differentiation of males. However, the gene pathway related to male differentiation is still unknown. Using our established microarrays, we are currently analyzing the gene networks which are related to male differentiation using a microarray approach. Further, we are working on the juvenile hormone receptor (JHR) in *D. magna*, since JH induces male offspring production. We are almost ready to report on the properties of the JHR of daphnids.

To further examine the evolution of the steroid receptors, we are cloning and adding information of receptor genes from various animal species. In fish, there are 3 ER subtypes and 2

AR subtypes because of gene duplication. We are currently analyzing the function of each receptor subtype in medaka using Tilling technique and knockdown techniques.

Finally, we have been asked to assist Prof. Louis Guillette and Assistant Professor Satomi Kohno, of the Medical University of South Carolina and the Hollings Marine Laboratory, in further developing of hormone receptor transfection assays so that we can access the potential endocrine disrupting potential of aged oil and oil dispersants used in the Gulf of Mexico Oil Spill and contaminants in the NASA, Cape Canabel, Florida. As part of those projects, we will help develop targeted assays using receptors cloned from species of special concern, such as the bottlenose dolphin, green sea turtle and several commercially important fish species. This project will also involve our collaboration with scientists from several government agencies (NOAA, NIST, NASA). This project would provide new testing methodologies and approaches that could be used worldwide.

VI. PUBLICATIONS OF TAISEN IGUCHI (2000-present)

1. Original Articles

1. Hashimoto, S., Bessho, H., Hara, A., Nakamura, M., Iguchi, T. and Fujita, K. (2000). Elevated serum vitellogenin levels and gonadal abnormalities in wild flounder (*Pleuronectes yokohamae*) from Tokyo bay, Japan. *Marine Environ. Res.*, 49, 37-53.
2. Yamamura, Y., Sayama, K., Takeda, Y., Matsuzawa, A., Iguchi, T. and Ohta, Y. (2000). Further study of methallothionein expression in transplantable mouse mammary tumors. *Anticancer Res.*, 20, 379-384.
3. Seiwa, C., Sugiyama, I., Yagi, T., Iguchi, T. and Asou, H. (2000). Fyn tyrosine kinase participates in the compact myelin sheath formation in the central nervous system. *Neurosci. Res.* 37, 21-31.
4. Yamamura, Y., Ohta, Y., Iguchi, T. and Matsuzawa, A. (2001). Metallothionein expression and apoptosis in pregnancy-dependent and -independent mouse mammary tumors. *Anticancer Res.*, 21, 1145-1150.
5. Yamamura, Y., Tamano, M., Iguchi, T. and Ohta, Y. (2001). Methallothionein expression and tumor growth in the transplantable pregnancy-independent mouse mammary tumor. *J. Vet. Med. Sci.*, 63, 687-689.
6. Okada, A., Sato, T., Ohta, Y., Buchanan, D.L. and Iguchi, T. (2001). Effect of diethylstilbestrol on cell proliferation and expression of epidermal growth factor in the developing female rat reproductive tract. *J. Endocrinol.*, 170, 539-554.
7. Shibayama, T., Fukata, H., Sakurai, K., Adachi, T., Komiyama, M., Iguchi, T. and Mori, C. (2001). Neonatal exposure to genistein reduces expression of estrogen receptor α and androgen receptor in testes of adult mice. *Endocr. J.*, 48, 655-663.
8. Miyagawa, S., Buchanan, D.L., Sato, T., Ohta, Y., Nishina, Y. and Iguchi, T. (2002). Characterization of diethylstilbestrol-induced hypospadias in female mice. *Anat. Rec.* 266, 43-50.
9. Suzuki, A., Sugihara, A., Uchida, K., Sato, T., Ohta, Y., Katsu, Y., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2002). Developmental effects of perinatal exposure to bisphenol-A and diethylstilbestrol on reproductive organs in female mice. *Reprod. Toxicol.*, 16, 107-116.
10. Buchanan, D.L., Ohsako, S., Tohyama, C., Cooke, P.S. and Iguchi, T. (2002). Dioxin inhibition of estrogen-induced mouse uterine epithelial mitogenesis involves changes in cyclin and transforming growth factor- β expression. *Toxicol. Sci.* 66, 62-68.
11. Okada, A., Ohta, Y., Buchanan, D.L., Sato, T., Inoue, S., Hori, H., Muramatsu, M. and Iguchi, T. (2002). Changes in ontogenetic expression of estrogen receptor α and not of estrogen receptor β in the female rat reproductive tract. *J. Mol. Endocrinol.*, 28, 87-97.
12. Uchida, D., Yamashita, M., Kitano, T. and Iguchi, T. (2002). Oocyte apoptosis during the transition from ovary-like tissue to testes during sex differentiation of juvenile zebrafish. *J. Exp. Biol.*, 205, 711-718.
13. Honma, S., Suzuki, A., Buchanan, D.L., Katsu, Y., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2002). Low dose effect of *in utero* exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod. Toxicol.*, 16, 117-122.

14. Shimamura, M., Kodaira, K., Hino, K., Ishimoto, Y., Tamura, H. and Iguchi, T. (2002). Comparison of antiandrogenic activities of vinclozolin and d,l-camphorquinone in androgen receptor gene transcription assay *in vitro* and mouse *in utero* exposure assay *in vivo*. *Toxicology*, 174, 97-107.
15. Watanabe, H., Suzuki, A., Mizutani, T., Kohno, S., Lubahn, D.B., Handa, H. and Iguchi, T. (2002). Genome-wide analysis of changes in early gene expression induced by estrogen. *Genes Cells*, 7, 497-507.
16. Tatarazako, N., Takao, Y., Kishi, K., Onikura, N., Arizono, K. and Iguchi, T. (2002). Styrene dimers and trimers affect reproduction of daphnia (*Ceriodaphnia dubia*). *Chemosphere*, 48, 597-601.
17. Ishibashi, H., Kobayashi, M., Koshiishi, T., Moriwaki, T., Tachibana, K., Tsuchimoto, M., Soyano, K., Iguchi, T., Mori, C. and Arizono, K. (2002). Induction of plasma vitellogenin synthesis by the commercial fish diets in male goldfish (*Carassius auratus*) and dietary phytoestrogens. *J. Health Sci.*, 48, 427-434.
18. Adachi, T., Komiyama, M., Ono, Y., Koh, K.-B., Sakurai, K., Shibayama, T., Kato, M., Yoshikawa, T., Seki, N., Iguchi, T. and Mori, C. (2002). Toxicogenomic effects of neonatal exposure to diethylstilbestrol on mouse testicular gene expression in the long term: a study using cDNA microarray analysis. *Mol. Reprod. Devel.*, 63, 17-23.
19. Katsu, Y., Takasu, E. and Iguchi, T. (2002). Estrogen-independent expression of neuropsin, a serin protease in the vagina of mice exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 195, 99-107.
20. Urushitani, H., Shimizu, A., Katsu, Y. and Iguchi, T. (2002). Early estrogen exposure induces abnormal development of *Fundulus heteroclitus*. *J. Exp. Zool.*, 293, 693-702.
21. Okada, A., Ohta, Y., Buchanan, D.L., Sato, T. and Iguchi, T. (2002). Effect of estrogens on ontogenic expression of progesterone receptor in the fetal female rat reproductive tract. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 195, 55-64.
22. Uchida, K., Suzuki, A., Kobayashi, Y., Buchanan, D.L., Sato, T., Watanabe, H., Katsu, Y., Suzuki, J., Asaoka, K., Mori, C., Arizono, K. and Iguchi, T. (2002). Bisphenol-A administration during pregnancy results in fetal exposure in mice and monkeys. *J. Health Sci.*, 48, 579-582.
23. Ura, K., Kai, T., Sakata, S., Iguchi, T. and Arizono, K. (2002). Aquatic acute toxicity testing using the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J. Health Sci.*, 48, 583-586.
24. Matsuno, T., Ura, K., Sonoda, R., Kohara, Y., Uesugi, H., Arizono, K., Iguchi, T. and Tominaga, N. (2002). Sensing of chemical substances using gene expression patterns in *C. elegans*. *Sensors Materials*, 14, 395-406.
25. Ohko, Y., Iuchi, K.-I., Niwa, C., Tatsuma, T., Nakashima, T., Iguchi, T., Kubota, Y. and Fujishima, A. (2002). 17 β -Estradiol degradation by TiO₂ photocatalysis as a means of reducing estrogenic activity. *Environ. Sci. Technol.*, 36, 4175-4181.
26. Tominaga, N., Ura, K., Kawakami, M., Kawaguchi, T., Kohra, S., Mitui, Y., Iguchi, T. and Arizono, K. (2003). *Caenorhabditis elegans* responses to specific steroid hormones. *J. Health Sci.* 49, 28-33.
27. Adachi, T., Matsuno, Y., Sugimura, A., Takano, K., Koh, K.-B., Sakurai, K., Shibayama, T., Iguchi, T., Mori, C. and Komiyama, M. (2003). ADAM7 (a disintegrin and metalloprotease 7)

- mRNA is suppressed in mouse epididymis by neonatal exposure to diethylstilbestrol. *Mol. Reprod. Devel.*, 64, 414-421.
28. Kato, H., Ota, T., Furuhashi, T., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2003). Changes in reproductive organs of female rats treated with bisphenol A during the neonatal period. *Reprod. Toxicol.*, 17, 283-288.
 29. Sato, T., Fukazawa, Y., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2003). Multiple mechanisms are involved in apoptotic cell death in the mouse uterus and vagina induced by ovariectomy. *Reprod. Toxicol.*, 17, 289-297.
 30. Katsu, Y., Lubahn, D. and Iguchi, T. (2003). Expression of novel C-type lectin in the mouse vagina. *Endocrinology*, 144, 2597-2605.
 31. Urushitani, H., Nakai, M., Inanaga, H., Shimohigashi, Y., Shimizu, A., Katsu, Y. and Iguchi, T. (2003). Cloning and characterization of estrogen receptor α in mummichog, *Fundulus heteroclitus*. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 203, 41-50.
 32. Okada, A., Ohta, Y., Inoue, S., Hiroi, H., Muramatsu, M. and Iguchi, T. (2003). Expression of estrogen, progesterone and androgen receptors in the oviduct of developing, cycling and pre-implantation rats. *J. Mol. Endocrinol.*, 30, 301-315.
 33. Watanabe, H., Suzuki, A., Kobayashi, M., Lubahn, D., Handa, H. and Iguchi, T. (2003). Analysis of temporal changes in the expression of estrogen regulated genes in the uterus. *J. Mol. Endocrinol.*, 30, 347-358.
 34. Kohno, S., Kamishima, Y. and Iguchi, T. (2003). Molecular cloning of an anuran V₂ type [Arg⁸] vasotocin receptor and mesotocin receptor: functional characterization and tissue expression in the Japanese tree frog (*Hyla japonica*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 132, 485-498.
 35. Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2003). Interspecies variation in the estrogenicity of *p,p'*-DDE. *Organohalogen Compounds*, 65, 71-73.
 36. Tatarazako, N., Oda, S., Watanabe, H., Morita, M. and Iguchi, T. (2003). Juvenile hormone agonists affect the occurrence of male *Daphnia*. *Chemosphere*, 53, 827-833.
 37. Inui, M., Adachi, T., Takenaka, S., Inui, H., Nakazawa, M., Ueda, M., Watanabe, H., Mori, C., Iguchi, T. and Miyatake, K. (2003). Effect of UV screens and preservaties on vitellogenin and choriogenin production in male medaka (*Oryzias latipes*). *Toxicology*, 194, 43-50.
 38. Watanabe, H., Suzuki, A., Kobayashi, M., Lubahn, D.B., Handa, H. and Iguchi, T. (2003). Similarities and differences in uterine gene expression patterns caused by treatment with physiological and non-physiological estrogen. *J. Mol. Endocrinol.*, 31, 487-497.
 39. Miyahara, M., Ishibashi, H., Inudo, M., Nishijima, H., Iguchi, T., Guillette, L.J.Jr. and Arizono, K. (2003). Estrogenic activity of a diet to estrogen receptors- α and - β in an experimental animal. *J. Health Sci.*, 49, 481-491.
 40. Tominaga, N., Kohra, S., Iguchi, T. and Arizono, K. (2003). A multi-generation sublethal assay of phenols using the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J. Health Sci.*, 49, 459-463.
 41. Sato, N., Doi, R., Fujieda, H., Iguchi, T., Matsubara, J. and Saruta, K. (2003). Determination of bisphenol A migrating from polycarbonate school-lunch plastics to food-simulating liquids. *Bull. Yokohama City Univ. Natural Sci.*, 55, 1-12.
 42. Adachi, T., Koh, K.-B., Tainaka, H., Matsuno, Y., Ono, Y., Sakurai, K., Fukata, H., Iguchi, T., Komiyama M. and Mori, C. (2004). Toxicogenomic difference between diethylstilbestrol and 17 β -estradiol in mouse testicular gene expression by neonatal exposure. *Mol. Reprod. Devel.*,

67, 19-25.

43. Miyagawa, S., Katsu, Y., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2004). Estrogen-independent activation of ErbBs signaling and estrogen receptor α in the mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Oncogene*, 23, 340-349.
44. Uchida, D., Yamashita, M., Kitano, T. and Iguchi, T. (2004). An aromatase inhibitor or high water temperature induce oocyte apoptosis and depletion of P450 aromatase activity in the gonads of genetic female zebrafish during sex-reversal. *Comp. Biochem. Physiol. Part A*: 137, 11-20.
45. Katsu, Y., Bermudez, D.S., Braun, E.L., Helbing, C., Miyagawa, S., Gunderson, M.P., Kohno, S., Bryan, T.A., Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2004). Molecular cloning of the estrogen and progesterone receptors of the American alligator. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 136, 122-133.
46. Matsuno, Y., Adachi, T., Koh, K.B., Fukata, H., Sugimura, A., Sakurai, K., Shibayama, T., Iguchi, T. Komiyama, M. and Mori, C. (2004). Effect of neonatal exposure to diethylstilbestrol on testicular gene expression in adult mouse: comprehensive analysis with cDNA subtraction method. *Int. J. Androl.*, 27, 115-122.
47. Adachi, T., Ono, Y., Koh, K.B., Takashima, K., Tainaka, H., Matsuno, Y., Nakagawa, S., Todaka, E., Sakurai, K., Fukata, H., Iguchi, T., Komiyama, M. and Mori, C. (2004). Long-term alteration of gene expression without morphological change in testis after neonatal exposure to genistein in mice: Toxicogenomic analysis using cDNA microarray. *Food Chem. Toxicol.*, 42, 445-452.
48. Kato, H., Iwata, T., Katsu, Y., Watanabe, H., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2004). Evaluation of estrogenic activity in diets for experimental animals using *in vitro* assay. *J. Agric. Food Chem.*, 52, 1410-1414.
49. Tatarazako, N., Koshio, M., Hori, H., Morita, M. and Iguchi, T. (2004). Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay method for vitellogenin in the medaka. *J. Health Sci.*, 50, 301-308.
50. Miyagawa, S., Suzuki, A., Katsu, Y., Kobayashi, M., Goto, M., Handa, H., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2004). Persistent gene expression in mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *J. Mol. Endocrinol.*, 32, 663-677.
51. Okada, A., Ohta, Y., Brody, S.L., Krust, A., Chambon, P. and Iguchi, T. (2004). Role of foxj1 and estrogen receptor alpha in ciliated epithelial cell differentiation of the neonatal oviduct. *J. Mol. Endocrinol.*, 32, 615-625.
52. Watanabe, H., Suzuki, A., Goto, M., Lubahn, D.B., Handa, H. and Iguchi, T. (2004). Tissue-specific estrogenic and non-estrogenic effects of a xenoestrogen, nonylphenol. *J. Mol. Endocrinol.*, 33, 243-252.
53. Okada, A., Ohta, Y., Brody, S.L. and Iguchi, T. (2004). Epithelial c-jun and c-fos are temporally and spatially regulated by estradiol during neonatal rat oviduct differentiation. *J. Endocrinol.*, 182, 219-227.
54. Sato, T., Fukazawa, Y., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2004). Involvement of growth factors in induction of persistent proliferation of vaginal epithelium of mice exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Reprod. Toxicol.*, 19, 43-51.
55. Kohno, S., Fujime, M., Kamishima, Y. and Iguchi, T. (2004). Sexually dimorphic basal water

- absorption at the isolated pelvic patch of Japanese tree frog, *Hyla japonica*. J. Exp. Zool., 301A, 428-438.
56. Seiwa, C., Tanaka, K., Nakahara, J., Komiyama, T., Katsu, Y., Iguchi, T. and Asou, H. (2004). Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cell. Neuroendocrinology, 80, 21-30.
 57. Sone, K., Hinago, M., Kitayama, A., Morokuma, J., Ueno, N., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2004). Effect of 17 β -estradiol, nonylphenol and bisphenol-A on developing *Xenopus laevis* embryos. Gen. Comp. Endocrinol., 138, 228-236.
 58. Yoshinaga, N., Shiraishi, E., Yamamoto, T., Iguchi, T., Abe, S.-I. and Kitano, T. (2004). Sexually dimorphic expression of a teleost homologue of Müllerian inhibitory substance during gonadal sex differentiation in Japanese flounder, *Paralichthys olivaceus*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 322, 508-513.
 59. Tominaga, N., Kohra, S., Iguchi, T. and Arizono, K. (2004). Effects of perfluoro organic compound toxicity on nematode *Caenorhabditis elegans* fecundity. J. Health Sci., 50, 545-550.
 60. Watanabe, H., Suzuki, A., Goto, M., Ohsako, S., Tohyama, C., Handa, H. and Iguchi, T. (2004). Comparative uterine gene expression analysis after dioxin and estradiol administration. J. Mol. Endocrinol., 33, 763-771.
 61. Nakada, N., Nyunoya, H., Nakamura, M., Hara, A., Iguchi, T. and Takada, H. (2004). Identification of estrogenic compounds in wastewater effluent. Environ. Toxicol. Chem., 23, 2807-2815.
 62. Inudo, M., Ishibashi, H., Matsumura, N., Matsuoka, M., Mori, T., Taniyama, S., Kadokami, K., Koga, M., Shinohara, R., Hutchinson, T., Iguchi, T. and Arizono, K. (2004). Levels of estrogenicity, dietary phytoestrogen and organochlorine pesticide in an experimental fish diet and reproduction and hepatic vitellogenin expression in medaka (*Oryzias latipes*). Comp. Med., 54, 673-680.
 63. Nakai, M., Yokota, H., Urushitani, H., Asai, D., Katsu, Y., Eto, C., Yakabe, Y., Iguchi, T. and Shimohigashi, Y. (2004). Estrogen receptor binding assay for evaluation of endocrine-disrupting chemicals on marine fish. Marine Biotechnol., 6, S137-S141.
 64. Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H., Morita, M. and Iguchi, T. (2005). Production of male neonates in 4 cladoceran species exposed to a juvenile hormone analog, fenoxycarb. Chemosphere, 60, 74-78.
 65. Okada, A., Sato, T., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2005). Sex steroid hormone receptors in the developing female reproductive tract of laboratory rodents. J. Toxicol. Sci., 30, 75-89.
 66. Sone, K., Hinago, M., Itamoto, M., Katsu, Y., Watanabe, H., Urushitani, H., Tooi, O., Guillelte, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2005). Effects of an androgenic growth promoter 17 β -trenbolone on masculinization of mosquitofish (*Gambusia affinis affinis*). Gen. Comp. Endocrinol., 143, 151-160.
 67. Watanabe, H., Tatarazako, N., Oda, S., Nishide, H., Uchiyama, I., Morita, M. and Iguchi, T. (2005). Analysis of expressed sequence tags of the water flea *Daphnia magna*. Genome, 48, 606-609.
 68. Todaka, E., Sakurai, K., Fukuta, H., Miyagawa, H., Uzuki, M., Omori, M., Osada, H., Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Iguchi, T. and Mori, C. (2005). Fetal exposure to phytoestrogens – the

- difference in phytoestrogen status between mother and fetus. Environ. Res., 99, 195-203.
69. Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H., Morita, M. and Iguchi, T. (2005). Production of male neonates in *Daphnia magna* (Cladocera, Crustacea) exposed to juvenile hormones and their analogs. Chemosphere, 61, 1168-1174.
 70. Watanabe, H. and Iguchi, T. (2006). Using ecotoxicogenomics to evaluate the impact of chemicals on aquatic organisms. Marine Biol., 149, 107-115.
 71. Watanabe, H., Takahashi, E., Kobayashi, M., Goto, M., Krust, A., Chambon, P. and Iguchi, T. (2006). The estrogen-responsive adrenomedullin and receptor-modifying protein 3 gene identified by DNA microarray analysis are directly regulated by estrogen receptor. J. Mol. Endocrinol., 36, 81-89.
 72. Katsu, Y., Myburgh, J., Kohno, S., Swan, G.E., Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2006). Molecular cloning of estrogen receptor α of the Nile crocodile. Comp. Biochem. Physiol., Part A, 143, 340-346.
 73. Katsu, Y. and Iguchi, T. (2006). Tissue specific expression of Clec2g in mice. Europ. J. Cell Biol., 85, 345-354.
 74. Inada, K., Hayashi, S., Iguchi, T. and Sato, T. (2006). Establishment of a primary culture model of mouse uterine and vaginal stroma for studying *in vitro* estrogen effects. Exp. Biol. Med., 231, 303-310.
 75. Matsuno, T., Tominaga, N., Arizono, K., Iguchi, T. and Kohara, Y. (2006). Graphical Gaussian modeling for gene association structures based on expression deviation patterns induced by various chemical stimuli. Ieice Trans. Inf. Syst., E89-D, 1563-1574.
 76. Oka, T., Mitui, N., Hinago, M., Miyahara, M., Fujii, T., Tooi, O., Santo, N., Urushitani, H., Iguchi, T., Hanaoka, Y. and Mikami, H. (2006). All ZZ male *Xenopus laevis* provides a clear sex reversal test for feminizing endocrine disruptors. Ecotoxicol. Environ. Safety, 63, 236-243.
 77. Suzuki, A., Watanabe, H., Mizutani, T., Sato, T., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2006). Global gene expression in mouse vaginae exposed to diethylstilbestrol at different ages. Exp. Biol. Med., 231, 632-640.
 78. Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H., Morita, M. and Iguchi, T. (2006). Genetic differences in the production of male neonates in *Daphnia magna* exposed to juvenile hormone analogs. Chemosphere, 63, 1477-1484.
 79. Gunderson, M.P., Kohno, S., Blumberg, B., Iguchi, T. and Guillette, L.J. Jr. (2006). Up-regulation of an alligator Cyp3A gene by toxaphene and dexamethasone and its effect on plasma testosterone concentrations. Aquat. Toxicol., 78, 272-283.
 80. Mitsui N, Fujii, T., Miyahara, M., Oka, T., Kashiwagi, A., Kashiwagi, K., Handa, H., Urushitani, H., Santo, N., Tooi, O. and Iguchi, T. (2006). Development of metamorphosis assay using *Silurana tropicalis* for the detection of thyroid system-disrupting chemicals. Ecotoxicol. Environ. Safety, 64, 281-287.
 81. Kato, H., Furuhashi, T., Tanaka, M., Katsu, Y., Watanabe, H., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2006). Effects of bisphenol A given neonatally on reproductive functions of male rats. Reprod. Toxicol., 22, 20-29.
 82. Grün, F., Watanabe, H., Zamanian, Z., Maeda, L., Arima, K., Chubacha, R., Gardiner, D.M., Kanno, J., Iguchi, T. and Blumberg, B. (2006). Endocrine-disrupting organotin compounds are

- potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol. Endocrinol.*, 20, 2141-2155.
83. Katsu, Y., Kohno, S., Oka, T., Mitsui, N., Tooi, O., Santo, N., Urushitani, H., Fukumoto, Y., Kuwabara, K., Ashikaga, K., Minami, S., Kato, S., Ohta, Y., Guillelte, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2006). Molecular cloning of estrogen receptor alpha (ER α ; ESR1) of the Japanese giant salamander, *Andrias japonicus*. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 257-258, 84-94.
 84. Kajiwaru, M., Kuraku, S., Kurokawa, T., Kato, K., Toda, S., Hirose, H., Takahashi, S., Shibuya, Y., Iguchi, T., Matsumoto, T., Miyata, T., Miura, T. and Takahashi, Y. (2006). Tissue preferential expression of estrogen receptor gene in the marine snail, *Thais clavigera*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 148, 315-326.
 85. Kobayashi, M., Takahashi, E., Miyagawa, S., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2006). Chromatin immunoprecipitation-mediated identification of aquaporin 5 as a regulatory target of estrogen in the uterus. *Genes Cells*, 11, 1133-1143.
 86. Orlando, E.F., Katsu, Y., Miyagawa, S. and Iguchi, T. (2006). Cloning and differential expression of estrogen receptor and aromatase genes in the self-fertilizing hermaphrodite and male mangrove Rivulus, *Kryptolebias marmoratus*. *J. Mol. Endocrinol.*, 37, 353-365.
 87. Kato, H., Naito, K., Katsu, Y., Watanabe, H., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2006). Ontogenic expression of estrogen receptor α in female rat corneas. *Ophthalmic Res.*, 38, 358-362.
 88. Takashima-Sasaki, K., Komiyama, M., Adachi, T., Sakurai, K., Kato, H., Iguchi, T. and Mori, C. (2006). Effect of exposure to high-isoflavone containing diets on prenatal and postnatal offspring mice. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 70, 2874-2882.
 89. Kirigaya, A., Hayashi, S., Iguchi, T. and Sato, T. (2006). Developmental effects of ethinylestradiol on reproductive organs of female mice. *In Vivo*, 20, 867-873.
 90. Kato, Y., Kobayashi, K., Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2007). Cloning and characterization of the ecdysone receptor and ultraspiracle protein from the water flea *Daphnia magna*. *J. Endocrinol.*, 193, 183-194.
 91. Suzuki, A., Urushitani, H., Sato, T., Watanabe, H., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2007). Gene expression change in the Müllerian duct of the mouse fetus exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Exp. Biol. Med.*, 232, 503-514.
 92. Watanabe, H., Takahashi, E., Nakamura, Y., Oda, S., Tatarazako, N. and Iguchi, T. (2007). Development of *Daphnia magna* DNA microarray for the evaluation of toxicity of environmental chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.*, 26, 669-676.
 93. Takase, M. and Iguchi, T. (2007). Molecular cloning of two isoforms of *Xenopus* (*Silurana*) *tropicalis* estrogen receptor mRNA and their expression during development. *Biophys. Biochem. Acta*, 1769, 172-181.
 94. Iguchi, T., Katsu, Y., Horiguchi, T., Watanabe, H., Blumberg, B. and Ohta, Y. (2007). Endocrine disrupting organotin compounds are potent inducers of imposex in gastropods and adipogenesis in vertebrates. *Mol. Cell. Toxicol.*, 3, 1-10.
 95. Sumi, M., Kawashima, Y., Fukumaki, T., Ishibashi, H., Arizono, K., Iguchi, T. and Shimizu, M. (2007). Comparison of serum vitellogenin, steroid hormone, gonad histopathology and bioaccumulation in common carp (*Cyprinus carpio*) between two rivers and a lake in Japan: Potential for endocrine disruption. *Environ. Sci.*, 14, 41-54.
 96. Katsu, Y., Lange, A., Ichikawa, R., Urushitani, H., Paull, G.C., Cahill, L.L., Jobling, S., Tyler, C.R. and Iguchi, T. (2007). Functional associations between two estrogen receptors,

- environmental estrogen and sexual disruption in the roach (*Rutilus rutilus*). Environ. Sci. Technol., 41, 3360-3374.
97. Oda, S., Tatarazako, N., Dorgerloh, M., Johnson, R., Kusk, O., Leverett, D., Marchini, S., Nakari, T., Williams, T. and Iguchi, T. (2007). Strain difference in sensitivity to 3,4-dichloroaniline and insect growth regulator, fenoxycarb, in *Daphnia magna*. Ecotoxicol. Environ. Safety, 67, 399-405.
 98. Hara, A., Hirano, K., Shimizu, M., Fukada, H., Fujita, T., Itoh, F., Takada, H., Nakamura, M. and Iguchi, T. (2007). Carp (*Cyprinus carpio*) vitellogenin: characterization of yolk proteins, development of immunoassays and use as a biomarker of exposure to environmental estrogens. Environ. Sci., 14, 95-108.
 99. Kobayashi, T., Iguchi, T. and Ohta Y. (2007). A beta-lipoproteinemia induced by ORP150 over-expression in mice. Comp. Med., 57, 247-254.
 100. Suzuki, A., Urushitani, H., Watanabe, H., Sato, T., Iguchi, T., Kobayashi, T. and Ohta, Y. (2007). Comparison of estrogen responsive genes in the mouse uterus, vagina and mammary gland. J. Vet. Med. Sci. 69, 725-731.
 101. Katsu, Y., Hinago, M., Sone, K., Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2007). Analysis of the ligand-specificity of the estrogen and androgen receptors of mosquitofish, *Gambusia affinis affinis*. Mol. Cell. Endocrinol., 276, 10-17.
 102. Chojnowski, J.L., Franklin, J., Katsu, Y., Iguchi, T., Guillette L.J.Jr, Kimball, R.T. and Braun, E.L. (2007). Patterns of vertebrate isochore evolution revealed by comparison of expressed mammalian, avian and crocodilian genes. J. Mol. Evolution, 65, 259-266.
 103. Katsu, Y., Ichikawa, R., Ikeuchi, T., Kohno, S., Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2008). Molecular cloning and characterization of estrogen, androgen and progesterone nuclear receptors from a freshwater turtle (*Pseudemys nelsoni*). Endocrinology, 149, 161-173.
 104. Kato, Y., Kobayashi, K., Oda, S., Colbourne, J.K., Tatarazako, N., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2008). Molecular cloning and sexually dimorphic expression of DM-domain genes in *Daphnia magna*. Genomics, 91, 94-101.
 105. Kobayashi, T., Takita, Y., Suzuki, A., Katsu, Y., Iguchi, T. and Ohta, Y. (2008). Vacuolar degeneration of skeletal muscle in transgenic mice overexpressing ORP150. J. Vet. Med. Sci., 70, 115-118.
 106. Nishida, H., Miyagawa, S., Matsumaru, D., Wada, Y., Satoh, Y., Ogino, Y., Iguchi, T., Fukuda, S., Taga, T. and Yamada, G. (2008). Gene expression analyses on the embryonic external genitalia: identification of regulatory genes possibly involved in masculinization processes. Congen. Anorm. 48, 63-67.
 107. Milnes, M.R., Bryan, T.A., Katsu, Y., Kohno, S., Moore, B.C., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. (2008). Increased post hatching mortality and loss of sexually dimorphic gene expression in alligators (*Alligator mississippiensis*) from a contaminated environment. Biol. Reprod., 78, 932-938.
 108. Connon, R., Hooper, H.L., Sibly, R.M., Lim, F.L., Heckmann, L.H., Moore, D.J., Watanabe, H., Soetaert, A., Cook, K., Maund, S.J., Hutchinson, T.H., Moggs, J., De Coen, W., Iguchi, T., Callaghan, A. (2008). Linking molecular and population stress responses in *Daphnia magna* exposed to cadmium. Environ. Sci. Technol., 42, 2181-2188.
 109. Oka, T., Tooi, O., Mitsui, N., Miyahara, M., Ohnishi, Y., Takase, M., Kashiwagi, A., Shinkai,

- T., Santo, N. and Iguchi, T. (2008). Effect of atrazine on metamorphosis and sexual differentiation in *Xenopus laevis*. *Aquat. Toxicol.*, 87, 215-226.
110. Milnes, M.R., Garcia, A., Grossman, E., Grün, F., Shiotsugu, J., Tabb, M.M., Kawashima, Y., Katsu, Y., Watanabe, H., Iguchi, T. and Blumberg, B. (2008). Activation of steroid and xenobiotic receptor (SXR, NR112) and its orthologs in laboratory, toxicological, and genome model species. *Environ. Health Perspect.*, 116, 880-885.
 111. Kohno, S., Bermudez, D., Katsu, Y., Iguchi, T. and Guillette, L.J. Jr. (2008). Gene expression patterns in juvenile American alligators (*Alligator mississippiensis*) exposed to environmental contaminants. *Aquat. Toxicol.*, 88, 95-101.
 112. Lange, A., Katsu, Y., Ichikawa, R., Paull, G.C., Chidgey, L.L., Coe, T.S., Iguchi, T. and Tyler, C.R. (2008). Altered sexual development in roach (*Rutilus rutilus*) exposed to environmental concentrations of the pharmaceutical 17 α -ethinylestradiol and associated expression dynamics of aromatases and estrogen receptors. *Toxicol. Sci.*, 106, 113-123.
 113. Nakamura, T., Katsu, Y., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2008). Estrogen receptor subtypes selectively mediate female mouse reproductive abnormalities induced by neonatal exposure to estrogenic chemicals. *Toxicology*, 253, 117-124.
 114. Naido, V., Katsu, Y. and Iguchi, T. (2008). The influence of non-toxic concentrations of DDT and DDE on the old world vulture estrogen receptor α . *Gen. Comp. Endocrinol.*, 159, 188-195.
 115. Watanabe, H., Kobayashi, K., Kato, Y., Oda, S., Abe, R., Tatarazako, N. and Iguchi, T. (2008). Transcriptome profiling in crustaceans as a tool for ecotoxicogenomics. *Cell Biol. Toxicol.*, 24, 641-647.
 116. Katsu, Y., Kohno, S., Hyodo, S., Ijiri, S., Hara, A., Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2008). Molecular cloning, characterization and evolutionary analysis of estrogen receptors from phylogenetically ancient fish. *Endocrinology*, 149, 6300-6310.
 117. Kim, H., Hayashi, S., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T. and Sato, T. (2009). Effects of diethylstilbestrol on ovarian follicle development in neonatal mice. *Reprod. Toxicol.*, 27, 55-62.
 118. Lange, A., Paull, G.C., Coe, T.S., Katsu, Y., Urushitani, H., Iguchi, T. and Tyler, C.R. (2009). Sexual reprogramming and estrogenic sensitization in wild fish exposed to ethinylestradiol. *Environ. Sci. Technol.*, 43, 1219-1225.
 119. Tyler, C.R., Filby, A.L., Bickley, L.K., Cumming, R.I., Gibson, R., Labadie, P., Katsu, Y., Liney, K.E., Shears, J.A., Silva-Castros, V., Urushitani, H., Lange, A., Winter, M.J., Iguchi, T. and Hill, E.M. (2009). Environmental health impacts of equine estrogens derived from hormone replacement therapy. *Environ. Sci. Technol.*, 43, 3897-3904.
 120. Grim, K.C., Wolfe, M., Braunbeck, T., Iguchi, T., Ohta, Y., Tooï, O., Touart, L., Douglas, C., Wolf, D.C. and Tietge, J. (2009). Thyroid histopathology assessments for the amphibian metamorphosis assay to detect thyroid-active substances. *Tox. Pathol.*, 37, 415-424.
 121. Miyagawa, S., Satoh, Y., Haraguchi, R., Suzuki, K., Iguchi, T., Taketo, M.M., Nakagata, N., Matsumoto, T., Takeyama, K., Kato, S. and Yamada, G. (2009). Genetic integrations of the androgen and Wnt/ β -catenin pathways for the masculinization of external genitalia. *Mol. Endocrinol.*, 23, 871-880.

122. Oka, T., Miyahara, M., Yamamoto, J., Mitsui, N., Fujii, T., Tooi, O., Kashiwagi, K., Takase, M., Kashiwagi, A. and Iguchi, T. (2009). Application of metamorphosis assay to a native Japanese amphibian species, *Rana rugosa*, for assessing effects of thyroid system affecting chemicals. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 72, 1400-1405.
123. Hikake, T., Hayashi, S., Iguchi, T. and Sato, T. (2009). The role of IGF1 on the differentiation of prolactin secreting cells in the mouse anterior pituitary. *J. Endocrinol.*, 203, 231-240.
124. Kim, H., Nakajima, T., Hayashi, S., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T. and Sato, T. (2009). Effects of diethylstilbestrol on programmed oocyte death and induction of polyovular follicles in neonatal mouse ovaries. *Biol. Reprod.*, 81, 1002-1009.
125. Miyagawa, S., Moon, A., Haraguchi, R., Inoue, C., Harada, M., Nakahara, C., Suzuki, K., Matsumaru, D., Kaneko, T., Matsuo, I., Yang, L., Taketo, M.M., Iguchi, T., Evans, S.M. and Yamada, G. (2009). Dosage dependent hedgehog signals integrated with Wnt/ β -catenin signaling regulate external genitalia formation as an appendicular program. *Development*, 136, 3969-3978.
126. Kirigaya, A., Kim, H., Hayashi, S., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T. and Sato, T. (2009). Involvement of estrogen receptor β in the induction of polyovular follicles in mouse ovaries exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Zool. Sci.*, 26, 704-712.
127. Katsu, Y., Braun, E.L., Guillelte, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2009). From reptilian phylogenomics to reptilian genomes: analyses of *c-Jun* and *DJ-1* protooncogenes. *Cytogenet. Genome Res.*, 127, 79-93.
128. Moore, B.C., Milnes, M.R., Kohno, S., Katsu, Y., Iguchi, T. and Guillelte, L.J. (2010). Influences of sex, incubation temperature, and environmental quality on gonadal estrogen and androgen receptor messenger RNA expression in juvenile American alligators (*Alligator mississippiensis*). *Biol. Reprod.*, 82, 194-201.
129. Katsu, Y., Kubokawa, K., Urushitani, H. and Iguchi, T. (2010). Estrogen-dependent transactivation of amphioxus steroid hormone receptor via both estrogen- and androgen-response elements. *Endocrinology*, 151, 639-648.
130. Miyagawa, S., Katsu, Y., Ohta, Y., Sudo, T., Lubahn, D.B. and Iguchi, T. (2010). Estrogen receptor α is indispensable for the induction of persistent vaginal change by neonatal 5 α -dihydrotestosterone exposure. *Biol. Reprod.*, 82, 497-503.
131. Kato, Y., Kobayashi, K., Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2010). Sequence divergence and expression of a transformer gene in the branchiopod crustacean, *Daphnia magna*. *Genomics*, 95, 160-165.
132. Horiguchi, T., Urushitani, H., Ohta, Y., Iguchi, T. and Shiraishi, H. (2010). Establishment of a polyclonal antibody against the retinoid X receptor of the rock shell *Thais clavigera* and its application to rock shell tissues for imposex research. *Ecotoxicology*, 19, 571-576.
133. Kato, Y., Kobayashi, K., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2010). Introduction of foreign DNA into the water flea, *Daphnia magna*, by electroporation. *Ecotoxicology*, 19, 589-592.
134. Kohno, S., Katsu, Y., Urushitani, H., Ohta, Y., Iguchi, T. and Guillelte, L.J.Jr. (2010). Potential contributions of heat shock proteins to temperature-dependent sex determination in the American alligator. *Sex. Devel.*, 4, 73-87.
135. Katsu, Y., Taniguchi, E., Urushitani, H., Miyagawa, S., Takase, M., Kubokawa, K., Tooi, O., Oka, T., Santo, N., Myburgh, J., Matsuno, A. and Iguchi, T. (2010). Molecular cloning and

- characterization of ligand- and species-specificity of amphibian estrogen receptors. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 168, 220-230.
136. Saitoh, Y., Hikake, T., Hayashi, S., Iguchi, T. and Sato, T. (2010). Involvement of insulin-like growth factor-I for the regulation of prolactin synthesis by estrogen and postnatal proliferation of lactotrophs in the mouse anterior pituitary. *Cell Tiss. Res.*, 340, 147-158.
 137. Hikake, T., Hayashi, S., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T. and Sato, T. (2010). Differential involvement of insulin-like growth factor-I and estrogen on prolactin cells in the mouse anterior pituitary. *Exp. Biol. Med.*, 235, 974-980.
 138. Katsu, Y., Kohno, S., Narita, H., Urushitani, H., Yamane, K., Hara, A., Clauss, T.M., Walsh, M.T., Miyagawa, S., Guillette L.J.Jr. and Iguchi, T. (2010). Cloning and functional characterization of Chondrichthyes, cloudy catshark, *Scyliorhinus torazame* and whale shark, *Rhincodon typus* estrogen receptors. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 168, 496-504.
 139. Davis, L.K., Katsu, Y., Iguchi, T., Lerner, D.T., Hirano, T. and Grau, E.G. (2010). Transcriptional activity and biological effects of mammalian estrogen receptor ligands on three hepatic estrogen receptors in Mozambique tilapia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 122, 272-278.
 140. Katsu, Y., Matsubara, K., Kohno, S., Matsuda, Y., Toriba, M., Oka, K., Guillette, L.J.Jr., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2010). Molecular cloning, characterization, and chromosome mapping of reptilian estrogen receptors. *Endocrinology*, 151, 5710-5720.
 141. Oda, S., Kato, Y., Watanabe, H., Tatarazako, N. and Iguchi, T. (2010). Morphological changes in *Daphnia galeata* induced by a crustacean terpenoid hormone and its analog. *Environ. Toxicol. Chem.*, 30, 232-238.
 142. Scown, T.M., Goodhead, R.M., Johnston, B.D., Moger, J., Baalousha, M., Lead, J.R., van Aerle, R., Iguchi, T. and Tyler, C.R. (2010). Assessment of cultured fish hepatocytes for studying cellular uptake and (eco)toxicity of nanoparticles. *Environ. Chem.*, 7, 36-49.
 143. Chakraborty, T., Katsu, Y., Zhou, L.Y., Miyagawa, S., Nagahama, Y. and Iguchi, T. (2011). Estrogen receptors in medaka (*Oryzias latipes*) and estrogenic environmental contaminants: an *in vitro-in vivo* correlation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 123, 115-121.
 144. Chakraborty, T., Shibata, Y., Zhou, L.Y., Katsu, Y., Iguchi, T. and Nagahama, Y. (2011). Differential expression of three estrogen receptor subtype mRNAs in gonads and liver from embryos to adults of the medaka, *Oryzias latipes*. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 333, 47-54.
 145. Lange, A., Paull, G.C., Hamilton, P.B., Iguchi, T. and Tyler, C.R. (2011). Implications of persistent exposure to treated wastewater effluent for breeding in wild roach (*Rutilus rutilus*) populations. *Environ. Sci. Technol.*, 45, 1673-1679.
 146. Urushitani, H., Katsu, Y., Miyagawa, S., Kohno, S., Ohta, Y., Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2011). Molecular cloning of anti-Müllerian hormone from the American alligator, *Alligator mississippiensis*. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 333, 190-199.
 147. Urushitani, H., Katsu, Y., Ohta, Y., Shiraishi, H., Iguchi, T. and Horiguchi, T. (2011). Cloning and characterization of retinoid X receptor (RXR) isoforms in the rock shell, *Thais clavigera*. *Aquat. Toxicol.*, 103, 101-111.
 148. Kato, Y., Shiga, Y., Kobayashi, K., Tokishita, S., Yamagata, H., Iguchi, T. and Watanabe, H. (2011). Development of an RNA interference method in the cladoceran crustacean *Daphnia magna*. *Devel. Genes Evol.*, 220, 337-345.

149. Kato, Y., Kobayashi, K., Watanabe, H. and Iguchi, T. (2011). Environmental sex determination in the branchiopod crustacean *Daphnia magna*: Deep conservation of a *Doublesex* gene in the sex-determining pathway. *PLoS Genetics*, 7, e1001345.
150. Southam, A.D., Lange, A., Hines, A., Hill, E.M., Katsu, Y., Iguchi, T., Tyler, C.R., Viant, M.R. (2011). Metabolomics reveals target and off-target toxicities of a model organophosphate pesticide to roach (*Rutilus rutilus*): Implications for biomonitoring. *Environ. Sci. Technol.*, 45, 3759-3767.
151. Bermudez, D.S., Skotko, J.P., Ohta, Y., Boggs, A.S.P., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. (2011). Sex steroid and thyroid hormone receptor expressions in the thyroid of the American alligator (*Alligator mississippiensis*) during different life stages. *J. Morphol.*, 272, 698-703.
152. Nakajima, T., Iguchi, T. and Sato, T. (2011). Involvement of activin signaling in abnormalities of the mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Cell Tiss. Res.*, 344, 527-538.
153. Nakajima, T., Hayashi, S., Iguchi, T. and Sato, T. (2011). The role of fibroblast growth factors on the differentiation of vaginal epithelium of neonatal mice. *Differentiation*, 82, 28-37.
154. Miyagawa, S., Matsumaru, D., Murashima, A., Omori, A., Satoh, Y., Haraguchi, R., Motoyama, J., Iguchi, T., Nakagata, N., Hui, C.C. and Yamada, G. (2011). The role of sonic hedgehog-Gli2 pathway in the masculinization of external genitalia. *Endocrinology*, 152, 2894-2903.
155. Moore, B.C., Milnes, M.R., Kohno, S., Katsu, Y., Iguchi, T., Woodruff, T.K. and Guillette, L.J.Jr. (2011). Altered gonadal expression of TGF- β superfamily signaling factors in environmental contaminant-exposed juvenile alligators. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, (in press).
156. Katsu, Y., Lange, A., Miyagawa, S., Urushitani, H., Tatarazako, N., Kawashima, Y., Tyler, C.R. and Iguchi, T. (2011). Cloning, expression and functional characterization of carp, *Cyprinus carpio* estrogen receptors and their differential activations by estrogens. *J. Appl. Toxicol.*, (in press).
157. Lange, A., Katsu, Y., Miyagawa, S., Ogino, Y., Urushitani, H., Kobayashi, T., Hirai, T., Shears, J.A., Nagae, M., Yamamoto, J., Ohnishi, Y., Oka, T., Tatarazako, N., Ohta, Y., Tyler, C.R. and Iguchi, T. (2011). Comparative responsiveness to natural and synthetic estrogens of fish species commonly used in the laboratory and field monitoring. *Aquat. Toxicol.*, (in press).
158. Kakuta, H., Tanaka, M., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T. and Sato, T. (2011). Involvement of gonadotropins in the induction of hypertrophy-hyperplasia in the interstitial tissues of ovaries in neonatally diethylstilbestrol-treated mice. *Reprod. Toxicol.*, (in press).
159. Goto, Y., Kajiwar, M., Yanagisawa, Y., Hirose, H., Yoshimi, T., Uemura, M., Nakano, H., Takahashi, S., Shida, Y., Iguchi, T., Takahashi, Y. and Miura, T. (2012). Detection of vertebrate-type steroid hormones and their converting activities in the neogastropod *Thais clavigera* (Kster, 1858). *J. Molluscan Studies*, (in press).
160. Myburgh, J.G., Huchzermeyer, F.W., Groenewald, H.B., Soley, J.T., Bekker, L.C., Booyse, D.G., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. (2012). Technique for the collection of clean urine from the Nile crocodile (*Crocodylus niloticus*). *J. South African Vet. Assoc.*, (in press).
161. Hirakawa, I., Miyagawa, S., Katsu, Y., Kagami, Y., Tatarazako, N., Kobayashi, T., Kusano, T., Mizutani, T., Ogino, Y., Takeuchi, T., Ohta, Y. and Iguchi, T. (2012). Gene expression

profiles in the testis associated with testis-ova in adult Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 17 α -ethinylestradiol. Chemosphere, (in press).

162. Nakajima, T., Iguchi, T. and Sato, T. (2012). Hedgehog signaling plays roles in epithelial cell proliferation in the neonatal mouse uterus and vagina. Cell Tiss. Res., (in press).
163. St. John, J.A., Braun, E.L., Isberg, S.R., Miles, L.G., Dalzell, P., Moran, C., Bed'Hom, B., Burgess, S., Castoe, T.A., Crawford, N.G., Drew, J.C., Edwards, S., Faircloth, B.C., Fujita, M.K., Howard, J., Janes, D., Khan, S.Y., Kohno, S. de Koning, A.P.J., Lance, S., McCarthy, F., McCormack, J.E., Merchant, M., Peterson, D.G., Pollock, D., Pourmand, N., Raney, B., Sanford, J., Schmidt, C.J., Triplett, E.W., Tuberville, T., Jarvis, E., Iguchi, T., Guillette, L.J. Jr., Glenn, T.C., Green, R.E. and Ray, D.A. (2012). The genomes of three crocodilians. Genome Biol., (in press).

2. Review Articles

1. Iguchi, T. (2000). Hormonal chaos. Nature Med., 6, 246-247.
2. Iguchi, T. (2000). Developmental effects of estrogenic agents on mice, fish and frogs. Trabajos del Instituto Cajal. Tomo LXXVII: 52-53.
3. Iguchi, T. (2000). Embryonic and neonatal exposure to endocrine-altering contaminants: effects on mammalian female reproduction. In: Environmental Endocrine Disrupters. Guillette, L.J.Jr. and Crain, D.A. (eds.), Taylor & Francis, New York, pp. 234-268.
4. Iguchi, T. and Sato, T. (2000). Endocrine disruption and developmental abnormalities of female reproduction. Am. Zoologist, 40, 402-411.
5. Watanabe, H., Buchanan, D.L., Handa, H. and Iguchi, T. (2001). Global analysis of gene expression induced by environmental endocrine disruptors. In: Perspective in Comparative Endocrinology: Unity and Diversity, Goos, H.J.Th., Rastogi, R.K., Vaudry, H. and Pierantoni, R. (eds.), Monduzzi Editore, pp.147-151.
6. Iguchi, T., Watanabe, H. and Katsu, Y. (2001). Developmental effects of estrogenic agents on mice, fish and frogs: a mini review. Horm. Behav. 40, 248-251.
7. Iguchi, T., Watanabe, H., Katsu, Y., Mizutani, T., Miyagawa, S., Suzuki, A., Sone, K. and Kato, H. (2002). Developmental toxicity of estrogenic chemicals on rodents and other species. Congen. Anorm., 42, 94-105.
8. Iguchi, T., Sumi, M. and Tanabe, S. (2002). Endocrine disruptor issues in Japan. Congen. Anorm., 42, 106-119.
9. Iguchi, T. (2002). Endocrine disruptors and sexual differentiation. Clin. Pediatr. Endocrinol., 11 (Suppl. 18), 51-58.
10. Arizono, K., Ura, K., Tominaga, N., Kai, T., Kohara, Y. and Iguchi, T. (2002). *C. elegans* as a tool for environmental toxicology. In: Toxicogenimics, Inoue, T. and Pennie, W.D. (eds.), Springer, pp. 129-134.
11. Watanabe, H., Suzuki, A., Mizutani, T., Handa, H. and Iguchi, T. (2002). Large-scale gene expression analysis for evaluation of endocrine disruptors. In: Toxicogenimics, Inoue, T. and Pennie, W.D. (eds.), Springer, pp. 149-155.
12. Iguchi, T. and Watanabe, H. (2003). Developmental effects of hormonally active agents on animals: from daphnia to humans. Environ. Sci., 10 Suppl., 43-60.

13. Watanabe, H. and Iguchi, T. (2003). Evaluation of endocrine disruptors based on gene expression using a micorarray. *Environ. Sci.*, 10 Suppl., 61-67.
14. Guillette, L.J.Jr. and Iguchi, T. (2003). Contaminant-induced endocrine and reproductive alterations in reptiles. *Pure Appl. Chem.*, 75, 2275-2286.
15. Ankley, G.T., Black, M.C., Garric, J., Hutchinson, T.H. and Iguchi, T. (2005). Chapter 6: A framework for assessing the hazard of pharmaceutical materials to aquatic species. In: *Human Pharmaceuticals: Assessing the Impacts on Aquatic Ecosystems*. Williams, R.T. (ed.), SETAC Press, pp. 183-237.
16. Watanabe, H. and Iguchi, T. (2006). Using ecotoxicogenomics to evaluate the impact of chemicals on aquatic organisms. *Marine Biol.*, 149, 107-115.
17. Iguchi, T., Watanabe, H. and Katsu, Y. (2006). Application of ecotoxicogenomics for studying endocrine disruption in vertebrates and invertebrates. *Environ. Health Perspect.*, 114 Suppl. 1, 101-105.
18. Iguchi, T., Irie, F., Urushitani, H., Tooi, O., Kawashima, Y., Roberts, M., Norrgren, L. and Hutchinson, T.H. (2006). Availability of *in vitro* vitellogenin assay for screening of estrogenic and anti-estrogenic activities of environmental chemicals. *Environ. Sci.*, 13, 161-183.
19. Cook, J., Iguchi, T., Linney, E., Miracle, A., Shaw, J., Viant, M. and Zacharewski, T. (2007). "Omic" Approaches in the context of environmental toxicology. In: *Genomic Approaches for Cross-Species Extrapolation in Toxicology*, Benson, W.H. and Di Giulio, R.T. (eds.), Taylor and Francis, CRC Press, pp. 1-31.
20. Iguchi, T. (2007). What are the data on environmental contaminants disrupting reproductive function? Examples of mosquitofish, roach and medaka. In: *Advances in Fertility Studies and Reproductive Medicine*, Kruger, T.F., van der Spuy, Z. and Kempers, R.D. (eds.), Juta & Co. Ltd., pp. 361-373.
21. Iguchi, T., Watanabe, H. and Katsu, Y. (2007). Toxicogenomics and ecotoxicogenomics for studying endocrine disruption and basic biology in vertebrates and invertebrates. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 153, 25-29.
22. Iguchi, T., Katsu, Y., Urushitani, H., Lange, A. and Tyler, C.R. (2007). Developmental reproductive effects of exposure to pharmaceutical steroids in the aquatic environment: Studies on mosquitofish (*Gambusia affinis affinis*), roach (*Rutilus rutilus*) and medaka (*Oryzias latipes*). *J. Marine Sci. Technol.*, 15, 29-36.
23. vom Saal, F.S., Akingbemi, B.T., Belcher, S.M., Birnbaum, L.S., Crain, D.A., Eriksen, M., Guillette, L.J., Hauser, R., Heindel, J.J., Ho, S.-K., Iguchi, T., Jobling, S., Kanno, J., Keri, R.A., Knudsen, K.E., LeBlanc, G.A., Marcus, M., McLachlan, J.A., Myers, J.P., Nadal, A., Newbold, R.R., Olea, N., Prins, G.S., Richter, C.A., Rubin, B.S., Sonnenschein, C., Soto, A.M., Talsness, C.E., Vandernbergh, J.G., Vandenberg, L.N., Walser-Kuntz, D.R., Watson, C.S., Welshons, W.V., Wetherill, Y. and Zoeller, R.T. (2007). Capel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod. Toxicol.*, 24, 131-138.
24. Crain, D.A., Eriksen, M., Iguchi, T., Jobling, S., Laufer, H., LeBlanc, G.A. and Guillette, L.J.Jr. (2007). An ecological assessment of bisphenol-A: Evidence from comparative biology. *Reprod. Toxicol.*, 24, 225-239.
25. Urushitani, H., Katsu, Y., Kato, Y., Tooi, O., Santo, N., Kawashima, Y., Kisaka, Y., Ohta, Y.,

- Lange, A., Tyler, C.R., Johnson, R.D. and Iguchi, T. (2007). Medaka (*Oryzias latipes*) for use in evaluating developmental effects of endocrine active chemicals with special reference to gonadal intersex (testis-ova). *Environ. Sci.*, 14, 211-233.
26. Tyler, C.R., Lange, A., Paull, G.C., Katsu, Y. and Iguchi, T. (2007). The roach (*Rutilus rutilus*) as a sentinel for assessing endocrine disruption. *Environ. Sci.*, 14, 235-253.
27. Takase, M., Mitsui, N., Oka, T., Tooi, O., Santoh, N., Pickford, D. and Iguchi, T. (2007). Development of biomarkers for endocrine disrupting activity in the emerging amphibian model, *Silurana (Xenopus) tropicalis*. *Environ. Sci.*, 14, 285-296.
28. Tyler, C.R., Filby, A.L., Iguchi, T., Kramer, V., Larsson, J., van Aggelen, G., van Leeuwen, K., Viant, M. and Tillet, D. (2007). Chapter 3 - Application of genomics to tiered testing. In: *Genomics in Regulatory Ecotoxicology: Applications and Challenges*, Ankley, G.T., Miracle, A.L., Perkins, E.J. and Daston, G.P. (eds.): SETAC Press, pp. 33-62.
29. Iguchi, T., Watanabe, H., Ohta, Y. and Blumberg, B. (2008). Developmental effects: estrogen induced vaginal changes and organotin induced adipogenesis. *Int. J. Androl.*, 31, 263-268.
30. Crain, D.A., Janssen, S.J., Edwards, T.M., Heindel, J., Ho, S.-M., Hunt, P., Iguchi, T., Juul, A., McLachlan, J.A., Schwartz, J., Skakkebaek, N., Soto, A.M., Swan, S., Walker, C., Woodruff, T., Woodruff, T., Giudice, L.C. and Guillette, L.J.Jr., (2008). Female reproductive disruption: The roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. *Fertil. Steril.*, 90, 911-940.
31. Iguchi, T., Watanabe, H. and Katsu, Y. (2008). Toxicogenomics and ecotoxicogenomics: Studying chemical effects and basic biology in vertebrates and invertebrates. In: *Toxicogenomics: A Powerful Tool for Toxicology Assessment*. Sahu, S.C. (ed.), John Wiley & Sons, pp. 143-158.
32. Iguchi, T. and Katsu, Y. (2008). Commonality in signaling of endocrine disruption from snail to human. *BioScience*, 58, 1061-1067.
33. Watanabe, H., Kobayashi, K., Kato, Y., Oda, S., Abe, R., Tatarazako, N. and Iguchi, T. (2008). Genomic response in *Daphnia* to chemical pollutants. In: *Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry – Biological Responses to Chemical Pollutants*. Murakami, Y., Nakayama, K., Kitamura, S.-I., Iwata, H. and Tanabe, S. (eds.), TERRAPUB, pp. 133-142.
34. Kohno, S., Katsu, Y., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. (2008). Novel approaches for the study of vertebrate steroid hormone receptors. *Integ. Comp. Biol.*, 48, 527-534.
35. Myers, J.P., vom Saal, F.S., Akingbemi, B.T., Arizono, K., Belcher, S., Colborn, T., Chahoud, I., Crain, D.A., Farabollini, F., Guillette, L.J.Jr., Hassold, T., Ho, S.-M., Hunt, P.A., Iguchi, T., Jobling, S., Kanno, J., Laufer, H., Marcus, M., McLachlan, J.A., Nadal, A., Oehlmann, J., Olea, N., Palanza, P., Parmigiani, S., Rubin, B.S., Schoenfelder, G., Sonnenschein, C., Soto, A.M., Talsness, C.E., Taylor, J.A., Vandenberg, L.N., Vandenberg, J.G., Vogel, S., Watson, C.S., Welshons, W.V. and Zoeller, R.T. (2009). Why public health agencies cannot depend upon good laboratory practices as a criterion for selecting data: The case of bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*, 117, 309-315.
36. Van Aggelen, G., Ankley, G.T., Baldwin, W.S., Bearden, D.W., Benson, W.H., Chipman, J. K., Collette, T.W., Craft, J.A., Denslow, N.D., Embry, M.R., Falciani, F., George, S.G., Helbing,

- C.C., Hoekstra, P.F., Iguchi, T., Kagami, Y., Katsiadaki, I., Kille, P., Liu, L., Lord, P.G., McIntyre, T., O'Neill, A., Osachoff, H., Perkins, E.J., Santos, E.M., Skirrow, R.C., Snape, J.R., Tyler, C.R., Versteeg, D., Viant, M.R., Volz, D.C., Williams, T.D. and Yu, L. (2010). Integrating omic technologies into aquatic ecological risk assessment and environmental monitoring: hurdles, achievements and future outlook. *Environ. Health Perspect.*, 118, 1-5.
37. Iguchi, T., Miyagawa, S. and Sudo, T. (2010). Modern genetics of reproductive biology. In: *Environmental Impacts on Reproductive Health and Fertility*, Woodruff, T., Janssen, S.J., Guillette, L.J.Jr. and Giudice, L.C. (eds.), Cambridge University Press, pp. 60-71.
 38. Halder, M., Léonard, M.A., Iguchi, T., Oris, J.T., Ryder, K., Belanger, S.E., Braunbeck, T.A., Embry, M.R., Whale, G., Norberg-King, T. and Lillicrap, A. (2010). Regulatory aspects on the use of fish embryos in environmental toxicology. *Integ. Environ. Assess. Manage.*, 6, 484-491.
 39. Celander, M.C., Goldstone, J.V., Denslow, N.D., Iguchi, T., Kille, P., Meyerhoff, R.D., Smith, B.A., Hutchinson, T.H. and Wheeler, J.R. (2011). Species extrapolation for the 21st century. *Environ. Toxicol. Chem.* 30, 52-63.
 40. Watanabe, H., Kato, Y. and Iguchi, T. (2011). Application of ecotoxicogenomics for understanding mode of action of chemicals and species extrapolation. In: *Handbook of Systems Toxicology*. Casciano, D.A. and Sahu, S.C. (eds.), John Wiley & Sons, Ltd. pp. 67-72.
 41. Ogino, Y., Miyagawa, S., Katoh, H., Prins, G.S., Iguchi, T. and Yamada, G. (2011). Essential functions of androgen signaling emerged through the developmental analysis of vertebrate sex characteristics. *Evol. Devel.*, 13, 315-325.
 42. Blumberg, B., Iguchi, T. and Odermatt, A. (2011). Editorial: Endocrine disrupting chemicals. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 127, 1-3.
 43. Miyagawa, S., Sato, M. and Iguchi, T. (2011). Molecular mechanisms of induction of persistent changes by estrogenic chemicals on female reproductive tracts and external genitalia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 127, 51-57.
 44. Hayes, T.B., Beasley, V.R., de Solla, S., Iguchi, T., Ingrahama, H., Kestemont, P., Kniewald, J., Kniewald, Z., Langlois, V.S., Luque, E.H., McCoy, K.A., Muñoz-de-Toro, M., Oka, T., Oliveira, C.A., Orton, F., Ruby, S., Suzawa, M., Tavera-Mendoza, L.E., Trudeau, V.L., Victor-Costa, A.B., Willingham, E. (2011). Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: consistent effects across vertebrate classes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 127, 64-73.
 45. Tatarazako, N. and Iguchi, T. (2012). Evaluation of toxicities of herbicides using short-term chronic tests of alga, daphnid and fish. In: *Herbicides - Environmental Impact Studies and Management Approaches*, Alvarez-Fernandez, R. (ed.), ISBN: 978-953-307-892-2, InTech.
 46. Edwards, T.M., Iguchi, T. and Guillette, L.J.Jr. (2012). Genes to ecosystems: viviparous fishes and endocrine disruption. In: *Viviparous Fishes II*. Carmen, M. (ed.), (in press).
 47. Miyagawa, S., Yatsu, R., Sudo, T., Igarashi, K., Kanno, J. and Iguchi, T. (2012). Irreversible effect of diethylstilbestrol on reproductive organs and current approach for epigenetic effects of endocrine disrupting chemicals. In: *Toxicology and Epigenetics*. Sahu, S.C. (ed.), John Wiley & Sons, Ltd. (in press).

3-2 野田昌晴教授在職 10 年業績評価

A 委員による評価

Neural topographic maps are a fundamental principle of nervous system organization, and form when one set of neurons projects their axons onto a target region so that the spatial order of the neurons is preserved in the order of their connections. The best characterized of these maps is the visual projection from the retina to the midbrain tectum. As initially proposed by Sperry more than sixty years ago, formation of these maps can be explained by graded axon guidance labels that are specified genetically. Around the time I first met Dr. Noda his lab performed an important study, published in *Nature* in 1996, where they identified a large number of asymmetrically distributed molecules in the retina. This list of molecules has provided a rich resource to understand the basic biology of retinotectal topographic map development, and Dr. Noda has continued to study these molecules since that time. The initial studies in 1996 and a *Science* paper in 2001 were especially groundbreaking, identifying transcription factors that pattern both the retinal A-P and D-V axes, establishing Dr. Noda as a leader in the retinotectal mapping field. Studies to identify additional asymmetrically distributed molecules were described in Dr. Noda's 2004 *J. Neurobiol.* paper. His work on retinal transcription factors over the last 10 years has continued to be productive and useful, such as the 2003 *Development* paper and the 2009 *Dev. Biology* paper studying the mechanisms of action of CBF1 and CBF2 respectively.

Dr. Noda's most important contribution in the topographic mapping field over the last ten years, in my view, is the very interesting 2006 *Nature Neuroscience* paper on Ptpro. Previous work had identified Eph receptor tyrosine kinases and their ephrin ligands as cell surface labels that guide retinotectal axons to form a topographic map. Activation of Eph receptors, like other receptor tyrosine kinases, involves receptor autophosphorylation, but the mechanism that shuts off receptor signaling had been completely unknown. Knowing the mechanism to shut off the receptor is significant, since the final topographic position of axons in the map is determined by the exact threshold of receptor signaling, and arriving at this threshold probably involves repeated cycles of receptor activation and inactivation as axons dynamically explore the target region. Dr. Noda's 2006 paper showed that Ptpro dephosphorylates EphA receptors, which map the A-P axis, as well as EphB receptors which have a role in mapping the D-V axis. In addition to biochemical evidence, the paper showed that functional perturbations of Ptpro affect retinal axon guidance *in vitro*, and had strong effects on retinal map topography *in vivo*. This was a thorough and very original study that addressed an important and previously unanswered question in topographic map development.

Over the last ten years Dr. Noda has also made useful contributions to the RPTP field by publishing several studies of PTP ζ . This has included several biochemical studies of the role of PTP ζ in signal transduction, as well as studies of its expression pattern and functional roles *in vivo*. Taken together, these studies of PTP ζ represent a substantial body of work.

Overall, Dr. Noda has been highly productive over the last ten years. He had published some very high profile work in the 1990's which set him up with a strong international reputation, and he has continued to intelligently follow this up with a very substantial body of work since then, including 44 original papers in his list of publications, several of which represent very original and significant advances in the field. Since your letter didn't mention any specific purpose for the

evaluation, I'm not sure if you are looking for a more specific conclusion, but I would certainly say that Dr. Noda's scientific output over the last ten years has been suitable and indeed very impressive for a scientist of his career stage and position.

B 委員による評価

Prof Dr. Noda has performed outstandingly and has made key fundamental discoveries towards a better understanding of the development of the retino-tectal system, the key model system for topographic projections in the brain. These discoveries include but are not limited to the evaluation time period from 2002 – 2012.

His lab has performed a much-needed and very successful large-scale screening for molecules differentially expressed in the retina along the antero-posterior and/or the dorso-lateral axis. This screen led to the identification of a series of very interesting candidate molecules with potential function in controlling the retinotectal projection and work on these molecules has been published accordingly in high profile journals.

They then identified molecules with roles in developmental cascades being expressed at very early times of eye development and driving the differential expression pattern of axon guidance molecules. This work was fundamentally important and lead to a much better, clearer understanding of how this patterning process occurs.

Some molecules from the differential screen are currently characterized including APC, and CRMPs and will likely lead also to high-profile publications.

I consider also his work of receptor protein tyrosine phosphatases in the retinotectal projection and their characterisation in vitro and in vivo in antagonizing EphA activation/phosphorylation as very important for the axon guidance field, being very novel, outstanding and of highest quality.

M. Noda has taken the next step in understanding the complexities of the visual system by working towards an identification and characterisation of local retinal sub-circuits. Here - in a collaboration with Botond Roska's lab from Basel, Switzerland - he identified and characterized a neural circuit defined by the expression of SPIG1 (coming out of the differential screen done in his lab earlier) leading to the characterisation of some direction-selective amacrine cells. In my view, M. Noda has moved with this work into a very promising topic of neurobiological research which obviously has very much future.

I am not an absolute expert in the other fields M. Noda's lab is working on, but from the quality and quantity of publications it is apparent that also in the fields of receptor tyrosine phosphatases outside the nervous system and in homeostatic control of body fluid he has performed outstandingly.

In his department multiple key technologies are established, like retroviral technologies combined with inducible expression, mouse knock-in/out technologies and not least of course the stripe assay technology which enables his department to work fully competitive with the best labs in the world.

Overall I consider M. Noda in the very top ranks of internationally competitive researcher. When reading papers from his labs, I am always confident that his work is of highest quality, genuinely new and very interesting.

C 委員による評価

My statements can easily be verified just by looking at his achievements during the last 10 years. He has published ground-breaking papers in the very best journals. He is the first (1x, a review with two authors) or the last (31x) author in most of the 44 papers published during the last 10 years. Moreover, he is second to last in 8 of those papers. This, together from what I know about his work and which is exquisitely described in his statement of research activity over the last 10 years, indicates that he is the driving force behind the projects (whose significance I will describe further down in this text). I took the effort to look into the times Dr. Noda's work of the last 10 years has been cited. This gave over 656 citations, much above the average impact factor of the journals in which he published. So from the bibliometrical parameters, his publication record can be qualified as outstanding.

More important are his scientific contributions. Also here, Dr. Noda excels. He has opened several new, relevant and exciting fields of research, which are and will be linked with him. One such field is the one dealing with the discovery, description and functional characterization of the sodium-level sensing channel Nax. The existence of such a mechanism has been postulated since long ago, but it was Dr. Noda who discovered the molecular entity and signaling pathway responsible for it. Again, in his characteristic way of approaching a problem, he did all imaginable steps to cement the case, including cloning, elucidation of the physiological function besides the primary one, such as its control in lactate signaling, and even finding, albeit a single case, a clinical instance of an autoimmune reaction against Nax. He used the patient's immunoglobulin fraction to then close the loop by demonstrating that if injected into mice, it caused complement reaction in the sites where Nax is specifically expressed in the brain.

Similarly, in the area of development, Dr. Noda used his vast experience in molecular and developmental biology to uncover molecular mechanisms that determine region-specific projections of retinal ganglion cells. Exploiting a large-scale screening using restriction landmark cDNA scanning, he identified several asymmetrically expressed molecules that are at the basis of the topographical retinotactal projections. Using a clever combination of electrophysiological and gene-transfection techniques, he elegantly clarified the signal pathway all the way from the retina to the medial terminal nucleus. His work has been vital in understanding how the ganglion cells reach their appropriate targets during development.

The third area where Dr. Noda has set his mark is associated with modulation of synaptic strength, critically involved in learning and memory. In particular, he investigated the role of a protein tyrosine phosphorylation receptor-type Z, Ptpz. He evaluated the contribution of individual amino acid residues to the enzymatic activity and deduced the substrate motif. With this, he identified a series of proteins that could be targets of Ptpz, including a family of proteins crucial for the organization of proteins in synapses (PSDs). In fact, the involvement of Ptpz in Long Term Potentiation (LTP) could be directly demonstrated. These studies were expanded using Ptpz-deficient mice, and the behavioral aspects carefully analysed and interpreted. But Dr. Noda did not stop here. He discovered that a splicing isoform of Ptpz is important in gastric ulceration induced by *Helicobacter pylori*.

Here again the circle from molecule to complex physiological function, including behavior and clinical relevance, in this case comprising a gastric aspect, was toughly addressed.

His numerous invited lectureships at international level further support his visibility in the scientific community. In addition, he has been able to attract respectable quantities of funding (in the order of 10 million EURO) during the last 10 years. He has tutored 10 PhD students through their degree during this time, and is an active member in the editorial board of *Developmental Neurosciences*, a top-ranking journal in the field.

All things considered, Dr. Noda is an outstanding scientist, who lends great prestige to the National Institute for Basic Research of Japan. Therefore, his scientific achievements during the last 10 years more than fully justify his continuation, even including a promotion if at all feasible.

D委員による評価

Scientific achievements of Prof. Masaharu Noda in the past 10 years can be classified into 3 categories; (i) identification of molecules involved in the development of retinal ganglionic cell, (ii) identification in the role of a protein tyrosine phosphatase, (iii) molecular mechanism underlying homeostatic control of extracellular Na concentration. Among them, the issue (iii) seems to be the most significant contribution from a physiological viewpoint. It has been clarified that high Na concentration in the body fluid induces Na influx through Na_x channels in glia. In response to Na, glial cells secrete lactate to GABAergic neurons, thereby inhibiting neuronal activity for Na intake behavior. Although the last neuronal steps remain to be seen, these studies have identified an important functional role of this unique Na channel molecule. These basic studies are important contribution to human and animal physiology.

The issue (i) comprises (a) topological identification of transcriptional factors during embryonic development, (b) identification of molecules that can affect axonal projection, elongation and branching, (c) developmental changes in the excitatory/inhibitory synaptic input ratio.

The issue (ii) has provided interesting information, one in the learning mechanism and the other in the gastric ulcer formation. However, much remains to be investigated to clarify the underlying mechanism.

Overall, in the past 10 years, Prof. Noda and his group reported 44 papers, some of which appeared in high-profile journals such as *Neuron* or *Nature* sister journals. In this respect, his scientific productivity is regarded as high enough for a PI. The research topics are not focused to a single issue, but new findings are supported by solid evidence, therefore will make significant contributions to many relevant studies including their own. It is hoped that Prof. Noda integrates his findings and reach a novel conceptual stage from which a new field can be opened.

基礎生物学研究所長によるまとめ

野田教授は平成3年に基礎生物学研究所に赴任し、統合神経生物学研究部門を主宰して、一貫して脳神経系の形成と脳機能の発現の機構について極めて精力的に研究を続けてきた。視覚系の形成機構と体液の恒常性維持機構の解明について、また、受容体型タンパク質チロシン脱リン酸化酵素の機能解析において国際的な研究を牽引している。基礎生物学研究所においても総務や評価担当の研究主幹やアイソトープ実験センター長、形質転換生物研究施設長、培養育成研究施設長として、さらに運営会議議長として研究所執行部の主要メンバーとして運営に関わってきた。2010年には基礎生物学研究所の一般公開の責任者として研究所活動の広報にも貢献した。今後も国際的リーダーとして研究の一層の展開と研究所運営へ積極的な協力を期待する。

Summary by the Director-General of NIBB

Prof. Noda came to NIBB in 1991 and has consistently produced advanced research into the mechanisms controlling the expression of brain function and formation of the central nervous system as head of the Division of Molecular Neurobiology. He has led international research into elucidation of the mechanisms of body fluid homeostasis and the formation of the visual system as well as functional analysis of receptor-like protein tyrosine phosphatase. At NIBB he has acted as an important research executive as Managing Director in charge of General Affairs and of Evaluations, and as head of the Center for Radioisotope Facilities, the Center for Transgenic Animals and Plants, and the Research Support Facility. Furthermore he has been a principal research administrator as head of the Advisory Committee for Programming and Management. In 2010 he helped to inform the public of the research activities being done at NIBB by supervising the institute's Open House event. I look forward to even more active cooperation from Prof. Noda, both as an NIBB administrator and as an international leader working to further the expansion of research.

1. Curriculum Vitae

- a. Name: Masaharu Noda
- b. Date of Birth: [REDACTED]
- c. Office Address: 5-1 Higashiyama, Myodaiji-cho, Okazaki 444-8787, Japan
- d. Research Area: Biology, Neurobiology, Physiology, Endocrinology
- e. Education:
- | | |
|-----------|---|
| 1973-1977 | Department of Industrial Chemistry,
Kyoto University Faculty of Engineering |
| 1977-1979 | Master's course of Graduate School of
Kyoto University Faculty of Engineering,
Department of Industrial Chemistry |
| 1979-1983 | Doctor's course of Graduate School of
Kyoto University Faculty of Medicine,
Department of Medical Chemistry |
| 1983 | Ph. D. Medical Science, Kyoto University |
- f. Professional Experience:
- | | |
|--------------|--|
| 1983-1984 | Postdoctoral Fellow (Japan Society for the Promotion of
Science), Department of Medical Chemistry,
Kyoto University Faculty of Medicine |
| 1984-1985 | Assistant professor, Department of Medical Chemistry,
Kyoto University Faculty of Medicine |
| 1985-1991 | Associate professor, Department of Molecular Genetics,
Kyoto University Faculty of Medicine |
| (1989-1991) | Visiting researcher,
Max-Planck Institut für Entwicklungs-
biologie, Tübingen, FRG.
(supported by Alexander von Humboldt
Foundation) |
| 1991-present | Professor, Division of Molecular Neurobiology,
National Institute for Basic Biology
Professor, School of Life Science,
The Graduate University for Advanced Studies |
| 1999-present | Chairperson, Department of Regulation Biology,
National Institute for Basic Biology |

g. Awards

- 1984: Young Investigator Award (The Japan Biochemical Society)
1984: Young Investigator Award (The Molecular Biology Society of Japan)
2003: Uehara *Helicobacter pylori* Award (The Japanese Society for *Helicobacter* Research)

h. Professional Societies

Society for Neuroscience
The American Society for Biochemistry and Molecular Biology
The New York Academy of Sciences
The Japan Neuroscience Society
The Japanese Biochemical Society
The Molecular Biology Society of Japan
Japanese Society of Developmental Biologists

i. Publications

Refer to the List of Publications (2002-2010)

j. Major Presentations / Invited Seminars from Abroad (2002 - present)

2002.3.13-15	5 th International Conference on Protein Phosphatases “Substrate and functional analysis for PTP ζ (RPTP β)”	Okazaki, Japan
2003.5.30-31	2 nd CREST International Symposium on Development, Differentiation and Regeneration “Regional specification in the retina and topographic retinotectal projection”	Tokyo, Japan
2004.5.27-29	The 47 th Annual Meeting of the Japanese Society of Nephrology “Brain mechanisms for the control of salt-intake behavior”	Utsunomiya, Japan
2004.7.5-9	14 th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT) “Sodium-level sensitive sodium channel and salt-intake behavior”	Kyoto, Japan
2004.7.17-22	FASEB Summer Research Conference - Protein Phosphatases “Physiological roles of protein phosphatase receptor type Z”	Snowmass, U.S.A.
2004.7.24-29	FASEB Summer Research Conference - Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation “Na _x channel involved in CNS sodium sensing”	Snowmass, U.S.A.
2005.7.10-14	Europhosphatases Conference 2005 “PTP ζ /RPTP β /Ptp α , from molecule to functions”	Cambridge, U.K.
2005.7.16-20	2005 American Physiological Society Conference “Na _x channel and body fluid balance”	Steamboat Springs, U.S.A.
2005.9.14-16	64 th Annual Meeting of the Japan Cancer Association “Receptor-type protein tyrosine phosphatases and cancers”	Sapporo, Japan
2005.11.13-15	Invited Lecture at Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica “Protein tyrosine phosphatase ζ : From molecule to brain function”	Taipei, Taiwan

2006.6.19-22	6 th International Congress of Neuroendocrinology “Sensing mechanism of the sodium level in the brain”	Pittsburgh, U.S.A.
2007.11.21	King’s College London, MRC Centre for Developmental Neurobiology, Centre Seminar “Roles of genes with asymmetric expression in the embryonic retina: From retinal patterning to topographic retinotectal projection”	London, U.K.
2009.8.1	IUPS 2009, The 36 th International Congress of Physiological Sciences “A [Na ⁺] dependent metabolostat in the subfornical organ to control salt intake”	Kyoto, Japan
2011.12.2	The 1 st Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatases “Identification and characterization of substrate molecules for protein tyrosine phosphatase receptor type Z”	Okazaki, Japan
k. Organization of Symposium (2002 - present)		
2002.3.13-15	5 th International Conference on Protein Phosphatases	(Okazaki, Japan)
2002.12.12	The 25 th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan “Developmental mechanisms for nervous system: from screening for novel factors” Organizer: Masaharu Noda and Tohru Yamamoto	(Yokohama, Japan)
2004.3.8	The 77 th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society “Protein tyrosine phosphatases: Biology and pathology” Organizer: Masaharu Noda and Fumio Nakamura	(Osaka, Japan)
2005.7.26	The 28 th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society “Sensor Proteins: New Horizon of Neuronal Research” Organizer: Masaharu Noda and Yasunobu Okada	(Yokohama, Japan)
2009.10.23	The 82 nd Annual Meeting of the Japanese Biochemistry Society “Cellular regulation by protein phosphatases - Involvement in cancer, immune and nervous system diseases” Organizer: Masaharu Noda and Hiroshi Shima	(Kobe, Japan)
2011.12.2	The 1 st Japan-Taiwan Joint Meeting on Protein Phosphatases	(Okazaki, Japan)
l. Grant (2001 - present)		
2001-2002	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas (A)(2) “Molecular function of CRMPs in neural network formation”	¥6,700,000
2001-2006	CREST (Core Research for Evolutional Science and Technology) “Retinal patterning and generation/regeneration of retinal axons”	¥473,000,000
2002	Grant-in-Aid for Exploratory Research “Physiological function of the Na _x ion channel”	¥2,800,000

2004-2006	Grant-in-Aid for Scientific Research (A) “Pharmacological and physiological study using gene-targeting mice”	¥27,200,000
2005-2009	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas “Brain function for salt homeostasis”	¥53,500,000
2007-2011	Grant-in-Aid for Creative Scientific Research “Brain function for the body-fluid homeostasis”	¥433,100,000
2010	Grant-in-Aid Challenging Exploratory Research “Physiological roles of glia-neuron information exchange: Study with light-sensitive channels”	¥3,100,000

m. Professional Activities

Editorial board of *Developmental Neuroscience* (1994 - 2009)

n. Graduate students (Graduate University for Advanced Studies; 2001 - present))

Masahide Fukada	Ph.D.	“Molecular characterization of CRMP5, a novel member of the collapsing response mediator protein family” (2001)
Takeshi Y. Hiyama	Ph.D.	“Na _x channel involved in sodium-level sensing” (2002)
Hiroo Takahashi	Ph.D.	“CBF-1 controls the retinotectal topographic map along the anteroposterior axis through multiple mechanisms” (2003)
Takeshi Ohkawara	Ph.D.	“A novel basic helix-loop-helix (bHLH) transcriptional repressor, NeuroAB, expressed in bipolar and amacrine cells in the retina” (2004)
Hiroshi Tamura	Ph.D.	“Protein tyrosine phosphatase receptor type Z is involved in the molecular mechanisms of fear memory formation through regulating Y1105 phosphorylation of p190 RhoGAP” (2005)
Chika Saegusa	Ph.D.	“Functional analyses of synaptotagmin family in vesicular transport” (2006)
Masaru Ihara	Ph.D.	“Identification of protein tyrosine phosphatase Ptpro which controls self-activation of Eph receptors and its role in retino-tectal projection” (2006)
Hidetada Shimizu	Ph.D.	“Glial Na _x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na ⁺] sensing” (2007)
Keisuke Yonehara	Ph.D.	“Expression of SPIG1 reveals development of a retinal ganglion cell subtype projecting to the medial terminal nucleus in the mouse” (2007)
Jeremy P. H. Chow	Ph.D.	“Proteolytic processing of protein tyrosine phosphatase receptor type Z in the CNS” (2008)
Sachiko Tani	M.S.	“Analyses of receptor-type protein tyrosine phosphatases involved in the topographic projections of retinal axons in the mouse” (2010)

Division of Molecular Neurobiology (Prof. M. Noda)

1. Statement of research activity in the past 10 years

(Numbers in parentheses represent original articles and those underlined represent reviews or books in the List of Publication)

We have been studying the molecular and cellular mechanisms underlying the development of the vertebrate central nervous system (CNS), mainly using the visual systems of chicks and mice. This research covers many developmental events including the patterning of the retina, terminal differentiation of neurons, navigation, branching and targeting of axons, and formation, refinement and plasticity of synapses. The scope of our interests also encompasses the mechanisms for various functions of the mature brain, including body-fluid regulation, behavior control, learning, and memory.

Our main research themes are: (A) Molecular mechanisms for retinal patterning and topographic retinotectal projection, (B) Functional roles of receptor-type protein tyrosine phosphatases (RPTPs) mainly in the brain, and (C) Mechanisms for body-fluid homeostasis in the mammalian brain. Achievements of respective research groups during the last ten years are summarized below.

A. Molecular mechanisms for the specificity in neural connections

(1) Mechanisms for the regional specification in the developing retina

Retinal patterning which determines region-specific features of retinal ganglion cells (RGCs) is the basis for the topographic retinotectal projection. To understand the molecular mechanisms underlying the retinal patterning during development, an overall view of asymmetrically expressed molecules in the developing retina is needed. We performed a large-scale screening of the E8 chick retina using the restriction landmark cDNA scanning (RLCS) technique (13), in addition to a cDNA subtractive hybridization technique (Nature 382, 632-635, 1996). We identified 33 asymmetrically distributed molecules along the nasotemporal (N-T) axis and 20 along the dorsoventral (D-V) axis in the embryonic retina: Some showed a double-gradient expression pattern.

In the past ten years, we have been devoting our efforts to the characterization of the individual functional roles of these molecules, and to the determination of the cascades controlling their expression. To this end, we developed and took advantage

of a retrovirus vector-mediated gene transfer into the chick optic vesicle by *in ovo* electroporation (4, 5). We can now present gene cascades of the topographic molecules for retinal patterning and retinotectal projection (**Figure 1**; modified from ref. 25; see also 6).

Along the A-P axis, fibroblast growth factor (Fgf) and Wnt first play pivotal roles in inducing the expression of two winged-helix transcription factors *FoxG1* (CBF-1) and *FoxD1* (CBF-2) in the nasal (N) and temporal (T) regions in the optic vesicle, respectively (34). The region-specific expression of *FoxG1* and *FoxD1* begins at an early stage (peaking at E3) and determines the regional specificity in the retina (10, 34; see also, Nature 382, 632-635, 1996; Dev. Growth. Diff. 41, 575-587, 1999). Two homeobox transcription factors, *SOH1* and *GH6*, are consequently expressed specifically in the nasal region. Afterwards, *ephrin-A5* and *ephrin-A2* begin to show nasal-high expression and *EphA3* temporal-high expression in the retina. Misexpression of *FoxG1* in the temporal retina represses the expression of *EphA3* and *FoxD1*, and induces that of *SOH1*, *GH6*, *ephrin-A5*, and *ephrin-A2* (10). *SOH1* and *GH6* repress the expression of *FoxD1* and *EphA3* (34). In this process, intriguingly, *FoxG1* controls *ephrin-A5* via a DNA binding-dependent mechanism (as a transcriptional repressor), and *ephrin-A2* via a DNA binding-independent mechanism (as an inhibitor of BMP2 signaling) (10, 25, 34) (see below). In contrast, *FoxD1* acts as a transcriptional repressor in controlling its downstream targets (34).

Along the D-V axis, counteraction between BMP4 and Ventroptin first governs the regional specification in the retina (Science 293, 767-778, 2001): At the early stages of development from E2 to E5, dorsally-expressed *BMP4* determines the regional specificity of the dorsal retina and ventrally-expressed *Ventroptin* counteracts the activity of BMP4 (10). Transcription factors *Tbx2/3/5* in the dorsal retina and *cVax* in the ventral retina begin to be expressed from E3 under the control of the BMP4 signal (25). At approximately E5, *BMP4* expression in the dorsal retina rapidly disappears (10). Concomitantly, *Ventroptin* comes to be expressed in an oblique-gradient fashion (V/N-high pattern from E6 onward). Then, instead of *BMP4*, *BMP2* begins to be expressed in an oblique-gradient fashion (D/T-high pattern), complementary to that of *Ventroptin*, to counteract it (10, 25). The inhibitory effect of *FoxG1* on the BMP signaling is thought to be responsible for turning the expression patterns of *BMP2* and *Ventroptin* about 30 degrees to the posterior side from the first D-V axis (10, 25). Switching from *BMP4* to *BMP2* should occur owing to the difference in their genetic regulatory mechanisms, and this would be the basis of the tilting of the D-V axis in the developing retina. The expression of *EphBs*, *ephrin-Bs*, and *ephrin-A2* is under the

control of the BMP2 signal (25). BMP2 thus appears to play an important role in the topographic projection along both axes. In this study, we also showed that projections of retinal axons can be manipulated by ectopic expression of these topographic molecules in the retina (25), indicating that topographic retinotectal projection is specified by retinal patterning during development.

(2) Genetic labeling of retinal axons

To save the effort to label retinal axons in mice, we generated transgenic mouse lines in which several sensory systems in the brain are specifically visualized genetically (1). We generated *GAP-lacZ* encoding an axon-targeted reporter, a fusion protein comprising the membrane-anchoring domain of GAP-43 and β -galactosidase. The reporter gene was introduced into the genome under the control of a promoter element of the *Brn3b* transcription factor to establish transgenic mouse lines. The individual lines thus generated afforded clear images of specific axonal pathways of the visual, vomeronasal, pontocerebellar, and auditory systems. The reporter protein labelled the entire axonal process as well as the cell body of developing and mature neurons on staining with X-gal. We show that these lines facilitate the developmental and anatomical study of these neural systems. This strategy should be applicable to a variety of neural systems by using various specific promoter elements.

(3) Mechanisms for the topographic retinotectal projection

Eph families of RPTK (receptor protein tyrosine kinase) and their ligands, ephrins, play a crucial role in the establishment of retinotectal projections. We identified protein tyrosine phosphatase receptor type O (Ptpro) as a specific PTP that efficiently dephosphorylates both EphA and EphB receptors (22). Ptpro dephosphorylates the second tyrosine residue conserved in the juxtamembrane region (22), which is required for the activation and signal transmission of Eph receptors. Using the chick retinotectal projection system, we showed that Ptpro controls the sensitivity of retinal axons to ephrins and thereby has a crucial role in the establishment of topographic projections (22; **Figure 2**). Our findings explain the molecular mechanism that determines the threshold of the response of RPTKs to the ligands *in vivo*.

We identified several region-specific molecules whose expression peaked after E8 in the retina (13): When their expression was experimentally enhanced or suppressed *in vivo*, abnormal axonal targeting, branching, or synaptic arborization was induced. For dynamic morphological changes of cells, rearrangements of the

cytoskeleton including microtubules are essential. However, the molecular mechanisms underlying the microtubule remodeling between orientated and disorientated formations are almost unknown. We found that novel subtypes of collapsing response mediator proteins (CRMP-As) in addition to the original proteins (CRMP-Bs), which result from the alternative usage of different first coding exons, are involved in this conversion of microtubules (9). Overexpression of CRMP2A and CRMP2B in chick embryonic fibroblasts induced oriented and disorganized patterns of microtubules, respectively. Moreover, sequential overexpression of another subtype overcame the effect of the former expression of the countersubtype. Overexpression experiments in cultured chick retinas showed that CRMP2B promoted axon branching and suppressed axon elongation in ganglion cells, while CRMP2A blocked these effects when co-overexpressed (9; **Figure 3**). Our findings suggest that the opposing activities of CRMP2A and CRMP2B contribute to the cellular morphogenesis including neuronal axonogenesis through remodeling of the microtubule organization.

We found that another asymmetric molecule, a leucine-rich repeat-containing transmembrane protein (13), associates with adenomatous polyposis coli 2 (APC2), a neuron-specific homologue of the APC tumor suppressor protein. APC2 is distributed along microtubules in growth cones as well as axon shafts of retinal axons (35). Using the chick retinotectal projection system, we showed that APC2 plays an important role in axonal projections through the regulation of cytoskeletal dynamics in response to extracellular signals (35; **Figure 4**): *Apc2* knockdown retinal axons showed abnormal growth attributable to a reduced response to ephrin-A2 *in vitro*. Overexpression of APC2 in cultured cells induced the stabilization of microtubules, whereas knockdown of *Apc2* in chick retinas with specific short hairpin RNA reduced the stability of microtubules in the retinal axons. Recently, we generated *Apc2*-deficient mice by a gene-targeting technique. We have found defects in the retinocollicular projections of the mutant mice. The mutants also display severe laminary defects in some regions of the brain including the cerebral cortex and cerebellum, indicating that APC2 is involved in axonal navigation and cellular migration (submitted for publication). We are now analyzing the phenotype of the *Apc2*-deficient mouse in more detail to clarify the function of APC2 in the development of the CNS.

We expect the molecular mechanisms underlying the branching, pruning, and synapse formation of retinal axons to be revealed through studies on the region-specific molecules in the retina.

(4) Direction-selective retinal ganglion cell subtypes

Visual information is transmitted to the brain by roughly a dozen distinct types of retinal ganglion cells (RGCs) defined by a characteristic morphology, physiology, and central projections. However, our understanding of how these parallel pathways develop is still in its infancy, because few molecular markers corresponding to individual RGC types are available.

We identified a novel secretory protein, SPIG1, expressed predominantly in the dorsal region in the developing chick retina (13). We generated knock-in mice to visualize SPIG1-expressing cells with green fluorescent protein, and found that the mouse retina is subdivided into two distinct domains for SPIG1 expression and SPIG1⁺ effectively marks a unique subtype of RGCs during the neonatal period (28). SPIG1⁺ cells in the dorsotemporal domain project to the dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN), superior colliculus (SC), and accessory optic system (AOS). In contrast, in the remaining region, here named the pan-ventronasal domain, SPIG1⁺ cells form a regular mosaic and project exclusively to the medial terminal nucleus (MTN) of the AOS that mediates the optokinetic reflex as early as P1 (**Figure 5A**; modified from refs. 28, 33). Their dendrites costratify with ON cholinergic amacrine strata in the inner plexiform layer as early as P3. These findings suggest that these SPIG1⁺ cells are the ON direction selective (DS) ganglion cells (28). Moreover, a combination of genetic labeling and conventional retrograde labeling revealed that MTN-projecting RGCs are composed of SPIG1⁺ and SPIG1⁻ RGCs distributed in distinct mosaic patterns in the retina, indicating that they comprise two functionally distinct subtypes of the ON DS ganglion cells (**Figure 5A**).

Next, we examined light responses of these two subtypes of MTN-projecting RGCs using targeted electrophysiological recordings (33). SPIG1⁺ and SPIG1⁻ RGCs respond preferentially to upward motion and downward motion, respectively, in the visual field (33; **Figure 5B**). The direction selectivity of SPIG1⁺ RGCs develops normally in dark-reared mice. The MTN neurons are activated by optokinetic stimuli only of the vertical motion as shown by Fos expression analysis. Furthermore, genetic labeling and conventional retrograde labeling revealed that axons of SPIG1⁺ and SPIG1⁻ RGCs project to the MTN via different pathways (33; **Figure 5A**). The axon terminals of the two subtypes are organized into discrete clusters in the MTN. These results suggest that information about upward and downward image motion transmitted by distinct ON DS ganglion cells is processed in the MTN separately, if not independently. SPIG1 should therefore serve as a useful molecular marker for studying the differentiation and distinct circuiting of the two ON DS ganglion cell types.

A key circuit module of DS ganglion cells is a spatially asymmetric inhibitory input from starburst amacrine cells in the retina. However, it was not known how and when this asymmetry is established during development. We photostimulated mouse starburst cells targeted with channelrhodopsin-2 (CR-2) while recording from a single SPIG1⁺ DS ganglion cell. We then followed the spatial distribution of synaptic strengths between starburst and DS ganglion cells during early postnatal development before these neurons can respond to a physiological light stimulus, along with confirmation of connectivity by monosynaptically restricted trans-synaptic rabies viral tracing (41). As a result, we found that random or symmetric synaptic connections from starburst amacrine cells are established as early as postnatal day 6, and that asymmetric inhibitory synaptic inputs are subsequently developed over a 2-day period (41; **Figure 6**).

B. Functional roles of protein tyrosine phosphatase receptor type Z

Protein tyrosine phosphorylation plays crucial roles in various biological events including brain development and brain functions. We have made efforts to reveal the functional roles of protein tyrosine phosphatase receptor-type Z, Ptpz (also called PTP ζ /RPTP β), which is mostly expressed as chondroitin sulfate proteoglycans in the brain. To reveal its intracellular signaling pathways, we performed a systematic screening for substrates of Ptpz by developing a “yeast substrate-trapping system”, and identified Git1, p190RhoGAP, GOPC/PIST, and Magi1 (17, 1). Subsequent studies revealed that Ptpz selectively dephosphorylates p190RhoGAP at Tyr1105 (ref. 21), Git1 at Tyr-554 (ref. 44), and Magi1 at Tyr-373 and Tyr-858 (ref. 44). Alignment of the primary sequences surrounding the target phosphotyrosine residues showed considerable similarity, suggesting the presence of a consensus motif for substrate recognition by Ptpz. We estimated the contribution of surrounding individual amino acid residues to the catalytic efficiency using *in vitro* peptide-based assays, and deduced that the typical substrate motif for the catalytic domain of Ptpz was “E/D-E/D-E/D-X-I/V-pY-X” (X is not an acidic residue) (44). We found by database screening that the substrate motif is present in several proteins, including paxillin at Tyr-118. Expectedly, we verified that Ptpz efficiently dephosphorylates paxillin at this site in cells (44).

In the yeast substrate screening above, several PDZ domain-containing proteins including PSD95, Magi3, Veli-3, Synj2bp, Snta1 and Sntb1 were isolated as

non-substrate interacting proteins that bind to the C-terminal PDZ-binding motif of Ptpz (17, 1). Among the 21 receptor-type PTP members (RPTPs), only the R5 subfamily, Ptpz and Ptpg, have a canonical PDZ-binding motif (-S-L-V) at their carboxyl-termini. This suggests that Ptpz can form a stable enzyme-substrate complex on PDZ-containing scaffold proteins. Indeed, we found that ErbB4 becomes a substrate for Ptpz with the help of PSD95: In transfected cells, Ptpz can dephosphorylate ErbB4 when PSD95 is coexpressed (27). In addition, TrkA, which is reportedly bound to the PDZ domain of GIPC, was efficiently dephosphorylated by Ptpz (30). Some proteins associated with Ptpz on PDZ-containing scaffold proteins are thus likely dephosphorylated by Ptpz without a strict substrate recognition structure.

The physiological importance of Ptpz has been demonstrated through studies with *Ptpz*-deficient mice (Neurosci. Lett. 247, 135-138, 1998). Although homozygous *Ptpz*-deficient mice appeared to be healthy and showed no obvious anatomical abnormalities in the brain, we found that one conspicuous defect in adult *Ptpz*-deficient mice is a significant enhancement of long term potentiation (LTP) in the CA1 region of the hippocampus (18) and learning deficits (18, 21). LTP is a long-lasting augmentation of synaptic strength that has been suggested as a cellular mechanism underlying learning and memory. Because Ptpz is known to be abundant in the synaptic fraction, it is considered to be involved in the regulation of synaptic plasticity, and learning and memory. In this regard, the phosphorylation of p190RhoGAP at Tyr-1105, was found to be decreased after fear conditioning in the hippocampus of wild-type mice, but not of *Ptpz*-deficient mice (21), suggesting that the PTP activity of Ptpz is up-regulated during learning.

We had already identified pleiotrophin/HB-GAM and midkine as ligands involved in the regulation of Ptpz (J.B.C. 271, 21446-21452, 1996; J.B.C. 274, 12474-12479, 1999; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 2603-2608, 2000). We revealed that binding of pleiotrophin to the extracellular region of Ptpz induces dimerization (or oligomerization) and thereby suppresses the PTP activity (23). In addition, we found that the extracellular region is proteolytically processed *in vivo* by several proteases including metalloproteinases (31) or plasmin (32). Since matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) levels and accordingly the proteolytic activity are rapidly increased by stimuli that induce LTP, the removal of the inhibitory extracellular portion by metalloproteinase-mediated processing presumably abolishes this ligand-induced inactivation mechanism (**Figure 7A, B**), and thereby induces dephosphorylation of the substrate proteins in the hippocampus of wild-type mice.

In addition to the brain, we found that the non-proteoglycan form of Ptpz-B, a splicing isoform of Ptpz, is expressed in the gastric epithelial cells. Here, we demonstrated that Ptpz functions as a receptor for the vacuolating cytotoxin VacA, produced by *Helicobacter pylori* (5): Surprisingly, *Ptpz*-deficient mice did not show mucosal damage at all when VacA was administered intragastrically, although VacA was incorporated into the gastric epithelial cells to the same extent as in wild-type mice (5). VacA bound to Ptpz, and the levels of tyrosine phosphorylation of Git1, a Ptpz substrate, were higher after treatment with VacA, indicating that VacA behaves as a ligand for Ptpz (5). Thus, erroneous Ptpz signaling by VacA induces gastric ulceration (**Figure 7B**).

Our understanding of the physiological functions of Ptpz, together with its intracellular signaling mechanisms through substrates, has become much deeper over the past decade. We are now focusing our efforts on integrating these findings into a comprehensive picture. Furthermore, we are planning to expand this strategy to other RPTPs to know their functional roles.

C. Mechanisms of homeostatic control of body fluids in the mammalian brain

Mammals have a set of homeostatic mechanisms that work together to maintain body-fluid sodium (Na^+) levels at 135–145 mM and osmolality at ~300 mOsm/kg through the control of intake and excretion of salt and water. The circumventricular organs (CVOs), where no blood-brain barrier exists, are suggested to be involved in monitoring body-fluid conditions. However, molecular and cellular mechanisms for sensing the Na^+ levels and osmolality of body fluids within the brain have long been an enigma. We have been investigating the mechanisms of homeostatic control of body fluids in the mammalian brain, including Na^+ -level- and osmolality-sensing systems.

As for Na^+ -level-sensing, our series of studies with *Na_x*-deficient mice revealed that *Na_x* serves as a Na^+ -level sensor of body fluids (2, 3, 8, 15, 19; 2, 3). *Na_x*, an atypical sodium channel whose structure is poorly homologous (~50%) to the voltage-gated sodium channels, had long remained an enigma (**Figure 8A**). We generated *Na_x*-gene deficient mice by inserting the *lacZ* gene in-frame and analyzed the expression pattern of *Na_x*. In the central nervous system, *Na_x* was expressed in the dorsal root ganglions and the CVOs including the subfornical organ (SFO), organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT), median eminence (ME), and posterior pituitary (PP) (**Figure 8B**; see also J. Neurosci. 20, 7743-7751, 2000). In the

peripheral nervous system, Na_x was expressed in the non-myelinating Schwann cells (3). Na_x -deficient mice did not stop ingesting salt when dehydrated, while wild-type mice avoided salt (J. Neurosci. 20, 7743-7751, 2000). We subsequently demonstrated that the Na_x channel is a concentration-sensitive Na channel with a threshold value of ~ 150 mM for extracellular Na^+ *in vitro* (2). We further showed that salt aversive behavior does not occur on direct infusion of a hypertonic Na^+ solution into the cerebral ventricle in Na_x -deficient mice, in contrast to wild-type mice (15). The behavioral defect of Na_x -deficient mice was completely recovered by a site-directed transfer of the Na_x gene into the SFO, indicating that the SFO is the primary site of the Na^+ -level-sensing for the control of salt-intake behavior (15). All these findings indicate that the Na_x channel is the brain Na^+ -level sensor, which has been long postulated to be present at the sensory CVOs (2, 3).

Our detailed analyses revealed that Na_x channels in the SFO are specifically expressed in perineuronal processes of astrocytes and ependymal cells enveloping particular neural populations including GABAergic neurons (20). This indicates that glial cells, not neurons, are the primary site of Na^+ -level-sensing, suggesting some mechanism to transfer the Na^+ signals from “inexcitable” glial cells to neurons. We subsequently demonstrated that Na_x channels directly interact with α subunits of Na^+/K^+ -ATPase, and thereby bring about Na^+ -dependent activation of the metabolic state of the glial cells (26). Metabolic enhancement leading to the extensive production of lactate was observed under high Na^+ conditions in the SFO of wild-type mice, but not of Na_x -deficient mice (26). Lactate, as well as Na^+ , stimulated the firing activity of GABAergic neurons in the SFO (26). The GABAergic neurons supposedly regulate hypothetic projecting neurons involved in the control of salt-intake behavior (26; **Figure 9**). To our knowledge, this study is the first to show that glial cells take the initiative in the regulation of neural activity using lactate as a signaling substance, a “gliotransmitter”.

Recently, we found a patient with essential hypernatremia who harbors autoantibodies to Na_x (38). The patient had a ganglioneuroma mainly composed of Na_x -positive Schwann-like cells, and this neoplasia likely evoked an antitumor immune response (38). Passive transfer of the immunoglobulin (Ig) fraction of the patient’s serum reproduced the symptoms with abnormal reductions in water intake and vasopressin release in wild-type mice (38; **Figure 10**). Because Na_x -deficient mice are normal in vasopressin release (37), we considered that autoantibodies to Na_x not only affected the Na^+ -level-sensing mechanisms mediated by Na_x channels, but also impaired the regulatory systems for the production/release of vasopressin. In support of this

view, cell death was observed in the brain of mice injected with the patient's Ig, along with focal deposits of complement C3 and inflammatory infiltrates in CVOs. This suggests that complement-mediated cell death in the CVOs occurred in these mice and also in the patient (38). Because the SFO and OVLT have efferent projections, which are responsible for the regulation of vasopressin, histological damage to the SFO and OVLT would be the reason for the dysregulation of vasopressin production/release. In addition, damage to the PP, the site where vasopressin is released into the blood circulatory system, would also affect the release. These results suggest that the ganglioneuroma triggered the production of anti- Na_x autoantibodies, leading to persistent tissue damage in the CVOs, and thereby hypernatremia (a paraneoplastic neurologic disorder).

As for the osmolality-sensing mechanism, a cation channel, transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), has been implicated as a sensor of hypertonicity in body fluids based on studies with *TRPV1*-deficient mice. However, the response of TRPV1 to hypertonic stimuli has not been demonstrated with heterologous expression systems so far, despite intense efforts by several groups. Thus, the molecular entity of the hypertonic sensor *in vivo* still remains controversial. Very recently, we found that the full-length form of TRPV1 is sensitive to an osmotic increase exclusively at around body temperature ($\sim 37^\circ\text{C}$) using a heterologous expression system (43). We also demonstrated that the osmosensitivity of TRPV1 at 36°C is further enhanced by another activating stimulus, such as protons (pH) or capsaicin, indicating that osmosensitivity of TRPV 1 is synergistically enhanced by these distinct activating stimuli. Our findings thus indicate that TRPV1 integrates multiple types of activating stimuli, and is sensitive to hypertonic stimuli under physiologically relevant conditions.

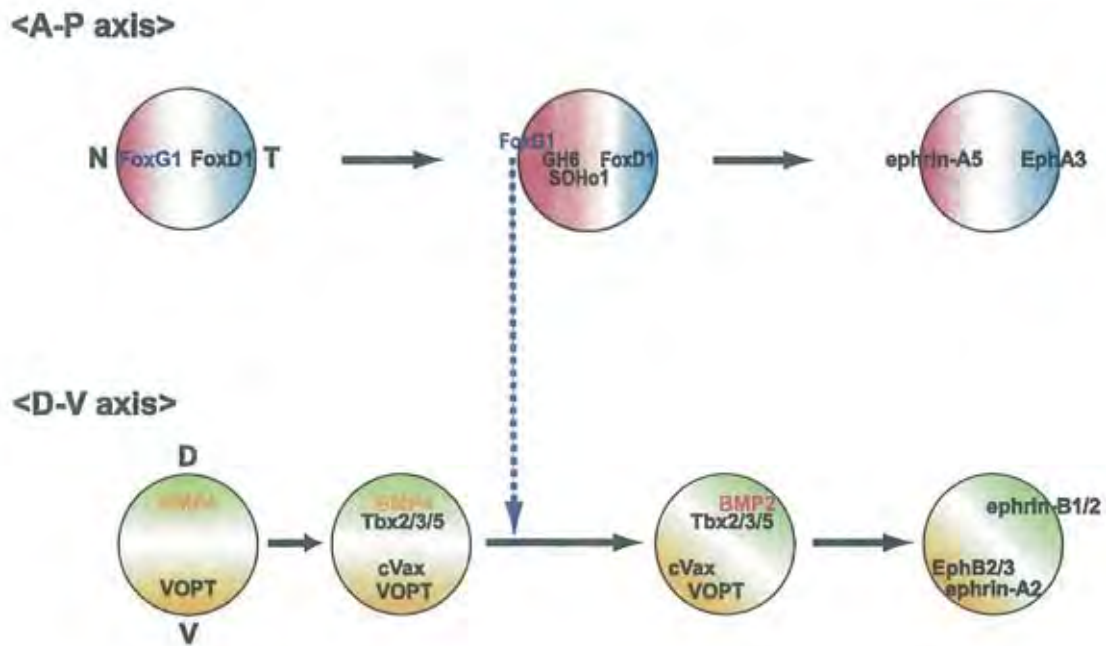


Figure 1. Developmental expression of topographic molecules in the chick retina. *FoxG1* and *FoxD1* are expressed in a counter-gradient manner in the optic vesicle. After the optic cup forms, the expression domains of *FoxG1* and *FoxD1* are separated by reducing their positive regions to a narrow region of the nasal or temporal retina, respectively. Subsequently, *GH6* and *SOHo1* are expressed specifically in the nasal retina from HH stage 12-14. The expression domains of *GH6* and *SOHo1* fill the gap between the expression areas of *FoxG1* and *FoxD1*. *EphA3* and *ephrin-A5* are homogeneously expressed in the retina at early developmental stages and become restricted to the temporal and nasal retina, respectively, under the control of these transcription factors at later stages. The counteraction between *BMP4* and *Ventroptin* (VOPT) governs the regional specification in the retina along the D-V axis early in development (HH stage 11 to E5). At around E5, *BMP4* expression in the dorsal retina rapidly begins to disappear, and *Ventroptin* comes to be expressed in an oblique-gradient manner from E6 onward (in a V/N-high gradient). Concomitantly, *BMP2* begins to be expressed in a pattern complementary to that of *Ventroptin* (in a D/T-high gradient). The inhibitory action of *FoxG1* on BMP signaling is attributable to the change in the expression of *Ventroptin* and *BMP2* to the oblique-gradient pattern. The counteraction between *Ventroptin* and *BMP2* determines the expression of the formerly dorsoventrally-asymmetric molecules and *ephrin-A2* in an oblique-gradient fashion, and resultantly governs the retinal patterning and retinotectal projection along both the A-P and D-V axes. *Ephrin-A2* begins to be expressed much later than *ephrin-A5* from E6 in an oblique-gradient manner from the beginning under the control of the BMP2 signal. Development proceeds from left to right.

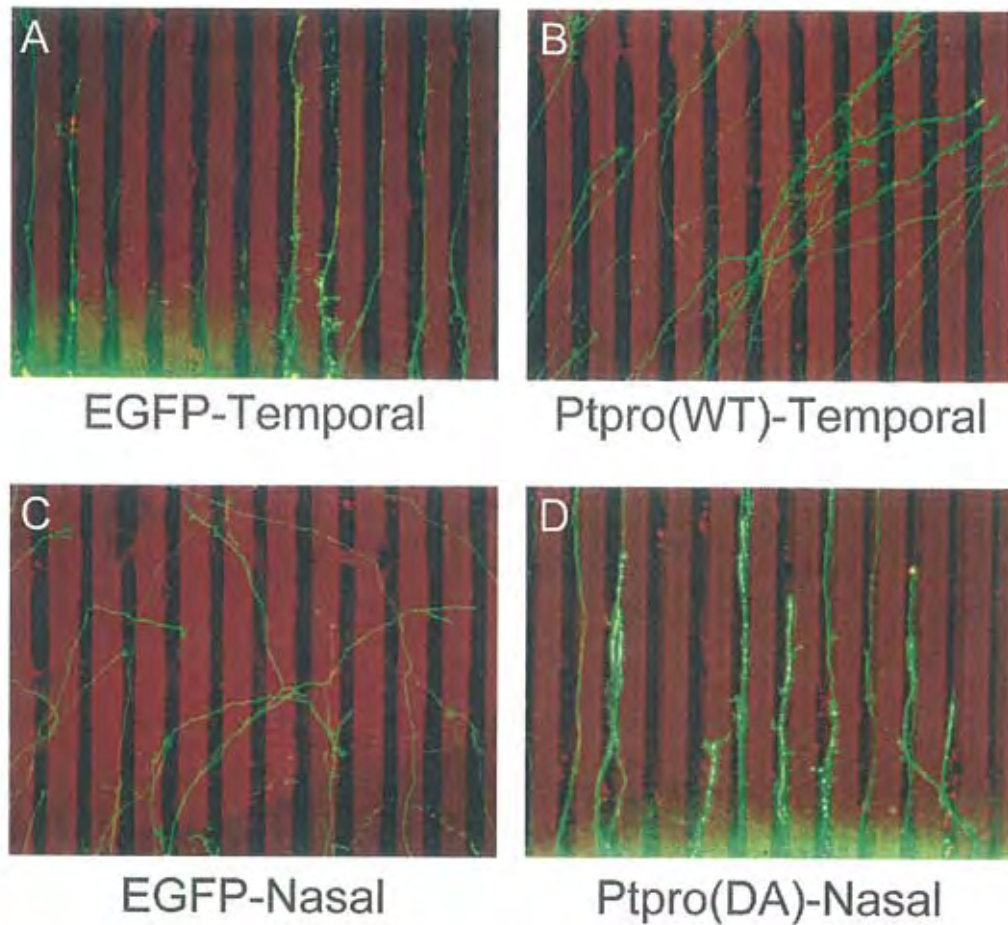


Figure 2. Regulation of the sensitivity of chick retinal axons to ephrin-A2-Fc by Ptpro. To visualize retinal axons, *egfp* was coelectroporated into the retina, and the retinal strips were subjected to the ephrin-A2-Fc stripe assay. (A) Control temporal axons preferred to grow in control Fc-containing lanes (dark) rather than ephrin-A2-Fc lanes (red). (B) Ptpro (WT)-overexpressing temporal axons randomly grew in both control Fc and ephrin-A2-Fc lanes. (C) Control nasal axons randomly grew in both control Fc and ephrin-A2-Fc lanes. (D) When the DA mutant of Ptpro, Ptpro (DA), was overexpressed, nasal axons showed a preference for control Fc lanes like the normal temporal axons.

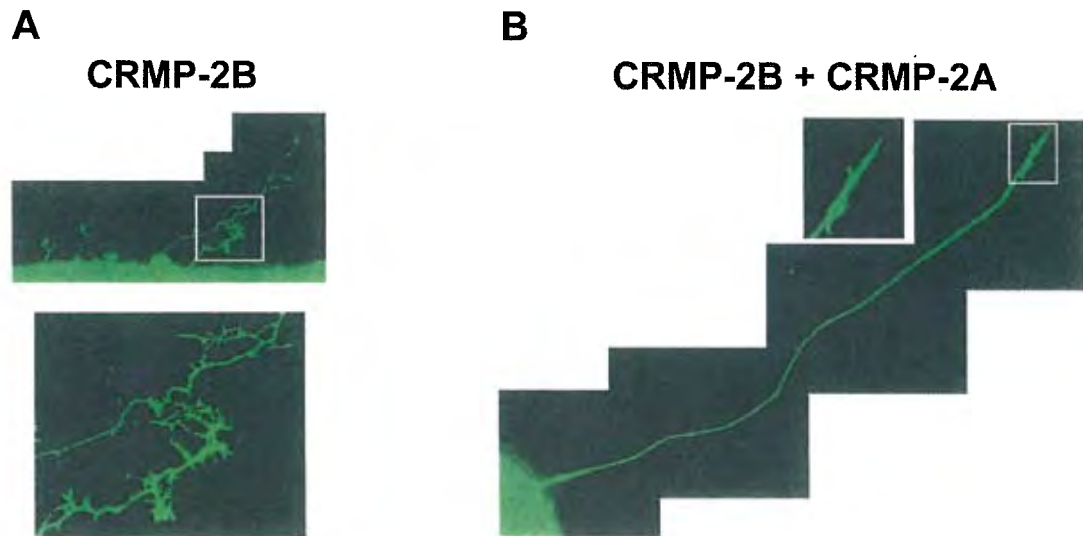


Figure 3. Antagonistic effects of CRMP2A and 2B on axon morphology. Retinas from chick E6 embryos were electroporated with an expression vector to express CRMP2B (A) and CRMP2B + CRMP2A (B), and cultured for 2 days.

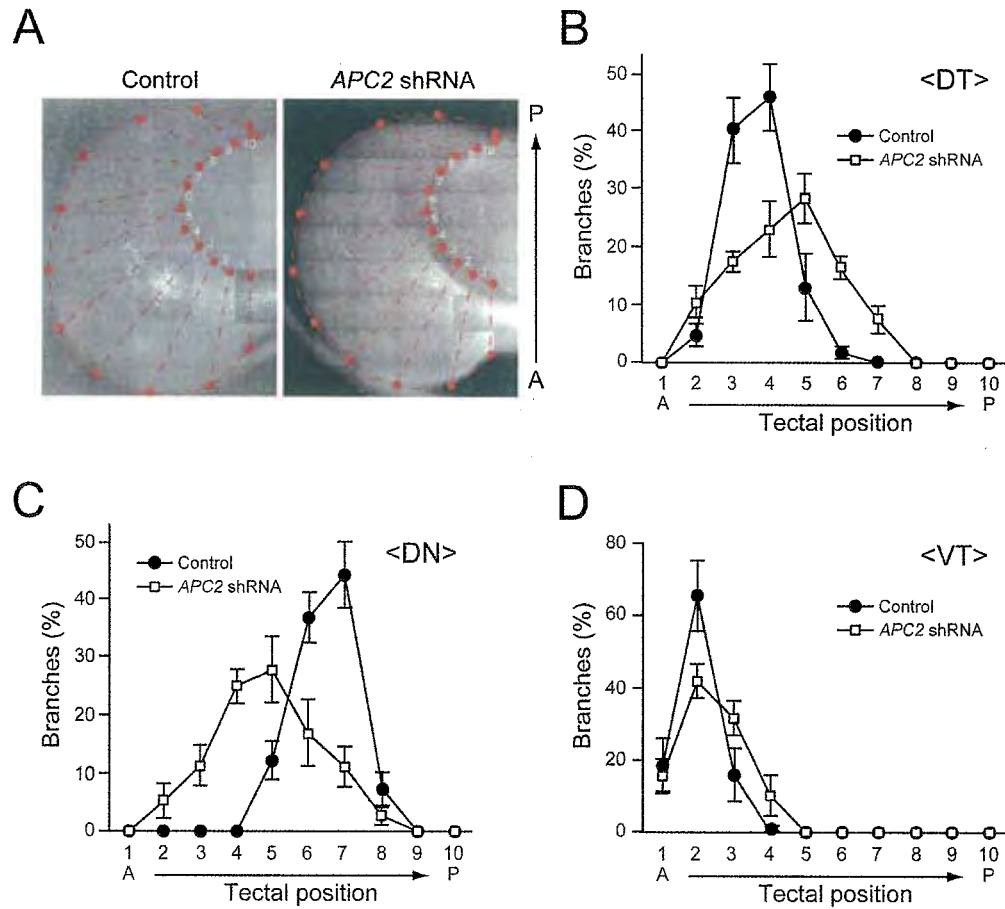


Figure 4. Distribution of interstitial branches of retinal axons on the tectum at E12.5. (A) The tectum was subdivided into 10 areas along the anteroposterior axis, and numbers of branches in each area were counted. (B–D) Quantification of branch distributions of dorsotemporal (DT), dorsonasal (DN), and ventrotemporal (VT) retinal axons, respectively. The values are shown as the mean $\pm$ SEM. In APC2-knockdown embryos, interstitial branches from the axon shaft were more diffusely distributed along the anteroposterior axis. A, Anterior; P, posterior.

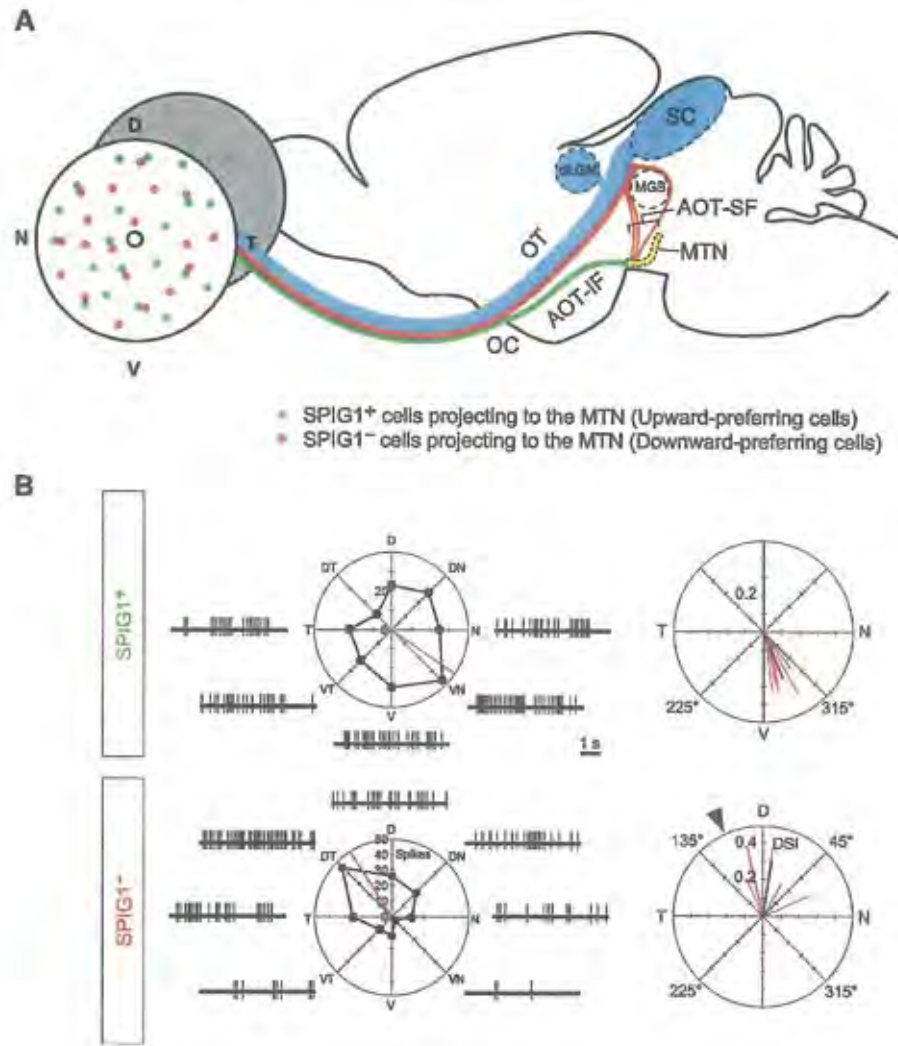


Figure 5. (A) Schematic representation of axonal connectivity between the retina and the contralateral medial terminal nucleus (MTN) of the accessory optic system. Information on upward and downward visual motion is conveyed to the MTN by distinct neuronal pathways. This represents our findings together with those in previous studies on retinal projections to the MTN in mice and rats. The upward-preferring subtype of ON DS ganglion cells (SPIG1⁺; green) predominantly projects to the MTN via the inferior fasciculus of the accessory optic tract (AOT-IF), whereas the downward preferring subtype (SPIG1⁻; red) projects to the MTN via the superior fasciculus of the accessory optic tract (AOT-SF). The fibers of the AOT-SF split from the optic tract (OT) and the brachium of the SC, then they course ventrally over the surface of the cerebral peduncle (CP) and finally terminate in the MTN. On the other hand, the fibers of the AOT-IF leave the OT just after passing through the optic chiasm (OC), then course caudally, and terminate in the MTN. MGB, medial geniculate body.

(B) SPIG1 marks the upward-preferring subtype of DS ganglion cells. Representative spike trains and their polar plots in response to eight different directions of the drifting square-wave gratings for 6 s are shown. Spikes were recorded from a SPIG1⁺ cell (upper panel) and SPIG1⁻ cell (lower panel). The red line indicates the preferred direction of the cells.

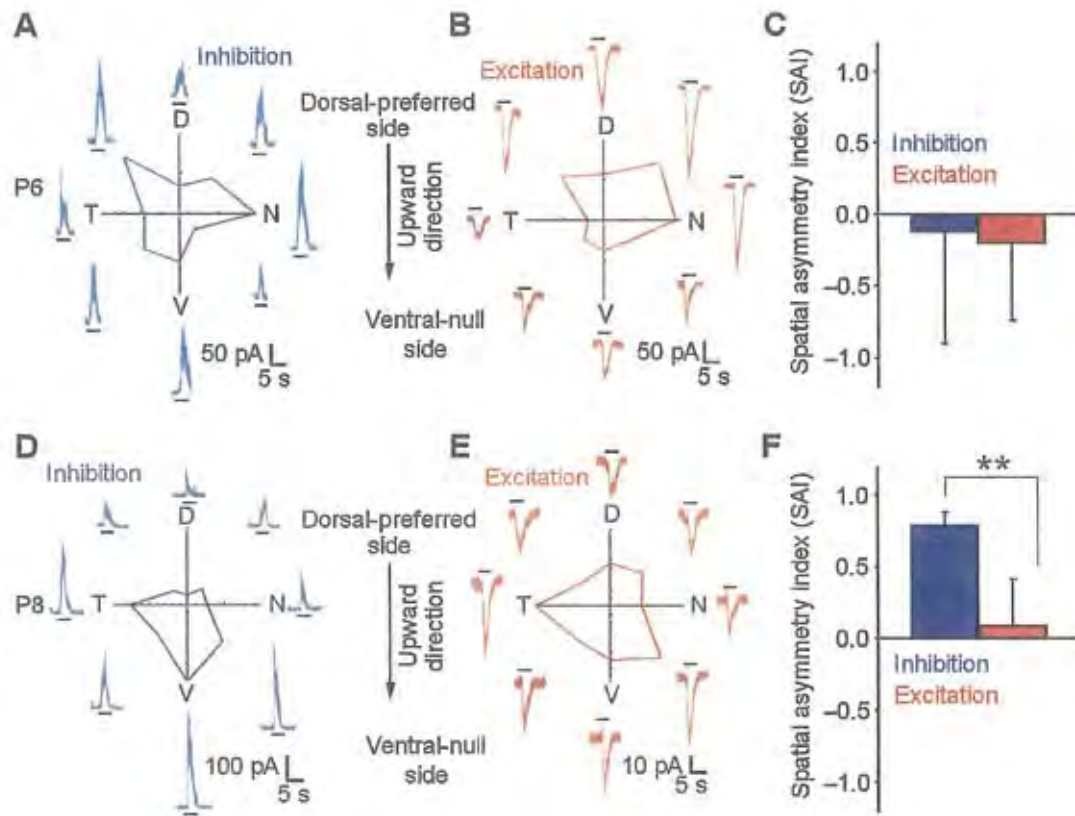


Figure 6. Channelrhodopsin-2-assisted circuit mapping at P6 and P8. Recordings from SPIG1⁺ cells at P6 (A–C) and P8 (D–F). (A–E) Inhibitory (A, D) and excitatory (B, E) postsynaptic currents elicited in a SPIG1⁺ cell by the photostimulation of the surrounding starburst amacrine cells. Polar plots are also shown. (C, F) Spatial asymmetry index (SAI) for inhibition and excitation. Error bars, s.d.

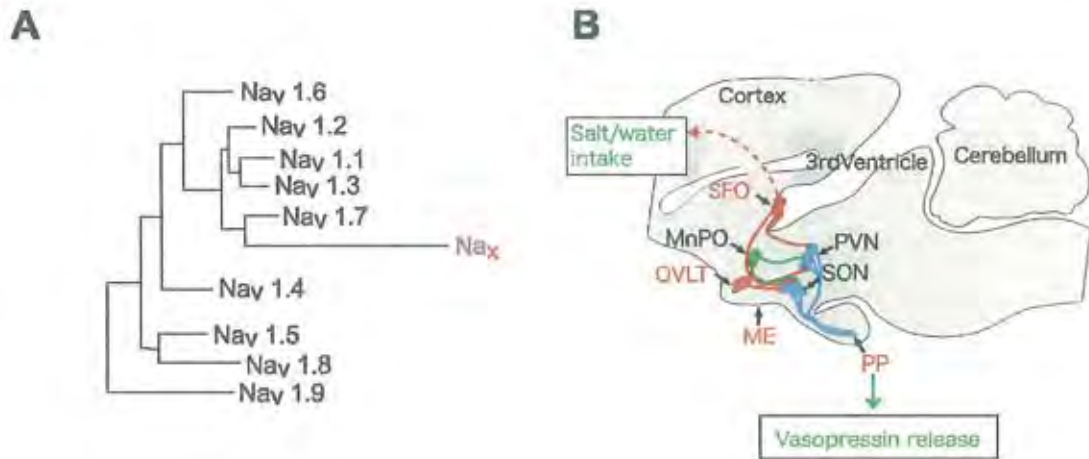


Figure 8. (A) Phylogenetic tree of voltage-gated sodium channel α subunits. (B) Schematic illustration of the midsagittal section of the mouse brain. Nuclei (filled circles) and neural pathways (lines) involved in the regulation of vasopressin release are shown. The neural pathway involved in salt/water intake remains unknown (dotted line). The sensory CVOs, including the SFO, are characterized by the presence of neuronal cell bodies and extensive networks of fenestrated capillaries which allow components of plasma to be released into the intercellular space. The ventricular side is partitioned by an ependymal cell layer facing the third ventricle. Na_x is expressed in the SFO, OVLT, ME, and PP. MnPO, median preoptic nucleus; PVN, paraventricular nucleus; SON, supraoptic nucleus.

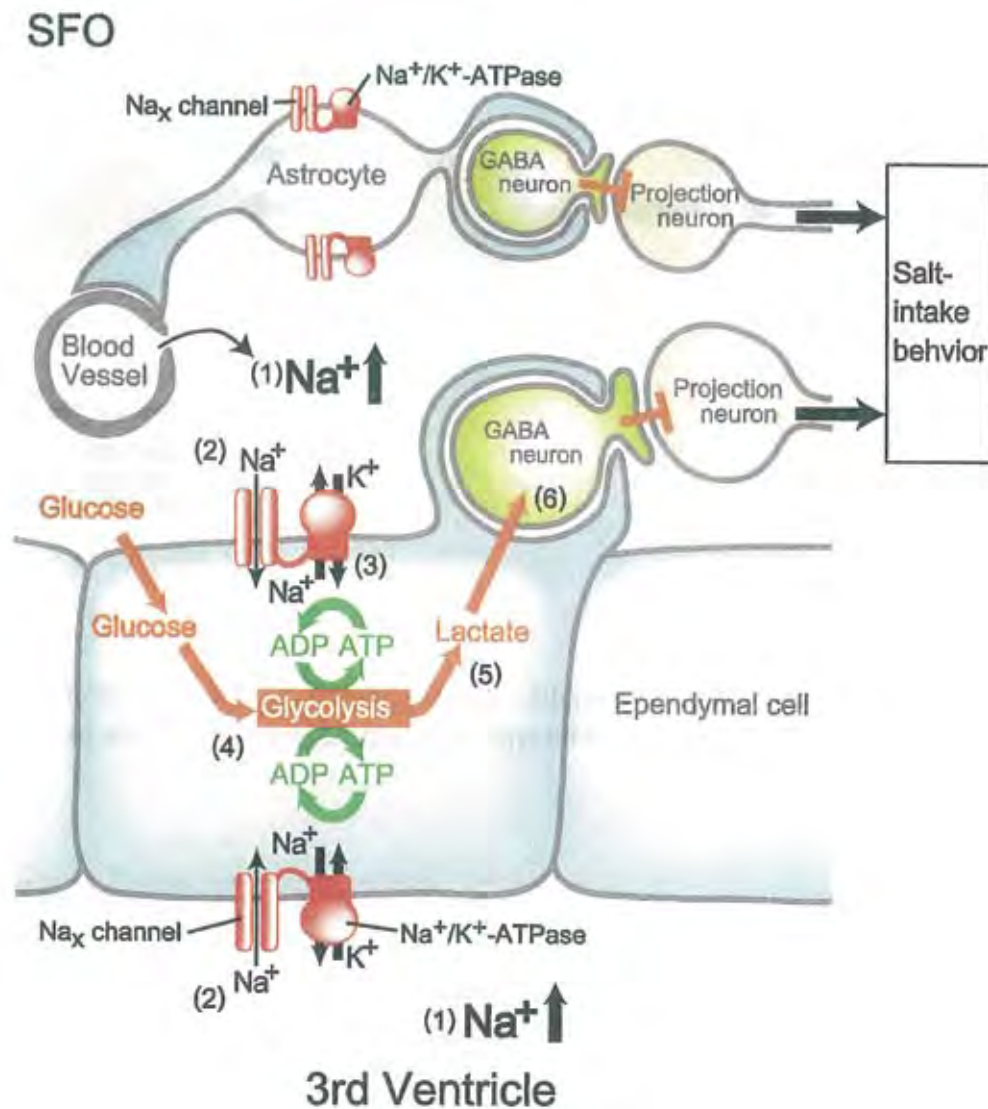


Figure 9. Schematic overview of the Na⁺-level-sensing mechanism and Na⁺-dependent regulation of neurons in the SFO. (1) When animals are dehydrated, Na⁺ concentrations in plasma and cerebrospinal fluid increase above the normal level of ~145 mM. (2) When the extracellular Na⁺ concentration exceeds ~150 mM, Na_x channels begin to open, and the intracellular Na⁺ concentration in these glial cells is increased. (3) This leads to the activation of Na⁺/K⁺-ATPase. The activated Na⁺/K⁺-ATPase consumes more ATP than usual to pump out Na⁺. (4) To fuel Na⁺/K⁺-ATPase with ATP, the glial cells enhance glucose uptake to stimulate anaerobic glycolysis. (5) Lactate, the end product of anaerobic glycolysis, is released from the glial cells and supplied to neurons, including GABAergic neurons, through the processes enveloping them. (6) Lactate stimulates the activity of the GABAergic neurons through production of ATP, leading to the inhibition of hypothetic projecting neurons involved in the control of salt-intake behavior. In Na_x-deficient mice, the Na⁺-dependent stimulation of glycolysis is impaired and the activity of the GABAergic neurons is not promoted even under dehydrated conditions, and so the salt-intake behavior is not suppressed.

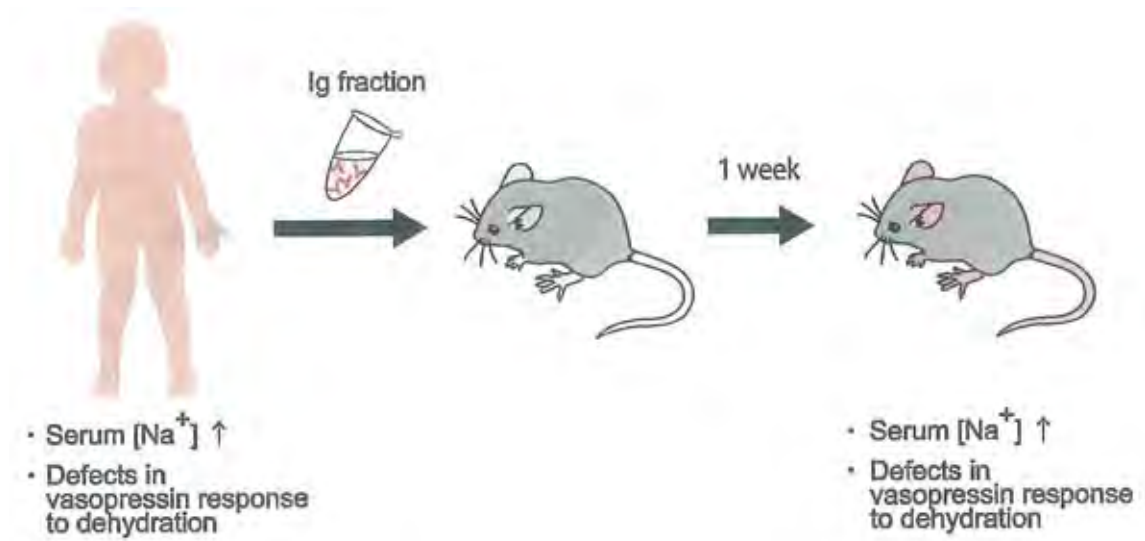


Figure 10. Generation of the animal model. Passive transfer of the Ig fraction of the patient's serum reproduced her symptoms in wild-type mice with abnormal reductions in water intake and vasopressin-release.

List of Publications (2002 - 2011)

Original Articles

1. Zubair, M., Watanabe, E., Fukada, M. & Noda, M. (2002) Genetic labelling of specific axonal pathways in the mouse central nervous system. **Eur. J. Neurosci.** 15, 807-814.
2. Hiyama, T. Y., Watanabe, E., Ono, K., Inenaga, K., Tamkun, M. M., Yoshida, S. & Noda, M. (2002) Na_x channel involved in CNS sodium-level sensing. **Nature Neurosci.** 5, 511-512.
3. Watanabe, E., Hiyama, T. Y., Kodama, R. & Noda, M. (2002) Na_x sodium channel is expressed in non-myelinating Schwann cells and alveolar type II cells in mice. **Neurosci. Lett.** 330, 109-113.
4. Sakaguchi, N., Muramatsu, H., Ichihara-Tanaka, K., Maeda, N., Noda, M., Yamamoto, T., Michikawa, M., Ikematsu, S., Sakuma, S. & Muramatsu, T. (2003) Receptor-type protein tyrosine phosphatase ζ as a component of the signaling receptor complex for midkine-dependent survival of embryonic neurons. **Neurosci. Res.** 45, 219-224.
- ⑤ Fujikawa, A., Shirasaka, D., Yamamoto, S., Ota, H., Yahiro, K., Fukada, M., Shintani, T., Wada, A., Aoyama, N., Hirayama, T., Fukamachi, H. & Noda, M. (2003) Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori*. **Nature Genet.** 33, 375-381.
6. Asahi, M., Tanaka, Y., Izumi, T., Ito, Y., Naiki, H., Kersulyte, D., Tsujikawa, K., Saito, M., Sada, K., Yanagi, S., Fujikawa, A. Noda, M. & Itokawa, Y. (2003) *Helicobacter pylori* CagA containing ITAM-like sequences localized to lipid rafts negatively regulates VacA-induced signaling *in vivo*. **Helicobacter** 8, 1-14.
7. Tanaka, M., Maeda, N., Noda, M. & Marunouchi, T. (2003) A chondroitin sulfate proteoglycan PTP ζ /RPTP β regulates the morphogenesis of Purkinje cell dendrites in the developing cerebellum. **J. Neurosci.** 23, 2804-2814.
8. Watanabe, U., Shimura, T., Sako, N., Kitagawa, J., Shingai, T., Watanabe, E., Noda, M. & Yamamoto, T. (2003) A comparison of voluntary salt-intake behavior in Na_x-gene deficient and wild-type mice with reference to peripheral taste inputs.

Brain Res. 967, 247-256.

9. Yuasa-Kawada, J., Suzuki, R., Kano, F., Ohkawara, T., Murata, M. & Noda, M. (2003) Axonal morphogenesis controlled by antagonistic roles of two CRMP subtypes in microtubule organization. **Eur. J. Neurosci.** 17, 2329-2343.
10. Takahashi, H., Shintani, T., Sakuta, H. & Noda, M. (2003) CBF1 controls the retinotectal topographical map along the anteroposterior axis through multiple mechanisms. **Development** 130, 5203-5215.
11. Nakayama, M., Kimura, M., Wada, A., Yahiro, K., Ogushi, K., Niidome, T., Fujikawa, A., Shirasaka, D., Aoyama, N., Kurazono, H., Noda, M., Moss, J. & Hirayama, T. (2004) *Helicobacter pylori* VacA activates the p38/activating transcription factor 2-mediated signal pathway in AZ-521 cells. **J. Biol. Chem.** 279, 7024-7028.
12. Ohyama, K., Ikeda, E., Kawamura, K., Maeda, N. & Noda, M. (2004) Receptor-like protein tyrosine phosphatase ζ /RPTP β is expressed on tangentially aligned neurons in early mouse neocortex. **Develop. Brain Res.** 148, 121-127.
- ⑬ Shintani, T., Kato, A., Yuasa-Kawada, J., Sakuta, H., Takahashi, M., Suzuki, R., Ohkawara, T., Takahashi, H. & Noda, M. (2004) Large-scale identification and characterization of genes with asymmetric expression patterns in the developing chick retina. **J. Neurobiol.** 59, 34-47.
14. Ohkawara, T., Shintani, T., Saegusa, C., Yuasa-Kawada, J., Takahashi, M. & Noda, M. (2004) A novel basic helix-loop-helix (bHLH) transcriptional repressor, NeuroAB, expressed in bipolar and amacrine cells in the chick retina. **Mol. Brain Res.** 128, 58-74.
15. Hiyama, T. Y., Watanabe, E., Okado, H. & Noda, M. (2004) The subfornical organ is the primary locus of sodium-level sensing by Na_x sodium channels for the control of salt-intake behavior. **J. Neurosci.** 24, 9276-9281.
16. Muramatsu, H., Zou, P., Suzuki, H., Oda, Y., Chen, G-Y., Sakaguchi, N., Sakuma, S., Maeda, N., Noda, M. & Muramatsu, T. (2004) $\alpha_4\beta_1$ - and $\alpha_6\beta_1$ -integrins are functional receptors for midkine, a heparin-binding growth factor. **J. Cell Sci.** 117, 5405-5415.
17. Fukada, M., Kawachi, H., Fujikawa, A. & Noda, M. (2005) Yeast substrate-trapping system for isolating substrates of protein tyrosine phosphatases: Isolation of substrates for protein tyrosine phosphatase receptor type z. **Methods**

35, 54-63.

18. Niisato, K., Fujikawa, A., Komai, S., Shintani, T., Watanabe, E., Sakaguchi, G., Katsuura, G., Manabe, T. & Noda, M. (2005) Aged-dependent enhancement of hippocampal long-term potentiation and impairment of spatial learning through the Rho-associated kinase pathway in protein tyrosine phosphatase receptor type Z-deficient mice. **J. Neurosci.** 25, 1081-1088.
19. Noda, M. & Hiyama, T. Y. (2005) Sodium-level-sensitive sodium channel and salt-intake behavior. **Chem. Senses** 30 (Supple. 1), i44-i45.
20. Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Shimizu, H., Kodama, R., Hayashi, N., Miyata, S., Yanagawa, Y., Obata, K. & Noda, M. (2006) Sodium-level-sensitive sodium channel Na_x is expressed in glial laminate processes in the sensory circumventricular organs. **Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.** 290, R568-R576.
21. Tamura, H., Fukada, M., Fujikawa, A. & Noda, M. (2006) Protein tyrosine phosphatase receptor type Z is involved in hippocampus-dependent memory formation through dephosphorylation at Y1105 on p190 RhoGAP. **Neurosci. Lett.** 399, 33-38.
- ②② Shintani, T., Ihara, M., Sakuta, H., Takahashi, H., Watakabe, I. & Noda, M. (2006) Eph receptors are negatively controlled by protein tyrosine phosphatase receptor type O. **Nature Neurosci.** 9, 761-769.
23. Fukada, M., Fujikawa, A., Chow, J.P.H., Ikematsu, S., Sakuma, S. & Noda, M. (2006) Protein tyrosine phosphatase receptor type Z is inactivated by ligand-induced oligomerization. **FEBS Lett.** 580, 4051-4056.
24. Sugitani, K., Matsukawa, T., Koriyama, Y., Shintani, T., Nakamura, T., Noda, M. & Kato, S. (2006) Upregulation of retinal transglutaminase during the axonal elongation stage of goldfish optic nerve regeneration. **Neuroscience** 142, 1081-1092.
25. Sakuta, H., Takahashi, H., Shintani, T., Etani, K., Aoshima, A. & Noda, M. (2006) Role of bone morphogenic protein 2 in retinal patterning and retinotectal projection. **J. Neurosci.** 26, 10868-10878.
- ②⑥ Shimizu, H., Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Nagakura, A., Fujikawa, A., Okado, H., Yanagawa, Y., Obata, K. & Noda, M. (2007) Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain $[Na^+]$ sensing. **Neuron** 54, 59-72.

27. Fujikawa, A., Chow, J.P.H., Shimizu, H., Fukada, M., Suzuki, R. & Noda, M. (2007) Tyrosine phosphorylation of ErbB4 is enhanced by PSD95 and repressed by protein tyrosine phosphatase receptor type Z. **J. Biochem.** 142, 343-350.
28. Yonehara, K., Shintani, T., Suzuki, R., Sakuta, H., Takeuchi, Y., Nakamura-Yonehara, K. & Noda, M. (2008) Expression of SPIG1 reveals development of a retinal ganglion cell subtype projecting to the medial terminal nucleus in the mouse. **PLoS ONE** 3, e1533.
29. Tsuboi, N., Utsunomiya, T., Roberts, R.L., Ito, H., Takahashi, K., Noda, M. & Takahashi T. (2008) The tyrosine phosphatase CD148 interacts with the p85 regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase. **Biochem. J.** 413, 193-200.
30. Shintani, T. & Noda, M. (2008) Protein tyrosine phosphatase receptor type Z dephosphorylates TrkA receptors and attenuates NGF-dependent neurite outgrowth of PC12 cells. **J. Biochem.** 144, 259-266.
31. Chow, J.P.H., Fujikawa, A., Shimizu, H. & Noda, M. (2008) Plasmin-mediated processing of protein tyrosine phosphatase receptor type Z in the mouse brain. **Neurosci. Lett.** 442, 208-212.
32. Chow, J.P.H., Fujikawa, A., Shimizu, H., Suzuki, R. & Noda, M. (2008) Metalloproteinase- and γ -secretase-mediated cleavage of protein-tyrosine phosphatase receptor type Z. **J. Biol. Chem.** 283, 30879-30889.
33. Yonehara, K., Ishikane, H., Sakuta, H., Shintani, T., Nakamura-Yonehara, K., Kamiji, N.L., Usui, S., & Noda, M. (2009) Identification of retinal ganglion cells and their projections involved in central transmission of information about upward and downward image motion. **PLoS ONE** 4, e4320.
34. Takahashi, H., Sakuta, H., Shintani, T., & Noda, M. (2009) Functional mode of FoxD1/CBF2 for the establishment of temporal retinal specificity in the developing chick retina. **Dev. Biol.** 331, 300-310.
35. Shintani, T., Ihara, M., Tani, S., Sakuraba, J., Sakuta, H. & Noda, M. (2009) APC2 plays an essential role in axonal projections through the regulation of microtubule stability. **J. Neurosci.** 29, 11628-11640.
36. Toychiev, A.H., Sabirov, R.Z., Takahashi, N., Ando-Akatsuka, Y., Liu, H., Shintani, T., Noda, M. & Okada, Y. (2009) Activation of maxi-anion channel by protein tyrosine dephosphorylation. **Am. J. Physiol. - Cell Physiol.** 297, C990-C1000.

37. Nagakura, A., Hiyama, T.Y. & Noda, M. (2010) Na_x -deficient mice show normal vasopressin response to dehydration. **Neurosci. Lett.** 472, 161-165.
- ③ 38. Hiyama, T.Y., Matsuda, S., Fujikawa, A., Matsumoto, M., Watanabe, E., Kajiwar, H., Niimura, F., & Noda, M. (2010) Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. **Neuron** 66, 508-522.
39. Chagnon, M.J., Wu, C.-L., Nakazawa, T., Yamamoto, T., Noda, M., Blanchetot, C. & Tremblay, M.L. (2010) Receptor tyrosine phosphatase sigma (RPTP σ) regulates p250GAP, a novel substrate that attenuates Rac signaling. **Cell. Signal.** 22, 1626-1633.
40. Nayak, G., Goodyear, R.J., Legan, P.K., Noda, M. & Richardson, G.P. (2011) Evidence for multiple, developmentally regulated isoforms of Ptprq on hair cells of the inner ear. **Dev. Neurobiol.** 71, 129-141.
41. Yonehara, K., Balint, K., Noda, M., Nagel, G., Bamberg, E., & Roska, B. (2011) Spatially asymmetric reorganization of inhibition establishes a motion-sensitive circuit. **Nature** 469, 407-410.
42. Sakamoto, K., Bu, G., Chen, S., Takei, Y., Hibi, K., Koder, Y., McCormick, L.M., Nakao, A., Noda, M. & Muramatsu, T. & Kadomatsu, K. (2011) Premature ligand-receptor interaction during biosynthesis limits the production of growth factor midkine and its receptor LDL receptor-related protein 1. **J. Biol. Chem.** 286, 8405-8413.
43. Nishihara, E., Hiyama, T. Y., & Noda, M. (2011) Osmosensitivity of transient receptor potential vanilloid 1 is synergistically enhanced by distinct activating stimuli such as temperature and protons. **PLoS ONE** 6, e22246.
44. Fujikawa, A., Fukada, M., Makioka, Y., Suzuki, R., Chow, J.P.H., Matsumoto, M., & Noda, M. (2011) Consensus substrate sequence for protein-tyrosine phosphatase receptor type Z. **J. Biol. Chem.** 286, 37137-37146.

○ : Selected 5 reprints

Reviews or Books

1. Fukada, M. & Noda, M. (2006) Yeast substrate-trapping system for isolating substrates of protein tyrosine phosphatases. **Methods in Mol. Biol.** 365, 371-381.
2. Noda, M. (2006) The subfornical organ, a specialized sodium channel, and the sensing of sodium levels in the brain. **The Neuroscientist** 12, 80-91.
3. Noda, M. (2007) Hydromineral neuroendocrinology: Mechanism of sensing sodium levels in the mammalian brain. **Exp. Physiol.** 92, 513-522.
4. Sakuta, H., Suzuki, R. & Noda, M. (2008) Retrovirus vector-mediated gene transfer into the chick optic vesicle by *in ovo* electroporation. **Dev. Growth Differ.** 50, 453-457.
5. Sakuta, H., Suzuki, R. & Noda, M. (2009) Retroviral vector-mediated gene transfer into the chick optic vesicle by *in ovo* electroporation. *In* **Electroporation and Sonoporation in Developmental Biology** (Nakamura, H., *ed.*) pp. 105-116. Springer.
6. Noda, M., Takahashi, H. & Sakuta, H. (2009) Neural patterning: Eye fields. *In* **Encyclopedia of Neuroscience** (Squire, L.R., *ed.*) pp. 199-204. Oxford: Academic Press.

3-3 高田慎治教授在職 10 年業績評価

A 委員による評価

Major scientific contributions and their impact: The research of Prof. Takada has always been focused on signaling by secreted proteins in vertebrates with a particular focus on Wnt signaling on the molecular side and somitogenesis as his developmental paradigm. He has made key contributions to our molecular understanding of Wnt action, in particular with respect to the machinery involved in Wnt modification and the secretion of Wnt proteins. The first thing however that I connect Prof Takada to, without going through the impressive publication list, are his discoveries around the transcriptional co-repressor ripply 1 and its role in somitogenesis. With these findings he surprised and stimulated the community. He very systematically exploited the role of ripply and besides his traditional model system mouse, also took advantage of zebrafish to complement and expand his research. Even though a surprise for the community, the discovery of ripply is a logical consequence of Prof. Takada's systematic analyses of the molecular processes governing somitogenesis.

In that context the **planned future research** to study the molecular mechanisms involved in the establishment of metameric structures in vertebrates is an excellent choice. With his scientific originality, this comparative approach will shed new light on the hypothesized generality of the underlying mechanisms and their modification to implement specific solutions. The same holds true for the even bigger aim of planned research: the establishment of signaling fields in vertebrate development and the delineation of the respective molecular bases.

This is an ambitious aim, but Prof. Takada has laid the ground for seriously tackling it. Not just with his key contributions to the field so far, but also through his excellent connections and collaborations in the community.

International recognition and diffusion: His research in the last ten years has resulted in 46 peer reviewed publications that have attracted 2157 citations and his h-index over the last 10 years is 25. Of the 46 publications, Prof Takada was senior author in 17 publications, 7 of which appeared in the top tier of journals in his field (e. g. Developmental Cell, Genes & Development). His publication output is excellent, both in numbers as well as with respect to the journals published in. His publication record also indicates that Prof. Takada was a valued collaborator, both in national as well as increasingly in international collaborations. Its worthwhile mentioning that he has published together with the top western scientist in his field (e. g. Jessel, McMahon, Thesleff). If one would want to read from the publication list, one could see that the international collaborative papers are becoming increasingly more frequent in the last years. Taken together Prof. Takada had an excellent publication output with a trend to more collaborative publications in the last years.

His research projects have constantly attracted grant support, almost exclusively with him as lead investigator. These were either individual grants or network grants that he was coordinating. The total grant volume could not be deduced from the documents, however the fact that he received nine big grants (running for five years on average) indicates an excellent performance also in this field.

Taken together Prof. Shinji Takada is an excellent, highly creative, collaborative and productive scientist who reports on a very successful decade of exciting and groundbreaking science. He presents a research plan that is timely, well based in his previous research and ambitious. He found

the “nerve” of what will be relevant in the future and with that is clearly at the forefront. We would be very glad and proud if we could have attracted and kept such an internationally highly recognized researcher and leader in his field.

B 委員による評価

Shinji's laboratory has shown several key findings both in the area of somite boundary formation/segmentation and also in Wnt signaling, for e.g.,:

- 1) The link between FGF signaling and Notch signaling-regulated cyclic gene expression, which the Takada group showed is mediated via the Hairy/Enhancer of Split complex protein Her13.2
- 2) Shinji's group showed that somite boundaries are maintained by an Integrin-dependent accumulation of Fibronectin. Epithelialization of somites also requires fibronectin assembly. They also showed that the Integrin-fibronectin and Ephrin- Eph receptor system cooperatively maintain somite boundaries.
- 3) The Takada group has shown very nicely that specification of interneurons in the Dorsal spinal cord requires the activity of Wnt 1 and Wnt3 ligands, which are normally expressed by the roof plate of the spinal cord.
- 4) Role of fatty acid modifications on Wnt protein secretion- Shinji and colleagues have contributed to the understanding of how secretion and transport is regulated by modifications to the Ser 209 of Wnt3a by palmitoleic acid. They also demonstrated that acylation of Wnt3a is also essential for its secretion.

In addition to these very key and significant findings, Shinji's lab has also contributed to the understanding of other interesting areas such as pharyngeal arch development, using *rippl* and *tbx1* mutant mice. Furthermore, by generating knock-out mice, they have shown that *Fgf18* function is essential for osteogenesis and chondrogenesis in mammals. Thus, the Takada lab has been at the forefront of vertebrate somitogenesis and development, and is of international standing.

In addition to his very interesting research, Shinji is a very respected and highly regarded colleague, as evidenced by his many seminars and lectures in various international and regional scientific meetings. His group has received many grant awards. His lab trains students and post-docs of a very high caliber, and he has been a good mentor to many junior colleagues. He is very good colleague in the Asian Developmental Biology community as well.

If Shinji Takada were in our institution, his research programme would be enthusiastically and wholeheartedly supported. He would be a fantastic colleague to have, and I wish we could recruit him.

C 委員による評価

Professor Shinji Takada is a first-rate scientist of international reputation. His research, one way or another, has connected mostly with Wnt-signaling in Development. You are assessing research carried out over the last ten years. I will note some influential highlights.

The actual segmentation process, the physical splitting off of somites from a presomitic mesoderm utilizes an integrin-fibronectin system as Professor Takada's studies revealed in an elegant genetic screen in the zebrafish for somite deficiencies (Koshida et al., 2005, *Genes and Development*). His productive ENU-screen also provided the first evidence for Ripply transcriptional repressors in the transition from presomitic to somitic state Kawamura et al., 2005, *Developmental Cell*). Importantly, though large-scale mutagenesis had been performed by several groups, Professor Takada's reasoning that there was more to be discovered with knowledge in hand was vindicated by this spate of high quality papers in 2005.

The other major paper from Professor Takada's group identified a novel lipid modification on a Wnt-protein, Wnt3a (Takada et al., 2006, *Developmental Cell*). Although the Nusse group was the first to identify acylation at Cys77 in extracellular transport of Wnts, Professor Takada's group found a second critical palmitoylation at Ser209 essential for ER to Golgi trafficking in a process that requires Porcupine. Porcupine was known to regulate Drosophila Wingless/Wnt trafficking and the similarity of Porcupine to O-acetyltransferases suggested a model for Porcupine's actions. Only two groups have contributed significantly to Wnt biochemistry, Professor Takada and Professor Nusse. Given the importance of these signals in development and disease, their ground-breaking studies have been critical in understanding Wnt biology.

The last few years have seen the publication of some interesting papers from Professor Takada; for example, the extension of Ripply-family member activity to early development on pharyngeal structures (Okubo et al., 2011, *Development*), and productive collaborations with a number of other groups, but perhaps not the punch of the first half of the last ten years. Knowing Professor Takada, I expect there is a lot more to come.

D 委員による評価

In these 10 years, Dr. Takada constantly obtained competitive research funds indicating his effort on managing his laboratory. In addition, this also reflects that his constant publication of the original and important study is highly valued by other scientists.

Originality and significance of the research.

[Signaling factor in development]

In the signaling molecule field, Dr. Takada focused on the study of the function of Fgf and Wnt on tissue patterning during animal development. Among them two works on the Wnt are remarkably original and important. One is the report that Wnt has a crucial role on the determination of the dorsoventral polarity of the neural tube. Shh and BMP signaling have been reported to be as the counteracting factor determining the dorsoventral polarity of the neural tube by other group and cited in many textbook of developmental biology or neurobiology. Dr. Takada showed rather Wnt signaling than famous BMP signaling is important for determining the polarity in the dorsal neural tube (*Genes Dev.*). Since famous scientist reported the role of the BMP earlier than his study, most textbooks emphasize the BMP signaling. But fair textbook describes that Wnt signaling as the determinant.

The other report, he showed that in addition to already reported palmitoylation of the conserved Cys residue, palmitoylation of the Ser residue is crucial for intracellular traffic and secretion of the

Wnt proteins (Dev. Cell).

In addition he has established unique system to produce soluble Wnt3a protein in culture system and provided to other researcher. Currently Wnt protein is commercially available, but until such a convenient situation comes, his Wnt3a protein was very valuable for many researchers.

[Mechanism of the somite segmentation]

For these ten years, there is a dramatic advantage on the study of the molecular mechanism controlling segmentation of somite. In this history nobody doubt that this progress is supported by the significant contribution of Japanese scientists. Dr. Takada is a member of this scientist and the characteristic point of his approach is to take advantage of Zebrafish forward genetics. As one of the core member of ERATO Kondo (Hisato)'s project he has isolated many lines of unique segmentation mutants by genome wide screening. Effectively exploiting this wealth, he identified the responsible gene of the mutants and figured out their function in the segmentation system. His major and original contribution to this field is as followings.

1. Identification of Hes13.2 as a partner of Her1/7 oscillation system. (Genes Dev.)
2. Identification of Ripply1 as a member of wavefront realizator. (Dev. Cell)
3. Demonstration of the function of integrin-fibronectin system as the stabilizer of segmented somite. (Dev. Cell)

In the recent publication on the analysis of the transcriptional interaction system for somite segmentation, he effectively collaborated with theoretical biologist, Dr. Mochizuki, and made a complicated transcriptional system very clear. This work not only contributes on the illustration of the transcriptional network required for the somite segmentation but also shows the effectiveness of collaborating with theoretical biologists for current developmental biology.

Three his papers on the somite segmentation study are referred in the recent review of the somitogenesis (Pourquie, O. Cell 145, 650-663. (2011)) as a study provides important contribution to this field.

Judged from the points mentioned above, I conclude that Dr. Takada remarkably contributed on the progress of developmental biology for the past 10 years.

Comment on the future work

Dr. Takada proposed two major future research projects based on the current research. Both project concerns to current paradigm of developmental biology and steadily planned so that I think very interesting result is expected. As already mentioned, Dr. Takada's ten years achievement is largely depend on the wealth of Kondo project and international progress of somitogenesis. He successfully advanced his original study by effectively exploiting genetic approach. I think this approach is also essential for the two future projects.

E 委員による評価

高田氏は、長年にわたり、Wnt シグナル系の解析において世界をリードする研究を展開してきたと理解している。私は必ずしも、この分野には強くないが、彼のこれまでの論文を読み、研究発表を聞く機会にも恵まれたので、彼の研究内容は比較的よく理解している。論文数は必ずしも多くはないが、非常に緻密な解析のもとに Wnt 分子の生化学的性質を明らかにした 2006 年の Developmental Cell の論文はインパクトのあるものであった。新たな脂質修飾と Wnt-3a の分泌の機構を明らかにしたその研究はそれまで謎であった Wnt の合成から分泌のカップリング

に関して明かにしたのみならずその過程に必要な修飾酵素まで、明らかにした見事な仕事であった。

彼は現在マウスとゼブラフィッシュを用いた研究をおこなっているが、モデル動物としてそれぞれ優れているこの両者を用いさらにこれらの利点をうまく利用して、体節形成・器官形成分野で優れた業績を上げている。ゼブラフィッシュにおいては順遺伝学的手法と遺伝子ノックダウンを用いた解析、またマウスを用いた逆遺伝学でさらに検証する形をとり、それほど大きくないラボでこれだけの業績を上げてきたのは尊敬に値する。特に体節形成の機構に関して、体節時計の制御機構・体節の分節機構に関して、いくつもの重要な分子を発見しその機能解析を通して明確な結論を導き出してきた。特に Ripply1, 2, 3 という器官形成に重要な働きを持つ転写調節因子を見出して、その作用機能を明らかにしている。さらに最近では体節を形成する未分化細胞が幹細胞からいかに分化するかという重要な課題に挑戦しており、すでに非常に興味深い研究結果を得ており、今後の発展が期待される。

彼は科学に対して常に真摯な態度で取り組み、その結果を正確に評価し論理的に結論を導き出す能力にたけているため、彼との議論から多くのよい示唆をえることができる。彼は基礎生物学研究所で初めて自分のラボを持ったと理解しているが、そのリーダーシップは高く評価できると思う。また発生学の研究分野においての国際的な知名度も十分に高く、日本を代表する発生生物学者の一人として認識されていると思う。

私は研究者としての彼には何も問題を感じないが、今後問題になるとすると、基礎研究における研究費の問題と、学生ポスドクなどの実際に研究に携わる研究者の確保であろう。それは彼に限ったことでなく、大学共同利用機関の意義が問われる今日、学部を持たない研究所でかつ理研のようなバックアップのない状況で、どのようにして、これらの問題を解決していくか実に頭の痛い問題であろう。

基礎生物学研究所長によるまとめ

高田教授は岡崎統合バイオサイエンスセンターおよび基礎生物学研究所教授として分子発生学研究部門を主宰し、ゼブラフィッシュとマウスを用いて胚形成における重要な制御因子である Wnt タンパク質の分泌と濃度勾配の形成機構や体節形成の分子機構を精力的に研究している。国際的な知名度も高く、研究リーダーとして高い評価を受けている。一方、二回にわたる岡崎統合バイオサイエンスセンター長、アイソトープ実験センター長や形質転換生物研究施設長、情報生物学研究センター長など、研究所の運営にも多大な貢献がある。2009 年度には、基礎生物学研究所の附属施設を再編して共同利用・共同研究の体制を確立するなど手腕を発揮された。今後も国際的リーダーとしての一層の活躍と基礎生物学研究所への助力を期待する。

Summary by the Director-General of NIBB

Prof. Takada is head of the Division of Molecular and Developmental Biology at the Okazaki Institute for Integrative Bioscience and National Institute of Basic Biology, and has used mice and zebrafish to perform intense research into the secretion and concentration gradients of Wnt proteins, which are essential to embryogenesis, and the molecular mechanisms of somitogenesis. He is well known internationally and is a highly valued research leader. He has contributed greatly to research management by being head of the Okazaki Institute for Integrative Bioscience twice, head of the Center for Radioisotope Facilities, the Center for Transgenic Animals and Plants, and the Research Center for Integrative and Computational Biology. He exhibited his ability as head of NIBB's Research Support Facilities through reorganization and establishment of new collaborative facility use and collaborative research systems. I expect even more great efforts from Prof. Iguchi, both as an international scientific leader, and as a contributor and supporter of NIBB.

1. Personal Information

A) Name

Shinji Takada

B) Date of birth

■■■ ■■■ ■■■

C) Office Address

5-1 Higashiyama, Myodaiji-cho, Okazaki, Aichi, 444-8787, Japan

D) Research area

Developmental Biology, Molecular Biology

E) Education

University of Tokyo	BS	1982	Pharmaceutical Science
University of Tokyo	MS	1985	Molecular Biology
University of Tokyo	PhD	1988	Molecular Biology

F) Professional experience

1988-1990: Position equivalent to senior research associate with Dr. Masuo Obinata. Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University, Japan

1990-1993: Postdoctoral fellow with Dr. Andrew P. McMahon. Roche Institute of Molecular Biology, Nutley, New Jersey, USA

1993-1994: Research associate with Dr. Andrew P. McMahon, Department of Cell and Developmental Biology, Harvard University

1994-2001: Associate Professor, Center for Molecular and Developmental Biology, Faculty of Science, Kyoto University, Japan

2001-2002: Professor. Center for Molecular and Developmental Biology, Graduate School of Science, Kyoto University, Japan

2002-present: Professor. Okazaki Institute for Integrative Biosciences, National Institutes of Natural Sciences, Okazaki, Japan

2002-present: Professor. Department of Basic Biology, The Graduate University for Advanced Studies, Okazaki, Japan

G) Awards

Fellowship of Human Frontier Science Program 1991-1993

H) Professional societies

Member of Japanese Society of Developmental Biologists

Member of The Molecular Biology Society of Japan

I) Publications

Class 1: Research articles in peer review journals

Chen, Q., Takada, R., & Takada S. (2012)

Deficiency of Porcupine, an O-acyltransferase gene, impairs convergent extension during gastrulation in zebrafish embryos and does not affect equivalently the trafficking of different Wnt proteins.

J. Cell Sci. in press

○Okubo, T., Kawamura, A., Takahashi, J., Yagi, H., Morishima, M., Matsuoka, R., & Takada, S. (2011)

Ripply3, a Tbx1 repressor, is required for development of the pharyngeal apparatus and its derivatives in mice

Development 138, 339-348

Nishita M, Itsukushima S, Nomachi A, Endo M, Wang Z, Inaba D, Qiao S, Takada S., Kikuchi A, Minami Y. (2010)

Ror2/Frizzled complex mediates Wnt5a-induced AP-1 activation by regulating dishevelled polymerization.

Mol Cell Biol. 30, 3610-3619

Yoshinaga, Y., Kagawa, T., Shimizu, T., Inoue, T., Takada, S., Kuratsu, J., Taga, T. (2010)

Wnt3a promotes hippocampal neurogenesis by shortening cell cycle duration of neural progenitor cells.

Cell. Mol. Neurobiol. 30, 1049-1058

Takahashi J., Ohbayashi A., Oginuma M., Saito D., Mochizuki A., Saga Y., & Takada S. (2010)

Analysis of Ripply1/2-deficient mouse embryos reveals a mechanism underlying the rostro-caudal patterning within a somite.

Dev. Biol. 342, 134-145

Hashimoto, H., Shinohara, K., Wang, J., Ikeuchi, S., Yoshida, S., Meno, C., Nonaka, S., Takada, S., Hatta, K., Wynshaw-boris, A., & Hamada, H. (2010)

Planar polarization of node cells determines the rotational axis of node cilia.

Nat Cell Biol. 12, 170-176

Miyaoka, Y., Tanaka, M., Imamura, T., Takada, S., & Miyajima, A. (2010)

A novel regulatory mechanism for Fgf18 signaling involving cysteine-rich FGF receptor (Cfr) and delta-like protein (Dlk)

Development 137, 159-167

Katayama R., Ishioka, T., Takada, S., Takada, R., Fujita, N., Tsuruo, T., & Naito, M. (2010)

Modulation of Wnt signaling by the nuclear localization of cellular FLIP-L

J Cell Sci 123, 23-28.

Agalliu D, Takada S., Agalliu I, McMahon AP, & Jessell TM. (2009)

Motor neurons with axial muscle projections specified by Wnt4/5 signaling.

Neuron 61, 708-720

Shimizu T, Kagawa T, Inoue T, Nonaka A, Takada S., Aburatani H, & Taga T. (2008)

Stabilized {beta}-Catenin Functions through TCF/LEF Proteins and the

- Notch/RBP-J $\{\kappa\}$ Complex To Promote Proliferation and Suppress Differentiation of Neural Precursor Cells.
Mol Cell Biol. 28, 7427-7441.
- Kawamura, A., Koshida, S., & Takada, S. (2008)
 Activator-to-repressor conversion of T-box transcription factors by the Ripply family of Groucho/TLE-associated mediators.
Mol Cell Biol. 28, 3236-3244.
- Alvarez-Medina, R., Cayuso, J., Okubo, T., Takada, S., & Marti, E. (2008)
 Wnt canonical pathway restricts graded Shh/Gli patterning activity through the regulation of Gli3 expression
Development 135, 237-247
- Takada, I., Mihara, M., Suzawa, M., Ohtake, F., Kobayashi, S., Igarashi, M., Youn, M-Y, Takeyama, K., Nakamura, T., Mezaki, Y., Takezawa, S., Yogiashi, Y., Kitagawa, H., Yamada, G., Takada, S., Minami, Y., Shibuya, H., Matsumoto, K. & Kato, S. (2007)
 A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR-gamma transactivation.
Nat. Cell Biol. 9, 1273 - 1285
- Akanuma, T., Koshida, S., Kawamura, A., Kishimoto, Y., & Takada, S. (2007)
 PafI complex homologues are required for Notch-regulated transcription during somite segmentation.
EMBO Rep. 8, 858-863
- Ishioka T, Katayama R, Kikuchi R, Nishimoto M, Takada S, Takada R, Matsuzawa S, Reed JC, Tsuruo T, Naito M. (2007)
 Impairment of the ubiquitin-proteasome system by cellular FLIP.
Genes Cells. 12, 735-744.
- Hayashi, T., Mizuno, N., Takada, R., Takada, S., & Kondoh, H. (2006).
 Determinative role of Wnt signals in dorsal iris-derived lens regeneration in newt eye.
Mech Dev. 123, 793-800.
- Horiuchi, K., Umetani, M., Minami, T., Okayama, H., Takada, S., Yamamoto, M., Aburatani, H., Reid, P. C., Housman, D. E., Hamakubo, T., & Kodama, T. (2006).
 Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2/M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA.
Proc Natl Acad Sci U S A. 103, 17278-17283.
- Inoue T, Kagawa T, Fukushima M, Shimizu T, Yoshinaga Y, Takada S, Tanihara H, & Taga T. (2006).
 Activation of canonical Wnt pathway promotes proliferation of retinal stem cells derived from adult mouse ciliary margin.
Stem Cells. 24, 95-104
- Nishita, M., Yoo, S. K., Nomachi, A., Kani, S., Sougawa, N., Ohta, Y., Takada, S., Kikuchi, A., & Minami, Y. (2006).
 Filopodia formation mediated by receptor tyrosine kinase Ror2 is required for Wnt5a-induced cell migration.

- J. Cell Biol.** 175, 552-562.
- Takada, R., Satomi, Y., Kurata, T., Ueno, N., Norioka, S., Kondoh, H., Takao, T., & Takada, S. (2006).
Monounsaturated fatty acid modification of Wnt proteins: Its role in Wnt secretion.
Dev. Cell 11, 791-801.
- Yamaguchi, Y., Yonemura, S., & Takada, S. (2006).
Grainyhead-related transcription factor is required for duct maturation in the salivary gland and the kidney of the mouse.
Development 133, 4737-4748.
- Kassai, Y., Munne, P., Hotta, Y., Penttila, E., Kavanagh, K., Ohbayashi, N., Takada, S., Thesleff, I., Jemvall, J., and Itoh, N. (2005)
Regulation of mammalian tooth cusp patterning by ectodin.
Science 309, 2067-2070
- Kawamura, A.*, Koshida, S.*, Hijikata, H., Sakaguchi, T., Kondoh, H., & Takada, S. (2005a)
(* These two authors contributed equally to this work.)
Zebrafish Hairy/Enhancer of split protein links FGF signaling to cyclic gene expression in the periodic segmentation of somites.
Genes Dev. 19, 1156-1161
- Kawamura, A., Koshida, S., Hijikata, H., Ohbayashi, A., Kondoh, H., and Takada, S. (2005b)
Groucho-associated transcriptional repressor Ripply1 is required for proper transition from the presomitic mesoderm to somites.
Dev. Cell, 9, 735-744
- Koshida, S., Kishimoto, Y., Ustumi, H., Shimizu, T., Furutani-Seiki, M., Kondoh, H., & Takada, S. (2005)
Integrin α 5-dependent Fibronectin accumulation for maintenance of somite boundaries in zebrafish embryos.
Dev. Cell 8, 587-598
- Nakagiri, S., Murakami, A., Takada, S., Akiyama, T., and Yonehara, S. (2005)
Viral FLIP enhances Wnt signaling downstream of stabilized beta-catenin, leading to control of cell growth.
Mol. Cell Biol., 25, 9249-9258
- Narita, T., Sasaoka, S., Udagawa, K., Ohyama, T., Wada, N., Nishimatsu, SI., Takada, S., and Nohno, T. (2005)
Wnt10a is involved in AER formation during chick limb development.
Dev. Dyn. 233, 282-287
- Riccomagno, M., Takada, S., and Epstein, D. (2005)
Wnt dependent regulation of inner ear morphogenesis is balanced by the opposing and supposing roles of Shh.
Genes Dev. 19, 1612-1623
- Shimizu, T., Wada, T., Muroyama, Y., Takada, S., and Ikenaka, K (2005)
Wnt signaling controls the timing of oligodendrocyte development in the spinal cord.
Dev. Biol. 282, 397-410

- Takada, R., Hijikata, H., Kondoh, H, and Takada, S. (2005)
 Analysis of combinatorial effects of Wnts and Frizzleds on b-catenin/armadillo stabilization and Dishevelled phosphorylation.
Genes Cells 10, 919-928
- Yamaguchi, Y., Ogura, S., Ishida, M., Karasawa, M., and Takada, S. (2005)
 Gene trap screening as an effective approach for identification of Wnt-responsive genes in the mouse embryo.
Dev. Dyn. 233, 484-495
- Satoh K, Kasai M, Ishidao T, Tago K, Ohwada S, Hasegawa Y, Senda T, Takada S, Nada S, Nakamura T, & Akiyama T.(2004)
 Anteriorization of neural fate by inhibitor of beta-catenin and T cell factor (ICAT), a negative regulator of Wnt signaling.
Proc Natl Acad Sci U S A. 101, 8017-8021
- Kamata T, Katsube K, Michikawa M, Yamada M, Takada S. & Mizusawa H. (2004)
 R-spondin, a novel gene with thrombospondin type 1 domain, was expressed in the dorsal neural tube and affected in Wnts mutants.
Biochim Biophys Acta. 1676, 51-62
- Muroyama Y, Kondoh H, & Takada S. (2004)
 Wnt proteins promote neuronal differentiation in neural stem cell culture.
Biochem Biophys Res Commun. 313, 915-921.
- Naito M, Katayama R, Ishioka T, Suga A, Takubo K, Nanjo M, Hashimoto C, Taira M, Takada S. Takada R, Kitagawa M, Matsuzawa S, Reed JC, & Tsuruo T. (2004)
 Cellular FLIP inhibits beta-catenin ubiquitylation and enhances Wnt signaling.
Mol Cell Biol. 24, 8418-8427.
- Hasegawa H, Ashigaki S, Takamatsu M, Suzuki-Migishima R, Ohbayashi N, Itoh N, Takada S. & Tanabe Y. (2004) **(The last two authors are co-corresponding authors.)**
 Laminar patterning in the developing neocortex by temporally coordinated fibroblast growth factor signaling.
J Neurosci. 24, 8711-8719.
- Usui H, Shibayama M, Ohbayashi N, Konishi M, Takada S. & Itoh N. (2004)
 Fgfl8 is required for embryonic lung alveolar development.
Biochem Biophys Res Commun. 322, 887-892.
- Fujino T, Asaba H, Kang MJ, Ikeda Y, Sone H, Takada S. Kim DH, Ioka RX, Ono M, Tomoyori H, Okubo M, Murase T, Kamataki A, Yamamoto J, Magoori K, Takahashi S, Miyamoto Y, Oishi H, Nose M, Okazaki M, Usui S, Imaizumi K, Yanagisawa M, Sakai J, & Yamamoto TT. (2003)
 Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion.
Proc Natl Acad Sci U S A. 100, 229-234
- Oishi I, Suzuki H, Onishi N, Takada R, Kani S, Ohkawara B, Koshida I, Suzuki K, Yamada G, Schwabe GC, Mundlos S, Shibuya H, Takada S. & Minami Y. (2003) **(The last two authors are co-corresponding authors.)**

The receptor tyrosine kinase Ror2 is involved in non-canonical Wnt5a/JNK signalling pathway.

Genes Cells. 8, 645-654

Nakagawa S, Takada S, Takada R, & Takeichi M. (2003)

Identification of the laminar-inducing factor: Wnt-signal from the anterior rim induces correct laminar formation of the neural retina in vitro.

Dev Biol. 260, 414-425.

Yamanaka H, Moriguchi T, Masuyama N, Kusakabe M, Hanafusa H, Takada R, Takada S, & Nishida E. (2002)

JNK functions in the non-canonical Wnt pathway to regulate convergent extension movements in vertebrates.

EMBO Rep. 3, 69-75

○Muroyama Y, Fujihara M, Ikeya M, Kondoh H, & Takada S (2002)

Wnt signaling plays an essential role in neuronal specification of the dorsal spinal cord.

Genes Dev. 16, 548-553

Ohbayashi, N., Shibayama, M., Kurotaki, Y., Imanishi, M., Fujimori, T., Itoh, N., & Takada, S. (2002)

Fgf18 is required for cell proliferation and differentiation during osteogenesis and chondrogenesis.

Genes Dev. 16, 870-879

Ueda Y, Hijikata M, Takagi S, Takada R, Takada S, Chiba T, & Shimotohno K. (2002)

Wnt/beta-catenin signaling suppresses apoptosis in low serum medium and induces morphologic change in rodent fibroblasts.

Int J Cancer. 99, 681-688

Jimbo T, Kawasaki Y, Koyama R, Sato R, Takada S, Haraguchi K, & Akiyama T. (2002)

Identification of a link between the tumour suppressor APC and the kinesin superfamily.

Nat. Cell Biol. 4 323-327

Class2: Invited reviews, book chapters

Nakayama, K., & Takada S. (2010)

Posttranslational modification, intracellular trafficking, & extracellular diffusion of Wnt proteins. **Igakunoayumi** 233 943-947 (review in Japanese)

Takada, S., & Takada, R. (2008)

Modification of Wnt proteins and its biological meaning.

Jikkenigaku 26 361-366 (review in Japanese)

Takada, S., & Takada, R. (2007)

Molecular mechanism underlying the secretion and gradient formation of Wnt proteins.

Saibokogaku 26 1153-1156 (review in Japanese)

Takada, S., Kondoh, H., & Muroyama, Y. (2004)

Specification of dorsal interneurons by Wnt signaling.

Jpn. J. Neuropsychopharmacol. 24 177-180 (review in Japanese)

I) Symposium presentations/Invited seminars (only oral presentations in English)

- Shinji Takada “Jagged/Notch regulates epithelial morphogenesis during the development of pharyngeal pouch” in the 5th Asia –Oceania Zebrafish Meeting, Beijing, August 27, (2011)
- Shinji Takada “Jagged/Notch is required for epithelial organization and maintenance of assembled fibronectin during pharyngeal morphogenesis” in Exiting Biologies: Biology at the interface, RIKEN CDB, Kobe, September 29, (2011)
- Shinji Takada “Post-translational modification of Wnt Proteins” in the 71st Okazaki Conference on “new perspectives on molecular science of glycoconjugates”, Okazaki, October 13, (2011)
- Shinji Takada “Specific lipidation of secreted Wnt proteins” in ACE Biomedical Science Symposium, Cheingju (Korea) Nov.6 (2010)
- Shinji Takada “Specific lipidation and structure of secreted Wnt proteins” Temasek Institute, Singapore, March (2009)
- Shinji Takada “Ripply3, a negative regulator of Tbx1, is required for development of caudal pharyngeal arches and their derivatives” in Cold Spring Harbor Meeting on Mouse Molecular Genetics, Cold Spring Harbor (USA), October (2008)
- Shinji Takada “Specific lipidation and structure of secreted Wnt proteins” in OIST symposium on Gradient and Signaling: from chemotaxis to development, Okinawa, November (2008)
- Shinji Takada “Transcriptional repression of mesp gene by a Groucho/TLE associated modulator Ripply” University of Cologne (Germany), April 21 (2008)
- Shinji Takada “Repression of T-box transcriptional factors by Ripply” Hannover (Germany) April 23 (2008)
- Shinji Takada “Identification of a Tbx1 modulator required for development of caudal pharyngeal arch and their derivatives” Albert Einstein College of Medicine, New York (USA) November (2008)
- Shinji Takada “T brake arranged by the Ripply family-Roles of the Ripply family of transcription factors in the development of somite and pharyngeal apparatus- ” UTMD Anderson Cancer Center/Rilen-CDB Joint Symposium; Vertebrate Development and Organogenesis, Houston (USA) November (2008)
- Shinji Takada “T brake arranged by the Ripply family-Roles of the Ripply family of transcription factors in the development of somite and pharyngeal apparatus-” San-Francisco-Japan Joint Meeting on Vertebrate Organogenesis, San Fransisco (USA) November (2008)
- Shinji Takada “Molecular Mechanism of Wnt Secretion” in Conference of Molecular Biology of Life Sciences 2007” Malang, (Indonesia), November 19-21 (2007)
- Shinji Takada “Transcriptional repression of mesp gene via Groucho/TLE-associated mediator Ripply.” in Satellite meeting to the 66th Annual Meeting of the Society for Developmental Biology and the First Pan-American Congress in Developmental Biology: Somitogenesis: from models to Therapeutics, Cancun (Mexico), June 16 (2007)
- Shinji Takada “Wnt protein requires an unexpected type of lipid modification for its secretion.” in Joint Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & the Japan Society for Cell Biology, Fukuoka, May 28-30 (2007)
- Shinji Takada “Unsaturated Fatty Acid Modification is Required for Wnt Secretion” in the 5th NIBB-EMBL Symposium on Cell and Developmental Biology, Okazaki, May 24-26 (2007)
- Shinji Takada “Wnt protein require lipid modification for its secretion.” in Korea-Japan Joint

Meeting on Cellular Signaling and Molecular Imaging, Seoul, February 22 (2007)

Shinji Takada “A gene trap screening for identification of Wnt responsive genes “ in the 3rd NIBB-EMBL Symposium on Mouse Biology, Monterotondo (Italy), April 19-20 (2006).

Shinji Takada, Sumito Koshida, Hiroko Hijikata, Hisato Kondoh, and Akinori Kawamura “The role of Groucho-associated transcriptional repressor Ripply1 during somite development” in NAIST-CDB International Symposium: Frontiers in Developmental Biology, Nara, December 1-2 (2005).

Akinori Kawamura, Sumito Koshida, Hiroko Hijikata, Akiko Ohbayashi, Hisato Kondoh, and Shinji Takada* (* speaker) “Identification of a novel gene, ripply1, involved in the presomitic mesoderm to somite transition” in 4th European Zebrafish Genetics and Development Meeting, Dresden (Germany) July 13-16 (2005)

Shinji Takada “A novel zebrafish gene, ripply1, is involved in the presomitic mesoderm to somite transition.” in 1st EMBL-NIBB symposium on current work in the areas of developmental and cellular biology, Heiderberg (Germany), July 1-2 (2005).

Shinji Takada “The novel gene *rippy1* is required for proper transition from the presomitic mesoderm to somites” in UK-Japan Developmental Biology Meeting, London (UK) June 27-28 (2005).

Akinori Kawamura, Sumito Koshida, Hiroko Hijikata, Hisato Kondoh, and Shinji Takada* (* speaker) “Identification of the mediator that transmits FGF signaling to the segmentation clock” in 6th International Conference on Zebrafish Development & Genetics, Madison, (USA) July 29-August 2 (2004)

Shinji Takada “Identification and characterization of a zebrafish gene required for proper segmentation of somites “ in Beauty in Embryology: Patterning and shaping of the body., Kobe, February 3-4 (2004)

Shinji Takada “Segmentation and specification on the vertebrate somite” in Swiss Japanese Meeting: Progress in Developmental Biology: Genes, Cells and Body Plan. Ohito, November 24-26 (2003)

Shinji Takada “Roles of Wnt signaling during mouse embryogenesis “ in the 3rd meeting on Pathology of Genetically Engineered Mice, Kumamoto, October 2-4 (2003)

Shinji Takada “Roles of Wnt signaling in the CNS development” in International Symposium on “Development and Regeneration of the Nervous System”, Okazaki, March 28-29 (2003)

K) Organization of Symposium

The 5th year Anniversary Symposium of the Okazaki Institute for Integrative Bioscience “Integrative Bioscience,” Okazaki, February 6-8 (2006)

NIPS International Conference on “Electro-chemical signaling by membrane proteins: Biodiversity and principle,” Okazaki, March 14-16 (2006)

The 11th annual meeting of Japanese community of Medaka and Zebrafish researchers, Okazaki, September 30 – October 1 (2005)

L) Grant awards

Grant-in-Aid for Scientific Research (B), “Molecular mechanism underlying local diffusion of secreted signal proteins”, Head Investigator, 2011-2014

Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Area Leader: Dr. Tamotsu

Yoshimori (Osaka University), Head Investigator, 2011-2013
 Grant-in-Aid for Exploratory Research, “Search of novel bio-clock focusing on the periodicity of the pharyngeal pouches”, Head Investigator, 2011-2014
 Grant-in-Aid for Scientific Research (B), “Molecular mechanism underlying local diffusion of secreted signal proteins”, Head Investigator, 2006-2011
 Grant-in-Aid for Scientific Research (A) “Molecular mechanism generating variable roles of signaling molecules during development”, Head Investigator, 2003-2006
 Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas (Area Leader: Dr. Takashi Nagasawa (Kyoto University)), Head Investigator, 2005-2010
 Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas (Area Leader: Dr. Yoshiko Takahashi (NAIST)), Head Investigator, 2000-2005
 Research Grant from the Uehara Memorial Foundation, Head Investigator, 2004-2005
 Research Grant from Mitsubishi Foundation, Head Investigator, 2003-2004

M) Professional activities

Member of the organizing committee of Japanese scientists of Developmental Biology (2009-present)
 Member of the organizing committee of the National Bioresource Project, Zebrafish (2002-present)
 Member of the organizing committee of the National Bioresource Project, Medaka (2007-present)
 Member of the organizing committee of the NIBB International Practical Courses (2006, 2007)
 Organizer of the 1st NIBB International Practical Course (2007)

N) Teaching experience

1994-2001: Associate Professor in the Faculty of Science, Kyoto University: Supervising two practical courses of biology for sophomore and junior students.
 2001-2002: Professor in the Graduate School of Science, Kyoto University: Teaching a class on Developmental Biology.
 2002-present: Professor. Department of Basic Biology, The Graduate University for Advanced Studies, Okazaki: Teaching (Developmental Biology I & Introduction to Basic Biology)

O) Other activities

1 Direction of research activities of graduate students

As a professor of The Graduate University of Advanced Studies (2002-present), Shinji Takada has trained six graduate students. As of now, two of these students have obtained their Ph. D. degree. During the same period, S.T. also trained four graduate students formally belonging to the Graduate School of Kyoto University. One student has already obtained a Ph.D degree, and the other three have received their master's degrees.

2 Teaching

Shinji Takada has taken charge of several courses every year in The Graduate University of Advanced Studies. He has also given special lectures in several different graduate schools in Japan, including The University of Tokyo (2002, 2004), Kyoto University (2003, 2005), Kobe

University (2006), Nagoya University (2007), and Saitama University (2010), as well as abroad, Temasek Institute in Singapore (2009).

2. Summary of Previous Ten Years' Achievements

My research activity over the last ten years can be categorized into 4 sections; (I) Studies of the functions of secreted signal proteins in vertebrate development, (II) Studies on the molecular mechanisms of secretion of Wnt proteins, (III) Identification and characterization of genes required for somite development, (IV) Studies on Molecular mechanisms regulating the development of pharyngeal arches.

I. Functions of secreted signal proteins in vertebrate development

The Wnt family of secreted signal proteins plays a key role in numerous aspects of embryogenesis and tissue homeostasis. As a model system to examine the role of Wnt in pattern formation, we first examined the patterning of the spinal cord along the dorso-ventral axis (Muroyama *et al.* 2002). In the developing dorsal spinal cord, signals from the roof plate are required for development of several classes of dorsal interneurons. We showed that in the absence of Wnt-1 and Wnt-3a, normally expressed in the roof plate, generation of the most dorsal types of the interneurons is diminished with compensatory expansion of the next ventral neuron. These results indicated that Wnt signaling plays a critical role in the specification of cell types of the dorsal interneurons.

In parallel to this work, we attempted to identify the target genes regulated by Wnt signaling. We established an efficient screening system of Wnt target genes using a gene trap strategy (Yamaguchi *et al.* 2005). By using this approach, we succeeded in identifying a Wnt target gene that is required for the establishment of the common functions of exocrine organs and the kidneys (Yamaguchi *et al.* 2006).

In addition to Wnt, we found Fgf18, one of the FGF family members, is expressed in many tissues where Wnt also plays roles. Thus, we generated Fgf18 knock-out mouse embryos and found that Fgf18 is essential for osteogenesis and chondrogenesis (Ohbayashi *et al.* 2002). In this study, we showed that Fgf18 plays essential roles in osteogenesis and chondrogenesis of mammals and regulates cell proliferation and differentiation in these two processes respectively.

II. Molecular mechanism of secretion of Wnt proteins

As in the case of the dorso-ventral patterning of the spinal cord, most Wnt proteins transmit their signals locally, presumably since their secretion and transport are under tight control. One important step regulating the extracellular transport of various secreted signal proteins involves

post-translational modification with lipid moieties. In the case of Wnt, it has been reported that murine Wnt-3a is S-palmitoylated at a conserved cysteine residue, and proposed that palmitoylation of this cysteine residue may be required to produce an increased local concentration of Wnt on the plasma membrane. In contrast, there is strong evidence to suggest that lipid modification is involved in the processing and intracellular trafficking of Wnt prior to secretion.

To resolve inconsistencies between the previous studies and to better understand the biological significance and molecular mechanism of lipid modification of Wnt, we carefully examined its modification (Takada *et al.* 2006). Unexpectedly, we found that murine Wnt-3a is modified with a mono-unsaturated fatty acid, palmitoleic acid, at a conserved Ser residue. Wnt-3a defective in this modification is not secreted from cells in culture or in *Xenopus* embryos, but is retained in the endoplasmic reticulum (ER). Furthermore, Porcupine (Porcn), a protein with structural similarities to membrane-bound O-acyltransferases, is required for this Ser-dependent modification, as well as for Wnt-3a transport from the ER for secretion. These results strongly suggest that Wnt proteins require a particular lipid modification for proper intracellular transport during the secretory process. We expect that the discovery of this unexpected lipid modification will provide a clue regarding the higher-order structure of secreted Wnt proteins and their gradient formation.

To understand the role of this lipid modification in the *in vivo*, we next examined the role of Porcn during development. Because the roles of Wnt signals have been precisely characterized in early zebrafish embryos, we used zebrafish as a model system and examined the effects of defects in Porcn function on Wnt signals in early embryonic stages (Chen *et al.* 2012). Morpholino-mediated knockdown of *porcn* in zebrafish embryos impairs convergence and extension (CE) during gastrulation without changing embryonic patterning. In contrast, *porcn*-deficient embryos do not exhibit phenotypes caused by failure in canonical Wnt signaling, which is activated by several Wnt ligands, including Wnt3a. While the trafficking and lipidation of ectopically expressed zebrafish Wnt5b and mouse Wnt5a are impaired in *porcn*-deficient embryos, those of ectopically expressed Wnt3a are less, or not, affected. Thus, decrease of Porcn activity does not equivalently affect trafficking and lipidation of different Wnt proteins in zebrafish embryos.

These results indicated that the machinery required for Wnt protein secretion is not as simple as previously predicted. In addition to our studies, evidence from other laboratories also suggested that Wnt proteins require specific machinery for their secretion. Thus, one interesting question I would like to address in my next term is why such a specific process is required for Wnt secretion.

III. Identification and characterization of genes required for somite development

III- 1 Identification and characterization of genes involved in the regulation of cyclic gene expression in the periodic segmentation of somites.

The molecular mechanism underlying the periodical formation of somites is coupled to an internal oscillator, referred to as the “segmentation clock,” which has been evidenced by the cyclic expression of genes in the presomitic mesoderm (PSM). For instance, *hairy/Enhancer of split (Espl)*-related bHLH genes, including *her1* and *her7* in zebrafish, are expressed in a dynamic pattern of stripes across the PSM in a posterior to anterior direction. The oscillating and anteriorly propagating wave of gene expression, which is maintained in the posterior PSM, becomes fixed to cause segmentation in the anterior PSM. An activity gradient of fibroblast growth factor (FGF), is proposed to regulate the differentiation of PSM cells along the anteroposterior axis from a state permitting the oscillating gene expression to a state driving the segmentation program. However, the molecular mechanism by which FGF signaling permits the cyclic gene expression in the posterior PSM was previously totally unknown.

We showed that a gene identified by *in situ* hybridization screening, *Hes6*-related *hairy/Enhancer of split*-related gene, *her13.2*, links FGF signaling to the “segmentation clock” in zebrafish (Kawamura *et al.* 2005a). Expression of *her13.2* is induced by FGF-soaked beads and decreased by an FGF signaling inhibitor. *her13.2* is required for periodic repression of *her1* and *her7* and for proper somite segmentation. Furthermore, Her13.2 augments auto-repression of *her1* in association with the Her1 protein. Therefore, we concluded that FGF signaling maintains the oscillation machinery by supplying a binding partner, Her13.2, for Her1.

In addition, we also identified another gene regulating the oscillatory gene expression by ENU-mutagenesis screening. We showed that a zebrafish mutant exhibiting a somite segmentation defect is deficient in *rtfl*, a member of Paf1 complex of transcription factor (Akanuma *et al.* 2007). *rtfl* is required for proper RNA levels of the Notch-regulated genes *her1*, *her7*, and *deltaC* as well as for Notch-induced *her1* expression in the presomitic mesoderm. Furthermore, the phenotype observed in *rtfl*-deficient mutants is enhanced by an additional deficiency in *mind bomb*, which encodes an effector of Notch signaling. These results indicated that the level of the oscillatory gene expression is controlled by some specific machinery.

III- 2 Groucho-associated transcriptional repressor Ripply1 is required for proper transition from the presomitic mesoderm to somites

Prior to morphological segmentation, which is a process including inter-somitic boundary formation and mesenchymal-epithelial transition, a segmental pre-pattern, characterized by

segmental gene expression, is established in the anterior PSM. The establishment of this segmental pre-pattern has been revealed to require a number of processes regulated by many transcription factors and signaling molecules. Concomitant with the transition from the anterior PSM to somites, the characteristic gene expression in the PSM is translated into the segmental structure. However, most of the events accompanying the transition from the anterior PSM to somites have remained obscure.

We showed that another gene identified by our *in situ* hybridization screening, *rippy1*, encoding a nuclear protein associated with the transcriptional co-repressor Groucho/TLE, is required for this transition (Kawamura *et al.* 2005b). Zebrafish *rippy1* is expressed in the anterior PSM and in several newly formed somites. Ripply1 represses specific gene expression in the PSM through a Groucho-interacting motif. In *rippy1*-deficient embryos, somite boundaries do not form, the characteristic gene expression in the PSM is not properly terminated, and the initially established rostro-caudal polarity in the segmental unit is not maintained; whereas paraxial mesoderm cells become differentiated. Thus, *rippy1* plays two key roles in the transition from the PSM to somites: termination of the segmentation program in the PSM and maintenance of the rostro-caudal polarity.

To better understand the function of the Ripply1-mediated mechanism of somite segmentation, we next examined the mechanism of gene expression repression by Ripply1. In *rippy1*-deficient embryos, the expression of *mesp-b*, is upregulated in a cell-autonomous manner, whereas, in embryos injected with *rippy1*mRNA, the expression of *mesp-b* is highly suppressed in the anterior PSM. These results suggest that Ripply1 regulates the proper expression of *mesp-b* in the anterior PSM. Taking it into account that the expression of *mesp-b* could be induced by the Tbx protein, we can speculate that Ripply1 may antagonize the function of Tbx in the transcription of *mesp* genes. Therefore, we examined precisely the relationship between Tbx24 and Ripply1 in the transcription of *mesp-b* (Kawamura *et al.* 2008). We showed that Ripply1 is coprecipitated with Tbx24 and converts it from an activator to a repressor in culture cells. The other members of the Ripply family, Ripply2 and Ripply3, can also antagonize the transcriptional activation mediated by Tbx24. On the other hand, Ripply1 also antagonizes the transcriptional activation of another T-box protein, No tail (Ntl), both in vitro and in vivo. These results reveal a molecular mechanism underlying dynamic conversion of the regulatory property of Tbx proteins in the transcription of their targets.

In addition to Ripply1, Ripply2 is expressed in the anterior PSM in zebrafish and mouse embryos. To see how the segmentation is disturbed when all of the Ripply activities are eliminated, we next attempted to eliminate all of the functions of the Ripplys by generating *Ripply1* and

Ripply2 double-null mutant mouse embryos. Prior to this attempt, it had already been shown that *Mesp2* is required for the rostral property in the mouse embryo whereas Notch signaling and *Ripply2*, a *Mesp2*-induced protein that suppresses *Mesp2* transcription, are required for the caudal property. Thus, we examined the mechanism behind rostro-caudal patterning by comparing the spatial movement of Notch activity with *Mesp2* protein localization in wild-type embryos and those defective in *Ripply1* and *2*, both of which are expressed in the PSM. *Mesp2* protein appears first as a thin band in the middle of the traveling Notch active domain in both wild-type and *Ripply1/2*-deficient embryos (Takahashi *et al.* 2010). In wild-type embryos, the *Mesp2* band expands anteriorly to the expression front of *Tbx6*, an activator of *Mesp2* transcription. Notch activity becomes localized further anteriorly to this *Mesp2* domain, but does not pass over the anterior *Mesp2* domain generated in the previous segmentation cycle. As a result, the Notch active domain appears to be restricted between these two *Mesp2* domains. In *Ripply1/2*-deficient embryos, the *Mesp2* band becomes more expanded and the Notch domain is finally diminished. Interestingly, *Ripply1/2*-deficient embryos exhibit anterior expansion of the *Tbx6* protein domain, suggesting that *Ripply1/2* regulate *Mesp2* expression by modulating elimination of *Tbx6* proteins. Based on these results, we proposed a model to explain the molecular mechanism by which the rostro-caudal patterning and the boundary formation of somites are established. In this model, we proposed that the rostro-caudal pattern is established by dynamic interaction of Notch activity with two *Mesp2* domains, which are defined in successive segmentation cycles by Notch, *Tbx6* and *Ripply1/2*.

III- 3 Integrin α 5-dependent Fibronectin assembly is required for maintenance of somite boundaries.

The segmental pre-pattern established in the anterior PSM leads to morphological segmentation. Boundary formation and epithelialization are crucial processes in the morphological segmentation of vertebrate somites, but the molecular mechanisms underlying these processes are not yet clearly understood.

To gain insight into the mechanism underlying somite development, we performed an ENU mutagenesis screening of zebrafish, in addition to the *in situ* hybridization screening described above. We found that *integrin α 5* (*itga5*) and *fibronectin* were mutated in embryos showing defective boundary formation in their anterior somites (Koshida *et al.* 2005). Fibronectin proteins assemble at somite boundaries in accordance with epithelialization of the somites. Both the Fibronectin assembly and epithelialization are dependent on *itga5*, which is expressed in the most medial part of the somites. While somite boundaries are initially formed, but not maintained, in the anterior trunk of mutant embryos deficient in either gene, their maintenance is defective at all axial

levels of embryos deficient for both of these genes. Therefore, Integrin α 5-directed assembly of Fibronectin appears to be critical for epithelialization and boundary maintenance of somites.

The results described in above section III-1 to III-3 indicate that our strategies are effective for identification of genes involved in the somite segmentation process. We are further searching for other genes involved in this process by both expression screening and mutagenesis screening methods. This systematic screening should reveal other interesting mechanisms underlying somite segmentation.

IV. Molecular mechanism regulating the development of pharyngeal arches

In addition to somites, pharyngeal arches are another segmental structure, which is transiently formed ventrolateral to the hindbrain in vertebrate embryos. The pharyngeal arches give rise to the thymus and the parathyroid glands, and it contributes to the development of arteries and the cardiac outflow tract as well. Interestingly, we found that both *Ripply3* and *Tbx1* were strongly expressed in the pharyngeal endoderm and that *Ripply3* suppresses transcriptional activation by *Tbx1* in *in vitro* luciferase assays (Okubo *et al.* 2011). Thus, we examined the role of *Ripply3* by generating *Ripply3*-deficient mice, as well as its relationship with *Tbx1* (Okubo *et al.* 2011). *Ripply3*-deficient mice impaired proper segmentation of the 3rd and the 4th arches; and exhibit abnormal development of pharyngeal derivatives, including ectopic formation of the thymus and the parathyroid gland, as well as cardiovascular malformation. Corresponding with these defects, *Ripply3*-deficient embryos show hypotrophy of the caudal pharyngeal apparatus. *Ripply3* represses *Tbx1*-induced expression of *Pax9* in *in vitro* luciferase assays, and *Ripply3*-deficient embryos exhibit up-regulated *Pax9* expression. Together, our results show that *Ripply3* plays a role in pharyngeal development probably by regulating *Tbx1* activity.

3. Representative Papers

1. Takada, R., Satomi, Y., Kurata, T., Ueno, N., Norioka, S., Kondoh, H., Takao, T., & Takada, S. (2006). Monounsaturated fatty acid modification of Wnt proteins: Its role in Wnt secretion. *Developmental Cell* 11, 791-801.

Wnts constitute a large family of secreted signal proteins that play roles in embryogenesis and tissue homeostasis. The secretion and extracellular transport of Wnt protein are thought to be well regulated processes. Wnt had been known to be acylated with palmitic acid at a conserved cysteine residue (Cys77 in murine Wnt-3a), and this residue appears to be required for the control of extracellular transport. In this study, we showed that murine Wnt-3a is also acylated at a conserved serine residue (Ser209). Of note, we demonstrated that this

residue is modified with a mono-unsaturated fatty acid, palmitoleic acid. Wnt-3a defective in acylation at Ser209 is not secreted from cells in culture or in *Xenopus* embryos, but is retained in the endoplasmic reticulum (ER). Furthermore, Porcupine, a protein with structural similarities to membrane-bound O-acyltransferases, is required for Ser209-dependent acylation, as well as for Wnt-3a transport from the ER for secretion. These results strongly suggest that Wnt protein requires a particular lipid modification for proper intracellular transport during the secretory process.

After the publication of this study, we have continuously examined the function of Porcupine in the *in vivo*. Our results with zebrafish embryos indicated that decrease of Porc activity does not equivalently affect trafficking and lipidation of different Wnt proteins.

2. Muroyama Y, Fujihara M, Ikeya M, Kondoh H, & Takada S (2002) Wnt signaling plays an essential role in neuronal specification of the dorsal spinal cord. *Genes & Development* 16, 548-553

During development of the vertebrate central nervous system (CNS), highly proliferative cells in the ventricular zone of the neural tube serve themselves as progenitors of the various types of neurons, such as interneurons and motor neurons. In the developing spinal cord, signals from the roof plate are required for the development of many classes of dorsal interneuron; D1, D2 and D3, listed from dorsal to ventral. Around the time when dorsal interneurons are generated, cells at the dorsal end of the neural tube express secretory proteins belonging to BMP, FGF, and Wnt families. This study demonstrates that mouse embryos lacking both *Wnt1* and *Wnt3a* are indeed defective in determination of dorsal interneurons. Generation of D1 and D2 classes of dorsal interneurons is impaired; this loss of the dorsal interneurons is compensated by a dorsal expansion of D3 interneuron populations. Most importantly, expression of BMP family proteins is not significantly affected in these mutant embryos. Moreover, the induction of D1 and D2 class interneurons by Wnt3a protein in the isolated medial region of the chick neural plate is demonstrated. Together, these observations clearly indicate that Wnt signaling has a critical role in the specification of cell types for dorsal interneurons.

3. Kawamura, A.*, Koshida, S.*, Hijikata, H., Sakaguchi, T., Kondoh, H., & Takada, S. (2005a) (*These two authors contributed equally to this work.) Zebrafish Hairy/Enhancer of split protein links FGF signaling to cyclic gene expression in the periodic segmentation of somites. *Genes & Development*. 19, 1156-1161

An activity gradient of fibroblast growth factor (FGF) is proposed to regulate the

differentiation of PSM cells along the anteroposterior axis from a state permitting the oscillating gene expression to a state driving the segmentation program. However, the molecular mechanism by which FGF signaling permits the cyclic gene expression in the posterior PSM was previously totally unknown. In this study, we showed that a gene identified by *in situ* hybridization screening, *Hes6*-related *hairy/Enhancer of split*-related gene, *her13.2*, links FGF signaling to the “segmentation clock” in zebrafish. Expression of *her13.2* is induced by FGF-soaked beads and decreased by an FGF signaling inhibitor. *her13.2* is required for periodic repression of *her1* and *her7* and for proper somite segmentation. Furthermore, Her13.2 augments auto-repression of *her1* in association with the Her1 protein. Therefore, we concluded that FGF signaling maintains the oscillation machinery by supplying a binding partner, Her13.2, for Her1.

4. Koshida, S., Kishimoto, Y., Ustumi, H., Shimizu, T., Furutani-Seiki, M., Kondoh, H., & Takada, S. (2005) Integrin α 5-dependent Fibronectin accumulation for maintenance of somite boundaries in zebrafish embryos. *Developmental Cell* 8, 587-598

Epithelial somites are generated repeatedly in an anterior to posterior (A-P) order by pinching off from the anterior end of the unsegmented mesenchymal precursor tissue, called the presomitic mesoderm (PSM). Prior to morphological segmentation, a segmental pre-pattern is established in the PSM. This process is driven by a molecular oscillator, referred to as the segmentation clock, in which the Notch signaling pathway and various *hairy/Enhancer of split*-related (*Hes* in humans and mice and *her* in zebrafish) genes are involved. In contrast, the molecular mechanisms underlying morphological segmentation, including intersomitic boundary formation and somite epithelialization, had not been clearly understood. In this study, we identified 2 genes, *integrin α 5* (*itga5*) and *fibronectin* (*fn*), required for these processes by a genetic screening procedure using zebrafish. Fibronectin proteins accumulate at somite boundaries in accordance with epithelialization of the somites. Both Fibronectin accumulation and the epithelialization were dependent on *itga5*, which is expressed in the most medial part of somites. While somite boundaries were initially formed, but not maintained, in the anterior trunk of the mutant embryos deficient in either gene, their maintenance was defective at all axial levels of embryos deficient for both of these genes. Therefore, Integrin α 5-directed assembly of Fibronectin appears critical for epithelialization and boundary maintenance of somites. Furthermore, with an additional deficiency in *ephrin-B2a*, the segmental defect in *itga5* or *fn* mutant embryos was expanded posteriorly, indicating that both Integrin-Fibronectin and Eph-Ephrin systems function cooperatively in maintaining somite boundaries. In summary,

this study first indicated a molecular basis of the morphological change required for proper formation of somites.

- 5. Kawamura, A., Koshida, S., Hijikata, H., Ohbayashi, A., Kondoh, H., and Takada, S. (2005b) Groucho-associated transcriptional repressor Ripply1 is required for proper transition from the presomitic mesoderm to somites. *Developmental Cell*, 9, 735-744**

The spatial characteristics of somites—e.g., segmental borders and the rostro-caudal pattern—are established in the anterior region of the presomitic mesoderm (PSM) at regular time intervals. The establishment of these segmental patterns in the anterior PSM has been revealed to require a number of processes regulated by many transcription factors and signaling molecules. Concomitant with the transition from the anterior PSM to somites, the characteristic gene expression in the PSM is translated into the segmental structure. However, most of the events accompanying the transition from the anterior PSM to somites had remained obscure. In this study, we showed that a gene identified by our *in situ* hybridization screening, *rippy1*, encoding a nuclear protein associated with the transcriptional co-repressor Groucho, is required for this transition. Zebrafish *rippy1* is expressed in the anterior PSM and in several newly formed somites. Ripply1 represses specific gene expression in the PSM through a Groucho-interacting motif. In *rippy1*-deficient embryos, somite boundaries do not form, the characteristic gene expression in the PSM is not properly terminated, and the initially established rostro-caudal polarity in the segmental unit is not maintained, whereas paraxial mesoderm cells become differentiated. Thus, we concluded that *rippy1* plays two key roles in the transition from the PSM to somites: termination of the segmentation program in the PSM and maintenance of the rostro-caudal polarity.

After the publication of this study, we have continuously examined the function of Ripply family proteins in the development of somites and pharyngeal pouches. In somite development, we found that Ripply repress the function of Tbx transcription factors regulating the segmentation of somites with *Mesp*. Furthermore, based on precise analysis with Ripply1/Ripply2 double knock-out mice, we proposed that the rostro-caudal pattern is not defined by a simple read-out of the segmentation clock, but rather is regulated by coordinated dynamic interactions between Notch activity and two *Mesp2* domains, which are defined by the interaction among Notch, Tbx6, and Ripply1/2. We have also showed that Ripply3 is required for the segmentation and development of the pharyngeal pouches.

- 6. Okubo, T., Kawamura, A., Takahashi, J., Yagi, H., Morishima, M., Matsuoka, R., & Takada, S. (2011) Ripply3, Tbx1 repressor, is required for development of the pharyngeal**

apparatus and its derivatives in mice *Development* 138, 339-348

The pharyngeal apparatus is a transient structure that gives rise to the thymus and the parathyroid glands, and it contributes to the development of arteries and the cardiac outflow tract as well. A typical developmental disorder of the pharyngeal apparatus is known as the 22q11 deletion syndrome (22q11DS), for which Tbx1 is responsible. We had already shown that Ripply proteins repress the function of Tbx proteins by recruiting the transcriptional co-repressor Groucho/TLE. In this study, we found that Ripply3, one member of the Ripply family, is co-expressed with Tbx1 in the pharyngeal endoderm. Ripply3 suppresses the transcriptional activation by Tbx1 in in vitro luciferase assays. Ripply3-deficient mice exhibit abnormal development of pharyngeal derivatives, including ectopic formation of the thymus and the parathyroid gland, as well as cardiovascular malformation. Corresponding with these defects, Ripply3-deficient embryos show hypotrophy of the caudal pharyngeal apparatus. Ripply3 represses Tbx1-induced expression of Pax9 in in vitro luciferase assays, and Ripply3-deficient embryos exhibit up-regulated Pax9 expression. Together, our results showed that Ripply3 plays a role in the pharyngeal development probably by regulating Tbx1 activity.

4. Future Research Plans

Overview: Goals of My Research Projects

The body and tissues of the developing embryo are repeatedly divided into sub-regions specified by characteristic gene expression and morphology. The process that gives rise to these sub-regions along some defined pattern is called “pattern formation” or “patterning.” The most popular model to explain the patterning process is the “morphogen gradient and threshold” theory. Actually, many genetic results indicate that secreted signal proteins such as Wnt, BMP, and Hedgehog, function as morphogens in many aspects of patterning processes. However, in spite of the accumulation of genetic evidence, the biochemical characteristics, including modification and higher order structure, of morphogens remain to be elucidated. Thus, one of our major goals is to reveal *the real image* of morphogens and molecular mechanisms underlying the formation of morphogen gradients, including secretion and extracellular transport of these morphogens.

In contrast, the segmental sub-regions of the paraxial mesoderm, or somites, appear not to be simply directed by the morphogen gradient and threshold, but by a unique mechanism proceeding periodically. Somites are sequentially generated in an anterior-to-posterior order by converting oscillatory gene expression into periodical structures. However, the molecular mechanism underlying this conversion and morphological segmentation has not yet been fully understood. Thus, another goal of our current studies is to reveal the molecular mechanism of *this other and*

unique mode of patterning that underlies the periodical and sequential sub-division in somite formation.

1. Molecular basis of the formation of a signaling field in vertebrate development

For establishment and maintenance of the proper structures and functions of tissues in multicellular organisms, communication among cells is important. Secreted signal molecules play roles in the cell-to-cell communication in embryogenesis and tissue homeostasis as well. During the development of vertebrates, a number of secreted signal proteins, including Wnt, Fgf, Tgf, and Hedgehog, play roles in multiple processes, e.g., cell proliferation, cell differentiation and cell movement. Given that these processes appear to be highly reproducible between individual bodies, the number of cells regulated by these signals, or their action range, should be tightly controlled. These action ranges appear to be mainly defined by the interaction between the signal proteins and molecules in the extracellular space.

To understand this interaction, the biochemical property and higher order structure of the signal proteins should be characterized. In the case of Wnt proteins, many researchers have attempted to reveal their molecular characteristics since the discovery of their founder member, Wnt1. One of the most successful attempts seems to be the characterization of *Drosophila* Wnt proteins. In the imaginal disc of *Drosophila*, Wg proteins are associated with lipophorins, the *Drosophila* counterpart of apo-lipoproteins, and form a low-density complex. Thus, at least some Wnt proteins appear to be transported in the extracellular space by lipoprotein particles. However, it is still unclear whether most of the Wnt proteins are similarly transported in different tissues.

On the other hand, recent studies have revealed that Wnt proteins require specific molecules for their secretion. Wntless/Evi/Sprinter, a seven-pass membrane protein, is required for intracellular transport of Wnt proteins, the retromer complex is required for recycling of Wntless/Evi/Sprinter from the plasma membrane back to the Golgi apparatus, and Porcupine, a member of the family of membrane-bound O-acyltransferases, catalyzes modification with a fatty acid, palmitoleoylate (C16:1), at a conserved serine residue in the ER. Although the reason why such specific machinery is required for the secretion of Wnt proteins has remained unclear, it seems possible that some of these specific molecules are required for the investment of characteristics affecting the extracellular movement of Wnt proteins.

To gain insight and understanding of the extracellular trafficking of Wnt proteins, as well as of their interaction with extracellular molecules, including its receptors, precise characterization of secreted Wnt proteins in many different contexts seems to be indispensable. In addition, it seems interesting to see whether and how Wnt proteins are endowed with their characteristics, which are

likely to affect their action range, in the process of their secretion. Furthermore, it also seems important to assess the effect of possible variability in the structure of Wnt proteins and/or that of molecules affecting them during their secretion process. To address these questions, I am planning the following projects.

- (1) As a basis to understand the property of Wnt proteins, we will reveal the 3D structure of secreted Wnt proteins.
- (2) To examine whether Wnt proteins are variable in terms of their structure, function, and diffusion, we will perform structural and functional analyses of different Wnt proteins produced by different types of cells.
- (3) To assess the difference of various forms of Wnt proteins *in vivo*, we will compare these Wnt proteins in embryos by live imaging. We also plan to investigate the effect of molecules in Wnt secretion pathway in a similar way.

2. Study of various metamer structures in vertebrates

Metameric structures are known as one of key motifs underlying the body designs of vertebrates. During the early embryonic stages, in which the basal design of the body is established, several metamer structures are transiently formed. Interestingly, the development of some of these structures is unique in term of temporal regulation. The best example of these metamer structures is the somite. Somites are gradually and repeatedly generated in an anterior to posterior (A-P) order. Prior to morphological segmentation, a segmental pre-pattern is established in the PSM. This process is driven by a molecular oscillator, referred to as the segmentation clock, and by a molecular converter that translates the temporal periodicity into the spatial pre-pattern.

One of our immediate goals is to reveal the molecular basis of this converter. We and other groups have already proposed several models to explain this process. We proposed that *Mesp* and *Ripply* genes, both of which are periodically regulated by the segmentation clock, define the segmental border and the rostro-caudal patterning within a somite through repression of *Tbx*. To examine whether this model is appropriate, we will test it using mouse and zebrafish embryos focusing on the interactions among *Mesp*, *Ripply* and *Tbx*.

In addition to somites, I am also focusing on the segmentation of the pharyngeal pouches. The pharyngeal pouches form gradually in an anterior-to-posterior fashion although the molecular mechanism of this segmentation has been little understood. Interestingly, we found that *Ripply3*, one of the three *Ripply* genes, is expressed in a segmental fashion in the development of pharyngeal pouches. Because the other two *rippy* genes play roles in the segmentation of somites, this expression pattern of *Ripply3* suggests its involvement in the segmentation of pharyngeal

pouches. Actually, Ripply3-deficient mouse embryos exhibit a lack of segmentation of the posterior pouches. To gain insight into the Ripply3-mediated mechanism of segmentation, we have examined the regulation of Ripply3 expression in the pharyngeal pouches. We have already identified a cis-element of the Ripply3 gene that is required to recapitulate the segmental expression pattern of this gene. Based on this element, we will find the molecule that regulates Ripply3 expression and reveal the whole mechanism of pharyngeal pouch segmentation.

3-4 小林 悟教授在職 10 年業績評価

A 委員による評価

Dr. Kobayashi is a leader in the field of germ line development in *Drosophila*. He and his team have made several seminal contributions to the field during the last ten years. In the following I will summarize some of these recent discoveries:

- Dr. Kobayashi demonstrated an important role for the *nanos* gene in *Drosophila* primordial germ cells, he extended these studies in collaboration to show a more global role of *nanos* in other species, such as the mouse (Asaoka-Taguchi et al, Nat. Cell Biol. 1999, Tsuda et al., Science 2003, Hayashi et al., PNAS 2004, Sato et al, Dev. Growth and Diff., 2006, Sato et al., PNAS 2007).
- Dr. Kobayashi made important contributions to the nature and function of the germlasm and its role in instructing germ cell fate. Nakamura et al. (Development 2001) first identified the conserved translation regulator Me31b. In Amikura and Kobayashi (PNAS 2001), Amikura et al. (Mech. Dev 2001 and 2005), Dr. Kobayashi provided evidence for a role of mitochondria in the initial formation of germ cell and, more specifically, suggested a role of mitochondrial ribosomes in the germ plasm in the process. A structural study on the Vasa protein provided important insight in how the ATP dependent helicase Vasa may be involved in unwinding RNA (Cell, 2006).
- Dr. Kobayashi has had a long-standing interest in understanding how germ cell expression is regulated during early development. He used direct promoter analysis as well as microarray analysis from sorted germ cells to identify the control elements and transacting factors that regulate germ cell expression (Sano et al Mech. Dev. 2002, Shigenobu et al Dev. Growth Diff 2006, Mukai et al Gene Expr Patterns 2006, Yatsu et al., Int. J. Biol 2008).
- In recent experiments Dr. Kobayashi identified signaling pathways that regulate the establishment of the germ line stem cells niche (Kitadate Dev. Cell 2007, Kitadate et al. PNAS 2010.)
- Finally in a recent study published in Science (2011), Dr. Kobayashi demonstrated a previously unanticipated role for the Sex lethal protein, the master regulator of somatic sex determination, in embryonic germ cells.

As this brief summary outlines, the contributions of Dr. Kobayashi in a number of different aspects of germ cell development have had high impact in the field of germ line biology. His thinking has influenced the studies of germ line biology beyond *Drosophila*. Dr. Kobayashi is frequently asked to present his research at international meetings. I always find his presentation interesting and thought-provoking.

In summary, Dr. Kobayashi has been highly productive during the last 10 years and his creative work has greatly contributed to our understanding of the mechanism that govern germline development.

B 委員による評価

Kobayashi seeks to understand 1) how *Drosophila* germ cells are specified by pole plasm, 2) how germ cells undergo sex-specific differentiation, 3) how germline stem cell niches form that can arrest and control primordial germ cell development, and 4) how particular genes expressed in germ cells contribute to gamete formation. The first three are highly significant questions with potential implications for the foundations of biology and with possible applications in stem cell and reproductive medicine. Consequently, these areas are challenging, competitive, and internationally visible.

Kobayashi's group has been consistently productive during the last 10 years. The capstone of this decade is undoubtedly the work reported recently in Hashiyama et al (2011). Understanding how male and female germ cells are differentially programmed had been a major roadblock to the field for many years. Kobayashi and his colleagues discovered that *Sxl lethal* (*Sxl*), the master regulator of *Drosophila* somatic sex determination, also specifies female germline sex determination beginning early in embryogenesis. This is a very logical and satisfying outcome, but one which had been rejected by other workers. Characteristically, Kobayashi re-examined, extended and corrected some previous work to uncover this pathway, exercising judgment, experimental skill and daring. While this research breaks a major logjam, it is quite recent. Its full significance and most of the mechanistic details remain to be worked out. How does *Sxl* act in early female germ cells, and how does this pathway relate to germline sex determination in other organisms, including mammals? This will be an area of major focus in the future.

Another important contribution of Kobayashi's research has been to help elucidate the role played by Nanos. Earlier, his group helped establish the paradigm that Nanos acts to prevent premature gene expression in embryonic germ cells, a situation that causes germ cells to misdifferentiate, fail to migrate to the gonads, and to undergo apoptosis. He went on to show that a major action of Nanos is to repress expression of apoptotic inducer genes such as *hid* (and to characterize other genes in this pathway). He helped document that a requirement for Nanos in germ cells is widely conserved. Studies of how Nanos, Pumilio, Vasa and other key proteins regulate translation in germ cells became a focus of most top laboratories during this period. Not only were patterning determinants such as bicoid, oskar and gurken intensely studied, but it was also realized that many other mRNAs, perhaps most, are similarly controlled. Kobayashi and his student Akira Nakamura characterized mRNA-containing RNP particles in oocytes and embryos to better understand how the decision to initiate translation is regulated through activation of eIF-4E.

Kobayashi's group has long been interested in how the polar granules within germ plasm specify embryonic nuclei to take on a germ cell fate. Kobayashi's proposal that mitochondrial ribosomes play a critical role in germ plasm function in both *Drosophila* and several other organisms remains well known. He further developed and supported this idea, by showing at the electron microscope level that small ribosomes are found on the surface of *Drosophila* polar granules prior to pole cell formation (Amikura et al. 2001). Although, Kobayashi's group has put forward an impressive and varied body of evidence in support of his proposal, I think it is fair to say that the field as a whole remains unconvinced. No clear function for mRNA translation on mitochondrial ribosomes outside the mitochondria has been identified, no specific target mRNAs are known, and there are many questions regarding how such translation could be accomplished given the differences in the mitochondrial and cytoplasmic translational systems (including their genetic codes). Further studies

are not mentioned in Kobayashi's stated future plans.

A great deal of interest in the germ cell field during the last 10 years has been focused on the stem cell niches that maintain germline stem cells in both the adult *Drosophila* ovary and testis. Kobayashi's team analyzed how niche size is controlled during embryonic testis development. Hub differentiation is stimulated in all somatic gonadal cells by Notch signaling, but repressed in posterior somatic gonadal cells. Repression is mediated by a pathway involving both Egfr-mediated signaling and in a novel role, the boss/sev receptor tyrosine kinase pathway best known for its role in photoreceptor development. Ligands for both pathways are expressed in germ cells. In another important insight, Kobayashi and collaborator H. Nakato, demonstrated important roles of the heparinsulfate glycoproteins Dally and Dally-like in limiting niche size in both female and male niches.

Finally, Kobayashi's group made additional worthwhile contributions to germ cell biology. For example, they carried EST sequencing of a cDNA library generated from FACs purified embryonic germ cells to identify candidate genes these cell express. They identified a germline transcription factor, MAMO, and subsequent functional studies showed that it must be maternally inherited for germ cells to enter meiosis.

Clearly, Kobayashi has been an important contributor to the field of germ cell biology during the last ten years, a time when the field has thrived. He is widely respected and would be on any list of the field's major architects. Kobayashi's leadership capability has never been in doubt. His development of the mitochondrial ribosome hypothesis over a twenty-year period has shown that he can conceive and develop a novel theory, even though it has yet to bear full fruit. Currently, there is no single major advance that is associated primarily with his name. However, his recent work on the role Sxl lethal plays in germline sex determination could well prove to be just such a signature breakthrough. For that to transpire, the initial observations must be followed up with an action mechanism that clarifies the differences between germ cell and somatic pathways.

In sum, I strongly endorse Dr. Kobayashi's accomplishments during the last ten years and express optimism that his productivity will continue at an equal level during the decade to come.

C委員による評価

Over the past three decades, Prof. Satoru Kobayashi has established himself as a one of the leaders in the field of germline development, using the fruitfly *Drosophila melanogaster* as his main model organism. Starting as a graduate student with Prof. Masukichi Okada, his research was focused on identifying the active principle of the posterior pole cytoplasm (pole plasm), which is endowed with the capacity to induce the formation of the *Drosophila* germ cell precursors, the pole cells. In this period, Satoru Kobayashi's technically challenging biochemical fractionation/injection experiments drew some attention, as they revealed that mitochondrial ribosomal RNAs, encoded by the mitochondrial genome, were involved. This early, pioneering work was carried out at the time when large-scale genetic screens aimed at identifying the essential genes and mechanisms underlying *Drosophila* development were ongoing and revealing their power. It was therefore received with moderate enthusiasm, in large part because the findings could not be confirmed simply by classical genetics. Realizing both the strengths and the weaknesses of his approach, Satoru Kobayashi began to add genetics to his repertoire. This had two immediate consequences: it

allowed him to strengthen his findings and gave him a powerful new tool with which to address germ cell formation and maintenance.

In the past ten years, Prof. Kobayashi has both continued to analyze the role of the mitochondrial ribosomal RNAs in pole plasm function and take on new questions. The evidence that he and his colleagues have provided, indicating that mitochondrial-type ribosomes are associated with polar granules and that drugs that inhibit mitochondrial translation affect pole cell formation points to an important role played by mitochondrial ribosomes in this process, quite likely by controlling the translation of key pole plasm mRNAs.

One of the main topics on which Prof. Kobayashi has focused his recent research is the role of Nanos protein in the germline. His lab was the first to show that Nanos, best known for its function in abdominal patterning in *Drosophila*, has a second, arguably more important role, in survival of the primordial germ cells as they migrate towards and colonize the somatic gonadal tissue. In the more recent period, he has provided strong evidence that Nanos represses translation of the proapoptotic *hid* mRNA, and that, in the absence of Nanos, under conditions where apoptosis is blocked, the mutant germline cells become somatic cells, showing that Nanos controls both the survival and maintenance fate of the germ cells.

Prof. Kobayashi's research has also expanded to analysis of the germline stem cell niche and the signalling events that govern its formation and homeostasis. In a high-profile publication, he and his colleagues have demonstrated that, in the male germline, it is the reception of Boss signal produced by the germ cells, by the Sev-expressing somatic cells at the posterior of the gonad that represses the expression of niche markers in these somatic cells and restricts niche formation to the anterior of the gonad.

In another recent high-profile publication, Prof. Kobayashi's laboratory has answered a long-standing question, namely the nature of the cue leading to the differentiation of primordial germ cells into female gametes in *Drosophila*. Their identification of Sxl as the cue responsible for the sexual differentiation of migrating pole cells in females has now resolved this issue. The analysis Kobayashi and colleagues performed to reach their conclusions is an especially elegant one that additionally will open exciting new avenues of investigation for the Kobayashi lab.

Indeed, in the future, Prof. Kobayashi plans to focus his efforts along three major lines of investigations, all natural continuations of his ongoing research. These include identification of the targets of Sxl in the germline and analysis of the conservation of the pathway in other species, the identification and characterization of RNAs regulated by Nanos, and identification of the targets of the maternal protein, Ovo, a transcriptional regulator that – as Prof. Kobayashi's lab has recently shown - has an important role in germline development.

Prof. Satoru Kobayashi's productivity in the last ten-year period has been excellent and his research has expanded into new areas to which he has already made several important contributions. A distinctive feature and great strength of Kobayashi's scientific research lies in the variety of approaches he applies, whether in the initial discovery phase or the more detailed dissection of mechanisms, combining genetics, molecular biological, and high-throughput methodologies. He has been engaged in several highly productive collaborations, within Japan and abroad, and is a widely sought collaborator, both for his expertise in germline development and his collegiality.

In summary, the past ten years have been a very productive period for Prof. Kobayashi, in terms

of the quality of his research, its breadth and the original, important contributions he has made. All the lines of ongoing and future research he describes are highly pertinent and I believe he is in an excellent position to continue make breakthroughs on all these fronts.

D委員による評価

Prof. Kobayashi has been working of development of germ cells in *Drosophila*, and for the last decade, he has published a number of outstanding findings including the *Sxl* functions on germ cell sex determination and control of size and location of germ line stem cell niche.

Since he started his study concerning *Drosophila* germ cell development, he always published manuscripts with high novelty. He first reported in the early 1990s, that the essential functions of mitochondrial ribosomal RNA (mtrRNA) present outside mitochondria for pole cell formation in *Drosophila* embryos. This finding was quite surprising because nobody could suppose functions of mtrRNA outside mitochondria. In addition, it was a pioneer study concerning molecular mechanisms of germ cell determination. His group has continued this study, and he has published the related manuscripts in the last ten years, including the manuscript clearly showing presence of mitochondrial ribosome in germ plasm.

He has also focused on another key molecule, nanos, for germ cells formation since the late 1990s. He found that nanos was essential for correct transcriptional activation in pole cells and their subsequent proper differentiation. In the last ten years, his group further demonstrated that nanos repressed apoptosis of germ cells. In addition, nanos-deficient pole cells underwent somatic cell differentiation when apoptosis of pole cells was suppressed by the mutation of the proapoptotic genes, indicating that nanos also prevents pole cells form following somatic cell fates. This finding is quite interesting, because it indicates that pole cells have a potential to differentiate not only to germ cells, but also to somatic cells.

In addition to the above-mentioned Prof. Kobayashi's historical studies, his group started researches in new directions, and also published beautiful manuscripts for the last decade. He was interested in a bit later stages of germ cell development in *Drosophila* embryos, and studied molecular mechanisms of the establishment of the niche, microenvironment regulating stem cell maintenance, of the germline stem cells in the embryonic testis. His group found that Boss and Spitz, the factors produced by pole cells inhibited the niche cell differentiation via binding to their receptor, Sev and Egfr, respectively, on somatic gonadal cells in embryonic testis, and that those signaling pathway controlled anterior-specific location of the niche cells (8hub cells) and their number. The results indicated the importance of a feedback mechanism between germ cells and the niche cells to generate and maintain appropriate number of the germline stem cells. Because the importance of niche for stem cells in various tissues has been widely recognized, their findings including the involvement of the signal of opposite direction, i.e., from stem cells to the niche cells in proper maintenance of stem cells, should be generally interesting.

His group also started to work on sex determination of germ cells. Previous studies demonstrated that *Sxl* induced female sexual development of the gonadal somatic cells, but it has been believed that *Sxl* is not involved in germ cell sex determination and that a male gonadal environment induces male germ cell fate in *Drosophila* embryos as in mammalian embryos. However, it has been still obscure how female germ cell fate is autonomously controlled in *Drosophila* as well as in

mammalian. His group first found that cell-autonomous function of *Sxl* in female primordial germ cells was necessary for them to differentiate to female germ cells and subsequently to functional eggs. The results show a novel aspect of molecular mechanisms regulating female sexual determination of germ cells.

It is likely that more of key genes are involved in germ cell formation in *Drosophila*, and his group applied genome wide analysis to identify genes expressed in pole cells or in the gonadal somatic cells. The results of their transcriptome analysis should be a useful resource for researchers working on germ cell development. By this analysis, they identified *ovo* gene encoding a zinc-finger protein among pole cell-specific genes and have obtained experimental evidence showing its functions in germ cell development. Prof. Kobayashi supposes that *ovo* may function as a transcription factor to induce the expression of genes required for germ cell development, and plans to identify the downstream genes of *ovo*.

Dr. Kobayashi is eager not only to his own research, but also to support young students to understand developmental biology and its research. He gave lectures and provided an opportunity of experiments of developmental biology to high school students and their teachers. It is quite impressive that the results of the experiments that his students had done were published in an international scientific journal.

In summary, his researches in the last ten years were very excellent, published a number of outstanding manuscripts in the high-impact scientific journals and contributed to construct novel concepts of the mechanisms of germ cell development.

E 委員による評価

Prof. Satoru Kobayashi has been conducting active research on germ cell development using *D. melanogaster* as a model organism. The research of Prof. Kobayashi covers many aspects of germ cell development in *Drosophila*, including the analysis of the role of mitochondrial ribosomal RNAs (mtrRNAs) in pole cell (primordial germ cells in *Drosophila*) formation, the function of maternal Nanos (Nos) protein in pole cell fate/survival, comprehensive analysis of genes expressed in pole cells and gonadal somatic cells, germline stem cell niche formation in the male gonads, and sex determination of PGCs, among many other focuses. Especially, the research on mtrRNAs, Nanos and the mechanism of sex determination has a widespread impact on germ cell research in other model organisms.

The finding by Prof. Kobayashi that the mtrRNAs are involved in the translation of mRNAs localized in the pole plasm is a fascinating finding and provides a paradigm on the importance of mitochondria in pole plasm formation/function. Recently, in the mouse, an enzyme localized in mitochondria was found critical to the function of the pole-plasm counterpart in the mouse. The research by Prof. Kobayashi on Nanos in *Drosophila* has led to the identification of the mammalian homologues of Nanos and exemplifies an evolutionary conservation of a key mechanism regulating germ cell development. His recent finding that the sex of the female pole cells is determined cell-autonomously by *Sxl* at an early stage is striking and will provide an impact on the mechanism of sex determination in other organisms.

As a consequence of these outstanding research achievements, Prof. Kobayashi has been

regarded as one of the leading scientists in germ cell research in *Drosophila*. This is reflected by the fact that Prof. Kobayashi has been invited three times during the last ten years to the Cold Spring Harbor Meeting on “Germ Cells”, which is one of the top meetings in germ cell biology, held once in every two year.

It is also noticeable that Prof. Kobayashi has been leading a research program of Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, “Regulatory Mechanism of Gamete Stem Cells”, which appears to be a very successful program with many outstanding publications. Furthermore, Prof. Kobayashi organized the 52nd NIBB Conference on “Strategy of Reproduction” and is organizing the 60th NIBB Conference on “Germline: Specification, Sex and Stem Cells”.

Additionally, Prof. Kobayashi conducted a teaching activity for high-school students and their teachers on fundamental concepts in developmental genetics and laboratory experiments. Remarkably, Prof. Kobayashi prepared a manuscript reporting their finding on left-right asymmetry in the gut of *Drosophila* embryos.

Overall, Prof. Kobayashi’s research over the past ten years is productive and leading the germ cell research of the world. Also, Prof. Kobayashi is very interactive and is influencing other researchers and has a good contribution to science education for general public.

Prof. Kobayashi is planning to continue his research on *Drosophila* germ cell development. His main focuses include how somatic fate is repressed by maternal Nanos protein in pole cells, how and what germ-line specific genes are induced by maternal Ovo protein, and how the female sex is induced by *Sxl* in pole cells. These are important questions and based on his achievement over the past ten years, it is expected that Prof. Kobayashi will provide critical answers to these questions. One concern that may be worth for consideration would be that the *Drosophila* may not be the leading model organism for germ cell research in the next ten years as was in the past ten years. For example, the research on germ cells and stem cells in mammals has advanced remarkably over the last ten years and further advancement in mammalian germ cells and stem cells will be expected in the coming years. Obviously, the advantage of the research in mammals is that it may lead to some practical application to biotechnology/reproductive technology and medicine, and therefore would attract the interests of younger scientists and medical doctors as well as of general public in coming years. It is also becoming evident that the *Drosophila* rather bears species-specific mechanisms in many aspects in its development, indicating that some developmental mechanisms apply only to the *Drosophila*. It may therefore be worthwhile, for the next ten years, for Prof. Kobayashi to consider possibly extending his research into the mechanism of germ cell development in other model organisms, while keeping research on *Drosophila* as a main activity. This might provide an evolutionary perspective and further enhance the importance and attractiveness of Prof. Kobayashi’s research.

基礎生物学研究所長によるまとめ

小林教授は岡崎統合バイオサイエンスセンターおよび基礎生物学研究所教授として発生遺伝学研究部門を主宰し、国際的な研究リーダーとして生殖細胞の形成機構についての研究を展開し、高い評価を受けている。ショウジョウバエの系を駆使した母性因子による制御機構、生殖細胞系維持の機構、生殖幹細胞ニッチの形成機構の解析を精力的におこなって多くの優れた成果を得た。また、近年はシステムバイオロジーの導入を試みるなど、新たな展開を図っている。一方、2010年より生物機能解析センター長として共同利用・共同研究のための基盤整備に尽力している。また、総合研究大学院大学基礎生物学専攻の副専攻長として学生の教育に貢献した。さらに、スーパーサイエンスハイスクールに認定された岡崎高校および近隣の高校における授業や実習を担当して高校生の生物科学のレベルアップにも努力してきた。2011年3月の東日本大震災の際には、ショウジョウバエ系統維持が困難になった筑波大学の研究者を支援するために、自ら車を運転して赴き、多数の系統を持ち帰って遺伝資源の喪失を防ぐなど精力的な行動を示した。今後も引き続き国際的リーダーとしての活躍と基礎生物学研究所への助力を期待する。

Summary by the Director-General of NIBB

Prof. Kobayashi is head of the Division of Developmental Genetics at the Okazaki Institute for Integrative Bioscience and the National Institute for Basic Biology, and has received widespread praise for his work as a global leader in researching the formation mechanisms of germ cells. He has produced a large number of excellent research results through his spirited analyses of control mechanisms in fruit flies that use the maternal factor, maintenance mechanisms in germ cell systems, and the mechanisms of stem cell niche formation. In addition, in recent years he has been working towards new research development through adoption of techniques such as systems biology. From 2010, he has been dedicating himself to supporting collaborative research and collaborative facility use through his role as head of the Functional Genomics Facility. He has also contributed to the education of students through his role as Vice-Department Head of the Basic Biology program at the Graduate University for Advanced Studies. In addition, he has been active in holding classes and practice sessions designed to increase the understanding of biology among high-school students in schools designated as Super Science High Schools, such as Okazaki High School, and other nearby schools. He showed great spirit and initiative after the earthquake on March 11, 2011: when Tsukuba University was having difficulty maintaining their fruit fly genetic lines, Prof. Kobayashi personally drove to the university, in order to take samples back to NIBB to better preserve them for future researchers. I have great expectations of him as an international research leader, and as a contributor to NIBB.

Research Activities of Satoru KOBAYASHI for 2001-2011

1. Curriculum Vitae of Satoru KOBAYASHI

a. Name Satoru Kobayashi

b. Date of Birth [REDACTED]

c. Office Address

Okazaki Institute for Integrative Bioscience, National Institute for Basic Biology,
National Institutes of Natural Sciences,
Higashiyama, Myodaiji, Okazaki 444-8787, Japan.

Tel: +81-564-59-5875

Fax: +81-564-59-5879

E-mail: skob@nibb.ac.jp

d. Research Area Developmental Biology

e. Education

04/1983-10/1988 Graduate Student

Doctoral program in Biological Sciences, University of Tsukuba

04/1979-03/1983 Undergraduate Student

College of Biological Sciences, University of Tsukuba

f. Professional Experience

04/2004-Present Professor

Okazaki Institute for Integrative Bioscience,
National Institute for Basic Biology,
National Institute of Natural Sciences

04/2001-Present Adjunct Professor

School of Life Sciences,
The graduate University of Advanced Studies

04/2001-03/2004 Professor

Center for Integrative Bioscience,
National Institute for Basic Biology
Okazaki National Research Institutes

08/1993-03/2001 Assistant Professor
Institute of Biological Sciences, University of Tsukuba
06/1990-07/1993 Research Associate
Institute of Biological Sciences, University of Tsukuba
11/1988-05/1990 Research Assistant
Institute of Biological Sciences, University of Tsukuba

g. Awards

10/2005 The Zoological Society Prize,
Zoological Society of Japan
02/1997 The Tsukuba Young Investigator Award,
The Science and Technology Promotion Foundation of Ibaraki
09/1996 The Zoological Society Young Investigator Award,
Zoological Society of Japan

h. Professional Societies

Member of Zoological Society of Japan
Japanese Society of Developmental Biologists (JSDB)
The molecular Biology Society of Japan (MBSJ)

i. Publications

Research Articles (2001--2011)

- K. Hashiyama, Y. Hayashi and S. Kobayashi (2011) *Drosophila Sex lethal* gene initiates female development in germline progenitors.
Science 333, 885-888.
- M. Mukai, K. Kato, S. Hira, K. Nakamura, H. Kita and S. Kobayashi (2011) Innexin2 gap junctions in somatic support cells are required for cyst formation and for egg chamber formation in *Drosophila*.
Mech. Dev. 128, 510-523.
- Y. Ohhara, Y. Kayashima, Y. Hayashi, S. Kobayashi and K. Yamakawa-Kobayashi (2011) Expression of β -adrenergic-like octopamine receptors during *Drosophila* development.
Zoological Science in press
- Y. Kitadate and S. Kobayashi (2010) Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germline stem cell niche formation in *Drosophila* male embryonic gonads.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 107, 14241-14246.
- T. Kondo, S. Plaza, J. Zanet, E. Benrabah, P. Valenti, Y. Hashimoto, S. Kobayashi, F. Payre, Y. Kageyama (2010) Small peptides switch the transcriptional activity of shavenbaby during *Drosophila* embryogenesis.
Science 329, 336-339.
- R. Niwa, K. Ito, T. Namiki, Y. Shimada-Niwa, M. Kiuchi, S. Kawaoka, T. Kayukawa, Y. Banno, Y. Fujimoto, S. Shigenobu, S. Kobayashi, T. Shimada, S. Katsuma, and T. Shinoda (2010) *Non-molting glossy/shroud* encodes a short-chain dehydrogenase/reductase that functions in the "Black Box" of the ecdysteroid biosynthesis pathway.
Development 137, 1991-1999.
- Y. Hayashi, S. Kobayashi and H. Nakato (2009) *Drosophila* glypicans regulate the germline stem cell niche.
J. Cell Biol. 187, 473-480.
- T. Maezawa, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi (2009) Expression of the apoptosis inducer gene *head involution defective* in primordial germ cells of the *Drosophila* embryo requires *eiger*, p53 and *loki* function.
Develop, Growth and Differ. 51, 453-461.
- K. Hashiyama and S. Kobayashi (2009) Expression of genes involved in sumoylation in the *Drosophila* germline.
Gene Expression Patterns, 9, 50-53.
- J. Yatsu, M. Hayashi, M. Mukai, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi (2008) Identification of maternal RNAs encoding transcription factors required for germline-specific gene expression in *Drosophila* embryos.
Int. J. Dev. Biol., 52, 913-923.

- Y. Kitadate, S. Shigenobu, K. Arita and S. Kobayashi (2007) Boss/Sev signaling from germline to soma restricts germline-stem-cell-niche formation in the anterior region of *Drosophila* male gonad.
Dev. Cell, 13, 151-159.
- K. Sato, Y. Hayashi, Y. Ninomiya, S. Shigenobu, K. Arita, M. Mukai and S. Kobayashi (2007) Maternal Nanos represses *hid/skl*-dependent apoptosis to maintain the germ line in *Drosophila* embryos.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 104, 7455-7460.
- M. Mukai, Y. Hayashi, Y. Kitadate, S. Shigenobu, K. Arita and S. Kobayashi (2007) MAMO, a maternal BTB/POZ-Zn-finger protein enriched in germline progenitors is required for the production of functional eggs in *Drosophila*.
Mech. Dev., 124, 570-583.
- Y. Nakamura, T. Kagesawa, M. Nishikawa, Y. Hayashi, S. Kobayashi, T. Niimi and K. Matsuno (2007) Soma-dependent modulations contribute to divergence of rhomboid expression during evolution of *Drosophila* eggshell morphology.
Development, 134, 1529-1537.
- M. Mukai, Y. Kitadate, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi (2006) Expression of meiotic genes in the germline progenitors of *Drosophila* embryos.
Gene Expr. Patterns 6, 256-266.
- S. Shigenobu, K. Arita, Y. Kitadate, C. Noda and S. Kobayashi (2006) Isolation of germline cells from *Drosophila* embryos by flow cytometry.
Develop. Growth Differ. 48, 49-57.
- T. Sengoku, O. Nureki, A. Nakamura, S. Kobayashi and S. Yokoyama (2006) Structural Basis for RNA Unwinding by the DEAD-Box Protein *Drosophila* Vasa.
Cell 125, 287-300.
- S. Shigenobu, Y. Kitadate, C. Noda and S. Kobayashi (2006) Molecular characterization of embryonic gonads by gene expression profiling in *Drosophila melanogaster*.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 103, 13728-13733.
- K. Sato, N. Shibata, H. Orii, R. Amikura, T. Sakurai, K. Agata, S. Kobayashi and K. Watanabe (2006) Identification and origin of the germline stem cells as revealed by the expression of *nanos*-related gene in planarians.
Develop. Growth Differ. 48, 615-628.
- R. Amikura, K. Sato and S. Kobayashi (2005) Role of mitochondrial ribosome-dependent translation in germline formation in *Drosophila* embryos.
Mech. Dev. 122, 1087-1093.
- M. Hayashi, H. Aono, J. Ishihara, S. Oshima, H. Yamamoto, Y. Makazato and S. Kobayashi (2005) Left-right asymmetry in the alimentary canal of the *Drosophila* embryo.
Develop. Growth Differ. 47, 457-460.
- Y. Hayashi, M. Hayashi and S. Kobayashi (2004) Nanos suppresses somatic cell fate in *Drosophila* germline.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 101, 10338-10342.

- K. Hanyu-Nakamura, S. Kobayashi and A. Nakamura (2004) Intrinsic and extrinsic lipid phosphate phosphatase defines cell viability that promotes directional migration of *Drosophila* germ cells.
Development 131, 4545-4553.
- S. Unezaki, M. Nishizawa, E. Okuda-Ashitaka, Y. Masu, M. Mukai, S. Kobayashi, K. Sawamoto, H. Okano and S. Ito (2004) Characterization of the isoforms of MOVO zinc finger protein, a mouse homologue of *Drosophila ovom* as transcription factors.
Gene 336, 47-58.
- M. Tsuda, Y. Sasaoka, M. Kiso, K. Abe, S. Haraguchi, S. Kobayashi and Y. Saga (2003) Conserved role of nanos proteins in germ cell development.
Science 301, 1239-1241.
- H. Sano, A. Nakamura and S. Kobayashi (2002) Identification of a transcriptional regulatory region for germline-specific expression of *vasa* gene in *Drosophila melanogaster*.
Mech. Dev. 112, 129-139.
- S. B. Inoue, M. Shimoda, I. Nishinokubi, M. C. Siomi, M. Okamura, A. Nakamura, S. Kobayashi, N. Ishida and H. Siomi (2002) A Role for the *Drosophila* Fragile X-Related Gene in Circadian Output.
Current Biology 12, 1331-1335.
- M. Kashikawa, R. Amikura and S. Kobayashi (2001) Mitochondrial small ribosomal RNA is a component of germinal granules in *Xenopus* embryos.
Mech. Dev. 101, 71-77.
- R. Amikura, K. Hanyu, M. Kashikawa and S. Kobayashi (2001) Tudor protein is essential for the localization of mitochondrial ribosomal RNAs in polar granules in germ plasm of *Drosophila* embryos.
Mech. Dev. 107, 97-104.
- R. Amikura, M. Kashikawa, A. Nakamura and S. Kobayashi (2001) Presence of mitochondrial-type ribosomes outside mitochondria in germ plasm of *Drosophila* embryos.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98, 9133-9138.
- A. Nakamura, R. Amikura, K. Hanyu and S. Kobayashi (2001) Me31B silences translation of oocyte-localizing RNAs through the formation of cytoplasmic RNP complex during *Drosophila* oogenesis.
Development. 128, 3233-3242.
- H. Sano, M. Mukai and S. Kobayashi (2001) Maternal Nanos and Pumilio regulate zygotic *vasa* expression autonomously in the germline progenitors of *Drosophila* embryos.
Develop. Growth & Differ. 43, 545-552.

Research Articles (1986--2000)

- K. Mochizuki, H. Sano, S. Kobayashi, C. Nishiyama-Fujisawa and T. Fujisawa (2000)
Expression and evolutionary conservation of Hydra *nanos* related genes.
Develop. Genes and Evolution. 210, 591-602.
- T. Iida and S. Kobayashi (2000) Delocalization of polar plasm components caused by grandchildless mutations, *gs(1)N26* and *gs(1)N441* in *Drosophila melanogaster*.
Develop. Growth & Differ. 42, 53-60.
- M. Asaoka-Taguchi, M. Yamada1, A. Nakamura, K. Hanyu and S. Kobayashi (1999)
Maternal Pumilio acts together with Nanos in germline development in *Drosophila* embryos.
Nature Cell Biol. 1, 431-437.
- M. Mukai, M. Kashikawa and S. Kobayashi (1999) Induction of *indora* expression in pole cells by the mesoderm is required for female germ-line development in *Drosophila melanogaster*
Development 126, 1023-1029.
- M. Ogawa, R. Amikura, K. Akasaka, T. Kinoshita, S. Kobayashi, and H. Shimada (1999)
Asymmetrical distribution of mitochondrial rRNA into small micromeres of sea urchin embryos.
Zoological Science 16, 445-451.
- M. Kashikawa, R. Amikura, A. Nakamura and S. Kobayashi (1999) Mitochondrial small ribosomal RNA is present on polar granules in early cleavage embryos of *Drosophila melanogaster*.
Develop. Growth & Differ. 41, 495-502.
- A. Nakamura, I. Yoshizaki and S. Kobayashi (1999) Spatial expression of *Drosophila Glitathione-S-transferase-D1* in the alimentary canal is regulated by the overlying visceral mesoderm.
Develop. Growth & Differ. 41, 699-702.
- T. Oka, R. Amikura, S. Kobayashi, H. Yamamoto and H. Nishida (1999) Localization of mitochondrial large ribosomal RNA in myoplasm of the early ascidian embryo.
Develop. Growth & Differ. 41, 1-8.
- S. Kobayashi, R. Amikura, and M. Mukai (1998) Localization of mitochondrial large ribosomal RNA in germ plasm of *Xenopus* embryos.
Current Biology 8, 1117-1120.
- M. Asaoka, H. Sano and S. Kobayashi (1998) Maternal Nanos regulates zygotic gene expression in germline progenitors of *Drosophila melanogaster*.
Mech. Dev. 73, 153-158.
- S. Hanai, M. Uchida, S. Kobayashi and M. Miwa and K. Uchida(1998) Genomic organization of *Drosophila* Poly(ADP-ribose) Polymerase and distribution of Its mRNA during development.
J. Biol. Chem. 273,11881-11886.

- T. Iida and S. Kobayashi (1998) Essential role of mitochondrially-encoded large rRNA for germ line formation in *Drosophila* embryos.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95, 11274-11278.
- K. Endo, Y. Matsuda and S. Kobayashi (1997) *Mdes*: a mouse homologue of the *Drosophila* *degenerative spermatocyte* gene is expressed during mouse spermatogenesis.
Develop. Growth & Differ. 39, 399-403.
- S. Kobayashi, M. Yamada, M. Asaoka and T. Kitamura (1996) Essential role of the posterior morphogen nanos for germline development in *Drosophila*.
Nature 380, 708-711.
- T. Kitamura, S. Kobayashi and M. Okada (1996) Regional expression of the transcript encoding sterol carrier protein X-related thiolase and its regulation by homeotic genes in the midgut of *Drosophila* embryos.
Develop. Growth & Differ. 38, 373-381.
- R. Amikura, S. Kobayashi, H. Saito and M. Okada (1996) Changes in subcellular localization of mtLrRNA outside mitochondria in oogenesis and early embryogenesis of *Drosophila melanogaster*.
Develop. Growth & Differ. 38, 489-498.
- K. Endo, T. Akiyama, S. Kobayashi and M. Okada (1996) *degenerative spermatocyte*, a novel gene encoding a transmembrane protein required for the initiation of meiosis in *Drosophila* spermatogenesis.
Mol. Gen. Genet. 253, 157-165.
- Y. Saga, N. Hata, S. Kobayashi, T. Magnuson, M. F. Seldin and M. Taketo (1996) MesP1: A novel basic helix-loop-helix protein expressed in the nascent mesodermal cells during mouse gastrulation.
Development 122, 2769-2778.
- A. Nakamura, R. Amikura, M. Mukai, S. Kobayashi and P. F. Lasko (1996) Requirement for noncoding RNA in *Drosophila* polar granules for germ cell establishment.
Science 274, 2075-2079.
- S. Kobayashi, R. Amikura, A. Nakamura, H. Saito and M. Okada (1995) Mislocalization of oskar product in the anterior pole results in ectopic localization of mitochondrial large rRNA in *Drosophila* embryos.
Develop. Biol. 169, 384-386.
- M. Miwa, S. Hanai, H. Masuda, Y. Koyama, T. Hayashi, Y. Yoshida, O. Poltroni, K. Maeshima, S. Kobayashi and M. Okada (1995) Analysis of biological function of poly(ADP-ribosyl)ation in *Drosophila melanogaster*.
Biochemie. 77, 466-471.
- S. Kobayashi, H. Saito and M. Okada (1994) A simplified and efficient method for *in situ* hybridization to whole *Drosophila* embryos, using electrophoresis for removing non-hybridized probes.
Develop. Growth & Differ. 36, 629-632.

- S. Kobayashi and M. Okada (1993) A double staining technique using 5-bromo, 4-chloro-3-indolyl- β -D-galactopyranoside (X-gal) and immunoperoxidase in whole *Drosophila* embryos.
Biotechnic & Histochemistry 68, 237-239.
- S. Kobayashi, T. Kitamura, H. Sasaki and M. Okada (1993) Two types of pole cells present in the *Drosophila* embryo, one with and one without splicing activity for the third P-element intron.
Development 117, 885-893.
- T. Kitamura, S. Kobayashi and M. Okada (1993) Developmentally regulated splicing of the third intron of P element in somatic tissues in *Drosophila* embryos.
Develop. Growth & Differ. 35, 67-73.
- S. Kobayashi, R. Amikura and M. Okada (1993) Presence of mitochondrial large ribosomal RNA outside mitochondria in germ plasm of *Drosophila melanogaster*.
Science 260, 1521-1524.
- R. Amikura, S. Kobayashi, K. Endo and M. Okada (1993) Nonradioactive *in situ* hybridization methods for *Drosophila* embryos detecting signals by immuno-silver or immunoperoxidase method for electron microscopy.
Develop. Growth & Differ. 35, 617-623.
- S. Kobayashi and M. Okada (1990) Complete cDNA sequence encoding mitochondrial large ribosomal RNA of *Drosophila melanogaster*.
Nucleic Acids Res. 18, 4592.
- S. Kobayashi and M. Okada (1989) Restoration of pole-cell-forming ability to u.v.-irradiated *Drosophila* embryos by injection of mitochondrial lrRNA.
Development 107, 733-742.
- S. Kobayashi, H. Mizuno and M. Okada (1988) Accumulation and distribution of poly(A)+RNA in oocytes and early embryos of *Drosophila melanogaster*.
Develop. Growth & Differ. 30, 251-260.
- S. Togashi, S. Kobayashi and M. Okada (1986) Functions of maternal mRNA as a cytoplasmic factor responsible for pole cell formation in *Drosophila* embryos.
Develop. Biol. 118, 352-360.

Review Articles (2001--2011)

- S. Kobayashi, K. Sato and Y. Hayashi (2005). The role of mitochondrial rRNAs and Nanos protein in germline formation in *Drosophila* embryos. **Zool. Sci.**, 22, 943-954.

(12 review articles in Japanese)

(6 book chapters in Japanese)

Review Articles (1986--2000)

- S. Kobayashi, R. Amikura, A. Nakamura and Lasko, P. F. (1998) Techniques for analysing protein and RNA distribution in *Drosophila* ovaries and embryos at structural and ultrastructural resolution.
In **"A comparative methods approach to the study of oocytes and embryos"**, Edited by Joel D. Richter, Oxford University Press
- M. Okada, R. Amikura and S. Kobayashi (1996) Mitochondrial large ribosomal RNA localized in germinal granules and its participation in pole cell formation.
In **"RNA localization"**, Molecular Biology Intelligence Unit. Austin: R.G.Landers Company.
- M. Okada, R. Amikura, T. Kitamura, K. Endo and S. Kobayashi (1994) Molecular analysis of germ line formation in *Drosophila* embryos.
Proc. Arthropod. Embryol. Soc. Jpn. 29, 1-6.
- S. Kobayashi, R. Amikura and M. Okada (1994) Localization of mitochondrial large rRNA in germinal granules and the consequent segregation of germ line.
Int. J. Dev. Biol. 38, 193-199.
- S. Kobayashi and M. Okada (1988) Molecular analysis of a cytoplasmic factor essential for pole cell formation in *Drosophila* embryos.
Cell Differ. and Develop. 25 (supplement), 25-30.
- M. Okada and S. Kobayashi (1987) Maternal messenger RNA as a determinant of pole cell formation in *Drosophila* embryos.
Develop. Growth and Differ. 29, 185-192.

(16 review articles in Japanese)

(5 book chapters in Japanese)

j. International Symposium Presentation (Invited) (2001--2011)

- K. Hashiyama and S. Kobayashi "Mechanism regulating sex determination of the germline progenitors in *Drosophila* embryos" **Satellite symposium to the SDB and JSDB joint meeting, Germ Cells**, (New Mexico), 08/2010
- Y. Kitadate and S. Kobayashi "Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germline stem cell niche formation in *Drosophila* embryos" **43rd Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists**, (Kyoto), 06/2010.
- Y. Kitadate and S. Kobayashi "Germline-stem-cell niche formation in *Drosophila* male gonads" **41st Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists**, (Tokushima), 05/2008.
- S. Kobayashi "Formation of the germline-stem-cell niche in *Drosophila* male gonads" **NAIST GCOE International Symposium**, (Nara), 01/2008.

- M. Mukai, Y. Hayashi, Y. Kitadate, S. Shigenobu, K. Arita and S. Kobayashi “MAMO, a maternal BTB/POZ-Zn-finger protein enriched in germline progenitors is required for the production of functional eggs in *Drosophila*” **EMBO workshop**, 8th European Meiosis Meeting in Japan (Shonan Village, Hayama), 09/2007
- S. Kobayashi “Signaling from germline to soma restricts stem cell niche formation in the anterior region of *Drosophila* male gonad” 4th **NIBB-EMBL meeting** (Okazaki), 05/2007.
- S. Kobayashi “Boss/Sev signaling from germline to soma restricts formation of germline stem cell niche in the anterior region of *Drosophila* male gonad” The 7th **MBSJ Spring Symposium** (Awaji), 04/2007.
- S. Kobayashi “Signaling from germline to soma restricts germline-stem-cell-niche formation in the anterior region of *Drosophila* male gonad” **CDB Symposium 2007** (Kobe), 03/2007.
- Y. Kitadate, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi, “Boss/Sev signaling from germline to soma specifies the germline stem cell niche in *Drosophila* male gonads” **Cold Spring Harbor Meeting** (New York), 10/2006.
- S. Kobayashi, “The mechanism underlying pole cell formation and differentiation in *Drosophila* embryos” 52nd **NIBB Conf.** “Strategy of Reproduction” (Okazaki), 01/2006
- S. Kobayashi “Role of Nanos protein in germline development in *Drosophila* embryos” **EMBL/NIBB meeting** (Heidelberg) 07/2005
- S. Kobayashi, Yu Kitadate, Kayo Arita and Shuji Shigenobu “Identification of zygotic genes expressed in the gonads of *Drosophila* embryos” **International Symposium on Dynamics of Developmental Systems** (Kazusa), 11/2005.
- S. Kobayashi “A global profile of germline gene expression in *Drosophila* embryos” **Cold Spring Harbor Meeting** (New York) 10/2004
- S. Kobayashi “Role of mitochondrial rRNAs in pole cell formation in *Drosophila*” **FASEB Summer Research Conference** (Snowmass Village, Colorado) 06/2003
- Y. Hayashi, M. Asaoka-Taguchi, K. Sato, M. Mukai and S. Kobayashi “Developmental fate of pole cells lacking maternal Nanos protein in *Drosophila* embryos” **Cold Spring Harbor Meeting** (New York) 10/2002
- S. Kobayashi “Role of mtrRNA in germline formation in *Drosophila*” 14th **International Congress of Developmental Biology** (Kyoto) 07/2001

k. Organization of International Symposium

- | | |
|---------|--|
| 01/2006 | 52nd NIBB Conf. “Strategy of Reproduction” (Okazaki),
Co-organizer |
| 07/2001 | 14th International Congress of Developmental Biology (Kyoto),
“germ cell” session organizer |

1. Grant Awards

2009-2011	Funding Source: Grant-in-Aid for Scientific Research (B), The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Project title: Determination of germline fate and sex in <i>Drosophila</i> embryos Role: PI Total Costs: 14,300,000 yen
2008-2012	Funding Source: Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Project title: GSC/niche system in <i>Drosophila</i> ovary and testis Role: PI Total Costs: 159,100,000 yen
2008	Funding Source: Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Project title: Signal transduction for specification of male GSC niche in <i>Drosophila</i> embryos Role: PI Total Costs: 3,000,000 yen
2007--2008	Funding Source: Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Project title: Mechanism regulating germline sex difference in <i>Drosophila</i> embryos Role: PI Total Costs: 6,000,000 yen
2006-2007	Funding Source: The Mitsubishi foundation Project title: Gene regulation during germline development in <i>Drosophila</i> embryos Role: PI Total Costs: 5,000,000 yen
2005-2006	Funding Source: The Uehara memorial foundation Project title: Mechanism of germline maintenance in <i>Drosophila</i> embryos Role: PI Total Costs: 5,000,000 yen

2000-2005 Funding Source: The Japan Science and Technology Agency (JST)
 Project: Core Research for Evolutional Science and Technology
 (CREST)
 Project title: Conserved mechanism of germline formation in
 animals
 Role: PI
 Total Costs: 259,000,000 yen

m. Professional Activities

2007-2010 Board member of Japanese Society of Developmental Biologists
 2003-2004 Board member of Japanese Society of Developmental Biologists
 2000 Member of the selection Committee, International Prize for Biology

n. Teaching Experience

Adjunct professor

04/2004-Present School of Medicine, Fujita Health University

Adjunct lecturer

04/2009-present Graduate School of Life and Environmental Sciences,
 University of Tsukuba
 04/2007-03/2008 Department of Natural Science, Kochi University
 04/2004-03/2005 Faculty of Science, Kyushu University
 04/2003-03/2004 Faculty of Science, Niigata University
 01/2003-03/2003 Graduate School of Life and Environmental Sciences,
 University of Tsukuba
 11/2002-03/2003 School of Engineering, Nagoya University
 04/2001-03/2002 Graduate School of Science and Faculty of Science,
 Tohoku University
 04/2001-03/2002 Faculty of Medicine, The University of Tokushima

Special lecture for high school students

2010--2011 Jishuukann High School
 2009--present Okazaki-Kita High School
 2008--present Ichinomiya High School
 2002--present Okazaki High School
 2002--2007 Junior and Senior High School at Komaba,
 University of Tsukuba

2. Summary of Achievements (2001-2011)

Germ cells are specialized cells that can transmit genetic materials from one generation to the next in sexual reproduction. All of the other cells of the body are somatic cells. This separation of germ and somatic cells is one of the oldest problems in developmental biology. In many animal groups, a specialized portion of egg cytoplasm, or germ plasm, is inherited by the cell lineage which gives rise to germ cells. This cell lineage is called germline. The germline progenitors eventually migrate into the gonads, where they differentiate as germline stem cells (GSC) to form eggs and sperm when the organisms are physically matured. Our laboratory aims to find the molecular mechanisms regulating germline segregation, germline sex determination and GSC niche formation in *Drosophila*.

a. Role of Mitochondrial Ribosomal RNAs in Pole Cell Formation

Ultrastructural studies have shown that the germ plasm is basically composed of polar granules and mitochondria. While the primary roles of the mitochondria are oxidative phosphorylation and biosynthesis of many metabolites, it has now become evident that they are also involved in germline formation. In *Drosophila*, pole cell formation requires the function of mitochondrial ribosomal RNA in germ plasm. We have previously reported that mitochondrial large rRNA (mtlrRNA) and small rRNA (mtsrRNA) are both transported from mitochondria to polar granules (Kobayashi et al., 1993). This transportation occurs during early embryogenesis, when mitochondria are tightly associated with polar granules in germ plasm. Reduction of the extra-mitochondrial mtlrRNA amount results in the failure to form pole cells (Iida and Kobayashi, 1998) and injection of mtlrRNA is able to induce pole cells in embryos whose ability to form these cells has been abolished by uv-irradiation. These observations clearly show that the extra-mitochondrial mtlrRNA on polar granules has an essential role in pole cell formation, presumably cooperating with mtsrRNA.

We have found that mitochondrial rRNAs form mitochondrial-type of ribosomes on polar granules, cooperating with mitochondrial ribosomal proteins (Amikura et al., 2001). This suggests the possibility that the protein(s) essential for pole cell formation is produced by the mitochondrial-type of ribosomes. To address this issue, we examined the effect of *Chloramphenicol* and *Kasugamycin* on pole cell formation. *Chloramphenicol* and *Kasugamycin* are known to inhibit mitochondrial (prokaryotic)-type of translation. When these antibiotics were injected into the posterior pole region of early embryos, pole cell formation was severely affected (Amikura et al., 2005). These observations strongly suggest that the mitochondrial-type of translation system must be intact for the embryos to form pole cells. In addition, we have found that one of the target RNAs translated on the mitochondrial-type of ribosomes is *germ cell-less* (*gcl*) mRNA, which is stored in polar granules and encodes a protein required for pole cell formation.

b. The role of maternal Nanos (Nos) protein

In many metazoans, the germline forms early in development and is maintained until the differentiation of gametes in the adult gonads. Although genetic analyses have identified several mutations that eliminate pole cells, how pole cells are maintained during development is unclear. Several components of germ plasm have been identified. One of these components is maternal *nos* RNA. Nos protein in the germ plasm is inherited by pole cells at the blastoderm stage and is detectable in these cells throughout embryogenesis. In the absence of maternal Nos, pole cells undergo apoptosis during their migration to the embryonic gonads (Kobayashi et al., 1996; Asaoka et al., 1999; Hayashi et al., 2004; Sato et al., 2007). Although Nos also plays important roles in repressing mitosis and somatic cell fate in pole cells, the primary role for Nos appears to be repressing apoptosis in the germline, because Nos is an evolutionarily conserved protein that is required for germline survival (Tsuda et al., 2003).

Apoptosis is mediated by caspases, a family of cysteine proteases that cleave diverse substrates to destroy cellular structure and integrity. Critical regulators of apoptosis function by antagonizing inhibitor of apoptosis protein (IAP) that directly blocks caspase action. In *Drosophila*, four proapoptotic genes, *reaper* (*rpr*), *head involution defective* (*hid*), *grim* and *sickle* (*skl*), encode members of a family of related proteins that bind to and inactivate the IAP. They are also referred to as RHG genes. We have demonstrated that maternal Nos represses apoptosis of pole cells by suppressing translation of *hid* RNA. In the absence of Nos activity, translation of *hid* mRNA yields a protein product that induces apoptosis (Sato et al., 2007). In addition, we provide evidence that a maternally-provided protein kinase, Tao-1, is required to induce apoptosis in *nos* pole cells by promoting *skl* expression. Maternal *tao-1* RNA is enriched in the germ plasm and inherited by pole cells. Tao-1-dependent *skl* expression sensitizes pole cells to induction of apoptosis by *hid*. We propose that pole cells express the RHG genes *hid* and *skl*, and become competent to undergo apoptosis during normal development. However, maternal Nos represses *hid* translation to inhibit apoptosis of pole cells for their survival. These findings provide the first evidence that the germline is maintained through the regulated expression of RHG genes.

c. The role of maternal Mamo in meiosis

Meiosis is an obligatory step to produce haploid gametes that can transmit the genetic materials from one generation to the next. However, little is known about how the germline progenitors acquire the ability to undergo meiosis. We have found that a novel maternal factor, Mamo is essential for meiosis (Mukai et al., 2007). Mamo is a member of widely conserved BTB/POZ-zinc finger proteins, which are known to function as transcriptional regulators by altering chromatin structures. Maternal Mamo is enriched in pole cells, and a reduction in its activity prevents meiosis. We propose that Mamo is the maternal molecule that regulates a

genetic pathway leading to meiosis. Thus, our current findings provide the basis for the understanding of a novel epigenetic mechanism that regulates the meiotic cell cycle in *Drosophila*.

d. Comprehensive analysis of genes expressed in *Drosophila* gonad

To further explore the regulatory mechanism of germline development, we have identified genes expressed in pole cells and/or in somatic cells within the gonad by a comprehensive approach (Shigenobu et al., 2006). From the embryos carrying EGFP-*vasa* transgene that express GFP only in pole cells, we isolated the gonads by using fluorescence-activated cell sorting (FACS), and constructed a gonad cDNA library. Each cDNA clone was sequenced from both 5' and 3' ends, and these Expression Sequence Tags (ESTs) were computationally condensed into sequence clusters, which were then subjected to whole-mount *in situ* hybridization (WISH). Approximately 20,227 of ESTs were generated, and were clustered into 2900 distinct genes. The WISH analysis identified more than 101 genes that were expressed predominantly in the gonads. Furthermore, we have identified genes expressed predominantly in pole cells, using DNA microarray technique.

e. Role of maternal *Ovo* protein in the germline of *Drosophila* embryos

It has been proposed that germline-specific gene expression is initiated by the function of maternal factors that are enriched in the germ plasm. However, such factors have remained elusive. Here, we describe a genome-wide survey of maternal transcripts that encode for transcription factors and are enriched in the germ plasm. We isolated pole cells (primordial germ cells; PGCs) from blastodermal embryos by fluorescence-activated cell sorting (FACS) and then used these isolated cells in a microarray analysis. Among the 835 genes in the Gene Ontology (GO) category “transcription regulator activity” listed in FlyBase, 68 were found to be predominantly expressed in PGCs as compared to whole embryos. As the early PGCs are known to be transcriptionally quiescent, the listed transcripts are predicted to be maternal in origin. Our *in situ* hybridization analysis revealed that 27 of the 68 transcripts were enriched in the germ plasm. Among the 27 transcripts, 6 were found to be required for germline-specific gene expression of *vasa* and/or *nanos* by knockdown experiments using RNA interference (RNAi) (Yatsu et al., 2008).

Among the 6 transcripts, we focused on *ovo*. The *ovo* gene encodes for a DNA-binding, C2H2 Zn-finger protein that is involved in oogenesis and in epidermal development. The *ovo* gene produces at least three alternate isoforms. Ovo-A and Ovo-B function as a negative and a positive transcriptional regulator in the germline, respectively. Ovo-Svb is expressed in the epidermal cells and is required for their differentiation (Kondo et al., 2010). We found that Ovo-B is the major isoform expressed in PGCs during embryogenesis. To know its function, we over-expressed the Ovo-A repressor only in PGCs, and examined their developmental fate.

Our data shows that the reduction in maternal Ovo-B activity results in a decrease in the number of primordial germ cells during post-embryonic stages, which thereby causes sterility in both female and male adults. Thus, maternal Ovo-B has an essential role in germline development in both sexes.

f. Germline stem cell niche formation in male gonad

The germline stem cell (GSC) niche in *Drosophila* testes has emerged as a useful model system for studying stem cells. In the apical tip of the adult testes, the GSCs lie in intimate contact with somatic hub cells, known collectively as the niche cells, which causes the stem cells to retain self-renewing potential. GSCs divide to produce one daughter cell that remains associated with the hub cells, while the other daughter cell detaches and initiates spermatogenesis.

Hub cells are derived from a subset of somatic gonadal cells (SGCs) that are located in the anterior region of male embryonic gonads. However, it remains unclear how the proper niche size and location are regulated within the developing gonads. We have demonstrated that a receptor tyrosine kinase, Sevenless (Sev), represses hub development in the anterior region of male embryonic gonads. Sev is expressed by SGCs within the posterior region of the gonads, and is activated by a ligand, Bride of sevenless (Boss), which is expressed by pole cells, to prevent ectopic hub differentiation in the posterior SGCs (Kitadate et al., 2007).

We further found that Notch signaling induces hub differentiation (Kitadate and Kobayashi, 2010). Notch is activated in almost all of the SGCs within male embryonic gonads, suggesting that the posterior SGCs, as well as the anterior SGCs, have the capacity to contribute to hub differentiation. Since hub differentiation is restricted in the anterior SGCs, the posterior SGCs should be repressed to become hub cells. We showed that epidermal growth factor receptor (Egfr) is activated in the posterior SGCs to repress hub differentiation. In the absence of *Egfr* activity, ectopic niche differentiation is evident in the posterior SGCs. Moreover, hub differentiation which is normally observed in the anterior SGCs was repressed by expressing a constitutively active form of *Egfr* throughout SGCs. These observations show that Egfr is both required and sufficient to repress hub differentiation (Kitadate and Kobayashi, 2010).

Egfr is activated in the posterior SGCs by Spitz ligand emanating from pole cells, while a ligand for Notch, Serrate, is expressed in SGCs. This implies that varying the number of pole cells alters the niche size. Indeed, a decrease in the number of pole cells causes ectopic hub differentiation, which consequently increases their chance to recruit pole cells as GSCs. When ectopic hub differentiation is repressed, the decreased number of pole cells fail to become GSCs. Thus we propose that SGCs sense PGC number by the signaling from PGCs to SGCs to modulate niche size, and this serves as a mechanism securing GSCs.

g. Mechanism regulating sex determination of PGCs

"Sex reversal" leads to infertility, because the soma and germ cells become incompatible; male gonads are not able to deliver eggs, and vice versa. Various genetic conditions result in sex change in the soma, but in these cases germ cells retain their original gender, and how sex is determined in germ cells has remained unclear. It is widely accepted in mammals and *Drosophila* that male sexual development is imposed in PGCs by the sex of the gonadal soma, and that PGCs assume a female fate in the absence of a masculinizing environment. How PGCs initiate female development, however, is a long-standing question in reproductive and developmental biology.

In the soma, sex determination is controlled by the *Sex lethal* (*Sxl*) gene, which is first expressed at the blastodermal stage. *Sxl* encodes an RNA binding protein involved in alternative splicing and translation. In the soma of female (XX) embryos, it functions through *transformer* (*tra*) and *transformer-2* (*tra-2*), which in turn regulate alternative splicing of the *doublesex* (*Dsx*) gene to produce a female-specific form of Dsx. In male (XY) embryos, this pathway is turned off and a male-specific form of Dsx is produced by default. These Dsx proteins determine the sexual identity of somatic tissues. Previous reports, however, suggested that *Sxl* does not induce female sexual development in the germline, as it does in the soma. Although *Sxl* is autonomously required for female sexual development, constitutive mutations in *Sxl* (*Sxl^M*) that cause XY animals to undergo sexual transformation from male to female does not necessarily interfere with male germline development. Moreover, *tra*, *tra-2*, and *dsx* are not required for female germline development. Finally, female-specific *Sxl* expression has been detected later in gametogenesis, but not in early germline development.

Contrary to the previous observations, we found that *Sxl* was expressed in XX, but not XY PGCs, during their migration to the gonads. Furthermore, we found that the *Sxl^M* mutation does not result in *Sxl* expression in XY PGCs, as early as in XX PGCs. To determine whether *Sxl* induces female development in XY PGCs, we then induced *Sxl* expression in XY PGCs using *nanos-Gal4* and *UAS-Sxl*. We transplanted three types of XY PGCs, each characterized by a different duration of *Sxl* expression: (i) XY PGCs in which *Sxl* was expressed from stage 9 until stage 16/17 using maternal *nanos-Gal4* (XY-m*Sxl*), (ii) XY PGCs in which *Sxl* was expressed from stage 15/16 onward using zygotic *nanos-Gal4* (XY-z*Sxl*), and (iii) XY PGCs in which *Sxl* was expressed from stage 9 onward using both maternal and zygotic *nanos-Gal4* (XY-mz*Sxl*). We found that XY-mz*Sxl* and XY-m*Sxl* PGCs entered the oogenic pathway and produced mature oocytes in XX females. These oocytes contributed to progeny production. In contrast, XY-z*Sxl* PGCs did not enter the oogenic pathway. These observations demonstrate that *Sxl* expression in XY PGCs during embryogenesis induces functional egg differentiation in the female soma.

In contrast, *Sxl*-specific double-stranded RNA (*UAS-Sxl^{RNAi}*) under the control of

maternal *nanos-Gal4* was then used to reduce *Sxl* activity in XX PGCs during embryogenesis. Introducing *UAS-Sxl^{RNAi}* resulted in tumorous and agametic phenotypes in female adults, indicating that the XX germline lost female characteristics.

Our findings provide powerful evidence for *Sxl* as a master gene that directs a female germline fate. XX PGCs initiate female sexual identity based on their *Sxl* expression, while, lacking *Sxl* expression in XY PGCs, male sexual fate occurs primarily by a signal from gonadal soma.

h. Mechanism regulating left-right asymmetry in *Drosophila* embryos (Collaboration with Senior High School, University of Tsukuba)

In 2001 and 2003, I gave lectures to teach high school students and their teachers about the wonders and outstanding questions addressed in studies of developmental biology. In 2003 and 2004, collaborating with a high school teacher (biology), I have introduced new laboratory exercises that teach fundamental concepts in developmental genetics. This includes experiments and discussions in the laboratory. The positive outcomes of these efforts have been noted in the final reports from these students, where they are clearly much better at designing and performing experiments and discussing their results. I have prepared the manuscript reporting their finding on left-right asymmetry in the gut of *Drosophila* embryos. Our results demonstrate that inversion of antero-posterior (AP) polarity does not affect left-right (LR) asymmetry of the gut, and implies that LR asymmetry is specified in relation to the AP and dorso-ventral polarities. This has been published in the international journal, *Develop. Growth Differ.*, 47, 457-460 (2005).

3. Representative Papers

- K. Hashiyama, Y. Hayashi and S. Kobayashi (2011) *Drosophila Sex lethal* gene initiates female development in germline progenitors.
Science 333, 885-888.
[Highlighted in **This week in Science** (Science 333, 801), **Perspectives** (Science 333, 829-839), **World of Reproductive Biology** (Biology of Reproduction, 85, 427-428)]
- Y. Kitadate and S. Kobayashi (2010) Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germline stem cell niche formation in *Drosophila* male embryonic gonads.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 107, 14241-14246.
- T. Kondo, S. Plaza, J. Zanet, E. Benrabah, P. Valenti, Y. Hashimoto, S. Kobayashi, F. Payre, Y. Kageyama (2010) Small Peptides Switch the Transcriptional Activity of Shavenbaby During *Drosophila* Embryogenesis.
Science 329, 336-339.
- Y. Hayashi, S. Kobayashi and H. Nakato (2009) *Drosophila* glypicans regulate the germline stem cell niche.
J. Cell Biol. 187, 473-480.
- J. Yatsu, M. Hayashi, M. Mukai, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi (2008) Identification of maternal RNAs encoding transcription factors required for germline-specific gene expression in *Drosophila* embryos.
Int. J. Dev. Biol., 52, 913-923.
- Y. Kitadate, S. Shigenobu, K. Arita and S. Kobayashi (2007) Boss/Sev signaling from germline to soma restricts germline-stem-cell-niche formation in the anterior region of *Drosophila* male gonad.
Dev. Cell, 13, 151-159.
[Evaluated by **Fuculty of 1000 Biology**] [Highlighted in **PaperPicks** of Dev. Cell]
- K. Sato, Y. Hayashi, Y. Ninomiya, S. Shigenobu, K. Arita, M. Mukai and S. Kobayashi (2007) Maternal Nanos represses *hid/skl*-dependent apoptosis to maintain the germ line in *Drosophila* embryos.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 104, 7455-7460.
- M. Mukai, Y. Hayashi, Y. Kitadate, S. Shigenobu, K. Arita and S. Kobayashi (2007) MAMO, a maternal BTB/POZ-Zn-finger protein enriched in germline progenitors is required for the production of functional eggs in *Drosophila*.
Mech. Dev., 124, 570-583.
- S. Shigenobu, Y. Kitadate, C. Noda and S. Kobayashi (2006) Molecular characterization of embryonic gonads by gene expression profiling in *Drosophila melanogaster*.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 103, 13728-13733.
[Evaluated by **Fuculty of 1000 Biology**]

- T. Sengoku, O. Nureki, A. Nakamura, S. Kobayashi and S. Yokoyama (2006) Structural Basis for RNA Unwinding by the DEAD-Box Protein *Drosophila* Vasa.
Cell 125, 287-300.
[Evaluated by **Fuculty of 1000** Biology]
- R. Amikura, K. Sato and S. Kobayashi (2005) Role of mitochondrial ribosome-dependent translation in germline formation in *Drosophila* embryos.
Mech. Dev. 122, 1087-1093.
- Y. Hayashi, M. Hayashi and S. Kobayashi (2004) Nanos suppresses somatic cell fate in *Drosophila* germline.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 101, 10338-10342.
- M. Tsuda, Y. Sasaoka, M. Kiso, K. Abe, S. Haraguchi, S. Kobayashi and Y. Saga (2003) Conserved role of nanos proteins in germ cell development.
Science 301, 1239-1241.
[Evaluated by **Fuculty of 1000** Biology]
- R. Amikura, K. Hanyu, M. Kashikawa and S. Kobayashi (2001) Tudor protein is essential for the localization of mitochondrial ribosomal RNAs in polar granules in germ plasm of *Drosophila* embryos.
Mech. Dev. 107, 97-104.
- R. Amikura, M. Kashikawa, A. Nakamura and S. Kobayashi (2001) Presence of mitochondrial-type ribosomes outside mitochondria in germ plasm of *Drosophila* embryos.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98, 9133-9138.

4. List of Publications (2001-2011)

- K. Hashiyama, Y. Hayashi and S. Kobayashi (2011) *Drosophila* *Sex lethal* gene initiates female development in germline progenitors.
Science 333, 885-888.
- M. Mukai, K. Kato, S. Hira, K. Nakamura, H. Kita and S. Kobayashi (2011) Innexin2 gap junctions in somatic support cells are required for cyst formation and for egg chamber formation in *Drosophila*.
Mech. Dev. 128, 510-523.
- Y. Ohhara, Y. Kayashima, Y. Hayashi, S. Kobayashi and K. Yamakawa-Kobayashi (2011) Expression of β -adrenergic-like octopamine receptors during *Drosophila* development.
Zoological Science in press
- Y. Kitadate and S. Kobayashi (2010) Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germline stem cell niche formation in *Drosophila* male embryonic gonads.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 107, 14241-14246.

- T. Kondo, S. Plaza, J. Zanet, E. Benrabah, P. Valenti, Y. Hashimoto, S. Kobayashi, F. Payre, Y. Kageyama (2010) Small Peptides Switch the Transcriptional Activity of Shavenbaby During *Drosophila* Embryogenesis.
Science 39, 336-339.
- R. Niwa, K. Ito, T. Namiki, Y. Shimada-Niwa, M. Kiuchi, S. Kawaoka, T. Kayukawa, Y. Banno, Y. Fujimoto, S. Shigenobu, S. Kobayashi, T. Shimada, S. Katsuma, and T. Shinoda (2010) *Non-molting glossy/shroud* encodes a short-chain dehydrogenase/reductase that functions in the "Black Box" of the ecdysteroid biosynthesis pathway.
Development 137, 1991-1999.
- Y. Hayashi, S. Kobayashi and H. Nakato (2009) *Drosophila* glypicans regulate the germline stem cell niche.
J. Cell Biol. 187, 473-480.
- T. Maezawa, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi (2009) Expression of the apoptosis inducer gene *head involution defective* in primordial germ cells of the *Drosophila* embryo requires *eiger*, p53 and *loki* function.
Develop, Growth and Differ. 51, 453-461.
- K. Hashiyama and S. Kobayashi (2009) Expression of genes involved in sumoylation in the *Drosophila* germline.
Gene Expression Patterns, 9, 50-53.
- J. Yatsu, M. Hayashi, M. Mukai, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi (2008) Identification of maternal RNAs encoding transcription factors required for germline-specific gene expression in *Drosophila* embryos.
Int. J. Dev. Biol., 52, 913-923.
- Y. Kitadate, S. Shigenobu, K. Arita and S. Kobayashi (2007) Boss/Sev signaling from germline to soma restricts germline-stem-cell-niche formation in the anterior region of *Drosophila* male gonad.
Dev. Cell, 13, 151-159.
- K. Sato, Y. Hayashi, Y. Ninomiya, S. Shigenobu, K. Arita, M. Mukai and S. Kobayashi (2007) Maternal Nanos represses *hid/skl*-dependent apoptosis to maintain the germ line in *Drosophila* embryos.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 104, 7455-7460.
- M. Mukai, Y. Hayashi, Y. Kitadate, S. Shigenobu, K. Arita and S. Kobayashi (2007) MAMO, a maternal BTB/POZ-Zn-finger protein enriched in germline progenitors is required for the production of functional eggs in *Drosophila*.
Mech. Dev., 124, 570-583.
- Y. Nakamura, T. Kagesawa, M. Nishikawa, Y. Hayashi, S. Kobayashi, T. Niimi and K. Matsuno (2007) Soma-dependent modulations contribute to divergence of rhomboid expression during evolution of *Drosophila* eggshell morphology.
Development, 134, 1529-1537.

- M. Mukai, Y. Kitadate, K. Arita, S. Shigenobu and S. Kobayashi (2006) Expression of meiotic genes in the germline progenitors of *Drosophila* embryos.
Gene Expr. Patterns 6, 256-266.
- S. Shigenobu, K. Arita, Y. Kitadate, C. Noda and S. Kobayashi (2006) Isolation of germline cells from *Drosophila* embryos by flow cytometry.
Develop. Growth Differ. 48, 49-57.
- T. Sengoku, O. Nureki, A. Nakamura, S. Kobayashi and S. Yokoyama (2006) Structural Basis for RNA Unwinding by the DEAD-Box Protein *Drosophila* Vasa.
Cell 125, 287-300.
- S. Shigenobu, Y. Kitadate, C. Noda and S. Kobayashi (2006) Molecular characterization of embryonic gonads by gene expression profiling in *Drosophila melanogaster*.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 103, 13728-13733.
- K. Sato, N. Shibata, H. Orii, R. Amikura, T. Sakurai, K. Agata, S. Kobayashi and K. Watanabe (2006) Identification and origin of the germline stem cells as revealed by the expression of *nanos*-related gene in planarians.
Develop. Growth Differ. 48, 615-628.
- R. Amikura, K. Sato and S. Kobayashi (2005) Role of mitochondrial ribosome-dependent translation in germline formation in *Drosophila* embryos.
Mech. Dev. 122, 1087-1093.
- M. Hayashi, H. Aono, J. Ishihara, S. Oshima, H. Yamamoto, Y. Makazato and S. Kobayashi (2005) Left-right asymmetry in the alimentary canal of the *Drosophila* embryo.
Develop. Growth Differ. 47, 457-460.
- Y. Hayashi, M. Hayashi and S. Kobayashi (2004) Nanos suppresses somatic cell fate in *Drosophila* germline.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 101, 10338-10342.
- K. Hanyu-Nakamura, S. Kobayashi and A. Nakamura (2004) Intrinsic and extrinsic lipid phosphate phosphatase defines cell viability that promotes directional migration of *Drosophila* germ cells.
Development 131, 4545-4553.
- S. Unezaki, M. Nishizawa, E. Okuda-Ashitaka, Y. Masu, M. Mukai, S. Kobayashi, K. Sawamoto, H. Okano and S. Ito (2004) Characterization of the isoforms of MOVO zinc finger protein, a mouse homologue of *Drosophila ovom* as transcription factors.
Gene 336, 47-58.
- M. Tsuda, Y. Sasaoka, M. Kiso, K. Abe, S. Haraguchi, S. Kobayashi and Y. Saga (2003) Conserved role of nanos proteins in germ cell development.
Science 301, 1239-1241.
- H. Sano, A. Nakamura and S. Kobayashi (2002) Identification of a transcriptional regulatory region for germline-specific expression of *vasa* gene in *Drosophila melanogaster*.

- Mech. Dev.** 112, 129-139.
- S. B. Inoue, M. Shimoda, I. Nishinokubi, M. C. Siomi, M. Okamura, A. Nakamura, S. Kobayashi, N. Ishida and H. Siomi (2002) A Role for the *Drosophila* Fragile X-Related Gene in Circadian Output.
Current Biology 12, 1331-1335.
- M. Kashikawa, R. Amikura and S. Kobayashi (2001) Mitochondrial small ribosomal RNA is a component of germinal granules in *Xenopus* embryos.
Mech. Dev. 101, 71-77.
- R. Amikura, K. Hanyu, M. Kashikawa and S. Kobayashi (2001) Tudor protein is essential for the localization of mitochondrial ribosomal RNAs in polar granules in germ plasm of *Drosophila* embryos.
Mech. Dev. 107, 97-104.
- R. Amikura, M. Kashikawa, A. Nakamura and S. Kobayashi (2001) Presence of mitochondrial-type ribosomes outside mitochondria in germ plasm of *Drosophila* embryos.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98, 9133-9138.
- A. Nakamura, R. Amikura, K. Hanyu and S. Kobayashi (2001) Me31B silences translation of oocyte-localizing RNAs through the formation of cytoplasmic RNP complex during *Drosophila* oogenesis.
Development. 128, 3233-3242.
- H. Sano, M. Mukai and S. Kobayashi (2001) Maternal Nanos and Pumilio regulate zygotic *vasa* expression autonomously in the germline progenitors of *Drosophila* embryos.
Develop. Growth & Differ. 43, 545-552.

5. Future (On-going) Research Plan

Our final goal is to find the genetic networks regulating germline segregation and germline sex determination in *Drosophila* embryos. We would like to address the important questions, a) how somatic fate is repressed by maternal Nanos protein in the primordial germ cells, b) how and what germline-specific genes are induced by maternal Ovo protein, and c) how the sex difference (female fate) is induced by *Sxl* gene in the germline. Moreover, we are trying to clarify the regulatory network of the genes expressed in the primordial germ cells by using mathematical and statistical methods.

a. Genome-wide search for RNAs of which translation is regulated by Nanos in the germline of *Drosophila* embryos

Nos acts as a translational regulator for specific RNAs in the pole cells. Maternal Nos represses apoptosis and mitosis of pole cells by suppressing translation of *cyclin-B* and *head involution defective* RNA, respectively. Moreover, Nos is required for the repression of somatic cell fate in the pole cells and for the germline development within the gonads, presumably via regulating unidentified RNAs. Thus, we started a genome-wide identification of RNAs of which translation is regulated by Nos in pole cells. Nos is known to function together with the Pumilio (Pum) protein, which directly binds to distinct sequence in 3'-UTR of the target mRNAs. Gerber et al. have reported genome-wide identification of 165 Pum-binding RNAs. Based on this data, we started a systematic screen to identify target mRNAs for Nos/Pum-dependent translational regulation in pole cells. We expressed hybrid mRNAs containing GFP-coding region and 3'-UTR sequence from the Pum-binding RNAs, and then examined GFP expression in the pole cells with or without maternal Nos activity. Among twenty hybrid mRNAs, six were translationally repressed by Nos. In addition, we found that translation of two mRNAs were up-regulated by Nos. We are now examining the roles of these mRNAs in pole cell development.

b. Identification of downstream genes of maternal Ovo

Our data shows that the reduction in maternal Ovo activity results in a decrease in the number of primordial germ cells during post-embryonic stages, which thereby causes sterility in both female and male adults. Thus, maternal Ovo has an essential role in germline development. Since *ovo* gene encodes for a DNA-binding, C2H2 Zn-finger protein, we expect that maternal Ovo induces the expression of the genes required for germline development. Thus, we are trying to identify the downstream genes of maternal Ovo by using ChIP-seq and microarray techniques.

c. Identification of downstream targets of *Sxl* in the germline

Our findings have shown that *Sxl* acts as a master gene that directs a female germline fate. XX PGCs initiate female sexual identity based on their *Sxl* expression, while, lacking *Sxl* expression in XY PGCs, male sexual fate occurs primarily by a signal from gonadal soma. One remarkable example of germline-autonomous regulation of sexual dimorphism has been reported in a primitive animal, cnidarian *Hydra*. In this animal, the germline sex is not influenced by the surrounding soma, and the germline determines the phenotypic sex of the polyp. Thus, germline-autonomous regulation of sex has likely been present throughout the evolution of animals, and somatic control may have evolved with the emergence of mesodermal tissues, including gonadal soma. *Sxl* does not appear to play a key role in sex determination in non-drosophilid animals. Nevertheless, future studies should determine whether *Sxl* homologs are expressed in the germline of non-drosophilids. Moreover, it would be of particular interest to identify downstream targets of *Sxl* in the *Drosophila* germline, and test whether these genes have a widespread role in germline sex determination.

4. 基礎生物学研究所外部点検評価会議 議事録

平成 23 年度基礎生物学研究所外部点検評価会議 議事録

1. 基礎生物学研究所の概要について	187
2. 学術研究の推進について	189
3. 共同利用・共同研究に関する活動について、 国際連携および広報に関する活動について	206
4. 若手研究者の育成に関する活動について	218
5. 新領域の開拓及び将来計画（平成 25 年度概算要求）について ...	228

平成 23 年度基礎生物学的研究所外部点検評価会議

日時 平成 24 年 4 月 25 日（水）13:00～16:00

場所 自然科学研究機構（岡崎）事務センター棟 3 階 第 1 会議室

出席者

山本 正幸（かずさDNA研究所・所長）
島本 功（奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・教授）
島崎研一郎（九州大学大学院理学研究院・教授）
武田 洋幸（東京大学大学院理学系研究科・教授）
森 和俊（京都大学大学院理学研究科・教授）
岡田 清孝（基礎生物学的研究所・所長）
山森 哲雄（基礎生物学的研究所・副所長）
西村 幹夫（基礎生物学的研究所・教授）
野田 昌晴（基礎生物学的研究所・教授）
小林 悟（基礎生物学的研究所・教授）
長谷部光泰（基礎生物学的研究所・教授）
児玉 隆治（基礎生物学的研究所・准教授 記録担当）

資料 （6．外部点検評価会議および外部点検評価アンケート関連資料 参照）

資料 1 基礎生物学的研究所 平成 23 年度実績の概要と将来計画

資料 2 Annual Report 2011

資料 3 基礎生物学的研究所の概要

資料 4 外部点検評価アンケート

資料 5 平成 22 年度外部評価報告書の概要

資料 6 平成 23 年度基礎生物学的研究所プレスリリース

(岡田) 今日は本当にお忙しい中を来ていただきありがとうございました。この評価会議というのは、毎年われわれの大学共同利用機関法人に課せられている外部点検評価活動の中の大きなイベントの一つとして開催していきまして、基生研に所属しておられない、外部の先生方に来ていただいているいろいろご意見をお聞きしたり、われわれの研究所の活動に対する批判をお願いすると同時に、基生研に対する期待や希望についてもお聞きするというものです。

今日は5名の先生方においでいただきましたが、まず基生研の運営会議の委員の中からお2人の先生方をお願いしています。これは島本さんと山本さんをお願いいたしました。それから、さらに少し外側から見ていただいているいろいろなご意見を伺いたいということで、島崎さんと武田さんと森さんをお願いしました。この会議については、お手元にご用意した「外部点検評価報告書 2010」という冊子と同様のものをこの後1～2カ月の間に作って関係者の方々にお送りするということになるのですが、その中に、評価会議議事録という形で、録音して文書化したものを載せるということをやってきました。いろいろなご意見をそのまま載せて、われわれの反省材料あるいは発奮材料にしようということです、ぜひよろしくお願いいたします。

(西村) それでは、評価会議を始めさせていただきます。今日の評価会議ですが、私が進行をさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

それでは最初に、基礎生物学研究所の現状についてということで、所長からご説明いただきます。

1. 基礎生物学研究所の概要について

(岡田) それでは、資料がいろいろあるのですが、まず資料3「基礎生物学研究所の概要」と、資料1「平成23年度実績の概要と将来計画」というもの、あとはほかの資料を適宜使いながら説明させていただきます。

まず資料3のP.1は基礎生物学研究所のミッションについて書いています。二つありますが、一つは基礎生物学という大きな枠の中で新たな研究領域を開拓し、国際的な発展をけん引するというので、これはわれわれの研究者としての立場を示しています。2番目は、研究分野です。遺伝子の働き、細胞の働きと環境に適応した能力などについて調べていくということで、生物に共通した基盤的な部分と多様性の部分とを共に研究対象として

考えています。

P.2 は沿革で、既にご存じかと思いますが、1977 年 5 月に創設されまして、今年で 35 年になります。2004 年の段階で組織改編が行われまして、大学共同利用機関法人となったと同時に、自然科学研究機構という新たな機構ができて、国立天文台や核融合科学研究所、生理学研究所および分子科学研究所という 4 つの研究所と一緒に機構のメンバーになって、現在につながっております。少し戻りまして 1988 年 10 月には総研大が創設されましたが、そのときからその中のメンバーの一つとして、基礎生物学専攻という形で大学院教育を行っています。このように、これまで多少曲折はありながら、基礎生物学研究所という名前とそのミッションは変わらないままずっと来ていると言えます。

P.3 ですが、これは現在の組織・人員です。右側の下にある円グラフが人数でありまして、今年の 4 月 1 日現在で 311 名、これは大学院生、研究員等の非常勤職員等も含んだ数です。左側の組織表ですが、所長以下幾つかの共通の組織がありまして、運営会議というのが研究所のさまざまな活動についての決定をする会議ですが、その下にいわゆる領域というのが七つあります。これはそれぞれのいわば大学の研究科で言いますと教室に当たるわけですが、各々の研究分野によって分けています。顔写真があるのは、ここ 2 年ぐらいの間に新たに教授として赴任された若い先生方の名前と顔をお示ししています。その下の研究施設は、所内外の共同研究および、いわゆる大学共同利用機関としてのミッションの共同利用にきちんと対応するために、それまでは分析室であるとか動物飼育室であるとかばらばらな組織であったものを、2010 年にモデル生物研究センターと生物機能解析センターという二つのセンターにまとめました。基礎生物学の研究においては、使う生き物をきちんと管理して、遺伝的にもきっちりしたものを常にそれぞれの実験に一番適した形で育てる、あるいは細胞ならば培養するということが重要なので、生き物をきちんと管理して、それを共同利用に供するという目的で、モデル生物研究センターというのを立ち上げて運営しているわけです。また、生き物についてさまざまな形での先端的な機能解析や機器分析というのが必要だということで、そちらの部分を生物機能解析センターというふうにまとめています。大きく二つの目的に沿って、互いに非常に密接につながった二つのセンターにまとめました。一番下にある大学連携バイオバックアッププロジェクトセンターというのは今年度立ち上げる方針になっていて、後でまた詳しく申し上げますが、生物遺伝資源のバックアッププロジェクトを基生研の共同利用の大きな柱の一つに立ち上げるということになりましたので、そのための組織を作ろうとしています。

P.4 はそれぞれの研究部門の中にある各教授および准教授の P I の人たちの名前と研究部門の名前です。具体的な研究内容に関しては、基生研のパンフレットですとか要覧を見ていただければということで、今は省略いたします。

P.5 は財政規模です。この数年ほぼ横ばいですが、22 年、23 年と少し増額になっているというところもあります。ここで、大きな問題といいますか特徴は、外部資金の主要部分である科学研究費補助金が、この棒グラフで一番下のレンガ色の部分ですが、これが全体としては 4 割近い部分になっていまして、それが研究所のアクティビティーを示しているとも言えるし、逆に、毎年毎年の財政規模の不確定要素ともなっているということになります。

その次の P.6 は、基礎生物学研究所の具体的な活動を五つの方向に整理して、いろいろなところでお話ししているものです。①が学術研究の推進、②が共同利用・共同研究の推進、③が国際連携と広報活動の展開、④が新領域の開拓、⑤が若手研究者の育成というものがあります。今日の評価会議におきましては、この五つの方向について活動を説明した後に、それぞれについての皆さんのご意見をお聞きしたいと思います。時間の関係もありますので、①を取り上げてから、②と③をまとめて議論する。それから⑤、最後に④の順で進めます。少し順番が前後しますが、この五つの方向に沿って、ディスカッションをお願いしたいと思います。

2. 学術研究の推進について

それでは、まず①の学術研究の推進に関してご説明します。資料 1 は、平成 23 年度実績の概要と将来計画についてまとめたものですが、P.2 の「I. 学術研究の推進」という章にこの分野に関する実績がまとめられてあり、「資料 3 P1-P6」「P7-P10」などという肩のところの文字が、先ほどからご説明している資料 3 の対応するページを示しています。

資料 3 の P.7 は基生研から出た論文の引用度指数が長期に渡って国内トップレベルであることを示しています。P.8 は高い Impact Factor をもつ学術雑誌に掲載された論文数の状況です。それから P.9 が平成 23 年度科研費の機関ランキングで、基生研は 48 位でした。採択件数は少ないのだけれど配分金額は随分多くなっているということで、非常に大型のものをたくさん獲得しています。P.10 は、競争的資金の特に大型のものについて、この数年間の取得状況を示しています。特に最近是新学術領域の代表者として、吉田さん、藤森さん、山森さん、長谷部さんがやられております。

資料1の「I. 学術研究の推進」という章の後半には、実際の研究成果の主なものが羅列してありますが、詳しい内容は資料6をご覧ください。論文が出たときには、主なものに関しては基生研の広報室が書面でプレスリリースするとともに、新聞記者会見をしたり、基生研のホームページに掲載したりしています。資料6はホームページに掲載されたプレスリリースをまとめたものですので、参考にいただければと思います。

「学術研究の推進」ということに関して、何かご質問、あるいはコメントがあれば頂戴したいと思います。資料4「外部点検評価アンケート」は、資料1～3を運営会議の所外委員及び今回ご出席の外部委員の先生方にお送りして、それらに関するご意見を頂いたものがまとめてあります。このアンケート結果も1から6までありまして、5までは先ほどからお話ししている五つの方向というのに対応しております。6は概算要求に関してということで少し別です。資料4のP.1「1）学術研究に関する活動について」というところに、今お話ししている「学術研究の推進」についてのご意見を7名の先生方から頂いたものがここに順不同で並べてありますので、これも参考にいただいてご意見を頂ければと思います。

(西村) どうもありがとうございました。研究所でプレスリリースした幾つかについてここに担当していた者がおりますので、簡単に紹介させていただきたいと思います。では、最初のシダのゲノムについて長谷部さん、説明をお願いします。

(長谷部) 動物の場合には比較的いろいろな系統のゲノム解析が進んでいるのですが、植物の場合にはこれまで花の咲く植物、動物ですと哺乳類に当たるグループぐらいのゲノム解析しか行われていけませんので、進化の研究には障害になっておりました。そこでわれわれは国際コンソーシアムを作りまして、花の咲く植物と我々が以前に配列決定したコケ植物の間に位置するシダ植物小葉類のイヌカタヒバのゲノムを解読いたしまして、この結果によって植物が陸に上がった後どのような発生に関わる遺伝子が進化してきたのかということの概略を明らかにすることができました。以上です。

(西村) どうもありがとうございました。プレスリリース②は私どもの研究室で行っております研究で、ペルオキシソームという植物のオルガネラの形成、それから分化を研究しておりますが、ペルオキシソーム自身を可視化した植物を使いまして、ペルオキシソームにタンパク質が行かなくなる輸送の欠損株を使って輸送にかかわる因子を同定しました。

その因子は植物に非常に特異的で、ほかの生物にはオルソログが存在しません。この因子の欠損株では、発芽が遅れるということとともに、植物の生育のところで大きな影響が出てくるということを明らかにしたものです。

それでは、続いて生殖細胞に関する③は小林さん、お願いします。

(小林) これは生殖細胞の性を決める遺伝子を見つけたというものです。昔から体細胞の性を決める遺伝子の研究が盛んでした。けれども、生殖細胞の性別を決める遺伝子というのは全く分かっていなかったというのが現状でした。これまで、生殖細胞の性は体細胞の性に依存して決まると考えられていました。しかし、一方で生殖細胞自身が決めているメカニズムがあるはずだということが昔から言われていました。今回はショウジョウバエを材料にしてその遺伝子を特定したということで、全く新しい研究としていろいろな新聞などで取り上げられました。

(西村) ④は TRPV チャネルについて、野田さんお願いします。

(野田) われわれ動物の体液の塩濃度といいますのは、いわゆる生理的食塩水濃度に厳密にコントロールされているわけですが、それは動物が陸上界に進出してきたときの細胞外液の濃度を維持しているという進化的な問題でもあるわけです。脳の中に体液中の塩濃度をモニターするシステムがあります。一つは浸透圧の上昇を感知するシステムですが、どのような受容体が開知しているのかという研究がいろいろなところでなされております。私どもが見つけましたのは、カプサイシン、熱、あるいは酸といった侵害刺激の受容体である TRPV1 が、体温付近では浸透圧上昇を感知する受容体であること、そしてこの四つの刺激がシナジスティクに働いて TRPV1 を活性化しているということです。

従って、アシドーシスを起こした患者さんが、熱刺激を受けたり、浸透圧刺激を受けると健常者より強い痛みを感じるというのは、こういうリセプター自身の性質から説明ができます。以上です。

(西村) どうもありがとうございます。まだ幾つかありますが、⑨の「葉が平たい形に成長するメカニズム」について、研究室を兼務しておられる岡田所長にお願いします。

(岡田) これは、私のラボでの最近の成果の一つです。葉が横に広がって成長する機構

を調べたものです。従来の考えでは、葉の表側と裏側の領域がまず決定され、表裏領域の境界部分の細胞が横向きに分裂すると理解されていたのですが、境界部分というだけで、分裂活性が昂進する細胞群が同定されていなかったのです。今回、このような細胞群を同定して中間領域と名付け、中間領域の細胞を規定する遺伝子群を同定して、葉の発生機構についての新たなモデルを提供した仕事です。

（西村） どうもありがとうございました。今ご説明いただいたのが平成 23 年度の主な成果のうちの一部です。このような研究を昨年度は行っているわけですが、さらに所内の研究者の研究水準や研究内容について、それから特に今後生物学にブレークスルーをもたらすような研究を育てて展開していくために研究所がどのようなシステムを持てばいいだろうかという点に関して参考となるようなご意見が頂けましたら非常にありがたいと思います。島本先生、口火を切っていただけますか。

（島本） 非常にいい面白い研究をやっておられて、いいと思います。今日聞きたいと思ったのは、最近 5 人ぐらい若い先生が教授になられたので、彼らの将来のことです。優秀な方が来ているのはよく理解していいですが、最初の期間はスムーズにいろいろお金のことやシステムや人のことがうまく離陸するといいと思います。その辺り、今日の成果のまとめには若い最近着任された先生のものはまだ出てきていないように思ったのですが、いかがでしょうか。

（岡田） うまくスタートを切ってもらうために、研究所として何か特別な配慮をしているかということですね。

（島本） ええ、人のことやラボ



の体制づくりというのを、研究所としてはどのようにバックアップしているのですかという事です。

(岡田) 人の面、場所、それからお金といろいろあると思うのです。人から言いますと、基生研の場合はいわゆる小講座制度というのをずっと維持していて、P I に当たる教授がいる場合にはそこにあと2人はスタッフをつけることにしています。それは准教授1人、助教1人でもいいし、助教2人でもいいという格好です。大抵若い先生方は助教を2人採りたいと言うわけです。これは、何も若い先生だから特別にそういうことをしているわけではなくてここは全体がそういう方針でして、最近採った人たちも同じシステムを使ってもらってサポートしています。

それだけではなくて、さらに「NIBB リサーチフェロー」という名前で、研究所がサポートしているポスドクを1人は雇用してもいいことにしています。いきなり助教で雇うと、助教は任期がありますが、それにしても10年以上雇って一緒にやることになるので、なかなか人柄が分からないときには、最初NIBB リサーチフェローとして採って、その後助教に移すということもあります。ここ1～2年はそういうシステムでも構いませんということで、人を見ながらいいチームを作っていくということができるようになっています。

ですから、「人」という点では、自分以外に研究者が3人、研究所がサポートする人が付くことになります。

(島本) 最初の年からですね？

(岡田) もちろんそうです。

それから、さらに技術職員を1人付けようとしています。今はすべての研究室に行きわたるほどではないのですが、技術職員が欲しい、こういう技術的なことを受け持つことができる人が欲しいというときにはその人も考えましょうということになっているので、最大限5人のチームを作ることができるということです。大学院生の絶対数が少ないので、それに代わるものとしてそういうこと仕組みにしています。場所に関しても十分広いスペースを提供しています。

それからお金に関しては、昔の校費、今の運営費交付金というのはそれなりに均等に教授はいくらという形で分けています。特に若い人ということでのサポートはないのですが、立ち上げの最初の年だけは1000万円を運営費交付金として出しています。その後は特

にはないのだけれど、プロジェクト研究として環境応答に関する大きなプロジェクトを今進めているのですが、所内で提案してもらって審査していいものを選ぶという中に若い人の出したものも入っているので、そちらの方は1件1000万円程度出ていますから、そういう意味では頑張っている提案をした方は十分研究を進めていける状況になっていると思います。

(島本) 分かりました。ありがとうございました。

(山本) 島本先生は最初から本質的なところにずばっと切り込まれましたが、話を先ほど西村先生がお話しされたプレスリリースのことに戻します。ここにはプレスリリースの内容が書いてあるのですが、実際にはどれぐらいのメディアで取り上げられていることなのでしょう。

(西村) それは、児玉さんの方から。

(児玉) その点は今回資料を準備しませんでした。例えばこの冊子「外部点検評価報告書2010」を見ていただきますと、昨年度までのプレスリリースに関しては、それぞれのリリースが、どの新聞の何月何日に取り上げられたかというリストが載っているのと、その記事の一部を画像として張ってありますので、それぞれどれぐらい取り上げられたかというのはお分かりいただけると思います。

(山本) 何ページですか。

(児玉) 265ページ以降に2008～2010年まで3年間のものを載せております。新しいものから順にさかのぼって載せていますので、一番最初が2010年12月24日の高田先生のところからのリリースです。例えばこれで言いますと、47 News Web、中日新聞夕刊、日経産業新聞と載りまして、そのうちの中日新聞の夕刊の記事をここに示しているというふうにご覧いただければと思います。

(山本) 一般的な印象としては、もちろん基生研からのリリースに限らず、こういう基礎研究というのはなかなかメディアが取り上げてくれませんよね。レベルの高い仕事だなどと思っても、一般には分からないからとか書きづらいからという理由で取り上げてくれ

ないということになりがちで、多分そういうことに何か対策を考えていかなければいけないというのは一つの問題提起になると思うのですが。

（岡田） そうなのです。一つは広報専任として倉田智子特任助教を雇用しているのですが、彼女はもともと上野教授の研究室で総研大の学生だった人で、博士学位を持っています。彼女がメディエーターのような形で、かみ砕いた形の表現にしてプレスリリースとして新聞記者に提供するというのをやってくれています。だから、その部分でかなり分かりやすい格好にはなっています。

このプレスリリースの文章そのものは、われわれ研究者が考えて書いているというよりは、むしろ倉田助教の方でかなり書き直して、分からないところは僕らの方にもう一遍聞いてというふうにやってくれています。ただそのプレスリリースについて、岡崎の記者クラブとしてはそんなにたくさんの会社が入ってなくて、基本的には中日新聞が主になっています。だから、もっとほかの新聞となると、直接顔を見て話す、いろいろ話をしたり質問を受けたりというのはなかなか難しいところがあります。

（小林） 参考までに私のプレスリリース③については、性についての話題ということもあって、全国紙、例えば朝日、毎日、読売などの主要紙と中日は1面に載ったほか、多くの地方紙に配信されました。岡崎の記者クラブは、中日新聞ほか大手の新聞社の方もおられるので、そこで倉田さんが中心となって分かりやすく説明することが非常に重要だと思います。あとは記者クラブの記者さんから、なぜこんな細かいことまで聞くのかと思うぐらい質問が来るのですが、それに対してきちんと対応すれば記事として取り上げてくれるというのが僕の印象でした。今まではそんなに取り上げてもらえなかったのですが、そこをほんの少しだけ力を入れてやるといい結果が出るのではないかという感想です。

（西村） 広報の方でプレスリリースの相手先のリストや流し方というのも整備していて、対応できるようになっているという形です。一つ問題は、先ほどから言われているように、名古屋でもなくて岡崎地区ということですので、それが全国区に回るためにはそこからまた例えば東京などに伝えていってもらわなければいけないということがあります。機構の本部が東京にあるので、そういうところを記者会見に使ったらいいいのではないかという意見もずっとあるのですが、なかなかそこは臨機応変に対応できない状況にありますので、まだ改善していく余地があると思います。

(岡田) かずさ DNA 研究所でも、いろいろ考えておられるのですか。

(山本) いや、必要性はあるのですが、そんなには。いろいろご意見を伺って参考にさせていただきたいと思います。

(岡田) むしろ奈良先端大の方がそういうプレスリリースもすごく進んでいるのではないですか。島本さん、いかがですか。

(島本) ええ。よく似た状況で、今小林さんが言われたように、奈良の支局というと「担当はお寺中心にやっています」という人が来るのです。それで最初は何時間も付き合ったりして大変でしたが、そのうちに、中には大阪からも来るようになり、その人は科学部で、その人たちは格段科学について知っています。ですから、みんなこの頃は丁寧に説明するようになり、記者が分からないのは絶対記事にならないみたいだから、平たく平たく説明するようになりました。大学の名前等が出るというのはわれわれにとって非常に大事なことで。

(岡田) 基生研に限らず、岡崎の研究者からのそういう成果が新聞に出たりすると、岡崎の市民の人たちは非常に喜んでくれます。

(島本) それはそうです。大きいです。

(山本) もちろん新聞に出るだけが目標ではないと思いますし、新聞に出すためにあまり節を曲げてもしけないということもあるので、節度は必要だと思いますが、今言われたように、岡崎の市民の方が「あそこの研究所はあのようなことをやっているのだ」というイメージを持ってもらえるというのは非常に大事だと思うのです。さらに、岡崎だけではなくもっと広く日本全国で、基生研というのはこのようなことをやっているところなのだというイメージができてくるのは非常に大事だと思っています。しかし、新聞というのはある意味水もの的なところもあるので、世間に理解してもらうためにもう少し何か方法はないかと考えてはいるのですが、あまりいいアイデアがあるわけでもないのです。

(西村) 岡崎ということに関しては、今、「OKAZAKI」という広報誌を出しています。岡崎の3研究所として出していて、その中で新しい研究等の情報を一般向けの形で紹介する

ということをしてしていますが、あれはどれぐらいの頻度で出していますか？

(児玉) 今は年に2回です。以前に比べると随分減りました。最初は近隣住民の方をターゲットにしていたのですが、それから高校生をターゲットにしたり、私は昨年度まで編集委員をしていまして、いろいろトライアルをしましたが、今のところは伸び悩んでいる状況です。

(島本) 岡崎市民というのは結構よく知っていますか。

(岡田) 最近はかなり知ってきたと思います。でも、まだ不十分かもしれません。ただ、岡崎南ロータリークラブが20年ぐらい前から岡崎の3研究所との交流を大変熱心にサポートしてくれているのです。留学生や外国から来ている研究者に対して、夏と冬に餅つき大会やホテルを見る会を開催するなど、いろいろな活動をしてれています。

(西村) どうもありがとうございました。ほかに学術研究に関してよろしく願います。

(武田) 広報についてになってしまいますが、僕は実は大学で本部の広報を長くやっていたのです。それでこれを見てもものすごく分かりやすく書いてあるのですが、大体どのぐらいの頻度でこういうプレスリリースが行われていますか。もちろんこれは論文が出るのに依存しているのですが、例えば東大ですと週に1回ぐらいはプレスリリースして、それからこういうサマリーは月に4回から週に1回ぐらいは入れ替えて英語を作っています。しかもイラストレーターに頼んで挿絵を作って載せるということを最近始めているのです。そうすると、ホームページのアクセスを見ると、出したときに上がるような傾向がだんだん見えてきているのです。つまり、そうするとフォロワーが増えてきている。それからツイッターやその辺に流したりするという努力をすると、確かにアクセスが上がる。これは参考までに。しかも、最初のタイトルのわきに興味や人目を引くような小さなイラストがあるともものすごく上がるとか、経験的にはそのようなことを始めていて、徐々に効果が出ている。これは私たちの経験の紹介です。

それから研究に関しては、本当に素晴らしい研究が割と継続的に出ていて、本当に問題はないと思います。そこでむしろこちらからお伺いすることかもしれませんが、例えば最

近若くして教授になることが多いのです。それは大学も全く同じなのですが、そうすると、就任した時点でこれから二十何年ある、または三十年近くあるという人たちがどんどん教授になっています。その人たちは、逆に言うと、そこでうまく回っていればいいのですが、でも上手く回っていたとしても、組織としてどこかでリシャッフルはあった方がいいかなという点が大学でも問題なのです。教授になってからもうまく移動する、または准教授でうまく仕事したらタイムリーに移るとか、何かそういう流動性が現状では全体的に見られないのが僕自身は気になっているのです。特に最近若くしてP Iになったり教授になったりするという人が多いので気になります。

基生研の中というのは、例えば准教授が上手く出るといような、または教授がどこかに移るといような流動性に関してはどうですか。ここが居心地がいいというのは非常によく分かっているので流動性を保つのは難しいかと思いますが、僕なんかは東大に行くまではほとんど5年に1回ぐらいずつ移っていて、今東大に移って10年ぐらいになるのですが、そろそろ気分的には移りたいな、そろそろ飽きたなと思っているのですが、そんな感覚の持ち主なので全体の流動性に関して伺いたいのです。

(山森) それはすごく大事なことで、実はまだ明快なポリシーがある部分とない部分とがあって、例えば助教から准教授、そういうものを同じ研究所の中で昇進を認めるか認めないかということに関して言うと、岡崎の中で三つの研究所があるのですが、それぞれ違うのです。一番厳密にやっているのは分子科学研究所で、それは原則認めないわけです。生理学研究所も多少の例外はあるとは思いますが、基本的に認めていないような気がします。基生研の場合は、ルールを作っていないのです。一番いい人を選ぶということなので認めていないということではないのだけれど、極めて少ない。ただ、助教から准教授に例は幾つかあります。准教授から教授にという例は過去1例しかないと思いますが、それは前任の先生が亡くなったという場合なので例外的です。このようなところがルールであり現実です。

今武田先生が言われた点で、では教授はどうなのだということになります。これについては何のルールもありませんし何の原則もないのですが、これまでの例だけを言いますと一つは黒岩先生です。基生研の教授から東大に移られた。それから、諸橋教授が九大の医学部の教授に移ったぐらいなのです。確かに、例えば特に最近若くしてなる教授が三十年なり二十何年間ずっと基生研にいていいのかどうかというのはぜひいろいろな先生の意

見をお聞きしたいと思っています。

(武田) むしろこれから分かるという感じですね。

(山森) それはあからさまにまだ議論したことはないのだけれども、私自身は何人かの教授の先生と話したところ、皆が問題点だと思っている。だから、日本の政策全体の中でどういうふうにシャッフルをしたり、いろいろなミッションをシェアしていくのかというのはすごく重要な問題ではないかと私自身は思っています。これはあくまで個人的意見です。だから、ぜひそういう点についてこれを機会に少し意見をお互い交換できればと思います。日本のレベルでの基礎生物学の発展という点で何か必要な感じはしています。

(西村) 今二つのご質問が出て、一つはプレスリリースの頻度です。これについては、ここに出てきている9件というのがプレスリリースとして昨年度行った回数です。それに加えて、プレスリリースとして一般公開などいろいろな行事の報告がその倍ぐらいの頻度であるというのが基生研の状況です。生理研は生理研で同じように行っていますし、分子研も行っていますので、ここの三つの研究所としてはかなり多いかもしれません。

(野田) 教授が外へ出るかという問題で、私なりに少し考えていることもありますし、先ほど紹介がなかった点もありますので、少し付け加えさせていただきます。

教授は10年ごとに10年評価という外部評価を受けて、もし業績が上がっていない等々の低い評価を受けた場合は所長がしかるべき処置を取るという規則になっていまして、所長の裁量権で外へ出ることを勧めるという制度があります。

もう一つの問題は、先ほど島本先生が言われた新しく若くして来た教授のサポート体制とも少し関連するのですが、最近5年以内に来た先生方を見ていると、学生がたくさん来るということは非常にまれで、むしろ立ち上げに苦労しておられるということが見受けられるのです。確かに研究費は取得していらっしゃるのですが、大学院生がどんどん集まってくるということがないので、ラボの規模がなかなか大きくなっていかないということが、私の目から見ていると言えます。もし、基生研は環境がいいといってそういう状態で長い期間いるとなると、むしろ自分の首を絞めるということが起きてくるのではないかと思います。ですから、やはりマンパワーの不足ということを補うためには、むしろ大学へ出た方がいいケースもあるのではないかと思います。ずっと居ることの方が危険率が高い。

もっと大型の競争的研究費を取って、ポスドクでやるという人はやれると思うのですが・・・。

(島崎) このプレスリリースのことに關してですが、聞き落としたかもしれないのですが、実際に新聞に出たのはどれぐらいですか。全部出たのですか。

(西村) 全部出ています。

(島崎) 新聞に出るのは、基生研の存在を世の中に知ってもらおうという意味でもいいと思うのですが、九州の新聞を見ていると主に病気のことに關する非常に身近なことしか出ないのです。それで、この長谷部さんの *Selaginella* ゲノムの解読というのは一般の人にとってはほとんど生活に關係ないという感じなのですが、こういうのをたくさん出してほしいと思うのです。うちの家内なんかも全く興味がありませんが、これが面白いのだというを出していただくのは非常にいいと思います。

それから、研究活動の内容とも關係するかと思うのですが、僕の知っている昔の基生研というのは仰ぎ見るような感じだったと思うのです。自分のレベルが低かったせいかもしれないのですが。今野田先生がおっしゃったようにいろいろ問題を伺っていると、一緒に働いてくれる大学院生がいい人が来ないというのが研究を進める上でネックになっているような感じがするのです。だから、そこに力を入れて宣伝もされて、いい学生を採ってくるというのは大事な気がします。さっき諸橋先生のことが少し出たのですが、「なぜ戻ってきたのか」という話をしたことがあるのです。彼は、教育をやりたい、いい学生に教育を

やりたいと言うのです。彼ははっきりそう言うのです。だから、ここの研究のレベルを上げるためにも、その辺のことに力を注ぐのは意味があるのではないかと思います。

あともう一つは、



これは今ここで申し上げていいのかどうかよく分からないのですが、2003年のレベルにくらべて、指標の取り方が同じでないので直接比べるのは問題があるかもしれませんが、引用度がやや落ち気味に見えます。この理由を考えると、研究に特化してここでしかできないいい仕事をするというよりも、日本全体のレベルを上げようということでいろいろなサービスをなさっている。むしろそのことが優秀な先生方には、むしろ負担になっているのではないかという点が心配になります。

いろいろな共同利用やバックアップ体制を作るとかについてお金が付くわけで、研究のみならずいろいろなところにエネルギーを費やさざるを得なくなる。話が少し先走ったかもしれないのですが、いい学術研究を推進しようとするのならば、研究所の活動について少し焦点を絞られた方がいいという感じを持っています。

(西村) コンピートするということですね、それぞれの人のエフォートが。

(島崎) そうですね。人間の数は限られていて働ける量というのは決まっているわけですから、いろいろなことをやられると、すべていいことだと思うのですが、無理が出て来てしまう。僕はそういう印象を持ちました。

(西村) なるほど。

(山森) 島崎先生が言われた最後のところは私も非常にそう思います。要するに、いろいろなことをやらずに、極めて重要な研究をやりなさいということで、それは非常に私もそう思いますし、それは本当にありがたいと思います。

それで、インパクトファクターのことについて要因が二つか三つあります。一つは、前は客員がすごく充実していたのです。ですから、西塚先生を含めて非常に高いインパクトファクターの先生もおられて、山本先生も客員教授をなさっていましたが、それをカウントすると実は世界一だったと思うのです。それに対して、現状では客員講座が実質的にゼロになっています。これは岡田所長の考えで、私どももまた少し増やそうと思っていますが、それが一つ要因としてあります。

それから、ここ3年ぐらいで新しい教授を6人採ったのですが、その間数年間ゼロで来ているのです。だから、その辺のカウントが全くないので、そういう要因が幾つか重なってインパクトファクターには効いてきていると思います。ただ一番重要なメッセージは今

言われたとおりなので、研究所として本当に何をやるべきなのか、基礎生物学研究所の一番重要なミッションは何かということは、相当各研究者が所長も含めて肝に銘じないと、その状況にふりまわされて、結局一番重要なことが抜けてしまうということがあり得ると思いますので、そこは非常に重要な指摘だと思うのです。

（西村） 今のご指摘のところは、学生に関する問題であつたり、それから連携に関する問題として、またもう一度取り上げさせていただきたいと思います。

（森） さっきの先生方の少しフォローアップです。プレスリリースに関しては、新聞に載るとわれわれはみんな「よくやった」と思うのかもしれませんが、学生はほとんど新聞を読まないのです。新聞を毎日取っている学生はほとんどいないのではないかと思います。ネットのニュースをちょこちょこ見て満足している。うちの助教ですら「新聞を取っていません」と言うのです。それで、この前大阪の方で近藤寿人先生が今までの発生のシステムはうそだというような論文を書かれて大きく出たのですが、それをセミナーで言っても誰も知らないという感じなのです。

新聞に載っておじさんたちに喜んでもらっても駄目なわけで、学生を集めるためには学部学生にどうやって伝えるかというところの工夫がどこでも必要なのだと思います。やはり大学院生を集めようと思うと、学部学生に「こんな面白いことを研究しているのだよ」ということを伝えることが大事で、例えば動画的なイメージングなんかだったら YouTube 的な動画で出すなど何か工夫しないと、新聞でプレスリリースしたからよく広報しているというのは、学生を集めるという意味ではあまり機能しないかもしれないと一つ思いました。

それから、新しい先生方は助教2人を雇えてポスドクを1人もらえて技術職員もいて5人のチームを組めるというのはすごくうらやましいシステムです。それで、この一番最初に書いているように「新研究領域を開拓しブレイクスルーを行う」、そういう目的でじっくりいこうと研究を始めても、何か適度な刺激を受けないとのんびりでもいいやみたいになってしまうかもしれないという恐れがあります。われわれだと、学生をいかに集めるか、それが内部でのコンペティションとして厳しく働くところがありまして、50人ぐらいの学生を25研究室が取り合うようなやり方をしていますので、少し下手をすると去年なんかは卒研究生がゼロになって「これはまずいかな」と思ってシステムを少し変えると今度は6人来るとか、学生は過敏に反応したりするのです。学生が来るかどうかというのがすごく適

度な刺激になっていて、教育も一生懸命やって講義も一生懸命やる、実習も一生懸命やる。そして何かに接するときの態度を「これでいいのか」と自分に問い掛けながらやるというのが刺激になっています。その辺の内部での刺激というのでしょうか、何かそういうのを保ったらアクティビティーも上がるようになって、武田先生の言うように外部に出ることを勧めるような雰囲気にもなるかもしれません。内部間で「じっくりやったらいいよ」と、全くの新研究領域を開拓したり、ブレイクスルーを5年後、10 年後に出すというのも意義は大きいでしょうけれど、そのための刺激も適度に入れる必要があるのかなという気はいたしました。

(西村) どうもありがとうございました。

(島本) 僕らに最近導入されたのが、報奨金というやつなのです。結構議論を何年もやっていて、ほかの大学はどうか。九大は少し聞いたことがあるのですが、外部から得た研究費の何%ではなくて、その額によって報奨金を出す。研究に没頭していてそんなお金に興味はないという人にはどうでもいいかもしれないのですが、特に若い人というか准教授の人などは正直言って給料が安いんです。それで、100 万円、50 万円、30 万円、20 万円という報奨金を出す。それでどうというのではないのです。だけど、ここは基本的には研究所なので学生ベースの話は少ないです。学生が少ないから比較にはならないと思います。そのときのインセンティブというか、少し刺激をしたいというのならば、そういうやり方も世の中には結構増えているのではないかと思います。

(西村) それは給料としても増えているのですか。

(島本) 給料とは別に報奨金として、個人に渡されます。外部資金を獲得した額に応じて僕も少しもらったけれどもうれしかった。

(山本) 外部資金の額に応じて、と書いてしまったらまずいのではないですか。

(島本) いや。書いてあるというか、それは大学のルールです。だからといって、急にいい仕事が出るわけではないのだけれど、例えばそこでやっていることを認めているということがありますよね。

(山本)　　というか、勤務の査定というのはどこでもやっていると思います。

(島本)　　やっています。それとは全く別です。

(山本)　　それでボーナスが少し違ってくるとかはあるのですよね。

(島本)　　それはもちろん違っています。それはずっとやっています。それとははっきりと別に、外部資金を得た額に対して、幾らから幾らだったらここですというふうにランクがあるんですが、数十万円が1年に1回支給される。邪道かどうかその考え方はいろいろあると思うけれど、もらった人はそれなりに非常にハッピーだし、自分は頑張っているよと実感できる。僕も少しもらったのですが、ちょっとうれしかった。そういうのもアメリカ的だという考えもあるし、中国的だという考えもあるかもしれないのですが、検討する余地はあるかかもしれないと思います。僕らの大学もまだ始まったところです。

(西村)　　給料ではないのですが、基生研の今の状況では、科研費の間接経費の部分を一部分戻すという意見はあるというところです。

(島本)　　それは研究費でしょう？　僕が言っているのは研究費ではないですよ。今のは個人で使うお金ですから。

(西村)　　そうなのです。基生研の場合にはいろいろ検討する必要がありますね。

(島本)　　いろいろな意味で研究者は聖人でいい仕事をやっていけばよくてということとやるという仕組みでこれまでやってきたんですが、学生が来ないとか、企業に流れるとかいろいろな意味でサイエンスに魅力がなくなってくる。新聞を見ても役に立つ研究のことしか出ていないみたいなことになると、そういう仕組みを守っていこうとするシステムが、あってもいいかなと思うのです。ちょっと外れた話になったかもしれないのですが。

(島崎)　　その点に関しては一言だけ。僕は15万円程度もらったのですが、それで何がよかったかという、家庭内での自分の立場がよくなるというか、遅くなってもあまり文句を言わなくなるのです。そういうのがあって初めてやっているのだと認めてくれるという

感じがあるので、研究が自由にできやすいという面はあると思います。

（西村） 分かりました。非常に参考になります。そういうシステムが本当にありますか。どのような形でそれでできるかというのを少し調べる必要がありそうですね。

（野田） 幾つかの大学でも実際に始めていますよね。ただ、あまり大声で言っていないから知られていないだけで。

（島本） それは別に普通にやっています。ほかの大学の状況は知りませんが、できるはずです。

（山本） 獲得したお金から幾らかもらっているという形には絶対できないはずです。

（島本） それとは別だと思う。別です。財政的にどういうお金をどう使ってということを僕は理解していないですが、それはせいぜい1%にならないぐらいだと思います。

（西村） 今の話ですと、少しでも影響が非常に大きいと。

（島本） それは、非常にお金をもらってももちろんうれしいです。特に若い人の方には影響が大きい。

（西村） 周りの学生が見る目にもだんだん影響がありそうですね。給料がどんどん減っていってしまうような状況で、将来の希望がなくなってくるのかもしれない。それへの対策にもなりそうです。

（岡田） 給料減額の話というものが出てきている時期にまさに大事かもしれません。

（西村） ありがとうございます。それでは、いったんここで学術研究については終わらせていただいて、次に共同利用・共同研究に関する活動と国際連携および広報に関する活動についてご意見を頂きたいと思いますので、説明をお願いします。

3. 共同利用・共同研究に関する活動について、国際連携および広報に関する活動について

(野田) それでは、資料3のP. 11をご覧ください。大学共同利用機関法人としての基生研でありますので、共同利用研究というのは最も大事な事業の一つと位置付けられております。P. 11にもありますように、さまざまな種別の共同研究あるいは共同利用実験というものを公募し採択しております。上の二つ、重点とモデル生物については研究費を、そのほかのものについては来所のための旅費と宿泊費等を助成するというシステムを取っております。

見ていただけるとお分かりになりますように、個別共同利用研究は22年度から急速に増えておりまして、24年度はさらにこれよりも増えるであろうと思います。それから、DSLMと次世代DNAシーケンサーという二つの共同利用実験を22年度から開始しましたが、これも順調に件数を伸ばしているということで、共同利用研究は順調に推移しているのではないかと思います。

評価アンケートの中に、「基生研と人的つながりがない研究者にとっても利用しやすいものに」、あるいは「新規の参加者が増えるような工夫が必要と思います」というご意見があったのですが、次のP. 12をご覧くださいとわかりますように、生物機能解析センターに特任の准教授を2人置きまして、そこが窓口になったために、従来の部門の教授とつながりのない人たちにも申し込みやすくなったということもあって、増えているのだと思います。もう一つは、組織人員のところで紹介がありましたように、ここ数年の間に新任の教員が5人、6人参りましたので、その人たちに対する共同利用研究の申し込みというのがまた増えてきている。それからもう一つ件数が増えている理由は、P. 13, 14にありますように基生研がいくつかのバイオリソースの拠点になっているということです。そのバイオリソースの担当教員に対する共同利用研究が増えているということで、この三つが主な件数の増加の要因になっていると思います。

P. 15は、昨年からですか、植物科学最先端研究拠点という形で、これも共同利用のシステムが出来上がっていきまして、これを使つての共同利用研究がこれから増えてくるであろうというふうに考えられます。

P. 16は、震災対応ということで急遽立ち上げたシステムですが、個別共同利用研究を利用して震災で被害を受けた先生方のバックアップをするために、緊急に随時募集・審査し

て共同研究としてサポートするという活動をやりました。ここにある6件が緊急性があるということで申し込まれた方々です。

P. 17 も震災を契機にした大学連携バイオバックアッププロジェクトとして、生物資源を安全に保管する拠点が必要であるということで、昨年度の補正予算で立ち上がったシステムです。これは、今鋭意、基生研の方でサテライト拠点を含めて制度を設計しているという状況で、これが始まれば、また大学共同利用機関としての新しい存在価値が生まれてくるのではないかと考えております。以上です。

(西村) 加えて連携に関して説明を少しさせていただきます。今の資料3のP. 18 は基礎生物学研究所が国際連携としてここ数年連携を強めていることが書かれています。一つはEMBLとの共同利用研究、それから、マックスプランク植物育種学研究所、その横にありますテマセック生命科学研究所との連携、プリンストン大学との連携というのを始めておりまして、現在いろいろシンポジウム、それから共同研究等を進めております。それからあとでまた出てまいります、生物学国際高等コンファレンスというのはこれを使って新領域の開拓を進めることを目指した集会です。それから、最先端の研究に関してはNIBBコンファレンスという国際会議を基生研創設以来毎年1件あるいは2件行っている。そのような形で現在このグローバルなネットワークを形成しようとしています。

それに関係しまして、アンケートの中にも共同研究等を通じて基生研でも設備を開発していくと非常によいというご意見を頂いていますが、その中のEMBLとの共同研究の成果の一例となるとと思いますが、DSLMというEMBLで開発しましたライトシート型顕微鏡、これは入射の光と解析の光を別々にすることによって解析効率を上げていくというような顕微鏡ですが、それを導入し、更にこの研究所で新たにその中のシステムを変えて、同じようにライトシート型の顕微鏡ですが、今度はレンズの方を動かすことによって試料を動かさずに観察できるというような改良を加えています。これらの設備が確立した後で共同利用を進めていくということになります。P. 20 は実際に行っているシンポジウム、コンファレンスのタイトルと参加者等のデータです。

大体ここまでが、共同利用・共同研究、それから国際連携および広報に関するご報告ですが、この点に関してご議論いただきたいと思います。

(岡田) 少しだけ付け加えますと、この資料1のP. 3からのところが共同利用・共同研究の推進ということで昨年度の活動について文章で書いてあります。P. 4 には、先ほどの

大学連携バイオバックアッププロジェクトということについての現在の状況が書いてありますが、七つの大学にサテライト拠点になってもらって、それらのサテライトと中核拠点である基生研が連携しながらやっていこうということで現在準備を進めています。多分この6月には連携協定を結ぶことになるでしょう。山手地区というもう一つのキャンパスに2階建ての建物を作って、20基ぐらいの液体窒素の大型のタンクを並べて入れ、更にディープフリーザーと種子などのための低温保存庫を作ろうということを考えているのです。その建物ができて実際に動き出すのがまだ1年ぐらいかかるものですから、来年の2月か3月ぐらいにはお披露目のセレモニーもできるだろうと思っていますところ。

この資料1のP.5からP.7までが国際連携と広報活動の展開というところで、P.5の上にあるNIBBコンファレンスに関しては、この3月10～13日に「大脳皮質組織化」ということで山森さんが中心に第59回のコンファレンスを開きました。それから、第58回というのは昨年やるはずだったものが大震災のために延期しているものですが、小林さんと吉田さんの方で「Germline (生殖系列)」というタイトルで今年の7月にやることになっています。

EMBLの方の活動についてはそこに書いてあるような形です。P.6の上ですが、プリンストン大学とのシンポジウムも昨年の11月に開いた。テマセック研究所とマックスプランク植物育種学研究所との連携の3機関合同のシンポジウムという形で、昨年の11月にシンガポールで開きました。今年は基生研で11月ごろに開く予定になっています。

こういった形のものは、基生研の研究者や大学院生だけが参加するのではなくて、半数程度の参加者は日本のいろいろな大学の方からの希望者を公募して一緒に行っていただくようになっています。

プラクティカルコースに関しては、昨年の11月に岡崎でメダカ研究に関するコースを開催しまし



たが、今年の6月にはシンガポール大学で開き、基生研の人たちも講師として参加して、両機関が責任機関となってやろうと考えています。

それから P.7 には、広報活動の具体的な内容がたくさん書いてあります。web マガジンが始めている、研究室紹介ビデオを作ってそれも web ページに載せている、YouTube のチャンネルを作って基生研の1日を60秒間で見せる動画などを掲載しているのですが、そういう活動を非常に活発にやっています。あとは印刷物として要覧や英文パンフレットの発行、理科教育に関しては、岡崎高校あるいはそのほかの高校や小中学校向け、さらにそれらの理科の先生向けの授業などをこの20~30年間ずっと続けています。

また、大学生向けの広報イベントとして、「夏の実習」という企画をしました。これは総研大の学生集めにつながることを期待しているけれども、大学院説明会ではなくて、大学の1年生・2年生を中心に3日間実験を体験してもらう企画です。これとは別に「体験入学」があり、数日間実際に研究室に入って、研究の現場というのはこういうものだと見せる催しもあって、そこに来た学生が総研大を受験するケースも結構ある状況になっています。

そういったところですが、NIBB コンファレンスに関しては山森さん、何か一言ありますか。

(山森) これは、資料3のP.21に載っていますが、NIBB コンファレンスは、とにかく非常に由緒正しい国際的なコンファレンスです。基生研ができた当初から、先ほど島崎先生が言われたように、わが国の代表的ないろいろなコンファレンスをやってきたと思うのですが、それはずっと継続しておりまして、基本的に毎年1回やることにしております。基本的に基生研の専任の教授が担当してやりますが、私自身はこれで3回目です。2000年に1回やって、2年前に第56回、そして今回もう1回やらせていただきました。

今回はなぜやったかという点、私は新学術領域の代表なのでその国際会議がメインだったのですが、それと合わせて基生研のNIBB コンファレンスとして共催という形でお願いいたしました。今年のコンファレンスに関して言いますと、大脳皮質の形成に関して分子・細胞レベルからフォーカスを当てたという点では国際的にも非常に新しいフロントなので、そういう点では外国の参加者にはまず非常に好評だったし、それから特に国内の参加者にはそういう領域というものをお互い再確認して今後新しい展開をするという意味では非常に有益な会ではなかったかと思っております。

(西村) どうもありがとうございました。それでは、一応今基生研の方での共同利用研究、それから国際連携・広報に関しての現状をご説明いたしました。これに関してご意見を伺いたいと思います。

(森) 細かいことなのですが、資料3のP.13のメダカバイオリソースです。このバイオリソースは非常によくやっていただいて、サービスも速やかに対応していただいて、成瀬先生から「cDNA 25 万クローンができました」とかメーリングリストを通じて、定期的な情報をアップデートしていただいて非常によいのです。所蔵リソースリストの一番最後に「ゲノム断片 29 万クローン」というのがありまして、これは「ほぼ」メダカ全ゲノムをカバーしているのですが、これをなるべく早く「すべて」カバーしていただきたい。まだ、時々配列がちゃんとしないところに当たるとトラブって、PCR を組めないとか TILLING もできないのです。その後 TILLING でここも何かサービスしているみたいですが、配列が決まっていないと人工ヌクレアーゼ (TALEN) による遺伝子改変ができないので、メダカゲノムをなるべく早く完全に読むということにしていきたい。今、ゼブラフィッシュに比べてメダカがいいのは、ゲノムのアプローチが進んでいるということです。最近ゼブラも近交系ができたという話もあってそちらにばばっとやられるとまたそちらに人が移るので、なるべく早くゲノムは全部終わりにしていただきたいと思っています。

(西村) はい。これは成瀬先生に所長の方から伝えていただくことにしたいと思います。

(岡田) これはメダカのバイオリソース関係というか、メダカのソサイエティーとしてはやろうということになっているのだと思うのですが、違うのですか。

(森) そうだと思いますが、どういう体制かは別として早く整備していただきたいと思っています。

(西村) TILLING とかは共同研究でもサポートしているのではないですか。

(森) 今、亀井さんの共同研究の説明を読むと TILLING もサービスを開始しましたというふうになっていますが、われわれのときはまだなかったので、私は京大の武田先生とか阪大の藤堂先生のところに行ってまだやっています。

(西村) ということで、徐々に進めておりますので、よろしくご支援をいただきたいと思いをします。

(島本) これは個人的な興味ですが DSLM というライトシート型顕微鏡というのは、もう少し何ができるか説明していただけますか。今までできなかったことが、どういうことができるようになるのですか。簡単に結構ですが。

(小林) では、私から説明します。資料3のP.19です。これは、基本的には透過型の顕微鏡だと1点に励起光を当てて、その1点をスキャンしていくので時間がかかる。しかも、励起光はその1点だけに当たるわけではなくて、光路となる上下の部分にも光が当たるわけです。これに対して、DSLMは面で励起光を当てて、いっぺんに画像を取るなので、当てている時間も少なく光毒性も少ないという利点がある。

今までと同じ像がそれで取れてもしょうがないので、それを利用してどういう新しい画像が取れているかという、ここにはアメーバが出ていますが、アメーバを共焦点顕微鏡でスキャンして取ると、動きが速いので、完全なきちんとした動きがトレースできないけれど光シート型だとかなり速く取れる。あとはずっと観察しても光毒性がないので、継続してその動きを観察できる。そうすると、例えば障害物があるとか餌があるとかそういうときにレスポンスがどうなるのかといったことを詳細に見ることができます。

(島本) 時間的にはどのような感じですか。何時間という単位ですか。1日とかでできるのですか。

(小林) これは試料にもよると思うのですが、例えばマウスの発生で1個1個の細胞の動きを追うということになると、生かしておける時間がありますので、生体内と同じような環境における期間ぐらいの出来事はトレースできるようになっていると思います。アメーバですと、多分これは数時間、せいぜい長くてもそれぐらいの範囲のレスポンスだと思います。

ただ先ほども少しお話が出ていましたが、これまでは試料の方を動かしていきますので、例えば試料の湿度や温度というのを保ちながら動かすというのが今までがかなり難しかったので、試料固定でレンズを動かすような工夫をしています。

(西村) そういうことができてこのアメーバが撮れたのですね。

(小林) はい。工夫をしてこれができるようになったということです。それともう一つは、これに2光子を導入したいというふうにも考えております。

(島本) 蛍光たんぱくなどの観察も可能なのですね。

(小林) はい、そうです。

(島本) 分かりました。ちょっと興味がありましたのでお聞きしました。ありがとうございました。

(西村) 使えるようでしたら、共同利用研究などもご検討ください。

(島本) 何か面白そうかなと思いました。

(岡田) これはまだ市販のものというのではなくて、ここに写真で示しているような状況です。

(島本) はい、開発しているのですよね。

(岡田) そうそう。光路もかなり長いのですが、防振台の上に並ぶような格好なので、むしろこういう目的でこういう試料をこのくらいの時間やりたいということであれば、個別の目的に合わせて組み直すということができると思います。

(武田) 共同利用とかその辺について少しコメントをしたいと思います。最初は、「感謝しています」ということですが、私自身は、例えば資料3のP.12にあるように、重信さんには大変お世話になって一緒に研究させていただいているし、LEGO も DSLM も実際に両方使ってやっていますし、出てきたシーケンスデータなどの情報処理もやっていただいているのです。私としてはものすごく助かっていて、実費を払うだけというような状況です。

そう思っているのですが、こういう解析をずっとアップトゥデートで続けていくというのは、逆を言うと大変かなと思います。これらの機械がどういうお金で入っているのかというのはちょっと分からないのですが、こういうシーケンサーとい



うのはどんどん新しくなるし、手法も新しくなる。それで、一方でもう一つ理研のような組織があって、そちらとも共同研究が簡単にできるのです。基生研がこういうものすごくお金がかかる、またはものすごく進歩の速い領域のサービスを常に提供するのはいいのですが、それをずっと続けるためのリソースを常に確保しながらやるのは大変だろうと思います。サービス自体はありがたいのですが、いろいろな機関が国内でもある中で、その辺をどう仕分けているのか、共同利用機関という名前が付いているのでやらざるを得ないのかもしれませんが、所内的にはどういうコンセンサスがあって、こういうサービスをずっと提供し続けるのか、どんなリソースを回しているのかというようなことが少し気になっています。

それからもう一つ同様に、NBRPのようなプロジェクトというのは、大学だと先生が代わったりするので非常に難しい面があるので基生研は適任なのですが、これも同じように相当なリソースを割かれているかなと思います。一方、前のセクションでのお話のように非常に高い研究レベルを維持していただきたいという周りからの要求と研究所自身の目的もあるので、その辺の折り合いというのが恐らくいろいろなところで議論になると思うのです。それと、理研なんかも似たようなサービスをずっと提供していて、オープンになっていないかもしれませんが実質的にアクセスできるような状況になっている。それから、いろいろなコンファレンスも、例えば理研 CDB に関していえば、毎年非常に高いレベルのコンファレンスをやっている。

その辺の、基生研の研究とサービスと学術の関係、基生研のあるべき立ち位置というの

はどのように今議論されているのか、大きなテーマになってしまいますが、伺いたいです。

(西村) 先ほどの島崎先生からも関連して質問が出ていましたように思います。

(岡田) それは、まさにそのとおりだと思います。バランスが大事だということですね。一番基本で言いますと、しっかりとした研究をやる、そして世界先端の研究をするというのがここにいる研究者としてはそれを一番に願っているわけだし、そのためにここに来ているのだというのがあるわけです。それはしっかりやってもらわないといけない。しっかりやることによって科学研究費もしっかり取ってもらって、それがこの研究所の運営にもフィードバックしていくといういい正のスパイラルを続けてもらいたいというのがありません。

もう一つは、これは武田さんも少し言われたのだけれども、大学共同利用機関法人という大きな枠があって、これはある意味で非常に脆弱な構造なのです。それで、6年ごとに中期目標・中期計画を出しているのだけれど、それも毎年出すたびに、こういう構造がいいのかどうか、もっと大きく入れ替えたりする必要はないか、極端なことを言えば理研が今度は成果目標達成型の法人になると言われていますが、両方とも文部科学省に入っているわけだから、そういうものと一緒にやったらどうかといった議論は常に付いて回っています。ですから、私たちとしてはこの大学共同利用機関の「大学共同利用」というところが大事であって、それに対しては多少痛みというとおかしいけれど、われわれもいろいろなリソースも使いながらそれをやっていますよということをアピールしないと組織としては持たないところがあると思います。

ただ、逆に言うと、研究とサービスの二つは全く違う方向ではなくて、一つのものとすることがわれわれの理想です。いい仕事をすればそれに対して周りからリスペクトもされるし共同研究もできるでしょうということで、ある程度成功していると思っているのですが。ですから、研究所の活動を多目的に合わせるような格好になるべく持っていきたいと思うわけです。そういうような運営をできるだけ心掛けてきました。

例えば先ほどのいろいろな研究会やシンポジウムにしても、単に会を開催するだけではなくて、新しく来て教授になった先生が自分のこれから展開していこうとする分野を考えたときに、その分野にちょうど合うような人たち、しかも新しい分野を作っていく意欲がある人たちを集めてシンポジウムを開くということを目指してほしいと思っています。そうすると、研究所での研究にもつながるし、大学共同利用という格好にもつながるわけだ

から、その両方の目的にかなう格好のアクティビティーであれば研究所としてサポートしますという形を取ってきていますし、これからも多分そういう格好になっていくと思います。

(西村) 基生研は資料3のP.12に書かれていますように、生物機能解析センターとモデル生物研究センターというのを新たに組織化して、そのためにそこに特任の准教授を雇用して共同利用研究を推進しています。生物機能解析センターのセンター長であります小林さんから今の点についてお願いします。

(小林) では、武田先生のご質問に少しお答えしたいと思います。一つは、このような先端機器といわれる次世代シーケンサーなどをどうやって維持するのか。実際には、アップグレードを毎年2〜3回しています。主にその原資となるのは運営費交付金、もしくはその中では概算要求して取ってきたプロジェクト経費を使っております。さらに、将来にわたっては概算要求等の設備要求でそういう機器を更新していこうと思っています。

それと、理研などがいろいろなサービスをしております。あと、受託でも企業にDNA断片を渡す、もしくはライブラリーを渡してシーケンスしてもらい、もしくはライブラリーから造ってくれて全部シーケンスしてもらいというサービスもあります。実際には、海外に出すとそちらの方が安い場合もあります。けども、それとわれわれのこのセンターの分析室が一線画するのは、膨大なデータをストレージし、計算機を用いた生物学的な解析を全面的にバックアップすることによって、論文をある程度作るところまでサポートするところです。

将来的にわたって考えますと、いつかは、企業等に受託する方が安くなる時代が多分来ると思います。しかし、その情報をいかに解析するか、生物学的な意義を踏まえた上でどう解析したらいいのかというのがより重要になってきますので、そういうときこそわれわれのセンターが提供するサービスの質という意義が出てくるのかなと思います。

(武田) 私もそう感じて利用させていただいているのです。重信さん、それから亀井さん、両方とも実は最終的には共同研究になっているという理想形なのです。逆にそうやって見ると、彼らはそういう面と業務の面ですごく大変だというのは感じていて、どんどん彼らに対してもサポートしてあげたいな、あげてもらえばいいなというのは個人的な感想です。

(小林) 実際のエフォートとすると、50%がこの共同利用の業務、あとの50%がご自身の研究ということで、もちろんお二方ともご自身の研究というのをやっておられます。ただ、時間的にそうなっているのかいろいろ難しい点はありますので、研究所の方から例えばNIBB リサーチフェローを付けて研究の面をサポートするとか、あとは業務の方をサポートする技術支援員等を付けて業務の方の重みを減らすとかそのような配慮を所としては行っております。

(西村) 加えまして、大型計画に関連して山森さんから説明をお願いします。

(山森) 資料3のP.27を見ていただきたいのですが、今小林先生の方から説明がありましたゲノム解析と光学解析というのは、実は岡田所長になってからある種改組して一から立ち上げて、基本的には自助努力でやっています。最近概算要求が少し認められましたが、もともとの出発点は基生研として自助努力であります。ただ、そうは言ってもこれはいつまでも自助努力というわけにはいきませんし、われわれとしては重信さんや亀井さんが50%、50%の中でキャリアパスを切り開いて新しいところに転出していくというのは当然想定しておりますので、次に何をするかということは当然問題になってきます。

それと、基生研のミッションというのはなかなか難しく、先ほど島崎先生が言われたこととも関係するのですが、研究だけをやっていたら基生研というのは存在意義があるのかというと、皆さん大学の先生方にとっては多分ないと思います。やはり基生研として生物学コミュニティに何らかの貢献をしないといけないと思うのです。そして多分それ以外には存在意義はないと思う。だから、非常に高いレベルの研究をやりながら全国の生物学コミュニティに入って共同で新しいものを作っていきたいと思っています。

P.27に書いてあるのはそのための一つの提案でありまして、岡田所長が学術会議で大型の施設計画の一つとして提案したものであり、評価としてはb a、つまり内容的にはすごくいいのだけれども連携が足りない、全国の大学なり、あるいは研究者との話し合いがもう少し必要だという評価を受けております。ですので、基生研なり遺伝研を含めて、大学の主だった中核機関と協力しながら、どういう機器が本当に必要であって、そういうセンターなり解析装置を整備し、更にはお互いが必要としている技術をどういうふうにより発展させていけるのかという議論がどうしても必要だと思うのです。これを来年度もう一度見直しをやりますので、岡田所長が中心になって各大学にお諮りすると思います。

先ほど言いましたように、バイオバックアップのシステムというのはあくまでリソース

に関する部分に過ぎないのですが、それを一つの土台にして、できれば解析センターを含めて全国的な研究者がお互いに必要なネットワークができればいいなと思っていますので、その辺もぜひいろいろな意見を頂ければありがたいと思っております。

(西村) 概算要求に絡んでこれは最後の項目で出てまいりますので、またそのところで議論していただきたいと思います。基生研にとっては共同利用とそれぞれの研究室の研究というのが両輪のような形になっており、大学共同利用機関という立場というものがある以上、いろいろなせめぎ合いも避けがたい部分もありますので、そこをうまくいろいろ工夫をしながら進めていくということが基本になっております。またいろいろご意見を頂きたいと思います。ほかに。

(島崎) そのことに関してですが、このライトシート型顕微鏡を使って「これでないと観察できない」という現象をつかまえて、まず第1番目に基生研から論文を出してもらいたいと思います。

それから、例えばこの次世代DNAシーケンサーシステムを使ったときに、長谷部さんはイヌカタヒバのゲノム解読をサイエンスに出されて、大きな貢献をされていると思います。こういうのが多分役に立つのだと思うのですが、裸子植物はまだ分かっていないですね。何かそういう材料を使って基生研の大きな仕事として核になるように出していただくところのシーケンサーそのものの宣伝にもなるとと思います。どちらの場合も装置を開発して、まず基生研でいい仕事をされたらいいのではないかと思います。

(西村) DSLMに関して私が聞いておりますことは、アメーバが動くときに仮足という足をぎゅっと出す、そのときの膜がどこから出てくるか、それを非常に高速にいろいろな蛍光ラベルを膜に入れて、どこからどういう形で出てくるか調べる。それと、仮足が出るときに、アメーバの場合にゲル・ゾルシフトというのがあって、そこにアクチンがかかっているのですが、それが仮足の出てくる原因になっている。だけれども、このような形で非常に高速の解析がされている例はないのだそうです。ですから、そのところに切り込みたいというのがこのプロジェクトをやっている方々の方の話でした。それからもう一つは、長谷部さんの方に。

(長谷部) de novo のシーケンスは、基生研にあるシーケンサーだけでは難しいのです

が、それ以外の次世代シーケンサーの利用として、シロイヌナズナの突然変異の原因遺伝子を特定することなどが可能になっています。あとはセンチュウについてもそのような方向で原因遺伝子の特定を進めていく研究を、熊本大学の澤先生が中心になって行っている重点共同利用研究を通して、重信先生が行っていきまして、そういう意味で基生研発の非常にコストパフォーマンスの高い原因遺伝子の検証法というのを彼らは開発しています。

(西村) ほかはよろしいでしょうか。それでは次に若手研究者の育成に関する活動について、長谷部さん、説明をお願いします。

4. 若手研究者の育成に関する活動について

(長谷部) 資料3のP.25をご覧ください。基礎生物学研究所は、総合研究大学院大学の生命科学研究科基礎生物学専攻という専攻を持っておりまして、総研大というのは全国にあります国立の共同利用機関が合同して作っている大学院大学です。生命科学研究科には、遺伝学研究所の遺伝学専攻、生理学研究所の生理科学専攻、それと基礎生物学専攻の三つの専攻があります。5年一貫制と博士後期課程からの編入学が可能な二本建てのシステムです。5年一貫制は、現在22名で、博士後期課程に編入してきた者が12名いるという状態です。それから、委員の方のご意見に幾つかあったのですが、定員が少ないのではないかという感じを持たれるかもしれませんが、基本的にはあまり定員に縛られずに選考を行っております。ただ、どちらかという志望者があまり多くない、従って大学院生が多くないという実情です。これは、この後もお話ししますが、かなり努力はしているのですが、もう10年来全然増えないので手詰まりだという状況なので、ぜひ皆さまから名案がございましたら、教えていただけるとありがたいと思います。

実際の教育内容としましては、研究環境ですとか教員数が多いということをうたっております。あとはRA制度(リサーチアシスタント制度)で大体授業料相当分の年間70万円の経済的支援を行っております。昨年度の評価で、これをもう少し前面に出して宣伝したらどうかというご指摘がありましたので、これは現在ホームページでも書き込んであります。

その他の特徴としまして、実践的な英語教育で、これは総研大の全学共同事業の支援を受けまして、ネイティブスピーカーの先生を1人この岡崎で雇用しまして、学生のプレゼンテーションですとか日常的な会話についての教育を行っております。それと国際コンファ

レンスですとか授業科目などにつきましては、随時開講してやっています。それと生命科学研究所の3専攻と、葉山にある先導科学研究科にも生物系の専攻がありますので、合わせて4専攻合同で毎年1回学生・教員が集まってリトリートを行っております。また、今年からは名大のリーディング大学院に参画することになりまして、今後名大との交流というのがより盛んになっていくのではないかと考えております。

それから、EMBL とは研究所としての交流を行っておりますが、学生についても EMBL に大学院生を派遣して向こうで合同のシンポジウムを行うとか、あちらの学生を呼ぶなどの交流を行っています。P. 25 の下にあります特別共同利用研究員は、いわゆる受託学生です。受託学生については、大体新しい新任の先生がいらっしゃったときに増える傾向があるのですが、現在は6名おりまして、これらの学生についても総研大の学生と同じようにRA 経費を支援しております。

P. 26 にありますように、大学院生の数を増やすための方策としましては、幾つかのことを行っております。一番上が大学院説明会・オープンキャンパスです。これは現在オープンキャンパスを4月の初めに1回、それから大学院説明会を東京で行っておりますが、2回開いております。説明会については、過去10年ぐらいいろいろな場所で開催したのですが、結局東京でやるのが一番効率的だということで現在そのような形に落ち着いております。オープンキャンパスについては、大体20~30人くらいが岡崎に集まってきたか聞いています。体験入学とインターンシップですが、体験入学は総研大を受験したいという学生、あるいはまだそこまで意志は決まっていなくても基生研に興味があるという学生に基生研の研究室に滞在してもらってこちらの様子を知ってもらおうという企画です。これは旅費・滞在費を負担しています。

NIBB インターンシップは、国外の学生に対して基生研に滞在して、これも受験する、あるいは基生研を知っていただくということで企画しております。昨年度は、体験入学50名、NIBB インターンシップ9名が参加しております。国外につきましては、過去5年間国費留学生の特別枠が専攻に1名ずつありまして、研究科全体で3名の留学生が入学しておりました。しかし、特別枠が昨年度で終了してしまいまして、今年度からは留学生を採る枠が現在ございません。というので、今年度からは研究所で留学生に対して私費留学生の支援という形で年間200万円程度の支援をしようということで、一応2名そのような枠を作ろうということを前回の専攻科会議で決めております。ただ、日本人の学生については先ほどのRA しかサポートがなくて、外国人に対してより厚いサポートになってしまいま

すので、外国人の受験者の中でもより優秀な学生のみに支援するという形にしようと、現在制度設計しているところです。

3 番目が大学生のための夏の実習ですが、これについては先ほど所長の方からお話がありましたように、大学の1～2年生ぐらいの学生にまず基礎生物學研究所を知ってもらおうということでこれを開いておりまして、昨年度は非常に盛況で、40 名近くの学生が参加しております。以上です。

(西村) 今説明いただきましたのが若手研究者の育成に関する活動ですが、資料1のP.10にも記述がありまして、今年度に関しては複数指導教員制によって教育するというのを総研大の学生に対しては取り組んでおりまして、2年次、4年次の学生によってポスター発表会を行い、担当教員に加えて全教員による指導を行うということです。それから他大学との連携ということでは、名古屋工業大学と岡崎3研究所の研究者による合同講演会を双方で4回開いて、そのうち基生研が参加したのは2回ですが、それで連携と協力の推進に関する基本協定書を締結し、これから連携を始めていくということになっています。

それから留学生に関して研究所の方から2名をサポートするということを最近考えて、今後進めていくということになります。若手研究者の育成ということに関して、ご意見をいただきたいと思います。

(島本) 研究所の方針として、ある程度研究をする人の数を確保してやっていこうという方向を考えておられるのか、あくまで研究所で、先ほどのリソースのこともあります、教育というのは少しだけ力を割いてやると考えているのか、どちらかだと思うのです。それで、今はすごく学生数が少ないのでちょっと中途半端な感じがします。学生からすれば、院生は少ないし、システムとしてサポート体制とかも不十分に感じるところがあるかもしれない。今多くの大学は学生のサポートにかなり力を入れています。その辺の考え方はどうなっているのでしょうか。

(岡田) その点は所内でも随分人によって違うのです。もともとは総研大ができたときにも、基生研として入らなくてもいい、つまり研究としてやるのだから教育はもうそんなにやらなくてもいいといった、ある種非常に極端な意見の先生もおられたのです。けれども、その後教育も大事だとか教育経験もキャリアアップのために必要だということもあるので、やはり教育というのは非常に重要だというふうにどんどん変わってきました。一方、

総研大は後継者となるような研究者を育てることを目指しているのです、そんなにたくさんの人はなくてもいいのではないかと。ちょっとやせ我慢の気もあるのだけれど、そういうところもあります。

だから、今後学生をどんどん増やしていくという意見が多いとは思えないし、現実的にも非常に難しいだろう。外国からもっと学生を集めるということは魅力的な案だと思いますが、その辺も含めてこれから考えていくことになるでしょう。

(森) 今、どこも学生を集めるのはなかなか大変で、私たちは理学部生物物理学系で、基幹講座と外部の協力講座からなっています。われわれは基幹講座で講義をやるので学生は来るのですが、そこから少し離れた宇治キャンパスの研究所とは差が出てきます。それはどうするかというのは結構議論なのですが、多分基生研などはすごい研究をよくやられていて、学生に頼らずに研究をできるような体制を十分整えられているので、学生が来ないと研究が進まないという風にはしていないと思うのです。

そういう意味で、資料3のP.25の学生募集のポリシー的なものを見ると、白抜きの下のところで「充実した研究環境」、それから「教員数に対して少人数の学生数」、「R A制度により年間70万円の経済的支援」とあって、これらはまさに基生研が持っている特徴だと思うのですが、これが学生にとってすごくマイナスに作用しているのではないかと思うのです。というのは、何かこれだと教員からすごく厳しいチェックを受ける、給料をもらうからがつつ働く働き手として期待しているというようなマイナスイメージを受けます。最近の学生はチェック

されるとかそういうのは苦手で、できる・できないという本人の能力とは別個に自分で好きなことをやりたいと思うような学生の方が多いと思います。だからあまり期待していないのだから、自分で



のびのびと自由にできますよ的な方が学生にアピールするのではないかと私は思うのです。

去年卒研生がゼロになった後に私が反省したのは、生物学セミナーがありますが、あのときにちょっとうちの論文を読ませすぎて、何か私の書いたのを読ませるように強制しているみたいなのを嫌ったりするのです。そんなことをちらっと言われたものですから今年はやめて、よその論文を主に取り上げて、うちのは一つしか読ませなかったりするとそのまま卒研に残ったりする。結構自分の意志に基づいて自由にやりたい学生が多いので、そのためにいい環境を提供しますよ、自分が思いっきり伸びていきますよ、そのためにサポートはたくさんあるのだけれどやることは自分でやっていけますよ、というふうにした方が興味を持つ学生が多いような最近の風潮です。この最初の3行が労働力を求めているというふうに取りられかねないという気がいたしました。

(西村) もっと自由度を訴えるという方がいいのではないかとのことですね。

(長谷部) 森先生のいうアプローチの仕方必要だと思います。

(森) いろんなパターンがあって、割と自由度があって放任でもやれるシステムがあるみたいなアピールをしてはどうでしょうか。アドバイザーとか指導教員というのがいるのでしょけれども、それが緩いところもあってもいいし、意欲のある人は自由にやっていけるようなことも言ってもいいかもしれません。それは多分皆さんの許容できる範囲次第でしょうから、学生によってフレキシブルに対応できますというような研究室があってもいいかもしれません。

(岡田) ホームページの教員一覧のところに、自分は放任から厳密な指導までの段階の何番目かという自己評価を付けておけばいいかもしれないですね。でも、森先生が言われたのは、実は僕らは全然考えていなくて、全く虚を突かれたという感じもあるのです。考えてみます。ありがとうございました。

(西村) 総研大が最初に設立されたときには、博士課程だけの大学院だったわけです。その段階で基生研の中では本当にこの大学院教育にかかわっていいかどうかという議論がありました。ところが、その後5年一貫制を併設するかというときにまたかなり議論があったのですが、そのときにはもう学生を採るというのは皆さん同意で、もっと長期間、大

学院期間の最初のうちから教育していった方がいいということで5年一貫制に突入したという状況です。

ですから、方向としてはもうそういう意味では、教育をしながら研究を進めていくということになっている。これは研究所の中での人的な流動性とかそういうことも含めて、学生がいた方がいいという判断はほぼ全員がもっているということだと思います。

(島本) 先ほどの長谷部さんの説明で、頑張っているけれどあまり来ないな、残念だなという印象を少し受けたのですが、では学生数をもっと増やすと言い出したらどういうことになるか。僕たちは学部がないので相当の時間と労力のとんでもない量を費やしているのです。どれだけの時間と労力の量当たり1人いい学生が来るかと考えると、企業もそういう話をよくするらしいのですが、非常に膨大な労力を使っているのです。

大学院というのはそれが使命なので、それなしに生きていけないのでとことんやりますが、少し差別化して、ここでしかやっていないやり方みたいなことを少し出してはどうか。森さんはあのように言っていましたが、少数で「親切に」みたいな言い方を入れておけばいいんじゃないか。ここの「少ない」という個性を出して、丁寧な指導や、神経から植物から細胞生物、遺伝学まで非常にバラエティがあるという魅力を訴えて、その結果そう多くの学生が来なくてもいいんじゃないか。現状あるいはもう少し多いぐらいで良いのではないかと思います。これをやり出すと、とことんになってしまって、本当に僕たちもやるところまでやっているのです。その結果、僕たちのところでは、例えば3月に学部学生を対象にインターンシップをやるというと、100人以上来るのです。だからやればうまくい

くけれど、それを教授が主にやっているのです。若い先生は研究もあってやらせられないということで、教授がとんでもなくやっているのです。それを考えると、僕は労力の無駄という気がします。



ある程度ユニークなところをやってユニークさを強調して労力をかけずに、来る学生をしっかり指導していけば、ある程度の数にとどめておいた方がいいのではないかという気はちょっとします。

(山森) 全くそのとおりだと思います。学生がゼロだと、研究室も成り立たないし、学問的な意味では多分研究所も成り立たないと思うのです。なので、最低必要な数は要と思います。それはどういう数かというのは研究室の状況によっても違うと思うけれど、2人か5人か分かりませんが、最低ある研究室に何人かは要と思います。だけど、一方でそんなにたくさんは必要ないと思います。だから、今島本先生が言われたのは全くそのとおりだと思います。だから、非常に少ないけれども、その研究室の家風、やり方、流儀に合った、研究者を目指すという学生をどうやって採るかということが、必ずしも日本に限らずに、私のところはインドから来ていますがなかなかいいので、そういう非常に少数だけれどもラボにとって人材育成ができるということも重要なので、学生を採るような方策というのを何とか考えていかないと、生き残っていけないとは思っています。

(島崎) その5年一貫制というのは、必ずドクターコースまで行かなくてはいけないということなのですか。

(西村) 基本的には、正式にはそうです。ただ、実際に2年で辞められる人は後で修士号を出すという形にしています。

(島崎) 僕らと同じなのですが、必ず学生はそれを心配するのですよね。そこをはっきりしておかないと、来る人が少なくなるような感じがします。

(西村) そうですね。ありがとうございます。あとは何か。

(長谷部) 島本先生がおっしゃった総研大としての特徴なのですが、一応今年のキャッチフレーズとしては「日本最大の生命科学研究科」というので、4専攻ありますので人数は非常に多いのです。それとともに広く研究・学習ができるということで、全学で統合プログラムを作るというのを、今、西村先生・小林先生を中心にされていまして、生命系と物理科学系を合わせたようなプログラムを遠隔講義システムも加えまして受講できるよう

な形にしています。

あとは脳科学についても専攻を超えた形で山森先生や野田先生が加わられていて、いろいろな専攻間でそういう流動的なプログラムをするということで、一つの方向が見いだせないかなというような。これはコストパフォーマンス的には非常にいい感じで進んでいるのではないかなと思います。

(森)　すごくいろいろなモデル生物がいるというのはほかにはない絶対的な基生研の特徴で、東京医科歯科大の水島昇君なんかは、基生研に行っているいろいろなモデル生物を見て、あれで非常にいい影響を受けたと言っていますので、いろいろなモデル生物を自分で手がけなくても、どこでどんなことをしてどうやって飼育するのかぐらいは分かるというのはすごい特徴だと思います。

(西村)　その辺りを今概算要求でも要求しておりますので、また次のセッションでご議論をいただきたいと思います。学生に関してはこのような形でよろしいですか。

(野田)　評価アンケート等のところで、山本先生でしたか、書いておられたのですが、「基生研は大学院生よりも大学院を出た後の層の育成に特化して、独立研究者となるための新しいポジションを創設するなどの思い切った方向性は打ち出せないだろうか」と。これはもう少し詳しく、何か具体的なアイデアと申しますか、ありましたらおうかがいしたいのですが。

(山本)　現在日本全体で大学院生の数が少し多すぎるというのは事実だと思うのです。しかもその上の層が定職にありつけないという状況ために、負のフィードバックがかかってきて、目先の利く学生はみんな抜けていっ



て、どこにも行きようがないから大学院に残っているという感じの人がどんどん増えているというのが、残念ながら一つの現状だと思うのです。ですから、むしろ日本としては今、大学院を出た後ある程度の独立性を持って、本当にP Iになるためのトレーニングができるようなポジションみたいなものを作ってもいいのではないかなと思ったわけです。そうしたときに、基生研なんかが手を挙げて、まずそういうものを作ってしまうというようなアイデアを出せば、計画として通るのかもしれないと思ったのです。

基生研の現状として大学院生を集めるのにかなり苦労されているし、昔から言われているように、学部で囲い込んでから大学院へ持っていくという方が絶対効率的なので、学部がない基生研がどう太刀打ちするかというのは非常に難しい問題になってくると思うのです。そのような分析から、思い切ったことを打ち出してみたらどうかなというのを一つのアイデアとして出してみました。

(岡田) 先ほどお話ししたNIBB リサーチフェローというのは、そういう意味では大学院を出た後の層には当たるわけです。しかしながら、NIBB リサーチフェローというのは既にP I がちゃんという中に組み込むタイプなので、今山本さんがおっしゃったのはむしろ独立したポジションとしてということですか。

(山本) そのあたりはなかなか難しくて、大学院を出てすぐに独立して何かをやれるというわけでもないのですが、比較的にもう少し独立性の高いものにしてはどうかと思います。具体的なアイデア次第だと思うのですが、これまでにないようなものを何か作ってみることを考えるのが一つの行き方かなと思ったということです。

(岡田) 自然科学研究機構の方でもサバティカルの制度をしっかりと導入しようと、その予算化も含めて考えようとしています。今言っているのでは遅いのですが、制度を整備してポジションを増やしていくことになると思います。ただ、若手の人が完全に独立した研究ポジションでうまくやれるかどうかというところに関して、隣の分子研の話を例にとりますと、分子研では本当に独立した若手の人たち、20代の人を独立の准教授として採るということを始めてたのです。そうすると、非常にたくさんの応募があつて、2人採られたのですが、いずれも理論の人なのです。実験系の人の場合はなかなか難しくて、いきなり若い人を連れてきて独立して数年間やれといっても、実験するためには人も要るし、機器も要るので簡単には採れないというのが分子研の結論だと聞いています。そういう意味で

は、基生研はほとんど 100%実験系ですから難しいように思います。

(山本) 東大の化学から割合若い女性が実験系の准教授で分子研に移ったような気がするのだけれど、それは違うのですか。

(岡田) それはもっと前です。この半年ぐらいの募集では、極めてたくさん応募があったのも事実なので、おっしゃることは大事だと思いますし、新しい制度ができてそれが全体の活性化につながるということがあれば非常にいいと思います。

(野田) ポスドククラスのそういう育成機関と言いますか、そういうものを作る必要があるという、あるいは若い人からのニーズやそういうアイデアを出したときに文科省が認める可能性というのはどういうふうに思われますか。

(山本) そこまで深く考えているわけではないのですが、頭の中での思考実験的にでも少し考え始めていかないと、ポストクの就職難と大学院の質の低下の問題に対して本当にどこにも抜け道がないというか、解決の方法が見いだせないような全体の停滞状況があると感じているので、何か具体的に打ち出していかないと、本当に今の若い人たちを救えないのではないかという気がしているのです。

(山森) 全くそのとおりで、先ほど武田先生が言われたこととも関係しているのですが、やはりある種の役割分担がどうしても必要だと私は思っています。要するに基礎生物学研究所の持つメリット、それから予算もありますが、やはり大学の持つ圧倒的な学生の教育なり育成ということもあります。ただ、今山本先生が言われたように、学生が学位を取った後にどこでポジションを見つけて、そのポジションがどのようにターンオーバーして、場合によっては若い研究者を含めてどういうふうに全体的に回っていくのか。これは単に基生研だけの努力では解決のつかない面もありますので、やはり何かいろいろな意見を得ながら必要な措置ができればいいなと思うのです。野田さんも、山本先生の意見に関連して何か考えられないかなということで聞かれたと思うのですが、何かそういうことが必要かなと思っています。

(武田) 問題解決策ではなくて感想という感じなのですが、例えば学位を取った若いポ

スドクがすぐ独立するというのは実験系では無理のような気がするのです。昔のことを思うと、僕は若いときに助手に採用されて、ボスは忙しくて全然顧みてくれなくて、自由にできた。だから、そういうアンブレラがいろいろなところにありました。今は、逆に言うとポスト的には早く昇進させようという感じでP Iになるのが早かったり、しかも研究室が非常に小さい単位になってしまっている。だから、若い人が入り込むと1対1の対応になってしまっている。だから、基生研の問題だけではなくて、若い人には、全体として昔のような少し大きめの研究室が本当は要るのではないのでしょうか。そこで、そのラボの出身の人が一時でも助教になるということは悪くないと思うのです、その後そこから出て行けば。またそういう若い人のポストを増やすという努力はいろいろなところでしなければいけなくて、しかも今はそれが任期制というものすごく若者にとっては厳しくなっているのです。だから、昔の方が全部よかったというわけではないけれど、ボスがいてアンブレラの中で自由にできるというような環境で僕や多くの人は育ってきたかなと思うんですが、それが今どこにもなくなってしまった。

だから基生研がどうというわけではないのですが、単純に独立ポストを増やせばいいかという、それは恐らくポストには就いたけどその後続がなくてつぶれていくことが多いだろう。だけど、一時業績が出なくてもサポートするような、または設備やお金などは少しは心配しなくていいような環境が何かできればいいなというのは、常に思っています。

(西村) どうもありがとうございます。基生研でも、テニュアトラックなどについていろいろ議論していますが、ここでおっしゃられたような大学院を出たレベルのところはどうすればいいかというのについてはまだ具体的な案はできていませんので、今後、またそれについて考えながら進めていくということになるかと思います。

それでは、次に移らせていただきたいと思います。4番目の「新領域の開拓に関する活動」ということと、実質的に今将来計画として平成25年度概算要求を準備しているので、その点についていろいろなご意見を伺いたいと思います。まず説明をお願いいたします。

5. 新領域の開拓、将来計画（平成25年度概算要求）について

(岡田) 新領域の開拓というのは、基生研としては非常に大事なところですよ。立派ない論文を出すということも研究者としてはもちろん大事なのですが、それと匹敵する、あるいはそれよりもさらに新たな分野を作っていくという形で自分の研究者としての努力を

していくのが基生研としては大事だとずっと考えてきて、そのように合意されています。

そういう意味で資料1のP.8を見ていただきますと、新領域の開拓について実際に昨年度どういうことをやったかというまとめになっております。一つは環境適応戦略研究の推進という形で昨年度からお金がついたプロジェクトがあって、これは、生物の環境応答機構をゲノム科学を基盤として解明していくのだという、このこと自体は特に新味はないのですが、この問題について最先端の研究を所内と所外の研究者による共同研究の形でやっていこうとしています。所内で公募して、4件の研究に対して1件1000万円ずつ少なくとも2年間続けるという形の研究を進めています。

それから、P.8の下にありますのは、バイオイメーjingに関する新たな分野の開発を考えるということで、研究会を開いたり新しい機器の開発などをやっています。これは、特任准教授の亀井さんや、野中准教授が中心になってやっているものです。

バイオイメーjingは、今多くの大学などでも様々な形で展開しているので、基生研のバイオイメーjingをこれからどのように進めていくかという点について、先ほど島本さんからもそういう質問もあったのですが、ちょうど一種の見直しの時期に来ていると思っています。自然科学研究機構にも「新分野創成センター」というバーチャルな研究センターができていて、その中にイメーjingサイエンス分野というのがあるのです。そちらは少し目的が違いますが、生物学やほかの自然科学の研究の中でのイメーjingサイエンスの将来像を考えているのですが、先月、自然科学研究機構の研究所から数名がアメリカの5、6カ所のイメーjing研究施設を巡って視察してきました。今日は残念ながら欠席ですが、基生研の上野さんがこの視察団の代表だったので、視察報告書も参考にして基生研のイメーjingの在り方を考えていこうとしています。イメーjingというのは皆さんもお使いになっているので、この点についてもご意見を頂ければと思います。

それからP.9にある生物学国際高等コンファレンス、OBC (Okazaki Biology Conference) というのですが、これは国際会議ですが、できたときから基生研としては非常に思い入れがあって、新しい基礎生物学の研究分野を作るためのコンファレンスを主催しようということずっと来ています。これまでのコンファレンスのタイトルなどについては、資料3のP.21の下表に第1から第8回まで載っています。タイトルを見ていただくと、新分野の意味合いというのが大体イメージしていただけたと思いますが、こういう形のものをずっとやってきていました。第8回OBCに関してはあとで長谷部さんから説明や感想を述べていただきたいと思います、そういう形のものを新分野の解析と創成にかかわる活動と

して続けています。資料3のP.24には、OBCの実際の写真等々があります。

新分野の創成に関連しますが、基生研の将来計画については、平成25年度の概算要求という形で動いているところなので、それについても続けて説明して、ご意見を承りたいと思います。

資料3のP.28にあるポンチ絵が、今後少なくとも2～3年は基生研としてこういうことを中心に基礎生物学の研究拠点を立ち上げて確立していきたいと思っているものです。

基礎生物学の分野には細胞学、遺伝学、発生学等々いろいろなものがあって研究の進め方はそれぞれ異なっているし、歴史も異なっているわけですが、基礎生物学の全体を通して見たときの基盤として大事なものが、私は三つあると思うのです。近代の新しい分野、分子生物学を考えると、モデル生物を確立してそれを使って研究を進めていくということになっております。ですから、系統のしっかりした、遺伝的にも非常にバックグラウンドのしっかりしたモデル生物を使うというのが一つのポイントだと思うわけです。もう一つは、生物を精密にコントロールした条件下で育てること。きちんと条件を整えた育成設備なり生育設備あるいは培養設備の中でやるということが大事です。3番目は、そういうところで育った生き物あるいは細胞でもよろしいわけですが、最先端の機器を使って詳細に、かつ網羅的な解析をしていくための機器の整備が必要である。その三つが基礎生物学の基盤であると思うのです。

基生研としてそういう基盤の整備を考えたときに、モデル生物が非常に重要であり、それを精密に環境制御した育成設備で育成して、研究を進めようというのが、P.28の右奥の緑色の柱になっております。このプロジェクトは昨年度から概算要求で認められており、今後数年間の大きな共同研究・共同利用枠の柱の一つとして、これからも続けていきたいと思っている部分です。

黄色の柱は新規モデル生物の開発ということですが、今既にモデル生物として確立しているものは種類としてはごく限られている。新たな研究分野を考えていくときにはそれに合ったモデル生物を開発して、それを確立していくことが必要なわけです。そういった新たなモデル生物は個々の研究者がそれぞれ努力してやってきておられるわけですが、基生研ではその努力をもう少しきちんとサポートするための拠点としての活動を今後やっていきたいということで、これは新規の概算要求項目として出そうとしています。昨年も出したのですが、残念ながら通りませんでした。

その下にあります「基盤的設備整備」は設備や機器の整備プロジェクトで、これはさま

ざまな物理的な環境要因を長期にわたってコントロールできる生物生育設備と最先端の解析設備、さまざまなシーケンサーであるとかマスであるといったもの、あるいは新たに開発する機器も含めた形で一体化した設備のセンターが必要であろうということで、要求しているものです。

左側の方に赤い柱として示されているバイオバックアッププロジェクトとその下のバックアップ設備は少し性格が違ってきます。生物資源をバックアップしておく必要性については昨年の大震災等でもいろいろ問題になったところで、先ほど少し話が出ましたが、バックアップのための設備と備品については昨年の補正予算で、運営経費については今年からの概算要求による経費でこのプロジェクトを進めようとしております。

次の P. 29 から P. 32 はそれぞれの概算要求の説明の書類です。P. 29 は、「モデル生物を用いた環境適応戦略の解明を目指す次世代ゲノム研究」という緑色の柱の部分です。実際の活動の内容としては先ほど紹介した四つの所内公募による研究を進める。それ以外には研究コーディネーターを配置するとか、後でまた少し話が出るとは思いますが、客員部門をきっちり置いてその部門の手当てをこの部分から出すといったことを考えているものです。

次の P. 30 は、バイオバックアッププロジェクトの概算要求であります。七つの大学にサテライト拠点をお願いしていますが、一緒にしっかりとやっていきたい。ただ、どのくらい希望者がおられるか、今のところは 140 万バイアルを二十数基の大型の液体窒素タンクに入れるというのが計画ですが、実際どれだけの数のバックアップ希望が出てくるかわかりません。このプロジェクトについてはこれまでメダカのバイオリソースの担当をしていた成瀬准教授に、彼はそちらも兼任なのですが、やってもらうことになりました。

P. 31 は、先ほどの黄色の柱に描いていた部分で、新規モデル生物を開発していくということです。何をもってモデル生物というかという定義ははっきりしておりませんが、一つはゲノム解析がきちんとできる、あるいはそれを進めていくということだと思います。もう一つは、遺伝的に厳密な株を打ち立てて、それを育てていく。三つ目は、遺伝子導入が効率よくできるということだと思うのですが、そういった技術開発とともに、具体的に基礎生物学のこの分野に対してこの生物種が、あるいはこの生物のこういう系統が大事だということをきっちり押さえていくことが重要です。これは、研究所の中の人だけでは多分不十分で、研究所外の大学の先生方の中でそういう面白いものを持っておられる、あるいはそういうことの将来性をちゃんと指摘できる方と一緒に組んでやっていくことになる

と思います。

最後の P. 32 は基盤設備についての説明で、これは字ばかりで分かりにくいところがあるのですが、黄緑色のところに書いてあるような形で、精密な環境下で飼育されたさまざまな生き物の環境応答をモニタリングしながら、そういうものが最先端の機器によって解析できるように持っていくというものです。精密な生育装置として光や温度のコントロールができるものはさまざまあるのですが、例えば年周期に合わせた長期の制御をするものはなかなかできないし、さまざまな物理的な要因を四つ、五つと組み合わせてその生き物の本来いる生態条件に合わせたような条件を厳密にリピートしながら実験できるというような設備はないのです。そういう設備は非常に大きなお金がかかると思うのですが、そういった設備や施設を整備しておくことが今後の基礎生物学の展開を考えると大事なのではないかと考えているわけです。

しかし、この間も文科省に行ってそういう説明をしたのに対して、「そういう設備や施設が本当に必要だという声はいろいろな大学からまだ聞いていませんよ」と言われたのですが、本当にそういうものが必要という先生方が多いのか、あるいはそういうものは個別に準備するから要らないと言われるのか判断しかねているところもあるので、今ここでいろいろ議論していただければと思います。あるいは、こういったものではなくてもっと別の仕組みや施設が大学共同利用拠点としては必要なのだということがあれば、それについても対応できるところは将来計画としてはやっていきたいと思いますので、ぜひよろしくお願いします。以上です。

(西村) どうもありがとうございました。新領域の開拓ということと実際の 25 年度の概算要求事項という、内容的にかなり連携してくるということを考えまして、一緒に続けて説明いただきました。まず新領域の開拓に関してご議論いただきたいと思います。

(武田) バイオイメージングについてです。これは、今やバイオロジーの中心的な技術になってきているので、非常に大事だと思います。ここで今亀井さんと野中さんが担当ということで挙がっていますが、究極的には企業と組んだりしてはどうか。例えば DSLM でしたら EMBL で開発しているのですが、本当に開発者とバイオロジストがそばにいないとまずいかなと思う場面がよくありますよね。その辺のイメージングセンターの構想も含めて、それから技術の導入、またはそういう人たちを客員部門で入れたり冠講座を入れるとかそういうような予定やお考えというのはどうでしょうか。

(西村) 小林さんの方からありますか。

(小林) 前からそういう構想はあるのですが、例えばディテクターを作っている浜松ホトニクス、あとは光学系、生物学的にこういうものを見たいというときに機器の改良をしてくれるような日本のメーカーと共同で何か一つのものを作る。もしくは、それぞれのプロジェクトに応じた顕微鏡を作り替えるなり、そういうことができれば共同利用もしくは所内の利用にとって一番いいのではないかと考えています。

(武田) そうですね。製品化された後では遅いということですね。製品化の前段階でかかわって、それがいち早くほかの研究者にも利用可能になるということが理想だと思うのですが。

(小林) そこまでは全くいっていないのですが、一つはニコンのブースというのがあります。もう製品となっているものですが、新しいものを置いてもらって、こういうところを変えてほしいという意見を吸い上げるようなシステムというのを今現在作りつつあります。何年間かそのブースがうまく動いていけば、ニコンなどのメーカーともいい関係が築けるし、あとはお金の問題もありますので、大きな予算が例えば概算要求で付いたときには、ここにしかないようなものを作れるという土壌だけは作っておきたいと思っています。

(武田) それからもう1点、イメージングを突き詰めていくと、恐らく定量生物学や定量化と数理などその辺の分野が必要になってくると思います。そのときに、例えば既に今理研なんかが中心になってキュービック (QBiC: Quantitative Biology Center) などの構想もあるし、それが結構大学まで声を掛けて巻き込もうとしている動きがあります。僕も声を掛けられているのですが、実は本当はこれは基生研の仕事ではないのかなというような気もちょっと思います。なぜ理研がやるのかというような疑問も浮かんだりするのです。そういうときに、例えば実際には世の中で動き始めているこの流れと、この基生研の構想の区別または共同化みたいなことは今はどのようにお考えでしょうか。

(岡田) 今、理研の動きもあるし、それから新学術研究でせっかくネットワークができたのにそれをそのままつぶしてしまうのはもったいないということで、そのネットワーク

を維持するためにそのための組織を作ったり、そういうことに科研費の中からお金を出してもいいのではないかという動きがあります。そういった活動は、実は大学共同利用機関がやることではないのかという議論もあって、これからだんだん動いていくとは思っています。

ただ、イメージングに関してはわれわれのところで対応が遅れていたのは事実だと思います。様々な顕微鏡の開発に関してもしっかしやらないといけないのですが、自然科学研究機構では天文台や核融合研究所などはイメージング技術をもっと大きく使って、宇宙の星雲の姿や各融合炉内のプラズマの様子を大きく示すデモンストレーション用に技術を開発していて、生物学で使えないかということを、先ほど言った新分野創成センターの中で議論してきていたのです。デモンストレーション用に開発された技術を使ってすぐに論文が書けるようなイメージング研究ができるかという点と難しいという面もあるのですが、システムやソフトウェアもあるので、うまく生物学に使うことができれば発展が期待できると思います。

ですから、基生研としては今後の動きを注意深く見守りながら、かつ、どこで手を挙げて踏み込んでいくかということだと思います。

(西村) 基生研としてもバイオイメージングに関して将来構想を作っていくということですね。新領域に関して、ほかにどうでしょうか。

(島本) 概算要求の「環境適応戦略」(資料3 P29)ですが、植物に関しては内外の環境に対する応答というのは、歴史的に言って植物科学全体が昔からそうだとえばそうです。動物の方もいろいろなものがあるのではないかと思いますので、この時代に非常に適したテーマだとは思いますが、最後の期待される成果のところに「理論生物学の手法により明らかにする」というのがありますが、こういった取り組みというのは計画には入ってくるのですか。というのは、私はそこところに非常に興味があって、基礎生物学の全体を考えるといろいろなことがモデリングや数理生物学的なところをしっかりとやっていかないと、膨大なゲノム情報もそうだし、実験科学のデータも非常に多岐にわたってきているので、非常にいい方向だという感触を持っています。その辺はどうでしょうか。植物系だとすると少し顔が思いつくのですが、専門家を雇うということもあるのですか。

(小林) 一つの例としてお答えしますが、ここに理論生物学と書いてあるのは、例えば

環境が変動したときに多くの遺伝子の発現も変動する。それを、1 個の遺伝子をそこからピックアップするのではなくて、全体としてとらえるような手法が必要でしょう。それは僕がやっている発生や全体を見る学問にとっても絶対必要だということで、この語句を書いてあります。具体的には、先ほど言いました生物機能解析センターの分析室の重信さん、あとは私の研究室の助教であります佐藤というのがおりますが、システムバイオロジーをやっている、新しい手法を開発してそれを提供していきたい。統計学をベースにしているので、そういうトレーニングコースもやっている。例えば多くの遺伝子が増えるときに、それを一つのパラメーターで表せない。そのかわり、例えば 500 個の遺伝子が増えるときに 500 次元のベクトルを使って、そのベクトルを比較することで、例えば温度を変えたときにどれくらい変化があるかという全体像をとらえていこうとしています。それによって、例えば温度が何度変わったときにどういう経路でどういう遺伝子の発現が変化するのというのを最終的には構築しようというのがこの時点で頭にあったことです。

ただ、今そのためには何が問題かという、各遺伝子の動きを非常に精緻にモニタリングしなければいけない。ところが、いろいろなところのデータ、例えば基礎生物学研究所や遺伝研、どこかの大学のデータを集めたのでは比較できないというのが数年前から世界的に言われていまして、同時に一箇所で比較のためのデータを取らなければいけない。そういう研究のベースになるのが、一番最後にあるようなクラスターシステムです。だから、ここできちんと生物を飼育して、いろいろな遺伝子発現の比較やプロテオームの比較を同じところでやって、同じように取ったデータを比較するということです。

(島本) 数学はどうですか。コンピューショナルなモデリングとかそういう方向もあるのですか。

(小林) シミュレーションとかモデリングというよりは、例えば温度のファクターや、どこで取ったデータとかバラつきとか幾つかの連立方程式を幾つものデータから解く。そのパラメーターを明らかにするという、流れとしてはそういう方向です。それによってこの遺伝子とこの遺伝子、もしくはこの操作とこの操作がどういう関係にあるのかということを見積もるということになります。概略を言うと、そういうことになります。

(西村) 今の佐藤さんというのは、片桐文章さんのところから来られた方です。

(島本) はい、知っています。そうですね。今度奈良のシンポジウムにも来てもらうことになっています。

(小林) 前は植物をやっていたのですが、今は動物の方。だからあまり動物、植物の区別はなく、数学ベースでできるということなのです。

(岡田) 彼も参加してトレーニングコースを昨年度おこなって、随分たくさん集まっていたきました。

(森) さっきの温度や光の量を変えるというような網羅的解析をすれば、それだけデータがいっぱい蓄積するとは思いますが、そういう条件設定をするときに、過去にこういう変化があったというようなパラメーター設定はしないのですか。過去のこういう時代的时候はこういうことが起こっていたからこういう変化が起こったというような、実際の生物の歴史に当てはめられるようなことを、私なんかはむしろ知りたいなと思います。1℃変わったらこうなりますという例を挙げられましたけれども、われわれにとってはデータがいっぱい出てきて1℃変わったらどうなりましたというのは頭に入りません。過去の生物が進化したり適応の仕方がぐっと変わった時代は実際はこうでしたとか、こうなっていたから適応戦略が変わったのだ、みたいなことがあると、若い高校生なんかでも理解できていいかなと思います。

(小林) 先生が考えておられるほど長期には飼えないかもしれませんが、資料3のP. 32のところにありますように、今までは短期的な影響、例えばハエを数時間1℃上げた環境に入れておいたらどうなるかというような反応を見ていましたが、このアイデアでは長期的に、例えば1年とか2年とか、寿命に相当するぐらい長い期間こういうところで飼って、温度による変化などを見る。そういうことが可能になる飼育設備というのは今までにないのではないかというのが一つの新しいポイントです。

(島本) それは、可能ですか。マウスやさらに大きい動物では結構大変なことにならないですか。

(小林) 今考えているのは、マウスや魚、鳥などが年周期でどういうレスポンスをする

のかというのがわれわれの知りたいところで、完全に再現できるかどうかはやってみないと分からないところではありますが、例えばマウス等の小動物であったら可能ではないかとディスカッションはしております。

（岡田） 多分一番楽な系は水生動物だと思うのです。コントロールしやすいし、そんなに大きなものなくてもいい。だから、そういったものでパイロット的にやっていくというのをまず申請しようとしています。さきほど山森副所長が言っていた日本学術会議の方の提言は、それこそ何十億円というか100億円程度の予算があればもっと大規模な施設ができるだろうし、そういうものがあればもっと皆さん使えるのではないのでしょうかということなのです。そういうものが本当に欲しいかどうかという点についてユーザーなりソサエティからちゃんと聞いてもらわないといけないと言われているので、むしろどういうものが本当に役立つだろうかということは、逆にご意見を伺いたいのです。

（西村） 議論がもう概算要求の方にだいぶ移ってきておりますので、ここからそちらの方を中心に話を伺いたいと思います。まとめて先ほど概算要求の大きな流れというのは資料3のP.28を見ていただいて、今基生研が将来的にどういうふう考えているかということをご説明させていただいたのですが、その中で、先ほど所長が言われたように、日本学術会議の学術の大型施設計画・大規模計画の「次世代ゲノム科学を基盤とした環境適応戦略研究拠点の形成」というものを非常に大きな目標として掲げています。

それで確認ですが、この中の三つの柱がありますうちの一番右にある「モデル生物を用いた環境適応戦略の解明を目指す次世代ゲノム研究」というのは、既に昨年に概算要求の全国共同利用・共同実施分ということで5年間認められておりまして、もう走り出して研究を進めております。



それから、左側にあります平成 23 年度補正予算による設備整備ということで、ピンク色で出ております「大学等における生物遺伝資源のバックアップ設備」は昨年度の補正予算で整備されています。実際に入るのは今年度になりますが、「大学連携バイオバックアッププロジェクト」というのは、運営経費等は同じ概算要求の全国共同利用・共同実施分ということで今年度から 5 年間という形で認められて進んでいます。

あとの二つはここで出てきております真ん中の新たなモデル生物を開発していくという「大学間連携による新規モデル生物の開発拠点形成」というのが 3 本柱の一つになります。が、これと、それのもとになる基盤的な設備整備ということに関しては今年度文科省に 25 年度の概算要求ということで申請するという状況になっています。この概算要求に関してご意見を伺いたいと思っています。大型プロジェクトに関しましては「b a」という評価が出ておりまして、最初の項目というのは連携や実際のコミュニティからの要請がちゃんとうまく連携が取れているかというところが b 評価です。だから、そういうような点に関しても何かいいアイデアがありましたらこの場でコメントをいただければ非常にありがたいと思っています。

(山本) 全体としては非常にリーズナブルにやっておられると思うし、学術会議などで大型計画についていろいろなディスカッションをしても、多分生命系はこういう形でいくしかないというようなコンセンサスですよね。大きなお金を取ってくるには、世の中に対する説明もできないといけないので、対象に環境という言葉が入ってきていると思うのです。だから、それはもう粛々とやっていただくしかないと思います。

私自身分子生物学者で、生命というものをなるべくきちんと論理的に理解できるようにということを目指して仕事をしてきたし、その枠からはみ出るつもりは全くないのですが、あえて言えば、書いてある内容が非常に真面目だと感じます。私は基生研というものの一番大きい存在価値というのは、「生命というのはこんなに面白いのだよ」という思いが一番基礎にあるからこそ、こういう研究所があるのだと思うのです。例えば温度を変えるにしても、さっき森さんが言われたみたいに、昔地球がどういう変動をしてきてそれと生命がどう関係してきたかという視点で見ていくとか、関西の言葉でいうとけったいな生物がいろいろいるが、そいつらがなぜそういう生き方をしているのかといった疑問が基本にあって、研究に面白みが出てくると思うし、社会に対しても一般の人に対しても面白みを感じてもらえるのではないかなという気がしています。例えばシステムバイオロジーで 1℃変

えたらこれだけの遺伝子発現がこのようにパターンが変わりましたと言われても、それが何ですか、ということになってしまうのではないかという気がするのです。そこを忘れないようにしてほしいと思います。例えば新規モデル生物を提案するときには、こんな変な生き方をしている生物もいるのですよ、みたいなことをアピールするとか。

私のように分子生物学をやっていると、DNA には融解温度があって何℃以上では解離するという話になってくるのだけれど、生き物は 80℃、90℃でびんびんしているやつもいるわけです。なぜだろうということになってしまう。それから、水は 0℃になったら凍るけれど、零下のところで生きているやつもいる、なぜだろう。これらの例はもう既に質問として立っている問題だけれど、もっと見ていけばもっといろいろけったいなやつがいるのではないかという気がするし、そういうこともひっくるめて理解できるような、面白い研究プロジェクトを基本的にはやっていただきたいと思っています。ただ、お金を取ってくる時にはいろいろストラテジーが必要なので、今提案として書いておられるようなことを肅々とやるしかないのかなという感じも一方ですというのが私の勝手な感想です。

(山森) 今の点は、実は私どもも説明しながらまさにそう思うところであります。これは、最初は遺伝研の小原所長を含めて説明したときにも全くそのようなことを言われて、そもそも何が知りたいのだと言われてなかなかうまく説明できなかったこともあるし、現実には今文科省に説明して、向こうは割と政策論的な観点で言ってくるのです。やはり多分一番重要なことはコアに生物学的な面白さがないといけない。ある具体的な生物がいて、例えば一つでいいと思うのですが、動物なら動物のこういう種がいて、温度を変えていくと全然全く別の生物になるということはないかもしれないけれど、雄雌が変わる例はもちろんありますし、それから生物によっては精巣がまるで変わる、あるいはある温度以上になると精子ができなくなる、いろいろなダイナミックなことはあり得るのです。取りあえず基生研の概算要求としては、この学術会議の大型とは少し相対的に切り離して、まさに今山本先生が言われているように生物学的に面白いといえますか、何かそういうコアな系を見つけないといけないとやっと気付いたところです。実は昨日概算要求の話をしたときにそういう話になって、それに向けて今少し整理をして、具体的な生物でいろいろな外界のパラメーターで面白い変化を示すものはどういうものがあるか、そして、最後に森先生が言われたように、歴史的変化と関連づければ生態学的な意味も非常にありますので、その辺を少し整理をして、要するに、生物学者が読んでこれは面白いと思うものを作らない

とあまり意味がないと思っています。それを一つのモデルケースにすれば、それを全国で幾つか作ればテンプレートとして展開できるかなと思っていますので、それはぜひやっていきたいと思っています。

(西村) どうもありがとうございます。ほかにどうでしょうか。

(島崎) あまり言いたくないような、言いたいような内容です。このバックアッププロジェクトのことなのですが、まず 140 万バイアルとおっしゃったのですが、東北の生物遺伝資源が毀損・消失したわけです。この遺伝資源の中でも毀損・消失しやすいものを選択して 140 万バイアルという感じですか。そういうことではなくて、一般的にということであるとすると今からどんどん増えていきそうに思います。

それから、先ほどおっしゃった 5 年間の概算が通ったということで、その後どうなるかというのもよく分からないのです。最初に僕が申し上げたことなのですが、基礎生物学研究所の先生方がこういうことで時間をお使いになるというのは、何か割り切れない感じがするのです。確かに大事なことであるとは思いますが、その辺が少し気になります。

(岡田) 確かにそうなのです。この話も実は昨年 8 月のお盆明けに文科省の方からいきなり話が来たのです。それを受けていいのかどうか、非常に大きな負担になるのではないということもあるし、いろいろ所内で議論をしたのです。大学共同利用機関としては受けることがミッションの一つだという議論がありましたが、研究者の方に過度の負担というのは困るので、予算を申請して、この施設のサポートを主にやる人を雇用するお金が別途ちゃんと来るのであれば受けられますという回答をしたのです。

そういうお金も措置されるようになったので、成瀬准教授にバックアップ拠点プロジェクトの対応を依頼しました。彼はこういうあらたなプロジェクトの意義を認めて非常にやりがいがあると言ってくれていますし、専任の人の手当てもしているので、この件での影響は非常にミニマムなところで抑えていけると思うのです。

サンプルを預かったときに未来永劫に何十年も預かるということは多分できないと思うので、3 年なり 5 年なり短期に限ってその期間は預かるのだけれど、それが終わったら基本的には返す。そこでもう一度さらにそれを置いてほしいという希望があれば、その重要性というのをチェックして、そのときにほかにもっと大事なものがあればそちらを優先するとか、派生的な資料がたくさんあるのだったら基本的なものだけにしてくれとか、いろ

いろな要求を出しながらやっていこうと思っているわけです。

ですから、おっしゃるとおりいろいろな心配もあるのですが、一応対策は立ててあまり影響がないようにしようと思っています。

(西村) 実際にどういうものをバックアップして凍結保存していくかということに関しても、サブ拠点を含んだ計画推進委員会で重要性を確認した上で入れていこうという形になっておりますので、どんどん増えてということにはならないように考えています。

(山森) 非常に悩ましいところでありまして、受けるか、受けないかしかなくて、これは文科省の方から受けますかということで、1日か2日で試算をしなければいけないのです。実際それをやったわけですが、教授会、懇談会での議論は否定的な意見が当然多いわけです。そんなことをやっていたら研究ができない。まさにそのとおりなのですが、ただ一方で今まさに岡田所長が説明されたとおりなのです。一つの所で何かがあったときに、その生物資源がなくなったときに、それをどこかで共有しているというバックアップシステムが必要だとすると、やはり私どもとしてはこれを機会に、初めて全国の7大学の生物系の研究者同士がお互い理解し合ってそういうシステムを作るその中心になるべきではないか。基生研はこういうバックアップ専門のセンターになるわけではなくて、基本は先ほどから島崎先生が何回も言っておられますように基礎生物学の世界的な拠点を目指すということなのですが、その一方で、コミュニティの研究者の先生方と一緒にやるということはどうしても必要かなと思うので、そういう意味でもう少しコミュニティの先生方と同じ志を持ってやっていきたいと思いますので、ぜひよろしくお願いいたします。

(西村) アンケートでご意見を頂いた中に(資料4 P8 意見7)、「概算要求においては「大学間連携」は実現のための重要な視点であり、本学も含む複数の大学とともに要求することが望ましい。そして研究会・ワークショップなどで実現に向けた議論を積み重ね、共同で要求できればと思います」というようなご意見もいただいております。確かにそういうことによって連携やコミュニティからの支援というものを実際に作っていく必要があると思います。もう少し具体的な方向には私どもはまだ十分進めていませんので、いいご意見を頂いてこれも大型プロジェクトに関してもこのような形で進めていきたいと思っています。

ほかに何かこうした方がいいのではないか、こういうところに気を付けた方がいいのでは

ないかというようなご意見がありましたら、ぜひお願いしたいと思います。今この場でなくても結構です。またいろいろな段階でご援助いただくことが出てくるとと思いますので、よろしくお願いしたいと思います。

(岡田) 研究所となると将来計画を常に出すことが要求されているし、特に小さな研究所ですから割合小回りが利くので、逆に研究所として今後5年なり10年はこういうふうにしたいとなると、概算要求もかなり出しやすいし通りやすい。大学において研究者が一つ何か思っ言ったときから、大学から出て文科省に行くまでのバリアの数を比較すると、それは半分以上だと思うのです。そういう意味では非常に動きやすいところもある。しかしながらそれは逆に中にいる人なり、そのときそのときの所長の思い、考え方というのがかなり色濃く出て、それが例えば所長が代わったらがらっと変わるということでも困るわけです。

今年度で私自身の所長の任期が終わりますが、現在の基生研の活動のこの部分は大事だから継続して欲しいということについて所外の先生方からご意見があればぜひともお聞きしておきたいと思います。ある期間での継続性は研究所としては持っていないといけないと思うので、ぜひともお聞きしたいのです。

ここで提案しているようなことが本当に将来役立つかどうかというのもあると思うのです。何十億円もかけてそういうものを作っても役に立たないし、むしろこれからは個別の研究者が自分のやりたい範囲のことをやるんだからそういうものは要らないということであればそれはわざわざ申請する必要もない。金が集中しない方がいいということもあります。将来をどう見るかをわれわれだけが言うと独り勝手なところがどうしても出てきます。

(島本) 話が大きくて、10年後の日本のバイオロジーに関してどうですかという質問をされても難しい。多分基生研は、共同利用機関なので、遺伝資源などの整備や、その資源をどう扱っていくということも一貫して見ていくということがミッションとしてしっかり定まっているのならば、それぞれの先生はそこをしっかりと意識して、そのために何%のエフォート使うかを自覚するというのが一つの生きる道でしょう。逆に言えば、研究をやり続けるためにはそういうものがある程度必要なのかなと思います。

こういう概算要求の文書を見るだけでは、何が出てきて何が分かるのか、何が新しいのかというのは、分かりにくいです。ですが、やる中で臨機応変に中味を変えていくなりその時代時代のサイエンスに合わせて変えていけば良いでしょう。遺伝資源をしっかりする

とか環境の温度はどうというのを理解するという方向が重要なことは間違いないと思います。

その中で、先ほども山本先生が言われたように、面白いことも、研究をやれば出てくる可能性もある。あまりとらわれずに、お金が来るなら軽くやって、何かが出てきたらまたそこで少し修正しながら研究室としての方向性を柔軟に舵取りしていくのでもいいかなと思います。

(森) 自分勝手なことですけど、温度変化、環境変化を網羅的に解析すれば、そういうデータがいっぱい出るのかもしれないけれど、それがどのように元の現象の説明をするか分からないという可能性もあります。だから、そういう網羅的な新しい解析をするというよりも、ある生物種を網羅的に全部解析してしまうということも一つの方法で、例えばメダカの TILLING ライブラリーについていえば、今は約 5770 個体のライブラリーがあって、それを全部次世代ゲノムシーケンサーにかければ全部のシーケンスが出てくるわけです。そうなれば、どの遺伝子にナンセンス変異が落ちている、この遺伝子にはミスセンス変異だというカタログ化ができてしまえばそれは使う人が圧倒的にもっと増えると思います。

酵母だったら今ノンエッセンシャルな遺伝子に関してはすべてライブラリーのようになって、遺伝子破壊株が買えます。買ってすぐやれるから、自分の見たい表現型を出すかどうか買って調べればいいということになります。それに対して例えばメダカの 5700 ほどのライブラリーでは、メダカの 2 万いくつもの遺伝子のうち多くはこの中でカバーしていますが、カバーしてないものについては、当たるときは一発目で TILLING で当るのですが、当たらないときは学生が 5 万 PCR ぐらいやってもないという場合もあるわけです。その労力を全部なくしてしまう。元からないものは TALEN を使うというふうにやると、ノックアウトが速くできて、すぐ自分の見たい表現型に行けるというので、そこはゼブラとは全然違う世界になります。すぐにやれるということになれば、参入してきてメダカを使う人もいっぱい増えるかなと思うので、カタログ化というのも一つの方向ではないかと思います。

(西村) ゼブラフィッシュではまだそこはやられていないのですか。

(森) ゼブラフィッシュはゲノムプロジェクトさえ終わっていないところなのです。だから、フォワードジェネティクスをやるときにはゼブラの方が圧倒的にユーザーも多くて

いいのですが、リバーシジェネティクスでこの遺伝子をつぶしたらどうなるかということ
をわれわれは見たいと思ったのでメダカを始めました。ゲノムプロジェクトがもう終わっ
ているから、TILLING があるからというのでやり出したのですが、でもそこはまだ手作業
で自分で自分の欲しいノックアウトを探して行って、うまくいけばできるけれど、うまく
いかなかったら1年ぐらいかけても、やはりないという話も出てきたりします。だから、
本当にリソースに徹するという方向性もありかなと思います。

(西村) そういう森先生のようなご意見を直接ぶつけていただければ、そのバイオリソ
ースの方で対応すると思います。また所長の方からは連絡をしていただくことになりま
す。

(森) 今阪大の藤堂先生などは国から次世代シーケンサーを措置してもらってやってい
るのですが、結構解析が難しいようです。候補遺伝子を10個調べてあげますから、その要
望を出してくださいというので出したのですが、まだ1回シーケンスを当てただけけれど、
そこからデータまでにはいかないのです。そこにはまだ技術的なギャップがあるみたいで、
あそこの石川助教さんなんかが一生懸命やっているのだけれど、まだわれわれが10個調べ
てくださいとお願いしたデータはまだよく分からないままになっていたりするのです。こ
の場合もう少しさっきの重信さんみたいな専門家の人がそういうのをやったらすごく早く
進むような気もいたします。

(西村) メダカの TILLING ライブラリーを次世代シーケンサーでシーケンシングという
話というのはまだ実現していませんか。

(小林) 今おっしゃったように、すべてを網羅するというのはお金と労力が多分ものす
ごいかかる。だから、何千万円とかそういうレベルではなくて、一けた、二けた上のレベ
ルでの話になりますので、それはそれで新しいプロジェクトになる。だから、メダカだけ
ではなくてほかのいろいろな動物も含めてもっと大きなものとして出した方がいいのかな
とも思います。

(西村) 時間がそろそろ来ておりますので、あと一言ずつお願いしたいと思います。

(武田) 最後の概算ですが、やはり僕も、必要なのだけれど先が見えない。つまり、明るい先が見えにくいかな、まだまだ雲の中かなと思ってしまってコメントができな



かったのです。でも、基本的には今あるモデル化されつつある動物でも、森さんが言ったように、まだまだ深くやれるところはたくさんあると思うのです。そのような提案の方が何か見えてきている、研究者に訴える力は強いかなと思っていて、ここの新規モデルということになるとまだイメージがわからないというところがあります。ですから、いろいろな既存のモデル生物を、いろいろな切り口で深く掘り下げていただくのはものすごくコミュニティとしてはありがたい。具体的な要望を聞くと今のようにたくさん出てくると思いますので、そういうところをもっと見える形で盛り込むと、さらに魅力的かなと思いました。

(山本) 私はもうさっき言いたいことを話したので、結構です。

(島崎) 私も感想だけでいいですか。一言だけ。基生研の先生は随分大変なのだなと思いました。知らないこともだいぶありました。

(島本) 全体にということですか。僕はひとつだけ。国際化に関するキーワードが全く入っていないのが気になりました。外国人学生については、会議の始まる前に東南アジアをターゲットにした私たちの取組についてお話ししたので参考にしてください。あとはプリンストンであるとかマックスプランクとかいろいろなシンポジウムはやられているけれど、人的な交流についても、世界的にやられてはどうか。小さいところから始めるという意味で、今ではどこでもやっていることかもしれないのですが、外人の研究者であるとか先生であるとか学生とかをもう少し積極的に研究所入れていくことが10年、20年先のための

投資になっていくかなという気がしました。

（西村） ありがとうございます。一つ言い忘れましたが、資料3のP18の国際連携のところで、EMBLとの共同研究を行っているのですが、その中で去年はもう2回目になるのですが学生のシンポジウムというのがEMBLで行われていて、そこにこの総研大の学生、それから全国的に公募して名古屋大学・京都大学の学生も一緒に派遣して、そこでディスカッションするということをしています。これは参加した学生も非常に好評で、研究についての独立性というのがドイツと日本の総研大、あるいは京都、名古屋というレベルでは違って、かなりインスパイアされたということがあります。ですから、このようなことで国際化というのはかなり特徴を持った形では進めようとしています。

（岡田） それから、資料5というのに今日は全然触れませんでした、これは昨年と同様の会議でお話ししていただいた中でポイントを選んで実際に基生研の運営に使っていますということが書いてあります。今日の会議についても、ぜひとも同様に使わせていただきたいと思います。ありがとうございました。

（西村） どうもありがとうございました。これで会議を閉じさせていただきます。

5. 外部点検評価アンケート結果

外部点検評価アンケート

1) 学術研究に関する活動について

基生研では、基礎生物学で世界を先導する研究を創成、推進することを目指しています。平成 23 年度の主な成果については資料 1、成果の詳細については資料 2（年度ではなく年区切りですので若干のずれがあります）を参照していただき、所内研究者の研究水準ならびに研究内容についてご意見をお聞かせ下さい。また、今後生物学にブレイクスルーをもたらす研究を育て、展開していくために、研究所がどのような仕組みを持つべきか、ご意見がございましたらお聞かせ下さい。

意見 1 いくつかの分野において優れた成果が出ている。ただし今後も長く研究所として国内外で認められるためには、目玉となる分野あるいは研究者を意識的に作ってゆくことも考える必要があるかもしれない。

意見 2 学術研究の推進は高い水準を維持している。生物現象を生物多様性の視点（分子から生態系まで）で扱う研究を支援する仕組みを今後望みたい。

意見 3 資料 1、資料 2 に示されているように、研究水準は十分高く評価できます。シダ植物のゲノム解読など、この分野で今後大きな貢献をすると期待できます。

基礎生物学は多くの分野を包含しますが、それに比較し、基生研の教授数は限られているため、基礎生物学の代表的な分野を網羅すること、基礎生物学全体に責任を持つことは現実的ではありません。限られた人数の中、どのような基準で研究分野を決定するかは基生研の理念と深く関係しています。大学では、学部教育の責任があるため、人事を行う上で制約があり、必ずしも自由に研究分野を決めることはできません。基生研はそのような制約がなく、基生研の理念に沿って自由に決めることができます。そのようなことを背景に、外部の人間が基生研に期待することの一つは、多くの研究者が基盤整備を含め、その発展を求めている研究分野に積極的に参入し、コミュニティに貢献することです。以前、基生研がシロイヌナズナの遺伝学を開始し、その後の植物科学の発展に寄与しことが、一つの例になると思います。これは、共同利用・共同研究拠点の理念とも一致しており、比較的自由度を持った基生研でしかできない点と考えています。基生研のこのような活動に援助された結果、他の組織の研究者がブレイクスルーをもたらしたら、この基生研の活動は「基生研的ブレイクスルー」と考えてよいと思います。質問事項に書かれているような「生物学にブレイクスルーをもたらす研究を育て、展開していく」のは大切なことですが、特効薬があるわけではなく、基生研のように、高い研究水準を維持している組織では、ある確率で生まれると考えます。

意見 4 高い水準の研究がなされ、新学術領域研究の代表者が多数在籍するなど、活発に研究がなされていると判断されます。研究機関として、大学の水準を上回る研究成果が求められると思いますので、今後も研究に集中できる環境を維持することが重要であると考えます。

意見 5 国際レベルの研究成果が次々と生まれていることは間違いなく、また所としての研究の方向性も確かなものがあります。頻繁に活動内容や方針を変更することこそ、研究にとってマイナスなので厳に慎むべきだと思います。

意見 6 いろいろな数値データを拝見すると、申し分なく研究活動が行われていることが分かります。行政や研究者仲間にはそれで理解してもらえenと思いますし、基礎研究をミッションとする組織はそれでよしとすべきであるという考え方も当然ありうるように思います。ただ、国費を使って行う基礎研究の基盤は、突き詰めてしまえば国民の心の中での了解、納得であることを思うと、社会の理解を得るための適度の広報、研究所の「見える化」には常日頃から組織的な対応、戦略が必要かもしれません。これは基生研単独の課題ではなく、今の我が国の基礎研究が抱えているシリアスな問題ですが、サイエンスコミュニケーターの活用などで、基生研の存在がより広く社会に浸透してくればよいと思います。岡崎市など、地元との関係は良好なものと理解しています。

意見 7 基礎生物学研究所の研究水準については、客観的データが示すように、充分外部からの期待を満たすものかと思います。一方、ブレイクスルーをもたらす研究はその定義からして定量的に判断できるものではないかと思います。これまで、どのようにしてそうした研究が生まれたかを振り返ってみることが大切かenと思います。また現在の研究のパラダイムを点検する試みも必要かもしれません。ブレイクスルーというのは困難を見いだすことが最も得難いプロセスかもしれませんが、言うまでもなく、基礎生物学研究所に期待される最も重要なことかenと思います。各研究者のこだわりを大切に、若い人も含め、自由に議論する雰囲気大切かenと思います。

2) 共同利用・共同研究に関する活動について

平成 23 年度には、東日本大震災で貴重な生物遺伝資源が消失したことの反省にたち、大学間連携により生物遺伝資源のバックアップを行う「大学連携バイオバックアッププロジェクトセンター」が基生研に設置されることになり、24 年度の建設・運営開始に向けた準備を開始しました。生物機能解析センター所属の最先端機器の共同利用・共同研究を引き続き積極的に推進するとともに、研究者のための実習コース・セミナー開催を通じてサポートを実施しました。また、モデル生物研究センターでは、メダカ及びアサガオバイオリソースの提供を通じて研究者コミュニティにサービスを提供しています。資料 1 にまとめたこれらの活動に

についてご意見をお聞かせ下さい。また、今後、大学共同利用機関として基生研がどのような役割を果たすべきか、ご意見がございましたらお聞かせ下さい。

意見 1 意義はよく理解できるが、大学共同利用機関としてどれぐらい実質的に日本の生物学研究に貢献できているかをもう少ししっかり把握すべきである。またこれらの事業についてしっかり広報ができているかも検討すべきかもしれない。

意見 2 大学の共同利用、共同研究に大きな貢献をしている。大学に設置されている共同利用、共同研究拠点との違いが見える方が良い。

意見 3 東日本大震災研究者支援は、基生研が先駆けて行い、他の共同利用・共同研究拠点がこれを参考に取り組みを始めました。拠点としての意識の高さを示しており、極めて高く評価できます。

現在の研究には、多くの先端技術機器を必要としています。全国の研究者がこのような技術機器をそろえることは不可能です。リストに挙げられたサービスは、多くの研究者に貢献すると思われます。日本には多くの共同利用・共同研究拠点がありますが、予算の関係から共同利用の機器を整備できる拠点は限られています。基生研は共同利用を提供できる数少ない拠点であり、大きな期待があります。提供しているサービスを、基生研と人的繋がりが無い研究者にとっても、利用しやすいものにし、なるべく多くの研究者が利用できる制度にしていくことが重要と思われます。共同利用の利用者のうち、どれだけが継続利用で、どれだけが新規の利用者か判断できませんが、新規の参加者が増えるような工夫が必要とおもいます。

植物科学最先端研究拠点の一つとして、基生研に多くの装置が導入されました。共同利用・共同研究拠点の利点を生かし、他の大学等の手本となる利用システムの構築を期待します。また、大変難しいことではありますが、装置等の開発をメーカー等と協力し、新しい技術の開発も行っていきたいと思えます。

意見 4 全般としては、本来基生研が自ら担うべき最先端研究とのバランスを考慮したうえで検討するのがよいと思いますが、大型スペクトログラフ、DSLIM、次世代シーケンサーおよびその関連機器などの特殊機器の共有化については、基生研が積極的に行うことに意味があると思います。また、メダカ及びアサガオバイオリソース、バイオバックアッププロジェクトも基生研が担うことが適切であると考えられます。他の国内のリソースプロジェクトとも情報の交換があるとよいと思います。

意見 5 共同利用・共同研究に費やせる労力や資金に限りがある以上、活動内容にメリハリが求められる。最先端機器の共同利用・共同研究の応募が増える一方であるならば、他の活動内容を縮小してでもニーズに応える柔軟性が必要ではないでしょうか。

意見 6 この項目は大事なものですので、ぜひ力を入れて進めてくださるようお願いいたします。サポート組織には、研究者の立場からのコミットと、実務の効率の推進の両者が必要で、なかなかバランスのとれた運営は難しいと理解します。現在走っているナショナルバイオリソースプロジェクトが、問題点は抱えつつも、成果を挙げていることなどを参考に、よい体制を築いていただきたいと思います。

意見 7 大震災による被害状況を見れば、その必要性は明白であり、基礎生物学研究所が担当することにも国内の研究者の期待も大きいかと思います。液体窒素を基本とした保存システムは妥当なものかと思いますが、こうしたシステムを有効に稼働するために様々な検討が協力機関とともに進むことが重要かと思います。具体的には、利用形態を良く検討し整理しておくことが、必要かと思います。基本となる研究者の自己管理分とそのサイクル、バックアップセンター所蔵の選別、他のリソースセンターへの移管、など検討を進めて頂くことが大切かと思います。この機会に、量は限られると思いますが、個々の研究者が開発した有用な少数のリソースが定年などで失われず、再利用できるシステムが確立できると希望します。

3) 国際連携及び広報に関する活動について

欧州分子生物学研究所(EMBL)、マックスプランク植物育種学研究所、テマセク生命科学研究所、プリンストン大学などの海外の主要研究機関と連携し国際共同研究を実施しました。また、ホームページのリニューアルなど、新しい媒体による広報の強化を行いました。資料1にまとめたこれらの活動についてご意見をお聞かせ下さい。また、今後、基生研は国際連携及び社会との連携に関わる広報活動をどのように進めるべきか、ご意見がございましたらお聞かせ下さい。

意見 1 他の研究機関と比べ、積極的に海外のトップクラスの研究所と連携し共同研究やシンポジウムの開催を行っている点は高く評価できる。ホームページも見やすく、YouTube でみられる動画は楽しめるものが多い。プレスリリースを行った新しい研究上の発見についても分かりやすい動画を作って発信してゆくと大きなインパクトがあると思う。

意見 2 国際連携も十分である。広報に関しては、愛知県だけでなく、全国の SSH に対して積極的に門戸を開いてもらいたい。高校生にわかる様なパンフレットがあると良い。

意見 3 多くの研究所、大学と連携し、シンポジウムや共同研究など実質的な活動に結びついており高く評価できます。NIBB コンファレンスも開催され、連携に積極的に取り組んでおり、この点も評価できます。広報は多くの大学や研究所で取り組まれています。必ずしも成功しているわけではありません。多くの資金を費やし、ホームページ

や冊子の作成に取り組んでいます、どれほど効果があるか、今一つはつきりしません。学生・研究者向けには、基生研の活動を正確に伝え、一般の人に対しては、研究の面白さを共有できる広報が望ましいと思いますが、難しい課題でもあります。基生研のこれからの取り組みに期待したいと思います。

意見 4 国際連携と広報は概ね専門部署によって対応されていると思われますが、国際会議の開催などに際して、教員、特に若手研究者が大きな労力を浪費していないかどうかを若干危惧します。

意見 5 もう十分に活動しているので、これ以上この活動に労力を割くと研究の推進に支障がでるのではないのでしょうか。

意見 6 海外の研究機関との交流は重要ですし、共同シンポジウムの活動も継続していただきたいと思います。それとともに、個別研究プロジェクトにおいて実質的な共同研究が進み、研究者の日常的な交流実績を積み上げていくという方向性もぜひ大事に考えていただきたいと思います。

意見 7 基生研の進めている海外の研究機関との連携は素晴らしいものと思います。若手研究者や大学院生の交流プログラムを充実していただければさらにすばらしいと思います。一方、分野については、生理研、分子研とも連携し、タンパク質の構造面の連携も検討されると良いかと思います。

4) 新領域の開拓に関する活動について

新しい研究領域の開拓を目指して、生物の環境適応戦略とバイオイメージングに注目して研究活動を行いました。また、基礎生物学分野で今後発展が期待される分野での研究者コミュニティ形成を目指して開催している生物学国際高等コンファレンス（OBC）については、第5回のテーマ「種分化と適応」の続編として第8回を開催し「環境とエピジェネティックス」を重点的に取り上げました。資料1にまとめたこれらの活動についてご意見をお聞かせ下さい。また今後、新領域の開拓に関して基生研がどのような役割を果たすべきか、ご意見がございましたらお聞かせ下さい。

意見 1 環境適応戦略のプロジェクトは多くの大学研究所で似たような研究が行われており独創性についてはやや疑問である。もう少し未来的な研究テーマはないのか。

意見 2 進化を視野に入れた新領域開拓がなされているように思う。大型競争的資金の統括などを基生研（のスタッフ）が行うことによる積極的な新領域駆動が望まれる。

意見 3 生物適応戦略を創設し、4つの項目を掲げ、今後5年間行うことを決定しました。

興味深い課題であります。新領域の開拓にどのようなつながるか、少し不確定でもあります。バイオイメージングに関しては、技術の開発や共同研究を積極的に進めており、高く評価できます。この活動が、新しい研究領域の開拓とコミュニティの育成に貢献することを期待したい。OBC は、これまで、研究者コミュニティの形成に役割を果たしてきましたが、23 年度も取り組まれており、テーマの設定も良いと思われます。

意見 4 このまま推進していただいてよいと思います。

意見 5 現在のペースでされるなら結構だと思います。「今後発展が期待される分野での研究者コミュニティ形成を目指す」企画は（しかも 1 つのテーマについて一週間の日程）容易なことではないと想像するからです。ただ、様々な研究会を開催する場所としてコンファレンスホールを今以上に提供し続ける、招致活動も大変重要だと思います。新領域の開拓は、その延長線上にあると考えるので。

意見 6 基生研サイズの研究所にちょうどふさわしい活動であるような気がします。大学のように大きすぎても、また小グループでもこのような問題に適切な対応はできないでしょう。引き続き独自性の高い活動をして下さるよう望みます。

意見 7 新領域の開拓は先のブレイクスルーの達成と重なりますが、基生研の最も重要な目標であることは間違いありません。ここに挙げられている「種分化と適応」、「環境とエピジェネティックス」は基礎生物学の根本的課題として意味が大きいと思います。もちろん、OBC コンファレンスを開催することは最も重要な方策ですが、新規の分野であればあるほど、広報活動を強化することが必要かと思います。「次の論文」にならないことに興味をもつ余裕が無い若手が多いことも事実です。内外の研究機関との連携と科学ジャーナルへの働きかけも有効かと思います。

5) 若手研究者の育成に関する活動について

総合研究大学院大学の基礎生物学専攻の基盤機関として大学院生教育を実施した他、名古屋大学のリーディング大学院プログラムとの連携活動や、名古屋工業大学と教育・研究に関する連携協定を締結するなど、多様な試みを実施しました。また、国内、国外からの大学院生確保に努めました。資料 1 にまとめたこれらの活動についてご意見をお聞かせ下さい。また今後、若手研究者の育成に関して基生研がどのような役割を果たすべきか、ご意見がございましたらお聞かせ下さい。

意見 1 優れた研究プラス言い広報が優れた学生を引き付ける力になると思います。大学

院生確保の確保については王道で行くのがやはりいいのではないのでしょうか。

意見 2 問題なく行われたと判断する。大学院説明会参加者が意外に少ないように思えた（生態研センターも少ないので、人のことは言えないが）。

意見 3 大学院教育に関しては、合同セミナーや英語プレゼンテーションに関する教育、複数の研究者による指導など多くの試みがなされ、評価できます。ただ、教員の数に比べ、大学院生が少ないのは気にかかります。定員の問題もありますが、基生研のポテンシャルとしては、もっと多くの院生を迎えることができると思います。基生研のような研究条件のよい環境で、多くの院生が学ぶことは、今後の研究者養成にとって重要であると同時に、院生が在籍することが、教員に対してある種の緊張感をもたらし、研究の発展に重要な契機となります。基生研は、博士研究員や実験補助・技術職員を多く抱えているため、院生を受け入れる動機が希薄になっているのではないのでしょうか。独立した研究所が院生を迎えるのは、極めて困難なことは十分理解していますが、是非とも様々な努力を行い、大学院教育に積極的に取り組んでほしい。

意見 4 このまま推進していただいいてよいと思います。

意見 5 現在の活動を持続されるとよいと思います。

意見 6 全国的なポスドクのパーマネント職獲得難とそこからのネガティブフィードバックによる大学院の荒廃に晒されていることは基生研も例外ではないと思います。各機関はそれぞれ有効と思う手を打つしかないし、個々の活動を検証していくことは重要と思いますが、例えば、基生研は大学院生よりも大学院を出た後の層の育成に特化して、独立研究者となるための新しいポジションを創設するなどの思いきった方向性は打ち出せないだろうか、とも思います。

意見 7 名古屋大学側の担当者として GCOE プログラムにご協力頂いたことに感謝しています。名大側からみますと、基礎生物学研究所の研究活動が本学の大学院生により広範な研究の機会を提供出来ることが最も重要で、その魅力でより多くの大学院生を引きつけ、将来の成長を期待したいと考えています。一部には折角の院生を取られるのでないか、という消極的なレスポンスもあるのですが、ここ我慢するところです。特に本学は距離的な障害も少ないので、リーディング大学院プログラムでもともに大学院教育を進めて頂きたいと思います。一方、大学院後期課程への進学者数は低い状況が続いていますが、基礎研究を強く志向する学部学生、院生数は従来とあまり変わらないかと思います。多数の院生から次世代の研究者を選抜するのではなく、真に研究を志向する若手を大切に育てることが大切かと思います。

6) 将来計画（平成25年度概算要求）について

基礎生物学研究所は、日本学術会議「学術の大型施設計画・大規模研究計画」として「次世代ゲノム科学を基盤とした環境適応戦略研究拠点の形成」を目指す大規模プロジェクトを申請しており、このプロジェクトを支える3つの柱とその基盤設備整備を目指した概算要求を計画しています。資料1にまとめたこれらの計画についてご意見をお聞かせ下さい。また今後、基生研が研究拠点としてどのような役割を果たすべきか、ご意見がございましたらお聞かせ下さい。

意見1 他にない研究をやってください。

意見2 概算要求計画は基生研の趣旨に則ったものであり、問題ない。

意見3 多くの生物のリソースを整備し、モデル化することは、現在強く求められています。また、スーパークラスターシステムは、多くの研究者に新しい可能性を提供するものです。これらの試みは、共同利用・共同研究拠点としての理念に沿った、重要なものであり、期待したい。

意見4 基生研が目指すべき計画として適切であると考えられます。是非、推進していただきたいと思います。

意見5 「既存のモデル生物により研究されてきた生物の共通原理の枠に収まらない特徴ある生物を新規モデル化し、その多様な生物機能の解明を目指して多層的な研究を展開する求心力ある研究拠点を形成する。」の具体像がわかりにくいです。例えば（長寿でガンにもなりにくいと言われる）ハデカデバネズミのような生物種を探し出して、とうことならわかりやすいし私も興味があります。どの種に着目するかネタはばらせないのかもしれませんが。

意見6 妥当な計画だと思います。鋭意お進めください。

意見7 概算要求においては「大学間連携」は実現のための重要な視点であり、本学も含む複数の大学とともに要求することが望ましい。研究会、ワークショップなどで実現に向けた議論を積み重ね、共同で要求できればと思います。

6. 外部点検評価会議および 外部点検評価アンケート関連資料

- 資料 1 基礎生物学研究所 平成 23 年度実績の概要と将来計画
- 資料 2 Annual Report 2011
- 資料 3 基礎生物学研究所の概要
- 資料 4 外部点検評価アンケート結果
- 資料 5 平成 22 年度外部評価報告書の概要
- 資料 6 平成 23 年度基礎生物学研究所プレスリリース

平成 23 年度基礎生物学研究所 実績の概要と将来計画
(本誌 P.3 に掲載)



2012年6月発行
pdfファイルは、下記URLでダウンロードできます。
<http://www.nibb.ac.jp/pressroom/publication.html>

基礎生物学研究所の概要
(本誌 P.19 に掲載)

外部点検評価アンケート結果
(本誌 P.247 に掲載)

平成 22 年度外部評価報告書の概要

平成 22 年度 外部評価報告書の概要

平成 23 年 11 月

機 関 名 基礎生物学研究所
評価の目的・趣旨 基礎生物学研究所の外部点検評価は、(1) 研究所全体の活動状況に対する点検評価、および (2) 在職 10 年を経過した教授に対する業績評価を毎年実施している。個々の研究教育職員の研究業績の外部評価は数年毎におこなうこととしており、今後研究活動の進展状況に応じて所長の指揮の下に、実施する予定である。
評価の対象（組織） 上記 (1) については、研究所全体の活動状況が評価の対象となった。学術研究、共同利用・共同研究、国際連携及び広報、新領域の開拓、若手研究者の育成の 5 つの分野における活動に関する資料を提供し、評価をいただいた。(2) については、在職 10 年を迎えた堀内嵩教授、西村幹夫教授、長谷部光泰教授が対象となった。
評価実施組織・評価方法 上記 (1) については、基礎生物学研究所点検評価委員会の指揮の下に、運営会議の平成 22 年度所外委員 10 名全員に資料を送付し、これに対する意見を書面で回答を得た。また、運営会議の平成 22 年度所外委員から坂野仁教授（東京大学）、福田裕穂教授（東京大学）、石野史敏教授（東京医科歯科大学）、運営会議委員以外の外部有識者から長谷部真理子教授（総合研究大学院大学）、見学美根子准教授（京都大学）を評価委員に選定し、これらの 5 名の委員を招聘して平成 23 年 5 月 10 日に外部点検評価会議を開催し、研究所全体の活動状況に関する評価・意見等を伺った。(2) については、在職 10 年教授業績評価実行委員会の指揮の下に、各教授の研究分野に近い国内外の所外研究者から匿名の評価委員(国外から 3 名、国内から 2 名)を選定して業績資料に基づき評価を実施し、所長が評価結果の取りまとめを行った。また、所長から評価結果を各教授に伝えることにより、研究教育の発展改善に資することとした。

評価結果

(1) 研究所全体の活動状況に対する点検評価結果

(i) 学術研究に関する活動について

多様な生物種を駆使して活発に研究を展開し、大きな成果を上げている。成果のアピール方法として、外部の指標を利用するばかりでなく、科学的な意義を客観的に示す方法を工夫してほしい。特定の分野を定めず、基礎生物学として重要な研究を行っている若手研究者を採用してきたここ数年の人事は評価できる。今後、さらに彼らの研究が発展できるよう研究所としての配慮が必要である。

(ii) 共同利用・共同研究に関する活動について

複数の支援施設を二つのセンターに統合し、メダカ等のバイオリソースや次世代 DNA シーケンサー等の最先端機器の共同利用体制を整備し、研究者コミュニティの要望に柔軟に対応できる体制を作ったことによって、実際に多くの利用者を受け入れていることは評価できる。基生研から転出した研究者などが、基生研での共同研究を続けるために共同利用の仕組みを長く利用するのは止めるべきである。

(iii) 国際連携及び広報に関する活動について

EMBL 等との国際共同研究や共同シンポジウム開催が活発に実施されている。個人や組織レベルでの連携から深化させ、それぞれの研究機関の特色を生かした具体的な双方向の共同研究などさらに意義深い連携へ結びつけることが必要である。基生研を国際化するために、基生研が海外研究機関に所属する日本人研究者の受け皿になってもよいのではないかな。広報に関しては、ホームページを英語表記にすることに力点を置いて魅力的なものにしていくことが、優秀な留学生を確保するためにも重要である。

(iv) 新領域の開拓に関する活動について

生物学国際高等コンファレンス (OBC) は適切に開催されているが、今後テーマの選定法など一層の工夫が必要である。

(v) 若手研究者の育成に関する活動について

留学生の受け入れについては、奨学金の充実、講義の英語化などの課題への対策を進めるべきである。5 年一貫制大学院の 1, 2 年からリサーチアシスタント制度による経済的補助がある点はずっと広報すべきである。

(2) 在職 10 年を経過した教授に対する業績評価結果について

3 名の教授は、いずれも十分な学術業績を上げ、国際的な高い評価を得ているとの評価結果を基盤として一層の発展を望む。

評価結果への対応

自己評価について客観性を確保するために、より多面的な解析に基づく資料を公開する必要がある。

また、その評価手法について議論を開始した。転出した研究者による共同研究については、同一研究の継続について、その必要性を問うなど、より厳密な審査を行う。国際化については、海外研究機関に在籍する日本人研究者のデータベースや研究者ネットワークの構築について議論を開始した。また、大学院の国際化を進めるため、国費留学生制度の推薦に間に合うよう外国人受験者の選抜時期や方法を改善したほか、私費留学生にもリサーチアシスタント制度を適用することとした。

その他

上記 (1) (2) の各点検評価のための資料と評価結果をまとめたものを「外部点検評価報告書 2010」として発行するとともに、pdf ファイルとして研究所ホームページにおいて公開した。巻末資料として、2008-2010 に公表された原著論文リスト及び同期間のプレスリリースとそれに基づく新聞報道資料を添付した。

平成 23 年度基礎生物学研究所プレスリリース

Home

研究所概要

ニュース

研究部門・施設

セミナー・行事

大学院

共同利用研究

国際連携

ニュース

プレスリリース ①

Home > ニュース > プレスリリース一覧 > プレスリリース

2011年05月06日

シダゲノムの解読 ～陸上植物遺伝子の予想外の多様性を発見；遺伝子資源として有用～

0

ツイート 1

いいね！

RSS

大学共同利用機関である基礎生物学研究所の長谷部光泰 教授、金沢大学学際科学実験センター遺伝子研究施設の西山智明 助教授は、国内5大学および国外9カ国による国際共同研究チームと共同で、シダ植物^{注1}の一種であるイヌカタヒバ^{注2}（図1）のゲノム解読に成功しました。

従来、陸上植物の中で最も複雑な形を持った被子植物^{注3}と最も単純な形を持ったコケ植物^{注4}のゲノムは解読されていました。しかし、両者の中間に位置するシダ植物はゲノムの大きさが大きく、ゲノム解読が難しかったことから、どのような遺伝子のどのような進化によって陸上植物が進化してきたのかは謎でした。

今回、ゲノムの大きさが極めて小さいイヌカタヒバを用いることで、シダ植物のゲノム解読に初めて成功し、シダ植物とコケ植物、被子植物のゲノムを比較解析した結果、陸上植物が共通に持つ遺伝子が明らかになりました。また、花の咲く植物（被子植物）と花の咲かない植物（シダ植物）との間で、遺伝子の発現を制御する遺伝子（転写因子^{注5}）の数が増えており、これが単純な形を持った植物から複雑な形を持った植物への進化を引き起こした可能性が高いことも分かりました。これまで、植物は動物と比べると互いに形が似ていることから、動物よりも遺伝子の進化の程度がずっと少ないだろうと思われてきましたが、今回の研究結果より、陸上植物のゲノムは動物よりも大きく変化していることが明らかになりました。さらに、病気や害虫に食べられないようにしたり花粉を運ぶ昆虫を引き寄せたりする働きを持つ二次代謝産物^{注6}や植物の生育に必要な植物ホルモンの合成酵素遺伝子などは、被子植物・シダ植物・コケ植物でそれぞれ独自に数を増やしたり減らしたりして多様性を産み出していることも分かりました。

今後、シダ植物やコケ植物特有の“有用な性質を産み出す遺伝子”を見つけ出し、作物などの改良に利用することによって、製薬やバイオマス生産を含む農林業への応用が進むものと期待されます。

なお本研究の一部は、科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 ERATO型研究「長谷部分化全能性進化プロジェクト」（研究総括：長谷部光泰）の一環として行われました。

本研究成果は、2011年5月5日（米国東部時間）に米国科学雑誌「Science」のオンライン速報版で公開されました。

【研究の背景と経緯】

生物は、祖先が持っていたゲノムが変化することによって進化します。近年、いろいろな動物のゲノム解析から、人間でも動物でも基本的な体作りには同じような遺伝子が用いられていることが分かってきました。どのような遺伝子が同じで、どのような遺伝子が異なっているかを知ることで、ヒトの疾患モデルとして動物を使って実験することが可能になりました。また、ヒトだけにあり、ヒトを特徴づけている遺伝子が何かも分かってきました。

一方、作物をはじめとして、地球環境に欠くことのできない陸上植物については、作物を含む被子植物以外、ほとんどゲノム解読がされてこなかったため、陸上植物全体に共通な遺伝子、陸上植物の代表的なグループに特徴的な遺伝子が何なのか分かりませんでした。また、被子植物以外の植物の遺伝子を用いて作物を品種改良することが困難でした。

本研究チームは、2007年に被子植物と最も遠縁のコケ植物ヒメツリガネゴケゲノムを解読し、植物の陸上化に重要だった遺伝子候補を提唱しました。しかし、被子植物とコケ植物の間に位置するシダ植物のゲノム情報がなかったため、陸上植物全体に共通な遺伝子、各グループに固有な遺伝子を特定することができませんでした。しかし、シダ植物はゲノムの大きさが大きく（被子植物やコケ植物の100倍以上）、ゲノム解読が困難で研究が難航していました。

【本研究の成果】

今回、シダ植物イヌカタヒバのゲノムの大きさが極めて小さい（1億600万塩基対）ことが分かり、日本・2名（長谷部教授、西山助教）、米国・4名、オーストラリア・1名の運営委員会を組織し、日本の5大学（北海道大学、名古屋大学、総合研究大学院大学、金沢大学、大阪大学）を含む、10カ国の共同研究として、世界で初めてシダ植物のゲノム解読を行い、これに成功しました。日本グループは主に情報解析（特に幹

ニュース

- 最新ニュース一覧
- プレスリリース一覧
- プレスリリース
- 研究所発行物
- WEBマガジン

過去のプレスリリースアーカイブ

- 2012 年
- 2011 年
- 2010 年
- 2009 年
- 2008 年
- 2007 年
- 2006 年

細胞化、発生に関わる遺伝子)を担当しました。

ゲノム解読から、イヌカタヒバはこれまでゲノムが解読された被子植物(約26,000遺伝子)やコケ植物(約28,000遺伝子)よりやや少ない約22,000の遺伝子を持っていること。また遺伝子間の長さが短いためにゲノムの大きさが小さいことが明らかになりました。

次に、被子植物・シダ植物・コケ植物に共通に存在する「発生に関わる遺伝子のリスト」を作りました。その中には細胞分裂、細胞の形、遺伝様式に関わる遺伝子があり、これらの機能は植物全体に共通であるらしいということが分かりました。

一方で、陸上植物の転写因子の数は、種類によって大きく異なることが分かりました(図2)。生物の発生に関わる遺伝子は、それぞれ会社のように役割分担しています。転写制御因子は部長や課長にあたるような統括遺伝子で、多くの部下遺伝子に命令を出して体作りをしています。動物の場合には、異なった種類(例えば人間とハエ)でも転写因子の種類や数はあまり変わらず、部下遺伝子が変わることによって多様な形を作っています。しかし陸上植物は、転写因子の数が大きく異なっていました。例えば、被子植物の花作りなどで働く課長にあたる転写因子「MADS-box遺伝子」は、被子植物のゲノムでは約40個ありますが、イヌカタヒバは3個、ヒメツリガネゴケは6個しかありません。また、被子植物の茎や葉を作るのに必要なオーキシンという植物ホルモンを働かせる転写制御因子「AUX/IAA遺伝子」は、被子植物のゲノムでは約30個あるのに対して、イヌカタヒバやヒメツリガネゴケでは3個しかありません。このように、転写因子は被子植物の祖先の段階で数を増やすことによって、陸上植物は複雑な体を進化させてきたらしいことが分かりました。

さらに、被子植物・シダ植物・コケ植物で、それぞれに特有の遺伝子があることも分かりました(図3)。エチレンは、果実成熟や植物の老化促進、病傷応答など、サイトカイニン(植物の老化抑制や細胞分裂促進などに関わるホルモン)ですが、イヌカタヒバやヒメツリガネゴケはこれらのホルモンを異なる合成遺伝子を用いて作っていました。加えて病気や害虫に食べられないようにしたり花粉を運ぶ昆虫を引き寄せたりする働きを持つ二次代謝産物を作る遺伝子は、どのグループでも独自にその遺伝子の数を増やし、それぞれの生育環境に適応していることも分かりました。

【今後の展開】

シダ植物・コケ植物は作物などの被子植物の持っていないたくさんの有用な性質を持っています。例えば、乾燥耐性能力や再生能力、耐病害虫性は被子植物よりもずっと優れています。今回の研究で遺伝子のリストができたことから、今後、これらの働きを司る遺伝子を解析することが容易になります。将来的には、作物に有用な性質を付与し品種改良することに役立つものと期待されます。



図1：シダ植物小葉類イヌカタヒバの自生写真(沖縄県西表島)

統括遺伝子の数を増やすことによる進化

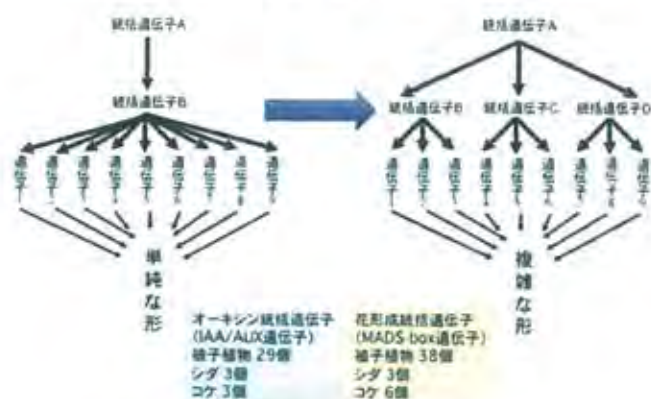


図2：今回の研究から分かった遺伝子の進化と形の進化の関係

陸上植物は統括遺伝子(転写制御遺伝子)の数が変化することによって、単純な形を持った植物から複雑な形

シダ、コケ、被子植物に特有な遺伝子の発見



図3：シダ、コケ、被子植物に特有な遺伝子

シダ植物とこれまで調べられた他の植物のゲノム比較解析から、被子植物、シダ植物、コケ植物に特有な遺伝子が明らかになった。

[用語解説]

注1) シダ植物

小葉類とシダ類を含む。イヌカタヒバは小葉類で、ワラビ、ゼンマイなどはシダ類。小葉類は石炭紀に3.0メートルほどの樹林を形成し、石炭の多くは小葉類の遺骸からできあがったものである。

注2) イヌカタヒバ（犬・片・楡葉）

国内では元来沖縄県を中心に分布するが、全国に移出している。イヌカタヒバに近縁（同じ属）のイワヒバは乾燥すると枯れたように葉が巻かれるが、水分があると元に戻るため「復活草」と呼ばれる。イヌカタヒバも同じような性質がある。

注3) 被子植物

花の咲く植物の総称で、約2億年前に進化した。ほとんどの作物は被子植物である。

注4) コケ植物

被子植物に比べて小さく単純な構造の体を持つ。花・種子を作らず、胞子で繁殖する。ヒメツリガネゴケやきなどよく用いられるスギゴケの含まれる藓（せん）類（るい）、ゼンゴケなどの苔（たい）類（るい）を含む。

注5) 転写因子

遺伝子の発現をオン・オフしたり、発現量を増減したりして、遺伝子の発現を制御する遺伝子。1つの転写因子で複数の遺伝子発現を制御する場合も多い。

注6) 二次代謝産物

生物の代謝によって作られるが、生物の生存などに直接的に関与しない有機化合物。植物の二次代謝産物には染料・芳香剤・殺虫殺菌剤など、人間の生活に役立つものが多数ある。

注7) 維管束植物

水や栄養を通す管である維管束を持つ植物。維管束は植物の体を支える骨のような役割もするので、植物体の大型化に寄与した。被子植物、シダ植物を含み、コケ植物は含まない。

[発表雑誌]

米国科学雑誌「Science（サイエンス）」2011年5月5日にオンライン速報版に掲載

論文タイトル：

"The compact Selaginella genome identifies changes in gene content associated with the evolution of vascular plants"

「コンパクトなイヌカタヒバゲノムから明らかになった、維管束植物^{注7}進化に関係した遺伝子の変化」

[研究グループ]

イヌカタヒバ *Selaginella moellendorffii* ゲノム国際コンソーシアム（日、米、独、英など10カ国の共同研究）

主たるコンソーシアムメンバー

○日本

西山哲明 Tomoaki Nishiyama 金沢大学 学際科学実験センター

長谷部光泰 Mitsuyasu Hasebe 基礎生物学研究所／総合研究大学院大学

○米国

Jo Ann Banks Purdue大学

Michael Gribskov Purdue大学

Claude dePamphilis Pennsylvanian州立大学
Igor V. Grigoriev Joint Genome Institute

○オーストラリア
John L. Bowman Monash大学

主たる日本人共同研究者（研究を行った時点での所属） 西山智明（金沢大学）、青野直樹（基礎生物学研究所）、青山剛士（総合研究大学院大学）、程朝陽（科学技術振興機構）、藤田知道（北海道大学）、平井正良（科学技術振興機構）、日笠祐二（基礎生物学研究所）、石川雅樹（科学技術振興機構）、則武美根子（科学技術振興機構）、久保裕（科学技術振興機構）、高田哲也（科学技術振興機構）、三上浩二（北海道大学）、宮崎さおり（基礎生物学研究所）、森長真一（基礎生物学研究所）、小原真理（科学技術振興機構）、小栗康子（科学技術振興機構）、小野寺直子（科学技術振興機構）、村田隆（基礎生物学研究所）、佐藤良勝（科学技術振興機構）、柴垣 奈佳子（大阪大学）、藤原直貴（科学技術振興機構）、杉田遼（名古屋大学）、杉本浩（科学技術振興機構）、住川直美（基礎生物学研究所）、五月幸子（科学技術振興機構）、長谷部光泰（基礎生物学研究所、総合研究大学院大学、科学技術振興機構）

【研究サポート】

本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「比較ゲノム」、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「複合適応形質進化」、独立行政法人 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 E R A T O 型研究「長谷部分化全能性進化プロジェクト」の一環として行われました。

【本件に関するお問い合わせ先】

長谷部 光泰（ハセベ ミツヤス）
基礎生物学研究所 生物進化研究部門 教授
〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38
Tel: 0564-55-7546 Fax: 0564-55-7548
E-mail: mhasebe@nibb.ac.jp
ホームページ <http://www.nibb.ac.jp/evodevo>

西山 智明（ニシヤマ トモアキ）
金沢大学 学際科学実験センター遺伝子研究施設 助教
〒920-8640 金沢市宝町13番1号
Tel: 076-265-2777 Fax: 076-265-2774
E-mail: tomoakin@kenroku.kanazawa-u.ac.jp

【報道担当】

基礎生物学研究所 広報国際連携室
倉田 啓子
Tel: 0564-55-7628
Fax: 0564-55-7597
E-mail: press@nibb.ac.jp

長谷部教授による研究成果紹介

[▲ページの先頭へ](#)

プレスリリース ②

[Home](#) > [ニュース](#) > [プレスリリース一覧](#) > [プレスリリース](#)

2011年06月18日

ペルオキシソームのタンパク質輸送に関わる植物特異的な新規因子を発見

 0 ツイート 1 いいね! RSS

植物細胞の中には、核や葉緑体など様々なオルガネラ（細胞内小器官）がありますが、これらのうち、ペルオキシソームは植物の発芽や光合成、種子形成に関わり、植物生長に必須なオルガネラです。しかし、植物細胞におけるペルオキシソーム形成の仕組みはあまり明らかにされていませんでした。今回、基礎生物学研究所 高次細胞機構研究部門の後藤孝志大学院生（総合研究大学院大学）、真野昌二助教および西村幹夫教授らは、ペルオキシソームのタンパク質輸送に関わる植物特異的な新規因子を発見しました。この成果は、国際植物学専門誌 The Plant Cell の電子版にて発表されました。

【研究の背景】

植物の種子は、発芽する際に種子の中に貯めた脂肪を分解してショ糖というエネルギーを作り出します。この脂肪の代謝に大きく関わっているのがペルオキシソームです。ペルオキシソームに欠陥がある植物体では、このエネルギーを作り出せないで発芽することができずに枯死してしまいます。動物でも、ペルオキシソーム機能がなくなると胎児の段階で死んでしまったり、もしくは生まれても長くは生きられないという遺伝性疾患が報告されています。さらに、発芽後の植物は光合成により二酸化炭素を固定してエネルギーを作り出しますが、光合成を効率良く行うために必要な光呼吸という代謝系においてもペルオキシソームは貢献しています。細胞にとって毒である活性酸素種をペルオキシソームが除去することで、環境からのストレスに耐えることができます。

核に保存されている遺伝子からペルオキシソームタンパク質が合成され、このタンパク質がペルオキシソームに輸送されることでペルオキシソームの機能は維持されています。しかし、植物ペルオキシソームは周りの環境や植物の発達段階に応じて、新しいタンパク質を運び入れることで異なる機能をもつことができるようになります。このように、ペルオキシソーム機能のため、ひいては植物が生きていくためにペルオキシソームへのタンパク質輸送は正しく機能しなければいけません。しかし、植物ペルオキシソームのタンパク質輸送メカニズムはあまり明らかにされていませんでした。

【研究の成果】

研究グループは、ペルオキシソームが緑色蛍光タンパク質（GFP）によって可視化された植物体を用いて、遺伝子をランダムに壊す実験を行い、タンパク質輸送メカニズムに関わる遺伝子、**「APEM9」**（APEMは aberrant peroxisome morphology の略でペルオキシソーム形成異常の意）を発見しました（図1）。APEM9が働かないと、ペルオキシソームへのタンパク質輸送が滞り、ペルオキシソーム機能を失います。さらに、エネルギー源であるショ糖を人為的に与えてやらないと発芽できなかったり、発芽できても植物体が小さくなったりと、植物の生育にも重大な影響がみられ、APEM9は植物の生命維持に重要な遺伝子であることがわかりました（図2）。

APEM9は、タンパク質輸送に関わるPEX1-PEX6複合体をペルオキシソームに繋ぎ止める働きをします。このAPEM9遺伝子は植物でしか見つかりません。動物でも同様の機能をもつPEX26という遺伝子が見つかりますが、興味深いことに、ふたつの遺伝子配列はほとんど似ていません。このような生物種間の違いは、生物に適したペルオキシソームの機能分化に伴って、ペルオキシソームを維持する仕組みが少しずつ変化していった結果ではないかと考えられます。

植物だけでなく、動物や様々な生物のペルオキシソーム形成メカニズムを比較することで、ペルオキシソームというオルガネラが真核細胞の中でどのように生まれ、各生物に適するように分化していったのかが明らかになると期待されます。また詳細なペルオキシソームの形成メカニズムが明らかになることで、ペルオキシソーム機能を効果的に利用することが可能となり、ストレスに強い作物や、光合成能力が向上した作物の作出などへの貢献も期待されます。

ニュース

- 最新ニュース一覧
- プレスリリース一覧
- プレスリリース
- 研究所発行物
- WEBマガジン

過去のプレスリリースアーカイブ

2012 年
2011 年
2010 年
2009 年
2008 年
2007 年
2006 年

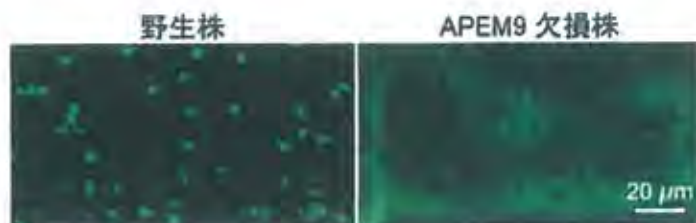


図1：野生型とAPEM9欠損株における緑色蛍光タンパク質 (GFP) の局在の様子

野生型では、ペルオキシソームへのタンパク質輸送が正常に行われるので、輸送されたGFPによってペルオキシソームが粒状の構造として観察される。APEM9欠損株では、タンパク質輸送が異常となっているためGFPがペルオキシソームへ輸送されず細胞質に留まってしまう。



図2：APEM9欠損株では植物の生長が抑制される

APEM9欠損株では、ペルオキシソーム内の様々な代謝系の活性が低下し、ペルオキシソームが十分に機能しない。その結果、APEM9欠損株は野生株に比べ矮性になってしまう。

【発表雑誌】

「The Plant Cell」(米国植物生物学会発行の学術雑誌 プラントセル)

電子版に先行掲載

論文タイトル:

"*Arabidopsis* ABERRANT PEROXISOME MORPHOLOGY9 Is a Peroxin That Recruits the PEX1-PEX6 Complex to Peroxisomes."

著者: Shino Goto, Shoji Mano, Chihiro Nakamori and Mikio Nishimura

【研究サポート】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金のサポートを受けて実施されました。

【本件に関するお問い合わせ先】

基礎生物学研究所高次細胞機構研究部門

教授: 西村 幹夫 (ニシムラ ミキオ)

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38

Tel: 0564-55-7500

E-mail: mikosome@nibb.ac.jp

ホームページ <http://www.nibb.ac.jp/ceimech/jp/>

【報道担当】

基礎生物学研究所 広報国際連携室

倉田 智子

Tel: 0564-55-7628

Fax: 0564-55-7597

E-mail: press@nibb.ac.jp

▲ページの先頭へ

ニュース

プレスリリース ③

[Home](#) > [ニュース](#) > [プレスリリース一覧](#) > [プレスリリース](#)

2011年07月08日

生殖細胞の性別を決める遺伝子の発見

[B1](#) [1](#) [ツイート](#) [2](#) [いいね!](#) [RSS](#)

自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター（岡崎統合バイオ）・基礎生物学研究所の橋山一哉研究員、林良樹助教および小林信教授は、ショウジョウバエを用いた研究により、生殖細胞のメス化の鍵を握る遺伝子を発見しました。この成果は、米国科学雑誌「Science」の電子版にて7月8日（金）に発表されます。

【研究の背景及び概要】

生物を構成する細胞は、個体を作る体細胞と、次世代に命をつなぐ生殖細胞に大きく分けられます。多くの動物において、体細胞にオスとメスの区別があるように、生殖細胞にも性の区別があります。たとえば、オスの生殖細胞は精子を造り、メスの生殖細胞は卵に分化します。では、この生殖細胞の性は、どのように決められているのでしょうか？体細胞の性を決める遺伝子は、脊椎動物や昆虫のショウジョウバエ等において既に明らかにされています。これら遺伝子は、どちらか一方の性の体細胞で働くことにより、体細胞の性の区別を生み出します。一方、生殖細胞の性は、それを取り囲む体細胞の性に依存して決まるとされてきました。しかし、体細胞の性を決める遺伝子の欠損などにより体細胞が性転換しても、生殖細胞の性は変化しない例がいくつも報告されてきました。このことは、これまでの定説とは異なり、生殖細胞独自に性を決める遺伝子があることを物語っています。本研究グループは、ショウジョウバエを用いて、このような生殖細胞の性の区別を生み出す鍵となる遺伝子を世界に先駆け発見しました。この成果は、他の動物における生殖細胞の性を決める機構を明らかにする上での重要な第一歩となります。

【研究の成果概要】

卵の発生過程において、生殖細胞（始原生殖細胞）は、卵巣あるいは精巣となる生殖巣と呼ばれる組織と離れた場所に形成され、生殖巣へと移動した後に、卵あるいは精子に分化します。始原生殖細胞が卵に分化するか、それとも精子に分化するかという性別は、体細胞で構成される生殖巣の性に依存すると考えられてきました。例えば、ショウジョウバエでは、オスの生殖巣に入った始原生殖細胞は、生殖巣からの「オスになれという指令（オス化シグナル）」を受けてオス化し、精子に分化します。一方、メスの生殖巣に入った始原生殖細胞は、このシグナルを受けることなく、メスとなり卵に分化すると考えられてきました。この考え方をもとにすると、生殖巣へと移動途中にある始原生殖細胞は、性の区別がないということになります。しかし、研究グループは、この移動中の始原生殖細胞に性差があることを発見しました。Sxl（エス・エックス・エル）と呼ばれる遺伝子が、メスの始原生殖細胞のみで活性化されていたのです。メスの始原生殖細胞において、このSxl遺伝子の働きを抑制すると、その始原生殖細胞からは卵が作られなくなりました。さらに、本来Sxl遺伝子を発現しないオス始原生殖細胞でSxl遺伝子を強制的に活性化し、メス個体の生殖巣に移植すると卵に分化することがわかりました。Sxl遺伝子を強制的に活性化していないオス始原生殖細胞を、メス個体の生殖巣に移植しても、決して卵に分化しないことから、オス始原生殖細胞がSxl遺伝子の働きにより性転換しメスとなり、卵を作る能力を獲得したことがわかります（参考図1）。さらに、おどろいたことに、Sxl遺伝子により性転換したオス始原生殖細胞から作られた卵は、正常に精子と受精し、次世代を生み出すことができました。このことは、Sxl遺伝子により、始原生殖細胞のオスからメスへの完全な性転換が起きたことを示しています。以上の結果から、Sxl遺伝子が始原生殖細胞のメス化の鍵を握る遺伝子であると結論できます。

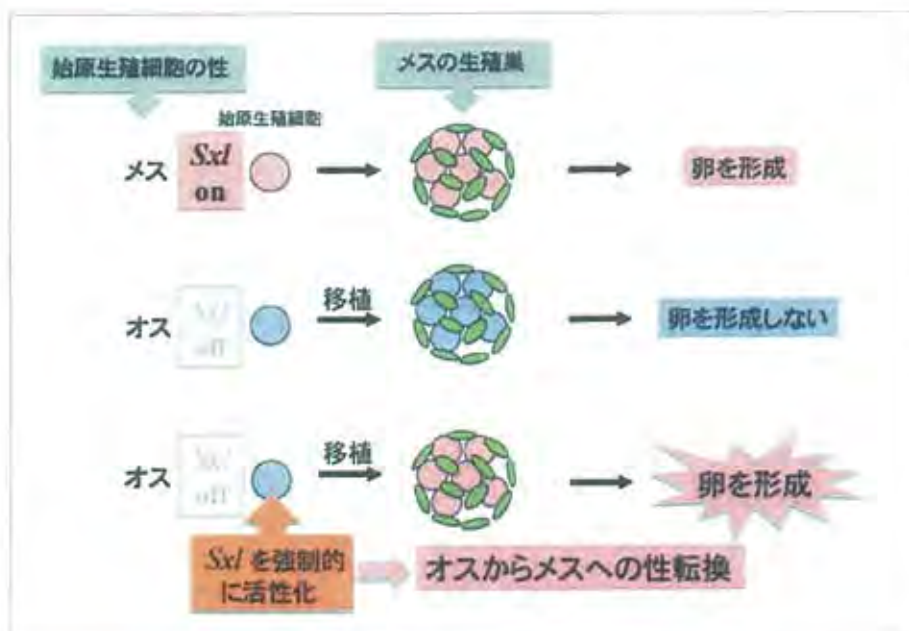
本研究により、生殖細胞の性は、これまでわかっていた生殖巣の体細胞からの影響とともに、生殖細胞自身が持つ性決定プログラムにより決定されることが初めて証明されました（参考図2）。この成果は、ショウジョウバエ以外の動物における生殖細胞の性決定の研究の新たな扉を開いたといえます。今後、Sxl遺伝子自身あるいはSxlのもとで働く遺伝子群を他の動物で探索することで、生殖細胞の性を決める機構が多くの動物で保存されているのかを明らかにしたり、生殖細胞の性を自由にコントロールすることも可能になるかもしれません。

ニュース

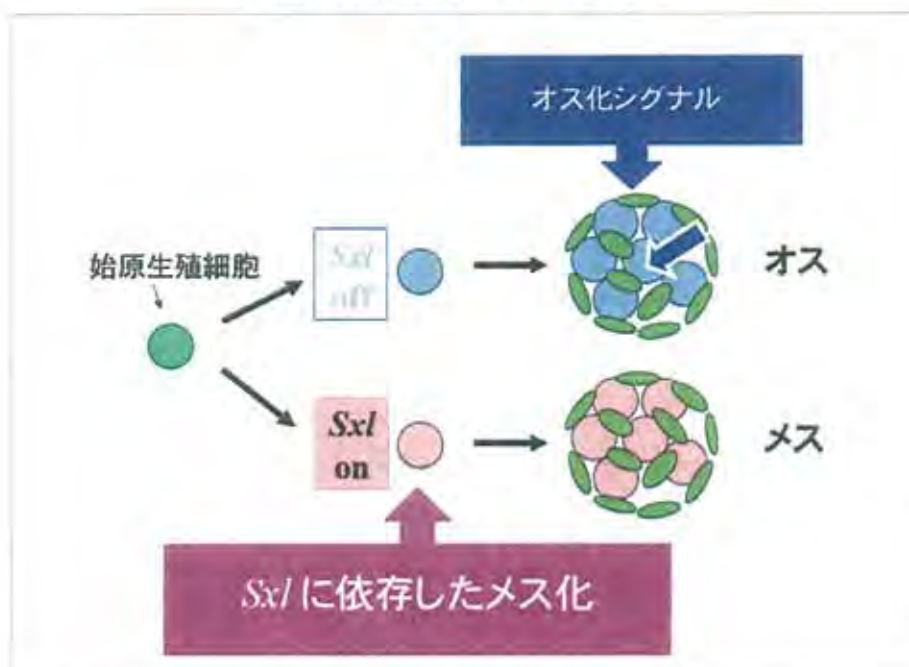
- 最新ニュース一覧
- プレスリリース一覧
- プレスリリース
- 研究所発行物
- WEBマガジン

★ 過去の プレスリリースアーカイブ

2012 年
2011 年
2010 年
2009 年
2008 年
2007 年
2006 年



参考図1 実験結果の要点 (詳しくは本文参照)



参考図2 生殖細胞における性決定機構のモデル

上段：オスにおける始原生殖細胞の性決定：始原生殖細胞（黄丸）で*Sxl*遺伝子が発現せず、生殖巣へと移動した後に、体細胞（緑）からのオス化シグナル（青矢印）により生殖細胞のオス化（青丸）が起こる。
下段：メスにおける始原生殖細胞の性決定：始原生殖細胞で*Sxl*遺伝子が発現し、始原生殖細胞のメス化（赤丸）が起こる。

【発表雑誌】

米国科学雑誌「Science」
日本時間2011年7月8日に電子速報版にて公開予定。

論文タイトル：

"*Drosophila Sex lethal* Gene Initiates Female Development in Germline Progenitors"

著者：Kazuya Hashiyama, Yoshiki Hayashi and Satoru Kobayashi

【研究グループ】

岡崎総合バイオサイエンスセンター・基礎生物学研究所 発生遺伝学研究部門の橋山一哉研究員、林良樹助教および小林悟教授により行われた研究です。

【研究サポート】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究（配偶子幹細胞制御機構）」「基盤研究B」「若手研究スタート支援」「特別研究員奨励費」のサポートを受け行われました。

[本件に関するお問い合わせ先]

自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター
基礎生物学研究所 発生遺伝学研究部門 教授: 小林 悟 (コバヤシ ユウトル)
TEL: 0564-59-5875
FAX: 0564-59-5879
E-mail: skob@nibb.ac.jp

[報道担当]

基礎生物学研究所 広報国際連携室
倉田 智子
Tel: 0564-55-7628
Fax: 0564-55-7597
E-mail: press@nibb.ac.jp

研究者による研究成果解説映像

[▲ページの先頭へ](#)

[* サイトポリシー](#) [+ 人材募集](#) [* 所員検索](#) [+ 所内専用](#)

明大寺地区: 〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38
山手地区: 〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町字東山5-1
Copyright© 2011-2012 National Institute for Basic Biology. All rights reserved.

ニュース

プレスリリース ④

[Home](#) > [ニュース](#) > [プレスリリース一覧](#) > [プレスリリース](#)

2011年07月15日

TRPV1チャンネルの浸透圧感受性が温度や酸などの異なる刺激によって相乗的に増強されることを発見

[0](#) [ツイート](#) 10 [いいね!](#) 1 [RSS](#)

我々の体液（血液、脳脊髄液等の細胞外液）の浸透圧は常に約300mOsm/kgに保たれています。この体液恒常性は生命維持のために必須であり、そのため我々の体は体液の浸透圧を監視する仕組みを備えています。脱水等により体液の浸透圧が上昇した場合には、口渴感を感じて飲水するとともに、脳下垂体から抗利尿ホルモン（バソプレッシン）が血中に放出され、腎臓において尿量を減少させる等の反応が出るようになります。TRPV1は、トウガラシの辛辣成分（カプサイシン）や熱、酸などの浸透圧刺激に反応して開口するチャンネル分子として有名ですが、TRPV1遺伝子欠損マウスが体液浸透圧の調節において異常を示すことから、浸透圧センサー分子の候補であると言われていました。

今回、基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門の野田昌晴教授らは、TRPV1チャンネルを発現する細胞株を用いて、TRPV1が体温付近の温度で浸透圧感受性を示すことを確認すると共に、その応答がカプサイシンや酸によっても相乗的に増強されることを見出しました。今回の成果は、我々の体が体液恒常性を維持する仕組みを明らかにする上で重要な手がかりとなるものです。また、後述のように、糖尿病患者の多飲行動や、痛みの感知機構の理解にも役立つものです。研究の詳細は米国の科学雑誌プロスワン(PLoS ONE)誌において発表されます。

[研究の背景]

TRPV1遺伝子の欠損マウスは、平常時の体液浸透圧が正常なマウスに比べて高く、体液の浸透圧上昇に伴って分泌される抗利尿ホルモンの分泌量が正常なマウスに比べて少ないこと、また、体液の浸透圧上昇によって誘発される飲水量が少ない、などの異常を示すことが報告されていました。こうした結果から、TRPV1遺伝子の産物が体液浸透圧の監視あるいは維持に関与していると考えられてきました。しかしながら、TRPV1が実際に浸透圧感受性を持つことは確認されていませんでした。

[研究の成果]

基礎生物学研究所の野田教授らは、ラットのTRPV1の全長を安定的に発現した細胞株を用いて細胞内Ca²⁺イメージングを行なうことによって、TRPV1が体温付近で浸透圧感受性を示すことを初めて確認しました。この浸透圧への応答は、室温付近（24℃）ではごくわずかであったものが、温度の上昇と共に増大し、哺乳類の体温に近い36℃付近で最大となりました。次に、36℃に保って浸透圧を変動させたところ、300mOsm/kg（平常時の体液浸透圧）を境に、それよりも低浸透圧側では細胞内へのCa²⁺流入が減少するのに対し、高浸透圧側ではCa²⁺流入が大きく増加することが明らかになりました。このようにTRPV1は、体液浸透圧の上昇をより良く感知する性質を持つことがわかりました。また、アクアポリン（水チャンネル）を阻害して、浸透圧変化による細胞容積の変化を抑えると、応答が減弱したことから、TRPV1は浸透圧の変動に伴う細胞膜の張力の変化を感知して開口している可能性が示唆されました。

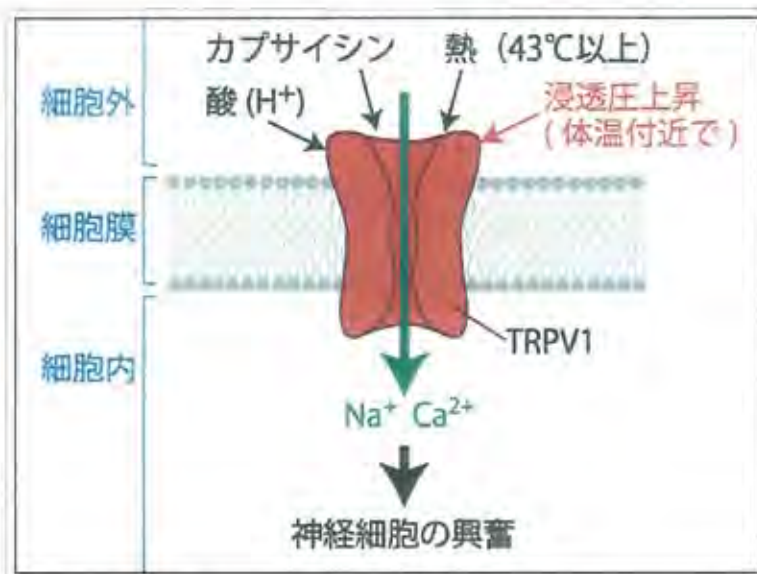
このようにTRPV1の浸透圧に対する応答は温度により増強されましたが、さらに酸やカプサイシンによっても同様に相乗的に増強されることがわかりました。また、カプサイシンに対する応答も浸透圧上昇によって増強されることがわかりました。以上より、TRPV1は複数の異なる活性化刺激を統合する性質があることが明らかになりました（図参照）。

ニュース

- [最新ニュース一覧](#)
- [プレスリリース一覧](#)
- [プレスリリース](#)
- [研究所発行物](#)
- [WEBマガジン](#)

過去の プレスリリースアーカイブ

[2012 年](#)
[2011 年](#)
[2010 年](#)
[2009 年](#)
[2008 年](#)
[2007 年](#)
[2006 年](#)



図：TRPV1は43℃以上の熱、酸、化学物質（カプサイシン等）の浸透刺激で活性化することが知られていましたが、今回、体温付近では浸透圧上昇の刺激によっても活性化することが判りました。また、この浸透圧感受性は、他の刺激、酸やカプサイシンによっても増強されることが判りました。つまり、TRPV1はこれらの異なる刺激を統合する役割を果たしていると考えられます。

【今後の展望】

今回の結果は、全長型のTRPV1が生体内の高浸透圧センサーとして機能し得るということを証明したものです。さらにTRPV1が異なる刺激を統合するという今回の発見は、いくつかの疾患に伴う生理現象の理解に貢献するものです。例えば、糖尿病患者の主要な症状に多飲がありますが、糖尿病の急性の合併症としてアシドーシス（酸性血症）が知られています。TRPV1によって体液浸透圧の上昇が感知され飲水が誘発されていると考えられますが、糖尿病患者ではアシドーシスによってこれが増強されている可能性が考えられます。また、感染や炎症、虚血等によって組織が酸性化すると、TRPV1がそれを感じ、痛覚が生じることが知られています。傷害部位においては浸透圧も上昇することから、傷害部位の酸性化と浸透圧上昇が相乗的にTRPV1を活性化することで、痛みをより鋭敏に感知する機構として働いているのではないかと考えています。

【発表雑誌】

PLoS ONE (プロスワン)

日本時間 2011年7月15日金曜日 公開

論文タイトル：

"Osmosensitivity of transient receptor potential vanilloid 1 is synergistically enhanced by distinct activating stimuli such as temperature and protons"

著者：Eri Nishihara, Takeshi Y. Hiyama and Masaharu Noda

【研究グループ】

本研究は、基礎生物学研究所 統合神経生物学研究部門 野田昌晴教授らの研究グループにより実施されました。

【研究サポート】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金のサポートを受け行われました。

【本件に関するお問い合わせ先】

基礎生物学研究所 統合神経生物学研究部門

教授：野田 昌晴（ノダ マサハル）

TEL: 0564-59-5846（研究室）

E-mail: madon@nibb.ac.jp

URL: <http://niwww3.nibb.ac.jp/>

【報道担当】

基礎生物学研究所 広報室

倉田 晋子

Tel: 0564-55-7628

Fax: 0564-55-7597

E-mail: press@nibb.ac.jp

[Home](#)
[研究所概要](#)
[ニュース](#)
[研究部門・施設](#)
[セミナー・行事](#)
[大学院](#)
[共同利用研究](#)
[国際連携](#)

ニュース

プレスリリース ⑤

[Home](#) > [ニュース](#) > [プレスリリース一覧](#) > [プレスリリース](#)

2011年11月23日

植物ホルモン、ジベレリンの出現の謎を世界で初めて解明 – 植物の生殖制御への応用に期待 –

[BI 0](#) [ツイート 4](#) [いいね!](#) [RSS](#)

名古屋大学高等研究院の安益公一 特任助教と基礎生物学研究所長谷部光泰教授を中心とする研究グループは、植物ホルモンのジベレリンが植物進化の過程でどのように使われるに至ったかについて世界で初めて解明しました。これにより、今後植物の生長・生殖制御への応用も期待できます。本研究成果は、平成23年11月22日付（イギリス時間）英国科学雑誌Nature Communications電子版に掲載されました。

【ポイント】

成長ホルモンであるジベレリン（20世紀の作物増収を引き起こした「緑の革命」に利用されたホルモン）が、植物進化の過程でどのように出現し、つがわれるようになったかを明らかにした。

【背景】

ジベレリンは植物の生長や生殖を制御すると知られているが、約4.5億年前に出現したコケ植物には存在せず、その後誕生したシダ植物で初めて使われるようになったと考えられていた。

【研究の内容】

今回、研究チームはシダ、コケ、イネの胞子（イネでは花粉）が出来る生殖過程を詳細に調べたところ、この過程はこの3つの植物で非常に似ているが、イネとシダはこの過程のスイッチを入れるためにジベレリンが必要であるのに対し、コケ植物はジベレリンなしでスイッチが入ることが分かった。

【成果の意義】

この結果は、本来ジベレリンはコケ植物に既に存在した胞子・花粉の生殖システムを促すスイッチとして、後のシダ植物グループの誕生に伴って登場したことを示しており、植物ホルモンが植物進化の過程でどのように出現し、つがわれるようになったかを具体的に明らかにした。

【用語説明】

ジベレリン：植物の生長や生殖を制御する働きをもつ植物ホルモン

コケ：植物進化の過程で、陸上に誕生した最初の植物グループ

シダ：コケ植物の後に誕生した第2の植物グループ

【論文名】

タイトル: The Gibberellin perception system evolved to regulate a pre-existing GAMYB-mediated system during land plant evolution 「ジベレリン受容システムは、陸上植物の進化過程において既存のGAMYBシステムを調整するために誕生した」

全著者: Koichiro Aya, Yuji Hiwatashi, Mikiko Kojima, Hitoshi Sakakibara, Miyako Ueguchi-Tanaka, Mitsuyasu Hasebe, Makoto Matsuoka

掲載雑誌: Nature Communications誌

問い合わせ先:

名古屋大学 高等研究院/生物機能開発利用研究センター

特任助教 安益 公一 (あや こういちろう)

Tel: 052-789-5225 Fax: 052-789-5226 Email: koichi.a@nuagr1.agr.nagoya-u.ac.jp

ニュース

- [最新ニュース一覧](#)
- [プレスリリース一覧](#)
- [プレスリリース](#)
- [研究所発行物](#)
- [WEBマガジン](#)

過去の プレスリリースアーカイブ

[2012 年](#)
[2011 年](#)
[2010 年](#)
[2009 年](#)
[2008 年](#)
[2007 年](#)
[2006 年](#)

基礎生物学研究所 生物進化研究部門

教授 長谷部 光泰 (はせべ みつやす)

Tel: 0564-55-7546 Fax: 0564-55-7549 Email: mhasebe@ribb.ac.jp

報道対応:

名古屋大学広報室, TEL:052-789-2016, FAX:052-788-6272

email:kouho@post.jimu.nagoya-u.ac.jp

[▲ページの先頭へ](#)

[▲ サイトポリシー](#) [▶ 人材募集](#) [▶ 所員検索](#) [▶ 所内専用](#)

明大寺地区: 〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38

山手地区: 〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町字東山5-1

Copyright© 2011-2012 National Institute for Basic Biology. All rights reserved.

[Home](#)
[研究所概要](#)
[ニュース](#)
[研究部門・施設](#)
[セミナー・行事](#)
[大学院](#)
[共同利用研究](#)
[国際連携](#)

ニュース

プレスリリース ⑥

[Home](#) > [ニュース](#) > [プレスリリース一覧](#) > [プレスリリース](#)

2012年01月11日

メダカは生物学的 1/f ゆらぎを利用してミジンコを捕らえる！ ～捕食者と被食者の関係性を数理モデルとして定式化することに成功～

[2](#)
[ツイート](#)
[68](#)
[いいね](#)
[23](#)
[RSS](#)

捕食性動物は、素早く動き回る獲物を正確に捕らえることができます。狩りを行うとき、捕食者は生きている被食者とその周囲のオブジェクトとの区別を、リアルタイムで行う必要がありますが、このとき捕食者は持てる感覚器を総動員して生きている獲物を認識しています。特に視覚系は多くの場合決定的な役割を果たしています。視覚を通じて、大きさ、形状、色、そして動きを識別して周囲の無関係なオブジェクトと、狩るべき獲物とをリアルタイムで区別します。例えば水棲環境において動物プランクトンを捕食している小型魚類は、水中を漂う多くの粒子や破片と区別する必要があります。しかしながら、どのようなパラメータによって区別しているのかは、これまで謎に包まれていました。今回、基礎生物学研究所の渡辺英治准教授と松永渉研究員は、捕食者である小型魚類（メダカ）が被食者である動物プランクトン（ミジンコ）を捕らえる際のメダカの視覚系の働きに着目して研究を行い、メダカはミジンコの運動パターンから生き物特有の動きを瞬時に抽出し、これをハンティングに利用していることを明らかにしました。ミジンコの運動パターンの数理モデル化と最新のバーチャルリアリティ技術により、この生き物特有の動きは生物学的 1/f ゆらぎで特徴づけられることが分かりました。この成果は 1 月 11 日に英科学総合論文誌 Scientific Reports（サイエンティフィック レポート）にて発表されました。より効果的な釣りや漁法開発などに活用出来る可能性があります。

【研究の成果】

これまで当該分野の研究が進捗しなかった最大の理由は、実験者が生きている被食者のパラメータを自在に制御することができなかったことにあります。例えば、生きているミジンコの大きさ、形状、色、そして動きを研究者が自在に変化させ制御することは不可能です。渡辺准教授の研究グループは、これを数理モデルの導入によって解決しました。被食者であるミジンコの動画データを数理モデル化し、これをコンピュータプログラミングによってパソコンのディスプレイ上に再現し、メダカの捕食行動の解析を行うことに成功したのです（図 1）。



【図 1】バーチャルプランクトンシステム。被食者であるプランクトンを計算機上で合成し、捕食者に提示する。各種プランクトンのパラメータを自在に変更できるため、捕食者と被食者の関係を容易に捉えることが可能となる。

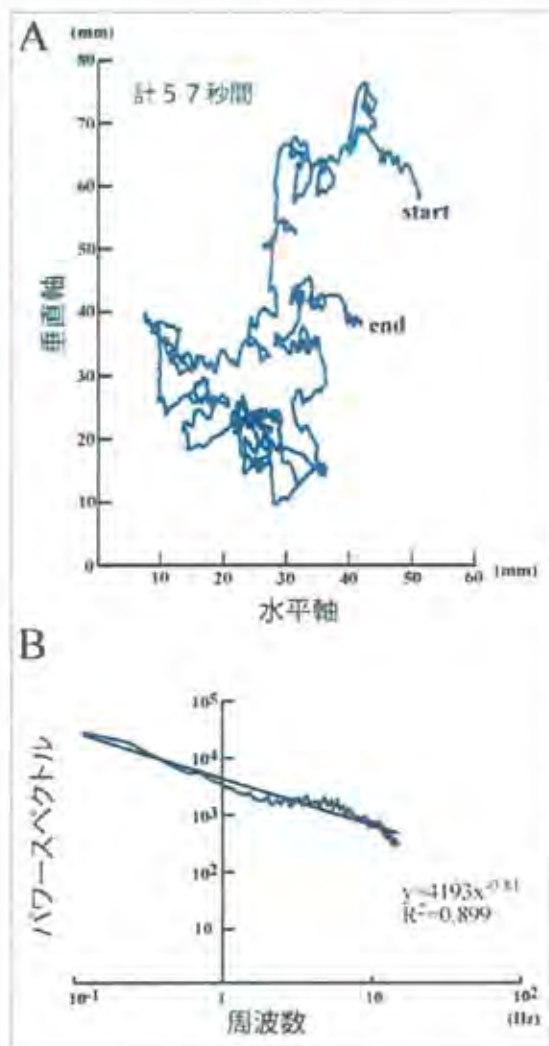
ニュース

- [最新ニュース一覧](#)
- [プレスリリース一覧](#)
- [プレスリリース](#)
- [研究所発行物](#)
- [WEBマガジン](#)

過去の プレスリリースアーカイブ

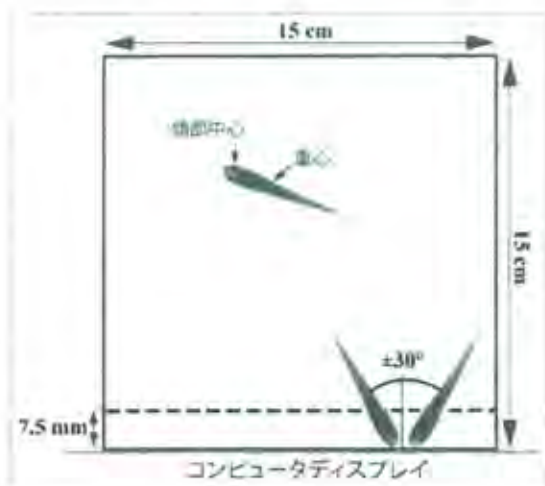
[2012 年](#)
[2011 年](#)
[2010 年](#)
[2009 年](#)
[2008 年](#)
[2007 年](#)
[2006 年](#)

松永らは、ミジンコが動き回る行動の様子をビデオ撮影し、そのミジンコの軌跡をフーリエ変換によって周波数解析をした結果、ミジンコが特別な波形パターンを示すことを発見しました。それはピンクノイズ（別名 $1/f$ ノイズ、あるいは $1/f$ ゆらぎ^{注1}）と呼ばれるパワースペクトル^{注2}を持ち、これは心臓の鼓動リズムや神経細胞の活動リズムにも見いだされていた波形パターンでした（図2）。



【図2】ミジンコの数理解析。(A) 約5.7秒間の1匹のミジンコの軌跡。ミジンコは一見ランダムに運動しているように見える。(B) ミジンコの運動軌跡のフーリエ解析。パワースペクトルは周波数と逆比例関係になっているのが分かる。

まずミジンコの生データから得た座標データをそのまま使用して、ディスプレイ上にバーチャルプランクトンを再現したところ、メダカは強い捕食行動を示しました（図3）。次に純粋に数学的手法によってピンクノイズを計算機に発生させ、バーチャルプランクトンとしてメダカに提示したところ、生データモデルと同等の強い捕食行動を示しました。興味深いことに、似たようなノイズ成分を持つホワイトノイズ^{注1}やブルーノイズ^{注1}には、強い反応はしませんでした。さらには静止しているあるいは等速運動をしているバーチャルプランクトンにも反応しませんでした。



【図3】メダカの捕食行動の定量化。メダカの動画解析を行い、メダカの捕食行動の定量化した。図は本研究で定義している捕食行動を示している。

【これからの展開】

メダカという捕食者とミジンコという被食者の間にある関係性が数理モデルとして定式化できたことは非常に大きな意味を持ちます。なぜならピンクノイズ的な運動パターンは広く動物界に見いだされているからです。それは淡水海水の水棲系はもちろんのこと、陸上の生態系の理解にも意味を持ちます。捕食者が効率的なハンティングを行うために生物が発生させるピンクノイズを利用しているという仮説は、生物の相互作用を考える上では大きな広がりが見待けるとても興味深い仮説なのです。例えばアンコウ類などは疑似餌を使って被食者を捕らえますが、その疑似餌の動きはまさにピンクノイズ的であり、運動パターン発生の進化研究にも活用できる可能性を秘めています。また理論を釣りのルアーに応用すれば、新たなスポーツフィッシングの世界が広がるかもしれません。

【用語説明】

注1)

ピンクノイズは強度と周波数が逆比例の関係にある信号で、別名 $1/f$ ノイズと呼ばれている。強力な低周波によって信号が歪みだしているのが $1/f$ ゆらぎとも呼ばれており、生物が発生させる特徴的な信号の一つとされる。

ホワイトノイズは全ての周波数で同じ強度となるノイズであり、非常に不規則なノイズである。ちなみに強度と周波数が逆比例の二乗の関係になるノイズはレッドノイズと呼ばれる。

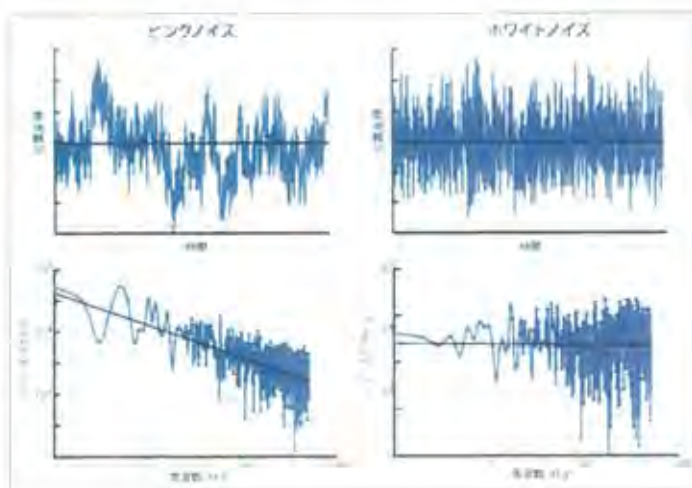
レッドノイズは別名ブラウンノイズと呼ばれ、ブラウン運動のパターン信号のことである。ブラウン運動は溶媒中に浮遊する微粒子が不規則に運動する現象であるが、今回生物が発生させるピンクノイズは、無生物の運動であるブラウンノイズと完全にランダムなホワイトノイズのちょうど中間のノイズパターンとなっている。

ブルーノイズは、強度と周波数が比例の関係にある信号で、高周波に強いエネルギーを持つ。ピンクノイズとは逆の傾きを持つノイズパターンである。

注2)

パワースペクトル

物理学的には信号とは波動であり、その例とした電磁波や音波が挙げられる。波動は、無数の周波数（単位時間[通常は1秒]あたりの波数）を持つ波の集まりであるが、どの周波数成分がどの程度含まれているかはそれぞれの波動によって異なる。例えば、電磁波の一種である光（380nm～760nm）も、波長によって様々な特性の違いがある。白色光の場合、ほぼすべての周波数の波長成分を含んでいるが、太陽光と蛍光灯では含まれる各周波数の比率は全く異なる。このとき、波動に含まれる各周波数の強度のことをパワースペクトル、あるいはパワースペクトル密度（PSD）と呼ぶ。



【発表雑誌】

英科学総合論文誌 Scientific Reports (サイエンティフィック レポーツ)

日本時間2012年1月11日にオンライン掲載予定

論文タイトル:

"Visual motion with pink noise induces predation behaviour"

著者: Wataru Matsunaga, Eiji Watanabe

【研究グループ】

本研究は基礎生物学研究所の渡辺英治准教授、松永渉研究員（現・奈良県立医大助教）により行われました。

【研究サポート】

本研究に使用されたミジンコは、基礎生物学研究所の井口研究室から供与を受けました。また本研究は、自然科学研究機構「若手研究者による分野間連携研究プロジェクト」のサポートを受けて行われました。

【本件に関するお問い合わせ先】

基礎生物学研究所 神経生理学研究室

准教授 渡辺 英治（ワタナベ エイジ）

Tel: 0564-59-5595（研究室）

E-mail: eiji@nibb.ac.jp

【報道担当】

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構

基礎生物学研究所 広報室

倉田 智子

Tel: 0564-55-7628

E-mail: press@nibb.ac.jp

[Home](#)
[研究所概要](#)
[ニュース](#)
[研究部門・施設](#)
[セミナー・行事](#)
[大学院](#)
[共同利用研究](#)
[国際連携](#)

ニュース

プレスリリース ⑦

[Home](#) > [ニュース](#) > [プレスリリース一覧](#) > [プレスリリース](#)

2012年01月13日

脊椎動物の性決定のシステムは動物によって異なる

 0  ツイート 16  いいね! 1  RSS

脊椎動物は必ず雌か雄のどちらかになります。しかしその雌や雄を作り出す性決定システムの進化については詳しく判っていません。これを知るためには、様々な生物の性決定の仕組みを調べる必要があります。今回、基礎生物学研究所 生殖遺伝学研究室の中村修平リサーチフェローと田中興准教授らは、哺乳類では雄の性決定に重要な働きを持つ遺伝子である *sox9* に注目し、魚類であるメダカにおいて機能解析を行いました。その結果メダカ *sox9* 遺伝子は、哺乳類とは異なり、雄の性決定に関与していないことを示しました。このことは、性を決めるシステムそのものが、進化の過程で新たに作り出されたことを示しています。以上の成果は、総合学術雑誌「PLoS ONE」にて発表されました。

【研究の背景】

脊椎動物は必ず雌か雄になります。受精卵から身体ができる過程で、雌雄のどちらかに決まることを性決定と言い、この決定に従って身体は卵巣もしくは精巣を作り、雌あるいは雄へと分化します。この性の決定過程はいくつもの遺伝子が関わるシステムとして働いています。このシステムの中でも最初のきっかけは動物によってさまざまです。動物種によって異なる性決定遺伝子が使われていることが知られています。しかし、この性を決めるシステムの全体が果たして動物によって異なるのか、あるいはきっかけの部分のみが異なるかは不明でした。今回、哺乳類の性決定システムの中で雄にすることに重要な働きをする（すなわち精巣を作らせる）*sox9* 遺伝子に着目し、メダカ *sox9* の機能を解析しました。

【研究の成果】

研究グループは、メダカ *sox9* の機能が失われた突然変異体を単離し（図1）、どこがおかしくなるかを調べることで *sox9* の機能を解析しました。



図1: *sox9* 機能の失ったメダカ

メダカはY染色体上の性決定遺伝子（DMY）があると雄になります。しかしこの遺伝子がどのように働き、雄化（精巣形成）を引き起こすかは判っていません。一方の哺乳類では、DMYとは異なる遺伝子 *Sry* がY染色体上の性決定遺伝子として知られており、この遺伝子がきっかけとなって *Sox9* 遺伝子を雄のみで発現させて雄化を引き起こします。

ところが今回の研究の結果、メダカでは *sox9* の機能がなくなっても雄になることが判りました。すなわ

ニュース

- [最新ニュース一覧](#)
- [プレスリリース一覧](#)
- [プレスリリース](#)
- [研究所発行物](#)
- [WEBマガジン](#)

過去の プレスリリースアーカイブ

[2012 年](#)
[2011 年](#)
[2010 年](#)
[2009 年](#)
[2008 年](#)
[2007 年](#)
[2006 年](#)

ちsox9遺伝子の機能がなくても、精巣を作り出すための遺伝子は働き、精巣ができることが確認されたのです。このことはメダカにおいてはsox9遺伝子が雄化機能をもたないことを意味します。そこで雌の個体にsox9遺伝子を導入してみても確認実験を行いました。やはり雄化は起きませんでした。以上は、メダカではsox9が雄への性決定システムに関与しておらず、性決定システムそのものが哺乳類とは異なることを示しています。

それではメダカではsox9はどのような機能を持っているのでしょうか？sox9の機能が失われたメダカをさらに解析したところ、卵巣や精巣は形成されることは確認されました。しかし卵や精子を作り出す元の細胞である生殖細胞は時を経るにつれて失われることが判りました。詳しく調べてみると、細胞同士の接着や相互作用に関する細胞外マトリックスと呼ばれる成分の量や配置がおかしく、実際sox9遺伝子を失ったメダカと正常なメダカとの間でキメラメダカを作製すると、sox9遺伝子を失ったメダカの細胞は生殖細胞との相互作用が正常の細胞より著しく弱まっていることが明らかとなりました。

メダカsox9遺伝子は精巣でのみ発現する哺乳類とは異なり、生殖幹細胞の存在するニッチ構造で卵巣や精巣ともに発現します。今回の結果によりsox9はこのニッチ構造で生殖細胞を維持するのにきわめて重要な役割を持つことが明らかとなりました。さらに、メダカsox9遺伝子は雄化の性決定には関与しないことも明らかにしました。このことは、性の決定システムの中で性決定遺伝子だけが動物によって異なるのではなく、性の決定システムそのものが独自に進化してきたことを示しています。雌や雄になり、卵巣か精巣をつくることはすべての脊椎動物では共通でありながら、それを決めるシステムそのものは動物によって異なることが明らかとなりました。

同じ卵巣でも哺乳類の卵巣には、メダカと違って卵を作り続ける生殖幹細胞がありません。これはSox9遺伝子が雄化の性決定のシステムに使われることにより卵巣での発現が失われてしまい、このことが、生殖幹細胞が維持できない一因をなしていると考えられます（図2）。

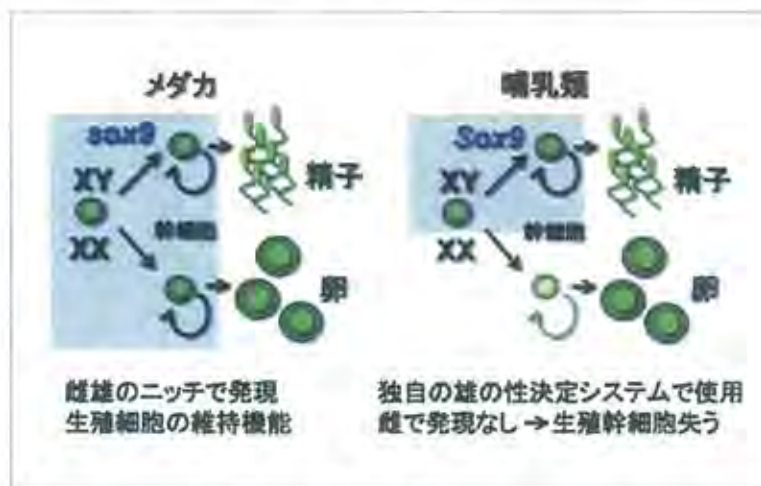


図2：哺乳類では、独自の性決定システムにとりこまれたsox9機能が生殖腺構造の差をもたらす。

本研究は、慶應義塾大学医学部谷口善仁博士と国立遺伝学研究所豊田敦博士との共同研究です。

【発表雑誌】

「PLoS ONE」（総合学術雑誌 プロスワン）

論文タイトル: "Analysis of medaka sox9 orthologue reveals a conserved role in germ cell maintenance."

著者: Shuhei Nakamura, Ikuko Watakabe, Toshiya Nishimura, Atsushi Toyoda, Yoshihito Taniguchi and Minoru Tanaka

【研究サポート】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金のサポートを受けて実施されました。

【本件に関するお問い合わせ先】

基礎生物学研究所 生殖遺伝学研究室

准教授: 田中 実 (タナカ ミノル)

〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町字東山5-1

Tel: 0564-59-5851
E-mail: mtanaka@nibb.ac.jp
ホームページ <http://www.nibb.ac.jp/reprogenetic/>

<報道担当>

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構

基礎生物学研究所 広報室

倉田 智子

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38

Tel: 0564-55-7628

Fax: 0564-55-7597

E-mail: press@nibb.ac.jp

[▲ページの先頭へ](#)

[* サイトポリシー](#) [* 人材募集](#) [* 所員検索](#) [* 所内専用](#)

明大寺地区：〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38

山手地区：〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町字東山5-1

Copyright© 2011-2012 National Institute for Basic Biology. All rights reserved.

Home

研究所概要

ニュース

研究部門・施設

セミナー・行事

大学院

共同利用研究

国際連携

ニュース

プレスリリース ⑧

Home > ニュース > プレスリリース一覧 > プレスリリース

2012年03月05日

神経管をつくるには周囲の細胞の動きも重要

0 ツイート 15 いいね! 5 RSS

脳や脊髄といった中枢神経系は、受精後、体の形が作られるごく初期の段階で「神経管」と呼ばれるチューブ状の構造から形成されます。この神経管の形成が上手くいかないと、脳や脊髄の形成異常の原因となります。基礎生物学研究所の上野直人教授、森田仁研究員らは、アフリカツメガエルを用いた研究により、神経管の形成には、神経にならない周囲の組織の細胞運動が必須であることを具体的に明らかにしました。この成果は、専門誌Developmentにて発表されました。神経管閉鎖不全の細胞、組織レベルでの原因解明に寄与する成果です。

【背景】

私たちヒトを含めた脊椎動物は、頭から体の背中側に掛けて脳と脊髄から成る中枢神経系を持っています。中枢神経系は体を動かしたり体内の他の臓器の働きをコントロールする重要な器官で、受精卵から体が形作られる時に最も早く作られる器官の一つでもあります。中枢神経系の形成は、体の背中側にできる「神経板」と呼ばれる板状の組織が体の内側にくぼんで溝（神経溝）を作り、「神経管」と呼ばれる管状の構造に変形するところから始まります（図1）。

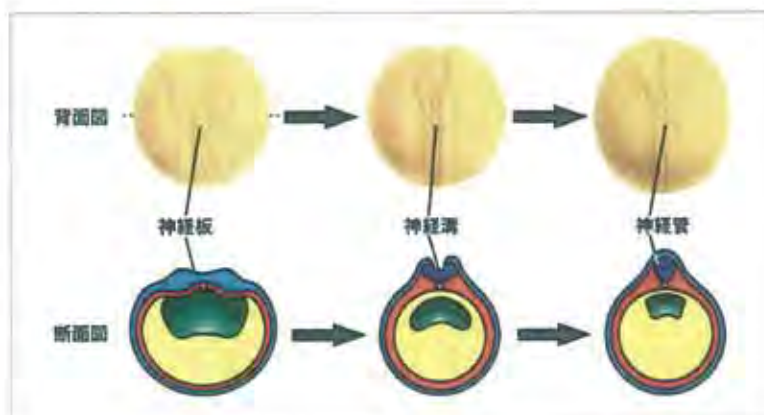


図1：アフリカツメガエルの神経管形成

この神経管の形成運動はヒトからトリ、カエルに至る脊椎動物でほぼ同じように起こります。このように神経管形成は、多くの脊椎動物に共通する、中枢神経系を作るための重要なステップです。

【研究成果】

研究グループは、神経管のもとになる神経板の細胞について、管を形成するために必要な細胞変形のしくみをこれまでに明らかにしてきました。今回の研究では、神経管にはならない周囲の組織（非神経外胚葉）の細胞運動も、神経管形成に必須であることを明らかにしました。基礎生物学研究所が欧州分子生物学研究所（EMBL）から導入した新型顕微鏡「デジタルスキャン光シート顕微鏡（DSLM）」を用いて同グループが神経管形成過程のアフリカツメガエル胚を観察したところ、神経管にならない領域（非神経外胚葉）の細胞が神経管の方向に向かって速いスピードで移動していることを見つめました（図2）。詳しく調べると、移動する非神経外胚葉の細胞層は2層あり、表層の細胞の下に存在する、深層の細胞層が、積極的に背側へと移動していることがわかりました（図3）。

ニュース

- 最新ニュース一覧
- プレスリリース一覧
- プレスリリース
- 研究所発行物
- WEBマガジン

過去の
プレスリリースアーカイブ

2012 年
2011 年
2010 年
2009 年
2008 年
2007 年
2006 年

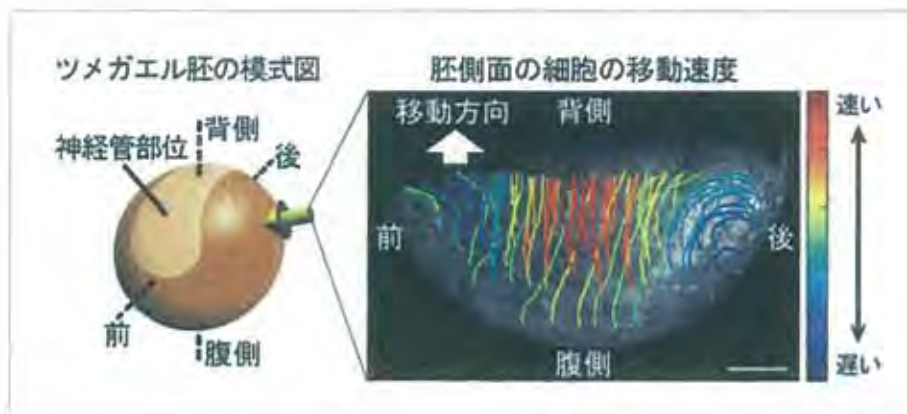


図2：DSLMによる細胞移動の解析

この深層細胞の動きを（細胞接着や移動に関わる分子インテグリンを機能阻害することによって）止めたところ、神経管の閉鎖は不完全なものとなりました。また、同グループは胚の非神経外胚葉を完全に除去すると神経管閉鎖が阻害されることも示しました。

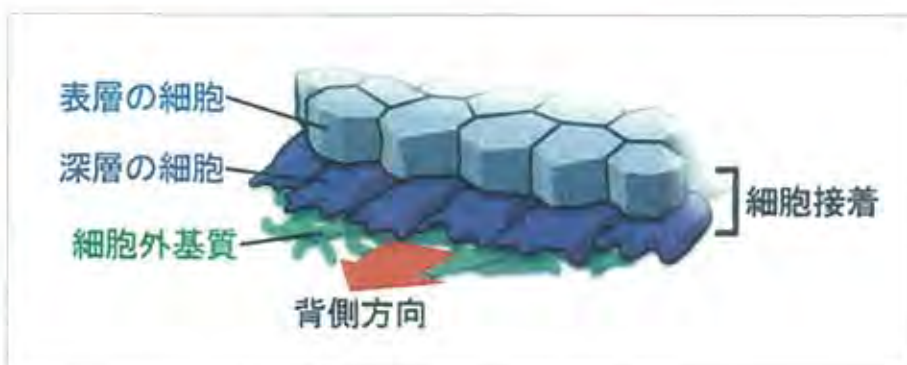


図3：深層が表層を運ぶ「動く歩道」として働いている

この研究から、神経管ができるためには神経管をつくる細胞が自律的に形を変えることに加えて、神経管にならない非神経外胚葉の細胞群の移動が管を閉じる過程を積極的に手助けしていることが明らかになりました。

本研究によって、脊椎動物の中枢神経系が作られる初期の過程において、神経にならない組織も神経系の形成に重要な役割をもっていることが具体的に明らかになりました。本研究の成果は、神経管閉鎖不全の細胞、組織レベルでの原因解明に寄与することが期待されます。

DSLMデータの解析の様子

[発表雑誌]

発生学専門雑誌 Development（デベロップメント）4月1日号掲載予定
電子版にて2012年2月29日に先行公開されました。

論文タイトル: Cell movements of the deep layer of non-neural ectoderm underlie complete neural tube closure in *Xenopus*

著者: Hideshi Morita, Hiroko Kajiura-Kobayashi, Chiyo Takagi, Takamasa S. Yamamoto, Shigenori Nonaka, and Naoto Ueno

【研究グループ】

本研究は基礎生物学研究所 形態形成部門の上野直人教授、森田仁研究員（現オーストリア科学技術研究所）が中心となって、時空間制御研究室の野中茂紀准教授らの協力を得て実施されました。

【研究サポート】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「ミクロからマクロへ階層を超える秩序形成のロジック」のサポートを受けて行われました。

【本件に関するお問い合わせ先】

基礎生物学研究所 形態形成研究部門

教授 上野 直人（フエノ ナオト）

Tel: 0564-55-7570（研究室） Fax: 0564-55-7571

E-mail: nueno@nibb.ac.jp

【報道担当】

基礎生物学研究所 広報室

倉田 馨子

Tel: 0564-55-7628 Fax: 0564-55-7597

E-mail: press@nibb.ac.jp

[ホームページの先頭へ](#)

＊ サイトポリシー ＊ 人材募集 ＊ 所員検索 ＊ 所内専用

明大寺地区：〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38

山手地区：〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町字東山5-1

Copyright© 2011-2012 National Institute for Basic Biology. All rights reserved.

[Home](#)
[研究所概要](#)
[ニュース](#)
[研究部門・施設](#)
[セミナー・行事](#)
[大学院](#)
[共同利用研究](#)
[国際連携](#)

ニュース

プレスリリース ⑨

[Home](#) > [ニュース](#) > [プレスリリース一覧](#) > [プレスリリース](#)

2012年03月06日

葉が平たい形に成長するメカニズムを解明

[3](#) [ツイート 28](#) [いいね! 13](#) [RSS](#)

葉は光を受けてCO₂を吸収し、栄養分を作り出す光合成をおこなう場所です。葉は通常、平たい形で、表側と裏側に違いがありますが、これらは多くの光を集めて効率の良い光合成をおこなうために大事な特徴です。葉は、表裏方向へはあまり伸びず横方向への伸長がよく起こることで、平たい形に成長します。近年のシロイヌナズナなどのモデル植物を用いた分子遺伝学的な研究から、表側と裏側それぞれの性質を決める一連の遺伝子群が、表裏の違いを生み出すだけでなく、横方向への成長にも関わることがわかってきました。しかしながら、横方向への成長を引き起こす詳しいしくみはわかっていませんでした。基礎生物学研究所の岡田清孝所長と中田禾友希研究員らを中心とする研究グループは、葉がつくられる初期の過程において、表側領域と裏側領域の間の領域で働く2つの遺伝子（PRS, WOX1^{（注）}）を見いだしました。そして、この表と裏の間の領域（中間領域）で働く2つの遺伝子が、葉の横方向への成長を引き起こしていることを明らかにしました。この成果は、米科学専門誌 The Plant Cell に掲載されました。今後、植物の品種改良などに役立つ基礎データとなることが期待されます。



図1：PRSとWOX1の2つの遺伝子の機能が失われたシロイヌナズナ（右）では、正常な株（左）に比べて葉の横方向への成長が抑制され、葉が細くなる。

葉の形は、光合成を効率よく行うための大変重要な要素です。多くの植物で、葉は平たい形をしています。葉の元となる原基は、もともとは丸い形をしています。成長の過程で、横方向に細胞が増えることで、葉の平たい形ができあがります。横方向への成長には、葉の裏と表をつくるしくみが関わることはわかってきましたが、その詳しいメカニズムは不明でした。

研究グループは、シロイヌナズナというモデル植物を使って、植物の形を決める遺伝子の働きについて研究を行ってきました。

今回、研究グループは、花の形を決める遺伝子として知られていたPRSという遺伝子の、葉における役割に着目しました。そして、PRSと、PRSに良く似たWOX1^{（注）}という、2つの遺伝子を壊して機能を失わせると、葉の横方向への成長が阻害され、葉が細くなることを発見しました（図1）。詳しく調べると、この2つの遺

ニュース

- [最新ニュース一覧](#)
- [プレスリリース一覧](#)
- [プレスリリース](#)
- [研究所発行物](#)
- [WEBマガジン](#)

過去のプレスリリースアーカイブ

2012 年
2011 年
2010 年
2009 年
2008 年
2007 年
2006 年

伝子は、将来葉の裏になる領域と、表になる領域に挟まれた領域（中間領域）で働いていることがわかりました（図2）。

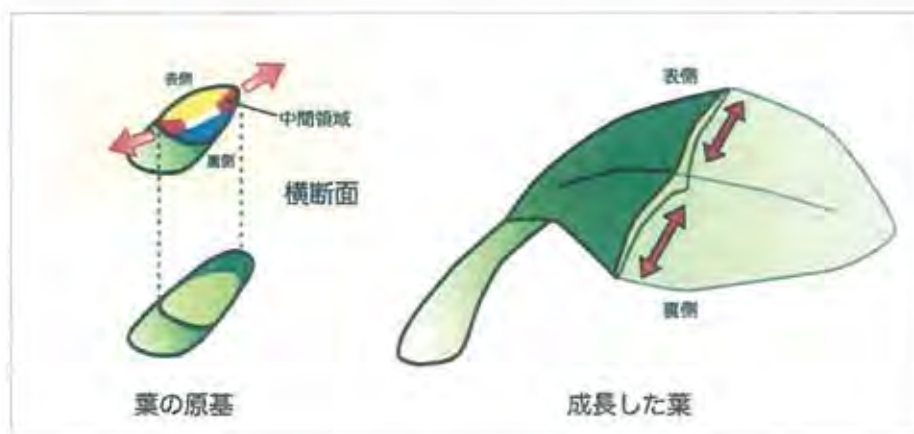


図2：葉が形成されるごく初期の段階(左図)で、将来の葉の表側になる領域（黄色）と葉の裏側になる領域（青）の間の中間領域（ピンク）において、PRSとWOX1の2つの遺伝子が働き、葉の横方向への成長を促していること(矢印)、その結果、葉が平たい形に成長すること（右図）を明らかにした。

また、WOX1遺伝子を、葉の裏側で強制的に働かせると、本来成長が起こらない場所であるにもかかわらず成長が引き起こされることを発見しました（図3）。



図3：WOX1遺伝子を葉の裏側で強制的に働かせると、矢印で示した部分で異所的な成長が起こり、突起状の構造が形成された。

これらの実験結果から、この2つの遺伝子が表側領域と裏側領域の間で働くことにより、葉の横方向への成長を引き起こしているというしくみが明らかになりました。また、葉の形成の初期段階において、この2つの遺伝子が働いている部分は、表側とも裏側とも区別される中間領域という新たな領域と定義できることもわかりました。

今回の成果により、シロイヌナズナにおいて葉が平たい形に成長するメカニズムが明らかとなりました。このメカニズムは他の植物の葉においても同じように働いていると考えられ、地球上に存在する様々な形の葉の成り立ちを理解する重要な手がかりとなると期待されます。また、園芸植物や作物などの品種改良を行う上でも、今回得られた知見は役立つと考えられます。この成果は、米科学専門誌 The Plant Cell誌に掲載されました。

注）PRS、WOX1の2つの遺伝子は、共にWUSCHEL-RELATED HOMEODOMAINとと呼ばれる遺伝子ファミリーに属し、構造的にも機能的にもよく似た転写因子をコードしている。

[発表雑誌]

米科学専門誌 The Plant Cell (プラントセル)

日本時間2012年2月29日にオンライン先行掲載

論文タイトル：

" Roles of the Middle Domain-Specific WUSCHEL-RELATED HOMEODOMAIN Genes in Early Development of Leaves in *Arabidopsis* "

著者：Miyuki Nakata, Nontaka Matsumoto, Ryuji Tsugeki, Enno Rikirsch, Thomas Laux, and Kiyotaka Okada

[研究グループ]

本研究は基礎生物学研究所の岡田清孝所長と中田未友希研究員が中心となり、京都大学大学院理学研究科の桃木竜二助教とフライブルグ大学Thomas Laux教授らの協力を得て行われました。

[研究サポート]

文部科学省科学研究費補助金および日本学術振興会（特別研究員奨励費）のサポートを受けて行われました。

[本件に関するお問い合わせ先]

基礎生物学研究所

所長 岡田 清孝（オカダ キヨタカ）

Tel: 0564-55-7651

E-mail: kiyo@nibb.ac.jp

研究員 中田 未友希（オカタ ミユキ）

Tel: 0564-55-7569

[報道担当]

基礎生物学研究所 広報室

倉田 智子

Tel: 0564-55-7628 Fax: 0564-55-7597

E-mail: press@nibb.ac.jp

[▲ページの先頭へ](#)

・ [サイトポリシー](#) ・ [人材募集](#) ・ [所員検索](#) ・ [所内専用](#)

明大寺地区：〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38

山手地区：〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町字東山5-1

Copyright© 2011-2012 National Institute for Basic Biology. All rights reserved.

7. 発表論文資料

- 1) 2009－2011 発表論文リスト
- 2) 2009－2011 プレスリリースと新聞報道

1) 2009-2011 発表論文リスト

高次細胞機構 (西村研)

2011 年

Goto, S., Mano, S., Nakamori C., and Nishimura, M. (2011). *Arabidopsis* ABERRANT PEROXISOME MORPHOLOGY 9 is a peroxin that recruits the PEX1-PEX6 complex to peroxisomes. *Plant Cell* 23, 1573-1587. (P. 328 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Hino, T., Tanaka, Y., Kawamukai, M., Nishimura, K., Mano, S., and Nakagawa, T. (2011). Two Sec13p homologs, AtSec13A and AtSec13B, redundantly contribute to formation of COPII transport vesicles in *Arabidopsis thaliana*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 75, 1848-1852.

Mano, S., Miwa, T., Nishikawa, S., Mimura, T., and Nishimura, M. (2011). The Plant Organelles Database 2 (PODB2): An updated resource containing movie data of plant organelle dynamics. *Plant Cell Physiol.* 52, 244-253.

Mano, S., Nakamori, C., Fukao, Y., Araki, M., Matsuda, A., Konod, M., and Nishimura, M. (2011). A defect of peroxisomal membrane protein 38 causes enlargement of peroxisomes. *Plant Cell Physiol.* 52, 2157-2172.

Masuda, S., Harada, J., Yokono, M., Yuzawa, Y., Shimojima, M., Murofushi, K., Tanaka, H., Masuda, H., Murakawa, M., Haraguchi, T., Kondo, M., Nishimura, M., Yuasa, H., Noguchi, M., Oh-oka, H., Tanaka, A., Tamiaki, H., and Ohta, H. (2011). A monogalactosyldiacylglycerol synthase found in the green sulfur bacterium *Chlorobaculum tepidum* reveals important roles for galactolipids in photosynthesis. *Plant Cell* 23, 2644-2658.

2010 年

Kanai, M., Nishimura M., and Hayashi, M. (2010). A peroxisomal ABC transporter promotes seed germination by inducing pectin degradation under the control of *ABI5*. *Plant J.* 62, 936-947.

Nakamura, S., Mano, S., Tanaka, Y., Ohnishi, M., Nakamori, C., Araki, M., Niwa, T., Nishimura, M., Kaminaka, H., Nakagawa, T., Sato, Y., and Ishiguro, S. (2010). Gateway binary vectors with the bialaphos resistance gene, *bar*, as a selection marker for plant transformation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74, 1315-1319.

Shirakawa, M., Ueda, H., Shimada, T., Koumoto, Y., Shimada, T.L., Kondo, M., Takahashi, T., Okuyama, Y., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2010). *Arabidopsis* Qa-SNARE SYP2 proteins localized to different subcellular regions function redundantly in vacuolar protein sorting and plant development. *Plant J.* 64, 924-935.

Takahashi, K., Shimada, T., Kondo, M., Tamai, A., Mori, M., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2010). Ectopic expression of an esterase, which is a candidate for the unidentified plant cutinase, causes cuticular defects in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.* 51, 123-131.

2009 年

Aya, K., Ueguchi-Tanaka, M., Kondo, M., Yano, K., Nishimura, M., and Matsuoka, M. (2009). Gibberellin modulates anther development in rice via the transcriptional regulation of *GAMYB*. *Plant Cell* 21, 1453-1472.

Corpas, J.F., Hayashi, M., Mano, S., Nishimura, M., and Barroso, B.J. (2009). Peroxisomes are required for *in vivo* nitric oxide (NO) accumulation in the cytosol following salinity stress of *Arabidopsis* plants. *Plant Physiol.* 151, 2083-2094.

Fujimoto, M., Arimura, S., Mano, S., Kondo, M., Saito, C., Ueda, T., Nakazono, M., Nakano, A., Nishimura, M., and Tsutsumi, N. (2009). *Arabidopsis* dynamin-related proteins DRP3A and DRP3B are functionally redundant in mitochondrial fission but have distinct roles in peroxisomal fission. *Plant J.* 58, 388-400.

Hatsugai, N., Iwasaki, S., Tamura, K., Kondo, M., Fuji, K., Ogasawara, K., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2009). A novel membrane fusion-mediated plant immunity proteasome subunit mediates a novel defense strategy against bacterial pathogens. *Genes Dev.* 23, 2496-2506.
(P. 348 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Kamigaki, A., Kondo, M., Mano, S., Hayashi, M., and Nishimura, M. (2009). Suppression of peroxisome biogenesis factor 10 reduces cuticular wax accumulation by disrupting the ER network in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.* 50, 2034-2046.

Momonoi, K., Yoshida, K., Mano, S., Takahashi, H., Nakamori, C., Shoji, K., Nitta, A., and Nishimura, M. (2009). A vacuolar iron transporter in tulip, TgVit1, is responsible for blue coloration in petal cells through iron accumulation. *Plant J.* 59, 437-447.

Nakano, R.T., Matsushima, R., Ueda, H., Tamura, K., Shimada, T., Li, L., Hayashi, Y., Kondo, M., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2009). GNOM-LIKE1/ERMO1 and SEC24a/ERMO2 are required for maintenance of endoplasmic reticulum morphology in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell* 21, 3672-3685.

Ogasawara, K., Yamada, K., Christeller, T.J., Kondo, M., Hatsugai, N., Hara-Nishimura, I., and Nishimura, M. (2009). Constitutive and inducible ER bodies of *Arabidopsis thaliana* accumulate distinct β -glucosidases. *Plant Cell Physiol.* 50, 480-488.

Singh, T., Hayashi, M., Mano, S., Aria, Y., Goto, S., and Nishimura, M. (2009). Molecular components required for the targeting of PEX7 to peroxisomes in *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* 60, 488-498.

細胞間シグナル（松林研）

分子細胞生物学（大隅研）

2009 年

Fujioka, Y., Noda, N.N., Nakatogawa, H., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. (2009). The dimeric coiled-coil structure of *Saccharomyces cerevisiae* Atg16 and its functional significance in autophagy. *J. Biol. Chem.*, in press.

Hanada, T., Satomi, Y., Takao, T., and Ohsumi, Y. (2009). The amino-terminal region of Atg3 is essential for association with phosphatidylethanolamine in Atg8 lipidation. *FEBS Lett.*, 583, 1078-1083.

Kabeya, Y., Noda, N.N., Fujioka, Y., Suzuki, K., Inagaki, F., and Ohsumi, Y. (2009). Characterization of the Atg17-Atg29-Atg31 complex specifically required for starvation-induced autophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 389, 612-615.

Kageyama, T., Suzuki, K., and Ohsumi, Y. (2009). Lap3 is a selective target of autophagy in yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 378, 551-557.

Kamada, Y., Yoshino, K., Kondo, C., Kawamata, T., Oshiro, N., Yonezawa, K., and Ohsumi, Y. (2009). Tor directly controls the Atg1 kinase complex to regulate autophagy. *Mol. Cell Biol.*, in press.

Okamoto, K., Kondo-Okamoto, N., and Ohsumi, Y. (2009). Mitochondria-anchored receptor Atg32 mediates degradation of mitochondria via selective autophagy. *Dev. Cell*, 17, 87-97.

(P. 353 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Satoo, K., Noda, N.N., Kumeta, H., Fujioka, Y., Mizushima, N., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. (2009). The structure of Atg4B-LC3 complex reveals the mechanism of LC3-processing and delipidation during autophagy. *EMBO J.*, 28, 1341-1350.

Sekito, T., Kawamata, T., Ichikawa, R., Suzuki, K., and Ohsumi, Y. (2009). Atg17 recruits Atg9 to organize the pre-autophagosomal structure. *Genes Cells*, 14, 525-538.

Shin, J.H., Yoshimoto, K., Ohsumi, Y., Jeon, J.S., and An, G. (2009). OsATG10b, an autophagosome component, is needed for cell survival against oxidative stresses in rice. *Mol. Cells.*, 27, 67-74.

Wada, S., Ishida, H., Izumi, M., Yoshimoto, K., Ohsumi, Y., Mae, T., and Makino, A. (2009). Autophagy plays a role in chloroplast degradation during senescence in individually darkened leaves. *Plant Physiol.*, 149, 885-893.

Watanabe, Y., Noda, N.N., Honbou, K., Suzuki, K., Sakai, Y., Ohsumi, Y., and Inagaki, F. (2009). Crystallization of *Saccharomyces cerevisiae* alpha-mannosidase, a cargo protein of the Cvt pathway. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 65, 571-573.

Yoshimoto, K., Jikumaru, Y., Kamiya, Y., Kusano, M., Consonni, C., Panstruga, R., Ohsumi, Y., and Shirasu, K. (2009). Autophagy negatively regulates cell death by controlling NPR1-dependent salicylic acid signaling during senescence and the innate immune response in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 21, 2914-2927.

神経細胞生物学（椎名 G）

2010 年

Shiina, N., and Tokunaga, M. (2010). RNA granule protein 140 (RNG140), a paralog of RNG105 localized to distinct RNA granules in neuronal dendrites in the adult vertebrate brain. *J. Biol. Chem.* 285, 24260-24269.

Shiina, N., Yamaguchi, K., and Tokunaga, M. (2010). RNG105 deficiency impairs the dendritic localization of mRNAs for Na⁺/K⁺ ATPase subunit isoforms and leads to the degeneration of neuronal networks. *J. Neurosci.* 30, 12816-12830. (P. 336 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

細胞構造（小川 G）

細胞社会学（濱田 G）

形態形成（上野研）

2011 年

Endo, T., Ueno, K., Yonezawa, K., Mineta, K., Hotta, K., Satou, Y., Yamada, L., Ogasawara, M., Takahashi, H., Nakajima, A., Nakachi, M., Nomura, M., Yaguchi, J., Sasakura, Y., Yamasaki, C., Sera, M., Yoshizawa, A., Imanishi, T., Taniguchi, H., and Inaba, K. (2011). CIPRO 2.5: *Ciona intestinalis* protein database, a unique integrated repository of large-scale omics data, bioinformatic analyses and curated annotation, with user rating and reviewing functionality. *Nucleic Acids Res.* 39, D807-D814.

Takebayashi-Suzuki, K., Kitayama, A., Terasaka-Iioka, C., Ueno, N., and Suzuki, A. (2011). The forkhead transcription factor FoxB1 regulates the dorsal-ventral and anterior-posterior patterning of the ectoderm during early *Xenopus* embryogenesis. *Dev Biol.* 360, 11-29.

Tao, H., Manak, J. R., Sowers, L., Mei, X., Kiyonari, H., Abe, T., Dahdaleh, N. S., Yang, T., Wu, S., Chen, S., Fox, M. H., Gurnett, C., Montine, T., Bird, T., Shaffer, L. G., Rosenfeld, J. A., McConnell, J., Madan-Khetarpal, S., Berry-Kravis, E., Griesbach, H., Saneto, R. P., 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., Fritzsch, B., Slusarski, D. C., Wemmie, J., Ueno, N., and Bassuk, A. G. (2011). Mutations in prickly orthologs cause seizures in flies, mice, and humans. *Am. J. Hum. Genet.* 88, 138-149.
(P. 331 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Yamada, S., Ueno, N., Satoh, N., and Takahashi, H. (2011). *Ciona intestinalis* Noto4 contains a phosphotyrosine interaction domain and is involved in the midline intercalation of notochord cells. *Int. J. Dev. Biol.* 55, 11-18.

2010 年

Morita, H., Nandadasa, S., Yamamoto, T.S., Terasaka-Iioka, C., Wylie, C., and Ueno, N. (2010). 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.
(P. 343 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Nojima, J., Kanomata, K., Takada, Y., Fukuda, T., Kokabu, S., Ohte, S., Takada, T., Tsukui, T., Yamamoto, T.S., Sasanuma, H., Yoneyama, K., Ueno, N., Okazaki, Y., Kamijo, R., Yoda, T., and Katagiri, T. (2010). Dual roles of smad proteins in the conversion from myoblasts to osteoblastic cells by bone morphogenetic proteins. *J. Biol. Chem.* 285, 15577-15586.

Shindo, A., Hara, Y., Yamamoto, T.S., Ohkura, M., Nakai, J., and Ueno, N. (2010). Tissue-tissue interaction-triggered calcium elevation is required for cell polarization during *Xenopus* gastrulation. *PLoS ONE*, 5, e8897.

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

Takahashi, H., Hotta, K., Takagi, C., Ueno, N., Satoh, N., and Shoguchi, E. (2010). Regulation of notochord-specific expression of *Ci-Bra* downstream genes in *Ciona intestinalis* embryos. *Zool. Sci.* 27, 110-118.

Terakubo, H., Nakajima, Y., Sasakura, Y., Horie, T., Konno, A., Takahashi, H., Inaba, K., Hotta, K. and Oka, K. (2010). Network structure of projections extending from peripheral neurons in the tunic of ascidian larva. *Dev. Dyn.* 239, 2278-2287.

2009 年

Goda, T., Takagi, C., and Ueno, N. (2009). *Xenopus* Rnd1 and Rnd3 GTP-binding proteins are expressed under the control of segmentation clock and required for somite formation. *Dev. Dyn.* 238, 2867-2876.

Hida, N., Awais, M., Takeuchi, M., Ueno, N., Tashiro, M., Takagi, C., Singh, T., Hayashi, M., Ohmiya, Y., and Ozawa, T. (2009). High-sensitivity real-time imaging of dual protein-protein interactions in living subjects using multicolor luciferases. *PLoS ONE* 4, e5868.

Shindo, A., Hara, Y., Yamamoto, T.S., Ohkura, M., Nakai, J., and Ueno, N. (2010). Tissue-tissue interaction-triggered calcium elevation is required for cell polarization during gastrulation. *PLoS ONE* 5, e8897.

Sugiura, T., Tazaki, A., Ueno, N., Watanabe, K., and Mochii, M. (2009). *Xenopus* Wnt-5a induces an ectopic larval tail at injured site, suggesting a crucial role for noncanonical Wnt signal in tail regeneration. *Mech. Dev.* 126, 56-67.

Tao, H., Suzuki, M., Kiyonari, H., Abe, T., Sasaoka, T., and Ueno, N. (2009). Mouse *prickle1*, the homolog of a PCP gene, is essential for epiblast apical-basal polarity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 14426-14431. (P. 352 にプレスリリースを掲載)

Yakushiji, N., Suzuki, M., Satoh, A., Ide, H., and Tamura, K. (2009). Effects of activation of Hedgehog signaling on patterning, growth and differentiation in *Xenopus* froglet limb regeneration. *Dev. Dyn.* 238, 1887-1896.

Yamada, S., Hotta, K., Yamamoto, T.S., Ueno, N., Satoh, N., and Takahashi, H. (2009). Interaction of notochord-derived fibrinogen-like protein with Notch regulates the patterning of the central nervous system of *Ciona intestinalis* embryos. *Dev. Biol.* 328, 1-12.

発生遺伝学 (小林研)

2011 年

Hashiyama, K., Hayashi, Y., and Kobayashi, S. (2011). *Drosophila* *Sex lethal* gene initiates female development in germline progenitors. *Science* 333, 885-888. (P. 327 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Mukai, M., Kato, K., Hira, S., Nakamura, K., Kita H., and Kobayashi S. (2011). Innexin2 gap junctions in somatic support cells are required for cyst formation and for egg chamber formation in *Drosophila*. *Mech. Dev.* 128, 510-523.

2010 年

Kitadate, Y., and Kobayashi, S. (2010). Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germline stem cell niche formation in *Drosophila* male embryonic gonads. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 14241-14246. (P. 338 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Kondo, T., Plaza, S., Zanet, J., Benrabah, E., Valenti, P., Hashimoto, Y., Kobayashi, S., Payre, F., and Kageyama, Y. (2010). Small peptides switch the transcriptional activity of Shavenbaby during *Drosophila* embryogenesis. *Science* 329, 336-339. (P. 340 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Niwa, R., Ito, K., Namiki, T., Shimada-Niwa, Y., Kiuchi, M., Kawaoka, S., Kayukawa, T., Banno, Y., Fujimoto, Y., Shigenobu, S., Kobayashi, S., Shimada, T., Katsuma, S., and Shinoda, T. (2010). *Non-molting glossy/shroud* encodes a short-chain dehydrogenase/reductase that functions in the "Black Box" of the ecdysteroid biosynthesis pathway. *Development* 137, 1991-1999.

2009 年

Hashiyama, K., and Kobayashi, S. (2009). Expression of genes involved in sumoylation in the *Drosophila* germline. *Gene Expression Patterns* 9, 50-53.

Maezawa, T., Arita, K., Shigenobu, S., and Kobayashi, S. (2009). Expression of the apoptosis inducer gene *head involution defective* in primordial germ cells of the *Drosophila* embryo requires *eiger*, *p53* and *loki* function. *Develop. Growth Differ.* 51, 453-461.

Yuda, M., Iwanaga, S., Shigenobu, S., Mair, G., Janse, C., Waters, A., Kato, T., and Kaneko I. (2009). Identification of a transcription factor in the mosquito-invasive stage of malaria parasites. *Mol. Microbiol.* *71*, 1402-1414.

Hayashi, Y., Kobayashi, S., and Nakato, H. (2009). *Drosophila* glypicans regulate the germline stem cell niche. *J. Cell Biol.* *187*, 473-480. (P. 347 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

分子発生学（高田研）

2011 年

Okubo, T., Kawamura, A., Takahashi, J., Yagi, H., Morishima, M., Matsuoka, R., and Takada, S. (2011). Ripply3, a Tbx1 repressor, is required for development of the pharyngeal apparatus and its derivatives in mice. *Development* *138*, 339-348. (P. 332 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

2010 年

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

Katayama, R., Ishioka, T., Takada, S., Takada, R., Fujita, N., Tsuruo, T., and Naito, M. (2010). Modulation of Wnt signaling by the nuclear localization of cellular FLIP-L. *J. Cell Sci.* *123*, 23-28.

Miyaoka, Y., Tanaka, M., Imamura, T., Takada, S., and Miyajima, A. (2010). A novel regulatory mechanism for Fgf18 signaling involving cysteine-rich FGF receptor (Cfr) and delta-like protein (Dlk). *Development* *137*, 159-167.

Nishita, M., Itsukushima, S., Nomachi, A., Endo, M., Wang, Z., Inaba, D., Qiao, S., Takada, S., Kikuchi, A., and Minami, Y. (2010). Ror2/Frizzled complex mediates Wnt5a-induced AP-1 activation by regulating dishevelled polymerization. *Mol. Cell Biol.* *30*, 3610-3619.

Takahashi, J., Ohbayashi, A., Oginuma, M., Saito, D., Mochizuki, A., Saga, Y., and Takada, S. (2010). Analysis of Ripply1/2-deficient mouse embryos reveals a mechanism underlying the rostro-caudal patterning within a somite. *Dev. Biol.* *342*, 134-145.

Yoshinaga, Y., Kagawa, T., Shimizu, T., Inoue, T., Takada, S., Kuratsu, J., and Taga, T. (2010). Wnt3a promotes hippocampal neurogenesis by shortening cell cycle duration of neural progenitor cells. *Cell. Mol. Neurobiol.* *30*, 1049-1058.

2009 年

Agalliu, D., Takada, S., Agalliu, I., McMahon, A.P., and Jessell, T.M. (2009). Motor neurons with axial muscle projections specified by Wnt4/5 signaling. *Neuron* *61*, 708-720.

初期発生（藤森研）

2011 年

Abe, T., Kiyonari, H., Shioi, G., Inoue, K., Nakao, K., Aizawa, S., and Fujimori, T. (2011). Establishment of conditional reporter mouse lines at ROSA26 locus for live cell imaging. *Genesis* *49*, 579-590.

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

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

Shioi, G., Kiyonari, H., Abe, T., Nakao, K., Fujimori, T., Jang, C., Huang, C., Akiyama, H., Behringer, R.R., and Aizawa, S. (2011). A mouse reporter line to conditionally mark nuclei and cell membranes for in vivo live-imaging. *Genesis* *49*, 570-578.

2010 年

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

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

2009 年

Fujimori, T., Kurotaki, Y., Komatsu, K., and Nabeshima, Y. (2009). Morphological organization of the mouse preimplantation embryo. *Reprod Sci.* 16, 171-177.

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

生殖細胞（吉田研）

2011 年

Sato, T., Aiyama, Y., Ishii-Inagaki, M., Hara, K., Tsunekawa, N., Harikae, K., Uemura-Kamata, M., Shinomura, M., Zhu, X. B., Maeda, S., Kuwahara-Otani, S., Kudo, A., Kawakami, H., Kanai-Azuma, M., Fujiwara, M., Miyamae, Y., Yoshida, S., Seki, M., Kurohmaru, M., and Kanai, Y. (2011). Cyclical and patch-like GDNF distribution along the basal surface of sertoli cells in mouse and hamster testes. *PLoS ONE* 6, e28367.

2010 年

Kitadate, Y., and Kobayashi, S. (2010). Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germ-line stem cell niche formation in *Drosophila* male embryonic gonads. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 14241-14246.

Klein, A.M., Nakagawa, T., Ichikawa, R., Yoshida, S., and Simons, B.D. (2010). Mouse germ line stem cells undergo rapid and stochastic turnover. *Cell Stem Cell* 7, 214-224.
(P. 337にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Matson, C.K., Murphy, M.W., Griswold, M.D., Yoshida, S., Bardwell, V.J., and Zarkower, D. (2010). The mammalian doublesex homolog DMRT1 is a transcriptional gatekeeper that controls the mitosis versus meiosis decision in male germ cells. *Dev. Cell* 19, 612-624.

Nakagawa, T., Sharma, M., Nabeshima, Y., Braun, R.E., and Yoshida, S. (2010). Functional hierarchy and reversibility within the murine spermatogenic stem cell compartment. *Science* 328, 62-67.
(P. 344にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Nakane, Y., Ikegami, K., Ono, H., Yamamoto, N., Yoshida, S., Hirunagi, K., Ebihara, S., Kubo, Y., and Yoshimura, T. (2010). A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 15264-15268.

Uemura, M., Hara, K., Shitara, H., Ishii, R., Tsunekawa, N., Miura, Y., Kurohmaru, M., Taya, C., Yonekawa, H., Kanai-Azuma, M., and Kanai, Y. (2010). Expression and function of mouse Sox17 gene in the specification of gallbladder/bile-duct progenitors during early foregut morphogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391, 357-363.

2009 年

Suzuki, H., Sada, A., Yoshida, S., and Saga, Y. (2009). The heterogeneity of spermatogonia is revealed by their topology and expression of marker proteins including the germ cell-specific proteins Nanos2 and Nanos3. *Dev. Biol.* 336, 222-231.

Hara, K., Kanai-Azuma, M., Uemura, M., Shitara, H., Taya, C., Yonekawa, H., Kawakami, H., Tsunekawa, N., Kurohmaru, M., and Kanai, Y. (2009). Evidence for crucial role of hindgut expansion in directing proper migration of primordial germ cells in mouse early embryogenesis. *Dev. Biol.* 330, 427-439.

生殖生物学（長濱研）

2011 年

Charkraborty, T., Shibata, Y., Zhou, L.Y., Katsu, Y., Iguchi, T., and Nagahama, Y. (2011). Differential expression of three estrogen receptor subtype mRNAs in gonads and liver from embryos to adults of the

medaka, *Oryzias latipes*. Mol. Cell. Endocrinol. 333, 47-54.

Charkraborty, T., Katsu, Y., Zhou, L.Y., Miyagawa, S., Nagahama, Y., and Iguchi, T. (2011). Estrogen receptors in medaka (*Oryzias latipes*) and estrogenic environmental contaminants: An in vitro-in vivo correlation. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 123, 115-121.

Fernandino, J.I., Popescu, J.T., Paul-Prasanth, B., Xiong, H., Hattori, R.S., Oura, M., Strussmann, C.A., Somoza, G.M., Matsuda, M., Nagahama, Y., and Trudeau, V.L. (2011). Analysis of sexually dimorphic expression of genes at early gonadogenesis of *Pejerrey Odontesthes bonariensis* using a heterologous microarray. Sex. Dev. 5, 89-101.

Mita, M., Yamamoto, K., Nakamura, M., and Nagahama, Y. (2011). Hormonal action of relaxin-like gonad-stimulating substance (GSS) on starfish ovaries in growing and fully grown states. Gen. Comp. Endocrinol. 172, 85-89.

Mita, M., Yamamoto, K., and Nagahama, Y. (2011). Interaction of relaxin-like gonad-stimulating substance with ovarian follicle cells of the starfish *Asterina pectinifera*. Zool. Sci. 28, 764-769.

Ngamniyom, A., Magtoon, W., Nagahama, Y., and Sasayama, Y. (2011). Expression levels of bone morphogenetic protein 2b in fins of adult Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to sex steroid hormones. J. Fish. Aquat. Sci. 6, 119-129.

Okubo, K., Takeuchi, A., Chaube, R., Paul-Prasanth, B., Kanda, S., Oka, Y., and Nagahama, Y. (2011). Sex differences in aromatase gene expression in the medaka brain. J. Neuroendocrinology 23, 412-423.

Paul-Prasanth, B., Shibata, Y., Horiguchi, R., and Nagahama, Y. (2011). Exposure to diethylstilbesterol during embryonic and larval stages of medaka fish (*Oryzias latipes*) leads to sex reversal in genetic males and reduced gonad weight in genetic females. Endocrinology 152, 707-717.

Raghuveer, K., Sudhakumari, C.C., Senthilkumaran, B., Kagawa, H., Dutta-Gupta, A., and Nagahama, Y. (2011). Gender differences in tryptophan hydroxylase-2 mRNA, serotonin, and 5-hydroxytryptophan levels in the brain of catfish, *Clarias gariepinus*, during sex differentiation. Gen. Comp. Endocrinol. 171, 94-104.

2010 年

Nakamoto, M., Fukasawa, M., Orii, S., Shimamori, K., Maeda, T., Suzuki, A., Matsuda, M., Kobayashi, T., Nagahama, Y. and Shibata, N. (2010). Cloning and expression of medaka cholesterol side chain cleavage cytochrome P450 during gonadal development. Develop. Growth Differ. 52, 385-395.

Otake, H., Masuyama, H., Mashima, Y., Shinomiya, A., Myosho, T., Nagahama, Y., Matsuda, M., Hamaguchi, S. and Sakaizumi, M. (2010). Heritable artificial sex chromosomes in the medaka, *Oryzias latipes*. Heredity 105, 247-256.

Shibata, Y., Paul-Prasanth, B., Suzuki, A., Usami, T., Nakamoto, M., Matsuda, M. and Nagahama, Y. (2010). Expression of gonadal soma derived factor (GSDF) is spatially and temporally correlated with early testicular differentiation in medaka. Gene Expr. Patterns 10, 283-289.

Sudhakumari, C.C., Senthilkumaran, B., Raghuveer, K., Wang, D.S., Kobayashi, T., Kagawa, H., Krishnaiah, C., Dutta-Gupta, A. and Nagahama, Y. (2010). Dimorphic expression of tryptophan hydroxylase in the brain of XX and XY Nile tilapia during early development. Gen. Comp. Endocrinol. 166, 320-329.

Wang, D.S., Zhou, L.Y., Kobayashi, T., Matsuda, M., Shibata, Y., Sakai, F. and Nagahama, Y. (2010). Doublesex- and Mab-3-Related Transcription Factor-1 repression of aromatase transcription, a possible mechanism favoring the male pathway in tilapia. Endocrinology 151, 1331-1340.

Zhang, W., Zhou, L., Senthilkumaran, B., Huang, B.F., Sudhakumari, C.C., Kobayashi, T., Nagahama, Y. and Wang, D.S. (2010). Molecular cloning of two isoforms of 11 β -hydroxylase and their expressions in the Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. Gen. Comp. Endocrinol. 165, 34-41.

2009 年

Chen, W., Cao, M., Yang, Y., Nagahama, Y., and Zhao, H. (2009). Expression pattern of *prmt5* in adult fish and embryos of medaka, *Oryzias latipes*. Fish Physiol. Biochem. 35, 325-332.

Cui, J.Z., Shen, X.Y., Yan, Z.W., Zhao, H.B., and Nagahama, Y. (2009). Homology-modeled ligand-binding domains of medaka estrogen receptors and androgen receptors: a model system for the study of reproduction. Biochem. Biophys. Res. Comm. 380, 115-121.

- Kobayashi, Y., Nakamura, M., Sunobe, T., Usami, T., Kobayashi, T., Manabe, H., Paul-Prasanth, B., Suzuki, N., and Nagahama, Y. (2009). Sex-change in the gobiid fish is mediated through rapid switching of gonadotropin receptors from ovarian to testicular portion or vice-versa. *Endocrinology* 150, 1503-1511.
- Mita, M., Ito, C., Kubota, E., Nagahama, Y., and Shibata, Y. (2009). Expression and distribution of gonad-stimulating substance of various organs of the starfish *Asterina pectinifera*. *Trends in Comparative Endocrinology and Neurobiology: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1163, 472-474.
- Mita, M., Yoshikuni, M., Ohno, K., Shibata, Y., Paul-Prasanth, B., Pitchayawasin, S., Isobe, M., and Nagahama, Y. (2009). A relaxin-like peptide purified from radial nerves induces oocyte maturation and ovulation in the starfish, *Asterina pectinifera*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 9507-9512.
(P. 356 にプレスリリースと新聞報道を掲載)
- Mittelholzer, C., Andersson, E., Taranger, G.L., Consten, D., Hirai, T., Senthilkumaran, B., Nagahama, Y., and Norberg, B. (2009). Molecular characterization and quantification of the gonadotropin receptors FSH-R and LH-R from Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 160, 47-58.
- Nakamoto, M., Muramatsu, S., Yoshida, S., Matsuda, M., Nagahama, Y., and Shibata, N. (2009). Gonadal sex differentiation and expression of *Sox9a2*, *Dmrt1*, and *Foxl2* in *Oryzias luzonensis*. *Genesis* 47, 289-299.
- Ngamniyom, A., Magtoon, W., Nagahama, Y., and Sasayama, Y. (2009). Expression levels of hormone receptors and bone morphogenic protein in fins of medaka. *Zool. Sci.* 26, 74-79.
- Wu, F.R., Zhou, L.Y., Nagahama, Y., and Wang, D.S. (2009). Duplication and distinct expression patterns of two thrombospondin-1 isoforms in teleost fishes. *Gene Expr. Patterns* 9, 436-443.
- Zhang, W.L., Zhou, L.Y., Senthilkumaran, B., Huang, B.F., Sudhakumari, C.C., Kobayashi, T., Nagahama, Y., and Wang, D.S. (2009). Molecular cloning of two isoforms of 11 β -hydroxylase and their expression in the Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 165, 34-41.
- Kato, S., Tsurumaru, S., Taga, M., Yamane, T., Shibata, Y., Ohno, K., Fujiwara, A., Yamano, K., and Yoshikuni, M. (2009). Neuronal peptides induce oocyte maturation and gamete spawning of sea cucumber, *Apostichopus japonicus*. *Developmental Biology* 326, 169-176.

生殖遺伝学 (田中 G)

2011 年

- Hano, T., Oshima, Y., Kinoshita, M., Tanaka, M., Mishima, N., Wakamatsu, Y., Ozato, K., Shimasaki, Y., and Honjo, T. (2011). Evaluation of the effects of ethinylestradiol on sexual differentiation in the olvas-GFP/STII-YI medaka (transgenic *Oryzias latipes*) strain as estimated by proliferative activity of germ cells. *Aquatic Toxicol.* 104, 177-184.

2010 年

- Herpin, A., Braasch, I., Kraeussling, M., Schmidt, C., Thoma, E.C., Nakamura, S., Tanaka, M., and Scharl, M. (2010). Transcriptional rewiring of the sex determining *dmrt1* gene duplicate by transposable elements. *PLoS Genetics* 6, e1000844.
- Ishikawa, T., Kamei, Y., Otozai, S., Kim, J., Sato, A., Kuwahara, Y., Tanaka, M., Deguchi, T., Inohara, H., Tsujimura, T., and Todo, T. (2010). High-resolution melting curve analysis for rapid detection of mutations in a Medaka TILLING library. *BMC Mol. Biol.* 11, 70.
- Nakamura, S., Kobayashi, K., Nishimura, T., Higashijima, S., and Tanaka, M. (2010). Identification of germline stem cells in the ovary of teleost medaka. *Science* 328, 1561-1563.
(P. 342 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

2009 年

- Aoki, Y., Nakamura, S., Ishikawa, Y., and Tanaka, M. (2009). Expression and syntenic analyses of four *nanos* genes in medaka. *Zool. Sci.* 26, 112-118.
- Hano, T., Oshima, T., Kinoshita, M., Tanaka, M., Wakamatsu, Y., Ozato, K., Nassef, M., Shimazaki, Y., and Honjo, T. (2009). In ovo nanoinjection of nonylphenol affects embryonic development of a transgenic see-through medaka (*Oryzias latipes*), *olvas-GFP/STII-YI* strain. *Chemosphere* 77, 1594-1599.
- Herpin, A., Nakamura, S., Wagner, T., Tanaka, M., and Scharl, M. (2009). A highly conserved

cis-regulatory motif directs differential gonadal synexpression of *Dmrt1* transcripts during gonad development. *Nucleic Acids Res.* 35, 1510–1520.

Nakamura, S., Kurokawa, H., Asakawa, S., Shimizu, N., and Tanaka, M. (2009). Two distinct types of theca cells in the medaka gonad: Germ cell-dependent maintenance of *cyp19a1*-expressing cells. *Dev. Dyn.* 238, 2652–2657.

植物器官形成学（岡田所長研）

2011 年

Toyokura, K., Watanabe, K., Oikawa, A., Kusano, M., Tameshige, T., Tatematsu, K., Matsumoto, N., Tsugeki, R., Saito, K., and Okada, K. (2011). Succinic semialdehyde dehydrogenase is involved in the robust patterning of Arabidopsis leaves along the adaxial-abaxial axis. *Plant Cell Physiol.* 52, 1340–1353.

Ueda, M., Matsui, K., Ishiguro, S., Kato, T., Tabata, S., Kobayashi, M., Seki, M., Shinozaki, K., and Okada, K. (2011). Arabidopsis *RPT2a* encoding the 26S proteasome subunit is required for various aspects of root meristem maintenance, and regulates gametogenesis redundantly with its homolog, *RPT2b*. *Plant Cell Physiol.* 52, 1628–1640.

2010 年

Ishiguro, S., Nishimori, Y., Yamada, M., Saito, H., Suzuki, T., Nakagawa, T., Miyake, H., Okada, K., and Nakamura, K. (2010). The Arabidopsis *FLAKY POLLEN1* gene encodes a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase required for development of tapetum-specific organelles and fertility of pollen grains. *Plant Cell Physiol.* 51, 896–911.

Tsugeki, R., Ditengou, F.A., Palme, K., and Okada, K. (2010). *NO VEIN* facilitates auxin-mediated development in Arabidopsis. *Plant Signal. Behav.* 5, 1249–1251.

Yuguchi, M., Yokouchi, T., Tominaga-Wada, R., Kuromori, T., Shinozaki, K., Okada, K., and Wada, T. (2010). Phenome analysis of root development in Arabidopsis. *Plant Biotech.* 27, 345–347.

Preston, J.*, Tatematsu, K.*, Kanno, Y., Hobo, T., Kimura, M., Jikumaru, Y., Yano, R., Kamiya, Y., and Nambara, E. (2009†). Temporal expression patterns of hormone metabolism genes during imbibition of Arabidopsis thaliana Seeds: a comparative study on dormant and non-dormant accessions. *Plant Cell Physiol.* 50, 1786–1800. (*: Equally contributed)

2009 年

Yoshida, Y., Sano, R., Wada, T., Takabayashi, J., and Okada, K. (2009). Jasmonic acid control of GLABRA3 links inducible defense and trichome patterning in Arabidopsis. *Development* 136, 1039–1048.

Yagi, N., Takeda, S., Matsumoto, N., and Okada, K. (2009). VAI/GFA1/CLO is involved in the directional control of floral organ growth. *Plant Cell Physiol.* 50, 1–13.

Tominaga-Wada, R., Iwata, M., Sugiyama, J., Kotake, T., Ishida, T., Yokoyama, R., Nishitani, K., Okada, K., and Wada, T. (2009) The GLABRA2 homeodomain protein directly regulates CESA5 and XTH17 gene expression in Arabidopsis roots. *Plant J.* 60, 564–574.

Tsugeki, R., Ditengou, F., A., Sumi, Y., Palme, K., and Okada, K. (2009). The novel nuclear factor NO VEIN mediates auxin-dependent specification and patterning in the embryo, shoot and root. *Plant Cell* 21, 3133–3151.

Deguchi, T., Itoh, M., Urawa, H., Matsumoto, T., Nakayama, S., Kawasaki, T., Kitano, T., Oda, S., Mitani, H., Takahashi, T., Todo, T., Sato, J., Okada, K., Hatta, K., Yuba, S., and Kamei, Y. (2009). Infrared laser-mediated local gene induction in medaka, zebrafish and *Arabidopsis thaliana*. *Develop. Growth Differ.* 51, 769–775.

統合神経生物学（野田研）

2011 年

Fujikawa, A., Fukada, M., Makioka, Y., Suzuki, R., Chow, J.P., Matsumoto, M., and Noda, M. (2011). Consensus substrate sequence for protein-tyrosine phosphatase receptor type Z. *J. Biol. Chem.* 286, 37137–37146.

Nayak, G., Goodyear, R.J., Legan, P.K., Noda, M., and Richardson G.P. (2011). Evidence for multiple, developmentally regulated isoforms of PTPRQ on hair cells of the inner ear. *Dev. Neurobiol.* 71, 129–141.

Nishihara, E., Hiyama, T.Y., and Noda, M. (2011). Osmosensitivity of transient receptor potential vanilloid 1 is synergistically enhanced by distinct activating stimuli such as temperature and protons. *PLoS ONE* 6, e22246. (P. 326 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Sakamoto, K., Bu, G., Chen, S., Takei, Y., Hibi, K., Kodera, Y., McCormick, L.M., Nakao, A., Noda, M., Muramatsu, T., and Kadomatsu, K. (2011). The premature ligand-receptor interaction during biosynthesis limits the production of growth factor midkine and its receptor LDL receptor-related protein 1 (LRP1). *J. Biol. Chem.* 286, 8405-8413.

Yonehara, K., Balint, K., Noda, M., Nagel, G., Bamberg, E., and Roska, B. (2011). Spatially asymmetric reorganization of inhibition establishes a motion-sensitive circuit. *Nature* 469, 407-410.

2010 年

Chagnon, M.J., Wu, C.-L., Nakazawa, T., Yamamoto, T., Noda, M., Blanchetot, C., and Tremblay, M.L. (2010). Receptor tyrosine phosphatase sigma (RPTP σ) regulates, p250GAP, a novel substrate that attenuates Rac signaling. *Cell. Signal.* 22, 1626-1633.

Hiyama, T.Y., Matsuda, S., Fujikawa, A., Matsumoto, M., Watanabe, E., Kajiwar, H., Niimura, F., and Noda, M. (2010). Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. *Neuron* 66, 508-522. (P. 341 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Nagakura, A., Hiyama, T.Y., and Noda, M. (2010). Na_x-deficient mice show normal vasopressin response to dehydration. *Neurosci. Lett.* 472, 161-165.

2009 年

Shintani, T., Ihara, M., Tani, S., Sakuraba, J., Sakuta, H., and Noda, M. (2009). APC2 plays an essential role in axonal projections through the regulation of microtubule stability. *J. Neurosci.* 29, 11628-11640. (P. 349 にプレスリリースを掲載)

Takahashi, H., Sakuta, H., Shintani, T., and Noda, M. (2009). Functional mode of FoxD1/CBF2 for the establishment of temporal retinal specificity in the developing chick retina. *Dev. Biol.* 331, 300-310.

Toychiev, A.H., Sabirov, R.Z., Takahashi, N., Ando-Akatsuka, Y., Liu, H., Shintani, T., Noda, M., and Okada, Y. (2009). Activation of maxi-anion channel by protein tyrosine dephosphorylation. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* 297, C990-C1000.

Yonehara, K., Ishikane, H., Sakuta, H., Shintani, T., Nakamura-Yonehara, K., Kamiji, N.L., Usui, S., and Noda, M. (2009). Identification of retinal ganglion cells and their projections involved in central transmission of information about upward and downward image motion. *PLoS ONE* 4, e4320. (P. 359 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

脳生物学（山森研）

2011 年

Hirokawa, J., Sadakane, O., Sakata, S., Bosch, M., Sakurai, Y., and Yamamori, T. (2011). Multisensory information facilitates reaction speed by enlarging activity difference between superior colliculus hemispheres in rats. *PLoS ONE* 2011, 6, e25283.

Kitsukawa, T., Nagata, M., Yanagihara, D., Tomioka, R., Utsumi, H., Kubota, Y., Yagi, T., Graybiel, A.M., and Yamamori, T. (2011). A novel instrumented multipeg running wheel system, Step-Wheel, for monitoring and controlling complex sequential stepping in mice. *J Neurophysiol.* 106, 479-487.

Rossini, L., Moroni, R.F., Tassi, L., Watakabe, A., Yamamori, T., Spreafico, R., and Garbelli, R. (2011). Altered layer-specific gene expression in cortical samples from patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 52, 1928-1937.

2010 年

Watakabe, A., Komatsu, Y., Ohsawa, S., and Yamamori, T. (2010). Fluorescent in situ hybridization technique for cell type identification and characterization in the central nervous system. *Methods* 52, 367-374.

Takahata, T., Hashikawa, T., Tochitani, S., and Yamamori, T. (2010). Differential expression patterns of OCC1-related, extracellular matrix proteins in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. *J Chem. Neuroanat.* 40, 112-122.

Puig, M.V., Watakabe, A., Ushimaru, M., Yamamori, T., and Kawaguchi, Y. (2010). Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat prefrontal cortex through 5-HT1A and 5-HT2A receptors. *J. Neurosci.* 30, 2211-2222.

Sasaki, T., Komatsu, Y., Watakabe, A., Sawada, K., and Yamamori, T. (2010). Prefrontal-enriched SLIT1 expression in Old World monkey cortex established during the postnatal development. *Cereb. Cortex* 20, 2496-2510.

2009 年

Takahata, T., Higo, N., Kaas, J.H., and Yamamori, T. (2009). Expression of immediate-early genes reveals functional compartments within ocular dominance columns after brief monocular inactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 12151-12155. (P. 355 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Takaji, M., Komatsu, Y., Watakabe, A., Hashikawa, T., and Yamamori, T. (2009). Paraneoplastic antigen-like 5 gene (PNMA5) is preferentially expressed in the association areas in a primate specific manner. *Cereb. Cortex.* 19, 2865 - 2879.

Watakabe, A. (2009). Comparative molecular neuroanatomy of mammalian neocortex: What can gene expression tell us about areas and layers? *Dev. Growth Differ.* 51, 343-354.

Moroni, R.F., Inverardi, F., Regondi, M.C., Watakabe, A., Yamamori, T., Spreafico, R., and Frassoni, C. (2009). Expression of layer-specific markers in the adult neocortex of BCNU-treated rat, a model of cortical dysplasia. *Neuroscience* 159, 682-691.

Watakabe, A., Komatsu, Y., Sadakane, O., Shimegi, S., Takahata, T., Higo, N., Tochitani, S., Hashikawa, T., Naito, T., Osaki, H., Sakamoto, H., Okamoto, M., Ishikawa, A., Hara, S., Akasaki, T., Sato, H., and Yamamori, T. (2009). Enriched expression of serotonin 1B and 2A receptor genes in macaque visual cortex and their bidirectional modulatory effects on neuronal responses. *Cerebral Cortex* 19, 1915 - 1928.

光脳回路（松崎研）

2011 年

Ako, R., Wakimoto, M., Ebisu, H., Tanno, K., Hira, R., Kasai, H., Matsuzaki, M., and Kawasaki H. (2011). Simultaneous visualization of multiple neuronal properties with single-cell resolution in the living rodent brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 48, 246-257.

Kanemoto, Y., Matsuzaki, M., Morita, S., Hayama, T., Noguchi, J., Senda, N., Momotake, A., Arai, T., and Kasai, H. (2011). Spatial distributions of GABA receptors and local inhibition of Ca^{2+} transients studied with GABA uncaging in the dendrites of CA1 pyramidal neurons. *PLoS ONE* 6, e22652.

Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G.C.R., Kanemoto, Y. and Kasai, H. (2011). Simultaneous two-photon activation of presynaptic cells and calcium imaging in postsynaptic dendritic spines. *Neural Syst. Circuits* 1, 2.

Matsuzaki M., and Kasai H. (2011). Two-Photon Uncaging Microscopy. *Cold Spring Harbor Protocols*, pdb.prot5620.

Noguchi, J., Nagaoka, A., Watanabe, S., Ellis-Davies, G.C.R., Kitamura, K., Kano, M., Matsuzaki, M., and Kasai, H. (2011). In vivo two-photon uncaging of glutamate revealing the structure-function relationships of dendritic spines in the neocortex of adult mice. *J. Physiol.* 589, 2447-2457.

2010 年

Kantevari, S., Matsuzaki, M., Kanemoto, Y., Kasai, H., and Ellis-Davies, G.C.R. (2010). Two-color, two-photon uncaging of glutamate and GABA. *Nat. Methods* 7, 123-125.

Matsuzaki, M., Hayama, T., Kasai, H., and Ellis-Davies, G.C.R. (2010). Two-photon uncaging of γ -aminobutyric acid in intact brain tissue. *Nat. Chem. Biol.* 6, 255-257.

Obi, N., Momotake, A., Kanemoto, Y., Matsuzaki, M., Kasai, H., and Arai, T. (2010). 1-Acyl-5-methoxy-8-nitro-1,2-dihydroquinoline: A biologically useful photolabile precursor of carboxylic acids. *Tetrahedron Lett.* 51, 1642-1647.

神経生理学（渡辺 G）

2010 年

Hiyama, T.Y., Matsuda, S., Fujikawa, A., Matsumoto, M., Watanabe, E., Kajiwarra, H., Niimura, F., and Noda, M. (2010). Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hyponatremia, *Neuron* 66, 508-522.

Matsunaga, W., and, Watanabe, E. (2010). Habituation of medaka (*Oryzias latipes*) demonstrated by open-field testing. *Behav. Processes* 85, 142-150.

Watanabe, E., Matsunaga, W., and Kitaoka, A. (2010). Motion signals deflect relative positions of moving objects. *Vision Res.* 50, 2381-2390.

神経生化学（笹岡 G）

2010 年

Kusaka, M., Katoh-Fukui, Y., Ogawa, H., Miyabayashi, K., Baba, T., Shima, Y., Sugiyama, N., Sugimoto, Y., Okuno, Y., Kodama, R., Iizuka-Kogo, A., Senda, T., Sasaoka, T., Kitamura, K., Aizawa, S., and Morohashi, K.-I. (2010). Abnormal epithelial cell polarity and ectopic epidermal growth factor receptor (EGFR) expression induced in Emx2 KO embryonic gonads. *Endocrinology* 151, 5893-5904.

2009 年

Tao, H., Suzuki, M., Kiyonari, H., Abe, T., Sasaoka, T., and Ueno, N. (2009). Mouse prick1, the homolog of a PCP gene, is essential for epiblast apical-basal polarity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 2110-2115.

ゲノム動態（堀内研）

2009 年

Johzuka, K., and Horiuchi, T. (2009). The *cis*-element and factors required for condensin recruitment to chromosome. *Mol. Cell* 34, 26-35. (P. 357 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

分子遺伝学（飯田研）

2009 年

Hoshino, A., Park, K.I., and Iida, S. (2009). Identification of *r* mutations conferring white flowers in the Japanese morning glory, *Ipomoea nil*. *J. Plant Res.* 122, 215-222.

Shimatani, Z., Takagi, K., Eun, C.H., Maekawa, M., Takahara, H., Hoshino, A., Qian, Q., Terada, R., Johzuka-Hisatomi, Y., Iida, S., and Tsugane, K. (2009). Characterization of autonomous *Dart1* transposons belonging to the *hAT* superfamily in rice. *Mol. Gen. Genomics* 281, 329-344.

Ikeda-Kawakatsu, K., Yasuno, N., Oikawa, T., Iida, S., Nagato, Y., Maekawa, M., and Kyojima, J. (2009). Expression level of *ABERRANT PANICLE ORGANIZATION* determines rice inflorescence form through control of cell proliferation in the meristem. *Plant Physiol.* 150, 736-747.

Yamauchi, T., Johzuka-Hisatomi, Y., Fukada-Tanaka, S., Terada, R., Nakamura, I., and Iida, S. (2009). Homologous recombination-mediated knock-in targeting of the *MET1a* gene for maintenance DNA methyltransferase reproducibly reveals dosage-dependent spatiotemporal gene expression in rice. *Plant J.* 60, 386-396.

生物進化（長谷部研）

2011 年

Aya, K., Hiwatashi, Y., Kojima, M., Sakakibara, H., Ueguchi-Tanaka, M., Hasebe, M., and Matsuoka, M. (2011). The Gibberellin perception system evolved to regulate a pre-existing GAMYB-mediated system during land plant evolution. *Nature Communications* 2, 544. (P. 325 プレスリリースと新聞報道を掲載)

Banks, J.A., Nishiyama, T., Hasebe, M., Bowman, J.L., Gribskov, M., dePamphilis, C., Albert, V.A., Aono, N., Aoyama, T., Ambrose, B.A., *et al.* (2011). The Selaginella genome identifies genetic changes associated with the evolution of vascular plants. *Science* 332, 960-963.

(P. 329 プレスリリースと新聞報道を掲載)

Ishikawa, M., Murata, T., Sato, Y., Nishiyama, T., Hiwatashi, Y., Imai, A., Kimura, M., Sugimoto, N., Akita, A., Oguri, Y., Friedman, W.E., Hasebe, M., and Kubo, M. (2011). *Physcomitrella* cyclin-dependent kinase A links cell cycle reactivation to other cellular changes during reprogramming of leaf cells. *Plant Cell* 23, 2924-2938.

Motose, H., Hamada, T., Yoshimoto, K., Murata, T., Hasebe, M., Watanabe, Y., Hashimoto, T., Sakai, T., and Takahashi, T. (2011). NIMA-related kinases 6, 4, and 5 interact with each other to regulate microtubule organization during epidermal cell expansion in *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* 67, 993-1005.

2010 年

Hayashi, K., Horie, K., Hiwatashi, Y., Kawaide, H., Yamaguchi, S., Hanada, A., Nakashima, T., Nakajima, M., Mander, L.N., Yamane, H., Hasebe, M., and Nozaki, H. (2010). Endogenous diterpenes derived from ent-kaurene, a common gibberellin precursor, regulate protonema differentiation of the moss *Physcomitrella patens*. *Plant Physiol.* 153, 1085-1097.

Mikami, K., Saavedra, L., Hiwatashi, Y., Uji, T., Hasebe, M., and Sommarin, M. (2010). A dibasic amino acid pair conserved in the activation loop directs plasma membrane localization and is necessary for activity of plant type I/II phosphatidylinositol phosphate kinase. *Plant Physiol.* 153, 1004-1015.

Ohshima, I., Tanikawa-Dodo, Y., Saigusa, T., Nishiyama, T., Kitani, M., Hasebe, M., and Mohri, H. (2010). Phylogeny, biogeography, and host-plant association in the subfamily Apaturinae (Insecta: Lepidoptera: Nymphalidae) inferred from eight nuclear and seven mitochondrial genes. *Mol. Phylogenet. Evol.* 57, 1026-1036. (P. 333 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Yokoyama, R., Uwagaki, Y., Sasaki, H., Harada, T., Hiwatashi, Y., Hasebe, M., and Nishitani, K. (2010). Biological implications of the occurrence of 32 members of the XTH (xyloglucan endotransglucosylase/hydrolase) family of proteins in the bryophyte *Physcomitrella patens*. *Plant J.* 64, 645-656.

2009 年

Okano, Y., Aono, N., Hiwatashi, Y., Murata, T., Nishiyama, T., Ishikawa, T., Kubo, M., and Hasebe, M. (2009). A polycomb repressive complex 2 gene regulates apogamy and gives evolutionary insights into early land plant evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 16321-16326.

(P. 350 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Miyazaki, S., Murata, T., Sakurai-Ozato, N., Kubo, M., Demura, T., Fukuda, H., and Hasebe, M. (2009). *ANXURI* and 2, sister genes to *FERONIA/SIRENE*, are male factors for coordinated fertilization. *Curr. Biol.* 19, 1327-1331. (P. 354 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Oda, Y., Hirata, A., Sano, T., Fujita, T., Hiwatashi, Y., Sato, Y., Kadota, A., Hasebe, M., and Hasezawa, S. (2009). Microtubules regulate dynamic organization of vacuoles in *Physcomitrella patens*. *Plant Cell Physiol.* 50, 855-868.

Kofuji, R., Yoshimura, T., Inoue, H., Sakakibara, K., Hiwatashi, Y., Kurata, T., Aoyama, T., Ueda, K., and Hasebe, M. (2009). Gametangia development in the moss *Physcomitrella patens*. In *The Moss Physcomitrella patens*, D. Cove, F. Perroud, and C. Knight, eds. (Wiley-Blackwell), pp. 167-181.

共生システム (川口研)

2011 年

Fujita, H., Toyokura, K., Okada, K., and Kawaguchi, M. (2011). Reaction-diffusion pattern in shoot apical meristem of plants. *PLoS ONE* 6, e18243.

Funayama-Noguchi, S., Noguchi, K., Yoshida, C., and Kawaguchi, M. (2011). Two *CLE* genes are induced by phosphate in roots of *Lotus japonicus*. *J. Plant Res.* 124, 155-163.

Krusell, L., Sato, N., Fukuhara, I., Koch, B., Grossmann, C., Okamoto, S., Oka-Kira, E., Otsubo, Y., Aubert, G., Nakagawa, T., Sato, S., Tabata, S., Duc, G., Parniske, M., Wang, T. L., Kawaguchi, M., and Stougaard, J. (2011). *Clavata2* genes of pea and *Lotus japonicus* affect autoregulation of nodulation. *Plant Journal* 65, 861-871.

Okamoto, S., Nakagawa, T., and Kawaguchi, M. (2011). Expression and functional analysis of a CLV3-like gene in the model legume *Lotus japonicus*. *Plant Cell Physiol.* 52, 1211-1221.

Takeda, N., Haage, K., Sato, S., Tabata, S., and Parniske, M. (2011). Activation of a *Lotus japonicus* subtilase gene during arbuscular mycorrhiza is dependent on the common symbiosis genes and two cis-active promoter regions. *Molecular Plant-Microbe Interactions* 24, 662-670.

2010 年

Miyazawa, H., Oka-Kira, E., Sato, N., Takahashi, H., Wu, G. J., Sato, S., Hayashi, M., Betsuyaku, S., Nakazono, M., Tabata, S., Harada, K., Sawa, S., Fukuda, H., and Kawaguchi, M. (2010). A receptor-like kinase, KLAVER, mediates systemic regulation of nodulation and non-symbiotic shoot development in *Lotus japonicus*. *Development* 137, 4317-4325. (P. 334 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Yoshida, C., Funayama-Noguchi, S., and Kawaguchi, M. (2010). *plenty*, a novel hypernodulation mutant in *Lotus japonicus*. *Plant Cell Physiol.* 51, 1425-1435.

Groth, M., Takeda, N., Perry, J., Uchida, H., Dräxl, S., Sato, S., Tabata, S., Kawaguchi, M., Wang, T. L., and Parniske, M. (2010). NENA a *Lotus japonicus* homolog of Sec13, is required for rhizodermal infection by arbuscular mycorrhiza fungi and rhizobia but dispensable for cortical endosymbiotic development. *Plant Cell* 22, 2509-2526.

Ruzicka, K., Strader, L. C., Bailly, A., Yang, H., Blakeslee, J., Langowski, L., Nejedlá, E., Fujita, H., Itoh, H., Syono, K., Hejátko, J., Gray, W. M., Martinoia, E., Geisler, M., Bartel, B., Murphy, A. S., and Friml, J. (2010). Arabidopsis PIS1 encodes the ABCG37 transporter of auxinic compounds including the auxin precursor indole-3-butyric acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 10749-10753.

2009 年

Hakoyama, T., Niimi, K., Watanabe, H., Tabata, R., Matsubara, J., Sato, S., Nakamura, Y., Tabata, S., Li, J., Matsumoto, T., Tatsumi, K., Nomura, M., Tajima, S., Ishizaka, M., Yano, K., Imaizumi-Anraku, H., Kawaguchi, M., Kouchi, H., and Suganuma, N. (2009). Host plant genome overcomes a lack of bacterial gene for symbiotic nitrogen fixation. *Nature* 462, 514-517.

Okamoto, S., Ohnishi, E., Sato, S., Takahashi, H., Nakazono, M., Tabata, S., and Kawaguchi, M. (2009). Nod factor/nitrate-induced *CLE* genes that drive HAR1-mediated systemic regulation of nodulation. *Plant Cell Physiol.* 50, 67-77.

Karas, B., Amyot, L., Johansen, C., Sato, S., Tabata, S., Kawaguchi, M., and Szczygłowski, K. (2009). Conservation of *Lotus* and *Arabidopsis* basic helix-loop-helix proteins reveals new players in root hair development. *Plant Physiol.* 151, 1175-1185.

Kubo, M., Ueda, H., Park, P., Kawaguchi, M., and Sugimoto, Y. (2009). Reactions of *Lotus japonicus* ecotypes and mutants to root parasitic plants. *J. Plant Physiol.* 166, 353-362.

Magori, S., Oka-Kira, E., Shibata, S., Umehara, Y., Kouchi, H., Hase, Y., Tanaka, A., Sato, S., Tabata, S., and Kawaguchi, M. (2009). *TOO MUCH LOVE*, a root regulator associated with the long-distance control of nodulation in *Lotus japonicus*. *Molecular Plant-Microbe Interactions* 22, 259-268.

Takeda, N., Sato, S., Asamizu, E., Tabata, S., and Parniske, M. (2009). Apoplastic plant subtilases support arbuscular mycorrhiza development in *Lotus japonicus*. *Plant J.* 58, 766-777.

Maekawa-Yoshikawa, M., Müller, J., Takeda, N., Maekawa, T., Sato, S., Tabata, S., Perry, J., Wang, T. L., Groth, M., Brachmann, A., and Parniske, M. (2009). The temperature-sensitive brush mutant of the legume *Lotus japonicus* reveals a link between root development and nodule infection by rhizobia. *Plant Physiol.* 149, 1785-1796.

Maekawa, T., Maekawa-Yoshikawa, M., Takeda, N., Imaizumi-Anraku, H., Murooka, Y., and Hayashi, M. Gibberellin controls the nodulation signaling pathway in *Lotus japonicus*. (2009). *Plant J.* 58, 183-194

構造多様性（児玉G）

2010 年

Kusaka, M., Katoh-Fukui, Y., Ogawa, H., Miyabayashi, K., Baba, T., Shima, Y., Sugiyama, N., Sugimoto, Y., Okuno, Y., Kodama, R., Iizuka-Kogo, A., Senda, T., Sasaoka, T., Kitamura, K., Aizawa, S., and Morohashi, K.-I. (2010). Abnormal epithelial cell polarity and ectopic epidermal growth factor receptor (EGFR) expression induced in Emx2 KO embryonic gonads. *Endocrinology* 151, 5893-5904.

バイオリソース（成瀬 G）

2011 年

Chakraborty, T., Shibata, Y., Zhou, L.Y., Katsu, Y., Iguchi, T., and Nagahama, Y. (2011). Differential expression of three estrogen receptor subtype mRNAs in gonads and liver from embryos to adults of the medaka, *Oryzias latipes*. *Molecular and Cellular Endocrinology* 333, 47-54.

Kai, W., Kikuchi, K., Tohari, S., Chew, A.K., Tay, A., Fujiwara, A., Hosoya, S., Suetake, H., Naruse, K., Brenner, S., *et al.* (2011). Integration of the Genetic Map and Genome Assembly of Fugu Facilitates Insights into Distinct Features of Genome Evolution in Teleosts and Mammals. *Genome Biology and Evolution* 3, 424-442.

Kato, M., Takehana, Y., Fukuda, Y., Naruse, K., Sakaizumi, M., and Hamaguchi, S. (2011). An autosomal locus controls sex reversal in interspecific XY hybrids of the medaka fishes. *Heredity* 107, 523-529.

Kobayashi, H., Iwamatsu, T., Shibata, Y., Ishihara, M., and Kobayashi, Y. (2011). Effects of co-administration of estrogen and androgen on induction of sex reversal in the medaka *Oryzias latipes*. *Zoolog. Sci.* 28, 355-359.

Koga, A., Sasaki, S., Naruse, K., Shimada, A., and Sakaizumi, M. (2011). Occurrence of a short variant of the Tol2 transposable element in natural populations of the medaka fish. *Genetics Research* 93, 13-21.

Okuyama, T., Suehiro, Y., Imada, H., Shimada, A., Naruse, K., Takeda, H., Kubo, T., and Takeuchi, H. (2011). Induction of c-fos transcription in the medaka brain (*Oryzias latipes*) in response to mating stimuli. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 404, 453-457.

Paul-Prasanth, B., Shibata, Y., Horiguchi, R., and Nagahama, Y. (2011). Exposure to diethylstilbestrol during embryonic and larval stages of medaka fish (*Oryzias latipes*) leads to sex reversal in genetic males and reduced gonad weight in genetic females. *Endocrinology* 152, 707-717.

2010 年

Kato, M., Takehana, Y., Sakaizumi, M., and Hamaguchi, S. (2010). A sex-determining region on the Y chromosome controls the sex-reversal ratio in interspecific hybrids between *Oryzias curvinotus* females and *Oryzias latipes* males. *Heredity* 104, 191-195.

Kimura, T., and Naruse, K. (2010). M-marker 2009, a marker set for mapping medaka mutants using PCR length polymorphisms with an automated microchip gel electrophoresis system. *Biotechniques*. 49, 582-583.

Kuroyanagi, Y., Okuyama, T., Suehiro, Y., Imada, H., Shimada, A., Naruse, K., Takeda, H., Kubo, T., and Takeuchi, H. (2010). Proliferation zones in adult medaka (*Oryzias latipes*) brain. *Brain Res.* 1323, 33-40.

Miura, F., Tsukamoto, K., Mehta, R.B., Naruse, K., Magtoon, W., and Nonaka, M. (2010). Transspecies dimorphic allelic lineages of the proteasome subunit β -type 8 gene (*PSMB8*) in the teleost genus *Oryzias*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 21599-21604.

Suehiro, Y., Kinoshita, M., Okuyama, T., Shimada, A., Naruse, K., Takeda, H., Kubo, T., Hashimoto, M., and Takeuchi, H. (2010). Transient and permanent gene transfer into the brain of the teleost fish medaka (*Oryzias latipes*) using human adenovirus and the Cre-loxP system. *FEBS Lett.* 584, 3545-3549.

Tani, S., Kusakabe, R., Naruse, K., Sakamoto, H., and Inoue, K. (2010). Genomic organization and embryonic expression of miR-430 in medaka (*Oryzias latipes*): insights into the post-transcriptional gene regulation in early development. *Gene* 449, 41-49.

Yamazaki, Y., Akashi, R., Banno, Y., Endo, T., Ezura, H., Fukami Kobayashi, K., Inaba, K., Isa, T., Kamei, K., Kasai, F., Kobayashi, M., Kurata, N., Kusaba, M., Matuzawa, T., Mitani, S., Nakamura, T., Nakamura, Y., Nakatsuji, N., Naruse, K., Niki, H., Nitasaka, E., Obata, Y., Okamoto, H., Okuma, M., Sato, K., Serikawa, T., Shiroishi, T., Sugawara, H., Urushibara, H., Yamamoto, M., Yaoita, Y., Yoshiki, A., and Kohara, Y. (2010). NBRP databases: databases of biological resources in Japan. *Nucleic Acids Res.* 38, D26-D32.

2009 年

Hashimoto, H., Miyamoto, R., Watanabe, N., Shiba, D., Ozato, K., *et al.* (2009). Polycystic kidney disease in the medaka (*Oryzias latipes*) pc mutant caused by a mutation in the Gli-similar3 (glis3) gene. *PLoS ONE* 4, e6299.

Abe, K., Klaften, M., Narita, A., Kimura, T., Imai, K., Kimura, M., Rubio-Aliaga, I., Wagner, S., Jakob, T., and Hrabé de Angelis, M. (2009). Genome-wide search for genes that modulate inflammatory arthritis caused by Ali18 mutation in mice. *Mamm Genome*. 20, 152-161.

多様性生物学（鎌田 G）

2011 年

Yoshida, S., Imoto, J., Minato, T., Oouchi, R., Kamada, Y., Tomita, M., Soga, T., and Yoshimoto, H. (2011). A novel mechanism regulates H₂S and SO₂ production in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast* 28, 109-121.

2010 年

Kamada, Y., Yoshino, K., Kondo, C., Kawamata, T., Oshiro, N., Yonezawa, K., and Ohsumi, Y. (2010). Tor directly controls the Atg1 kinase complex to regulate autophagy. *Mol. Cell. Biol.* 30, 1049-1058.
(P. 346 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

多様性生物学（大野 G）

2010 年

Fujiwara, A., Unuma, T., Ohno, K., and Yamano, K. (2010). Molecular characterization of the major yolk protein of the Japanese common sea cucumber (*Apostichopus japonicus*) and its expression profile during ovarian development. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 155, 34-40.

2009 年

Mita, M., Yoshikuni, M., Ohno, K., Shibata, Y., Paul-Prasanth, B., Pitchayawasin, S., Isobe, M., and Nagahama, Y. (2009). A relaxin-like peptide purified from radial nerves induces oocyte maturation and ovulation in the starfish, *Asterina pectinifera*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 9507-9512.

多様性生物学（寺田 G）

2010 年

Terada, R., Nagahara M., Furukawa K., Shimamoto, M., Yamaguchi, K., and Iida S. (2010). Cre-*loxP* mediated marker elimination and gene reactivation at the *waxy* locus created in rice genome based on strong positive-negative selection. *Plant Biotechnology* 27, 29-37.

2009 年

Yamauchi, T., Johzuka-Hisatomi, Y., Fukada-Tanaka, S., Terada, R., Nakamura, I., and Iida, S. (2009). Homologous recombination-mediated knock-in targeting of the *MET1a* gene for maintenance DNA methyltransferase reproducibly reveals dosage-dependent spatiotemporal gene expression in rice. *Plant J.* 60, 386-396.

多様性生物学（星野 G）

2011 年

Higuchi, Y., Sage-Ono, K., Sasaki, R., Ohtsuki, N., Hoshino, A., Iida, S., Kamada H., and Ono, M. (2011). Constitutive expression of the *GIGANTEA* ortholog affects circadian rhythms and suppresses one-shot induction of flowering in *Pharbitis nil*, a typical short-day plant. *Plant Cell Physiol.* 52, 638-650.

Ohno, S., Hosokawa, M., Hoshino, A., Kitamura, Y., Morita, Y., Park, K. I., Nakashima, A., Deguchi, A., Tatsuzawa, F., Doi, M., Iida, S., and Yazawa, S. (2011). A bHLH transcription factor, *DvIVS*, is involved in regulation of anthocyanin synthesis in dahlia (*Dahlia variabilis*). *J. Exp. Bot.* 62, 5105-5116.

Ohno, S., Hosokawa, M., Kojima, M., Kitamura, Y., Hoshino, A., Tatsuzawa, F., Doi M., and Yazawa, S. (2011). Simultaneous post-transcriptional gene silencing of two different chalcone synthase genes resulting in pure white flowers in the octoploid dahlia. *Planta* 234, 945-958.

Saito, N., Tatsuzawa, F., Hoshino, A., Abe, Y., Ichimura, M., Yokoi, M., Toki, K., Morita, Y., Iida, S., and Honda T. (2011). The anthocyanin pigmentation controlled by the *speckled* and *c-1* mutations of the Japanese morning glory. J. Japan. Soc. Hort. Sci. 80, 452-460.

2009 年

Hoshino, A., Park, K.I., and Iida, S. (2009). Identification of *r* mutations conferring white flowers in the Japanese morning glory, *Ipomoea nil*. J. Plant Research 122, 215-222.

Shimatani, Z., Takagi, K., Eun, C.H., Maekawa, M., Takahara, H., Hoshino, A., Qian, Q., Terada, R., Johzuka-Hisatomi, Y., Iida, S., and Tsugane, K. (2009). Characterization of autonomous *Dart1* transposons belonging to the *hAT* superfamily in rice. Mol. Gen. Genomics 281, 329-344.

多様性生物学（梶根 G）

2011 年

Hayashi-Tsugane, M., Maekawa, M., Kobayashi H., Iida, S., and Tsugane, K. (2011). A rice mutant displaying a heterochronically elongated internode carries a 100 kb deletion. J. Genet. Genomics, 38, 123-128.

Hayashi-Tsugane, M., Maekawa, M., Qian, Q., Kobayashi H., Iida, S., and Tsugane, K. (2011). Examination of transpositional activity of nDart1 at different stages of rice development. Genes Genet. Syst. 86, 215-219.

2010 年

Takagi, K., Maekawa, M., Y., Tsugane, K., and Iida, S. (2010). Transposition and target preferences of an active nonautonomous DNA transposon *nDart1* and its relatives belonging to the *hAT* superfamily in rice. Mol. Gen. Genomics 284, 343-355.

2009 年

Shimatani, Z., Takagi, K., Eun, C.H., Maekawa, M., Takahara, H., Hoshino, A., Qian, Q., Terada, R., Johzuka-Hisatomi, Y., Iida, S., and Tsugane, K. (2009). Characterization of autonomous *Dart1* transposons belonging to the *hAT* superfamily in rice. Mol. Gen. Genomics 281, 329-344.

多様性生物学（山口 G）

2011 年

Ikeuchi, M., Yamaguchi, T., Kazama, T., Ito, T., Horiguchi, G., and Tsukaya, H. (2011). ROTUNDIFOLIA4 regulates cell proliferation along the body axis in Arabidopsis shoot. Plant Cell Physiol. 52, 59-69.

2010 年

Nakayama, H., Yamaguchi, T., and Tsukaya, H. (2010). Expression patterns of *AaDL*, a *CRABS CLAW* ortholog in *Asparagus asparagoides* (Asparagaceae), demonstrate a stepwise evolution of *CRC/DL* subfamily *YABBY* genes. Amer. J. Bot. 97, 591-600.

Nelissen, H., De Groeve, S., Fleury, D., Neyt, P., Bruno, L., Bitonti, M.B., Vandenbussche, F., Van Der Straeten, D., Yamaguchi, T., Tsukaya, H., Witters, E., De Jaeger, G., Houben, A., and Van Lijsebettens, M. (2010). Plant Elongator regulates auxin-related genes during RNA polymerase II transcription elongation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107, 1678-1683.

Toriba, T., Suzaki, T., Yamaguchi, T., Ohmori, Y., Tsukaya, H., and Hirano, H.Y. (2010). Distinct regulation of adaxial-abaxial polarity in anther patterning in rice. Plant Cell 22, 1452-1462.

Yamaguchi, T., Yano, S., and Tsukaya, H. (2010). Genetic framework for flattened leaf blade formation in unifacial leaves of *Juncus prismatocarpus*. Plant Cell 22, 2141-2155.

(P. 339 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

多様性生物学（定塚 G）

多様性生物学（渡邊(考)G）

2011 年

Okamoto, H., Watanabe, T., and Horiuchi, T. (2011). Double rolling circle replication (DRCR) is recombinogenic. *Genes Cell* 16, 503-513.

Watanabe, T., Tanabe, H., and Horiuchi, T. (2011). Gene amplification system based on double rolling-circle replication as a model for oncogene-type amplification. *Nucleic Acids Res.* 39, e106.

分子環境生物学（井口研）

2011 年

Bermudez, D.S., Skotko, J.P., Ohta, Y., Boggs, A.S.P., Iguchi, T., and Guillette, L.J.Jr. (2011). Sex steroid and thyroid hormone receptor expressions in the thyroid of the American alligator (*Alligator mississippiensis*) during different life stages. *J. Morphol.* 272, 698-703.

Chakraborty, T., Katsu, Y., Zhou, L.Y., Miyagawa, S., Nagahama, Y., and Iguchi, T. (2011). Estrogen receptors in medaka (*Oryzias latipes*) and estrogenic environmental contaminants: an *in vitro-in vivo* correlation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 123, 115-121.

Chakraborty, T., Shibata, Y., Zhou, L.Y., Katsu, Y., Iguchi, T., and Nagahama, Y. (2011). Differential expression of three estrogen receptor subtype mRNAs in gonads and liver from embryos to adults of the medaka, *Oryzias latipes*. *Mol. Cell. Endocrinol.* 333, 47-54.

Kato, Y., Kobayashi, K., Watanabe, H., and Iguchi, T. (2011). Environmental sex determination in the branchiopod crustacean *Daphnia magna*: Deep conservation of a *Doublesex* gene in the sex-determining pathway. *PLoS Genetics* 7, e1001345. (P. 330 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Kato, Y., Shiga, Y., Kobayashi, K., Tokishita, S., Yamagata, H., Iguchi, T., and Watanabe, H. (2011). Development of an RNA interference method in the cladoceran crustacean *Daphnia magna*. *Devel. Genes Evol.* 220, 337-345.

Lange, A., Paull, G.C., Hamilton, P.B., Iguchi, T., and Tyler, C.R. (2011). Implications of persistent exposure to treated wastewater effluent for breeding in wild roach (*Rutilus rutilus*) populations. *Environ. Sci. Technol.* 45, 1673-1679.

Matsumura, D., Haraguchi, R., Miyagawa, S., Motoyama, J., Nakagata, N., Meijlink, F., and Yamada G. (2011). Genetic analysis of hedgehog signaling in ventral body wall development and the onset of omphalocele formation. *PLoS ONE* 20, e16260.

Miyagawa, S., Matsumaru, D., Murashima, A., Omori, A., Satoh, Y., Haraguchi, R., Motoyama, J., Iguchi, T., Nakagata, N., Hui, C.C., and Yamada, G. (2011). The role of sonic hedgehog-Gli2 pathway in the masculinization of external genitalia. *Endocrinology* 152, 2894-2903.

Moore, B.C., Milnes, M.R., Kohno, S., Katsu, Y., Iguchi, T., Woodruff, T.K., and Guillette, L.J.Jr. (2011). Altered gonadal expression of TGF- β superfamily signaling factors in environmental contaminant-exposed juvenile alligators. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 127, 58-63.

Murashima, A., Miyagawa, S., Ogino, Y., Nishida-Fukuda, H., Araki, K., Matsumoto, T., Kaneko, T., Yoshinaga, K., Yamamura, K.I., Kurita, T., Kato, S., Moon, A.M., and Yamada, G. (2011). Essential roles of androgen signaling in Wolffian duct stabilization and epididymal cell differentiation. *Endocrinology* 152, 1640-1651.

Nakajima, T., Hayashi, S., Iguchi, T., and Sato, T. (2011). The role of fibroblast growth factors on the differentiation of vaginal epithelium of neonatal mice. *Differentiation* 82, 28-37.

Nakajima, T., Iguchi, T., and Sato, T. (2011). Involvement of activin signaling in abnormalities of the mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Cell Tiss. Res.* 344, 527-538.

Southam, A.D., Lange, A., Hines, A., Hill, E.M., Katsu, Y., Iguchi, T., Tyler, C.R., and Viant, M.R. (2011). Metabolomics reveals target and off-target toxicities of a model organophosphate pesticide to roach (*Rutilus rutilus*): Implications for biomonitoring. *Environ. Sci. Technol.* 45, 3759-3767.

Urushitani, H., Katsu, Y., Miyagawa, S., Kohno, S., Ohta, Y., Guillette, L.J.Jr., and Iguchi, T. (2011). Molecular cloning of anti-Müllerian hormone from the American alligator, *Alligator mississippiensis*. *Mol. Cell. Endocrinol.* 333, 190-199.

Urushitani, H., Katsu, Y., Ohta, Y., Shiraishi, H., Iguchi, T., and Horiguchi, T. (2011). Cloning and characterization of retinoid X receptor (RXR) isoforms in the rock shell, *Thais clavigera*. *Aquat. Toxicol.* 103, 101-111.

2010 年

Davis, L.K., Katsu, Y., Iguchi, T., Lerner, D.T., Hirano, T., and Grau, E.G. (2010). Transcriptional activity and biological effects of mammalian estrogen receptor ligands on three hepatic estrogen receptors in Mozambique tilapia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 122, 272-278.

Hikake, T., Hayashi, S., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T., and Sato, T. (2010). Differential involvement of IGF-I and estrogen on prolactin cells in the mouse anterior pituitary. *Exp. Biol. Med.* 235, 974-980.

Horiguchi, T., Urushitani, H., Ohta, Y., Iguchi, T., and Shiraishi, H. (2010). Establishment of a polyclonal antibody against the retinoid X receptor of the rock shell *Thais clavigera* and its application to rock shell tissues for imposex research. *Ecotoxicology* 19, 571-576.

Kato, Y., Kobayashi, K., Oda, S., Tatarazako, N., Watanabe, H., and Iguchi, T. (2010). Sequence divergence and expression of a transformer gene in the branchiopod crustacean, *Daphnia magna*. *Genomics* 95, 160-165.

Kato, Y., Kobayashi, K., Watanabe, H., and Iguchi, T. (2010). Introduction of foreign DNA into the water flea, *Daphnia magna*, by electroporation. *Ecotoxicology* 19, 589-592.

Katsu, Y., Kohno, S., Narita, H., Urushitani, H., Yamane, K., Hara, A., Clauss, T.M., Walsh, M.T., Miyagawa, S., Guillelte L.J.Jr., and Iguchi, T. (2010). Cloning and functional characterization of Chondrichthyes, cloudy catshark, *Scyliorhinus torazame* and whale shark, *Rhincodon typus* estrogen receptors. *Gen. Comp. Endocrinol.* 168, 496-504.

Katsu, Y., Kubokawa, K., Urushitani, H., and Iguchi, T. (2010). Estrogen-dependent transactivation of amphioxus steroid hormone receptor via both estrogen- and androgen-response elements. *Endocrinology* 151, 639-648.

Katsu, Y., Matsubara, K., Kohno, S., Matsuda, Y., Toriba, M., Oka, K., Guillelte, L.J.Jr., Ohta, Y., and Iguchi, T. (2010). Molecular cloning, characterization and chromosome mapping of reptilian estrogen receptors. *Endocrinology* 151, 5710-5720.

Katsu, Y., Taniguchi, E., Urushitani, H., Miyagawa, S., Takase, M., Kubokawa, K., Tooii, O., Oka, T., Santo, N., Myburgh, J., Matsuno, A., and Iguchi, T. (2010). Molecular cloning and characterization of ligand- and species-specificity of amphibian estrogen receptors. *Gen. Comp. Endocrinol.* 168, 220-230.

Kohno, S., Katsu, Y., Urushitani, H., Ohta, Y., Iguchi, T., and Guillelte, L.J.Jr. (2010). Potential contributions of heat shock proteins to temperature-dependent sex determination in the American alligator. *Sex. Devel.* 4, 73-87.

Miyagawa, S., Katsu, Y., Ohta, Y., Sudo, T., Lubahn, D.B., and Iguchi, T. (2010). Estrogen receptor α is indispensable for the induction of persistent vaginal change by neonatal 5 α -dihydrotestosterone exposure. *Biol. Reprod.* 82, 497-503.

Moore, B.C., Milnes, M.R., Kohno, S., Katsu, Y., Iguchi, T., and Guillelte, L.J. (2010). Influences of sex, incubation temperature, and environmental quality on gonadal estrogen and androgen receptor messenger RNA expression in juvenile American alligators (*Alligator mississippiensis*). *Biol. Reprod.* 82, 194-201.

Oda, S., Kato, Y., Watanabe, H., Tatarazako, N., and Iguchi, T. (2010). Morphological changes in *Daphnia galeata* induced by a crustacean terpenoid hormone and its analog. *Environ. Toxicol. Chem.* 30, 232-238.

Saitoh, Y., Hikake, T., Hayashi, S., Iguchi, T., and Sato, T. (2010). Involvement of insulin-like growth factor-I for the regulation of prolactin synthesis by estrogen and postnatal proliferation of lactotrophs in the mouse anterior pituitary. *Cell Tiss. Res.* 340, 147-158.

2009 年

Grim, K.C., Wolfe, M., Braunbeck, T., Iguchi, T., Ohta, Y., Tooii, O., Touart, L., Douglas, C., Wolf, D.C., and Tietge, J. (2009). Thyroid histopathology assessments for the amphibian metamorphosis assay to detect thyroid-active substances. *Tox. Pathol.*, 37, 415-424.

Hikake, T., Hayashi, S., Iguchi, T., and Sato, T. (2009). The role of IGF1 on the differentiation of prolactin secreting cells in the mouse anterior pituitary. *J. Endocrinol.*, 203, 231-240.

Kim, H., Hayashi, S., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T., and Sato, T. (2009). Effects of diethylstilbestrol on ovarian follicle development in neonatal mice. *Reprod. Toxicol.*, **27**, 55-62.

Kim, H., Nakajima, T., Hayashi, S., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T., and Sato, T. (2009). Effects of diethylstilbestrol on programmed oocyte death and induction of polyovular follicles in neonatal mouse ovaries. *Biol. Reprod.*, **81**, 1002-1009.

Kirigawa, A., Kim, H., Hayashi, S., Chambon, P., Watanabe, H., Iguchi, T., and Sato, T. (2009). Involvement of estrogen receptor β in the induction of polyovular follicles in mouse ovaries exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Zool. Sci.*, **26**, 704-712.

Lange, A., Paull, G.C., Coe, T.S., Katsu, Y., Urushitani, H., Iguchi, T., and Tyler, C.R. (2009). Sexual reprogramming and estrogenic sensitization in wild fish exposed to ethinylestradiol. *Environ. Sci. Technol.*, **43**, 1219-1225.

Miyagawa, S., Moon, A., Haraguchi, R., Inoue, C., Harada, M., Nakahara, C., Suzuki, K., Matsumaru, D., Kaneko, T., Matsuo, I., Yang, L., Taketo, M.M., Iguchi, T., Evans, S.M., and Yamada, G. (2009). Dosage dependent hedgehog signals integrated with Wnt/ β -catenin signaling regulate external genitalia formation as an appendicular program. *Development*, **136**, 3969-3978.

Miyagawa, S., Satoh, Y., Haraguchi, R., Suzuki, K., Iguchi, T., Taketo, M.M., Nakagata, N., Matsumoto, T., Takeyama, K., Kato, S., and Yamada, G. (2009). Genetic integrations of the androgen and Wnt/ β -catenin pathways for the masculinization of external genitalia. *Mol. Endocrinol.*, **23**, 871-880.

Oka, T., Miyahara, M., Yamamoto, J., Mitsui, N., Fujii, T., Tooi, O., Kashiwagi, K., Takase, M., Kashiwagi, A., and Iguchi, T. (2009). Application of metamorphosis assay to a native Japanese amphibian species, *Rana rugosa*, for assessing effects of thyroid system affecting chemicals. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, **72**, 1400-1405.

Tyler, C.R., Filby, A.L., Bickley, L.K., Cumming, R.I., Gibson, R., Labadie, P., Katsu, Y., Liney, K.E., Shears, J.A., Silva-Castros, V., Urushitani, H., Lange, A., Winter, M.J., Iguchi, T., and Hill, E.M. (2009). Environmental health impacts of equine estrogens derived from hormone replacement therapy. *Environ. Sci. Technol.*, **43**, 3897-3904.

環境光生物学（皆川研）

2010 年

Hohmann-Marriott, M.F., Takizawa, K., Eaton-Rye, J.J., Mets, L., and Minagawa, J. (2010). The redox state of the plastoquinone pool directly modulates minimum chlorophyll fluorescence yield in *Chlamydomonas reinhardtii*. *FEBS Lett.* **584**, 1021-1026.

Iwai, M., Takizawa, K., Tokutsu, R., Okamuro, A., Takahashi, Y., and Minagawa, J. (2010). Isolation of the elusive supercomplex that drives cyclic electron flow in photosynthesis. *Nature* **464**, 1210-1213.

Iwai, M., Yokono, M., Inada, N., and Minagawa, J. (2010). Live-cell imaging of photosystem II antenna dissociation during state transitions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **107**, 2337-2342.

Swingle, W.D., Iwai, M., Chen, Y., Ozawa, S.I., Takizawa, K., Takahashi, Y., and Minagawa, J. (2010). Characterization of photosystem I antenna proteins in the prasinophyte *Ostreococcus tauri*. *Biochim. Biophys. Acta* **1797**, 1458-1464.

植物発生遺伝学（塚谷研） 客員

2010 年

Ichihashi, Y., Horiguchi, G., Gleissberg, S., and Tsukaya, H. (2010). The bHLH transcription factor SPATULA controls final leaf size in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.* **51**, 252-261.

Kawade, K., Horiguchi, G., and Tsukaya, H. (2010). Non-cell-autonomously coordinated organ-size regulation in leaf development. *Development* **137**, 4221-4227. (P. 335 にプレスリリースを掲載)

Kawamura, E., Horiguchi, G., and Tsukaya, H. (2010). Mechanisms of leaf tooth formation in *Arabidopsis*. *Plant J.* **62**, 429-441.

Kazama, T., Ichihashi, Y., Murata, S., and Tsukaya, H. (2010). The mechanism of cell cycle arrest front progression explained by a KLUH/CYP78A5-dependent mobile growth factor in developing leaves of *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.* 51, 1046–1054.

Kozuka, T., Kobayashi, J., Horiguchi, G., Demura, T., Sakakibara, H., Tsukaya, H., and Nagatani, A. (2010). Involvement of auxin and brassinosteroid in the regulation of petiole elongation under the shade. *Plant Physiol.* 153, 1608–1618.

Nakayama, H., Yamaguchi, T., and Tsukaya, H. (2010). Expression patterns of *AaDL*, a *CRABS CLAW* ortholog in *Asparagus asparagoides* (Asparagaceae), demonstrate a stepwise evolution of *CRC/DL* subfamily of *YABBY* genes. *Amer. J. Bot.* 97, 591–600.

Nelissen, H., De Groeve, S., Fleury, D., Neyt, P., Bruno, L., Bitonti, M.B., Vandenbussche, F., Van Der Straeten, D., Yamaguchi, T., Tsukaya, H., Witters, E., De Jaeger, G., Houben, A., and Van Lijsebettens, M. (2010). Plant Elongator regulates auxin-related genes during RNA polymerase II transcription elongation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 1678–1683.

Okada, H., and Tsukaya, H. (2010). A New species of *Piptospatha* (Araceae: Schismatoglottideae) from West Kalimantan, Indonesian Borneo. *Acta Phytotax. Geobot.* 61, 87–92.

Shirasu, M., Fujioka, K., Kakishima, S., Nagai, S., Tomizawa, Y., Tsukaya, H., Murata, J., Manome, Y., and Touhara, K. (2010). Chemical identity of a rotting animal-like odor emitted from the inflorescence of the Titan Arum (*Amorphophallus titanum*). *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74, 2550–2554.

Toriba, T., Suzaki, T., Yamaguchi, T., Ohmori, Y., Tsukaya, H., and Hirano, H. (2010). Distinct regulation of adaxial-abaxial polarity in anther patterning in rice. *Plant Cell* 22, 1452–1462.

Tsukaya, H., Nakajima, M., and Wu, S.-G. (2010). A new species of *Phaius* (Orchidaceae) from Yunnan, China. *Curtis's Bot. Mag.* 27, 339–347

Yamaguchi, T., Yano, S., and Tsukaya, H. (2010). Genetic framework for flattened leaf blade formation in unifacial leaves of *Juncus prismatocarpus*. *Plant Cell* 22, 2141–2155.

(P. 339 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

2009 年

Fujikura, U., Horiguchi, G., Ponce, M.R., Micol, J.L., and Tsukaya, H. (2009). Coordination of cell proliferation and cell expansion mediated by ribosome-related processes in the leaves of *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* 59, 499–508.

Horiguchi, G., Gonzalez, N., Beemster, G.T.S., Inzé, D., and Tsukaya, H. (2009). Impact of segmental chromosomal duplications on leaf size in the *grandifolia-D* mutants of *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* 60, 122–133.

Ishikawa, N., Yokoyama, J., and Tsukaya, H. (2009). Molecular evidence of reticulate evolution in the subgenus *Plantago* (Plantaginaceae). *Amer. J. Bot.* 96, 1627–1635.

(P. 351 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

Usami, T., Horiguchi, G., Yano, S. and Tsukaya, H. (2009). The more and smaller cells mutants of *Arabidopsis thaliana* identify novel roles for *SQUAMOSA PROMOTER BINDING PROTEIN-LIKE* genes in the control of heteroblasty. *Development* 136, 955–964.

(P. 358 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

光環境学（渡邊研）客員

2010 年

Fujiyoshi, S., Furuya, Y., Iseki, M., Watanabe, M., and Matsushita, M. (2010). Vibrational microspectroscopy of single proteins. *J. Phys. Chem. Lett.* 1, 2541–2545.

Ito, S., Murakami, A., Iseki, M., Takahashi, T., Higashi, S., and Watanabe, M. (2010). Differentiation of photocycle characteristics of flavin-binding BLUF domains of α - and β -subunits of photoactivated adenylyl cyclase of *Euglena gracilis*. *Photochem. Photobiol. Sci.* 9, 1327–1335.

Kim, E., Park, J.S., Simpson, A.G., Matsunaga, S., Watanabe, M., Murakami, A., Sommerfeld, K., Onodera, N.T., and Archibald, J.M. (2010). Complex array of endobionts in *Petalomonas sphagnophila*, a large heterotrophic euglenid protist from *Sphagnum*-dominated peatlands. *ISME J.* 4, 1108–1120.

Matsunaga, S., Uchida, H., Iseki, M., Watanabe, M., and Murakami, A. (2010). Flagellar motions in phototactic steering in a brown algal swarmer. *Photochem. Photobiol.* *86*, 374-381.

2009 年

Izawa, N., Suzuki, T., Watanabe, M., and Takeda, Makio. (2009). Characterization of arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) activities and action spectrum for suppression in the band-legged cricket, *Dianemobius nigrofasciatus* (Orthoptera: Gryllidae). *Comp. Biochem. Physiol. Part B* *152*, 346-351.

理論生物学（望月 G）

2009 年

Nakazato, K., and Mochizuki, A. (2009). Steepness of thermal gradient is essential to obtain a unified view of thermotaxis in *C. elegans*. *J. theor. Biol.* *260*, 56-65.

ゲノム情報（内山 G）

2011 年

Furuta, Y., Kawai, M., Uchiyama, I., and Kobayashi, I. (2011). Domain movement within a gene: a novel evolutionary mechanism for protein diversification. *PLoS ONE* *6*, e18819.

Furuta, Y., Kawai, M., Yahara, K., Takahashi, N., Handa, N., Tsuru, T., Oshima, K., Yoshida, M., Azuma, T., Hattori, M., Uchiyama, I., and Kobayashi, I. (2011). Birth and death of genes linked to chromosomal inversion, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *108*, 1501-1506.

Kawai, M., Furuta, Y., Yahara, K., Tsuru, T., Oshima, K., Handa, N., Takahashi, N., Yoshida, M., Azuma, T., Hattori, M., Uchiyama, I., and Kobayashi, I. (2011). Evolution in an oncogenic bacterial species with extreme genome plasticity: *Helicobacter pylori* East Asian genomes. *BMC Microbiology* *11*, 104.

Yamamoto, K., Tanaka, H., Nishitani, Y., Nishiumi, S., Miki, I., Takenaka, M., Nobutani, K., Mimura, T., Ben Suleiman, Y., Mizuno, S., Kawai, M., Uchiyama, I., Yoshida, M., and Azuma, T. (2011). *Helicobacter suis* KB1 derived from pig gastric lymphoid follicles induces the formation of gastric lymphoid follicles in mice through the activation of B cells and CD4 positive cells. *Microbes Infect.* *13*, 697-708.

2010 年

Uchiyama, I., Higuchi, T., and Kawai, M. (2010). MBGD update 2010: toward a comprehensive resource for exploring microbial genome diversity. *Nucleic Acids Res.* *38*, D361-D365.

2009 年

Baba, T., Kuwahara-Arai, K., Uchiyama, I., Takeuchi, F., Ito, T., and Hiramatsu, K. (2009). Complete genome sequence determination of a *Macrococcus caseolyticus* strain JSCS5402 reflecting the ancestral genome of the human pathogenic staphylococci. *J. Bacteriol.* *191*, 1180-1190.

Watanabe, S., Ito, T., Sasaki, T., Li, S., Uchiyama, I., Kishii, K., Kikuchi, K., Skov, R.L., and Hiramatsu, K. (2009). Genetic diversity of staphylocoagulase genes (coa): insight into the evolution of variable chromosomal virulence factors in *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* *4*, e5714.

時空間制御（野中 G）

2011 年

Kishimoto, N., Alfaro-Cervello, C., Shimizu, K., Asakawa, K., Urasaki, A., Nonaka, S., Kawakami, K., Garcia-Verdugo, J.M., and Sawamoto, K. (2011). Migration of neuronal precursors from the telencephalic ventricular zone into the olfactory bulb in adult zebrafish. *J. Comp. Neurol.* *519*, 3549-3565.

2010 年

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

Hirota, Y., Meunier, A., Huang, S., Shimozawa, T., Yamada, O., Kida, Y.S., Inoue, M., Ito, T., Kato, H., Sakaguchi, M., Sunabori, T., Nakaya, M., Nonaka, S., Ogura, T., Higuchi, H., Okano, H., Spassky, N., and Sawamoto, K. (2010). Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development* 137, 3037-3046.

生物機能情報分析（重信 G）

2011 年

Price, D., Duncan, R., Shigenobu, S., and Wilson, A. (2011). Genome expansion and differential expression of amino acid transporters at the aphid/*Buchnera* symbiotic interface. *Mol. Biol. Evol.* 28, 3113–3126.

2010 年

Huang, T. -Y, Cook, C.E., Davis, G.K., Shigenobu, S., Chen, R. P.-Y., and Chang, C. -C. (2010). Anterior development in the parthenogenetic and viviparous form of the pea aphid, *Acyrtosiphon pisum*: hunchback and orthodenticle expression. *Insect Mol. Biol.* 19, 75-85.

Legeai, F., Shigenobu, S., Gauthier, J., Colbourne, J., Rispe, C., Collin, O., Richards, R., Wilson, A., and Tagu, D. (2010). AphidBase: A centralized bioinformatic resource for annotation of the pea aphid genome. *Insect Mol. Biol.* 19, 5-12.

Nakabachi, A., Shigenobu, S., and Miyagishima, S. (2010). Chitinase-like proteins encoded in the genome of the pea aphid, *Acyrtosiphon pisum*. *Insect Mol. Biol.* 19, 175-185.

Niwa, R., Namiki, T., Ito, K., Shimada-Niwa, Y., Kiuchi, M., Kawaoka, S., Kayukawa, T., Banno, Y., Fujimoto, Y., Shigenobu, S., Kobayashi, S., Shimada, T., Katsuma, S., and Shinoda, T. (2010). Non-molting glossy/shroud encodes a short-chain dehydrogenase/reductase that functions in the "Black Box" of the ecdysteroid biosynthesis pathway. *Development* 137, 1991-1999.

Price, D.R.G., Tibbles, K., Shigenobu, S., Smertenko, A., Russel, C.W., Douglas, A.E., Fitches, E., Gatehouse, A.M.R., and Gatehouse, J.A. (2010). Sugar Transporters of the Major Facilitator Superfamily in Aphids; From Gene Prediction to Functional Characterization. *Insect Mol. Biol.* 19, 97-112.

Shigenobu, S., Bickel, R.D., Brisson, J.A., Butts, T., Chang, C., Christiaens, O., Davis, G.K., Duncan, E.J., Ferrier, D.E.K., Iga, M., Janssen, R., Lin, G., Lu, H., McGregor, A.P., Miura, T., Smagghe, G. Smith, J.M., van der Zee, M., Velarde, R., Wilson, M. J., Dearden, P.K., and Stern, D.L. (2010). Comprehensive survey of developmental genes in the pea aphid, *Acyrtosiphon pisum*: frequent lineage-specific duplications and losses of developmental genes. *Insect Mol. Biol.* 19, 47-62.

Shigenobu, S., Richards, S., Cree, A.G., Morioka, M., Fukatsu, T., Kudo, T., Miyagishima, S., Gibbs, R.A., Stern, D.L., and Nakabachi, A. (2010). A full-length cDNA resource for the pea aphid, *Acyrtosiphon pisum*. *Insect Mol. Biol.* 19, 23-32.

The International Aphid Genomics Consortium. Genome Sequence of the Pea Aphid *Acyrtosiphon pisum*. *PLoS Biol.* 8, e1000313. (P. 345 にプレスリリースと新聞報道を掲載)

光学解析（亀井 G）

2011 年

Shikata, T., Iseki, M., Matsunaga, S., Higashi, S., Kamei, Y., and Watanabe, M. (2011). Blue and red light-induced germination of resting spores in the red-tide diatom *Leptocylindrus danicus*. *Photochem. Photobiol.* 87, 590-597.

2010 年

Hayashi, Y., Kobira, H., Yamaguchi, T., Shiraishi, E., Yazawa, T., Hirai, T., Kamei, Y., and Kitano, T. (2010). High temperature causes masculinization of genetically female medaka by elevation of cortisol level. *Mol. Reprod. Dev.* 77, 679-686.

Ishikawa, T.#, Kamei Y.#, Otozai, S., Kim, J., Sato, A., Kuwahara, Y., Tanaka, M., Deguchi, T., Inohara, H., Tsujimura, T., and Todo, T. (2010). High-resolution melting curve analysis for rapid detection of mutations in a Medaka TILLING library. *BMC Mol. Biol.* 11, 70. (#: equally contribution)

Oda, S., Mikami, S., Urushihara, Y., Murata, Y., Kamei, Y., Deguchi, T., Kitano, T., Fujimori, K.E., Yuba, S., Todo, T., and Mitani, H. (2010). Identification of a functional Medaka heat shock promoter and characterization of its ability to induce in vitro and in vivo exogenous gene expression in Medaka. *Zool. Sci.* 27, 410-415.

大型スペクトログラフ共同利用実験

2011 年

Andrady, A.L., Hamid, H., and Torikai, A. (2011). Effects of solar UV and climate change on materials. *Photochem. Photobiol. Sci.* 10, 292-300.

Hamasaka, G., Muto, T., and Uozumi, Y. (2011). Molecular-architecture-based administration of catalysis in water: self-assembly of an amphiphilic palladium pincer complex. *Angew. Chem.* 50, 4876-4878.

Inada, H., Watanabe, M., Uchida, T., Ishibashi, H., Wake, H., Nemoto, T., Yanagawa, Y., Fukuda, A., and Nabekura, J. (2011). GABA regulate the multidirectional tangential migration of GABAergic interneurons in living neonatal mice. *PLoS ONE* 6, e277048.

Karahara, I., Takaya, E., Fujibayashi, S., Inoue, H., Weller, J.L., Reid, J.B., and Sugai, M. (2011). Development of the Casparian strip is delayed by blue light in pea stems. *Planta* 234, 1019-1030.

Moritoh, S., Sato, K., Okada, Y., and Koizumi, A. (2011). Endogenous arginine vasopressin-positive retinal cells in arginine vasopressin-eGFP transgenic rats identified by immunohistochemistry and reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Mol. Vis.* 17, 3254-3261.

Okubo, T., Kawamura, A., Takahashi, J., Yagi, H., Morishima, M., Matsuoka, R., and Takada, S. (2011). Ripply3, a Tbx1 repressor, is required for development of the pharyngeal apparatus and its derivatives in mice. *Development* 138, 339-348.

Osada, H., Yoshitake, Y., Ikeda, T., Ishigaki, Y., Takata, T., Tomosugi, N., Sasaki, H., and Yonekura, H. (2011). Ultraviolet B-induced expression of amphiregulin and growth differentiation factor 15 in human lens epithelial cells. *Mol. Vis.* 17, 159-169.

Shikata, T., Iseki, M., Matsunaga, S., Higashi, S., Kamei, Y., and Watanabe, M. (2011). Blue and red light-induced germination of resting spores in the red-tide diatom *Leptocylindrus danicus*. *Photochem. Photobiol.* 87, 590-597.

2010 年

Arimoto-Kobayashi, S., Sano, K., Machida, M., Kaji, K., and Yakushi, K. (2010). UVA activation of N-dialkyl nitrosamines releasing nitric oxide, producing strand breaks as well as oxidative damages in DNA, and inducing mutations in the Ames test. *Mut. Res.* 691, 47-54.

Hayashi, Y., Kobira, H., Yamaguchi, T., Shiraishi, E., Yazawa, T., Hirai, T., Kamei, Y., and Kitano, T. (2010). High temperature causes masculinization of genetically female medaka by elevation of cortisol level. *Mol. Reprod. Dev.* 77, 679-686.

2009 年

Izawa, N., Suzuki, T., Watanabe, M., and Takeda, M. (2009). Characterization of arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) activities and action spectrum for suppression in the band-legged cricket, *Dianemobius nigrofasciatus* (Orthoptera: Gryllidae). *Comp. Biochem. Physiol. B.* 152, 346-351.

Suzuki, T., Izawa, N., Takeshima, T., Watanabe, M., and Takeda, M. (2009). Action spectrum for the suppression of arylalkylamine N-acetyltransferase activity in the two-spotted spider mite *Tetranychus urticae*. *Photochem. Photobiol.* 85, 214-219.

Suzuki, T., Watanabe, M., and Takeda, M. (2009). UV tolerance in the two-spotted spider mite, *Tetranychus urticae*. *J. Insect Physiol.* 55, 649-654.

2) 2009-2011 プレスリリースと新聞報道

2011 年 11 月 23 日

植物ホルモン、ジベレリンの出現の謎を世界で初めて解明 ―植物の生殖制御への応用に期待―

Aya, K., Hiwatashi, Y., Kojima, M., Sakakibara, H., Ueguchi-Tanaka, M., Hasebe, M., and Matsuoka, M. (2011). The Gibberellin perception system evolved to regulate a pre-existing GAMYB-mediated system during land plant evolution. *Nature Communications* 2, article number 544.

名古屋大学高等研究院の安益公一郎特任助教と基礎生物学研究所長谷部光泰教授を中心とする研究グループは植物ホルモンのジベレリンが植物進化の過程でどのように使われるに至ったかについて世界で初めて解明しました。これにより、今後植物の生長・生殖制御への応用も期待できます。

ジベレリンは植物の生長や生殖を制御すると知られているが、約 4.5 億年前に出現したコケ植物には存在せず、その後に誕生したシダ植物で初めて使われるようになったと考えられていた。今回、研究チームはシダ、コケ、イネの孢子（イネでは花粉）が出来る生殖過程を詳細に調べたところ、この過程はこの 3 つの植物で非常に似ているが、イネとシダはこの過程のスイッチを入れるためにジベレリンが必要であるのに対し、コケ植物はジベレリンなしでスイッチが入ることが分かった。この結果は、本来ジベレリンはコケ植物に既に存在した孢子・花粉の生殖システムを促すスイッチとして、後のシダ植物グループの誕生に伴って登場したことを示しており、植物ホルモンが植物進化の過程でどのように出現し、つかわれるようになったかを具体的に明らかにした。

新聞報道：11.23 日刊工業新聞 13 面、11.23 中日新聞 3 面、11.24 朝日新聞 32 面、11.23

2011 年 7 月 15 日

TRPV1 チャンネルの浸透圧感受性が温度や酸などの異なる刺激によって相乗的に増強されることを発見

Nishihara, E., Hiyama, T., and Noda, M. (2011). Osmosensitivity of transient receptor potential vanilloid 1 is synergistically enhanced by distinct activating stimuli such as temperature and protons. PLoS One 6, e22246.

我々の体液（血液、脳脊髄液等の細胞外液）の浸透圧は常に約 300mOsm/kg に保たれています。この体液恒常性は生命維持のために必須であり、そのため我々の体は体液の浸透圧を監視する仕組みを備えています。脱水等により体液の浸透圧が上昇した場合には、口渴感を感じて飲水するとともに、脳下垂体から抗利尿ホルモン（バソプレッシン）が血中に放出され、腎臓において尿量を減少させる等の反応が出ることになります。TRPV1 は、トウガラシの辛味成分（カプサイシン）や熱、酸などの浸害刺激に応答して開口するチャンネル分子として有名ですが、TRPV1 遺伝子欠損マウスが体液浸透圧の制御において異常を示すことから、浸透圧センサー分子の候補であるとも言われていました。

今回、基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門の野田昌晴教授らは、TRPV1 チャンネルを発現する細胞株を用いて、TRPV1 が体温付近の温度で浸透圧感受性を示すことを確認すると共に、その応答がカプサイシンや酸によっても相乗的に増強されることを見出しました。今回の成果は、我々の体が体液恒常性を維持する仕組みを明らかにする上で重要な手掛かりとなるものです。また、後述のように、糖尿病患者の多飲行動や、痛みの感知機構の理解にも役立つものです。研究の詳細は米国の科学雑誌プロスワン(PLoS ONE)誌に発表されました。

新聞報道：7.18 日刊工業新聞 10 面、7.29 科学新聞 2 面

2011 年 7 月 8 日

生殖細胞の性別を決める遺伝子の発見

Hashiyama, K., Hayashi, Y. and Kobayashi, S. (2011) *Drosophila* Sex lethal gene initiates female development in germline progenitors. *Science* 333, 885-888.

自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター（岡崎統合バイオ）・基礎生物学研究所の橋山一哉研究員、林良樹助教および小林悟教授は、ショウジョウバエを用いた研究により、生殖細胞のメス化の鍵を握る遺伝子を発見しました。生殖細胞（始原生殖細胞）は、生殖巣から離れた場所に形成され、生殖巣へと移動した後に、卵あるいは精子に分化します。始原生殖細胞が卵に分化するか、それとも精子に分化するかという性別は、体細胞で構成される生殖巣の性に依存すると考えられてきました。この考え方をもとにすると、生殖巣へと移動途中にある始原生殖細胞は、性の区別がないということになります。しかし、研究グループは、この移動中の始原生殖細胞に性差があることを発見しました。*Sxl*（エス・エックス・エル）と呼ばれる遺伝子が、メスの始原生殖細胞のみで活性化されていたのです。メスの始原生殖細胞において、この *Sxl* 遺伝子の働きを抑制すると、その始原生殖細胞からは卵が作られなくなりました。さらに、本来 *Sxl* 遺伝子を発現しないオス始原生殖細胞で *Sxl* 遺伝子を強制的に活性化し、メス個体の生殖巣に移植すると卵に分化することがわかり、他の実験結果と併せて *Sxl* 遺伝子が始原生殖細胞のメス化の鍵を握る遺伝子であると結論できました。

この成果は、米国科学雑誌「*Science*」の電子版にて7月8日（金）に発表されました。

新聞報道： 7.8 朝日新聞 37 面、7.8 中日新聞 1 面、7.8 毎日新聞 24 面、7.8 日本経済新聞 34 面、7.8 日刊工業新聞 21 面、7.8 日経産業新聞 9 面、7.8 東海愛知新聞 1 面、7.8 読売新聞 25 面、7.8 Web Science、7.22 科学新聞 1 面

2011 年 6 月 18 日

ペルオキシソームのタンパク質輸送に関わる植物特異的な新規因子を発見

Goto, S., Mano, S., Nakamori C., and Nishimura, M. (2011). Arabidopsis ABERRANT PEROXISOME MORPHOLOGY 9 is a peroxin that recruits the PEX1-PEX6 complex to peroxisomes. *Plant Cell* 23, 1573-1587.

植物細胞の中には、核や葉緑体など様々なオルガネラ（細胞内小器官）がありますが、これらのうち、ペルオキシソームは植物の発芽や光合成、種子形成に関わり、植物生長に必須なオルガネラです。しかし、植物細胞におけるペルオキシソーム形成の仕組みはあまり明らかにされていませんでした。今回、基礎生物学研究所・高次細胞機構研究部門の後藤志野大学院生（総合研究大学院大学）、真野昌二助教および西村幹夫教授らは、ペルオキシソームのタンパク質輸送に関わる植物特異的な新規因子を発見しました。

研究グループは、ペルオキシソームが緑色蛍光タンパク質（GFP）によって可視化された植物体を用いて、遺伝子をランダムに壊す実験を行い、タンパク質輸送メカニズムに関わる遺伝子、「APEM9」（APEM は aberrant peroxisome morphology の略でペルオキシソーム形成異常の意）を発見しました。APEM9 が働かないと、ペルオキシソームへのタンパク質輸送が滞り、ペルオキシソーム機能を失います。さらに、エネルギー源であるショ糖を人為的に与えてやらないと発芽できなかつたり、発芽できても植物体が小さくなつたりと、植物の生育にも重大な影響がみられ、APEM9 は植物の生命維持に重要な遺伝子であることがわかりました。

この成果は、国際植物学専門誌 *The Plant Cell* の電子版にて発表されました。

新聞報道： 6.17 科学新聞 4 面、6.17 日刊工業新聞 24 面

2011 年 5 月 6 日

シダゲノムの解読

～陸上植物遺伝子の予想外の多様性を発見：遺伝子資源として有用～

Banks, J.A., Nishiyama, T., Hasebe, M., Bowman, J.L., Gribskov, M., dePamphilis, C., Albert, V.A., Aono, N., Aoyama, T., Ambrose, B.A., et al. (2011). The Selaginella genome identifies genetic changes associated with the evolution of vascular plants. *Science* 332, 960-963.

大学共同利用機関である基礎生物学研究所の長谷部光泰 教授、金沢大学学際科学実験センター遺伝子研究施設の西山智明 助教らは、国内 5 大学および国外 9 ヶ国による国際共同研究チームと共同で、シダ植物の一種であるイヌカタヒバのゲノム解読に成功しました。

従来、陸上植物の中で最も複雑な形を持った被子植物と、最も単純な形を持ったコケ植物のゲノムは解読されていましたが、両者の中間に位置するシダ植物はゲノムの大きさが大きく、ゲノム解読が困難でした。今回、ゲノムの大きさが極めて小さいイヌカタヒバを用いることで、シダ植物のゲノム解読に初めて成功し、シダ植物とコケ植物、被子植物のゲノムを比較解析した結果、陸上植物が共通に持つ遺伝子が明らかになりました。また、花の咲く植物（被子植物）と花の咲かない植物（シダ植物）との間で、遺伝子の発現を制御する遺伝子（転写因子）の数が増えており、これが単純な形を持った植物から複雑な形を持った植物への進化を引き起こした可能性が高いことも分かりました。これまで、植物は動物と比べると互いに形が似ていることから、動物よりも遺伝子の進化の程度がずっと少ないだろうと思われてきましたが、今回の研究結果より、陸上植物のゲノムは動物よりも大きく変化していることが明らかになりました。さらに、病気や害虫に食べられないようにしたり花粉を運ぶ昆虫を引き寄せたりする働きを持つ二次代謝産物や、植物の生育に必要な植物ホルモンの合成酵素遺伝子などは、被子植物・シダ植物・コケ植物でそれぞれ独自に数を増やしたり減らしたりして多様性を産み出していることも分かりました。

本研究成果は、2011 年 5 月 5 日（米国東部時間）に米国科学雑誌「*Science*」のオンライン速報版で公開されました。

新聞報道： 5.6 中日新聞 14 面、5.6 日本経済新聞 14 面、5.13 日刊工業新聞 23 面、5.7 毎日新聞（石川） 21 面、5.6 Web 共同通信、5.7 Web 時事通信、5.7 Web YAHOO! ニュース、5.20 科学新聞 1 面、6.30 朝日新聞 33 面

2011 年 3 月 28 日

オオミジンコの性決定遺伝子の発見

Kato, Y., Kobayashi, K., Watanabe, H., and Iguchi, T. (2011). Environmental sex determination in the branchiopod crustacean *Daphnia magna*: Deep conservation of a *doublesex* gene in the sex-determining pathway. PLoS Genetics 7, e1001345.

岡崎統合バイオサイエンスセンター・基礎生物学研究所 分子環境生物学研究部門の井口泰泉教授らと大阪大学の研究グループは、オオミジンコのオスを決定する仕組みを明らかにしました。

研究グループは、メスとオスで働いている遺伝子の違いを比較し、オスだけで強く働いている遺伝子、「doublesex1（ダブルセックス1）」を発見しました。ミジンコの卵内で遺伝子の働きを止める手法（ミジンコにおける RNA 干渉法）を新たに開発し、この方法を用いて、ダブルセックス1 遺伝子の働きを止めると、オスになるはずの卵から生まれたミジンコはメスの形態を示しました。また、この遺伝子をメスになる卵に注入するとオスの形態を示しました。これらの結果より、井口らは、ダブルセックス1 遺伝子の働き方の違いが、オオミジンコのオスとメスを決めていることを明らかにしました（ダブルセックス1 が働くとオスに、ダブルセックス1 が働かないとメスになる）。これは、環境性性決定において、具体的に性を決めている遺伝子が明らかになった世界で初めての例です。

以上の成果は、遺伝学専門誌 PLoS Genetics（プロスジェネティクス）2011 年 3 月号にて発表されました。

新聞報道： 4.8 科学新聞 4 面、4.13 日刊工業新聞 17 面

2011 年 2 月 9 日

てんかん発作に関わる遺伝子の同定

Tao, H., Manak, J.R., Sowers, L., Mei, X., Kiyonari, H., Abe, T., Dahdaleh, N.S., Yang, T., Wu, S., Chen, S., Fox, M.H., Gurnett, C., Montine, T., Bird, T., Shaffer, L.G., Rosenfeld, J.A., McConnell, J., Madan-Khetarpal, S., Berry-Kravis, E., Giesbach, H., Saneto, R.P., Scott, M.P., Antic, D., Reed, J., Boland, R., Axelrod, J.D., Lehesjoki, A.-E., Fritzsche, B., Slusarski, D.C., Wemmie, J., Ueno, N., and Bassuk, A.G. (2011). Mutations in prickle orthologs cause seizures in flies, mice, and humans. *Am. J. Human Genetics* 88, 138-149.

基礎生物学研究所の上野直人教授、理化学研究所発生再生科学総合研究センター、およびアイオワ大学医学部の Bassuk 博士らの研究グループは、細胞の極性（形や機能的な非対称性）を決め個体の発生にも重要な役割を担う因子のひとつ Prickle（プリックル）遺伝子の変異が、てんかん発作のおこりやすさに関わることを示しました。研究グループは、Prickle 遺伝子の機能が低下したマウスでは、正常マウスに比べて発作を起こしやすいことを明らかにしました。また、本研究ではマウスだけでなく、魚やジョウジョウバエを用いた実験においても、Prickle 遺伝子の機能の低下が神経活動の異常を引き起こすことを示しました。これは、Prickle 遺伝子が、幅広い生物種において、中枢神経で主要な機能を持つことを示唆するものです。

この成果は、2月11日に米国人類遺伝学会誌 *The American Journal of Human Genetics* で発表されました。
新聞報道：2.15 日経産業新聞 9面、2.25 科学新聞 1面

2010 年 12 月 24 日

心臓や動脈系、胸腺、副甲状腺などの形成に不可欠な遺伝子を新たに発見

Okubo, T., Kawamura, A., Takahashi, J., Yagi, H., Morishima, M., Matsuoka, R., and Takada, S. (2011). Ripply3, a Tbx1 repressor, is required for development of the pharyngeal apparatus and its derivatives in mice. *Development* 138, 339-348

岡崎統合バイオサイエンスセンター・基礎生物学研究所の大久保直助教および高田慎治教授らのグループは、東京女子医大との共同研究により、心臓や大動脈、胸腺、副甲状腺などの形成に不可欠な遺伝子を、マウスを用いた実験により新たに発見しました。ヒトやマウスなどの脊椎動物では、心臓の一部である流出路やそれに繋がる大動脈系、ならびに胸腺や副甲状腺などの咽頭部に形成される器官の一部は、胎児の時期に、咽頭弓と呼ばれる組織から発達します。咽頭弓やそこから発達する器官の形成には、Tbx1 と呼ばれる遺伝子が重要であり、この遺伝子の異常によりディジョージ症候群という先天性の多臓器疾患が引き起こされることがすでに知られています。今回、大久保助教らは、Ripply3（リプリー3）と呼ばれる遺伝子の解析を行い、咽頭弓ならびに心臓や動脈系、胸腺、副甲状腺などの器官が正常に形成されるためには、Ripply3 遺伝子が不可欠であることを、マウスを用いた実験により明らかにしました。さらに、Ripply3 が Tbx1 の機能を調節することも同時に示しました。この結果は、心臓血管系や胸腺、副甲状腺などが形成されるしくみや、ディジョージ症候群のような先天性の多臓器疾患の発症メカニズムの解明に大きく貢献するものと期待されます。この研究の成果は、12月22日に発生生物学専門誌 *Development*（電子版）において発表されました。

新聞報道：12.25 47News Web、12.25 中日新聞（夕） 3面、2011.1.6 日経産業新聞 11面

2010 年 12 月 7 日

蝶類コムラサキ亜科はベーリング海峡を経由して、ユーラシアから新大陸へ繰り返し分布を拡大した

Ohshima, I., Tanikawa-Dodo, Y., Saigusa, T., Nishiyama, T., Kitani, M., Hasebe, M., and Mohri, H. (2010). Phylogeny, biogeography, and host-plant association in the subfamily Apaturinae (Insecta: Lepidoptera: Nymphalidae) inferred from eight nuclear and seven mitochondrial genes. *Mol. Phylogenet. Evol.* 57, 1026-1036.

基礎生物学研究所の毛利秀雄名誉教授（元所長）らの研究グループは、日本の国蝶であるオオムラサキを含むコムラサキ亜科（タテハチョウ科）の代表的な種を網羅して、核ゲノムにある 8 つの遺伝子、ミトコンドリアゲノムにある 7 つの遺伝子の塩基配列決定を行い、その情報を基に、亜科内の属の類縁関係を明らかにするとともに、コムラサキ亜科はユーラシアから新大陸へ二度分布を拡大したこと、および、食草を転換した時期を明らかにしました。この研究はこれまで形態によって分類されてきたコムラサキ亜科の分類を再検討することが必要であることを示し、今後、より詳細な形態観察によって、系統を反映した分類体系の見直しが期待されます。この成果は、分子進化学専門誌 *Molecular Phylogenetics and Evolution*（モレキュラー ファイロジェネティクス アンド エボリューション）電子版にて米国時間 2010 年 11 月 9 日に発表されました。

新聞報道：12.7 時事ドットコム Web その他多数、12.10 中日新聞 26 面、2011.0117

しんぶん赤旗 14 面

2010 年 11 月 20 日

マメ科植物において、根粒の数と植物の形作りを同時に制御する遺伝子を発見

Miyazawa, H., Oka-Kira, E., Sato, N., Takahashi, H., Wu, G. J., Sato, S., Hayashi, M., Betsuyaku, S., Nakazono, M., Tabata, S., Harada, K., Sawa, S., Fukuda, H., and Kawaguchi, M. (2010). A receptor-like kinase, KLAVIER, mediates systemic regulation of nodulation and non-symbiotic shoot development in *Lotus japonicus*. *Development* 137, 4317-4325.

基礎生物学研究所の宮澤日子太大学院生および川口正代司教授らの研究グループは、マメ科植物において、根粒の数と植物の形の両方を制御する遺伝子を発見しました。マメ科植物が養分の少ない荒れ地でも生長できる秘訣は、根に根粒を形成し、内部に根粒菌と呼ばれる微生物を住まわせて共生し、その微生物の能力を上手く利用して空気中の窒素から栄養を作り出すことが出来るからです（この能力は、窒素固定能と呼ばれます）。根粒は、マメ科植物が進化の過程で獲得した特殊な共生器官です。今回の成果は、根粒の数の制御と植物の形づくりの機構を直接つなぐ重要な知見であり、将来的には荒れ地でも良く育つ植物の開発など、食料問題や環境問題の解決への貢献が期待されます。この成果は、発生生物学専門誌 *Development* (デベロップメント) 電子版にて英国時間 2010 年 11 月 19 日に発表されました。

新聞報道：12.3 科学新聞 1 面

2010 年 11 月 16 日

葉の大きさは細胞間のコミュニケーションにより制御される

Kawade, K., Horiguchi, G., and Tsukaya, H. (2010). Non-cell-autonomously coordinated organ-size regulation in leaf development. *Development* 137, 4221-4227.

種（しゅ）が同じ生物の間では、器官の大きさは非常に均一です。これは、各々の種に特徴的な発生のプログラムが、器官に含まれる細胞の数と大きさを厳密に制御しているからだと考えられています。また近年、植物の器官サイズがどのようにして決まるかの理解は、バイオマス増産という観点からも、その重要性が広く認識されています。しかし、個々の細胞を組織化してできている器官が、いつも均一な大きさに発達するメカニズムは、未だによく分かっていません。東京大学大学院理学系研究科の塚谷裕一教授（基礎生物学研究所 兼任教授）、同研究科博士課程 3 年川出健介および立教大学の堀口吾朗准教授らの研究グループは、葉に含まれる細胞の数と大きさが細胞間のコミュニケーションを通じて統合されていることを、今回明らかにしました。これは葉の大きさが、個々の細胞を越えた多細胞レベルで制御されていることを実証した初めての成果であり、国際誌 *Development* 誌に掲載され、掲載号中の注目すべき論文として紹介されました。

2010 年 9 月 22 日

神経細胞のネットワーク形成には、樹状突起での局所的なタンパク質合成が不可欠

Shiina, N., Yamaguchi, K., and Tokunaga, M. (2010). RNG105 deficiency impairs the dendritic localization of mRNAs for Na⁺/K⁺ ATPase subunit isoforms and leads to the degeneration of neuronal networks. *J. Neurosci.* 30, 12816-12830.

岡崎統合バイオサイエンスセンター・基礎生物学研究所(神経細胞生物学研究室)の椎名伸之准教授、東京工業大学大学院生命理工学研究科の徳永万喜洋教授らの研究グループは、マウスの脳神経細胞を用いて、神経細胞の樹状突起での局所的なタンパク質合成が、正常な神経ネットワークの構築に必要であることを明らかにしました。

細胞の核の中の DNA に記録されている遺伝情報は、伝令 RNA に写し取られ、その伝令 RNA を鋳型にしてタンパク質合成が行われます。通常、タンパク質の合成は核の周辺の細胞質で行われるのが普通です。一方、神経細胞は「樹状突起」と呼ばれる長い突起がいくつも飛び出た特殊な形をしており、一部の遺伝情報については、核で写し取られた伝令 RNA が核から遠く離れた突起内に輸送され、樹状突起内にて局所的にタンパク質合成が行われます。しかし、この樹状突起内での局所的なタンパク質合成の生理的な役割についての知見は限られていました。今回、椎名らは、「RNG105(アールエヌジー105)」と呼ばれる遺伝子に注目して研究を行い、樹状突起への伝令 RNA 輸送とそれに伴う局所的タンパク質合成が、正常な神経ネットワーク構築に必須であることを初めて示しました。

以上の成果は、米国神経科学会誌 *Journal of Neuroscience* (ジャーナルオブニューロサイエンス) 2010 年 9 月 22 日号にて発表されました。

新聞報道 : 10.1 科学新聞 1 面

2010 年 8 月 9 日

幹細胞の寿命は意外にも短かった！

～マウスの精子幹細胞は次々と入れ替わる～

Klein, A.M., Nakagawa, T., Ichikawa, R., Yoshida, S., and Simons, B.D. (2010). Mouse germ line stem cells undergo rapid and stochastic turnover. *Cell Stem Cell* 7, 214-224.

精子は、次の世代を作るとても大切な使命を帯びた細胞です。精子を作るおおもとなるのは「幹細胞」です。大切な遺伝情報の原本（オリジナル）を持つ「幹細胞」は精巣の中で一つ一つ大切に守られていると、当然のごとく信じられて来ました。ショウジョウバエなどの場合は確かにその通りなのです。

今回、基礎生物学研究所（生殖細胞研究部門）の吉田松生教授、英国ケンブリッジ大学（物理学科）の Benjamin D. Simons 教授らの研究グループは、マウスの精子幹細胞の運命を 1 年以上にわたって追跡した結果を数学的に解析しました。その結果は驚くべきものでした。個々の幹細胞は決して特別に守られている訳ではなく、平均してわずか 1 ～ 2 週間の寿命しか持たず、次々と消滅していたのです。そして、失われた幹細胞は、他の幹細胞から生まれた細胞によって補充されていたのです。更に、数学的解析の結果は、どの幹細胞が消えてどの幹細胞が生き残って増えていくかは、偶然に（確率論的に）決まることを示していました。

このことから、幹細胞のグループがお互いに入れ替わりながら自らの集団を維持すると同時に精子を作る細胞を供給していることが分かりました。一つ一つの幹細胞が厳格に非対称分裂をするという定説に代わる、新しい幹細胞の姿です。以上の成果は、米国科学雑誌 *Cell Stem Cell*（セル・ステムセル）2010 年 8 月号にて発表されました。

新聞報道：8.20 日経産業新聞 11 面、8.27 科学新聞 1 面

2010 年 7 月 26 日

不妊を回避するメカニズムを発見

Kitadate, Y., and Kobayashi, S. (2010). Notch and Egfr signaling act antagonistically to regulate germline stem cell niche formation in *Drosophila* male embryonic gonads. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 107, 14241-14246.

自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター・基礎生物学研究所の北舘祐 助教および小林悟 教授は、ショウジョウバエを用いた研究により、雄が不妊を回避するメカニズムを明らかにしました。

生涯を通じて精子をつくり続けるためには精子幹細胞と呼ばれる細胞が必要です。この細胞は、細胞分裂を繰り返すことにより精子を枯渇させることなくつくり続けることができます。精子幹細胞が失われると不妊が引き起こされてしまいます。精子幹細胞が失われる原因として、精子幹細胞を生み出す前駆細胞（始原生殖細胞と呼ばれる）の数が著しく減少することが考えられます。北舘と小林は、始原生殖細胞の数が減少すると、少数の始原生殖細胞から効率よく精子幹細胞を作り出し不妊を回避する調節機構があることをショウジョウバエを用いて明らかにしました。これは、生物の最も重要な性質である「生殖機能」を確保するための巧妙な仕組みといえます。この成果は米国科学アカデミー紀要電子版で発表されました。

新聞報道：7.27 中部経済新聞 15 面、8.4 日経産業新聞 11 面、8.13 科学新聞 4 面

2010 年 7 月 22 日

アヤメやネギがもつ、裏しかない葉「単面葉」の形作りの仕組みを解明

Yamaguchi, T., Yano, S., and Tsukaya, H. (2010). Genetic framework for flattened leaf blade formation in unifacial leaves of *Juncus prismatocarpus*. *Plant Cell* 22, 2141–2155.

葉は光を受けて栄養分を作り出す光合成をおこなう場所です。多くの光を集めて効率の良い光合成をおこなうために、葉はふつう、表側と裏側の性質をもつ平たい形になるのが特徴で、このような葉を「両面葉」といいます。一方、アヤメやネギといった一部の植物は、「単面葉」という裏側の性質しか持たない葉をつくります。この単面葉の形作りの仕組みはこれまで不明でしたが、今回その基本的な仕組みが世界で初めて明らかになりました。基礎生物学研究所の山口貴大助教 と東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻の塚谷裕一教授らの研究グループは、単面葉では、葉の裏側の性質を決める遺伝子が葉全体で働くことで、裏側の性質しかもたなくなることを発見しました。さらに単面葉では、両面葉とは異なる仕組みで平たい形の葉をつくることを明らかにし、DROOPING LEAF（ドゥルーピングリーフ、略号 DL）という遺伝子が、単面葉を平たくする働きを持つことを発見しました。この成果は、米科学雑誌 *The Plant Cell*（プラントセル）誌に掲載されました。

新聞報道：8.4 日経産業新聞 11 面、8.6 科学新聞 1 面

2010 年 7 月 16 日

極小ペプチドによる発生制御のしくみを発見

～最も小さな遺伝子の驚くべき役割～

Kondo, T., Plaza, S., Zanet, J., Benrabah, E., Valenti, P., Hashimoto, Y., Kobayashi, S., Payre, F., and Kageyama, Y. (2010). Small peptides switch the transcriptional activity of Shavenbaby during *Drosophila* embryogenesis. *Science* 329, 336-339.

イオサイエンスセンター 日本学術振興会特別研究員)、フランス国立科学研究センター トゥールーズ大学のフランソワ・ペール教授らの研究グループの協力を得て行われました。

本研究成果は、JST 課題解決型基礎研究事業の一環として、自然科学研究機構 基礎生物学研究所 岡崎統合バイオサイエンスセンターの影山裕二 特任助教らは、真核生物で最も小さなペプチド遺伝子が、遺伝子発現のスイッチとしてはたらいっていることを発見しました。

ヒトを含む動植物のゲノムには、普通のたんぱく質よりも小さいペプチド (アミノ酸 100 個以下) をコードする遺伝子が多数存在していると言われています。しかし、このようなペプチドが細胞内でどのようなはたらきをしているかについてはよく分かっていませんでした。影山特任助教らは今回、わずかアミノ酸 11 個からなるペプチドをコードする pri 遺伝子が、ショウジョウバエの胚の発生過程を制御する一群の遺伝子の発現に必要であることを突き止めました。さらに、pri 遺伝子にコードされるペプチドが、転写因子である Shavenbaby たんぱく質を転写抑制型から転写活性化型へと変換することにより、遺伝子発現制御のスイッチとしてはたらいっていることを明らかにしました。

今回の発見によって、遺伝子発現という生命の根幹を制御するしくみに小さなペプチドが関わっていることが明らかになりました。この発見が起点となって、さまざまな研究分野で小さなペプチドの研究が促進され、ペプチドの新たな役割の解明や新規ペプチド医薬の開発へとつながるものと期待されます。

本研究は、理化学研究所の近藤武史 研究員 (研究当時は、自然科学研究機構 基礎生物学研究所 岡崎統合バ) 2010 年 7 月 16 日 (米国東部時間) 発行の米国科学雑誌「Science」に掲載されました。新聞報道 : 7.16 中日新聞 27 面、7.16 日刊工業新聞 22 面、7.22 日経産業新聞 12 面、7.27 毎日新聞 15 面

2010 年 5 月 27 日

原因不明だった高ナトリウム血症の発症機構を解明

～脳の体液 Na レベルセンサーに対する抗体が産生される自己免疫疾患だった～

Hiyama, T.Y., Matsuda, S., Fujikawa, A., Matsumoto, M., Watanabe, E., Kajiwar, H., Niimura, F., and Noda, M. (2010). Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. *Neuron* 66, 508-522.

通常、血中ナトリウム(Na)レベルは145mM付近に厳密に保たれています。例えば、絶水状態が長時間続くと体液中のNaレベルが上昇しますが、この状態で水と塩水を同時に提示されると、水を大量に摂取すると共に塩分摂取を回避します。また、抗利尿ホルモン(anti-diuretic hormone; ADH)であるバソプレッシンの脳下垂体後葉からの分泌量が増加し、排尿に伴う水分流出が抑えられます。こうした制御は脳内のセンサー分子群により体液の浸透圧やNaレベルが感知され、その情報が水分/塩分摂取行動の制御に関わる神経回路やバソプレッシン産生細胞へ送られることにより実現されています。この制御機構が何らかの理由で破綻すると体液Naレベルに恒常的な異常が現れます。基礎生物学研究所の野田昌晴教授らは、これまでの研究で電位依存性Naチャンネルと相同性のある分子Na_xが体液Naレベルセンサーであることを明らかにしていました。血中Naレベルが恒常的に高くなる疾患は本態性高Na血症(essential hypernatremia)と呼ばれます。脳腫瘍形成や外傷によりバソプレッシン産生細胞のある脳内視床下部領域が損傷を受けてバソプレッシンの分泌能が低下したことが病因であることが多いことが知られています。しかし、核磁気共鳴画像法(MRI)を用いて検査を行っても著明な脳の異常が見当たらない症例もあり、その場合は原因不明とされてきました。野田昌晴教授らは、そのような原因不明の本態性高Na血症の一症例を解析したところ、患者の体内でNa_xに対する自己抗体が産生されていたことを見出しました。この成果は、2010年5月27日に米国科学専門誌ニューロンにて発表されました。

新聞報道：5.27 日経産業新聞 13面

2010 年 5 月 21 日

成体メダカの卵巢で卵を継続的に作り出す幹細胞のゆりかごを発見
～魚類の高い繁殖能力の基盤も明らかに～

Nakamura, S., Kobayashi, K., Nishimura, T., Higashijima, S., and Tanaka, M. (2010). Identification of germline stem cells in the ovary of teleost medaka. *Science* 328, 1561-1563.

生き物にとって、自分たちの子孫を残していく事は最も基本的で重要な事柄です。多くの動物のオスでは、幹細胞が沢山の精子を一生涯にわたって作り続けることが明らかとなっています。一方で、メスが卵を作り出すメカニズムについては、不明な点が多く残されています。基礎生物学研究所の中村修平研究員、田中実准教授らは、メダカを用いた研究により、メダカ成体のメスの卵巢内に、精巢と似た構造があり、その“ゆりかご”に卵を作り出す幹細胞が存在することを発見、幹細胞が卵を継続的に作り出していることを世界で初めて明らかにしました。ほ乳類では、卵の元になる細胞の増殖は出生前に止まる、という考え方が定説です。今回の成果は、脊椎動物で初めて、卵巢内に卵をつくる幹細胞が存在することを示したものです。また、魚類が沢山の卵を作り続けることができる仕組みの謎が明らかになりました。この成果は、2010年5月21日に米国科学雑誌サイエンス（電子版）にて発表されました。

新聞報道：5.21 毎日新聞 24 面、5.21 中日新聞 3 面、5.21 日刊工業新聞 23 面、5.21 中部経済新聞 7 面、5.21 日経産業新聞 9 面、5.21 朝日新聞（夕） 6 面、5.21 読売新聞 28 面、6.4 科学新聞 1 面、5.22 日本経済新聞（夕） 8 面

2010 年 3 月 23 日

神経管形成に必要な細胞内のアクチン集積を引き起こす仕組みを発見

Morita, H., Nandadasa, S., Yamamoto, T.S., Terasaka-Iioka, C., Wylie, C., and Ueno, N. (2010). 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.

神経管形成は、脳や脊髄などの中枢神経系を作り出す重要な過程です。基礎生物学研究所の森田仁大学院生および上野直人教授は、シンシナティ小児病院医学センターのワイリー教授らとの共同研究で、細胞同士の接着を司るふたつの細胞接着分子の巧妙な働きによって、中枢神経系をつくる神経管が閉じるしくみの一端を明らかにしました。上野教授は「いままで、神経管閉鎖のメカニズムはアクチンなど細胞の中の細胞骨格の制御機構に注目が集まっていたが、今回の研究で細胞外での新たな調節機構が浮き彫りになった」と語っています。この成果は3月24日に発行予定の英科学専門誌 *Development*（電子版）にて発表されます。

新聞報道： 3.30 日経産業新聞 11 面、4.9 科学新聞 6 面

2010 年 3 月 19 日

多く、長く、精子を作り続ける秘訣

～ほ乳類精子形成における新しい分化モデル～

Nakagawa, T., Sharma, M., Nabeshima, Y., Braun, R.E., and Yoshida, S. (2010). Functional hierarchy and reversibility within the murine spermatogenic stem cell compartment. *Science* 328, 62-67.

ヒト男性の精巣では、一日に1億にもおよぶ精子を約50年にわたって作り続けます。この、沢山の精子を長い期間作り続けるという、生命にとって極めて重要な営みは、どんな細胞が支えているのでしょうか？従来、精巣の中の、ごく少数の自己複製能力を持つ限られた特別の細胞（幹細胞）だけが、この役目を果たしていると信じられて来ました。今回、基礎生物学研究所の吉田松生教授、京都大学の中川俊徳研究員、鍋島陽一教授らの研究グループは、マウスを用いた研究によりこの問題に挑戦しました。その結果、精子へと変わり始めた細胞が、しばらくの間は自己複製できる潜在能力を保っていて、幹細胞に何かあった時にはいつでも幹細胞に取って代われることが分かりました。実際、精巣が障害を受けた時には、これらの細胞の潜在能力が発揮され、速やかに障害を修復して精子の数を保とうとする事が明らかになりました。このように、従来信じられて来たよりもはるかに多くの細胞のグループが、継続する精子形成を支えているのです。これは、40年近く信じられて来たモデルを修正するものでした。以上の結果は、2010年3月19日発行の米国科学雑誌サイエンス（電子版）に掲載されました。

新聞報道： 3.19 日刊工業新聞 28面、3.19 日経産業新聞 11面、4.2 科学新聞 1面

2010 年 2 月 23 日

世界的な農業害虫「アブラムシ」のゲノム解読に成功

The International Aphid Genomics Consortium. Genome Sequence of the Pea Aphid *Acyrtosiphon pisum*. PLoS Biol. 8, e1000313.

理化学研究所、科学技術振興機構（JST）と基礎生物学研究所らは、世界的な農業害虫として知られるアブラムシのゲノム解読に成功しました。これは、理化学研究所の中鉢淳、宮城島進也および基礎生物学研究所の重信秀治らをはじめとする国際アブラムシゲノム解析コンソーシアム（The International Aphid Genomics Consortium）による国際共同研究の成果です。

アブラムシは、植物の師管液を餌とする小型の昆虫で、集団で植物の栄養分を奪うばかりでなく、植物ウイルスを媒介するため、世界中の農作物に深刻な被害を与えています。またアブラムシは、師管液に欠けている栄養分を合成する共生細菌ブフネラを菌細胞に収納して、1 億年以上にわたり親から子へと受継いでいるのをはじめ、さまざまな微生物と緊密な関係を持っています。さらにアブラムシは、環境条件の変化に応じて単為生殖と有性生殖を切換えたり、翅を生やさなかったり生やしたりと、さまざまな表現型の個体を産出します。こうしたきわめてユニークな生物学的特性を持つため、アブラムシは重要な農業害虫であると同時に、基礎生物学的に重要なモデル生物としても注目されています。

今回の国際共同研究による解析では、昆虫として最多となる約 35,000 個の遺伝子をアブラムシゲノムから検出し、①生殖、遺伝子発現調節、シグナル伝達、ウイルス媒介関連など約 2,500 グループ、総数約 13,000 の遺伝子がアブラムシ特異的に増幅している、②ほかの昆虫では保存されている免疫関連の遺伝子が大幅に減少している、③アブラムシの遺伝子セットは、ブフネラと相補的な代謝系を構成する、④10 種類以上の遺伝子が細菌からアブラムシゲノムに水平転移し、その多くが菌細胞で高発現している、といった事実を明らかにすることができました。

本研究成果は、米国のオンライン科学雑誌『*PLoS Biology*』（2 月 23 日号）に掲載されます。

新聞報道： 2.24 日刊工業新聞 23 面、2.28 読売新聞 27 面、3.2 朝日新聞 29 面、3.4 日経産業新聞 12 面、3.5 科学新聞 6 面

2010 年 2 月 2 日

栄養環境によるオートファジー制御の解明に成功

Kamada, Y., Yoshino, K., Kondo, C., Kawamata, T., Oshiro, N., Yonezawa, K., and Ohsumi, Y. (2010). Tor directly controls the Atg1 kinase complex to regulate autophagy. *Mol. Cell. Biol.* 30, 1049-1058.

基礎生物学研究所の鎌田芳彰助教、大隅良典教授（現東京工業大学）、神戸大の吉野健一助教、米澤一仁教授らの研究グループは、出芽酵母を用いて、細胞のリサイクルシステムであるオートファジーの「スイッチ」として機能するタンパク質の働きを明らかにしました。

オートファジーは、細胞内成分を分解・再利用するリサイクルシステムです。必要以上の細胞内成分の分解は細胞に大きなダメージを与えるので、オートファジーは厳密に制御されなければならない一方で、細胞が飢餓状態におちいると、オートファジーが誘導され細胞内の不要な構造物の分解物を再利用することにより、飢餓条件下でも生き延びることができます。

今回研究グループは、オートファジーを誘導するスイッチ役のタンパク質を探す目的で、栄養環境の変動に伴ってリン酸化状態が変化する Atg13 タンパク質に注目しました。Atg13 タンパク質のリン酸化部位を特定し、リン酸化が起こらない脱リン酸化型変異体 Atg13 タンパク質を作成しました。このタンパク質を酵母細胞内に作らせると、栄養環境にかかわらずオートファジーが誘導されました。この結果から、Atg13 タンパク質のリン酸化状態の変化が、オートファジー制御の「スイッチ」として機能していることが証明されました。また、今回の成果は、栄養豊富な環境下で酵母にオートファジーを誘導させることに成功した初めての成果です。

この成果は 2010 年 1 月 27 日発行の米国微生物学会誌 *Molecular and Cellular Biology* 誌に掲載されました。

新聞報道： 2.4 日経産業新聞 12 面、2.12 科学新聞 2 面

2009 年 11 月 20 日

幹細胞の居場所（ニッチ）の広さを決める糖タンパク質の働きを解明

Hayashi, Y., Kobayashi, S., and Nakato, H. (2009). *Drosophila* glypicans regulate the germline stem cell niche. *J. Cell Biol.* 187, 473-480.

私たちの体は数多くの細胞から作られており、それらの細胞は日々、傷害や老化、新陳代謝などにより失われています。それでも私たちの体が無くならない訳は、幹細胞と呼ばれる細胞が元になって、新たな細胞を供給する仕組みがあるからです。岡崎統合バイオサイエンスセンター／基礎生物学研究所の林良樹助教、ミネソタ大学の中藤博志准教授らからなる研究グループは、ヘパラン硫酸プロテオグリカン（以下、HSPG）と呼ばれる糖タンパク質が、幹細胞の維持に必須であることを新たに発見しました。HSPG はタンパク質の本体から糖の長い鎖（糖鎖）を複数伸ばした構造をしています。研究グループは HSPG 遺伝子が壊れたショウジョウバエの突然変異体を用いて、精子や卵をつくりだす幹細胞（生殖幹細胞）の様子を観察しました。その結果、HSPG が失われると幹細胞は維持されずに消失してしまうことがわかりました。また研究グループは、HSPG が、幹細胞の維持に必要な拡散性タンパク質の作用範囲を制御しており、この仕組みが幹細胞の居場所（ニッチ）の広さを決めていることを示しました。HSPG はショウジョウバエのみならず、私たち人間を含む多くの動物種において存在しています。本研究の成果は、私たちの体内における幹細胞維持のメカニズムに重要な知見を提供するものであります。また、幹細胞移植医療において不可欠な、体外での幹細胞の培養や、移植された幹細胞の体内における適切な制御において重要な基礎的知見を提供するものであり、応用医療まで含めた幅広い研究分野において重要な基礎になるものと期待されます。この成果は 2009 年 11 月 17 日（米国時間）、米国の細胞生物学専門誌 *The Journal of Cell Biology* に掲載されました。

新聞報道： 12.7 日経産業新聞、12.18 科学新聞

2009 年 10 月 16 日

植物の新しい免疫メカニズムの発見 ～細菌の感染に対抗するための植物の戦略～

Hatsugai, N., Iwasaki, S., Tamura, K., Kondo, M., Fuji, K., Ogasawara, K., Nishimura, M., and Hara-Nishimura, I. (2009). A novel membrane fusion-mediated plant immunity plant proteasome subunit mediates a novel defense strategy against bacterial pathogens. *Genes Dev.* 23, 2496-2506.

西村いくこ 理学研究科教授と初谷紀幸 博士研究員（現北海道大学特任助教）、および西村幹夫 基礎生物学研究所教授らのグループは、細菌に感染した植物が誘導する新しい防御メカニズムを世界で初めて発見しました。植物は外敵である細菌やウイルスの感染に対して、感染を受けた細胞を犠牲にして死滅させることにより、病原体が全身に拡散することを防いでいます。本研究グループは今回、細菌に感染した植物の細胞が、細胞の内側にある液胞と外部とをつなぐトンネルをつくることにより、液胞内部の抗菌タンパク質を外部に放出して細菌を攻撃すると同時に、自らの細胞を死に至らしめるという防御メカニズムを見出しました。病虫害による食糧損失の軽減は、21 世紀の食糧危機を救う重要課題となっています。薬剤防除技術に頼らない環境に調和した新たな病害防除技術の開発が求められている中、本研究の成果は、植物が本来もつ自己防衛能力を強化させるための技術開発に貢献することが期待されます。本研究成果は、2009 年 10 月 15 日（米国時間）に米国科学雑誌「*Genes & Development*」のオンライン速報版で公開されました。

新聞報道： 10.15 朝日新聞、10.15 京都新聞、10.15 産経新聞、10.15 日本経済新聞、10.15 中日新聞、10.16 日刊工業新聞

2009 年 9 月 16 日

神経軸索の正しい進路選択には細胞骨格である微小管の安定化制御が必須である

Shintani, T., Ihara, M., Tani, S., Sakuraba, J., Sakuta, H., and Noda, M. (2009). APC2 plays an essential role in axonal projections through the regulation of microtubule stability. *J. Neurosci.* 29, 11628-11640.

発生過程において、神経細胞から発した軸索は、伸長途中の細胞外の軸索ガイダンス分子を感知することによって正しい経路を選択し、最終的に標的となる正しい神経細胞と神経結合を形成します。軸索ガイダンス分子の情報は、軸索内の細胞骨格を制御することにつながると考えられますが、細胞骨格制御の分子機構の詳細は不明でした。基礎生物学研究所 統合神経生物学研究部門の新谷隆史助教、野田昌晴教授らの研究グループは、Adenomatous polyposis coli 2 (APC2) という分子が、細胞骨格である微小管の制御を行うことによって軸索ガイダンス分子に対する軸索の応答性を決定していることを明らかにしました。この成果は、これまで不明であった神経回路形成における微小管の制御機構を明らかにした重要な知見です。研究の詳細は、2009 年 9 月 16 日、米国神経科学会学会誌 *Journal of Neuroscience* 誌で発表されました。

2009 年 9 月 10 日

遺伝子組換えで生きた化石を作る

～陸上植物の起源に新仮説を提唱～

Okano, Y., Aono, N., Hiwatashi, Y., Murata, T., Nishiyama, T., Ishikawa, T., Kubo, M., and Hasebe, M. (2009). A polycomb repressive complex 2 gene regulates apogamy and gives evolutionary insights into early land plant evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *106*, 16321-16326.

基礎生物学研究所生物進化研究部門の岡野陽介研究員、長谷部光泰教授らの研究グループは、科学技術振興機構、金沢大学学際科学実験センターとの共同研究によって、コケ植物のヒメツリガネゴケにおいてポリコム抑制複合体 2 (PRC2) 遺伝子（以下ポリコム遺伝子）と呼ばれる細胞の記憶を制御する遺伝子を壊すと、枝分かれをする絶滅した化石植物（前維管束植物）に似た植物体が形成されることを発見しました。従来、陸上植物の祖先は現生コケ植物のような形をしていたと考えられてきました。しかし、今回の発見は、枝分かれ構造を持った前維管束植物が陸上植物の祖先であった可能性もあることを示唆しており、今後、陸上植物の進化過程を再検討する必要性が出てきました。この成果は、米国科学アカデミー紀要電子版にて 9 月 10 日（日本時間）に発表されました。

新聞報道： 9.11 日経新聞、9.11 日刊工業新聞、9.12 東海愛知新聞、10.27 朝日新聞

2009 年 9 月 1 日

オオバコの仲間は雑種だらけ

～日本古来のオオバコは、大陸産のセイヨウオオバコの雑種から生じた～

Ishikawa, N., Yokoyama, J., and Tsukaya, H. (2009). Molecular evidence of reticulate evolution in the subgenus *Plantago* (Plantaginaceae). *Amer. J. Bot.* 96, 1627–1635.

基礎生物学研究所の石川直子研究員、山形大学の横山潤教授、東京大学の塚谷裕一教授からなる研究グループは、道端に生えて、踏まれても踏まれても丈夫に育つことで世界的にも身近な雑草、オオバコの仲間について遺伝子解析を行い、日本古来のオオバコは、ユーラシア大陸に広く分布し最近日本への帰化が見られるセイヨウオオバコの雑種から生じた種(しゅ)であることを明らかにしました。また、広くオオバコ属の類縁関係を調べ、驚くほど多くのオオバコ属植物が、互いに複雑に入り組んだ雑種の関係になっていることを明らかにしました。この成果は、アメリカ植物学会が編集する国際誌、*American Journal of Botany* 誌 2009 年 9 月号に掲載されます。

新聞報道： 9.2 日経産業新聞、9.7 日刊工業新聞、9.8 中日新聞、9.11 朝日新聞、10.2 科学新聞

2009 年 8 月 11 日

マウス胚組織の内側、外側を決める遺伝子 *prickle1*

Tao, H., Suzuki, M., Kiyonari, H., Abe, T., Sasaoka, T., and Ueno, N. (2009). Mouse *prickle1*, the homolog of a PCP gene, is essential for epiblast apical-basal polarity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *106*, 14426-14431.

私たちの体の形は、始まりはたった一つの細胞からなる受精卵の丸い形です。細胞の数が増え、複雑な形づくりの過程を経て、それぞれの生き物の形がつくられていきます。基礎生物学研究所 形態形成研究部門の田尾嘉誉研究員、上野直人教授らの研究グループは、マウスを用いて、*prickle1*（プリックル1）という遺伝子が、ごく初期（着床直後の頃）の体の形作りに必須であることを明らかにしました。*prickle1* 遺伝子を破壊したマウスの胚は、発生初期にエピブラスト（原始外胚葉）と呼ばれる組織で通常見られる内側、外側の特徴が失われ、死に至ることが明らかとなりました。本研究は、基礎生物学研究所と理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター動物資源開発室との共同研究により行われました。研究の詳細は米国科学アカデミー紀要(PNAS) 電子版 8 月 25 日号で発表されました。

2009 年 8 月 10 日

ミトコンドリアだけ分別して分解

～細胞内リサイクルシステム “オートファジー” の分別機構の一端を解明～

Okamoto, K., Kondo-Okamoto, N., and Ohsumi, Y. (2009). Mitochondria-anchored receptor Atg32 mediates degradation of mitochondria via selective autophagy. *Dev. Cell*, 17, 87-97.

基礎生物学研究所 分子細胞生物学研究部門の岡本浩二研究員、岡本徳子研究員および大隅良典教授らのグループは、細胞内のリサイクルシステムにおいて、細胞小器官の一つ、ミトコンドリアだけを特に分別して処理する機構を明らかにしました。ミトコンドリアは細胞内でエネルギーを作り出す重要な細胞小器官ですが、酸化ストレスにさらされて傷つき、不要になったミトコンドリアは分解される必要があります。研究グループは、酵母で新しく発見した Atg32 タンパク質が、“分別マーク”のような役割を果たすことにより、古くなったミトコンドリアが分別処理される仕組みを初めて明らかにしました。この成果は、科学専門誌 *Developmental Cell* に掲載されました。

新聞報道： 8.14 日経産業新聞、8.25 日刊工業新聞、9.4 科学新聞

2009 年 7 月 31 日

植物の受精を制御する因子を発見

～植物のオスとメスの協調性は遺伝子の重複によって進化した～

Miyazaki, S., Murata, T., Sakurai-Ozato, N., Kubo, M., Demura, T., Fukuda, H., and Hasebe, M. (2009). *ANXURI* and 2, sister genes to *FERONIA/SIRENE*, are male factors for coordinated fertilization. *Curr. Biol.* **19**, 1327-1331.

異なった種類の植物を交配しても種ができません。この大きな原因の一つは、花粉管からの精細胞（動物の精子に相当する細胞）の放出と雌しべの卵装置での卵細胞の開放が調度良いタイミングで起こらないことにあります。基礎生物学研究所 生物進化研究部門の宮崎さおり研究員らの研究グループは、シロイヌナズナ（アブラナ科）を材料として、花粉管側で卵装置を認識する因子を発見しました。しかも、今回発見した花粉管側（雄側）因子はこれまで報告されていた卵装置側（雌側）因子と、花の咲く植物の雄雌が進化した頃に、同じ祖先遺伝子から進化してきたことがわかりました。雌雄で互いを認識する因子が同じ遺伝子に起源していたという発見は植物の雌雄の協調性がどのように進化するのかを解明する第一歩になりました。また、今回の発見により、異なった種間での交配を可能とする仕組みの研究が進み、将来的には、作物の品種改良への応用が期待されます。この成果は、米国の科学雑誌カレントバイオロジー電子版にて7月30日（米国東部時間）に発表されました。

新聞報道： 8.4 日経産業新聞、8.28 科学新聞

2009 年 7 月 1 日

霊長類の脳皮質で両眼視に関わる新しい構造を発見

Takahata, T., Higo, N., Kaas, J.H., and Yamamori, T. (2009). Expression of immediate-early genes reveals functional compartments within ocular dominance columns after brief monocular inactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 12151-12155.

私たちの脳は、右眼と左眼それぞれから入力される情報を1つの像に統合する情報処理の仕組みを持っています。基礎生物学研究所の高畑亨研究員（現バンダービルト大）と山森哲雄教授らの研究グループは霊長類（マカクザル）を用いて、左右の眼の視覚入力バランスが大きく崩れた時、脳皮質の一次視覚野で神経活動が変化し、今まで知られていなかった神経ネットワーク構造が可視化されることを新たに発見しました。この構造は、両眼視の情報処理と密接な関連があることが示唆されます。今後、この成果をきっかけとして、一次視覚野での情報処理ネットワークの全容解明に近づくことが期待されます。また、今回の発見はケガや病気などにより網膜が損傷した際に、脳の情報処理機能にどのような補償が生じるのかを理解する上でも重要な知見となります。この成果は、米国科学アカデミー紀要電子版にて7月1日～7月4日までに発表されます。

新聞報道： 6.30 日本経済新聞、7.10 科学新聞

2009 年 5 月 25 日

無脊椎動物の生殖腺刺激ホルモンを世界に先駆けヒトデから発見

Mita, M., Yoshikuni, M., Ohno, K., Shibata, Y., Paul-Prasanth, B., Pitchayawasin, S., Isobe, M., and Nagahama, Y. (2009). A relaxin-like peptide purified from radial nerves induces oocyte maturation and ovulation in the starfish, *Asterina pectinifera*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 9507-9512.

基礎生物学研究所の長濱嘉孝特任教授と東京学芸大学の三田雅敏教授らの研究グループは、棘皮動物であるイトマキヒトデの放射神経抽出物から無脊椎動物で最初となる生殖腺刺激ホルモンを精製し、構造を明らかにすることに成功しました。驚いたことに、ヒトデの生殖腺刺激ホルモンは、ヒト女性の妊娠や分娩を助ける働きのあるリラキシンと呼ばれるホルモンに良く似た化学構造を持つことがわかりました。今後、このリラキシン様ホルモンが他の無脊椎動物にも存在し、同様の働きを示すのかを明らかにすることが必要です。そのような研究を通して、有用な海産無脊椎動物(ウニ、カニ、エビ等)のより詳しい生殖機構が明らかになることが期待されます。研究成果は、米国科学アカデミー紀要電子版(5月21日号)にて発表されました。

新聞報道： 5.26 中日新聞、5.26 日経産業新聞、5.26 日刊工業新聞、5.26 読売新聞

2009 年 4 月 10 日

長い DNA をコンパクトに収納する

～染色体凝縮の謎にメス～

Johzuka, K., and Horiuchi, T. (2009). The *cis*-element and factors required for condensin recruitment to chromosome. *Mol. Cell* 34, 26-35.

基礎生物学研究所 ゲノム動態研究部門の定塚勝樹助教と堀内嵩教授は、細胞の核の中の DNA をコンパクトに収納する” 染色体凝縮 “と呼ばれる現象において、凝縮に必要な蛋白質複合体(コンデンシン)が染色体 DNA に結合するメカニズムを明らかにしました。研究グループは DNA と蛋白質複合体の結合に不可欠な DNA 配列を明らかにすると共に、リクルーターと呼ばれる蛋白質の役割を明らかにしました。これにより、染色体が形作られる仕組みの完全理解に向けて大きく前進しました。この成果は、2009 年 4 月 10 日発行の米国の科学雑誌「Molecular Cell」に掲載されました。

新聞報道： 4.10 日経産業新聞、4.16 日刊工業新聞、4.24 科学新聞

2009 年 3 月 31 日

大人びた葉の性質をつくる仕組みを発見

Usami, T., Horiguchi, G., Yano, S. and Tsukaya, H. (2009). The more and smaller cells mutants of *Arabidopsis thaliana* identify novel roles for *SQUAMOSA PROMOTER BINDING PROTEIN-LIKE* genes in the control of heteroblasty. *Development* 136, 955-964.

基礎生物学研究所 植物発生遺伝学研究部門の塚谷裕一客員教授らの研究グループは、シロイヌナズナというアブラナ科の植物を用いて、植物が年相応の葉をつける、「異形葉性」と呼ばれる現象の背景となる仕組みを新たに発見しました。研究グループは、本来幼弱な 1 枚目の本葉が、より成熟した葉の性質を持つという変異体に注目し、詳しい解析を行いました。その結果、成熟した葉は、細胞数が増えると共に、一つ一つの細胞体積は減っているという、新たな事実を発見し、また、この現象が特別な RNA によって制御されていることを明らかにしました。この成果は英国の科学雑誌デヴェロップメント誌 (Development) にて発表されました。

新聞報道： 4.16 日経産業新聞、4.17 科学新聞、5.1 朝日新聞

2009 年 1 月 29 日

上向きと下向きの光の動きを脳へ伝える 2 種類の網膜神経節細胞の同定に成功

Yonehara, K., Ishikane, H., Sakuta, H., Shintani, T., Nakamura-Yonehara, K., Kamiji, N.L., Usui, S., and Noda, M. (2009). Identification of retinal ganglion cells and their projections involved in central transmission of information about upward and downward image motion. PLoS ONE 4, e4320.

基礎生物学研究所 統合神経生物学研究部門の野田昌晴教授らの研究グループは、専修大学の石金浩史講師および理化学研究所脳科学総合研究センターの臼井支朗チームリーダーらのグループと共同で、上向きまたは下向きの光の動きに反応する 2 種類の網膜神経節細胞を同定し、それらの細胞の機能と構造および脳への結合様式などの詳細を世界で初めて明らかにしました。これらの成果は、光の動きの方向を感知する視覚系メカニズムおよび眼球運動制御メカニズムの解明につながると期待されます。研究の詳細は、2009 年 1 月 29 日、米国の科学雑誌プロスワン (PLoS ONE) 誌で発表されました。

新聞報道： 1.30 日経産業新聞、2.13 科学新聞

基礎生物学研究所 点検評価委員会

岡田清孝 委員長

山森哲雄

西村幹夫

野田昌晴

上野直人

井口泰泉

小林 悟

高田慎治

藤森俊彦

川口正代司

児玉隆治

古川和彦

外部点検評価会議 所内出席者

岡田清孝

山森哲雄

西村幹夫

野田昌晴

小林 悟

長谷部光泰

児玉隆治

教授 10 年評価 担当幹事

山森哲雄

井口泰泉

上野直人

外部点検評価報告書 制作

児玉隆治

河口コリン

坂神真理

(敬称略)

大学共同利用機関法人
自然科学研究機構
基礎生物学研究所

外部点検評価報告書

発行日 平成24年7月
発行者 大学共同利用機関法人 自然科学研究機構
基礎生物学研究所
点検評価委員会
〒444-8585
愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38番地