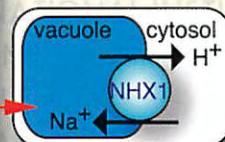
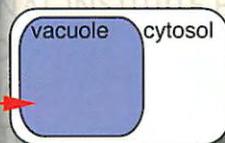
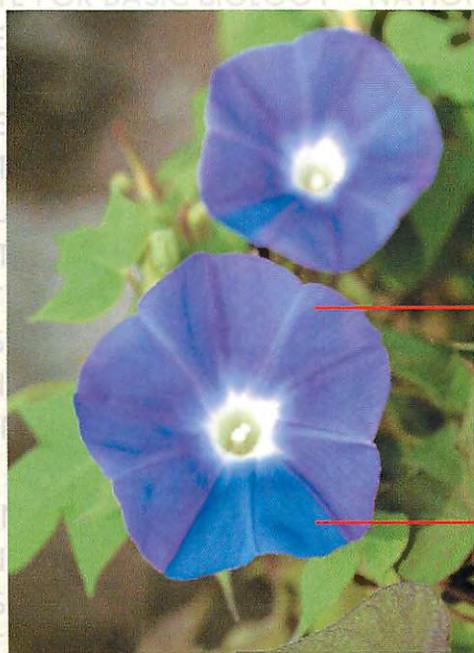


岡崎国立共同研究機構

基礎生物学研究所要覧

NATIONAL
INSTITUTE
FOR
BASIC BIOLOGY



2001

大学共同利用機関

目 次

はじめに	1	技 術 課	53
沿 革	2	総合研究大学院大学	
概 要	4	生命科学研究科 分子生物機構論専攻の概要	54
運 営	5	大学院教育協力	55
定員・予算	6	基礎生物学研究所コンファレンス	56
組 織	7	共同研究活動	60
研究体制の概要	8	職員等名簿	66
研 究 活 動	10	岡崎国立共同研究機構共通施設	71
研 究 施 設	40	岡崎国立共同研究機構管理局	73
共 通 施 設	42	配 置 図	74
機構共通研究施設	44	交 通 案 内	75

表紙写真：絞り花を咲かせる易変性「紫」変異の解析から、アサガオの青色化には、色素を蓄積する花弁表層細胞の液胞内 pH が、開花時に発現する液胞型 Na⁺/H⁺ 交換輸送体によって上ることが重要だと判明した。(33頁参照)

はじめに

基礎生物学研究所は、大学共同利用機関のひとつとして、昭和52年(1977年)に創設されました。その設置目的は、「基礎生物学に関する総合研究」であります。大学共同利用機関の役割は、それぞれの分野での大学における学術研究の発展に資するため、自らの創造的かつ先導的研究を推進することによって、その成果を全国の大学等の研究機関に発信し、全国の大学の研究の水準を上げ、さらに大学によっては、設備や技術支援スタッフの不足によって必ずしも充分に実現できない創造的な研究の提案を取りあげ、実施することにあります。大型機器だけに頼らずに共同利用研究所を運営できてきたのは、生物現象の総合研究が、大学共同研究機関の設置目的として認められていることによると考えられます。この設置目的は、きわめて重要な意味を持つものです。



現在の基礎生物学研究所は、細胞生物学、発生生物学、制御機構の3研究系と、形質統御実験施設および、平成13年度に新たに認められた、情報生物学研究センターを加えて、18部門(うち客員6部門)から成り立っています。また、昨年度からE地区に展開されている統合バイオサイエンスセンターには、基礎生物学研究所を兼務する4人(うち客員1)の教授と2人の助教授が配置されています。さらに、岡崎国立共同研究機構内に存在する、分子科学研究所、生理学研究所との共通施設として、アイソトープ実験センター、動物実験センター、計算科学研究センターが、組織替えによって生まれました。今後の建物の完成に伴う移動に関しては、3研究所間の相互の理解と協力が充分になされなければなりません。

また機構にとっても重要な組織として、技術課があります。実験科学に於いては、技術の重要性は、測りしませんが、技術を実施するのは、機械ではなく、それを自在に操作できる技術者であります。とかく我が国は、合理化と称して、機械を置けば自動的に測定が出来るものと勘違いした行政的な人員配置がなされがちです。そのような背景から、技術課は、定員削減にあってしまい、細りがちですが、本当はもっと太くすべきものです。技術課と事務局については、真の支援活動として評価のランクを研究活動への貢献度としてみる必要があると考えています。その他の人の異動や、研究活動については、本要覧の中身をお読み下さい。

さて、昨年、文部省学術審議会は、我が国の学術の振興の大きな目的を、「知的存在感のある国」を創ることと述べています。また、科学技術会議は、「科学技術創造立国」を、我が国のスローガンとしてあげています。ここ数年の間に、高等教育の場である大学においては、大学院を中心とする重点化が進行しました。これは、高等教育のレベルが上昇し、実態に合わせて、制度が改革されてきたものと考えてよいでしょう。学術研究の実践の場の中心が、今後も大学共同利用機関であることに変わりはないのであります。そして、「知的存在感のある国」も、「科学技術創造立国」も、我が国の学術研究の水準が世界的に見て高いことが、目標実現の前提になるに違いありません。基礎生物学研究所は、以上の意味で、高い志の実現を托されているのです。

研究に於いて、最も重要なことは、「創造的であること」です。基礎生物学研究所は、この23年間に多くの創造的研究を行い、また、共同研究を国内外に展開し、その成果を報告して参りました。原著論文の高い引用率や、競争的研究資金の対象となる文部省の科学研究費補助金の高い獲得件数など、客観的な指数でも評価されてきました。これらの指数が語っていることは、ほんの一部に過ぎません。国内外との共同研究や、レベルの高い岡崎コンファレンスを実施することによって、先導的に研究を進めるといふ共同利用研究所の最も重要な役割を果たしてきたと自負するものです。

しかし、ゲノム科学や先端医療、食糧問題や環境問題など、開発研究や応用的な研究の推進が国を挙げて語られるなか、これらの研究の最も重要な基礎である生物学の充実が注目されなくなることがあってはなりません。どのような研究でも、必ず普遍性の高い原理に基づいているのですから、その原理の発見の場である基礎生物学研究所こそ、最も重要であることを、益々、事実として知らせる任務があります。それには、世界をリードし、生物学に新しい視点を導入するような研究成果を目指して、研究に邁進しなければなりません。そのためには、静かに、落ち着いて、深く考えることの出来る環境を作りたいと思います。そして、岡崎に招待されて研究ができ、また世界から岡崎でのシンポジウムへと多くの人が参加することを名誉に感じるような研究所を目指そうと思います。

現在、大学を中心に、独立法人化が検討され、その最終段階にあります。文部科学省下の組織ですから、その制約のもとにあります。自らの独自性を失うことのないよう対処することが必要です。そして、基礎生物学研究所の目的を実現するために、外部評価と自己点検を怠ることなく、生物学研究の中核としての責務を果たしたいと思います。

基礎生物学研究所長 勝 木 元 也

沿 革

昭和37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。

昭和41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。

昭和48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。

昭和50年4月 昭和50年度予算に岡崎基礎総合研究所（仮称）調査費が計上された。

昭和50年5月 事務次官裁定により、岡崎基礎総合研究所（仮称）調査会議が設置された。

昭和50年12月 岡崎基礎総合研究所（仮称）調査会議から文部大臣に報告が行われた。

昭和51年5月 昭和51年度予算に分子科学研究所調査室経費が計上され、5月10日、文部大臣裁定により分子科学研究所に調査室（定員5人）及び岡崎総合研究機構調査会議が設置された。

昭和51年6月 岡崎総合研究機構調査会議においては、昭和50年度の岡崎基礎総合研究所（仮称）調査会議の報告を踏まえ、岡崎地区における総合研究機構はさしあたり基礎生物学及び生理学の2研究所より構成することとし、その具体的事項について調査検討した。

昭和52年5月 生物科学総合研究機構（基礎生物学研究所、生理学研究所）創設
国立学校設置法の一部を改正する法律（昭和52年法律第29号）の施行により生物科学総合研究機構が創設され、機構に基礎生物学研究所及び生理学研究所が設置された。

基礎生物学研究所創設と同時に3研究系、3研究部門、1研究施設及び技術課が設置された。

細胞生物学研究系（細胞機構研究部門）

発生生物学研究系（生殖研究部門）

制御機構研究系（情報制御研究部門）

培養育成研究施設

技 術 課

昭和53年4月 分子科学研究所の管理部が管理局となり、生物科学総合研究機構の事務を併せ処理することとなった。
3研究部門が設置された。

細胞生物学研究系（細胞融合研究部門）

発生生物学研究系（細胞分化研究部門）

制御機構研究系（感覚情報処理研究部門）

昭和54年4月 3研究部門及び1研究施設が設置された。

細胞生物学研究系（細胞内エネルギー変換機構研究部門）

制御機構研究系（計時機構研究部門、行動制御研究部門）

アイソトープ実験施設

- 昭和55年4月 細胞生物学研究系に細胞情報研究部門が設置された。
- 昭和56年4月 岡崎国立共同研究機構創設
 国立学校設置法の一部を改正する法律（昭和56年法律第23号）の施行により，分子科学研究所及び生物学総合研究機構（基礎生物学研究所，生理学研究所）は，昭和56年4月14日をもって総合化され，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。
 細胞生物学研究系に細胞増殖研究部門が設置された。
- 昭和57年4月 発生生物学研究系に形態形成研究部門は設置された。
- 昭和58年4月 発生生物学研究系に発生生物学研究部門が設置された。
- 昭和63年4月 制御機構研究系に遺伝子発現統御研究部門が設置された。
- 昭和63年10月 総合研究大学院大学が創設され，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が置かれた。
- 平成元年5月 遺伝子発現統御研究部門が廃止され，形質統御実験施設（遺伝子発現統御第一研究部門，遺伝子発現統御第二研究部門）が設置された。
- 平成4年4月 形質統御実験施設に種分化機構第一研究部門が設置された。
- 平成8年5月 形質統御実験施設に種分化機構第二研究部門が設置された。
- 平成10年5月 形質転換生物研究施設が設置された。
- 平成11年4月 生命環境科学研究センターが設置された。
- 平成12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が廃止された。
 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が設置された。
- 平成13年4月 情報生物学研究センターが設置された。

概 要

- 目 的** 大学における学術研究の発展に資するため、基礎生物学に関する総合研究を行うことを目的とする。生物現象の基礎的事項の究明を目標とし、動物・植物を対象に、生物の基本単位である細胞の構造・働き・増殖・分化、器官の形成、外界からの刺激に対する生体の反応・制御等について総合研究を行う。
- 設 置 形 態** 国立学校設置法の一部を改正する法律の施行により、分子科学研究所、基礎生物学研究所及び生理学研究所を一体的に運営する文部科学省所轄の大学共同利用機関として岡崎国立共同研究機構が設置された。
- この機構は、3研究所がそれぞれ研究目的に則して運営上の独立性を生かしながら、有機的な連携を保つ体制が取られている。
- 組 織** 3研究系、13研究部門、3研究施設(うち1施設内に4研究部門)及び1研究センターと技術課を置いている。全国の大学の教員その他の者で、研究所の目的たる研究と同一の研究に従事する者も利用に供するとともに共同研究を行う。
- 共 同 利 用** 全国の大学の教員その他の者で、研究所の目的たる研究と同一の研究に従事する者の利用に供するとともに共同研究を行う。
- 総合研究大学院大学** 総合研究大学院大学に参加し、同大学と緊密な関係・協力の下に分子生物機構論専攻を担当し、教育研究を行う。
- 大学院教育協力** 大学の要請に応じ、当該大学の大学院における教育に協力する。
- 国 際 交 流** 基礎生物学の分野の国際的な学術交流を活発化するため、研究者の交流や国際シンポジウム等を開催する。
- 運 営 組 織** 研究所の事業計画その他の管理運営に関する重要事項について所長に助言する評議員会を置き、共同研究計画に関する事項その他の研究所の運営に関する重要事項で、所長が必要と認めるものについて所長の諮問に応じる運営協議会を置く。
- 事 務 組 織** 研究所の事務は、岡崎国立共同研究機構管理局が処理する。

運 営

※◎は会長，○は副会長

■ 評 議 員 会

研究所の事業計画その他の管理運営に関する重要事項について所長に助言する。

石 毛 直 道	国立民族学博物館長
岩 槻 邦 男	放送大学教養学部教授
江 口 吾 朗	熊本大学長
大 崎 仁	国立学校財務センター所長
岡 田 益 吉子	(財) 国際高等研究所副所長
小 川 智 子	岩手看護短期大学教授
岸 本 忠 三	大阪大学総長
◎ 志 村 令 郎	(株) 生物分子工学研究所長
鈴 木 昭 憲	秋田県立大学長
竹 市 雅 俊	京都大学大学院生命科学研究科教授
竹 内 郁 夫	(財) ノバルティス科学振興財団理事長
○ 中 村 桂 子	(株) JT生命誌研究館副館長
日 高 敏 隆	総合地球環境学研究所長
星 元 紀	慶應義塾大学理工学部教授
堀 田 凱 樹	国立遺伝学研究所長
山 下 廣 順	名古屋大学大学院理学研究科長
吉 川 寛 昭	(株) JT生命誌研究館顧問
吉 田 光 昭	萬有製薬(株)つくば研究所長
米 山 俊 直	大手前大学長
渡 邊 興 亞	国立極地研究所長

■ 運 営 協 議 員 会

共同研究計画に関する事項その他の研究所の運営に関する重要事項で、所長が必要と認めるものについて所長の諮問に応じる。

相 澤 慎 一	熊本大学発生医学研究センター教授
岡 田 清 孝	京都大学大学院理学研究科教授
黒 澤 良 和子	藤田保健衛生大学総合医科学研究所教授
○ 郷 通 子	名古屋大学大学院理学研究科教授
米 田 好 文	北海道大学大学院理学研究科教授
近 藤 壽 人	大阪大学細胞生体工学センター教授
笹 月 健 彦	九州大学生体防御医学研究所教授
蓮 沼 仰 嗣	横浜市立大学木原生物学研究所教授
町 田 泰 則	名古屋大学大学院理学研究科教授
山 本 正 幸	東京大学大学院理学系研究科教授
飯 田 滋	形質統御実験施設教授
井 口 泰 泉	統合バイオサイエンスセンター教授
上 野 直 人	発生生物学研究系教授
大 隅 良 典	細胞生物学研究系教授
長 濱 嘉 孝	発生生物学研究系教授
◎ 西 村 幹 夫	細胞生物学研究系教授
野 田 昌 晴	制御機構研究系教授
堀 内 嵩 夫	形質統御実験施設教授
村 田 紀 夫	制御機構研究系教授
諸 橋 憲 一 郎	発生生物学研究系教授
山 森 哲 雄	形質統御実験施設教授

定員・予算

■ 定 員

(平成13年度)

区 分	所 長	教 授	助教授	助 手	小 計	技 官	計
所 長	1				1		1
細 胞 生 物 学 研 究 系		(3) 2	(3) 2	7	(6) 11		(6) 11
発 生 生 物 学 研 究 系		(1) 3	(1) 3	8	(2) 14		(2) 14
制 御 機 構 研 究 系		(2) 2	(2) 2	7	(4) 11		(4) 11
研 究 施 設		5	7	9	21		21
技 術 課						31	31
計	1	(6) 12	(6) 14	31	(12) 58	31	(12) 89

() 内は客員で、外数である。

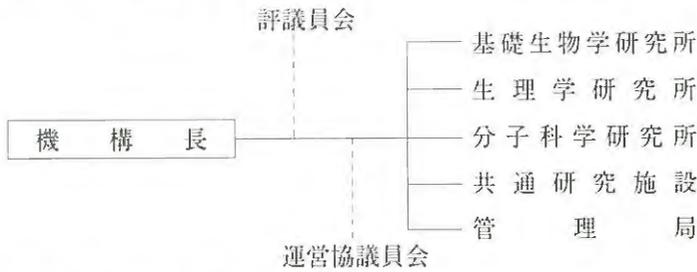
■ 予 算

(平成12年度決算額)

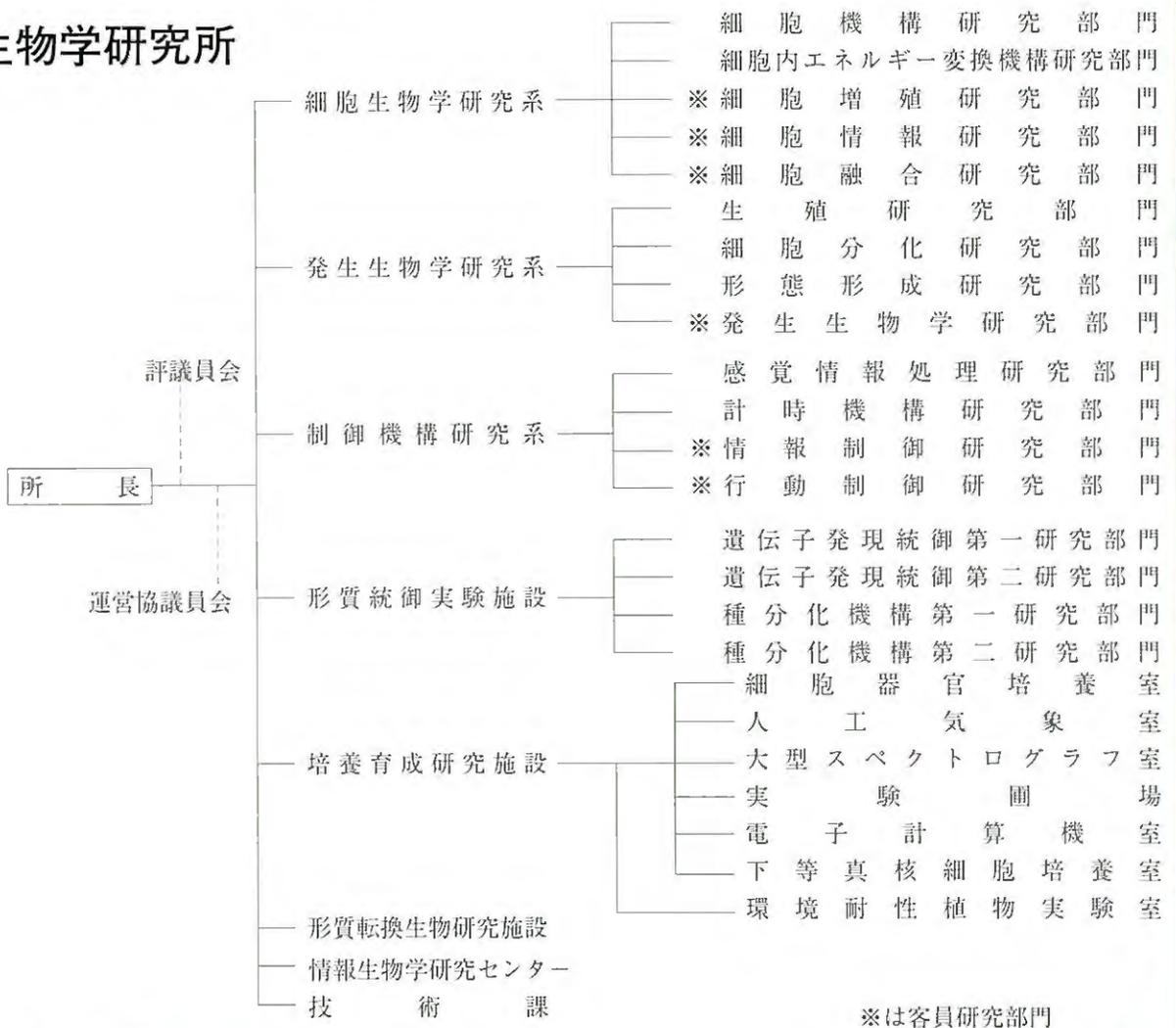
区 分	計	人件費	物件費
	千円	千円	千円
基 礎 生 物 学 研 究 所	1,570,290	681,290	889,000

組 織

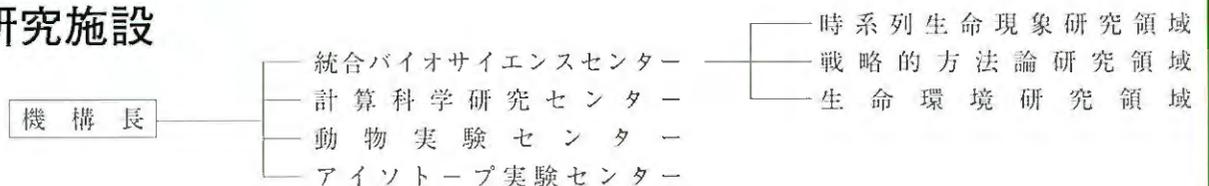
■ 岡崎国立共同研究機構



■ 基礎生物学研究所



■ 共通研究施設



研究体制の概要

■ 各研究部門における研究

基礎生物学研究所は3つの研究系に分かれた13の研究部門（うち6は客員研究部門）及び形質統御実験施設の4つの研究部門および平成13年度に設置が認められた情報生物学研究センターを主体に成り立っている。昨年度から岡崎国立共同機構全体の共通研究施設として、統合バイオサイエンスセンターの設置が認められたが、その中の時系列生命現象（発生・分化・再生）ならびに生命環境の研究領域には、基礎生物学研究所と密接な関連をもついくつかの分野がある。研究系は、細胞生物学、発生生物学、制御機構の3つであるが、形質統御実験施設等を含めこれらを厳密に区分することは学問上困難であり、事実相互の関連は連続的なものである。各部門は研究単位であり、いわば研究の現場であるが、それらの研究活動の実績と現状は「研究活動」の項に述べてある。設立後20余年を経た現在、部門の名称と研究活動の内容は必ずしも一致しない。当研究所の目的は、生物現象の営みの基礎となる諸現象について、主として真核生物を対象として、それらの物質的な基盤とその作用機構を追求することにある。しかし、一口に基礎的な現象といっても細胞の増殖や分化、生物の形の成り立ち、環境の変化や、外界の刺激に対する生物の反応など実に多様である。また、この一つ一つの現象を追求するためには、それらにふさわしい実験システムや研究材料が選ばなければならない。各部門においては、その取り扱う現象に応じて具体的なプロジェクトを立案し、教授のリーダーシップの下で研究を強力に推進している。

しかしながら、ヒトゲノムの解読をみられるような昨今の新しい展開に伴って、生物学はいわば新しい統合時代を迎えつつあるといえる。例えば、形質転換生物の利用やDNA・タンパク質のデータベースの活用などによって、それぞれの取り扱う現象、実験システムの違いにもかかわらず、アプローチの仕方には共通点が多いのが現状である。また遺伝子のシーケンスから、遺伝子産物の働き、さらにはそれらの統合としての生物現象の理解へと道が拓かれつ

つある。このような状況のもとにおいても、生物学に新しい視点を加える発見や理解の方法の創造においては、従来と変わるところのない研究姿勢を堅持しながら、新しい生物学の樹立に貢献しつつある。

■ 共同研究等

国・公・私立を問わない大学の共同利用機関として、基礎生物学及びその関連分野で次の4つのカテゴリーの共同利用研究を実施している。

グループ共同研究・個別共同研究

研究所の教授又は助教授と共同して行う共同事業で、グループ間で行うグループ共同研究と各研究者個人間で行う個別共同研究がある。

研究会

基礎生物学及びその関連分野での緊急かつ重要なプロジェクトについて現状分析を行うと共に、将来の具体的研究計画を討議し、研究推進のための国内及び国際的研究体制確立に寄与する。

共同利用実験

研究所の大型スペクトログラフ、形質統御実験施設、環境耐性植物実験室を用いる特定実験計画に基づく実験・研究であり、大型スペクトログラフは昭和56年度から開始し、形質統御実験施設は平成2年度から試行し、平成7年度から本格的に実施している。また平成7年度からは環境耐性植物共同利用実験が実施されている。

施設利用

研究所の施設は個別に利用できる。

分析室については、平成8年度からその有する機器をより有効に活用するため、公募によっても利用の申し込みを受け付けている。

上記の共同研究（グループ共同研究、個別共同研究）及び研究会は年2回、共同利用実験、施設利用は年1回、研究課題を公募している。

■ 基礎生物学研究所コンファレンス

基礎生物学研究所では平成9年度まで特定研究経費により、国際研究集会として「基礎生物学研究所コンファレンス」を毎年開催して40回に及んだ。しかし特定研究が平成9年度限りで打切られたため、平成10年度からは国際シンポジウム（COE）及びリーダーシップ支援経費を活用して、年2回の「基礎生物学研究所コンファレンス」を続けていくこととなった。すでにこの線に沿って6回のコンファレンスが国内外多数の研究者の参加を得て行われている。

■ 総合研究大学院大学

基礎生物学研究所は、総合研究大学院大学に参加し、同大学と緊密な関係・協力の下に、国立遺伝学研究所及び生理学研究所とともに生命科学研究科を組織し、分子生物機構論専攻を担当し教育研究を行う。

同大学は、学部を持たない大学院だけの大学である。大学院の課程は現在のところ後期3年の博士課程で、平成元年度から学生を受け入れており、また平成3年度から理学博士の学位取得者をだしている。

■ 大学院教育協力

基礎生物学研究所は、大学共同利用機関として、広く基礎生物学及びこれに関連する分野における研究者の共同利用に供されるとともに、研究者の養成に関しては、国・公・私立大学の要請に応じて「特別研究学生」を受け入れ、大学院における教育に協力を行ってきた。

近年における、研究所の研究活動への大学院学生の参画の重要性に鑑み、平成9年度からは当該大学院学生を「特別共同利用研究員」として受け入れ、併せて研究指導を行い大学院教育の協力を行うこととした。

研究部門における研究活動

細胞生物学研究系

細胞機構研究部門

発芽子葉は陽にあると緑化し、また木の葉は秋になると紅葉する。こうした植物の営みには、細胞内オルガネラの機能的および形態的変動が密接に結びついている。即ち、前者ではエチオプラストからクロロプラストへの、また後者ではクロロプラストからクロモプラストへの転換が起こり、植物の色が変わっていく。このようなオルガネラの変動は、植物細胞の成長・分化に伴って頻繁に観察される現象であり、植物細胞分化の柔軟性を支える基本機構の1つ（オルガネラの分化の可塑性）と考えられる。本研究部門では、以下に述べる2つの実験系を解析することにより、オルガネラレベルから植物細胞分化の特性を理解することを目指している。

1. ペルオキシソーム機能変換機構

暗所で発芽させた種子は光照射により緑化し、光合成によって幼植物の生育のエネルギーを得ることになる。この緑化過程には、クロロプラストの発達のみならず、他の構成オルガネラの機能も大きく変動する。一重膜に囲まれたオルガネラであるペルオキシソームでは、糖新生に関与するグリオキシソームが光合成に関与する緑葉ペルオキシソームへと変換する。

本研究グループでは、ペルオキシソームの機能変換に焦点を置き、その分子機構を明らかにすることを目指して、研究を進めている。これまでに、グリオキシソームが直接緑葉ペルオキシソームに変わっていくことを明らかにするとともに、その変換が、光照射による1) グリオキシソーム酵素の生合成の抑制、2) 緑葉ペルオキシソーム酵素の生合成の誘導、さらに3) グリオキシソーム酵素の分解促進に起因していることを明らかにした。また、植物を暗所に置いて、セネッセンス（老化）を起こさせると、全く逆のペルオキシソームの機能転換、つまり緑葉ペルオキシソームからグリオキシソームへの変換が起こることを見だし、このペルオキシソームの機能変換が可逆的であることを証明した。現在、このペルオキシソーム機能変換の可

逆性を支える分子機構を明らかにすべく研究を進めている。すでに、ペルオキシソーム酵素の遺伝子発現、mRNAのスプライシング、細胞内輸送、オルガネラ内での分解という各段階で調節されていることが明らかとなってきた。現在、シロイヌナズナ・ペルオキシソーム機能欠損変異株を用いたペルオキシソーム機能分化の解析（図1、文献5）や、1遺伝子から細胞内局在部位の異なるタンパク質を生成するオルタナティブ・スプライシングによる新たな光応答調節系（文献3）について解析を進めている。さらに、シロイヌナズナのゲノム配列から予想されるペルオキシソーム局在タンパク質遺伝子を網羅したマイクロアレイ解析によるペルオキシソーム機能分化の解析に着手している。



図1. ペルオキシソーム機能欠損変異株 *ped2* の表現型
ped2 突然変異体 (*ped2*/air) は野生株 (WT/air) と比べて矮性を示すが、高濃度の CO₂ 存在下では矮化しない (*ped2*/CO₂)。このような表現型は、*ped2* 突然変異体のペルオキシソームが光呼吸代謝系を欠損することに起因している。

また、植物細胞構築の仕組みを解明するために、プラスチド、ミトコンドリア、ペルオキシソーム等のオルガネラに局在する分子シャペロンに着目し、タンパク質の細胞内輸送、アセンブリー及びオルガネラ分化におけるこれらの分子シャペロンの役割を解析している（文献4）。

2. 液胞の機能変換機構

高等植物の液胞は形態的にも機能的にも大きく変動する能力を備えている。一般的に液胞は、分解型液胞とタンパク質蓄積型液胞の2種類に分けられる。登熟期の種子には、2Sアルブミンなどの貯蔵タンパク質を蓄積するタンパク質蓄積型液胞が存在している。この液胞は、種子の吸水発芽に伴い、分解型液胞へと変化していくことが知られている。そこで、これらの液胞の性質を決定する高等植物に特有な機構の解明について研究を進めている。登熟期の種子細胞に存在するタンパク質貯蔵型液胞では、タンパク質輸送に特殊な小胞が関与していることを見出し、PAC (precursor-accumulating) 小胞と命名した（文献1）。また、2Sアルブミンの一部と農薬耐性マーカを含む融合タンパク質を強制的に発現させた形質転換シロイヌナズナでは、栄養成長細胞内に PAC 小胞様の構造体が誘導されていることを明らかにした（図2、文献2）。現在、PAC 小胞様構造体を形成する形質転換シロイヌナズナを用いた遺伝学的解析や、PAC 小胞の膜構成タンパク質の網羅的解析により、タンパク質蓄積型液胞と分解型液胞の性質を決定づけている新規なタンパク質輸送系の発見を目指している。

参考文献

1. Hara-Nishimura, I., Shimada, T., Hatano, K., Takeuchi, Y. and Nishimura, M. (1998) Transport of storage proteins to protein-storage vacuoles is mediated by large precursor-accumulating vesicles. *Plant Cell* **10**, 825-836.
2. Hayashi, M., Toriyama, K., Kondo, M., Hara-Nishimura, I. and Nishimura, M. (1999) Induction of precursor-accumulating vesicles by expression of chimeric genes consisting of pumpkin 2S albumin and phosphinothricin acetyltransferase. *Plant Cell Physiol.* **40**, 263-272.
3. Mano, S., Hayashi, M. and Nishimura, M. (1999) Light regulates alternative splicing of hydroxypyruvate reductase in pumpkin. *Plant J.* **17**, 309-320.
4. Koumoto, Y., Shimada, T., Kondo, M., Takao, T.,

Shimonishi, Y., Hara-Nishimura, I. and Nishimura, M. (1999) Chloroplast Cpn20 forms a tetrameric structure in *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* **17**, 467-477.

5. Hayashi, M., Nito, K., Toriyama-Kato, K., Kondo, M., Yamaya, T. and Nishimura, M. (2000) *AtPex14p* maintains peroxisomal functions by determining protein targeting to three kinds of plant peroxisomes. *EMBO J.* **19**, 5701-5710.

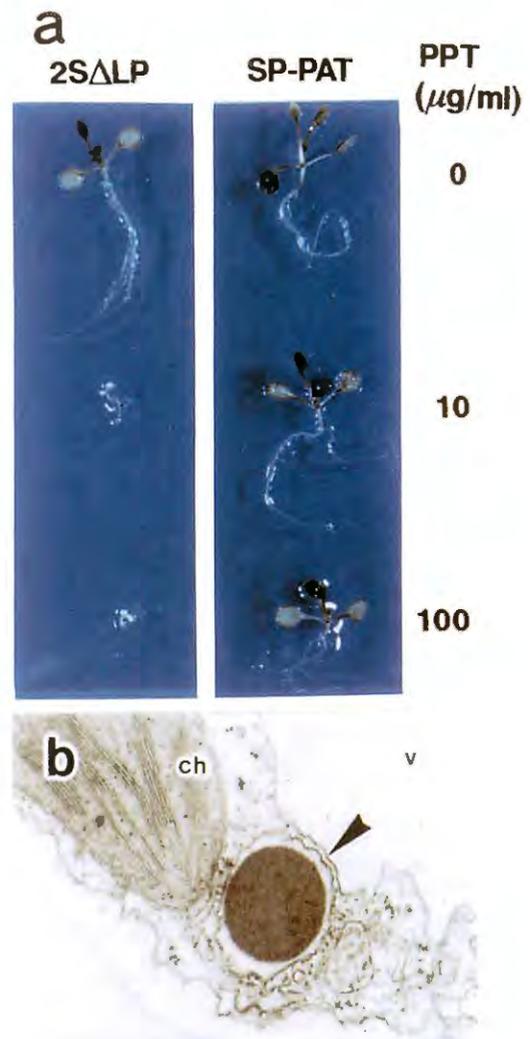


図2 栄養成長細胞における PAC 小胞様構造体の人為的誘導
(a) 2S アルブミンの一部と農薬（フォスフィノスリシン；PPT）耐性マーカを含む融合タンパク質（2SΔLP）を発現する形質転換体とは異なり、PPT 耐性をもたない。
(b) 2SΔLP を異所発現させることにより、本葉などの細胞に PAC 様構造体（矢印）が誘導される。2SΔLP は、PAC 様構造体に蓄積されている。ch、葉緑体；v、分解型液胞。

細胞内エネルギー変換研究部門

生命体は絶え間ない合成と分解によって維持されている。分解の機構はまだほとんど理解されていない。個々のタンパク質を識別して分解する機構と、バルクに非選択的に分解する機構が存在する。後者の主要な経路であるマクロオートファジーは、栄養源が枯渇したとき細胞が自己の構成成分をリソソーム/液胞内で分解する機構である。このオートファジーと呼ばれる細胞応答は、真核細胞に普遍的であり、生理的にも重要な役割を担っている。肝細胞では、空腹時に活発にオートファジーが誘導され、血糖値が維持される。酵母細胞は、窒素源の飢餓を引き金として孢子形成という細胞分化を誘導し、このとき既存のタンパク質の大規模な分解が不可欠である。オートファジーは、高度に組織化された複雑な膜動態によって担われている。リソソームが発見されて以来、細胞内分解コンパートメントの役割と分解機構は、多くの研究者の興味を駆り立ててきたが、まだ未知のことが多く残されている。我々はオートファジーの分子機構と生理的意義の解明を目指して研究を進めている。

1. 酵母のオートファジーの発見

我々は、酵母が種々の飢餓に反応して自己の細胞質成分を液胞に送り込み、大規模に分解すること、その機構が高等動物細胞のオートファジーと同様な膜現象によっていることを見いだした(図1)。酵母のオートファジーはN, C, S, リン酸など様々な飢餓によって誘導される。飢餓シグナル伝達経路の解明は残された重要課題である。最近我々は Tor キナーゼが栄養源の関知に重要な役割を担って

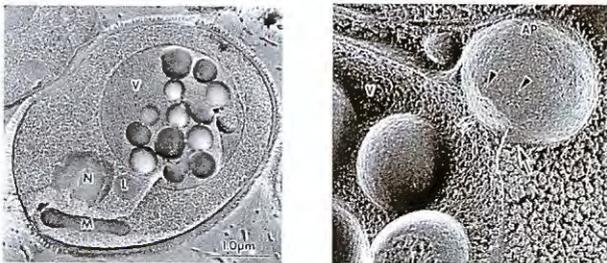


図 1. 飢餓条件下の液胞蛋白分解酵素欠損株のフリーズレプリカ像

(左) 液胞内に細胞質の一部を囲んだ球形の膜構造、自食体が多数蓄積する。

(右) 細胞質に形成された二重膜構造、オートファゴソームはその外膜で液胞膜と融合し、液胞内にオートファジックボディを放出する。オートファゴソームの膜は、内膜にほとんど膜内粒子が認められない特異な構造をしていることが判る。

いることを見だし、その下流因子の同定を進めている。

自食作用の最大の未解決の問題の1つはオートファジーに伴う大規模な膜動態の機構に関するものである。オートファゴソーム形成は細胞内に新たなコンパートメントを形成する機構であり、全く未知の膜現象である(図2)。細胞質の一部を取り囲む二重膜の構造体、オートファゴソーム膜が何に由来し、どのように形成され、オートファゴソームが液胞/リソソームと特異的に融合するのか、オートリソソーム内でなぜ膜が容易に分解されるのか、オートファジーの制御など、興味深い課題に挑戦している。

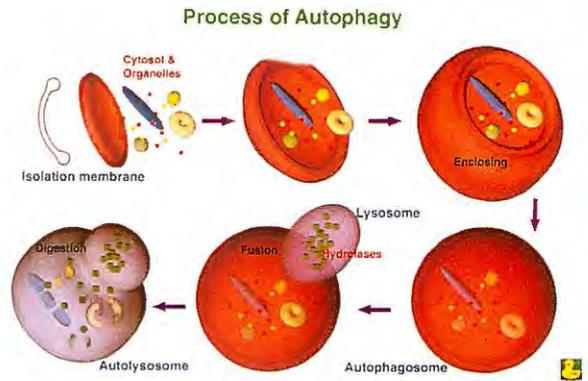


図 2. 自食作用の膜動態の模式図

栄養飢餓シグナルの伝達、オートファゴソームの形成、リソソームとの融合など、まだ分子レベルではまったく未解決の課題である。

2. オートファジーに関与する遺伝子群

酵母は複雑な過程を分子レベルで理解する上で先導的な役割を担ってきた。我々はオートファジーに関わる分子機構の解明を目的として、この分野にはじめて遺伝学的な手法を導入し、形態学的な指標によりオートファジー不能変異株 (*apg*) を多数分離した。これらの株はいずれも飢餓条件下にタンパク分解を誘導できず、飢餓条件下に生存率を維持できない。これらの形質の相補を指標として、現在までにオートファジーに関わる 15 個の遺伝子を同定した。これらの自食作用遺伝子 APG 群はそのほとんどが未知の遺伝子であった。これらの遺伝子産物 (*Appg*) の系統的な解析が進み、オートファジーにおける個々のタンパク質の機能が明らかになりつつある。*App1p* キナーゼ複合体や、オートファジーに特異的な PI3 キナーゼ複合体、二つのユビキチン様結合系 (下記) 等を発見した。現在これらの相互作用、発現調節、複合体形成、細胞内局在などにつ

いて解析を進めており、これらのネットワークが構築されつつある。これらの解析を通じてオートファジーが分子レベルで理解できると期待している。

細胞内分解コンパートメントにおける分解には、バルクで非選択的な分解のみならず特定の酵素やオルガネラを選択的に除去する機構も存在するらしい。前述のマクロオートファジーの他にリソソーム/液胞膜の陥入によるマイクロオートファジーと呼ばれる機構が存在する。最近マイクロオートファジーにも *APG* 遺伝子が必要であることが示されつつあり、これらを統合したモデルが構築される必要がある。

3. オートファジーに必須な新しいユビキチン様タンパク質の発見

Apgp の内 7 つのタンパク質が新しいタンパク質の結合反応に関与していることが明らかとなった。*Apg12p* は小さな親水性のタンパク質であり、C-末端の Gly 残基を介して *Apg5p* の中央にある Lys 残基の側鎖にイソペプチド結合を形成する。この結合体の生成は自食作用の進行に必須である。この反応はユビキチン経路と類似の反応からなっており、*Apg7p*、*Apg10p* がその *Apg12p* の活性化と結合反応に関与している (図 3)。さらに最近 *Apg8p* は、末端 Arg が *Apg4p* によって切断された後 *Apg7p* によって活性化を受け、特異的 E2 酵素 *Apg3p* に渡され、最終的に膜リン脂質ホスファチジルエタノールアミンに結合することが発見された。これらの全く新しいユビキチン様反応系はヒトに至るまで真核生物に広く保存されている。現在この結合体の形成が自食作用のどのステップで機能しているかに関して解析を進めている。

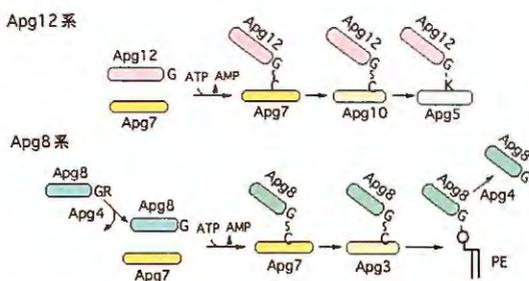


図 3. *Apg12p* システムと *Apg8p* システム

Apg12p と *Apg8p* の C-末端 Gly 残基は、*Apg7p* によって ATP 依存的に活性化され、それぞれ *Apg10p*、*Apg3p* とチオエステル結合を形成した後、*Apg5p* の 149 番目の Lys 残基、ホスファチジルエタノールアミンとアミド結合を作る。この結合システムはオートファジーに必須である。

4. 酵母から高等動物へ

酵母で同定された *APG* 遺伝子の多くは、高等動物にもホモログが存在することがゲノム解析の進展と共に明らかになってきた。我々はこれらの相同遺伝子を手がかりに、高等動物におけるオートファジーの分子機構と多細胞系に特有の役割の検討も行っている。哺乳動物の *Apg8p* ホモログである LC3 は細胞質に存在する I 型から、翻訳後修飾によって II 型となり、オートファゴソームに局在化することを見いだした。II 型への変換はオートファゴソーム形成と相関している。ついで *Apg5* ノックアウト ES 細胞を構築し、*Apg12* 結合系が哺乳動物でもオートファジーに必須であり、*Apg5* がオートファゴソームの前構造である隔離膜の伸長に関わっていることを見いだした。

細胞にとって重要な細胞内分解のメカニズムは多細胞系ではさらに複雑で、高等真核生物に固有の機構や制御系が存在するものと思われる。酵母をモデル系としつつ、高等動物の示す栄養飢餓応答、細胞分化における細胞の再構築、アポトーシス、老化などの過程での自食作用の役割を明らかにすることを目標に研究を進めている。現在 *APG* 遺伝子を破壊したマウスやアラビドプシスの作成、解析が進行している。

参考文献

1. Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T., and Ohsumi, Y. (1992) Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and its conditions for induction. *J. Cell Biol.* **119**, 301-311
2. Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, T., Ishii, T., Gerge, M. D. Klionsky, D. J., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. (1998) A novel protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* **395**, 395-398
3. Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Tanida, I., Kiminami, E., Noda, T., and Ohsumi, Y. (2000) Ubiquitination-like system mediates novel protein lipidation. *Nature* **408**, 488-492
4. Kihara, A., Noda, T., Ishihara, N., and Ohsumi, Y. (2001) Two distinct Vps34 PtdIns 3-kinase Complexes function in autophagy and CPY sorting in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Cell Biol.* **152**, 519-530
5. Mizushima, N., Yamamoto, A., Hatano, M., Kobayashi, Y., Kabeya, Y., Suzuki, K., Tokuhisa, T., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. (2001) Dissection of autophagosome formation using *Apg5*-deficient mouse embryonic stem cells. *J. Cell Biol.* **152**, 657-668

細胞増殖研究部門

(客員研究部門)

ある遺伝子が脳で果たす役割を理解するには、遺伝子自体の解析だけでなく、それを発現する細胞の投射様式や機能、発生過程を知ることが欠かせない。しかし高等脊椎動物の複雑な脳では、全細胞について精緻な情報を揃えるのは非常に難しい。そこで当研究部門では、シンプルな脳構造の割に複雑な情報処理を行ない、ゲノムプロジェクトや遺伝子工学を活用した研究が活発なモデル動物キョウジョウバエに注目し、脳神経回路の網羅的体系的な解析を行なっている。

1. 脳の構造の解析

特定の細胞群をラベルする分子マーカーを効率的に作成できる GAL4 エンハンサートラップシステムを利用してクラゲ緑色蛍光タンパク GFP を発現させ、4000 を越える系統について脳内の発現パターンをスクリーニングした。神経に比べ数が少ないグリアについては、すでに胚神経系のほぼ全ての細胞細胞の同定と分類を終え、学習・記憶に重要な領域である成虫キノコ体の入出力線維群の解析も終了した。現在は視覚系と嗅覚系に関して、低次中枢と高次領域を結ぶ投射神経の体系的同定を進めている。

2. 脳の機能の解析

シナプス小胞の形成を阻害してシナプス情報伝達を遮断する *shibire^{ts}* 遺伝子を GAL4 システムを利用して脳の特定の細胞群のみで発現させ、光源定位行動への影響を調べたり、性別決定遺伝子 *transformer* を発現させてオスの脳の一部のみをメス化し、求愛行動への影響を調べることで、脳の領域と機能分担の相関を解析している。

ゲノムプロジェクトで同定された大量の遺伝子の中でも、特に可塑的神経活動など脳の一部の細胞のみが特異的に反応するような機能に関与する遺伝子の解析には、それが脳のどこでどのように発現しているかを知ることが重要である。そこで、大量の遺伝子についての *in situ* ハイブリダイゼーションと GAL4 エンハンサートラップシステムとの二重染色を組み合わせた、細胞ラベル・同定法の確立を進めている。

3. 脳の発生の解析

脳の細胞集団は、神経幹細胞ごとのクローン子孫の単位に区分できる。しかし細胞ラベル法の技術的制約から、クローンを胚発生期だけでなく成体の脳まで追跡することは非常に困難だった。我々は FRT-GAL4 法を実用化して、クローン単位の 30% 以上を成虫脳まで追跡した。その結果クローンの多くが限られた種類の回路のみを形成していること、言い換えれば脳のかなりの部分が、細胞系譜に依存した神経回路モジュールの組み合わせで構成されていることを見いだした。

また神経線維束の形成機序を解析するため、サンゴ赤色蛍光色素 DsRed の改良型 S197Y を GAL4 で発現させる系を作成した。タンパク産生後数時間で緑の蛍光を発する GFP に対し、DsRed は数十時間しないと赤の蛍光を発しない。両者を共発現させると、GAL4 発現が始まったばかりの神経の線維は緑だけで光り、古い線維は緑と赤の両方で光るので、線維の新旧を始めて解析できるようになった。

4. コミュニティーへの貢献

インターネットを利用して、日本各地に散在するショウジョウバエ研究者が最先端の研究情報を共有できる研究支援データベース/メーリングリスト “Jfly” を、また米独の研究者と協力して昆虫脳神経系の膨大な画像データを効率よく提供するデータベース “Flybrain” を、構築・運営している。

参考文献・データベース

1. Ito, K., Urban, J. and Technau, G. M. (1995) *Roux's Arch. Dev. Biol.* **204**, 284-307.
2. Ito, K., Awano, W., Suzuki, K., Hiromi, Y. and Yamamoto, D. (1997) *Development* **124**, 761-771.
3. Awasaki, T., Saito, M., Sone, M., Suzuki, E., Sakai, R., Ito, K., Hama, C. (2000) *Neuron* **26**, 119-131.
4. 伊藤啓 (2000) 生物物理 **40**, 179-184
5. *Flybrain*: <http://flybrain.nibb.ac.jp>
Jfly: <http://jfly.nibb.ac.jp>

細胞情報研究部門

(客員研究部門)

すべての細胞の内部には、染色体の分配や膜小胞の輸送などの運動現象が見られる。また、多くの単細胞生物や白血球、精子などの細胞は細胞体の変形や鞭毛繊毛の波動によって水中や個体表面上を運動する。これらの多様な細胞運動は、いずれもモーター蛋白質と呼ばれる蛋白質複合体（ミオシン、ダイニン、キネシン）が2種類の細胞骨格繊維（アクチン繊維、微小管）上で発生する滑り力を基礎としている。しかし、細胞骨格とモーター蛋白質がどのように組織・調節されて多彩な運動が発生するのかは、多くがまだ不明である。

本部門では単細胞生物クラミドモナスをモデル材料にして、ダイニン-微小管系運動器官である鞭毛の運動機構と、細胞骨格蛋白質アクチンの性質を研究している。鞭毛運動の研究分野ではこの生物を使った研究が最も進んでおり、われわれも古典遺伝学と分子生物学の両面からのアプローチを使って、先端的な研究を行っている。

鞭毛・繊毛が規則正しい波動を生じる機構は謎である。本部門ではミュータントと微細生理学的技術を用いて、屈曲波を発生する過程でダイニンと微小管の間の滑り運動がどのように規則正しく制御されているのか、鞭毛軸糸内に多数存在するダイニン分子はそれぞれどのような機能を持つのか、各ダイニンはどのような機構で微小管上に配列するのか、といった問題の解明をめざして研究している。その目的のために、特定のダイニンを欠失した変異株を多数単離して、その鞭毛の運動特性を解析してきた。その結果、特性の異なる複数のダイニンの共存が運動機能の発現に重要であることを明らかにした。また、ダイニンの配列に関与する重要な蛋白質複合体を同定し、その興味深い性質を見いだした。さらに、微小ガラス針を用いて、鞭毛運動機構において重要な、鞭毛内の弾性要素を直接検出することに世界ではじめて成功した。

鞭毛運動機構と平行して、クラミドモナス・アクチンの機能を研究している。アクチンは細胞質分裂や接合管の形成に関わるほか、軸糸ダイニン複合体中にも存在する。数年前、われわれが単離したダイニン内腕欠失変異株 *ida5* が、アクチンの遺伝子を欠損し、通常のアクチンを全く発現していないことが明らかになった。この株の配偶子は接

合管を作ることができないが、細胞質分裂は正常であった。一方、この株では、通常のアクチンとはアミノ酸配列が非常に異なる新奇なアクチンが発現していることがわかった。このような例外的構造を持つアクチンはこれまで他の生物ではほとんど見つかっていない。特に、単一の生物中で一般的アクチンと例外的アクチンが共存する例が発見されたのはこれがはじめてである。現在この新アクチン様蛋白質と旧来のアクチンの性質の相違と、生体内におけるそれらの機能分担を明らかにする研究を行っている。それらの研究によって、これまでよくわかっていなかった微細藻類におけるアクチンの役割が解明されるだけでなく、アクチン分子の機能ドメイン構造や発現調節機構に関する重要な知見が得られることが期待される。



接合管の電子顕微鏡像。野生株配偶子（接合型+のもの）ではアクチン束を含む接合管が形成されるが、アクチン欠失変異株 *ida5* の配偶子では丸い突起しか形成されない。

参考文献

1. Kato-Minoura, T., Hirono, M. and Kamiya, R. (1997) *Chlamydomonas* inner-arm dynein mutant, *ida5*, has a mutation in an actin-encoding gene. *J. Cell Biol.* **137**, 649-656
2. Kato-Minoura, T., Uryu, S., Hirono, M., and Kamiya, R. (1998) Highly divergent actin expressed in a *Chlamydomonas* mutant lacking the conventional actin gene. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **251**, 71-76
3. Minoura, I., Yagi, T., and Kamiya, R. (1999) Direct measurement of the inter-doublet elasticity in flagellar axonemes. *Cell Struct. Funct.* **24**, 27-33
4. Wakabayashi, K., Takada, S., Witman, G. B., and Kamiya, R. (2001) Transport and arrangement of the outer-dynein-arm docking complex in the flagella of *Chlamydomonas* mutants that lack outer dynein arms. *Cell Motil. Cytoskeleton* **48**, 277-286

細胞融合研究部門

(客員研究部門)

細胞の分裂と運動は生物の生育、発生、分化に必須な生命活動である。それらの分子メカニズムを明らかにすることを目的として研究している。

1. 細胞質分裂の分裂構造の研究

細胞が分裂する際にはくびれ部分（分裂溝）の細胞膜直下にアクチン繊維を主体とする収縮環と呼ばれる構造が形成され、ミオシンとの相互作用による収縮によって細胞が分裂することを明らかにしてきた。しかし収縮環の形成、収縮、収縮後の消滅のメカニズムはよくわかっていない。私達はウニ卵とイモリ卵から分裂溝を単離することに成功し、いくつかの興味深いその特異構成タンパク質を見いだした。現在、これらのタンパク質の実体と分裂における役割を研究している。

2. 細胞質分裂のシグナル伝達のメカニズム

1に述べた分裂溝は星状体から細胞表層に伝達される分裂シグナルによって誘導されると考えられているが、分裂シグナルの実体は不明である。私達は分裂溝誘導の過程にタンパク質リン酸化と低分子量Gタンパク質 Rho がそれぞれ関与することを強く示唆する結果を得ている。そこで単離分裂溝中のリン酸化タンパク質とこれをリン酸化するキナーゼを探る。更に Rho の役割を解明するため、これまでに分裂酵母、ウニ、アフリカツメガエルの *rho* 遺伝子をクローニングした。今後、これら Rho の働き、さらに Rho のターゲットタンパク質を明らかにしていく予定である。

3. アクチン調節タンパク質の構造と機能

アクチンは細胞運動を担う最も重要なタンパク質で、その細胞内での動態は様々なアクチン調節タンパク質（脱重合タンパク質、繊維端結合タンパク質、繊維切断タンパク質、架橋タンパク質）によって制御されていると考えられる。上に述べた収縮環の形成・消滅も直接的にはこれらのタンパク質によって制御されていると思われる。私達はこれまでに卵細胞から多くのアクチン調節タンパク質を単離し、また分裂酵母からもこれらのタンパク質のホモログを単離して、その細胞内機能を研究している。また最近発見された Actin-Related Proteins (ARPs, アクチンに 50% ホモロジーを持つ) もウニ卵から見出したのでその役割も

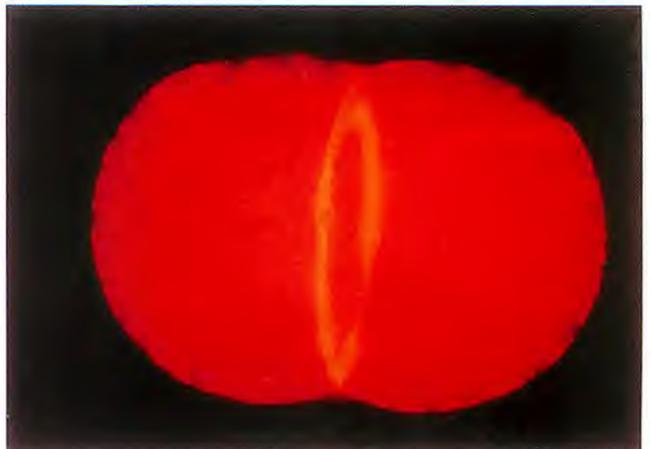
検討中である。

4. ミオシンの役割

私達は以前、ヒトデ卵を用いて抗体のマイクロインジェクション法を開発し、ミオシンが細胞質分裂に必須であることを示した。最近、分裂酵母を用い、II 型ミオシン重鎖の遺伝子を破壊することによってミオシンが収縮環形成に必要なことを示した。この系を用いてミオシンを通じて行われる細胞質分裂の制御系を明らかにしていきたい。

参考文献

1. Tosuji, H., Mabuchi, I., Fusetani, N. and Nakazawa, T. (1992) Calyculin A induces contractile ring-like apparatus formation and condensation of chromosomes in unfertilized sea urchin eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 10613-10617.
2. Mabuchi, I., Hamaguchi, Y., Fujimoto, H., Morii, N., Mishima, M. and Narumiya, S. (1993) A rho-like protein is involved in the organisation of the contractile ring in dividing sand dollar eggs. *Zygote* **1**, 325-331.
3. Mabuchi, I. (1994) Cleavage furrows: timing of emergence of contractile ring actin filaments and establishment of the contractile ring by filament bundling in sea urchin eggs. *J. Cell Sci.* **107**, 1853-1862.
4. Fujimoto, H. and Mabuchi, I. (1997) Isolation of cleavage furrows from eggs of regular sea urchin and identification of cleavage furrow-specific proteins. *J. Biochem.* **122**, 518-524.
5. Motegi, F., Nakano, K., Kitayama, C., Yamamoto, M. and Mabuchi, I. (1997) Identification of Myo3, a second type-II myosin heavy chain in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *FEBS Lett.* **420**, 161-166.



バフンウニ卵の収縮環

細胞分裂中のバフンウニ卵のアクチン繊維を蛍光標識ファロイジンで特異的に染色した。分裂溝のリング状のアクチン繊維束が収縮環。卵の大きさは 100 μ m ほど。

個別研究①

1. 鱗翅目昆虫（チョウ・ガ）の翅の形態形成

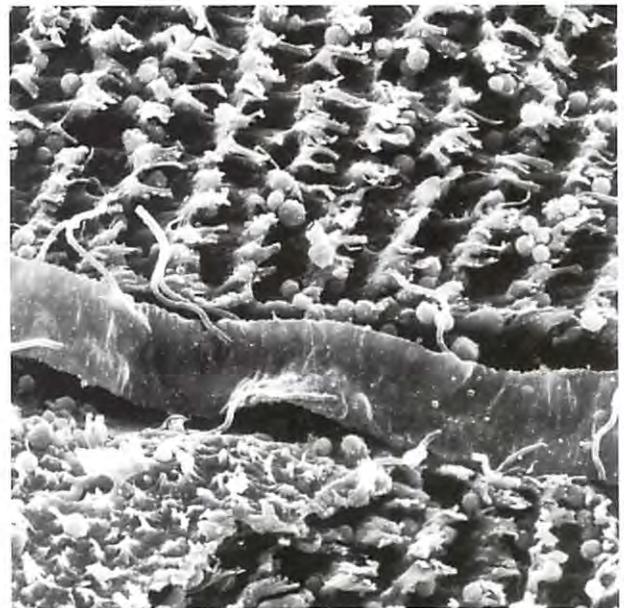
チョウ・ガなどの成虫の翅はそれぞれの種に特有の輪郭を持っている。しかし、蛹の段階で翅の成虫原基が体表に露出した段階では、成虫の翅の輪郭とは異なる形状を持っている場合が多い。Süffert (1929) は、蛹の翅の辺縁部に一本の境界線ができ、その外側の領域が急速に消失することによって、成虫の翅の輪郭ができあがることを報告した。この過程を形態学的に再検討するとともに、そのメカニズムを調べている。

モンシロチョウを材料として、蛹の翅の切片を顕微鏡で観察すると、a) 境界の外側部分（退化域）の消失は細胞死によって起こり、その細胞死は蛹化の約三日後（20℃）をピークとした半日から一日という短期間で完了すること、b) 生理的な細胞死（アポトーシス）に特徴的な超微形態をもった細胞が、退化域に多数見られること、c) 細胞死のさかんな時期にマクロファージに似た浮遊細胞（顆粒細胞）が翅内部に多数出現し、死細胞を貪食すること、などがわかった。TUNEL 法により DNA の切断端を検出したところ、細胞死に先立ってこのような断片化が起こっていることが確認できた。これらの結果から、鱗翅目昆虫の翅においても、脊椎動物で知られるアポトーシスと類似の現象が起っていることが示された。また、退化の時期の前後で、翅の断面を比較してみると、退化が盛んな時期に上皮間の接着が強くなり、この結果、退化域での顆粒細胞による貪食が効率よく行われていることがわかった。

終令幼虫から蛹をへて成虫にいたる過程で、翅には気管および気管小枝が何度も進入して、空気供給をおこなうとともに、翅脈の配列や斑紋パターンを形作る因子として作用しているらしい。さまざまな細胞間相互作用により翅脈形成にいたるダイナミックな変化の過程を、光顕・電顕を併用して詳細に観察している。このような研究は、翅脈依存性の斑紋パターンのなりたちを研究する基礎としても重要である。

参考文献

1. Kodama R, Yoshida A, Mitsui T. (1995) Programmed cell death at the periphery of the pupal wing of the butterfly, *Pieris rapae*. *Roux's Archives of Developmental Biology* **20**, 418-426
2. Yoshida A, Arita Y, Sakamaki Y, Watanabe K, Kodama R. (1998) Transformation from the pupal to adult wing in *Oidaematophorus hirosakianus* (Lepidoptera: Pterophoridae). *Annals of the Entomological Society of America*, **91**,892-857



走査電子顕微鏡による、蛹の翅の内部の観察

試料を乾燥後に背側、腹側上皮に分離した。中央は一次気管およびそこから分枝する気管小枝。背景は鱗粉細胞の配列。

発生生物学研究系

生殖研究部門

生殖研究部門では、生殖腺の性分化及び生殖細胞の形成過程とその調節機構を細胞レベル、分子レベルで総合的に解明することを目的とし、魚類を主な材料として卵巣と精巣の形成、卵の成長や成熟、精子形成や成熟を制御するホルモン分子種の同定及びそれらホルモン因子の生成と作用の分子機構の解明に重点を置き研究を進めている。

1. 生殖腺の性分化

脊椎動物の生殖腺の性分化機構はいまだにほとんど不明である。生殖研究部門では、メダカ、ティラピア、性転換魚（ハワイ産ベラ、オキナワベニハゼ）などを実験材料に生殖腺の性分化、性転換に関わる遺伝子の同定と機能解析を行っている。ティラピアの遺伝的雌（XX）の生殖腺では、卵巣分化に先行してエストロゲン生成酵素群（P450scc, 3 β -HSD, P450c17, P450arom）の発現が認められるが、遺伝的雄（XY）の性分化期生殖腺ではステロイド代謝酵素の発現はみられない。また、孵化直後から阻害剤（ファドロゾール）処理により内因性エストロゲンの生成を抑制すると遺伝的雌は雄に不可逆的に性転換する。また、ハワイ産ベラの雌から雄への性転換も、卵巣における芳香化酵素（P450arom; アンドロゲンをエストロゲンに転換させる酵素）遺伝子の急激な発現抑制（エストロゲン生成の停止）が契機となり起こることがわかった。これらの結果から、魚類ではエストロゲンが生殖腺の性分化及び性転換に中心的な役割を果たしていると結論される。一方、アンドロゲンは精巣が形成された後に起こる精子形成の制御に重要な働きをされると考えられる。また、メダカのY性染色体上にあると考えられる性決定遺伝子（精巣決定遺伝子）についてもポジショナルクローニングにより単離を試みている。すでに、この性決定遺伝子を含むY性染色体領域（530 kb）を特定することに成功し、ショットガン法により、50 数個の候補遺伝子の塩基配列を決定した。さらに、生殖細胞の起源や分化を解析する実験系として、光る生殖細胞（Vasa-GFP）をもつトランスジェニックメダカ系統を作出することに成功した（図1）。

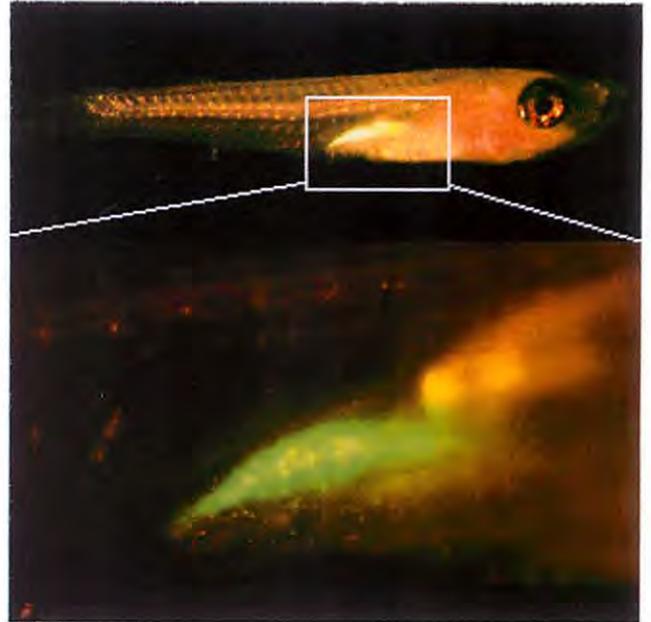


図1 光る生殖細胞をもつトランスジェニックメダカ系統（雌）卵巣が蛍光を発している。

2. 卵の成長と成熟

卵母細胞は生殖腺刺激ホルモン（GTH）の作用により成長し、成熟する。しかし、GTHの生殖細胞に対するこのような作用は直接的ではなく、各々の卵を囲む濾胞組織でのステロイドホルモンの生成を介している。魚類ではGTHが濾胞組織に作用することにより、卵母細胞の成長（卵黄形成）期にはエストラジオール-17 β が、また卵の成熟期には卵成熟誘起ホルモンである17 α 、20 β -ジヒドロキシ-4-プレゲネン-3-オン（17 α 、20 β -DP）がそれぞれ時期特異的に生成される。サケ科魚類ではエストラジオール-17 β も17 α 、20 β -DPも、GTHの作用で濾胞組織を構成する莖膜細胞と顆粒膜細胞の協同作用で生成される（2細胞型モデル）。卵成熟直前の濾胞細胞でエストラジオール-17 β から17 α 、20 β -DPへのステロイド合成系の転換が起こるが、この転換には顆粒膜細胞におけるステロイド代謝酵素遺伝子の発現転換（芳香化酵素→ステロイド-20 β -水酸基脱水素酵素）が関わる。さらに、これら遺伝子の発現は2種の転写制御因子（Ad4BP/SF-1とCREB）により別々に調節されていることが明らかになった。

エストラジオール-17 β は肝臓に作用して卵黄前駆体

(ビテロゲニン)の生成を促進し、このビテロゲニンは血液により卵巣に運ばれ、卵母細胞表面の受容体を介して卵に取り込まれ、卵黄として蓄積される。一方、卵成熟誘起ホルモンである $17\alpha, 20\beta$ -DPは、十分に成長した卵にのみ作用し卵成熟を誘起する。この時、 $17\alpha, 20\beta$ -DPは卵細胞膜上にある受容体とそれに連絡する抑制性のG蛋白質を介して作用する。一般にステロイドホルモンは細胞質または核内の受容体を介して作用すると考えられており、膜受容体を介した $17\alpha, 20\beta$ -DPの卵成熟誘起効果はステロイドホルモンの新しい作用機構と考えられるので、現在この膜受容体の化学的実体について調べている。 $17\alpha, 20\beta$ -DPが卵表に作用すると卵内に新しく卵成熟促進因子(MPF)が形成される。魚類のMPFはcdc2キナーゼとサイクリンBからなる分子量約10万の複合体である。キンギョの未成熟卵にはcdc2キナーゼのみが存在し、サイクリンBは卵に $17\alpha, 20\beta$ -DPが作用して後に新しく合成される。サイクリンB mRNAは未成熟卵中にすでに存在し、 $17\alpha, 20\beta$ -DPはその翻訳を開始させる。この過程には翻訳抑制因子(mRNA結合蛋白質)の不活性化とサイクリンB mRNAのポリアダニル化が関与する。MPFは受精時に不活性化されるが、この際にみられるサイクリンBの分解に、活性型多機能性プロテアーゼ複合体(26Sプロテアソーム)が中心的役割を果たすことを明らかにした。

3. 精子形成

多細胞動物における精子形成や成熟の制御機構は不明な点が多い。養殖ウナギの精巣にみられる生殖細胞は精原細胞のみであり、精子形成の制御機構を解析する格好のモデルとなる。本研究部門では、まずこのウナギ精巣の無血清器官培養系を確立し、これにGTHあるいは11-ケトテストステロン(ウナギの精子形成誘起ホルモン, 11-KT)を添加することにより、精原細胞に体細胞分裂を起こさせ、さらに減数分裂への移行、精母細胞、精細胞を経て、精子まで分化させることに成功した。これはホルモンにより精子形成の全過程を試験管内で実現させた世界で最初の例である。この実験系を用いてこれらホルモンにより特異的に発現される遺伝子を検索した結果、GTHがライディッヒ細胞に働いて生成される11-KTがセルトリ細胞でのアクチビン β Bサブユニット遺伝子の発現を促進させることが判明した。11-KT受容体遺伝子はホルモン処理前にすでにセルト

リ細胞で発現している。また、ウナギの精巣をCHO細胞でつくらせたウナギのアクチビンBと器官培養すると精原細胞に頻繁な分裂像が観察されることから、アクチビンBは精原細胞の増殖を誘起することにより、精子形成のトリガーを引くものと考えられる。アクチビンBの刺激が精原細胞膜上にあるアクチビンI型およびII型受容体を介して細胞内に伝達される結果、精原細胞でサイクリンE1(G1サイクリン)が新しく生成され、A型精原細胞はS期に移行する。続いてサイクリンA2, B1, B2が生成されて精原細胞の分裂、増殖が起こり、B型精原細胞となる。さらに、減数分裂期に入るとサイクリンA1が新しく生成され、精子形成は進行する。今後は11-KTによるセルトリ細胞でのアクチビンBの生成機構及び減数分裂開始におけるサイクリンA1の機能について細胞・器官培養系を駆使して細胞・分子レベルで解析する。

参考文献

1. Miura, T., Yamauchi, K., Takahashi, H. and Nagahama, Y. (1991) Hormonal induction of all stages of spermatogenesis in vitro in the male Japanese eel (*Anguilla japonica*). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 5774-5778
2. Nagahama, Y., Yamashita, M., Tokumoto, T. and Katsu, Y. (1995) Regulation of oocyte maturation in fish. *Current Topics in Dev. Biol.* **30**, 103-145
3. Tokumoto, T., Yamashita, M., Tokumoto, M., Katsu, Y., Horiguchi, R., Kajiura, H. and Nagahama, Y. (1997) Initiation of cyclin B degradation by the 26S proteasome upon egg activation. *J. Cell Biol.* **22**, 1313-1322
4. Ikeuchi, T., Todo, T., Kobayashi, T. and Nagahama, Y. (1999) cDNA cloning of a novel androgen receptor subtype. *J. Biol. Chem.* **274**, 25205-25209
5. Guan, G., Todo, T., Tanaka, M., Young, G. and Nagahama, Y. (2000) Isoleucine-15 of rainbow trout carbonyl reductase-like 20β -hydroxysteroid dehydrogenase is critical for coenzyme (NADPH) binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 3079-3083
6. Tanaka, M., Kinoshita, M., Kobayashi, D. and Nagahama, Y. (2001) Establishment of medaka (*Oryzias latipes*) transgenic lines with the expression of green fluorescent protein fluorescence exclusively in germ cells: A useful model to monitor germ cells in a live vertebrate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 2544-2549

細胞分化研究部門

生殖活動は全ての生物種に普遍的な生命活動であり、連続と続く種の存続を支えてきた。その活動は視床下部-脳下垂体-性腺から構築される功妙な内分泌系によって支配されているが、この支配は単に生殖腺の分化と機能維持に留まらずに脳性の性分化や性行動まで、極めて広範囲に及ぶことで動物個体の生殖活動を調節する。本研究部門では特に生殖腺における「性分化の機構」を分子レベルで解明することを主要な目的として、分子生物学や発生生物学的手法を用いながら研究を行っている。また同時に「頭部形成の機構」の解明も主要な研究課題として取り上げている。

1. 生殖腺の形成に必要な転写因子の発現調節と機能

我々は生殖腺の形成に不可欠な転写因子として Ad4BP/SF-1 を同定してきたが、この因子以外にも Dax-1, Sox-9, Wt-1, GATA4, Emx-2, Lhx9 などが、やはり正常な生殖腺の形成には不可欠であることが知られている。本研究部門では主に核内レセプターファミリーに属す Ad4BP/SF-1 と Dax-1 の発現と機能、更にこれら因子をコードする遺伝子の転写調節機構の解析を行っている。これらの解析から分かってきたことは、Ad4BP/SF-1 は転写活性化因子として、Dax-1 は抑制因子として働くこと、また Dax-1 遺伝子の転写は Ad4BP/SF-1 によって活性化されること等であった。

これらの転写因子は共に分化した生殖腺のみならず生殖腺原基にもその発現が認められることや、遺伝子破壊マウスの生殖腺に異常が認められることなどから、生殖腺の形成過程で重要な機能を担っているものと推測される。このような観点から、転写因子としての機能調節機構を解明することが不可欠であると思われたため、性分化前後のマウス生殖腺から作製した cDNA ライブラリーを用い、各種転写因子と相互作用する因子を two hybrid 法で検索してきた。既に興味あるクローンが得られており、解析中である。また、これらの転写因子の生殖腺における発現は特徴的な性依存性を示すが、このような発現を可能にする機構は生殖腺の性分化を理解する上で重要な点である。従って、性依存的発現を可能にする転写調節領域とそれに結合する転写因子の同定が現在の重要な課題である。性依存的

遺伝子発現を制御する領域の同定にはトランスジェニックマウスの作製が欠かせない。現在この方法で Ad4BP/SF-1 遺伝子の転写調節領域を解析中である。

2. 生殖腺の形成

生殖腺、腎臓、副腎皮質などの組織は全て中間中胚葉に由来することが知られている。このことはこれらの組織の形成に必要な転写因子が重複していたり、これらの組織に異常が併発する遺伝性の疾患が存在することによって支持される。これまでに Ad4BP/SF-1 に対する抗体を用いた免疫組織染色からは、生殖腺と副腎皮質が一群の細胞集団より分離する様子を捕えることが出来た。これらの組織は副腎・生殖腺原基と呼ばれる Ad4BP/SF-1 陽性の細胞集団として検出されるが、その後生殖腺原基と副腎皮質原基に分離し、更に生殖腺原基からは性依存的に精巣と卵巣が分化する。この過程には、何が副腎-生殖腺原基を決定しているのか、どのような機構で副腎・生殖腺原基が生殖腺原基と副腎皮質原基に分離するのか、生殖腺の性決定過程にはどのようなメカニズムが働いているのかなどの興味ある問題が残されている。一方、同様な時期と場所での Dax-1 や Wt-1 の発現を調べてみると、副腎-生殖腺原基を構成する細胞に既に微妙な差違が検出可能であるし、生殖腺原基を構成する細胞集団内でもマーカーとなる遺伝子発現に差異を検出することが可能である。このような差違がその後の細胞の運命を決定する要因であると推測される。従って、そのような差違を生み出すメカニズムは今後の重要な検討課題である。

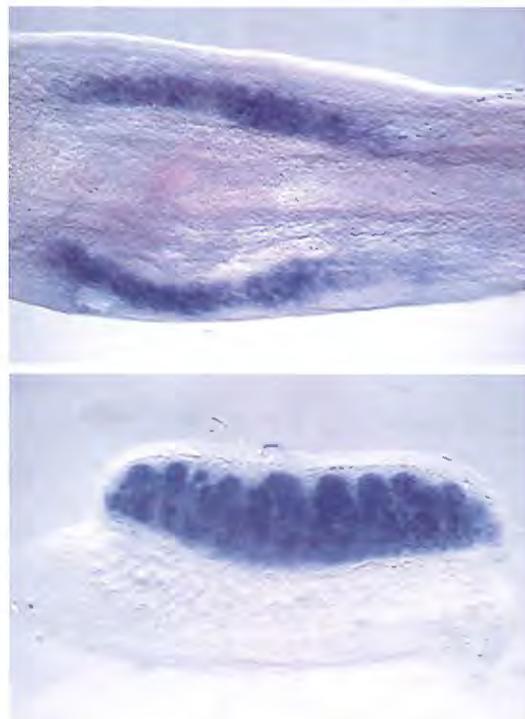
3 頭部形成を支える遺伝学的カスケード

頭部オーガナイザー領域に発現するホメオボックス蛋白質 Lim1 は、その遺伝子破壊マウスに頭部形成異常が認められることから、頭部オーガナイザー活性に不可欠であることが示された。そこで、野生型と Lim1 変異体の頭部オーガナイザー領域における遺伝子発現を比較することで、Lim1 によって制御され、頭部形成過程で重要な機能を担うと期待される遺伝子の単離を行った。単離された遺伝子の中には Lim1 と重複して発現しているものがあった。これらの遺伝子を手がかりに、頭部形成に重要な遺伝学的カスケードの解明を目指し、研究を行っている。既

に、Stoma と名付けた遺伝子の遺伝子破壊マウスを作成し、表現型を解析中である。また、同時に新たに単離された遺伝子についても、遺伝子破壊マウスの作成を行っている。これらの遺伝子の機能解析を通じ、頭部オーガナイザーの機能発現や、Lim1 転写因子によるオーガナイザー活性の制御機構が明らかになってゆくものと期待される。

参考文献

1. Honda, S., Morohashi, K., Nomura, M., Takayama, H., Kitajima, M., & Omura, T. (1993) Ad4BP regulating steroidogenic P-450 gene is a member of steroid hormone receptor superfamily. *J. Biol. Chem.* 268, 7494-7502.
2. Hatano, O., Takayama, K., Imai, T., Waterman, M.R., Takakusu, A., Omura, T., & Morohashi, K. (1994) Sex-dependent Expression of a Transcription Factor, Ad4BP, Regulating Steroidogenic P-450 Genes in the Gonads during Prenatal and Postnatal Rat Development. *Development* 120, 2787-2797.
3. Nomura, M., Bartsch, S., Nawata, H., Omura, T., & Morohashi, K. (1995) An E Box Element is Required for the Expression of the Ad4BP Gene, a Mammalian Homologue of Ftz-fl Gene, which is Essential for Adrenal and Gonadal Development. *J. Biol. Chem.* 270, 7453-7461.
4. Kawabe, K., Shikayama, T., Tsuboi, H., Oka, S., Yanase, T., Nawata, H., & Morohashi, K. (1999) Dax-1 as one of the target genes of Ad4BP/SF-1. *Mol. Endocrinol.* 13, 1267-1284.
5. Shimono, A., & Behringer, R.R. (1999) Isolation of novel cDNAs by subtractions between the anterior mesendoderm of single mouse gastrula stage embryos. *Dev. Biol.* 209, 369-380.



胎仔生殖腺における Factor X の発現

Ad4BP/SF-1 などの生殖腺で発現する各種転写因子の機能調節機構を調べる目的で、これらの転写因子と相互作用する因子を、Two-hybrid 法にてスクリーニングした。多くのクローンが得られたので、これらの因子の発現を胎仔生殖腺を用いて調べたところ、各々特徴的な発現パターンを示すことが明らかになった。図に示すのはそのうちの一つ、Factor X と名付けた因子の発現パターンである。この因子の発現は、既に形成初期の胎仔生殖腺に検出される（上の写真：胎齢 11.5 日の雄）。その後、胎仔生殖腺は雌雄に分化するが、雄胎仔精巣においては精巣索内部のセルトリ細胞で発現する（下の写真：胎齢 12.5 日の雄）。本因子の機能は遺伝子破壊マウスの作成を通じ、現在解析中である。

形態形成研究部門

本研究部門では動物の受精卵が細胞分裂を繰り返しながら生物として固有の形づくり（形態形成）を行うメカニズムを解明するための研究を行っている。とくに形態形成を細胞増殖因子や転写調節因子の働きによるプログラムとして理解し、さらにそのプログラムを動物種間で比較することによって形態形成メカニズムの共通性、多様性に迫る。

1. 細胞増殖因子による体軸形成のしくみ

細胞増殖因子は初期発生における組織パターン形成を介して、体軸（頭尾、背腹、左右軸）の形成にも寄与している。我々はアフリカツメガエルをモデルとして BMP と呼ばれる細胞増殖因子が、腹側化因子として背腹軸形成に決定的な役割を担っていることを明らかにした。また、この背腹軸形成システムは無脊椎動物のショウジョウバエにも保存されており、種を超えて保存されてきたメカニズムであることが知られている。また、我々は BMP によって初期応答遺伝子として誘導され、BMP シグナルの下流で機能するホメオボックスタンパク質 *Msx-1* を同定し機能解析を行った結果、*Msx-1* を介した BMP シグナルが頭部抑制に必須であることを明らかにした（図1）。

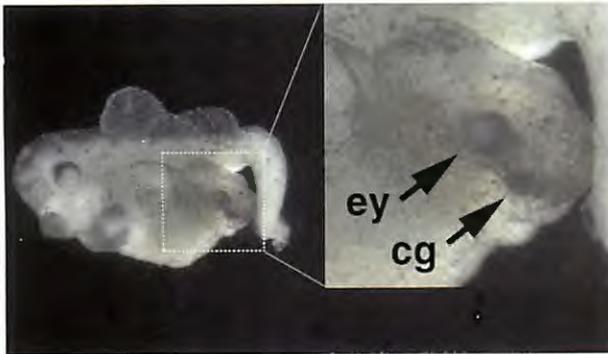


図1 *Msx-1* シグナルの遮断によって異所的に生じた頭部眼 (ey)、セメント腺 (cg) といった頭部に特徴的な構造ができています。

2. ショウジョウバエ Dpp シグナル

世代期間約 2 週間のショウジョウバエは、遺伝学的スクリーニングに適したモデル動物である。また、近年明らかにされた全ゲノム DNA 配列の解析結果は、単離した変異体の原因遺伝子を特定する上で非常に有用な情報となっている。我々は脊椎動物 BMP2/4 の相同分子である

Decapentaplegic (Dpp) のシグナル変異体と遺伝学的に相互作用を示す変異体を、網羅的にスクリーニングしてきた。現在まで 9 種類のサプレッサー変異体 (Suppressor of Constitutively Activated Dpp Signaling: Scad) を単離した。興味深いことに、我々の単離した Scad 変異の原因遺伝子の多くは核内タンパク (転写因子またはその共役因子) をコードしていることが明らかになった。これらの分子は BMP シグナルの下流、おそらくはターゲット遺伝子の転写レベルで働き、BMP シグナルに対する組織、細胞の応答特異性の違いに貢献しているものと考えられる。

3. ホヤの脊索形成機構

原始的な脊索動物である尾索動物ホヤでは *Brachyury* 遺伝子 (Tbox 転写調節因子) は脊索のみに発現し (図2)、脊索形成に必須である。この遺伝子の脊索特異的発現制御領域および下流のターゲット遺伝子群を解析することから、脊索形成の分子機構を明らかにすることを目指している。脊索は脊索動物の幼生または成体の正中背側で神経管の直下を頭尾軸に沿って走る器官で、個体発生学的にみて神経誘導を引き起こす器官として、また系統発生学的にみて脊索動物門に含まれる動物群 (脊椎動物+頭索動物+尾索動物) を特徴づける最も顕著な形質として、発生学上非常に重要な器官であるといえる。したがって、脊索細胞分化の分子機構は我々ヒトを含めた脊椎動物の起源と進化を解析する道にもつながると考えられる。



図2 ホヤ幼生の脊索で発現する *Brachyury* ターゲット遺伝子

4. 細胞増殖因子による線虫の体の大きさを決定する仕組み

TGF- β ファミリーに属するリガンドは線虫 *C. elegans* にも保存されている。我々は線虫における TGF- β シグナルの役割、おもに DBL-1 をリガンドとする *sma* 経路の分子機構を研究している。当研究室で発見した線虫 TGF- β ファミリーリガンド *dbl-1* は、BMP サブファミリーに属し、その遺伝子欠損により体が小さい *Sma* (small) の表現型 (0.75 mm) を示し、過剰発現により体が長い *Lon* (long) の表現型 (1.5 mm) を示す (図3)。DBL-1 は主に神経細胞で発現しており、我々は、神経細胞由来 DBL-1 による線虫の体長調節機構の解明を目指して研究を行っている。最近、我々は DBL-1 の受容体である SMA-6 の表皮細胞 (hypodermis) での発現が体長調節に重要であることを明らかにした。

また、マクロアレイ (線虫 cDNA8,000 種をスポットしたフィルター) を用いて、*dbl-1* (-) の小さい線虫と *dbl-1* (++) の長い線虫で発現強度が変化する遺伝子を網羅的に探索し、二重鎖 RNA 阻害実験 (dsRNAi) 法により機能解析を行った。この方法により *sma* シグナルの下流で発現抑制される遺伝子を同定し、同遺伝子が体の長い変異体 *lon-1* 遺伝子座にマップされ実際に LON-1 をコードしていることを明らかにした。したがって、*sma* 経路は *lon-1* 発現を負に制御することにより体長を調節していることが判明した。LON-1 は、植物からヒトにいたるまで保存された部分アミノ酸配列 (機能未知) をもつ膜貫通型タンパク質である。今後、LON-1 の機能解析が待たれる。



図3 DBL-1 変異の体長の短い *sma* と過剰発現による長い *lon* 個体

参考文献

1. Suzuki, A., Thies, R. S., Yamaji, N., Song, J. J., Wozney, J. M., Murakami, K. and Ueno, N. (1994) A truncated bone morphogenetic protein receptor affects dorsal-ventral patterning in the early *Xenopus* embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 10255-10259
2. Morita, K., Chow, K. and Ueno, N. (1999) Body length and male tail ray pattern formation of *Caenorhabditis elegans* are regulated by a member of TGF- β family. *Development* **126**, 1337-1347
3. Nishita, M., Hashimoto, M. K., Ogata, S., Laurent, M. N., Ueno, N., Shibuya, H. and Cho, K.W. (2000) Interaction between Wnt and TGF-beta signalling pathways during formation of Spemann's organizer. *Nature* **403**, 781-785
4. Takahashi, H., Hotta, K., Erves, A., Gregorio, A. D., Zeller, R. W., Levine, M. and Satoh, N. (1999) Brachyury-downstream notochord differentiation in the ascidian embryo. *Genes & Dev.* **13**, 1519-1523
5. Tomoyasu, Y., Ueno, N. and Nakamura, M. The decapentaplegic morphogen gradient regulates the notal wingless expression through induction of pannier and u-shaped in *Drosophila*. (2000) *Mech. Dev.* **96**, 37-49
6. Yamamoto, T. S., Takagi, C., Hyodo, A. C. and Ueno, N. Suppression of head formation by Xmsx-1 through the inhibition of intracellular nodal signaling. *Development* (in press)
7. Morita, K., Shimizu, M., Shibuya, H. and Ueno, N. A Daf-1-binding protein BRA-1 is a negative regulator of Daf-7 TGF- β signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (in press)

発生生物学研究部門

後任を現在検討中。

個別研究②

タンパク質の S-パルミトイル化が動物の発生を制御するメカニズムを解析している。S-パルミトイル化は G タンパク質などが受ける化学修飾のひとつであり、この修飾が情報伝達の制御に重要な役割をしている。カイコの胚発生の機構解析で、p260/270 という蛋白質が特定の細胞組織で多量に発現されることを明らかにした。この蛋白質は、パルミチン酸を転移する S-パルミトイル化酵素である。

マウスの胚で p260/270 のホモログが発現されることやこのタンパク質が脂肪酸合成酵素であることを明らかにした。脂肪酸合成酵素は、マウスの胚の脳や脊髄、及び神経節などで発現され、それらの神経系の神経細胞で多量に発現されていた。この時期の神経細胞の突起伸長には Growth Associated Protein 43 (GAP-43)が関与しているが、GAP-43 の S-パルミトイル化が突起伸長の制御をしていることがわかっている。脂肪酸合成酵素が直接 GAP-43 の S-パルミトイル化を行うことやこの酵素の阻害剤が神経突起伸長を抑制することから、この酵素が S-パルミトイル化を行うことで神経突起伸長を制御していると考えている。今後も脂肪酸合成酵素による S-パルミトイル化の発生の制御機構を解析する計画である。

参考文献

1. Ueno, K. and Suzuki, Y. (1997) p260/270 expressed in embryonic abdominal leg cells of *Bombyx mori* can transfer palmitate to peptides. *J. Biol. Chem.* **272**, 13519 - 13526
2. Ueno K. (2000) Involvement of fatty acid synthase in axonal development in mouse embryos. *Genes Cells* **5**, 859-869



図1 マウスの胚（受精後 11 日）の *in situ* hybridization
脂肪酸合成酵素の mRNA（紫色に染色されている）は前脳(fb)や後脳(hb)などの中枢神経系や cranial ganglia (gV, gVII/VIII, glX/X)などの末梢神経系で多量に発現されていた。

制御機構研究系

感覚情報処理研究部門

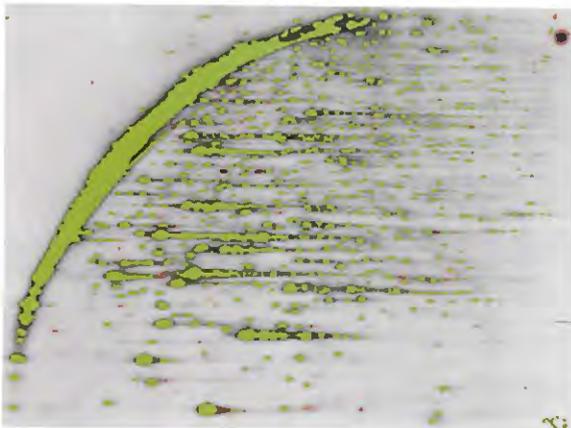
当研究部門では、脊椎動物の中樞神経系が、個体発生の過程で形成される仕組みや成体になった後に機能するメカニズムについて研究している。脳・神経系における神経回路網は動物における情報の受容、認識、統合、記憶ひいては情動、行動の基盤であり、その研究はライフサイエンスにおける重要な研究分野として位置付けられている。

1. 網膜における領域特異化の分子機構

脳・神経系では、領野、神経核と呼ばれる数多くの区分が存在し、それぞれ独自の機能を担っている。しかしながら、その形成の仕組みは未だ十分に解明されていない。我々は、脳の一部から発生する眼における領域特異化の問題を取り上げ、網膜において前後軸（鼻耳軸）並びに背腹軸方向の領域特異性獲得の分子機構を明らかにする研究を行っている。既に RLCS 法（図 1 A）によって、ニワトリ胚の網膜において領域特異的に発現する分子群を、網羅的に単離・同定する作業を完了した。前後軸方向で 33 分子、背腹軸方向で 20 分子を見い出しているが、この中には数多くの転写調節因子（CBF-1, -2 等）、膜分子、分泌因子、シグナル伝達因子、細胞骨格分子等が存在している（図 1 B）。現在、異所的な遺伝子発現、遺伝子変換マウスの作製等によって、これらの遺伝子の役割を追求している。この研究を通して、眼のできる仕組み、網膜における領域特異化の仕組みを解明する。

A

D-V



B



図 1. ニワトリ網膜で領域特異的に発現する遺伝子群

A: 網膜背側と腹側の RLCS パターンの比較の一例。背側(D)のパターン（黒）に腹側(V)のパターン（緑）を重ねて表示している。背側に特異的に存在する分子の cDNA スポットは、黒いスポットとして検出される。スポットから直接 cDNA クローニングを行う。

B: 単離された個々の遺伝子の発現部位。in situ hybridization によって個々の遺伝子の発現場所が判る。左からそれぞれ網膜の前側、後側、背側、腹側で特異的に発現している分子であることが判る。

2. 特異的神経結合形成の分子機構

神経系では、その発生過程において様々な領域で、ある部域の神経細胞から発した神経軸索が別の特定の領域の神経細胞に、二次元的相対位置関係を保存した形で正確に対応して結合する、いわゆるトポグラフィック投射路が形成される。ニワトリの網膜視蓋投射の系では、網膜の鼻側（前側）あるいは耳側（後側）の領域から発した視神経は、視中枢（視蓋）のそれぞれ後側、前側の領域に選択的に神経結合を形成する。同様に、背側から腹側に、腹側から背側に投射が起こる。視神経のトポグラフィックな投射には網膜の領域特異化が密接に関係している。網膜において上記の領域特異的な発現を示す転写調節因子等の発現部位を人工的に変えることによって、視神経の投射部位が変わることを明らかにしている。ニワトリとマウスを用いて、網膜において領域特異的な発現を示す分子群の役割を調べることから、視神経が正しい相手と神経結合を形成する仕組み、特に成長円錐の挙動をコントロールする分子機構を明らかにする研究を行っている（図 2 A）。

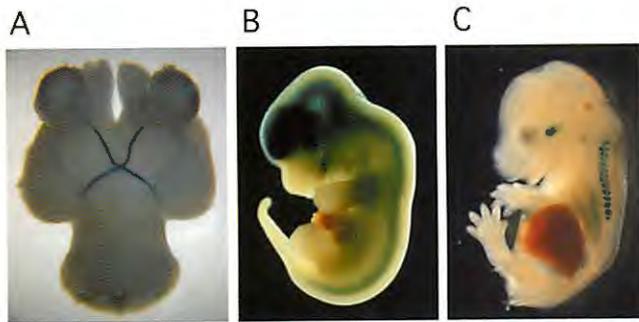


図2. 遺伝子変換マウスにおけるマーカー分子の発現

- A: 網膜神経節細胞に選択的に発現するプロモーターを用いてマーカー分子を視神経に発現したマウスの脳。視神経が交差する様子が明瞭に判る。
- B: PTP ζ 遺伝子をマーカー遺伝子と置き換えたマウスの胎仔。PTP ζ が脳神経系に特異的に発現していることが判る。
- C: Na $_x$ 遺伝子をマーカー遺伝子と置換したマウスの胎仔。Na $_x$ が脳の一部の領域、三叉神経節、脊髄後根神経節、肺に発現していることが判る。

3. プロテオグリカン型チロシンホスファターゼ PTP ζ の役割

中枢神経系における主要な細胞外基質分子はプロテオグリカンであり、いくつかの分化（栄養）因子は、プロテオグリカンのグリコサミノグリカン鎖に結合することによって初めて機能的なリガンドとなることが示されている。

我々はラット脳を用いて、受容体型チロシンホスファターゼ (PTP) の中にプロテオグリカンに属する分子が存在すること、またその内の一つが PTP ζ (RPTP β) であることを明らかにした。また、PTP ζ には3つのスプライシングアイソフォームが存在することを示した。更に、この PTP ζ のリガンド分子としてプレイオトロフィンとミッドカインを同定し、この両者の結合により神経細胞分化、細胞移動が誘導されることを見出した。また最近、PTP ζ は、C末で PSD95 ファミリーと結合していること、また GIT1 を基質とすることを見出し、シナプス機能の調節にも関与している可能性が出てきた。今後、GIT1 以外の細胞内基質分子の同定を進めると共に、PTP ζ 遺伝子ノックアウトマウスの解析によって本分子の情報伝達機構と脳形成、脳機能における役割を明らかにする (図2 B)。

4. Na $_x$ チャンネルの機能

これまで NaG (SCL11), Na $_v$ 2.1, Na $_v$ 2.3 等と呼ばれ

てきた Na $_x$ イオンチャンネルは、電位依存性 Na チャンネルファミリー (Na $_v$) と一次構造上、比較的近い構造を有するものの、その機能と役割は明らかになっていなかった。我々は、この遺伝子欠損マウスを作製し、その解析を通してこの新しいチャンネルの機能と生理的な役割を明らかにする研究を、形質転換生物実験施設 (渡辺英治助教授) と共同で展開している (図2 C)。これまでの研究で、このチャンネルは細胞外の Na $^+$ イオン濃度を感知して開く Na チャンネルであり、体液中の塩濃度恒常性の維持に働く可能性が明らかになった。

参考文献

1. Yuasa, J., Hirano, S., Yamagata, M. and Noda, M. (1996) Visual projection map specified by expression of transcription factors in the retina. *Nature* **382**, 632-635.
2. Suzuki, R., Shintani, T., Sakuta, H., Kato, A., Ohkawara, T., Osumi, N. and Noda, M. (2000) Identification of RALDH-3, a novel retinaldehyde dehydrogenase, expressed in ventral region of the retina. *Mech. Develop.*, **98**, 37-50.
3. Maeda, N., Nishiwaki, T., Shintani, T., Hamanaka, H. and Noda, M. (1996) 6B4 proteoglycan/phosphacan, an extracellular variant of receptor-like protein tyrosine phosphatase ζ /RPTP β , binds pleiotrophin/HB-GAM. *J. Biol. Chem.* **271**, 21446-21452.
4. Maeda, N. and Noda, M. (1998) Involvement of receptor-like protein tyrosine phosphatase ζ /RPTP β and its ligand pleiotrophin/HB-GAM in neuronal migration. *J. Cell Biol.*, **142**, 203-216.
5. Shintani, T., Watanabe, E., Maeda, N. and Noda, M. (1998) Neurons as well as astrocytes express proteoglycan-type protein tyrosine phosphatase ζ /RPTP β : analysis of mice in which the PTP ζ /RPTP β gene was replaced with the LacZ gene. *Neurosci. Lett.* **247**, 135-138.
6. Kawachi, H., Tamura, H., Watakabe, I., Shintani, T., Maeda, N. and Noda, M. (1999) Protein tyrosine phosphatase ζ /RPTP β interacts with PSD-95/SAP90 family. *Mol. Brain Res.* **72**, 47-54.
7. Kawachi, H., Fujikawa, A., Maeda, N. and Noda, M. (2001) Identification of GIT1/Cat-1 as a substrate molecule of protein tyrosine phosphatase ζ / β by the yeast substrate-trapping system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 6593-6598.
8. Watanabe, E., Fujikawa, A., Matsunaga, H., Yasoshima, Y., Sako, N., Yamamoto, T., Saegusa, C. & Noda, M. (2000) Na $_v$ 2/NaG channel is involved in control of salt intake behavior in the central nervous system. *J. Neurosci.*, **20**, 7743-7751.

計時機構研究部門

生物を取り巻く自然環境は常に変化している。例えば温度は季節の移行に伴う長期的な、あるいは昼夜における短期的な時間経過の中で変動している。当研究室では、植物が「いかに環境の変化を検知し適応しているのか」について、高等植物およびそのモデルであるラン藻を用い、その分子機構を遺伝子の発現調節の視点から研究している。

1. 膜脂質の脂肪酸不飽和結合と低温耐性の関連

植物は低温により種々の障害を受けるが、その第一段階は膜脂質の相転移にともなう細胞膜機能の損傷である。この相転移の起こる温度は、膜脂質を構成する脂肪酸の不飽和度に依存している。当研究室では、膜脂質の不飽和度と低温耐性能の直接的な関連を明らかにするため、ホスファチジルグリセロール (PG) に着目し、その不飽和結合の導入を支配する酵素、グリセロール-3-リン酸アシル基転移酵素 (GPAT) について解析を行った。低温感受性のカボチャと低温耐性のシロイヌナズナより GPAT の cDNA を単離し、それらを中間型の低温感受性を示すタバコに導入して形質転換植物を作出した。その結果、形質転換タバコはカボチャの cDNA の導入により PG の不飽和分子の割合が減少してより低温感受性になり、またシロイヌナズナの cDNA の導入では PG の不飽和分子の割合が増加してより低温耐性になっていた。これらのことから PG の不飽和分子の割合が高等植物の低温耐性能の決定因子の一つであると結論した。

また、ラン藻の膜脂質脂肪酸の $\Delta 6$ 位、 $\Delta 9$ 位、 $\Delta 12$ 位、 $\omega 3$ 位にそれぞれ不飽和結合を導入する不飽和化酵素の遺伝子を様々な組み合わせで欠損させ、膜脂質の不飽和結合数を人為的に改変した株を作製した。これらの欠損株の解析から膜脂質脂肪酸の不飽和度の高い方が強い低温耐性能を持つことが示された。さらに不飽和化酵素の発現が低温誘導性であることから、ラン藻は低温下では脂肪酸不飽和化酵素の発現を通して脂肪酸の不飽和度を増加させ、低温耐性能を獲得していることが示された。

2. 低温検知の分子機構

ラン藻をはじめ多くの生物が、低温下で膜脂質の脂肪酸を不飽和化し、膜の流動性を維持することで低温に適応し

ている。では、生物はいかに環境の温度の低下を検知し不飽和化酵素の発現を調節しているのだろうか。我々は以前に、パラジウム触媒を用いた水素添加法によりラン藻の細胞質膜の脂質を直接飽和化して流動性を低下させることによっても、不飽和化酵素の発現が誘導されることを見だし、膜の流動性の変化を低温シグナルとして検知する機構が存在することを明らかにしている。近年、我々は温度の低下による $\omega 3$ 不飽和化酵素遺伝子の発現制御の研究から、低温シグナルの検知および伝達に関わる因子として、ヒスチジinkinナーゼ Hik33 を同定した。Hik33 は、その一次構造から膜結合型のセンサーキナーゼであることが示唆された。これは生物から発見された最初の温度センサーの例である。さらに野生株と Hik33 の欠損株での、低温処理による全遺伝子の発現パターンを DNA マイクロアレイの手法を用いて解析したところ、Hik33 の欠損により低温による発現制御が失われる遺伝子群もあったが、Hik33 の欠損によっても発現制御が全く影響を受けない遺伝子群も存在していた。これらの結果は、Hik33 は確かに低温下でのいくつかの遺伝子の発現制御に関わっているが、ラン藻には Hik33 のほかにも低温センサーが存在していることを示

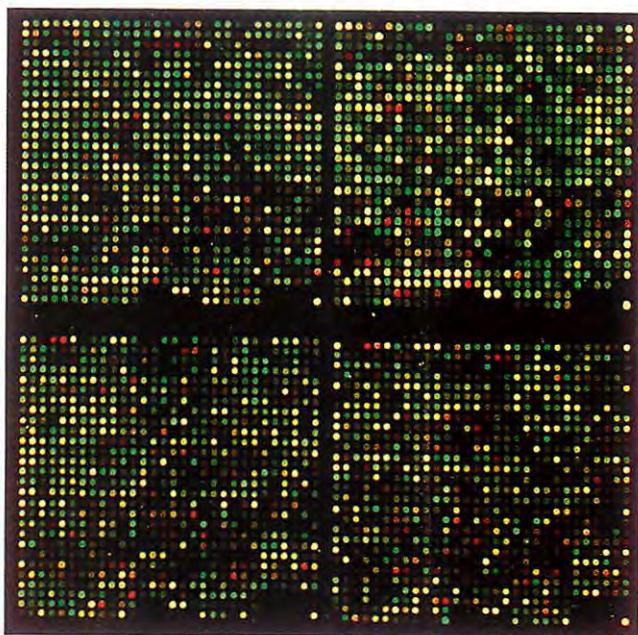


図1. ラン藻 DNA マイクロアレイによる発現解析

通常の培養条件とストレス条件下で培養した細胞の RNA からそれぞれ Cy3 と Cy5 でラベルした cDNA を合成し、アレイ上の各遺伝子に対応した DNA 断片とハイブリダイズさせた。通常の培養条件での発現レベルを赤で、ストレス下での発現レベルを緑で示す。両方の条件で共通して発現する遺伝子は黄色で表される。

唆する興味深い結果であった。今後は、Hik33 がどのような仕組みで温度の低下にともなう細胞膜の物性の変化を感知するのかを明らかにし、さらに第二の低温センサーの実体についても解明していくつもりである。

3. グリシンベタインによる植物の環境ストレス耐性能の強化

光合成の種々の部分反応の中で、光合成の光化学系Ⅱタンパク質複合体において水分子を酸化して酸素分子を発生する過程（酸素発生）は、高温、低温、高塩濃度、強光、酸化ストレスなど様々な環境ストレスに対して最も失活しやすい性質をもっている。当研究室では、グリシンベタイン（耐塩性の微生物や植物の葉緑体内に高濃度に蓄積する適合溶質）が酸素発生系の失活に対して極めて高い保護効果をもつことを明らかにした。次いでグリシンベタインを

合成するコリンオキシダーゼの遺伝子を、本来グリシンベタインを生合成しないシロイヌナズナやイネなどの高等植物に導入し、塩耐性や高温耐性の増強した形質転換植物を作製することに成功している。この形質転換植物は凍結ストレスに対する耐性能も、野生株に比べて著しく増大していることが明らかになった（図2）。これらの形質転換植物の環境耐性能獲得の分子機構の解析から、グリシンベタインは環境ストレスで損傷を受けた酸素発生系タンパク質の新規合成を促進し、その結果、光合成の活性を維持することで、ストレス耐性能を賦与していることが分かってきた。この知見は、今後の植物の環境耐性の研究の方向を示唆するきわめて重要な発見である。

参考文献

1. Wada, H., Gombos, Z. and Murata, N. (1990) Enhancement of chilling tolerance of a cyanobacterium by genetic manipulation of fatty acid desaturation. *Nature* **347**, 200-203.
2. Murata, N., Ishizaki-Nishizawa, O., Higashi, S., Hayashi, H., Tasaka, Y. and Nishida, I. (1992) Genetically engineered alteration in the chilling sensitivity of plants. *Nature* **356**, 710-713.
3. Suzuki, I., Los, D.A., Kanesaki, Y., Mikami, K. and Murata, N. (2000) The pathway for perception and transduction of low-temperature signals in *Synechocystis*. *EMBO J.* **19**, 1327-1334.
4. Sakamoto, A., Valverde, R., Alia, Chen, T.H.H. and Murata, N. (2000) Transformation of *Arabidopsis* with the *codA* gene for choline oxidase enhances freezing tolerance of plants. *Plant J.* **22**, 449-453.
5. Suzuki, I., Kanesaki, Y., Mikami, K., Kanehisa, M. and Murata, N. (2001) Cold-regulated genes under control of the cold sensor Hik33 in *Synechocystis*. *Mol. Microbiol.* **40**, 235-244.

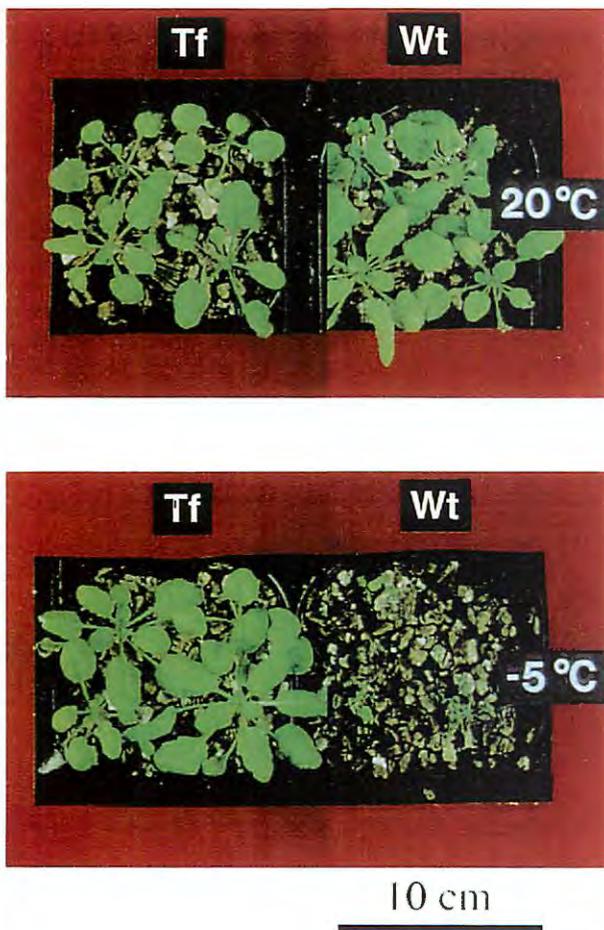


図2. コリンオキシダーゼ遺伝子の導入による凍結耐性能の増強
野生株 (Wt) と形質転換体 (Tf) のシロイヌナズナを 22°C で 33 日間生育した。それぞれの植物を 20°C あるいは -5°C で 2 時間処理した後、22 度に戻して 7 日間生育した。

情報制御研究部門

(客員研究部門)

植物は光の存在なくしては生活できない。太陽のエネルギーを利用し有機物を生産する光合成は広く知られているが、大地に根をはり動けない植物にとって、光は季節変化や昼夜の変化、生育環境の変化など、自分を取りまく環境の変化を知る手だてとしても重要である。環境情報としての光は、一般的に光合成のような高いエネルギーは必要ではなく、短時間の弱い光でも十分な場合が多い。種子植物では今までにフィトクロム、クリプトクロム、フォトトロピンの3系統の光受容体が明らかにされ、突然変異体を使用しているが、その作用機作はあまり分かっていない。当研究部門では、シロイヌナズナやシダ植物を主な実験材料として、環境情報としての光に対する植物の応答機構を分子レベルで解明することを目指している。当面の目標は葉緑体光定位運動の情報伝達機構を遺伝子レベルで解明することである。

1. 葉緑体光定位運動における情報伝達機構の解析

葉緑体光定位運動は、光合成を効率よく行うために藻類から種子植物までが共通して保有する重要な生理現象であり、わずかな例外を除き青色光で誘導される。しかし現在までのところ分子レベルでの解析はほとんど行われていない。最近我々はシロイヌナズナの青色光受容体がフォトトロピンとそのホモログであることを突然変異体の解析から明らかにした。現在は情報伝達過程に働いている遺伝子とその作用機作の解明を目指している。一方シダ配偶体では青色光、赤色光ともに葉緑体光定位運動を誘導すること、その二次情報は共通であると考えられること、葉緑体光定位運動は単一細胞内で反応が完結すること、情報伝達経路が比較的単純であると考えられること、光受容部位と反応部位が離れていること、などが判明しており、その特徴を生かして細胞レベルの解析を行っている。

2. 葉緑体光定位に働く運動系タンパク質の同定

光定位する細胞小器官は葉緑体と核に限られている。核の光定位運動はわれわれが発見した現象であるが、その移動速度は葉緑体に比べて非常に遅い。最近われわれは、シダの原糸体細胞の一部をマイクロピペットで短時間さわる

だけで、光とは無関係に葉緑体がある場から逃げる現象を発見したが、この場合には刺激に反応して逃避するのは葉緑体に限られる。しかし葉緑体がどのような機構で光照射や刺激に反応して移動するかは全く分かっておらず、その解明にはまず葉緑体運動に関与しているアクトミオシン系の解析が鍵であろうと考えている。そこで、葉緑体運動に関与すると考えられるミオシン遺伝子を単離するとともに、その性質の解析を試みる。

参考文献

1. Wada, M., F. Grolig and W. Haupt (1993) Light-oriented chloroplast positioning. Contribution to progress in photobiology. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **17**: 3-25.
2. Kagawa, T. et al (2001) Arabidopsis NPL1: A phototropin homolog controlling the chloroplast high-light avoidance response. *Science* **291**: 2138-2141.
3. Sakai, T. et al (2001) Arabidopsis Nph1 and npl1: Blue-light receptors that mediate both phototropism and chloroplast relocation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* in press



シロイヌナズナの葉に葉緑体光定位運動によって書かせた文字ロゼット葉の文字の部分だけに強光を当てると、その部分の葉緑体は光定位運動の強光反応によって光を避けるように光の照射方向と平行な細胞壁側に集まる。このためこの文字の部分は光が透過し易くなり、文字が浮き出す。この反応に働く光受容体はフォトトロピンのホモログであるNPL1であることが分かった。

(*Science* 291: 2138-2141, 2001)

行動制御研究部門

(客員研究部門)

脳の構成素子である神経細胞は長く軸索を伸ばして別の神経細胞とシナプス結合を作ることにより神経回路を形成する。脳神経系では膨大な数の神経回路が正確に秩序だったネットワークを構築し、これが様々な脳機能の発現を可能にしている。複雑な神経回路がどのように形成されるのかという問題は発生生物学的観点からも興味深く、完成した脳の機能解明にとっても重要な示唆を与えるものである。当研究部門では神経回路形成の仕組みの解明を目指し、軸索誘導機構と神経細胞の移動機構に焦点を当てて研究を進めている。

1. 軸索の誘導機構

発生期の神経細胞の軸索の先端には、成長円錐と呼ばれる特殊化した構造が認められる。成長円錐は環境に存在する様々なキューに反応して自らの移動方向を決定し、正しい経路を選択して軸索を標的領域まで導く。成長円錐を誘導するキューは成長円錐の反応性により誘引性と反発性に、また、作動する距離により短距離作動性および長距離作動性の2種類に分けられる。その中で長距離作動性キューは、分泌性の誘引分子あるいは反発分子を介し、発生源から遠く離れた広範囲の領域で作用し、軸索を誘引あるいは反発するものである。当部門では、拡散性の誘引・反発分子が神経回路形成に果たす役割について研究を行っている。これまでに我々は神経管の腹側正中線のフロアプレートを始めとする正中線に存在する構造が誘引・反発分子を分泌し、神経回路形成に重要であることを明らかにしている。

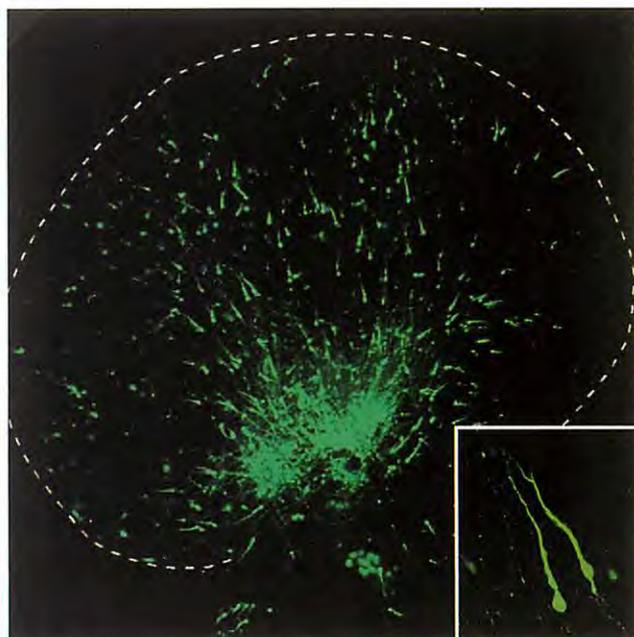
2. 神経細胞の移動機構

神経細胞はしばしば生まれた場所から最終的な位置まで移動することが知られている。脊椎動物では神経細胞の移動は放射軸に沿う移動と接線方向に沿う移動の2種類に分けられる。当部門では大脳皮質細胞の脳室帯から脳表面への放射軸に沿った移動、および、前小脳核神経細胞の後脳最背側部からフロアプレートへの接線軸に沿った移動をモデル系として選び、2種類の神経細胞の移動機構の解明を目指している。このために、多孔質膜上で脳切片あるいは脳展開標本を培養して細胞移動を *in vitro* で再現できる系

を確立し、さらには、Green Fluorescent Protein (GFP)を導入して神経細胞細胞移動をリアルタイムで可視化する技術を確認しようとしている。

参考文献

1. Shirasaki, R., Tamada, A., Katsumata, R. and Murakami, F. (1995) Guidance of cerebellofugal axons in the rat embryo: Directed growth toward the floor plate and subsequent elongation along the longitudinal axis. *Neuron*, **14**, 961-972
2. Tamada, A., Shirasaki, R., and Murakami, F. (1995) Floor plate chemoattracts crossed axons and chemorepels uncrossed axons in the vertebrate brain. *Neuron*, **14**, 1083-1093
3. Shirasaki, R., Katsumata, R. and Murakami, F. (1998) Change in chemoattractant responsiveness of developing axons at intermediate target. *Science*, **279**, 105-107
4. Nakamura, S., Ito, Y., Shirasaki, R. and Murakami, F. (2000) Local directional cues control growth polarity of dopaminergic axons along the rostrocaudal axis. *J. Neurosci.* **20**, 4112-4119
5. Tashiro, Y., Miyahara, M., Shirasaki, R., Okabe, M., Heizmann CW., and Murakami F. (2001) Local non-permissive and oriented permissive cues guide vestibular axons to the cerebellum. *Development* **128**, 973-981



大脳皮質スライス中を移動する神経細胞

脳室帯に GFP cDNA を電ポレーション法により導入後、スライスを作成して培養した。点線はスライスの外縁部を示す。GFP 標識細胞が脳室帯(下)から表層(上)に向かって放射状に移動していた。(挿入図) 移動中の細胞の拡大図。

形質統御実験施設

遺伝子発現統御第一研究部門

ゲノムの構造は必ずしも一定ではなく、ダイナミックにその構造を変えて遺伝子の発現を制御している。当研究室では主に高等植物のトランスポゾン (Transposon) など種々の可動遺伝因子 (Mobile Genetic Elements) の関与する DNA 再編成における組換え機構とそれに伴う種々の遺伝子発現や生体機能の制御機構の解析を行い、ゲノムのダイナミズムとその遺伝子発現への影響を理解したいと考えている。

目下のところは、主に奈良時代に中国より渡来し、江戸時代に我国独自の園芸植物として発展し、花の色や模様および形態に関する多種多様な変異体が分離され、さらに大正から昭和初期にかけて当時の世界的水準を凌駕する古典遺伝学的研究が日本人研究者により行われたアサガオや、その近縁種であるマルバアサガオなどを主な研究材料として、高頻度で体細胞変異を起こして花や葉に絞り模様を形成させる易変性変異 (mutable alleles) の解析を行っている。花や葉の絞り模様の激しさや花の色模様形成は、ゲノム上の塩基配列が変わる突然変異 (mutation) の様なジェネティック (genetic) な変化ばかりでなく、DNA のメチル化やクロマチン構造の変化などエピジェネティック (epigenetic) な遺伝子発現の制御による場合もあるので、ゲノムダイナミズムと生体機能の関連をジェネティックとエピジェネティックの両面から明らかにしようとしている。

1. アサガオの易変性変異

我々は平賀源内の「物類品隲」(1763)にも記載された「時雨絞(雀斑; flecked)」や19世紀初頭の文化文政期に出現した「吹掛絞(speckled)」など花色に関する幾つかの易変性変異に着目して変異の同定を行った。その結果、江戸時代に花卉園芸化されて多種多様な変異が分離されたアサガオの自然突然変異の大部分は、我々がアサガオから最初に単離した *En/Spm* 系の *Tpn1* と名付けたトランスポゾンとその類縁因子が挿入した変異であることが明らかに

なってきた。*Tpn1* はトランスポゾンがコードしている転移に必要な転移酵素遺伝子が欠損している非自律性因子で、同じ細胞内に共存する自律因子が作り出す転移酵素が作用して初めて転移脱離できる。多くの自然突然変異も *Tpn1* 類縁の非自律性トランスポゾンの挿入による変異であり、さらに易変性の変異形質を示さずに安定な変異であると考えられている自然突然変異の中にも、エピジェネティックな遺伝子発現の抑制などによって挿入された *Tpn1* 類縁の非自律性トランスポゾンが転移脱離できなくなって一見安定な変異形質を示すものや、挿入トランスポゾンの脱離や DNA 再編成に付随する突然変異など種々の安定化機構が関与したと思われるものも見出せた。

2. アサガオの易変性「紫」変異の同定

従来から花の色の青色化にアントシアニン色素が蓄積する花卉液胞の pH が重要であると考えられてはいたが、その分子機構は全く不明であった。我々は紫地に青色の絞り花を咲かせるアサガオの易変性「紫 (purple)」変異も *Tpn1* 類縁のトランスポゾンによる挿入変異ではないかと想定して、先ずゲノム上に 500~1000 コピー位ある *Tpn1* 類縁因子の中から易変性「紫」変異に関わるトランスポゾンを同定する手法を開発し、易変性「紫」変異の同定に成功した(図1)。その結果、「紫」遺伝子は液胞の膜タンパクで液胞型 Na^+/H^+ 交換輸送体をコードする遺伝子であって、易変性「紫」変異は非自律性の *Tpn1* 類縁トランスポゾンが挿入した変異であることが明らかとなった。この「紫」遺伝子がコードする液胞型 Na^+/H^+ 交換輸送体が、アサガオの開花時に発現して花卉表層のアントシアニンが蓄積している液胞の pH を上昇させて、花色を青くしていることを世界で最初に明らかにできた。なお、紫花のアサガオは17世紀末の元禄時代頃には出現していなかった。

3. マルバアサガオの易変性変異

メキシコ原産で江戸時代に伝来したマルバアサガオにも「条斑絞 (flaked)」と呼ばれる絞り花を咲かせる易変性

変異が知られている。この易変性変異は、*Ac/Ds* 系の *Tip100* と名付けたトランスポゾンの色素合成系遺伝子への挿入による自然突然変異であることを明らかにできた。さらに、マルバアサガオの花色に関わる安定な自然突然変異の中にも *Tip100* とは異なる *Ac/Ds* 系のトランスポゾンの挿入変異と思われる系統もあることが明らかになってきた。

これらの結果は、アサガオやマルバアサガオの園芸化や育種の過程に自然突然変異原としてのトランスポゾンが重要な役割を果たしてきたことを示唆するものと思われる。

参考文献

1. Inagaki, Y., Hisatomi, Y., Suzuki, T., Kasahara, K. and Iida, S. (1994) *Isolation of a Suppressor-mutator/Enhancer-like*

transposable element, *Tpn1*, from Japanese morning glory bearing variegated flowers. *Plant Cell* **6**: 375-383.

2. Izawa, T., Ohnishi, T., Nakao, T., Ishida, N., Enoki, H., Hashimoto, H., Itoh, K., Terada, R., Wu, C., Miyazaki, C., Endo, T., Iida, S. and Shimamoto, K. (1997) Transposon tagging in rice. *Plant Mol. Biol.* **35**: 219-229.

3. Habu, Y., Hisatomi, Y. and Iida, S. (1998) Molecular characterization of the mutable *flaked* allele for flower variegation in the common morning glory. *Plant J.* **16**: 371-376.

4. Iida, S., Hoshino, A., Johzuka-Hisatomi, Y. and Inagaki, Y. (1999) Floricultural traits and transposable elements in the Japanese and common morning glories. *Annals New York Acad. Sci.* **870**: 265-274.

5. Fukada-Tanaka, S., Inagaki, Y., Yamaguchi, T., Saito, N. and Iida, S. (2000) Colour-enhancing protein in blue petals. *Nature* **407**: 581.

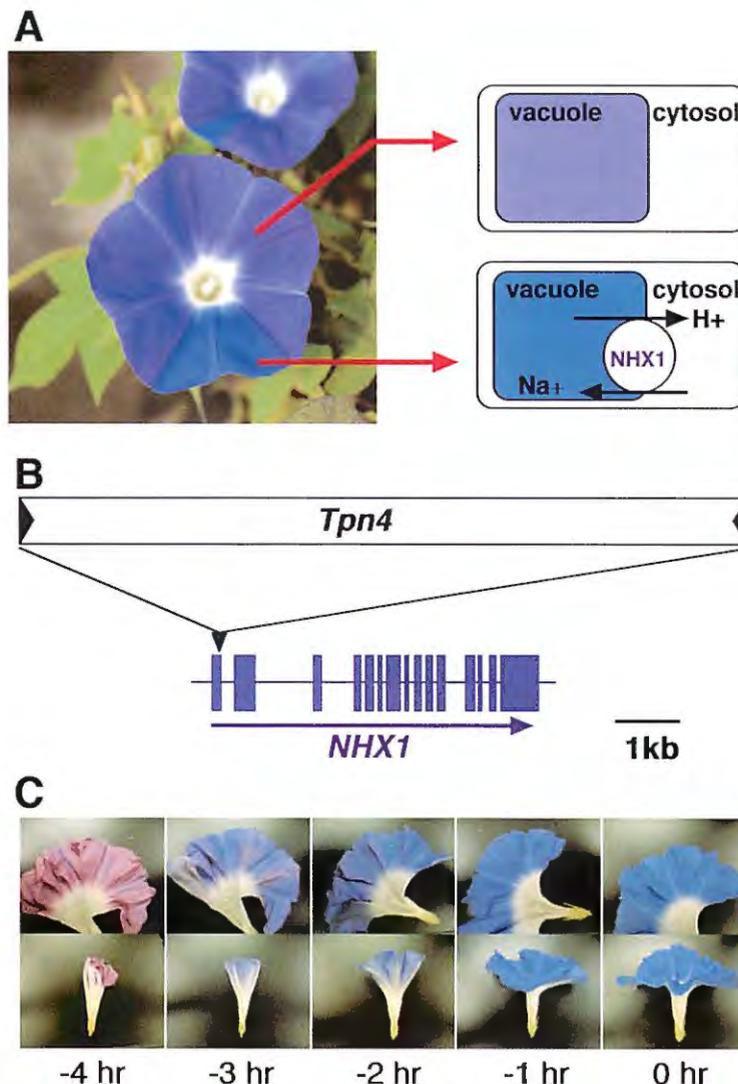


図1. アサガオの花色と花弁液胞のpH. (A) 易変性「紫」変異による花の絞り模様と花弁液胞のpH. (B) 易変性「紫」変異の構造. (C) アサガオの開花と花弁の青色化. 開花前の蕾の色(下)と蕾を開いた時の花弁の色(上).

遺伝子発現統御第二研究部門

1. ゲノムダイナミクス

ゲノムは非常に安定に振る舞う反面、融通無碍（ゆうずうむげ）に変化する面を併せ持つ。当研究室ではダイナミックに変化するゲノム構造に焦点をあて、そのメカニズムと意味を追っている。特に、生存に必要なゲノム代謝にあたる「複製・組み換え・修復」と「ゲノムの構造変換」との関係性を明らかにすることを目指している。

2. 複製と転写の衝突による組み換えの活性化

複製の阻害によって、組み換えが活性化される現象を大腸菌で見出した。例えば、複製が特異的な複製フォーク阻害点でその進行が阻止されると、その近傍の組み換えが活性化される。複製の進行阻害は逆方向の転写との衝突によっても起こり、同様の活性化が起こる。この活性化される組み換えの意味は、組み換えによってできた新しい複製フォークがその障害を乗り越えていくことにあると考えている。確かにバクテリアゲノム上にある遺伝子の方向は、複製の方向と一致する傾向がある（図1）。おそらく、転写と複製の衝突によって引き起こされる組み換えの負担を、少なくしようとする選択が働いたためと思われる。我々はこの組み換え機構が、真核生物の繰り返し遺伝子のコピー数の変動に働いているらしいことを最近明らかにしてきた。

3. リボゾーム RNA 遺伝子のコピー数の増減

リボゾーム RNA 遺伝子はリピート遺伝子の代表例である。一般に100ヶ以上のリボゾーム RNA 遺伝子がゲノムの1または数カ所に集中しているが、そのコピー数はあたかも呼吸をするように増えたり減ったりしている。我々はこれまで不明であったこの増減のメカニズムを明らかにしつつあり、その模式図を図2に示した。これからも明らかかなように、その増減はまずリピート内で起こる複製の進行阻害によって開始され、その後起こる組み換えの相手をリピート構造故に取り違えることから起こることを明らかにしつつある。というのは、複製の特異的阻害部位（RFB）での阻害に必須なタンパク質（Fob1）が欠損すると、リボゾーム RNA 遺伝子のコピー数増減が全く起こら

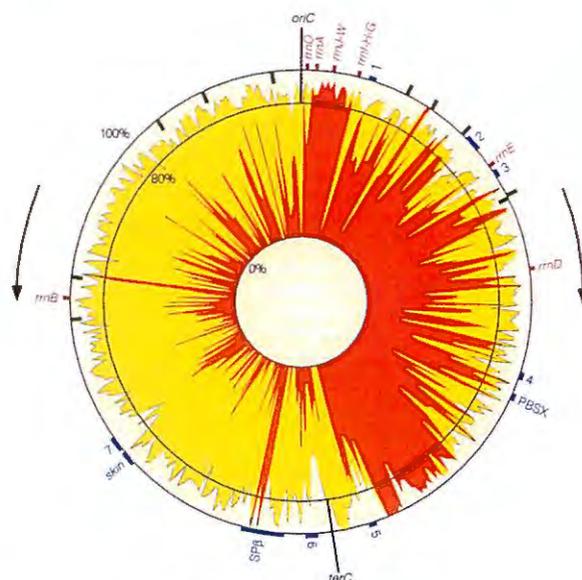


図1 ゲノム上の遺伝子方向と複製方向の一致
枯草菌の環状ゲノムを円で表した。oriC, terCは複製開始点と複製集結点を、矢印は複製の方向を示す。黄色は全遺伝子の密度を表し、赤色は時計回りの遺伝子密度を表した。（Kunst ら、Nature (1997) 390, 249 より引用）

無いからである。

このような知見は、ヒトゲノムの50%にも及ぶ繰り返し配列の起源や増幅過程、ガンや遺伝病の病因に直結する遺伝子（配列）の増幅等のメカニズム解明にも寄与しよう。また、農薬に耐性になった昆虫にもある種の遺伝子増幅が起こっており、明らかに環境変化に適応する生物の能力の一つであろう。このような切り口からゲノムの安定性と不安定性を明らかにするのが当研究室の目標である。

参考文献

1. Kamada, K., Horiuchi, T., Ohsumi, K., Shimamoto, N. and Morikawa, K. (1996) Structure of a replication terminator protein complexed with DNA. *Nature* **383**, 598-602.
2. Kobayashi, T., Heck, J. D., Nomura, M., and Horiuchi, T. (1998) Expansion and contraction of ribosomal DNA repeats in *Saccharomyces cerevisiae*: requirement of replication fork blocking (Fob1) protein and the role of RNA polymerase I. *Genes & Dev.* **12**, 3821-3830.
3. Mori, H., Isono, K., Horiuchi, T., and Miki, T. (2000) Functional genomics of *Escherichia coli* in Japan. *Res. Microbiol.* **151**, 121-128.
4. Kobayashi, T., Nomura, M., and Horiuchi, T. (2001) Identification of DNA cis-elements essential for expansion of ribosomal DNA repeats in *Saccharomyces cerevisiae*.

5. 小林武彦, 竹内 靖, 定塚勝樹, 堀内 嵩 (2001)
 「DNA複製フォークの進行阻害と遺伝子増幅」蛋白質
 核酸 酵素 増刊号「DNA修復ネットワークとその破綻
 の分子病態」46, 1004-1012

リボゾームRNA遺伝子の増幅モデル

真核生物のリボゾームRNA遺伝子 (rDNA) → は典型的なリピート構造を採る

そのリピート数の増加と減少の機構はこれまで不明であった

各rDNAには複製フォークを阻害する部位 → があり、その阻害には Fob1 タンパク質
 が必須なこと、さらに Fob1 は rDNA コピー数の増減にも必須であることを見出した

2 コピーに減少したrDNAから、正常なコピー数 (約150コピー) にまで回復
 する酵母の系の模式図を下に示す

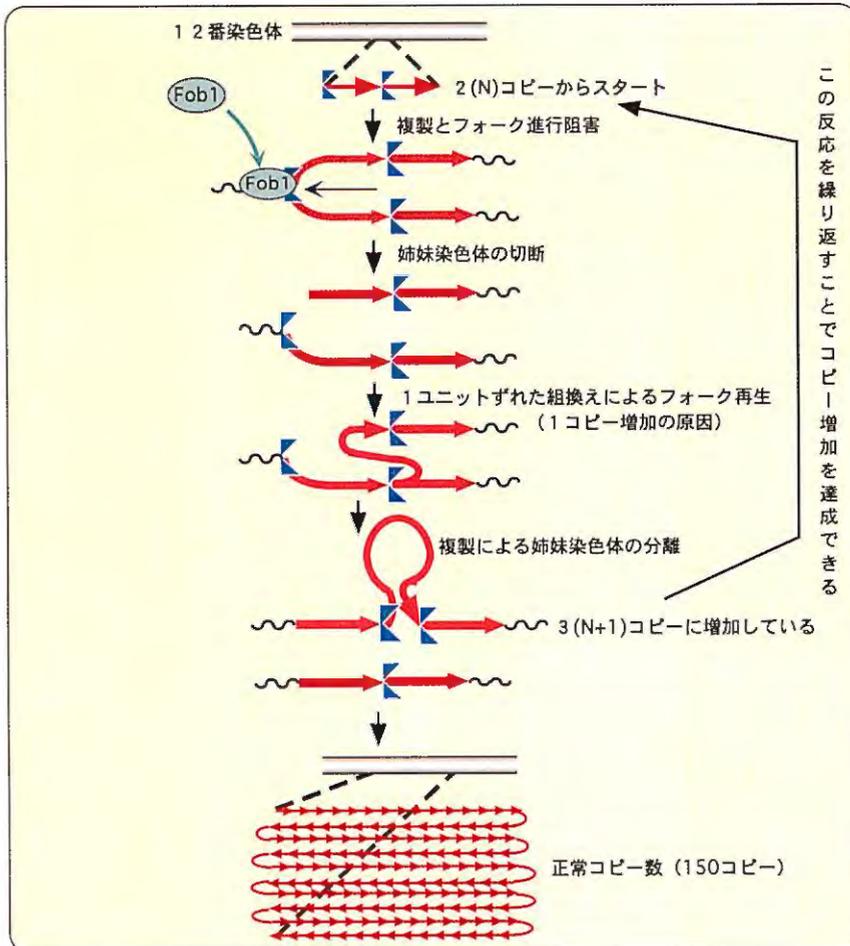


図2 出芽酵母のリボゾームRNA遺伝子 (rDNA) コピー数増幅モデル

2コピーのrDNAが150コピーに増幅する機構を表した (理解を容易にするために一部簡略化)。

種分化機構第一研究部門

本研究室では、「神経系の記憶と脳の進化」をテーマに以下の研究を行っている。

1. 大脳皮質領野の決定機構の解明

大脳皮質は、ヒトを含めた霊長類でもっとも顕著に進化しており、その高次脳機能に重要な役割を果たしている。前世紀の初頭、ブロードマンは、大脳皮質をヒトにおいて52の領野に分けた。これが有名なブロードマンの領野である。彼の考えが大筋に於いて受け入れられるには、半世紀余りを要したが、現在では、機能的MRI法等のイメージング手法を駆使した大脳皮質の各領域の機能的極在が詳しく調べられており、大脳皮質領野という概念は、ヒトを含めた霊長類の高次機能を理解する時、最も重要な概念の一つとなっている。

1. 大脳皮質の領野特異性

大脳皮質領野が発生的にどのようにして決定されるのかということについては、従来より2つの異なる考え方がある。一つは、将来大脳皮質を将来構成する細胞が脳室の分裂層にある時にすでにその運命が決定されているという考えと、今一つは、視床からの入力によって視覚野、聴覚野等への領域特異性が決定されるという考え方である。この10年余りの間に、げっ歯類を材料に用いた研究に於いては、レトロウイルスベクターを用いた実験や移植実験から得られていた後者を示唆する考え方から、大脳皮質の領域（この場合領野よりは広い）に特異的に発現する遺伝子が幾つか調べられ、それが視床の入力とは独立にその発現が制御されていることが示されるという考え方の大きな転換があった。しかし、大脳皮質領野の決定がどの程度まで遺伝的にプログラムされており、どの程度まで環境入力によって可変的かは、未だ結論を見ていない。

2. 大脳皮質進化

大脳皮質は、哺乳類、殊にヒトで最も顕著に発達している。例えば、神経細胞を作る分裂組織や海馬等では、体重比で補正して、原始的哺乳類である食虫類とヒトでは4~5倍程度の差しか無いにも拘わらず、大脳皮質では200倍もの差がある。このことは、哺乳類の脳機能の進化に於いて、大脳皮質の進化が極めて重要であることを示している。ネズミと霊長類の比較解剖学的な対象は、大脳皮質以外の脳構造については、95%近くの対応がついている

が、大脳皮質については、逆に殆ど対応がついていない状況である。最近のヒト遺伝子のドラフト配列の発表によっても、ヒトとマウスでは、遺伝子数は殆ど変化していないとされている。にも拘わらず、どのようにしてこうした大脳皮質領野の急速な拡大がもたらされたのか、非常に興味深い。

3. 霊長類大脳皮質領野に特異的に発現する遺伝子の解析

私達は、上述した大脳皮質領野特異性の発生と進化の未解決の問題を分子細胞レベルから解明する為には、大脳皮質の発達した霊長類の大脳皮質領野に特異的に発現する遺伝子を分離し解析することが極めて有効と考え、研究を開始した。

先ず、マクロアレイ法により、1088遺伝子中、ヒトの3領野（前頭葉、運動野、後頭葉）に於いて、どの程度の遺伝子発現の差異が見られるのか検討した（那波新潟大脳研教授との共同研究）。その結果、個体差を平均化した上で領野間の差を比較すると、最大3~4倍の差異を示すものが1つ、2~3倍のものが1つある以外は、全て2倍以内の差異しかなかった。従って、大脳皮質の遺伝子発現は、意外な程領野間での差がないことが分かった。

しかし、この結果は、領野間での発現パターンが異なるものが存在しないということの意味するものではない。数は少なくとも領野間で顕著な発現の差を示す遺伝子が存在する可能性はある。そこで、Differential Display法を用いて、霊長類（マカカ属）の大脳皮質の代表的領野間（前頭葉、運動野、側頭葉、視覚野等）で発現に顕著な差が見られる遺伝子を探索した。その結果、領野間で最大10倍以上の差のある3個の遺伝子を見出した。そのうちの1つは、視覚野に特異的に発現する遺伝子 *occl1* (occipital 1) であり、他の一つは、運動野特異的に発現する遺伝子 (*gdf7*) である（今一つについては、投稿準備中）。

例えば、*occl1* は、一次視覚野に顕著に発現がみられ、2次視覚野では、急激にその発現が低下し、更に前部に移行するに従って、その発現量は急速に低下する（図1）。これは、前述したブロードマンの領野に厳密に対応する発現パターンを示すおそらく最初の例である。従って、*occl1* は、大脳皮質の視覚野がどのように発生と進化的制御を受けているのかを明らかにする上で、極めて有効なマーカーとなり得ると考え解析を進める予定である。

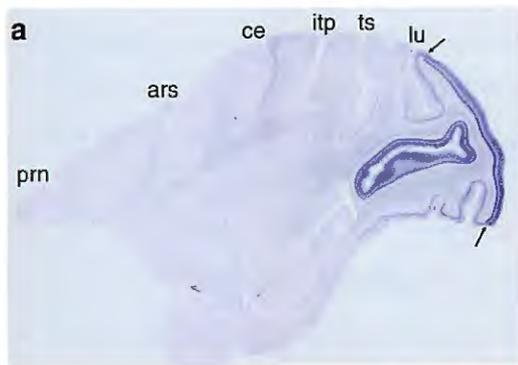


図1, occ1 の視覚野特異的発現パターン

occ1 の in situ hybridization pattern. prn: principle sulcus, ars: superior ramus of arcuate sulcus, ce: central sulcus, itp: intraparietal sulcus, ts: superior temporal sulcus, lu: lunate sulcus. 矢印は、第一次視覚野と第二次視覚野の境界を表す。(参考文献2, Fig. 5a より引用)

更に、興味深いことに、この遺伝子は、片眼にテトロドトキシン (TTX) を注入して、網膜の電気的活動を遮蔽すると、視覚野の眼優位性カラムのうち、TTX を注入した眼より入力を受けるカラムに於いてのみ、顕著な低下を見せる (図2)。

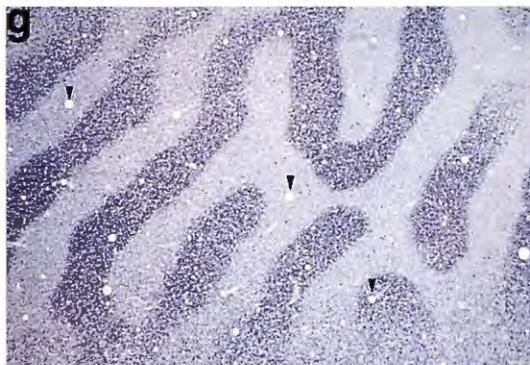


図2 視覚野における occ1 の電気活動依存的発現

片眼に TTX を注入した個体の数日後の一次視覚野における occ1 の発現パターン。眼優位性カラム状に発現している。矢印は目印となる血管の位置を表示 (参考文献2, Fig. 10g より引用)。

私達は、occ1 や gdf7 等の大脳皮質の領域特異的な顕著な発現パターンを示す遺伝子は、約3万遺伝子の内でも、おそらく30個以上は無いと推測しているが、現在、RLCS法により20個程の遺伝子を分離しており、このような遺伝子の網羅的解析から、哺乳類の大脳皮質の発生と進化の様式を明らかにしたいと考えている。

2. 学習行動下での遺伝子発現

大脳皮質の機能を解析するには、電気生理的方法やイメージング等種々の方法が考案されているが、各々に時間

分解能、空間分解能の長所と短所がある。当研究室では、c-Fos 等の遺伝子発現を指標に、特に細胞レベルでの脳神経回路の結合様式の変化を研究している。用いている学習システムは2つである。一つは、京都大学文学部の櫻井芳雄教授との共同研究として行っている視聴覚弁別学習課題である。高音と低音、左右の光源の何れか一つを学習の刺激条件として、他を対照刺激としてランダムに呈示し、餌報酬により訓練したラットに於いて、例えば音刺激条件下での c-Fos の聴覚野と視覚野に於ける発現量を比較したところ、聴覚野で有意に c-Fos 発現の増大が見られた。更に、現在、c-Fos 陽性細胞の細胞種を検討している。この方法により、電気生理学方法や従来のイメージング法では難しい細胞レベルでの神経回路網の変化を知ることが可能になると考えている。今一つは、当研究室で開発した、ホイール走行システムである。これは、ホイール上の足場の形を変化させて回転したときマウスがその形に応じて走行できるようになるのに必要な脳内に於ける神経回路を調べるものであり、手続き記憶の脳内経路を細胞レベルで明らかにすることを目指している。

参考文献

1. Watakabe A., Sugai T., Nakaya N., Wakabayashi K., Takahashi H., Yamamori T. and Nawa H. (2001) Similarity and Variation in Gene Expression Among Human Cerebral Cortical Subregions Revealed By DNA Macroarrays: Technical Consideration of RNA Expression Profiling from Postmortem Samples. *Mol. Brain Res.*, **88**, 74-82.
2. Tochitani, S., Liang, F., Watakabe, A., Hashikawa, T. and Yamamori, T. (2001) occ1 is preferentially expressed in the primary visual cortex in an activity-dependent manner: a pattern of gene expression related to the cytoarchitectonic area in adult macaque neocortex. *Eur. J. Neurosci.* **13**, 297-307.
3. Watakabe, A., Fujita, H., Hayashi, M. and Yamamori T. (2001) GDF7, a BMP/TGF beta family member, is enriched in the primary motor area of monkey neocortex. *J. Neurochem.*, **76**, 1455-1464.
4. Onishi, A., Koike, S., Ida, M., Imai, H., Shichida, Y., Takenaka, O., Hanazawa, A., Komatsu, H., Mikamai, A. Goto, S., Suryobroto, B., Kitahara, K. and Yamamori, T. (1999) Dichromatism in macaque monkeys. *Nature* **402**, 139-140.
5. 山森哲雄, 記憶と蛋白合成研究の最近の進歩: 小脳 LTD 初期過程への蛋白合成の関与, 蛋白質核酸酵素 (印刷予定)

種分化機構第二研究部門

花の咲く植物と花の咲かないシダやコケのような植物がある。いったい、このように異なった生物は、なにがどうかわることによって進化したのだろうか。

現存する全ての生物は約 40 億年前に生じた 1 つの共通祖先から進化した。従って、現生生物に見られる多様性は、40 億年間に蓄積した突然変異によって引き起こされたものである。そして、生物の進化過程の痕跡は、現生生物のゲノム上に記されている。異なった生物間で、ゲノムの配列情報、および、ゲノム情報によってうみ出される遺伝子の働きを比較解析することにより、どのように進化がおきてきたかを解明することができる。

我々は、まず、(1) 生物の正しい類縁、系統関係を遺伝子配列から推定し、(2) 得られた系統樹からどのような傾向で形態形質が進化したかを解明し、さらに(3) 生物の形態の進化がどのようなゲノム上の変化によって引き起こされたのかを明らかにしようとしている。

1. 花の進化を探る

花は植物の生殖器官である。花はがく片、花弁、雄しべ、雌しべの 4 つの花器官からできており、雄しべと雌しべの中で減数分裂により生殖細胞が形成される。一方、より原始的なシダ類では、生殖細胞は孢子嚢と呼ばれる 1 重の袋に覆われ、葉の裏にむきだしについており、より単純な形をしている。では、どのような変化がおこって、シダ類のような単純な生殖器官から花が進化したのだろうか。

花の形態形成に関係する遺伝子が花の咲く植物で解析され、MADS-box 遺伝子群と呼ばれる転写調節因子が花器官形成に深く関与していることが明らかになってきた。では、花の咲かないシダ類にはこの遺伝子群は存在しているのでしょうか、それともこの遺伝子の誕生が花の進化に関わったのでしょうか。我々は、シダ類の中で世代時間が短く新しいモデル植物として着目されているリチャードミズワラビから MADS-box 遺伝子を単離することに成功した。その結果、リチャードミズワラビも MADS-box 遺伝子を持っていることがわかった。しかし、花の咲く植物では、10 以上もの MADS-box 遺伝子のグループがあるのに、リチャードミズワラビには 3 つ程度の MADS-box 遺伝子グループしか存在していないらしいことがわかった。さらに、花の咲く植物では、それぞれの MADS-box 遺伝子は特定の器官でのみ発現し、特定の器官形成に関わっていることが多いのに対し、シダ類の MADS-box 遺伝子の発現は、特定の器官ではなく、生殖器官、栄養器官の両方で広範に発現しており、MADS-box 遺伝子の機能が未分化であるらしいこともわかった。このことから、シダ類のような原始的植物で、生殖、栄養両器官の形態形成にかかわっていた MADS-box 遺伝子の (1) 数が増え、(2) 増えて余った遺伝子がそれまで発現していなかった特定の場所で発現するようになり、花器官を進化させた、というシナリオが描けた。現在、コケや緑藻類など、より原始的な植物における MADS-box 遺伝子の機能解析から、花器官形成遺伝子の進化の全貌を明らかにしつつある。



図1 花器官形成遺伝子系の進化と植物の生殖器官の進化の関係

これまでになかった花器官形成遺伝子系の遺伝子の進化を維管束植物の系統樹上に配置した

2. 植物の分裂組織形成、維持、器官形成メカニズムと進化

屋久島の屋久杉は何千年も生き続けている。これは、植物の体が茎頂の分裂組織からたえず作られ続けており、その分裂組織が半永久的に成長し続けるからである。

植物の地上部のほとんどは茎の先端にある茎頂分裂組織から形成される。被子植物では数細胞層からなる多細胞性の茎頂から順次、規則正しく、多細胞性の葉と茎が形成されてくる。一方、コケ植物の蘚類は、2つの異なった細胞分裂機構を持っている。茎葉をつける茎葉体では、単細胞の茎頂分裂細胞から、それぞれ1細胞性の葉と茎の原基細胞が形成され、それぞれが多細胞性の葉と茎へと分化していく。一方、糸状の体制を持った原糸体では、頂端分裂細胞が2分裂することにより、1次元的に細胞の糸が作られて行く。このように異なった分裂組織は、どのように進化してきたのだろうか。

植物の分裂組織に関する研究は、花器官形成ほど進展していないので、まず、茎頂分裂組織形成、維持、器官形成の分子機構自体から解明していく必要がある。そのためのモデルとして、我々はコケ植物蘚類のヒメツリガネゴケを選んだ。ヒメツリガネゴケは、陸上植物では唯一、高い相同組換え率を持っており、遺伝子ターゲティングが容易である。まず、茎頂分裂組織に異常のおきた突然変異体を単

離するために、タグ付き変異体ライブラリーを作成し、スクリーニングを行っている。また、ジーントラップ、エンハンサートラップ系を確立し、茎頂特異的に発現する新規遺伝子を探索している。さらに、被子植物で茎頂分裂組織形成に関与している KNOX, HD-Zip 遺伝子などの機能解析も行っている。

参考文献

1. Shindo, S., Ito, M., Ueda, K., Kato, M. & Hasebe, M. (1999) Characterization of MADS genes in the gymnosperm *Gnetum parvifolium* and its implication on the evolution of reproductive organs in seed plants. *Evolution and Development* **1**: 180-190.
2. Nishiyama, T., Hiwatashi, Y., Sakakibara, K., Kato, M. & Hasebe, M. (2000) Tagged mutagenesis and gene-trap in the moss, *Physcomitrella patens* by shuttle mutagenesis. *DNA Res.* **7**: 1-9.
3. Hasebe, M., Wen, C.-K., Kato, M. & Banks, J. A. (1998) Characterization of MADS homeotic genes in the fern *Ceratopteris richardii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**: 6222-6227.
4. Hasebe, M., Omori, T., Nakazawa, M., Sano, T., Kato, M. & Iwatsuki, K. (1994) *rbcL* gene sequences provide evidence for the evolutionary lineages of leptosporangiate ferns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**: 5730-5734.
5. 長谷部光泰: 「植物形態進化を引き起こした遺伝子進化」岩槻邦男, 加藤雅啓編「多様性の植物学(2)」 Pp.23-53 (2000) 東京大学出版会

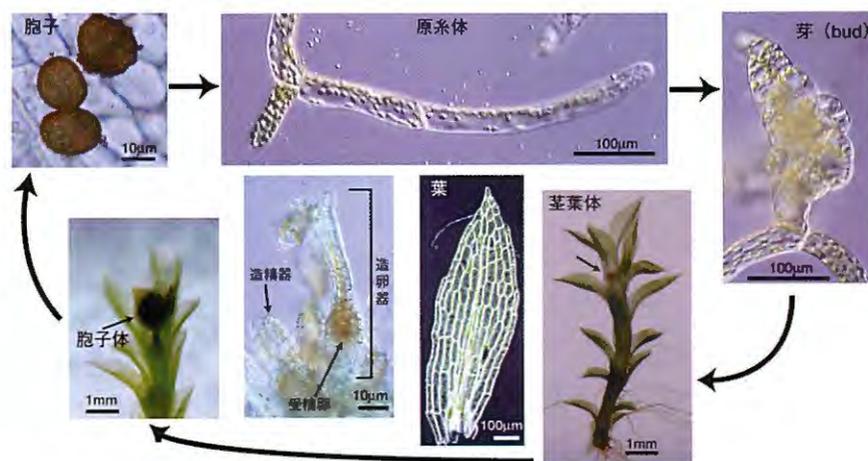


図2. ヒメツリガネゴケ *Physcomitrella patens* の生活環

孢子から発芽した糸状の原糸体がある程度発達すると、あるいは、サイトカイニンというホルモンを外生的に加えると、細胞塊(芽)が形成される。この細胞塊の中に茎頂分裂細胞が分化し、茎葉体を形成する。茎葉体は単純な構造を持った茎と葉からなり、葉は一層の細胞が規則正しく配列することで形成される。茎葉体は、成長して先端部に造卵器と造精子器を形成する。造精子器から放出された精子が、造卵器内の卵と受精し、孢子体を形成する。孢子体は茎葉体に寄生生活をし、袋状の孢子嚢を形成する。孢子嚢内には数千個の孢子が形成される。生活環は約3ヶ月である。

研究施設

培養育成研究施設

培養育成研究施設は、良質な研究材料の確保に必要な培養・育成設備及び適正な実験計測・解析のための種々の設備からなり、これらを一括して管理運営することにより、研究の能率化を計ろうとするもので、次の6室、1圃場から構成される。

大型スペクトログラフ室

生命現象の光による調節の仕組みを解析するための世界最大・最高性能の分光照射装置であり、全国の研究者に対して開かれた共同利用設備である。毎年、(1)光情報による細胞機能の制御、(2)光エネルギー変換、(3)生物における空間認識・明暗認識、(4)紫外線による生体機能損傷と光回復、の4テーマに関し共同利用実験を公募している(平成12年度は22件が採択され、そのうち4件は外国人研究者が参加している)。



大型スペクトログラフ

細胞器官培養室

単細胞生物から多細胞生物までの細胞・組織・器官等を種々の物理的(光・温度)、化学的(ガスの組成)環境条件のもとで培養する。さらに、遺伝子解析システムを用いた遺伝子のクローニングや構造解析、またP3レベルの遺伝子組換え実験室では大腸菌を宿主とする組換え実験をはじめ、ウイルスの分離及び動物細胞への外来遺伝子導入などの実験が行われている。

実験圃場

実験室では育成できない動・植物実験材料を大量に栽培

及び飼育する設備で、大小2温室、5室のファイトトロン、3室の形質転換植物用温室、圃場及び管理室などが設置されている。



P1温室

人工気象室

実験植物及び動物を光・温度・湿度等を厳密に制御した条件のもとに培養育成するためのインキュベーターや恒温室が整えられている。特に強光及び極低・高温で培養育成する施設が設置され、順調に稼働している。これらのうちいくつかはP1レベルに指定されており遺伝子組換え実験も可能である。

下等真核細胞培養室

下等真核生物の培養を専門に行う施設で、下等真核細胞を一定の環境条件下で培養、維持するための設備を整えている。

電子計算機室

UNIXサーバーおよびワークステーションを中心に周辺機器やパーソナルコンピュータを有する。それらは所内の全研究室とネットワーク接続されており、インターネット(SINET)を介して所外へもアクセスできる。これらを用いてメールやWWWなどのネットワークサービス、データベースなどの情報提供を行っている。一部は所外に向けての情報発信も行っている。配列解析等コンピュータ利用全般に関する相談、新しいサービスの導入と広報活動にも力を入れている。また、配列モチーフを利用した配列解析法の研究や、ゲノムプロジェクトの成果を取り入れたデータベースの構築の研究などが行われている。



電子計算機

環境耐性植物実験室

低温・高温・乾燥などの環境に対する植物の適応機構の解明、また、これらの環境への耐性能を増強した植物の分子育種による作製のために名古屋大学農学部と共同研究を行うための実験室。形質転換植物の成長制御設備、分子生物学的、生化学的及び生理学的解析用の実験機材を備える。環境耐性植物に関する国内及び国際共同研究の拠点の一つとしても機能している。名古屋大学農学部附属農場内に設置されている。

参考文献

1. Kumano, K., Saito, T., Kurokawa, M., Kanda, Y., Hamada, Y. and Hirai, H. (2000) Binding of Delta1, Jagged1, and Jagged2 to Notch2 rapidly induces cleavage, nuclear translocation, and hyperphosphorylation of Notch2. *Mol. Cell. Biol.* **20**, 6913-6922
2. Nobusato, A., Uchiyama, I., Kobayashi, I. (2000) Diversity of restriction-modification gene homologues in *Helicobacter pylori*. *Gene*. **259**, 89-98
3. Sakamoto, A., Valverde, R., Alia, Chen, T.H.H., and Murata, N. (2000) Transformation of *Arabidopsis* with the *codA* gene for choline oxidase enhances freezing tolerance of plants. *Plant J.* **22**, 449-453
4. Uchiyama, I. (2000). Hierarchical clustering procedure for grouping orthologous domains in multiple genomes. In "Currents in Computational Molecular Biology" (S. Miyano, R. Shamir and T. Takagi eds.) pp. 146-147. Universal Academy Press, Tokyo
5. Watanabe, M. and Erata, M. (2001) Yellow-light sensing phototaxis in cryptomonad algae. In "Comprehensive Series in Photosciences, Volume 1, Photomovement" (D.-P. Häder and M. Lebert eds.) pp. 343-372. Elsevier Science, Amsterdam

形質転換生物研究施設

世界的規模で進められてきた全遺伝子配列解読（ゲノムプロジェクト）がほぼ終了し、基礎生物学研究は遺伝子機能を解析するポストゲノムの時代に入った。この遺伝子機能の研究で主役を演じるのが、生物個体レベルでの遺伝子改変技術である。これは特定の遺伝子を欠損・改変・挿入することによって、遺伝子機能を生物個体レベルで解明していこうとするものである。

形質転換生物研究施設は、こうした基礎生物学研究に必要な動・植物の遺伝子改変生物の作製と解析を行うための施設であり、平成10年4月に設置された。基研内に2室を設け、施設長（兼任）、助教授（専任）1名で活動を開始している。1日も早い施設棟の建設実現が当面の目標である。専任教官は、遺伝子改変マウスの作製と解析による脳神経機能の解明をテーマとして研究を行っている。

参考文献

1. Watanabe, E., Fujita, S.C., Murakami, F., Hayashi, M. and Matsumura, M. (1989) A monoclonal antibody identifies a novel epitope surrounding a subpopulation of the mammalian central neurons. *Neuroscience* **29**, 645-657
2. Watanabe, E., Maeda, N., Matsui, F., Kushima, Y., Noda, M. and Oohira, A. (1995) Neuroglycan C, a novel membrane-spanning chondroitin sulfate proteoglycan that is restricted to the brain. *The Journal of Biological Chemistry* **270**, 26876-26882
3. Shintani, T., Watanabe, E., Maeda, N. and Noda, M. (1998) Neurons as well as astrocytes express proteoglycan-type protein tyrosine phosphatase ζ /RPTP β : Analysis of mice in which the PTP ζ /RPTP β gene was replaced with the lacZ gene. *Neuroscience Letter* **247**, 135-138
4. Watanabe, E., Fujikawa, A., Matsunaga, H., Yasoshima, Y., Sako, N., Yamamoto, T., Saegusa, C. and Noda, M. (2000) Nav2/NaG channel is involved in control of salt intake behavior in the CNS. *The Journal of Neuroscience* **12**, 7743-7751

情報生物学研究センター

生命の基本システムを研究する基礎生物学において、ゲノム解析から生じた膨大なデータを生物学本来の目的に添って適切に整理し、円滑に検索・抽出するシステムを構築すると共に、生物諸科学と情報科学を融合した新しいゲノム科学の創造を目指す。

共通施設

基礎生物学研究所および生理学研究所に共通する施設として、現代の生物科学研究を総合的に推進し得るよう、以下の6室を設置している。これらに、平成12年度から機構共通研究施設となったアイソトープ実験センターおよび動物実験センターを含めて、一つの生物科学総合実験研究システムとして機能している。

基礎生物学研究所に所属する施設

分析室

約70種の各種分析機器を設置し、タンパク質や遺伝子の解析、合成・精製、および物質の構造解析から画像解析にわたる幅広い分析が行える。それらにより生物学研究に必要な分子生物学および物理学的測定を行う。

洗滌室

実験に使用されるガラス器具・プラスチック器具等の洗浄・乾燥・滅菌を集中的に行う。

廃棄物処理室

実験で生じた廃液および廃棄物を回収し、研究所内外の環境保全を行う。



共通施設棟 I 1階 分析室 2階 アイソトープ実験センター
地階 電子顕微鏡室および分析室

生理学研究所に所属する施設

電子顕微鏡室

電子顕微鏡やレーザー顕微鏡を用い、生物細胞・組織の微細構造の観察、細胞内外の三次元像観察、細胞分画の同定、細胞内分子の形や位置の解析、微細構造内の化学物質の定量と量的分布を解析する。また、写真作画室では生物標本の接写や各種資料のスライド作成を行う。

機器研究試作室

NC放電加工機、精密旋盤などの精密工作機械類を設備し、大型実験装置から小型精密機器に至るまで、各種の研究実験用機器や電子機器の製作、開発や改良、補修などを行う。

低温・冷凍実験室

生物活性物質の分離調製と試料の保存を行う。



実験洗浄废水处理施設

分析室

分析室は、基礎生物学および生理学の研究に必要な各種の分析機器を約70種類備えており、それらの機器は技官により管理されている。機器はそれぞれの研究目的に応じて使用されており、タンパク質・遺伝子の解析からペプチドやDNAの合成、生理活性物質等の分離、精製、同定、構造解析さらに画像解析まで幅広い研究に利用されている。

1. タンパク質・遺伝子解析装置

プロテインシーケンサ、アミノ酸分析計、DNAシーケンサによりタンパク質と核酸の一次構造決定や組成分析を行い、ペプチド合成装置とDNA合成装置によりペプチドやDNAの化学合成を行う。さらに表面プラズモン共鳴を利用した生体分子相互作用解析装置により、生体分子間の特異的相互作用を解析する。また核酸やプラスミドの抽出・分離装置、PCR等も備えている。

2. 分離分析装置

高速液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ等を備え、生体中に含まれる微量物質の分析、定量および分取精製を行う。また各種の分離用遠心機やフローサイトメータを備え、細胞や生体物質の解析や分離調製を行う。

3. 物理化学的解析装置

核磁気共鳴装置(NMR)、電子スピン共鳴装置(ESR)および質量分析装置(MS)による生体物質の定性・定量分析および構造や機能の解析を行う。

4. 分光分析装置

紫外可視分光光度計、蛍光分光光度計、フーリエ変換赤外分光光度計、レーザーラマン分光光度計、円偏光二色性分散計、マイクロプレートリーダー、マイクロプレートルミノメータ等、各種分光分析装置による生体物質の定量分析や光学的解析を行う。またICP発光分光光度計により生体物質に含まれる金属元素の微量定量分析を行う。

5. 顕微鏡・画像解析装置

光学顕微鏡や顕微鏡光度計を備え、組織学的・細胞学的観察および細胞・組織レベルでの微小光学測定を行う。またバ

イオイメージアナライザ、画像解析装置等により、電気泳動、写真、フィルム等の画像解析および画像処理を行う。

参考文献

1. Watabe, S., Makino, Y., Ogawa, K., Yamamoto, Y. and Takahashi, Y. S. (1999) Mitochondrial thioredoxin reductase in bovine adrenal cortex its purification, properties, nucleotide/amino acid sequences, and identification of selenocysteine. *Eur. J. Biochem.* **264**, 74-84



プロテインシーケンサによるタンパク質一次構造の決定

洗滌室

全自動洗浄機、超音波洗浄装置および滅菌装置(ガス滅菌機、オートクレーブ、乾熱滅菌器)を備え、実験で使用されているガラス器具等の洗浄・滅菌が効率的に行える施設である。毎年、洗浄装置は約200件、乾燥・滅菌装置は約800件程度の利用がある。

廃棄物処理室

実験洗浄废水处理施設の管理および実験濃厚廃液の分別回収を行い、研究所内外の環境の維持に努めている。

废水处理施設では、両研究所から排出される約200t/日の废水处理を行い、併せて処理水の水質管理を行っている。また、平成12年度は約2,000Lの濃厚廃液を回収した。

機構共通研究施設

(基礎生物学研究所関連)

統合バイオサイエンスセンター

総合バイオサイエンスセンターは、発生・分化・再生等の時系列生命現象を中心とする生命科学研究を、分子レベルからその集合組織体としての生命体へと統合する視点から行うことを目的とし、また化学、物理学における最新の研究成果、研究手法を大胆に取り入れ、21世紀のバイオサイエンス研究の潮流を主導的に形成することを目的とする施設として、平成12年4月に設置された。従来の岡崎国立共同研究機構の各研究所に付置されてきた研究施設とは異なり、分子科学研究所、基礎生物学研究所、生理学研究所の三研究所が対等の立場で関与し、学問的・社会的要請を先取りした独創的研究を推進する機構全体の共通研究施設である。

本センターには研究領域として時系列生命現象、戦略的方法論及び生命環境の三研究領域を置く。

時系列生命現象研究領域 I

1. 研究の目的

研究の目的は、生物の最も根源的な性質である生殖に関与する生殖細胞が形成される機構を分子レベルで明らかにすることである。多くの動物で生殖細胞の形成に関わる因子が卵の一部の細胞質に局在することが前世紀初頭から予想されてきた。その中で最も解析が進んでいるショウジョウバエでは、生殖細胞の分化に関わる因子が卵の後極の細胞質（極細胞質）に局在することが示されている（図）。当研究室では、生殖細胞の形成に関わる因子を同定し、その機能解析を以下のように行なってきた。

2. 極細胞の形成に関わる因子の解析

胚発生過程の初期に形成される極細胞と呼ばれる細胞が、ショウジョウバエにおいて生殖細胞に分化できる唯一

の細胞である（図）。極細胞形成因子の一つとして、ミトコンドリア large ribosomal RNA (mtlrRNA)を同定した。電子顕微鏡レベルの *in situ* ハイブリダイゼーション法により、ミトコンドリア内で転写される mtlrRNA が、極細胞質中でミトコンドリアから極細胞質中へのみ観察される極顆粒と呼ばれる構造物に移送され、極細胞形成に関与した後に分解されることを明らかにした。さらに、mtlrRNA が、ミトコンドリア small ribosomal RNA (mtsrRNA)とともにミトコンドリア・タイプのリボソームを極顆粒上で形成することを強く示唆する結果も得られている。おそらく、このリボソーム上で極細胞形成に関わるタンパク質をコードする mRNA が翻訳されていると考えられる。現在、この mRNA の同定を試みている。

3. 極細胞分化に関与する因子の解析

形成された極細胞が生殖細胞に分化する過程に、Nanos と呼ばれるタンパク質が関与することを明らかにした。nanos mRNA は極細胞質に局在しており、Nanos タンパク



ショウジョウバエ胚における生殖細胞形成過程

卵割期胚の後極の極細胞質（a 中の矢印）は、胞胚期に極細胞中に取り込まれる（c の矢印）。極細胞は、やがて生殖巣中に移動し（e 中の矢印）、成虫の生殖巣中で配偶子形成過程を経た後、卵や精子に分化する。

質は極細胞に取り込まれる。この分子の機能が失われると、極細胞は生殖巣に移動することができなくなり、結果的に卵や精子である生殖細胞に分化できなくなる。極細胞中で Nanos は、本来体細胞で発現し体細胞の分化に関わる遺伝子の発現を抑制している。このような遺伝子が極細胞で異所的に発現すると極細胞の移動が異常になることが明らかとなった。すなわち、Nanos が、極細胞の分化を阻害する遺伝子発現を抑制することにより、極細胞分化を正常に進行させる permissive な因子であることを示している。

最近、Nanos タンパク質が、極細胞の細胞死 (apoptosis) も抑制していることも明らかになった。現在、Nanos が細胞死を抑制する機構についても解析している。

4. 生殖細胞としての特質を決定する因子の解析

以上の研究から、Nanos タンパク質の他に、極細胞の分化に関わる instructive な働きを持つ因子の存在が予想される。おそらく、この因子は、極細胞中で、生殖細胞としての特質を決定する機能を持つと予想できるが、現在のところ、このような因子は明らかになっていない。現在、この因子を単離同定するために以下の研究をおこなっている。

まず、生殖細胞特異的に発現する *vasa* 遺伝子のプロモーター解析をおこなっている。この遺伝子は、極細胞中でもっとも早くから発現が検出される遺伝子であり、他の動物群においても生殖細胞特異的に発現することが知られている。このことから、*vasa* 遺伝子を発現することが、生殖細胞の特質の一つであるといっても過言ではない。現在、発現に必須な DNA 領域を決定し、次いで、この領域に結合する分子の単離をおこなっている。

第2に、生殖細胞特異的に発現する *vasa* 以外の遺伝子の単離も試みつつある。単離された遺伝子に関して、上記と同様の解析をおこなう。

第3に、突然変異を用いた遺伝学的な解析により、生殖細胞の特質を決定する遺伝子の特定もおこなっている。現在のところ、卵形成過程で発現し、遺伝子産物が極細胞質に存在し、極細胞に取り込まれ、極細胞中で機能すると予想される遺伝子が単離されている。さらに、この遺伝子の突然変異は、極細胞形成や極細胞の生殖細胞への移動過程には影響しないのに対し、減数分裂過程に影響を与える。

減数分裂は生殖細胞の重要な特質の一つであることから、この遺伝子が生殖細胞の特質を決定する因子をコードしていると考えている。現在、この突然変異の原因遺伝子の単離を試みている。

5. マウスにおける生殖細胞形成機構

ショウジョウバエ以外の双翅目昆虫や進化的に離れた動物種においても Nanos ホモログが存在し、その発現が生殖細胞で観察されている。このことから、Nanos が、多くの動物に共通して生殖細胞の形成に関わるものと考えられる。そこで、マウスにおける Nanos の機能解析も共同研究として進行中である。

参考文献

1. Kobayashi, S. and Okada, M. (1989) Restoration of pole-cell-forming ability to u.v.-irradiated *Drosophila* embryos by injection of mitochondrial lrRNA. *Development* **107**, 733-742
2. Kobayashi, S., Kitamura, T., Sasaki, H and Okada, M. (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
3. Kobayashi, S., Amikura, R. and Okada, M. (1993) Presence of mitochondrial large ribosomal RNA outside mitochondria in germ plasm of *Drosophila melanogaster*. *Science* **260**, 1521-1524
4. Kobayashi, S., Yamada, M., Asaoka, M. and Kitamura, T. (1996) Essential role of the posterior morphogen nanos for germline development in *Drosophila*. *Nature* **380**, 708-711
5. Nakamura, A., Amikura, R., Mukai, M., Kobayashi, S. and Lasko, P. F. (1996) A non-coding RNA component of *Drosophila* polar granules required for germ cell establishment. *Science* **274**, 2075-2079
6. 小林悟 (1996) 生殖細胞の決定「生殖細胞—形態から分子へ—」岡田益吉, 長濱嘉孝 編集 共立出版社
7. Iida, T. and Kobayashi, S. (1998) Essential role of mitochondrially-encoded large rRNA for germ line formation in *Drosophila* embryos. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 11274-11278
8. Asaoka-Taguchi, M., Yamada, M., Nakamura, A., Hanyu, K. and Kobayashi, S. (1999) Maternal Pumilio acts together with Nanos in germline development in *Drosophila* embryos. *Nature cell biol.* **1**, 431-437

時系列生命現象研究領域 II

多細胞生物の体や組織が秩序だって形成される過程において、その構成要素である個々の細胞は周囲の環境からいろいろな働きかけを受ける。このような「はたらきかけ」を担う分子として、近年さまざまな分泌性タンパク質が発見されてきた。本研究分野においては、そのような分泌性タンパク質の機能解析を中心に、個としての細胞のふるまいが発生プログラム全体の中でどのように調節されるのかを明らかにしようとしている。現在は、おもに次のようなテーマの研究を行っている。

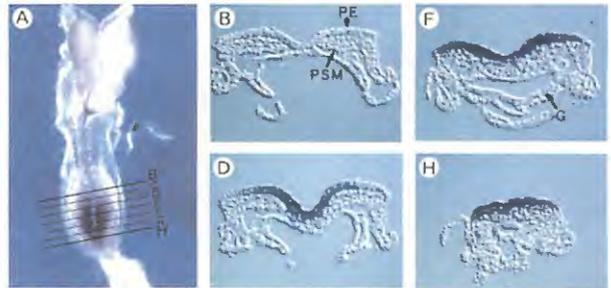
1. 脊椎動物の体節形成における Wnt シグナルのはたらき

近年、Wnt や FGF をはじめとする分泌性タンパク質が動物の形態形成過程において重要な働きを担うことが示されてきた。Wnt 遺伝子は線虫から脊椎動物にいたるはば広い動物種に存在し、発生過程においてさまざまな役割を演じている。また、各々の動物種においては多数の Wnt 遺伝子が存在することも報告されており、脊椎動物では少なくとも 17 個の Wnt 遺伝子の存在が確認されている。

そのうちの一つ Wnt-3a は、マウスの初期発生過程では体幹部の後部末端に存在する原条もしくは尾芽と呼ばれる領域に発現する (図 1 a)。この領域の細胞は体節を含む体幹部の形態形成に中心的な役割をになうものと考えられているが、興味深いことに、Wnt-3a 遺伝子の機能欠失型変異体マウス胚では体節前駆細胞が神経管に分化転換してしまう (図 1 b)。このことから、Wnt-3a シグナルは体節前駆細胞の分化経路の正しい選択に必須であること、また、体節前駆細胞は神経上皮細胞に分化できる潜在能力を持っているものの Wnt-3a シグナルによりその分化方向が規定されていることが考えられた。一方、上記の異常とは別に、Wnt-3a 変異体においては各体節の特徴が部分的に前方化もしくは後方化していることも見い出されており、Wnt-3a は前後軸に沿った各体節の特徴づけにも関与しているものと考えられる。このようなことから、Wnt-3a は体節の発生過程において複数の役割をはたしていると思われる。

そこで、Wnt シグナルにより制御される体節形成の各々の過程の分子機構を理解するために、現在、Wnt シグナルによりその発現が制御される遺伝子の探索を始めており、

(a)



PE: primitive ectoderm, PSM: presomitic mesoderm, G: gut

(b)

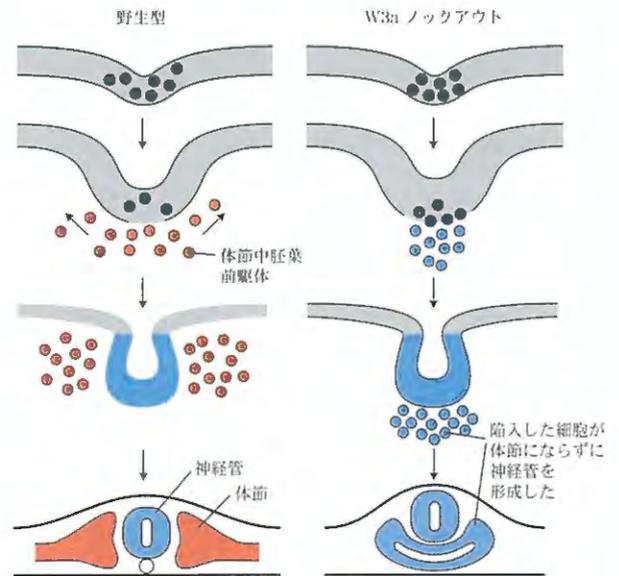


図1 マウス8日胚における Wnt-3a の発現と、Wnt-3a 変異体における体節形成の異常

(a) マウス8日胚における Wnt-3a の発現。A は胚を背側からみたもの。B-H はその切片象。Wnt-3a は体節前駆細胞が存在している原条周囲の未分化な外胚葉で発現している。

(b) Wnt-3a 変異体における体節形成の異常。Wnt-3a 変異体では体節前駆細胞が運命転換して神経上皮細胞になり、結果的に神経管が2つできる。

そのような遺伝子の機能解析を通して体節前駆細胞における Wnt シグナルの作用機構を明らかにしていきたいと考えている。また、体節形成過程における Wnt シグナルに対する応答能の制御機構を調べる目的で、体節前駆細胞で発現する Wnt 受容体を同定しており、この受容体と Wnt との相互作用等についても解析を進めている。一方、脊椎動物における体節形成の分子機構を明らかにする別のアプローチとして、遺伝学的な解析が可能なゼブラフィッシュを用

いて体節形成に異常を呈する変異体のスクリーニングも試みている。

2. 神経管背側における Wnt シグナルのはたらき

Wnt-3a は Wnt-1 とともに胎生期のマウスの神経管の背側領域領域においても発現する (図 2a)。Wnt-1 と Wnt-3a の二重変異体においてはこの領域から発生する神経冠細胞の数が減少が認められる (図 2b)。また、神経管の両側に位置する体節の発生にも神経管背側から分泌される Wnt 分子は重要な働きをしており、体節の中で筋分化に重要な働きをする皮筋節の内側部(medial lip)の形成に神経管の背側領域からの Wnt シグナルが必須であることが示されている。このように、神経管背側から分泌される Wnt 分子は神経冠や体節という複数の組織、細胞群の発生を同時に制御しており、このことは個体が発生していく上で複数の組織が相互に秩序だって形成されるしくみの一端を説明しているものと考えられる。現在、(1) の場合と同様のアプローチにより神経冠細胞の発生機構についての研究を行っている。

3. 形成における FGF シグナルのはたらき

マウスの体節形成過程ではいくつかの FGF 遺伝子が発現するが、そのうちのひとつである FGF18 遺伝子の変異体を作成したところ、体節の発生は正常であり、むしろ骨形成に異常が認められた。脊椎動物の発生が秩序だって進行するためには骨が他の組織と調和を保って形成されていくことが重要であり、そこでは骨細胞の分化と増殖は厳密に制御されているものと考えられる。そこで、そのような制御機構の一端を明らかにすることを目的として、FGF18 変異体における骨形成の異常について詳細な解析を行っている。

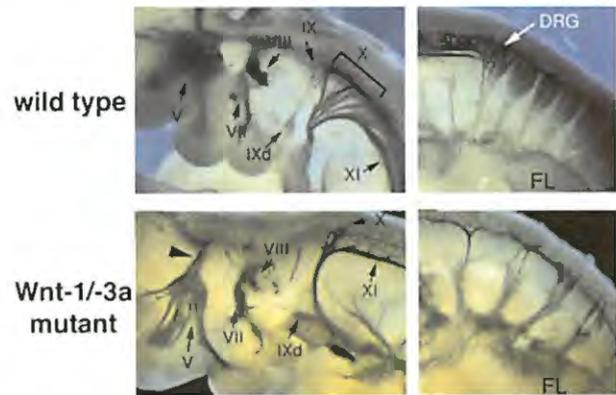


図2 Wnt-1/-3a 二重変異体における神経冠細胞の異常
Wnt-1/-3a 二重変異体においては神経冠細胞由来の頭部神経細胞(V, IX, X)や背根神経節(DRG)に異常が認められる。

参考文献

- (a) Takada, S., Stark, K. L., Shea, M. J., Vassileva, G., McMahon, J. A. & McMahon A. P. (1994) Wnt-3a regulates somite and tailbud formation in the mouse embryo. *Genes Dev.* **8**, 174-189
- (b) Yoshikawa, Y., Fujimori, T., McMahon, A. P. & Takada, S. (1997) Evidence that absence of Wnt-3a signaling promotes neuralization instead of paraxial mesoderm development in the mouse. *Dev Biol.* **183**, 234-242
- (c) Ikeya, M., Lee, S. M. K., Johnson, J. E., McMahon, A. P. & Takada, S. (1997) Wnt signalling required for expansion of neural crest and CNS progenitors. *Nature* **389**, 966-970
- (d) Ikeya, M & Takada, S. (1998) Wnt signaling from the dorsal neural tube is required for the formation of the medial dermomyotome. *Development* **125**, 4969-4976
- (e) Ikeya, M & Takada, S. (2001) Wnt-3a is required for somite specification along the anteroposterior axis of the mouse embryo and regulate cdx-1 expression. *Mech. Dev.* in press

生命環境研究領域 I

生体を取り巻く化学物質の影響について生命体レベルから分子レベルまでの総合的な研究視野から基礎研究を行っている。生物の発生・生殖・成長などの生命活動は棲息環境に大きく依存しているが、近年になって、環境中に放出されている多くの化学物質の中にエストロゲン受容体に結合してエストロゲン類似作用を示したり、アンドロゲン受容体や甲状腺ホルモン受容体に結合してホルモン作用を阻害する物質（内分泌かく乱物質、ホルモン活性物質）が見いだされ、野生動物やヒトの内分泌系をかく乱している可能性が指摘されている。

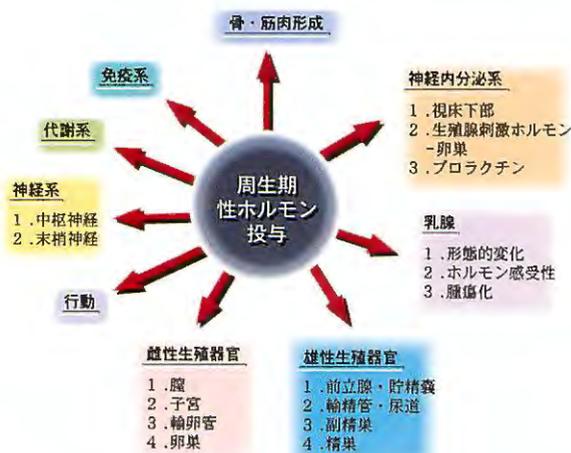


図1. 周生期の性ホルモン投与によって誘起される変化

哺乳動物では、特に出生前後（周生期）の臨界期（窓）にホルモンやホルモン関連物質の影響を受けやすく、生殖器官などに恒久的な分子的变化が誘起されることが知られている。例えば、子宮や膣の細胞分裂・分化は女性ホルモンのエストロゲンやプロゲステロンによって調節されており、周生期に性ホルモンを投与された雌マウスの膣や子宮には前ガン病変が誘起され、若い女性の膣明細胞腫の発生は胎児期の合成エストロゲン（DES）曝露が原因であることが1970年に明らかにされている。さらに周生期の性ホルモンや抗ホルモンの投与の影響は生殖器官にとどまらず、免疫系、中枢神経系、代謝系、行動など非生殖系の異常も誘起されることが知られている。このような生体に対して多様な影響を及ぼすホルモンやホルモン作用を示す化学物質の生体への作用機構を明らかにし、ホルモン感受性の高い臨界期について分子レベルで解明することを目的としている。

1. 生殖器官への不可逆的な影響

出生時のマウスの生殖器官系の発達はヒトの妊娠3-4ヶ月の胎児の生殖器官系の発達段階と相同であることから、周生期のマウスは、ヒトでの胎児曝露のモデルとなりうる。出生直後のマウスへエストロゲンやアンドロゲンを投与すると、本来のエストロゲンに対する反応性を失い、不可逆的な膣上皮の角質化・腫瘍化、子宮の形成不全・扁平上皮化・腫瘍、輸卵管腫瘍、多卵性卵胞・多核卵、不妊などが誘起される。これらの組織ではガン原遺伝子（*c-jun*, *c-fos*）mRNAが発現し、細胞分裂率が高く、EGFとc-Fosの増加がみられており、加齢とともに膣上皮のエストロゲン非依存性の恒久的な細胞増殖から前ガン病変へと移行する。これらの変化については遺伝子レベルでも解析が進みつつあり、エストロゲンにより形態形成遺伝子のHoxa-10とWnt7aの発現低下が起こることも明らかになってきている。さらに、このような膣上皮のエストロゲン非依存的な細胞増殖、角質化誘起の分子機構を解析する目的で、ディファレンシャルディスプレイ法を用いて不可逆化に関与する新規遺伝子の探索を行っている。これまでに、不可逆化した膣に特異的に発現しているいくつかの遺伝子のクローニングに成功しており、その遺伝子の発現と機能について解析を行っている。こうした遺伝子の一つは、卵巣除去によりエストロゲンの影響がなくなると急速に発現が減少するが、不可逆化したマウスではその制御が狂い、恒常的な発現が誘発されることが明らかになってきている。またその特異的な発現から、上皮の角質化に関連していることが予想され、現在その機能解析を進めている。これらの解析は、ホルモン投与による不可逆化誘起の機構解析に繋がるものと期待される。

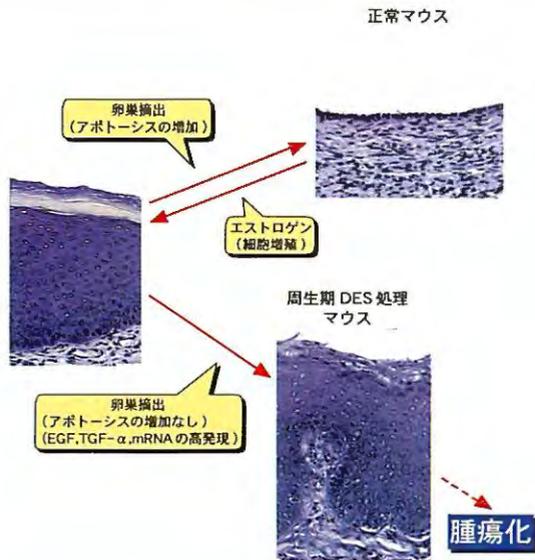


図2. 周生期のDES投与によって誘起される膣の不可逆的变化通常、卵巣を摘出すると、アポトーシスが增加するが、周生期にDESを投与されたマウスでは細胞増殖因子(EGF, TGF- α)のmRNA増加や、細胞壊死因子(TNF- α , FAS)の発現の低下が誘導されるため、アポトーシスが起こらなくなる。さらにER発現も低下している。これらの現象と腫瘍化の関連が注目されている。

2. 内分泌かく乱物質の作用機序の解明

内分泌かく乱物質の作用機序を明らかにするためのアプローチの一つとして、遺伝子発現のレベルからの解明を行っている。本来のステロイドホルモン受容体は転写因子であることから、エストロゲンや内分泌かく乱物質が転写に及ぼす影響を解析することにより、その機能的な共通性と特異性を見出そうとしている。DNAマイクロアレイを用いて約1万の遺伝子の発現状態を解析することにより、エストロゲンや内分泌かく乱物質が遺伝子発現に及ぼす影響を明らかにしている。これらの比較により、エストロゲン本来の遺伝子発現パターンと内分泌かく乱物質による遺伝子発現パターンが異なっていることを明らかにしてきており、こうした遺伝子の機能を解明していくことにより、内分泌かく乱物質の広範な影響について明らかにしていく。

3. 両生類および魚類への影響

発生中の胚に対するエストロゲンの影響はアフリカツメガエル、海産メダカのマミチヨグやゼブラフィッシュで、骨形成の異常や性分化の異常として見いだされている。これらの動物では、エストロゲン受容体は胚にも存在し、エストロゲン様物質の影響を受ける可能性がある。エストロゲンおよびエストロゲン様物質の作用機構を解析するため

に、エストロゲン受容体、エストロゲン応答遺伝子のクローニングが不可欠であり、現在遺伝子の解析をすすめている。また、アマガエルでは腹側皮膚からの水分吸収をエストロゲン様物質が抑制していることを見いだしており、両生類および魚類を用いて環境中に放出されている化学物質の野生動物の生理機能への影響を明らかにすることも目指している。

4. 受容体の探索

内分泌かく乱物質が全てホルモン受容体に結合して作用する明確な証拠はなく、むしろそれぞれ固有の生殖毒性や発ガン性などが報告されていることは、各々の化学物質の標的である生体分子も固有である可能性がある。そこで化学物質からのアプローチとして、化学物質の本来の標的である生体分子を明らかにする取り組みも行っている。内分泌かく乱物質の直接の標的を同定し、その遺伝子を明らかにし機能について解析を行うことにより、単なるエストロゲン受容体への結合だけでは説明しきれない多様な影響について分子レベルで解明できるものと期待している。

参考文献

1. Iguchi, T. (2000) Embryonic and neonatal exposure to endocrine-altering contaminants: effects on mammalian female reproduction. In: Environmental Endocrine Disrupters. Eds. L. Guillette, Jr. and D.A. Crain. Taylor & Francis, New York, pp. 234-268
2. Iguchi, T. and Sato, T. (2000) Endocrine disruption and developmental abnormalities of female reproduction. *Am. Zool.* **40**, 402-411
3. Shimizu, N., Sugimoto, K., Tang, J., Nishi, T., Sato, I., Hiramoto, M., Aizawa, S., Hatakeyama, M., Ohba, R., Hatori, H., Yoshikawa, T., Suzuki, F., Oomori, A., Tanaka, H., Kawaguchi, H., Watanabe, H. and Handa, H. (2000) High-performance affinity beads for identifying drug receptors. *Nature Biotechnol.* **18**, 877-881
4. Ishizu, K.I., Watanabe, H., Han, S.I., Kanesashi, S.N., Hoque, M., Yajima, H., Kataoka, K. and Handa, H. (2001) Roles of disulfide linkage and calcium ion-mediated interactions in assembly and disassembly of virus-like particles composed of simian virus 40 VP1 capsid protein. *J. Virol.* **75**, 61-72
5. Iguchi, T., Watanabe, H. and Katsu, Y. (2001) Developmental effects of estrogenic agents on mice, fish and frogs: a mini review. *Horm. Behav.* (in press).

生命環境研究領域 II

1. 「葉」の研究から植物を理解する

私たちは「葉の形態形成」をキーワードとして、「植物」を理解しようと試みている。

第1に葉は、植物の最も重要な器官である。花卉、雄しべ、雌しべ、すべて葉の変形した器官である。したがって、葉の形態形成の仕組みを明らかにできれば、植物の地上部におけるかたち作りの仕組みは、大部分を理解できることになる。第2に、光合成の場である葉は、光など環境シグナルの受容部位であるため、環境適応や可塑性が著しい。したがって葉の制御機構を解明することは、植物の環境適応戦略の理解、あるいは植物のかたちの多様性形成機構の解明にも必須である。

そこで私たちはアラビドプシス（シロイヌナズナ、*Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh.）をモデル植物に、この問題の解明をめざしている。これが本研究室の大きな柱に相当する。さらに、葉形に関する基本的な制御系遺伝子が単離できれば、それらは植物形態の多様性の遺伝的背景を理解する上でも、有力な手がかりとなる。そこで、環境適応による葉の形態進化の背景を探ろうという試みも行なっている。収斂進化の場合、小数の遺伝子の変異によっている可能性が高い。これまでに、多雨環境に適応した溪流沿い植物の狭葉化をもたらした遺伝子変異が、多くの場合、複数の同義遺伝子によることを明らかにしたほか、葉とシュートとの中間型を取る植物について、その進化の背景を解析してきた。

2. 葉の縦横を制御する遺伝子

これまでの発生遺伝学的解析の結果、世界に先駆け、アラビドプシスより *ROT3*, *AN*, *ASI*, *AS2*, *CLF* 遺伝子等、葉形態形成の鍵となる遺伝制御過程の同定に成功してきた。その中でも、アラビドプシスの葉の全形が、縦方向と横方向との二方向独立に制御を受けている、という事実を明らかにした業績は、世界的に高く評価されており、海外の教科書にも引用されている。この制御は、*ROT3*, *AN* 両遺伝子による細胞1つ1つの極性伸長を通じて行なわれていることが判明している。さらに分子遺伝学的解析により、それら葉の発生・アイデンティティを司る遺伝子群

を実際に単離・その機能を解明してきた（図）。現在はマイクロアレイ法により、下流で働くと推測される遺伝子の候補を同定している。

参考文献

1. Kuwahara, A., Tsukaya, H., and Nagata, T. (2001) Identification of factors that cause heterophylly in *Ludwigia arcuata* Walt. (Onagraceae) *Plant Biology* 3: 98-105.
2. Semiarti, E., Ueno, Y., Tsukaya, H., Iwakawa H., Machida C. and Machida, Y. (2001) The *ASYMMETRIC LEAVES2* gene of *Arabidopsis thaliana* regulates formation of symmetric lamina, establishment of venation and repression of meristem-related homeobox genes in leaves. *Development* 128: 1771-1783.
3. Kim, G.-T., Tsukaya, H., Saito, Y. and Uchimiya, H. (1999) Changes in the Shapes of Leaves and Flowers upon Overexpression of the novel cytochrome P450 in *Arabidopsis*. *P.N. A. S. USA*, 99: 9433-9437.
4. Donnelly, P.M., Bonetta, D., Tsukaya, H., Dengler, R. and Dengler, N.G. (1999) Cell cycling and cell enlargement in developing leaves of *Arabidopsis*. *Dev. Biol.* 215(2):407-419.
5. Kim, G.-T., Tsukaya, H. and Uchimiya, H. (1998) The *ROTUNDIFOLIA3* gene of *Arabidopsis thaliana* encodes a new member of the cytochrome P450 family that is required for the regulated polar elongation of leaf cells. *Genes & Dev.* 12: 2381-2391.

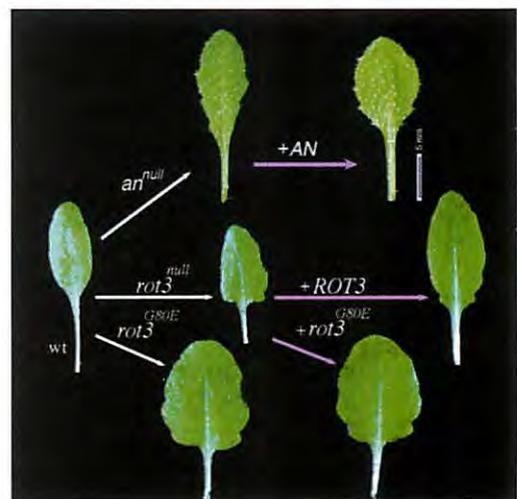


図1. シロイヌナズナ葉形を制御する遺伝子群

生命環境研究領域 III

環境生体データベースの構築

生命が誕生して40億年、過去・現在を含めてこの地球には1億種にもものぼる生物種が存在したと言われている。現在知られている生物種は175万程度、何らかの遺伝子配列が知られている生物種は約5万である。また、これら生物種とかがわりのある有機化合物は1千万種類にも達する。一方、近年さまざまな微生物のゲノム配列決定が急ピッチですすめられているが、多くの場合、半数程度の遺伝子が機能既知の遺伝子との明確な対応がつかない機能未知遺伝子として、また3割程度が他生物種には保存されていない固有遺伝子として、残されたままとなっている。

生物の代謝活動は大きく2つに分けることができる。1つは中間代謝と呼ばれる部分で、生命活動を維持するために多くの生物種が共通にもっている部分である。もう1つは二次代謝と呼ばれる部分で、各生物種が環境との相互作用のもとに、特定化合物の分解・合成を行っている部分である。中間代謝の反応経路は比較的よく知られているが、二次代謝は生物種固有のものであるため、ほとんど分かっていないのが現状であり、上述の機能未知遺伝子の中に、こうした二次代謝や特殊な環境応答に関わっているものが多く含まれている可能性がある。これらの代謝経路を明らかにしていくことは、生物と環境との関わりや、種の多様性の起源といった、基礎的な問題を考えるうえで重要であるだけでなく、環境汚染物質を分解する生物のデザインや、生態系全体の反応経路にマッチした工業製品の開発といった応用にもつながっていくと考えられる。

当研究室では、ゲノムを中心とした遺伝情報と、化学反応、化学物質に関する知識とを統合したデータベースの構築と解析を通じて、計算生物学的立場からこの問題に取り組んでいきたいと考えている。そのためには、具体的に以下の知識が統合的に整備されている必要がある。

- ・生体内および生体外の有機物質の知識
- ・生体内の有機反応の知識
- ・それに関与する遺伝子（酵素）の知識
- ・その遺伝子をもつ生物種の知識

このうち、現在特に不足している生体外の有機物質の情報を中心としてデータの蓄積を行い、既存データとの統合

化をすすめている（図1）。このデータベースと、配列モチーフ抽出や立体構造予測などの解析手法を組み合わせることによって、未知遺伝子の機能を推定する系統的なアプローチが可能になるものと考えている。さらに、今後DNAマイクロアレイやマススペクトロスコープなどにより、特定の環境物質の存在によって活性化される遺伝子の情報が蓄積してくると、それらのデータから、誘導される反応経路や、その結果どのような物質が生体内に現れるかといったことまでを推定できるようになっていくものと思われる。

参考文献

1. Tomii, K. and Kanehisa, M. (1999) Systematic detection of protein structural motifs. In "Pattern Discovery in Biomolecular Data" (Wang, J.T.L., Shapiro, B.A. and Shasha, D., eds.), 97-110, Oxford Univ. Press.
2. Wackett, L.P., Ellis, L.B.M., Speedie, S.M., Hershberger, C.D., Knackmuss, H.-J., Spormann, A.M., Walsh, C.T., Forney, L.J., Punch, W.F., Kazic, T., Kanehisa, M. and Berndt, D.J. (1999) Predicting microbial biodegradation pathways. *ASM News* **65**, 87-93.
3. Kanehisa, M. (2000) "Post-genome Informatics" Oxford Univ. Press.
4. Goto, S., Nishioka, T., and Kanehisa, M. (2000). LIGAND: chemical database for enzyme reactions. *Nucleic Acids Res.* **28**, 380-382.
5. Kihara, D. and Kanehisa, M. (2000), Tandem clusters of membrane proteins in complete genome sequences. *Genome Res.* **10**, 731-743.

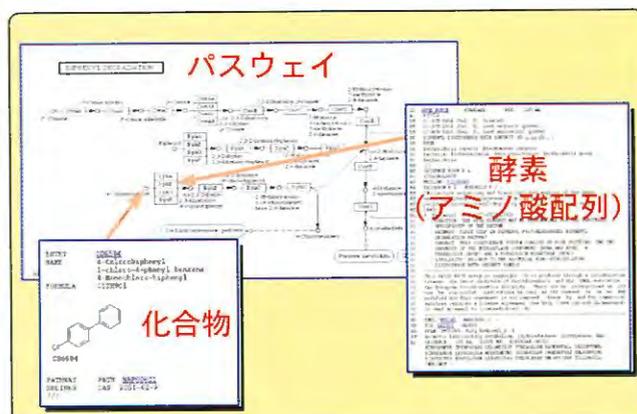


図1. パスウェイ図を中心としたデータの統合

アイソトープ実験センター

従来基礎生物学研究所に置かれていた旧アイソトープ実験施設は、平成12年4月より岡崎国立共同研究機構共通研究施設に改組され、名称がアイソトープ実験センターへ変更された。当センターは、主に分子科学、基礎生物学及び生理学研究のための放射性同位元素で標識された化合物（アイソトープ）を使用するための施設である。当センターはアイソトープセンター（共通施設棟I）を中心に、基礎生物学研究所分室、形質統御棟分室及び生理学研究所分室から構成されている。またセンター運営は、センター長（併任）、助教授（専任）1名、放射線取扱主任者及び放射線管理者（技官）3名、2名の非常勤職員で行われている。

承認核種は次のようになっている。

アイソトープセンター： ^3H , ^{14}C , ^{28}Mg , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{42}K , ^{45}Ca , ^{89}Sr , ^{125}I

基礎生物学研究所分室： ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S

形質統御棟分室： ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{45}Ca , ^{125}I

生理学研究所分室： ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{45}Ca , ^{125}I

平成12年度の放射線業務従事者数は182名、施設利用者は延べ8,560名でした。

センター職員は日常の管理業務のほか、アイソトープ取扱いに関する安全技術の開発を行っている。

専任教官は基礎生物学のなかで古くから関心を持たれている精子の運動機構の研究を行っている。ダイニンは繊毛の運動モーターとして発見されたが、抗体を用いた研究から細胞質にも存在することが明らかになっている。例えば細胞では微小管は中心体より細胞周辺へと伸びている。ダイニンは細胞質にあっては周辺部から中心部へと微小管をレールとして物質を運ぶ。同じように精子では頭部より鞭毛が伸びている。ダイニンは物質（この場合自分が結合している周辺微小管）を隣の周辺微小管をレールにして頭部へと運ぶ。ただ精子の場合この動きは無制限でなく構造的な制約を受けている。この時に屈曲が形成されると考えられている。

ウニ精子ダイニンは分子量が150万に及ぶ巨大で複雑なタンパク質である。分子量50万の2つの重鎖、8万から12万の3つの中間鎖、3万以下の6つの軽鎖よりできている。図1はダイニンの研究でよく用いられる緑藻のクラミ

ドモナスとウニの外腕ダイニンを比較したものである。重鎖には酵素活性があり、ATPのエネルギーを力に変えている。中間鎖にはチオレドキシン活性があり、重鎖の活性を制御していると考えられている。また軽鎖はリン酸化されることでダイニンの活性化に関与していると考えている。こうした研究を通して鞭毛運動における屈曲波形成と伝搬の仕組みを分子レベルで明らかにしようとしている。

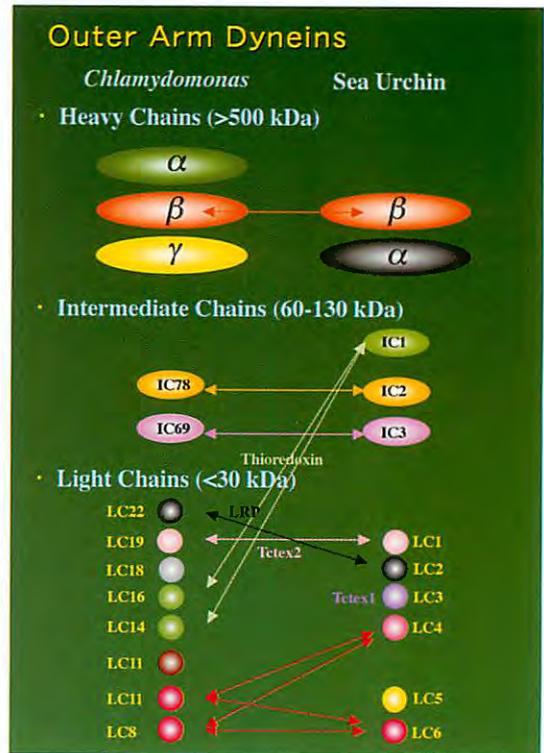


図1. 外腕の構成タンパク質

参考文献

- Ogawa, K. (1991) Four ATP-binding sites in the midregion of the β -heavy chain of dynein. *Nature* **352**, 643-645
- Ogawa, K., Kamiya, R., Wilkerson, C.B. and Witman, G.B. (1995) Interspecies conservation of outer arm dynein intermediate chain sequences defines two intermediate chain subclasses. *Mol. Biol. Cell* **6**, 685-696
- Ogawa, K., Takai, H., Ogiwara, A., Yokota, E., Shimizu, T., Inaba, K. and Mohri, H. (1996) Is outer arm dynein intermediate chain 1 multifunctional? *Mol. Biol. Cell* **7**, 1895-1907
- Kagami, O., Goto, M., Makino, Y., Mohri, H., Kamiya, R. and Ogawa, K. (1998) A dynein light chain of sea urchin sperm flagella is a homolog of mouse Tctex1, which is encoded by a gene of the *t* complex sterility locus. *Gene* **211**, 383-386

技 術 課

技術課は所長に直属した技術者の組織で、研究所における研究活動を専門技術を通して支援している。全ての技官は技術課に所属しているが、日常は研究施設又は研究部門へ配属されて技術支援業務を行っている。

研究施設においては、各種分析機器の保守・管理及び測定、ラジオアイソトープ施設の管理、大型スベプトログラフやコンピュータネットワークの維持管理、実験動物・植物の飼育や栽培、及び細胞・組織の培養等を行っている。

また、研究部門においては、研究者のもとで種々の実験の補助、実験材料の調製、蛋白質等の精製及び分析、遺伝子の解析、形質転換生物の作製等を行い、幅広い、高度な技術を通して研究を支援している。また、研究所共通の機器や室の保守・管理等の研究支援も行っている。

技術課は、業務を円滑にすすめ、技術の向上を図るために下記の活動を行っている。

1. ミーティング：教授会議、各種委員会等の報告、並びに日常業務の連絡、技術的な情報交換を毎週月曜日に行っている。
2. 課内セミナー：各自の日常業務に関わる技術についてまとめ、発表し、情報交換を行うことにより相互の技術交流を深めると共に、知識の向上に努めている。
3. 課内研修：専門技術の幅を広げるため、新しい技術の取得を目的に、各種機器の操作法や、実験技術の実習等を企画し行う。また、各種業務を遂行する上で必要な安全教育を行う。
4. 生物学技術研究会：他の大学や研究機関の生物学に携わっている技術者との技術の交流や情報交換を目的に生物学技術研究会を開催し、技術の向上に努めている。

平成12年度は当研究所技術課主催の「第12回生物学技術研究会」と、隣接の生理学研究所技術課主催の「第23回生理学技術研究会」とを平成13年2月22日～23日に初めて合同開催した。これは、前年度に同日開催し、両研究会参加者から幅広く交流することができたという声に応じて実施された。全国31機関48部局から134名の参加があり、例年にもまして活発な技術交流が行われた。この研究会の報告は「生物学技術研究会報告第12号」と「第23回生理学技術研究会報告」の合併号として出版される予定である。

また、4年前より全国の生物学系技官の情報交換の場としてメーリングリスト「bio-tech@nibb.ac.jp」を開設し技官の日常業務における技術情報交換を呼びかけている。



技術課職員集合写真

総合研究大学院大学 生命科学研究科 分子生物機構論専攻の概要

動植物の生命過程にかかわる基本的かつ高次な生物現象を、分子レベルまで掘り下げて解析する高度な研究者の要請を行う。そのため、生体物質の物理化学的解析手法や遺伝子操作を含む細胞工学・遺伝子工学的手法を総合的に活用して、細胞生物学、発生生物学、制御生物学、環境生物学、神経生物学、進化生物学、などの分野における高次な生物現象を解析することを通じて、高度な教育研究を行う。

課程は博士課程後期3年で、入学定員は6名。

講座授業科目

講座	授業科目
細胞形質発現	細胞機能論, 細胞動態論Ⅰ, 細胞動態論Ⅱ
高次形質発現	形質発現学Ⅰ, 形質発現学Ⅱ, 形態形成学, 形質転換生物学
環境情報制御	生体制御論Ⅰ, 生体制御論Ⅱ, 生体情報学, 進化多様性生物学
共通	細胞形質発現特別演習1, 細胞形質発現特別演習2, 細胞形質発現特別演習3 高次形質発現特別演習1, 高次形質発現特別演習2, 高次形質発現特別演習3 環境情報制御特別演習1, 環境情報制御特別演習2, 環境情報制御特別演習3 分子生物機構論研究法Ⅰ, 分子生物機構論研究法Ⅱ 分子生物機構論特論Ⅰ, 分子生物機構論特論Ⅱ, 分子生物機構論特別講義

○在籍者名簿 ※ () 内は入学年度

小野寺 純(13) 鎌田 知江(13) 日下 雅友(13) 鈴木 真吾(13) 初谷 紀幸(13) 林 良樹(13) 渡邊 孝明(13) 范 海光(13)
大西 誠(12) 久万亜紀子(12) 芹澤 尚美(12) 高橋 弘雄(12) 濱崎 万穂(12) 深尾陽一朗(12) Ferjani, Ali (12) 庄司志咲子(12)
倉田 智子(11) 小林 芳徳(11) 榎原 恵子(11) 鈴木 邦律(11) 竹内 雅貴(11) 大河原美静(11) 奈良 篤樹(11) 花岡 秀樹(11)
檜山 武史(11) 深田 齐秀(11) 渡邊 悦子(11) 大河原 剛(11) 田中 暢明(11)
各務 孝(10) 兼崎 友(10) 小林 聡子(10) 小松 勇介(10) 日渡 祐二(10) 堀口 涼(10) 石川 直子(10) 一村 義信(10)
二藤 和昌(10)
加藤 彰(9) 鈴木 竜馬(9) 畑 克介(9) 吉田 悟(9)

○年度別博士(理学) 取得者

平成3年度	平成4年度
赤間 一仁 今井 博之 小阪 淳	阪本 康司 高橋 美佳 榎木 竜二
日向 昌司 福田 雅一	許 品仙
平成5年度	平成6年度
山口 明彦 飯尾 明生 小久保博樹	徐 新 井上 香織 勝 義直
坂本 敏夫 徳元 俊伸	加藤 朗 嶋田 知生
平成7年度	平成8年度
水野 伸彦 木下 哲 小林 大介	濱中 裕喜 大住 克史 大場 裕一
常 暁夫 Deshniun Petcharaporn	新谷 隆史 平岩 呂子 松浪 勝義
真崎 雄一 和田 拓治	久富 恵世
平成9年度	平成10年度
Panpoom, Sayamrat 西脇 妙子	渡邊 正忠 関 桂君 林 潤
瀧 景子 真野 昌二 星野 敦	山田 健志
平成11年度	平成12年度
山本 宏 田中 祐二	浦和 博子 三橋 尚登 梶谷 史郎
	菅原 桂 鈴木 亮子 桐浴 隆嘉
	友安 慶典 山口 利男

大学院教育協力

基礎生物学研究所は、大学共同利用機関として、広く基礎生物学に及びこれに関連する分野における研究者の共同利用に供されるとともに、研究者の養成に関しては、国・公・私立大学の要請に応じて、「特別研究学生」を受け入れ、大学院における教育に協力を行ってきたが、近年における、研究所の研究活動への大学院学生の参画の重要性に鑑み、平成9年度からは当該大学院学生を「特別共同利用研究員」として受け入れ、併せて研究指導を行い大学院教育の協力をを行うこととした。

■平成13年度特別共同利用研究員

氏名	所属大学院・研究科・専攻等			研究題目
嶋 雄 一	九州大学	医学系研究科	生殖発達医学専攻	生殖腺の発生と性分化
松 山 誠	名古屋大学	生命農学研究科	応用分子生命科学専攻	哺乳類生殖分化に関する分子機構
有 馬 達 矢	九州大学	生物資源環境科学府	動物資源科学専攻	精巣経由外来遺伝子導入法の確立
馬 場 崇	東北大学	理学研究科	化学専攻	AhR ノックアウトマウスの解析
大 網 英 生	名古屋大学	理学研究科	生命理学専攻	ショウジョウバエを用いた、低次視覚中枢と高次視覚中枢を結ぶ経路の網羅的解析
三 浦 純 子	名古屋大学	理学研究科	生命理学専攻	Wntシグナル伝達系に関するxNLKのアフリカツメガエルを用いた解析
伊 藤 秀 樹	姫路工業大学	理学研究科	生命科学専攻	中枢神経の発生の分子機構
菊 池 保 正	静岡県立大学	薬学研究科	薬学専攻	イボメアゲノムの色素生成系遺伝子群の解析
齊 藤 美 保	東邦大学	理学研究科	生物分子科学専攻	花の色と模様に関わる遺伝子の解析
坂 田 秀 三	京都大学	理学研究科	生物科学専攻	視聴覚弁別課題を遂行したラットの大脳新皮質における課題依存的な遺伝子発現の解析
小 林 靖 尚	北海道大学	理学研究科	生物科学専攻	魚類における生殖腺の性転換機構に関する研究
内 田 大 介	横浜市立大学	総合理学研究科	自然システム科学専攻	ゼブラフィッシュの性分化機構の解析
漆 谷 博 志	横浜市立大学	総合理学研究	自然システム科学専攻	魚類の発生・生殖・性分化に対するエストロゲンの影響
河 野 郷 通	横浜市立大学	総合理学研究科	自然システム科学専攻	ニホンアマガエル皮膚の水分調節機構の解明
古 橋 剛	名古屋大学	生命農学研究科	生物情報制御学専攻	植物の情報伝達経路の遺伝学的研究
宮 川 信 一	横浜市立大学	総合理学研究科	システム機能科学専攻	エストロゲンによる組織不可逆化に関連するタンパク質の同定
山 口 良 文	京都大学	生命科学研究科	総合生命科学専攻	脊椎動物の形態形成機構の研究
及 川 和 聡	東京都立大学	理学研究科	生物科学専攻	シロイヌナズナの葉緑体光定位運動に関与する遺伝子の研究
末 次 憲 之	東京都立大学	理学研究科	生物科学専攻	シロイヌナズナの葉緑体光定位運動の弱光反応欠損突然変異体の分子遺伝学的解析
森 田 智 子	東京大学	総合文化研究科	広域科学専攻	動物行動の分子機構

基礎生物学研究所コンファレンス

当該研究分野の現状分析や研究計画を討議する国際研究集会を、基礎生物学研究所コンファレンスと称して、それぞれの特定研究について毎年開催している。

The 45th NIBB Conference March 3-5, 2001

本シンポジウムは、先端的な研究を行っている研究者を集め、最新の研究成果の34題の発表および30のポスターセッションから、「内分泌攪乱化学物質研究の最新動向」を理解し、化学物質の動物やヒトへの発生影響を分子レベルで理解するための研究の方向性を打ち出すことを目的に開催した。内分泌攪乱化学物質は、本来、農業や工業用化学物質の中に、体に入ってホルモン類似作用あるいはホルモン阻害作用をするような物質が見出され、環境中にも存在し、野生動物への生殖に対して悪影響が懸念されたことに端を発した。内分泌攪乱化学物質問題は社会的な問題でもあるので、初日は、市民講座「よくわかる環境ホルモン」を開き、市民に、内分泌攪乱化学物質問題をわかりやすく解説した。科学的なセッションは、化学物質の「作用のメカニズム」を理解するために、化学物質の胎盤透過性、発生途上の動物はホルモン様物質に対して極めて感受性の高い時期が存在する臨界期の問題、性分化機構の動物種による多様性、体内での化学物質の代謝と動物種による違い、低用量問題、などに関して論議した。参加者は、大学院生やポストドク等の若い研究者を含め、延べ450名におよび規定の時間を越えた活発な討論が行われた。

The 45th NIBB Conference

"Recent Progress in Endocrine Disruptor Research"
March 3-5, 2001

Okazaki Conference Center
Okazaki, Japan

Organizers: Taisen Iguchi (Center for Integrative Bioscience, ONRI)
Ministry of the Environment

Program

Saturday March 3, 2001

10:00- Registration

Session1 (Opened to the Public)

Chairperson: Taisen Iguchi
13:00-13:10 Opening Address: Hideo Mohri (Natl. Inst. for Basic Biol.)

13:10-13:50 Taisen Iguchi (Center for Integrative Bioscience, ONRI)
"Environmental Endocrine Disruptors Issues in Japan"

13:50-14:30 Yoko Kawamura (Natl. Inst. of Health Science)
"Possible Endocrine Disruptors from Food Containers"

14:30-14:20 Break

14:20-15:20 Louis J. Guillette Jr. (Univ. of Florida, USA)
"Contaminants and Wildlife"

15:20-16:00 Saburo Matsui (Kyoto Univ.)
"Environmental Risk Management"

Poster Session (16:30-18:30)

16:30-16:40 Greeting: Hirozo Ueda (Ministry of the Environment)

16:40-17:10 Tyrone Hayes (Univ. of Calif. at Berkeley, USA)
"Atrazine Inhibits Development of the Male

Larynx in *Xenopus Laevis*: Possible Disruption of Steroidogenesis"

17:10-18:30 Meeting (Ministry of the Environment)

18:30-20:00 Casual Dinner

20:00- Meeting

Sunday March 4, 2001

09:00- Registration

Chairperson: Taisen Iguchi

09:30-09:45 Opening Address: Hideo Mohri (Natl. Inst. for Basic Biol.)

09:45-10:00 Howard A. Bern (Univ. of Calif. at Berkeley, USA)

"Some Problems in Research on Endocrine Disruptors"

Session2-a

Chairpersons: Bruce Blumberg, Ken-Ichirou Morohashi

10:00-10:30 John McLachlan (Tulane and Xavier Univ., USA)
"Hormones and Developmental Programming: a Key to Understanding Endocrine Disruption"

10:30-11:00 John Couse (Natl. Inst. of Environ. Health, USA)
"The role of Estrogen receptor- α in the Effects of Neonatal Diethylstilbestrol Exposure in the Female Reproductive Tract: Insights from Studies of the ER- α -knockout mice"

11:00-11:30 Bruce Blumberg (Univ. of California, Irvine, USA)
"Metabolism of EDC Mediated by the Steroid and Xenobiotic Receptor, SXR"

11:30-11:50 Hisashi Masuyama (Okayama Univ.)
"Potential Roles of Pregnane X Receptor in Pregnancy and Endocrine Disrupting Mechanism"

11:50-12:10 Jennifer Fox (Tulane and Xavier Univ., USA)
"Phytochemical Signaling and Symbiotic Gene Activation Are Interrupted by Endocrine Disrupting Chemicals"

12:10-12:30 Ken-Ichirou Morohashi (Natl. Inst. for Basic Biol.)
"Transcription Factors Implicated in Gonad Differentiation"

12:30-13:30 Lunch

Session2-b

Chairpersons: Yoshitaka Nagahama, Hajime Watanabe
13:30-13:50 Hajime Watanabe (Center for Integrative Bioscience, ONRI)
"Effects of Selected Endocrine Disrupting Chemicals on Gene Expression in Mouse Reproductive Tracts"

13:50-14:10 Gen Yamada (Kumamoto Univ.)
"How to Control External Genitalia Morphogenesis: Control of Genital Tubercle Formation by shh and FGF System"

14:10-14:30 Masaru Wada (Tokyo Medical and Dental Univ.)
"Seeking a Reliable Method to Detect Endocrine Disruption in Avian Species Assessment of Female-specific Yolk Proteins in Male Japanese Quail"

14:30-14:50 Hideko Sone (Natl. Inst. for Environmental Studies)
"Effects of In utero and Lactational Exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin on Sexual Differentiation of The Male Rat Brain"

14:50-15:10 Toshitaka Ikeuchi, Yoshitaka Nagahama (Natl. Inst. for Basic Biol.)
"Two Androgen Receptor Subtypes in Teleost Fish: Characterization, Interaction and Potential Role in Sex Differentiation"

15:10-15:40 Graham Young (Univ. of Otago, New Zealand)
"Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) and Steroidogenic Enzymes of Fish: StARting to Understand their Regulation by Sex Steroids"

15:40-16:10 Coffee Break

Chairpersons: Daniel B. Pickford, Toshihiro Horiguchi

16:10-16:30 Masaru Nakamura (Univ. of the Ryukyus)
"Gonadal Sex Differentiation in Fish and the Effects of Environment Endocrine Disrupters"

16:30-16:50 Toshihiro Horiguchi (Natl. Inst. for Environmental Studies)
"Endocrine Disruption and Populations Decline in Gastropod Molluscs, Caused by Organotins from Antifouling Paints"

16:50-17:20 Caren Helbing (Univ. of Victoria, Canada)
"Molecular Approaches to the Detection of Endocrine Disrupting Effects in Frogs"

17:20-17:50 Daniel B. Pickford (AstraZeneca Freshwater Quarry, UK)
"Effects of 17 α -Ethinylestradiol on Larval Growth, Development and Sexual Differentiation in *Xenopus laevis*"

18:00-20:00 Banquet

Monday March 5, 2001

Session3-a

Chairpersons: Louis J. Guillette Jr., Chisato Mori

09:00-09:30 Louis J. Guillette Jr. (Univ. of Florida, USA)
"Contaminants and Wildlife: Lessons from Embryos"

09:30-10:00 Susan Jobling (Brunel Univ., UK)
"The Consequences of Sexual Disruption in Wild Fish"

10:00-10:30 Charles Tyler (Univ. of Exeter, UK)
"The Causes and Mechanisms of Sexual Disruption in Fish"

10:30-11:00 Mary Ann Ottinger (Univ. of Maryland, USA)
"Establishing Reliable End Points in Assessing the Effects of Endocrine Disrupting Chemicals in the Japanese Quail"

11:00-11:30 Frederick vom Saal (Univ. of Missouri, Columbia, USA)
"Effects of Diet and Endocrine Disruptors on Development of the Reproductive System in Mice"

11:30-11:50 Chisato Mori (Chiba Univ.)
"Increasing Importance of Biological Markers and DNA Microarray Analysis for Assessing Fetal Exposure on Endocrine Disruptors"

11:50-12:10 Osamu Tsutsumi (Univ. of Tokyo)
"Effects of Endocrine Disruptors on Preimplantation Embryo Development"

12:10-12:40 Shanna H. Swan (Univ. of Missouri, Columbia, USA)
"Temporal Trends and Geographic Variation in Semen Quality: Recent Findings"

12:40-13:40 Lunch

Session3-b

Chairpersons: Ann Cheek, Taisen Iguchi

13:40-14:00 Shinsuke Tanabe (Ehime Univ.)
"Contamination and Toxic Effects of Endocrine Disrupters in Wildlife"

14:00-14:30 Ann Cheek (Southeastern Louisiana Univ., USA)
"Experimental Evaluation of Vitellogenin as a Predictive Biomarker for Reproductive Disruption"

14:30-15:00 Yhun Y. Sheen (Ewha Womans Univ., Korea)
"pERE-Luc Stably Transfected MCF-7 Cells and pCYP1A1-Luc Transfected Hepa I Cells for the Assessments of Estrogen and Dioxin Like Activities of Environmental Chemicals and Korean River Water"

15:00-15:30 Coffee Break

Chairpersons: Kouji Arizono, Hiroaki Aoyama

15:30-16:00 Kyung-Sun Kang (Seoul Natl. Univ., Korea)
"Developmental Impairments of Reproductive Tracts on the F1 Offspring Rats Perinatally Exposed to Endocrine Disrupters"

16:00-16:20 Kouji Arizono (Pref. Univ. of Kumamoto)
"The Estrogen Activity on Feeding Diet Evaluated with Vitellogenin Assay in vivo and Yeast two-Hybrid Assay in vitro"

16:20-16:40 Hiroaki Aoyama (The Inst. of Environmental Toxicology)
"An approach for predicting endocrine disrupting activities of pesticides"

16:40-17:00 Jun Kanno (Natl. Inst. of Health Science)
"Endocrine Disruption as a Receptor-Mediated Toxicity"

17:00-17:20 Closing Remarks: John McLachlan (Tulane and Xavier Univ., USA)

The 46th International NIBB Conference GENETICS AND EPIGENETICS: THE FIRST 100 YEARS March 6 - 9, Okazaki Conference Center

現代の生物学において、1900年のメンデルの法則の再発見に始まりDNAの構造と遺伝形質の関係を扱う遺伝学 (Genetics) と1902年生まれBarbara McClintockによって発見された染色体やクロマチンの高次構造の変化やゲノムDNAのメチル化などによる遺伝子発現制御を扱うエピジェネティクス (Epigenetics) は、最近のゲノム科学や分化・発生に関する研究の進展に伴い益々その重要性を増している。本国際研究集会の英文タイトル "Genetics and Epigenetics,

the First 100 Years”にあるように、本集会を開催した2001年は、遺伝学 (Genetics) の基本法則であるメンデルの法則の再発見から101年目にあたり、エピジェネティクス (Epigenetics) の発見者でトウモロコシの調節因子 (トランスポゾン) の研究により女性で唯一単独でノーベル医学生理学賞を受賞した Barbara McClintock の生誕99年目にあたる。このような時期に、世界の最先端を行く研究者が一同に会して、“生物学の世紀”と称された20世紀の Genetics と Epigenetics の進歩を総括し、ゲノムにダイナミズムを与える種々の分子機構、分化・発生にも関わるエピジェネティックな発現制御機構などポストゲノムの重要課題でもあるゲノム動態と生体機能の統合的解明をめざし、21世紀の新たな研究の動向を探ることことを目的として本国際研究集会は開催された。

最近のゲノム科学の進展に伴い種々の生物種の様々な塩基配列とその機能に関する情報が蓄積されつつある。一方ゲノム構造は常に一定の構造を保ってはならず、ダイナミックに変化し、またそれに伴い生体機能も多様に変わり得ることも明らかになってきた。このような状況下で、海外から20名、国内から13名の招待講演者、さらに24演題のポスターよりなる本国際研究集会は、4日間で200名以上の参加者を得て、酵母、線虫、ショウジョウバエから高等動植物、哺乳類に至るまでの種々の生物種に関して、Genetics と Epigenetics の係わるゲノム動態と生体機能の統合的解明を試み、ほとんどのSessions で高等植物の研究結果と高等動物における研究成果を比較し、相互の共通点と各実験系に固有の特徴的な諸点を同一の土俵の上で議論したため、連日大変活発な討論が行われ、多くの参加者が興奮と満足の意を度々表明した。それ故、本研究集会に参加した大学院生や若手の研究者に大いなる刺激とインパクトを与え得たものと思われる。

The 46th International NIBB Conference
GENETICS AND EPIGENETICS: THE FIRST 100 YEARS
March 6-9, Okazaki Conference Center

Organizing Committee:

Vicki L. CHANDLER (University of Arizona)
Elizabeth DENNIS (CSIRO)
Steven HENIKOFF (Fred Hutchinson Cancer Research Center./HHMI)
*Shigeru IIDA (National Institute for Basic Biology)
Yoshishige INAGAKI (National Institute for Basic Biology)
Tetsuji KAKUTANI (National Institute of Genetics)
Motoya KATSUKI (University of Tokyo/National Institute for Basic Biology)
Amar J. S. KLAR (National Cancer Institute)
Marjori A. MATZKE (Austrian Academy of science)
Vincenzo PIRROTTA (University of Geneva)
Kunio SHIOTA (University of Tokyo)
Ko SHIMAMOTO (Nara Institute of Science and Technology)

* Chair

Program

6 March (Tuesday), 2001

12:00- Registration
13:00-13:20 Opening Address

Session 1: Genetics and Epigenetics in Fungi
Chair: A.J.S KLAR and Y. OHYA

13:20-13:50 S01: Yasuji OSHIMA (Kansai Univ., Japan)
Homothallism, Mating-Type Switching, and the Controlling Element Model in *Saccharomyces cerevisiae*.

13:50-14:20 S02: Amar J.S. KLAR (Natl. Cancer Inst., USA)
Mechanism of Imprinting for *mat1* Switching.

14:20-14:50 S03: Yoshikazu OHYA (Univ. of Tokyo, Japan)
A Yeast Selfish DNA: Its Origin and Survival.

14:50-15:20 S04: Eric U. SELKER (Univ. of Oregon, USA)
Control and Function of DNA Methylation in *Neurospora*.

15:20-15:50 S05: Reed B. WICKNER (Natl. Inst. of Health, USA)
Yeast Prions as Epigenetic Elements: Chromosomal Genes Affecting Prion Generation, Propagation and Curing.

15:50-16:20 Coffee Break

Session 2: Biodiversity and Evolution
Chair: M.T. CLEGG and T. GOJOBORI

16:20-16:50 S06: Werner ARBER (Univ. of Basel, Switzerland)
Impact of Genetic and Non-Genetic Elements on Molecular Evolution.

16:50-17:20 S07: Michael T. CLEGG (Univ. of California, Riverside, USA)
Dynamics of Mobile Element Activity in Chalcone Synthase Loci in the Common Morning Glory (*Ipomoea purpurea*).

17:20-17:50 S08: Takashi GOJOBORI (Natl. Inst. of Genet., Japan)
Organismic Evolution from the Viewpoint of Gene Expression Profiles.

17:50-18:20 S09: Masahiro YANO (Natl. Inst. of Agrobiological Resources, Japan)
Naturally Occurring Variations as a New Resource for Functional Genomics in Rice.

18:30-21:30 Welcome Reception

7 March (Wednesday), 2001

Session 3: Silencing and Repression I
Chair: R. KETTING and N. KURATA

8:30- 9:00 S10: Rene KETTING (Netherlands Cancer Inst., The Netherlands)
RNA Interference and Transposon Silencing in *C. elegans*.

9:00- 9:30 S11: David BAULCOMBE (John Innes Centre, UK)
Epigenetics of RNA Silencing in Plants.

9:30-10:00 S12: Steven HENIKOFF (Fred Hutchinson Cancer Res. Cent./HHMI, USA)
Evolution and Dynamics of Centromeric Histones.

10:00-10:30 S13: Nori KURATA (Natl. Inst. of Genet., Japan)
Nuclear and Chromosome Organization in Rice - Functional and Genomic Approaches to Find Out Organizing Principles.

10:30-12:30 Poster Session (Odd Number)

12:30-14:00 Lunch Time

14:00-15:00 Free Discussion for Poster Session

Session 4: Silencing and Repression II

Chair: V.L. CHANDLER and K. SHIMAMOTO

15:00-15:30 S14: Vincenzo PIRROTTA (Univ. of Geneva, Switzerland)

Polycomb Complexes and the Maintenance of Determined States of Gene Expression.

15:30-16:00 S15: Toru HIGASHINAKAGAWA (Waseda Univ., Japan)

Mechanisms of Cellular Memory: Functional Analysis of Mouse and Zebrafish Polycomb-Group Genes.

16:00-16:30 S16: Vicki L. CHANDLER (Univ. of Arizona, USA)

Mutations that Prevent Paramutation in Maize also Affect Other Types of Epigenetic Silencing.

16:30-17:00 Coffee Break

17:00-17:30 S17: Ortrun MITTELSTEN SCHEID (Friedrich Miescher Inst., Switzerland)

The Genetics of Epigenetic Gene Silencing in Plants.

17:30-18:00 S18: Ko SHIMAMOTO (Nara Inst. of Sci. & Tech., Japan)

Post-Transcriptional Gene Silencing in Rice.

18:00-18:30 S19: Marjori A. MATZKE (Austrian Acad. Sci., Inst. of Mol. Biol., Austria)

RNA-Directed Methylation of Promoter Sequences.

8 March (Thursday), 2001

Session 5: Pigmentation, Epigenetics and Transposable Elements

Chair: J. MOL and A. KOGA

8:30- 9:00 S20: Joseph MOL (Vrije Univ., The Netherlands)
Regulation and Manipulation of Flower Color Genes in *Petunia hybrida*.

9:00- 9:30 S21: Shigeru IIDA (Natl. Inst. for Basic Biol., Japan)
Genetics and Epigenetics in Flower Pigmentation and Transposable Elements.

9:30-10:00 S22: Akihiko KOGA (Nagoya Univ., Japan)
Recent Invasion of the Medaka Fish Genome by a Terminal-Inverted-Repeat Transposable Element.

10:00-10:30 S23: Hirohiko HIROCHIKA (Natl. Inst. of Agrobiological Resources, Japan)
Regulation of Plant Retrotransposons and their Use for Functional Genomics.

10:30-12:30 Poster Session (Even Number)

12:30-14:00 Lunch Time

14:00-15:00 Free Discussion for Poster Session

Session 6: Transposable Elements and Plant Genome

Chair: R. MARTIENSSEN and T. KAKUTANI

15:00-15:30 S24: Tetsuji KAKUTANI (Natl. Inst. of Genet., Japan)

Mobilization of a Novel Endogenous Arabidopsis Transposon by a Host Gene Mutation Affecting Epigenetic States.

15:30-16:00 S25: Robert MARTIENSSEN (Cold Spring Harbor Laboratory, USA)
Epigenetics and the Plant Genome.

Session 7: DNA Methylation

Chair: R. MARTIENSSEN and T. KAKUTANI

16:00-16:30 S26: Eric J. RICHARDS (Washington Univ, USA)
DNA Methylation, Chromatin and Epigenetic Variation.

16:30-17:00 S27: Kunio SHIOTA (Univ. of Tokyo, Japan)
Methylome of Rat Brain Analyzed by Genome Wide Scanning of Methylation Status of CpG Islands.

17:00-17:30 S28: En LI (Massachusetts General Hospital, USA)
Functional Studies of Mammalian DNA Methyltransferases.

18:30-21:30 Banquet

9 March (Friday), 2001

Session 8: Imprinting

Chair: K. SHIOTA and R.L. FISCHER

8:30- 9:00 S29: Andras PALDI (INSERM, France)
Single Cell Analysis of Transcription at the Imprinted Mouse *Igf2-H19* Locus..

9:00- 9:30 S30: Wolf REIK (Babraham Institute, UK)
Mechanisms and Consequences of Genomic Imprinting.

9:30-10:00 S31: Tomohiro KONO (Tokyo University of Agriculture, Japan)
Epigenetics in Germ Cells and Development.

10:00-10:30 S32: Robert L. FISCHER (Univ. of California, Berkeley, USA)
Imprinting of the *MEDEA* Polycomb Gene during Plant Reproduction.

10:30-11:00 S33: Emma WHITELOW (Univ. of Sydney, Australia)
Epigenetic Inheritance in Mammals.

11:00-11:20 Closing Remarks

共同研究活動

平成12年度において実施したテーマ等を掲載する。

〈グループ共同研究〉

- (1)平山壽哉(長崎大・熱帯医学研) 和田昭裕(長崎大・熱帯医学研) 八尋錦之助(長崎大院生) 倉園久生(岡山大・医) 青山伸郎(神戸大・医附属病院) 白坂大輔・三木生也(神戸大院生) 太田浩良(信州大・医附属病院);ヘリコバクター・ピロリVacA毒素の受容体 (RPTP β) とその情報伝達解析
- (2)佐藤真(福井医大・医) 永野 隆・八木秀司(福井医大) 山本亘彦(大阪大) 小西博之(大阪大院生);新規フィラミン結合分子FILIPによる神経細胞移動、脳形成機構の解析
- (3)天野 實(東京農大・農) 駒嶺 稔・種村 淳((財)進化生物学研) 矢次智子・山中雅照・斎藤義紀(東京農大院生);Aloc科、Strelitzia科およびMusa科植物の分子系統学的研究
- (4)岡本龍史(東京都立大院・理学研) 豊岡公德(国立医療セ);液胞/リソソームにおける物質分解機構
- (5)矢田 脩(九州大院・比較社会) 三枝豊平(九州大) 中西明德(姫路工大・自然環境科研) 榊永一宏(滋賀県立琵琶湖博物館) 小田切顕一・矢後勝也・山内健生(九州大院生);タテハチョウ科群 (アゲハチョウ上科) の系統発生学的研究

〈個別共同研究〉

- (1)加藤 朗(新潟大・理);高等植物のペルオキシソームに局在する低分子量熱ショック蛋白質ホモログの機能解析
- (2)川北一人(名古屋大院・生命農);植物の生体防御機構における抵抗性因子に関する研究
- (3)松岡 健(理化学研・植物科学研究セ);高等植物の分泌系オルガネラに対する分子マーカータンパク質の同定
- (4)新居直祐(名城大・農);園芸植物の環境ストレスに対する応答機構の解析
- (5)今中常雄(富山医科薬科大・薬) 守田雅志(富山医科薬科大・薬) 加藤佳樹(富山医科薬科大院生) ;ペルオキシソームABCタンパク質の構造と機能の解析
- (6)西村いくこ(京都大院・理) 山田健志(学振特別研究員) 松島 良(京都大院生) 嶋田恭子(京都大院・理・研修生);高等植物の液胞の分化機構の解析
- (7)嶋田知生(京都大院・理) 渡辺悦子(京都大院・理・特別研究学生);液胞輸送レセプターPV72の生化学的・分子生物学的解析
- (8)江坂宗春(広島大・生物生産);植物カタラーゼのペルオキシゾームへの輸送機構の解明
- (9)岩崎郁子(秋田県立大・生物工学研);イネの花粉形成・発達段階に生じる冷温障害の機構および冷温耐性の機構の解明
- (10)三村徹郎(一橋大・商);植物細胞におけるリン酸輸送ネットワーク系の解析
- (11)大隅正子(日本女子大・理) 馬場美鈴(日本女子大・研究員);酵母のオートファジーにおける膜動態の形態学的解析
- (12)北本勝彦(東京大院・農学生命科学) 丸山潤一(東京大院生);糸状菌の液胞生理機能の解析
- (13)大隅万里子(帝京科学大・理工) 岡崎 弘(帝京科学大院生) 中島麻恵(帝京科学大・理工);Pichia pastorisのmicroautophagyに関係するPAG遺伝子と相同性を持つSaccharomyces cerevisiaeの遺伝子の単離と自食作用機能解析
- (14)阪井康能(京都大院・農) 向山博幸・奥 公秀・堀口博文(京都大院生);選択的オルガネラ分解におけるAPG遺伝子群の生化学とその役割
- (15)米澤一仁(神戸大学・バイオ研究セ) 原 賢太・吉野健一(神戸大学・バイオ研究セ) 谷口直子(学振特別研究員) スユ

- ティ・ヒダヤット・大城紀子(神戸大院生);ラパマイシン標的蛋白mTORを介するシグナル伝達機構の解析
- (16)広野雅文(東京大院・理学系) 八木俊樹(東京大) 池田一穂・林 真人・河野崇宏(東京大院生);クラミドモナスに存在する2種のアクチンの機能解析
- (17)本道栄一(帯広畜産大・畜産) 難波泰治(山口大院生);ラット精巣におけるSKD3の機能解析
- (18)山下正兼(北海道大院・理学研) 箕田康一(北海道大院・理学研) 中畑新吾(北海道大院生);卵成熟におけるサイクリンBmRNA翻訳開始の分子機構
- (19)平井俊朗(帝京科学大・理工) 山口十四文(帝京科学大・理工);魚類配偶子形成に関する分子生物学的研究
- (20)東藤 孝(新潟大・理臨海実験所);魚類の配偶子形成における性ステロイド作用の分子機構に関する研究
- (21)徳元俊伸(静岡大・理);サイクリン分解の分子メカニズムの解析
- (22)三田雅敏(帝京短期大);ヒトデをモデルにした卵成熟機構:生殖巣刺激物質(GSS)と1-メチルアデニンの研究
- (23)吉岡秀文(兵庫教育大) 山野井(笠原) 恵(兵庫教育大) 福井由宇子(三菱化成生命科学研) 有吉悦子・榎田武史(兵庫教育大院生);ニワトリの性分化機構
- (24)篠田 晃(山口大・医);視床下部腹内側核の細胞構築、形態形成、投射領域の解析
- (25)弓削昌弘(福岡女子大・人間環境);アフリカツメガエル背側決定因子の精製と機能解析
- (26)森上 敦(名古屋大院・生命農学) 岩田由紀子・用稲真人(名古屋大院生);タバコ葉のカルシウム依存性プロテインキナーゼの解析
- (27)渡辺憲二(姫路工業大・理) 伊藤秀樹(姫路工業大院生);中枢神経系の発生と部域の分子機構
- (28)尾口仁志(鶴見大・歯) 中山圭子(富山医科薬科大) 森戸光彦(鶴見大・歯);ヒト歯肉細胞, 歯槽骨細胞の各種生体材料に対する接着性様式の検討
- (29)大西正男(帯広畜産大・畜産) 木下幹朗(帯広畜産大・畜産);植物由来不飽和化酵素遺伝子を導入したトランスジェニックマウスの脂質解析
- (30)佐藤直樹(埼玉大・理) 圓山恭之進(埼玉大院生);低温誘導遺伝子の制御機構の研究
- (31)林 秀則(愛媛大・理) 森田勇人(愛媛大・理) 天野剛志(愛媛大院生);ラン藻において発現させた高等植物の葉緑体局在型低分子量熱ショックタンパク質の機能の解析
- (32)和田 元(九州大院・理) 萩尾美樹(九州大院生);光合成膜の生合成に関する分子生物学的解析
- (33)門田明雄(東京都立大院・理) 菊地一浩(東京都立大院・学術研究員) 今泉貴登・倉本千裕・中村左知彦・寺内一姫(東京都立大院生);細胞内葉緑体光定位運動の生理学的・分子生物学的解析
- (34)野口博司(静岡県立大・薬) 森田洋行・菊地保正(静岡県立大院生);Ipomoea 属植物のカルコン合成酵素遺伝子の解析
- (35)小林裕和(静岡県立大院・生活健康科学) 吉本光希(静岡県立大院生) 清水正則(静岡県立大・客員);高等植物における葉緑体機能発現制御機構の解析
- (36)端川 勉(理化研・脳科総研究セ) 梁 鳳儀・石井勝好(理化研・脳科総研究セ);大脳皮質GABA作動性シナプスの分子形態学的解析:特にGABABRサブタイプの比較
- (37)赤川公朗(杏林大・医) 藤原智徳・須賀 圭(杏林大・医);開口放出関連蛋白質HPC-1/syntaxin1Aの生理作用
- (38)坂野 仁(東京大院・理学系);トランスジェニックマウスを用いた嗅覚系の研究
- (39)伊藤元己(東京大・総合文化) 上原浩一(千葉大・園芸) 田辺陽一・濱田朗子・山崎美鈴(千葉大院生)・青木誠志郎(東京大・学振特別研究員);シャジクモにおけるMADS遺伝子の機能解析
- (40)村上明男(神戸大・内海城機能教育研究セ) 本村泰三(北海道大・理) 吉川伸哉(北海道大院生);褐藻類の走光性反応の光受容体候補物質に関する研究
- (41)稲葉一男(東北大院・理附属臨海実験所);軸糸構成タンパク質の構造解析
- (42)金澤一郎(東京大院・医学系) 鄭 善容(科学技術振興事業団) 尾方克久・高橋祐二(東京大院生);新規ナトリウムチャ

ンネル α サブユニット 遺伝子 NaT/Scn11a のノックアウトマウスの作製および解析

- (43) 斎藤規夫(明治学院大) 土岐健次郎(南九州大・園芸); アサガオの花色発現制御機構の解析
- (44) 石原直忠(九州大院・医学系); 酵母オートファジーの膜動態の解析
- (45) 石浦章一(東京大院・総合文化) 埜中征哉(国立精神・神経セ) 鈴木貴士(東京大院生); 空胞性ミオパチーにおける apg 遺伝子変異の有無
- (46) 佐藤雅彦(京都大・総合人間) 稗田美香(京都大院生); ムスカリン性アセチルコリン受容体の輸送過程に関わる分子の探索
- (47) 佐藤矩行(京都大院・理) 佐藤ゆたか・小林麻理(京都大院・理); 性分化遺伝子のゲノムの進化の研究
- (48) 田中 実(北海道大院・理) 小林大介(学振特別研究員); 生殖腺で発現する遺伝子の転写制御の解析
- (49) 堤 治(東京大院・医学系) 難波 聡(東京大院生) 富田恵子(科学技術振興事業団); 卵巣における Dax-1、Ad4BP/SF-1 の発現とその役割の解明
- (50) 近藤寿人(大阪大・細胞生体工学セ) 水野伸彦(大阪大・細胞生体工学セ); アフリカツメガエルレンズ再生因子の同定
- (51) 餅井 真(姫路工業大・理); cDNA アレイを用いた発生制御遺伝子の網羅的解析
- (52) 宮入祥夫(生命工学工業技術研); ストレス下におけるラン藻遺伝子の発現制御
- (53) 石川隆二(弘前大・農学生命科学) 三浦 桂(弘前大院生); イネゲノムにおける可動因子のクローニング
- (54) 酒井 敦(奈良女子大・理); 根冠型細胞の分化に伴う分泌タンパク質の変化に関する解析
- (55) 近藤勝彦(広島大・理) 星 良和(有明工業高専) 田頭紀和・栗原 要・木村紫野(広島大院生); ソテツ目およびコモウセンゴケの分子系統学的研究
- (56) 植田邦彦(金沢大・理) 小藤累美子(金沢大院・理); ヒメツリガネゴケにおける MADS-box 遺伝子の解析
- (57) 早川俊彦(東北大院・農) 牧 英樹・末永 新(東北大院生); イネにおける NADH 依存性グルタミン酸合成酵素の細胞間・細胞内輸送の解析
- (58) 近藤忠雄(名古屋大・化学測定機器セ) 吉田久美(名古屋大院・人間情報); 花卉色素細胞の PH 制御と物質輸送に関する研究
- (59) 坪田敏男(岐阜大・農); 哺乳動物の性腺におけるステロイド合成酵素の発現機序に関する研究
- (60) 小川温子(お茶の水女子大院・人間文化) 上田晴子(学振特別研究員); 自己会合性エンジュ樹皮レクチン(Sophoragrin) の液胞における機能解明
- (61) 柄内 新(北海道大院・理) 吉野 潤(北海道大院生); トランスジェニック技術を用いたアフリカツメガエル成体における大脳再生の試み
- (62) 岡本治正(生命工学工業技術研) 晴被智美(生命工学工業技術研); Xcad3 遺伝子のプロモーター制御下に GFP タンパクを発現するトランスジェニックフロッグの作出
- (63) 安田國雄(奈良先端科学技術大学院大・バイオサイエンス) 山本 悟(奈良先端科学技術大学院生); Maf-GFP 遺伝子をもつ TG ガエルの作製
- (64) 酒巻和弘(京都大・ウイルス研); トランスジェニックカエルを用いたアポトーシス誘導機構の解明
- (65) 河内浩行(京都大院・農); conditioned yeast two-hybrid system による PTP の基質分子の単離

〈研究会〉

- (1) 徳富 哲(大阪府立大・先端科学研); 植物の光センシング (2000.6.9~6.10)
- (2) 高橋哲郎(北陸先端科学技術大学院大); 微生物・多核細胞生物の光運動反応受容体 (2000.9.14~9.15)
- (3) 七田芳則(京都大院・理); レチナールタンパク質の構造・機能多様性 (2000.11.3~11.4)
- (4) 藤澤 肇(名古屋大院・理); 神経系の記憶と構築-3; 神経の形を決める因子 (2000.12.20~12.21)

(5)影山龍一郎(京都大・ウイルス研)；網膜の発生・分化・再生 (2001.2.23~2.24)

〈所長招へい研究会〉

(1)大隅良典(基生研)；酵母・シロイヌナズナにおける膜動態に関する合同セミナー (2001.3.1~3.2)

(2)西村幹夫(基生研)；21世紀における代謝制御研究の新展開 (2001.3.10~3.11)

(3)諸橋憲一郎(基生研)；性分化の分子メカニズム (2001.3.16~3.17)

〈大型スペクトログラフ共同利用実験〉

(1)堀口健雄(北海道大院・理)；渦鞭毛藻類の光発芽の光受容機構の研究

(2)竹内裕一(北海道東海大)；植物のDNA損傷光修復酵素の光誘導機構の解析

(3)山田恭司(富山大・理) 蓮沼明子(富山大院生) 古橋勝久(新潟大)；ネナシカズラの寄生根誘導の多段階光制御過程とその第1段階の光受容体の解析

(4)三好憲雄(福井医大) 小笠原利行・小川 透(福井医大)；癌細胞をどの光増感剤とどの波長で照射したらアポトーシス死が起こしやすいか？

(5)広瀬正紀(和歌山大・教育) 大森正之(東京大・教養) 松永 茂(筑波大) 岡本 忍(学振特別研究員) 藤沢貴智(東京大院生)；シアノバクテリア*Nostocsp.*の光運動反応に及ぼす近赤外光、紫外光の影響

(6)長谷川英一(水産庁水産工学研)；魚類の明所視分光感度特性の行動学的測定に関する研究

(7)日野晶也(神奈川大・理) 安増郁夫(早稲田大・教育) 田沢栄五郎(神奈川大・理) 藤原昭子・鎌田康之(早稲田大・理工総研)；ウニ、ユムシ、カキ、ヒトデなどの精子の呼吸、運動の光による活性化

(8)飯郷雅之(聖マリアンナ医大) 水澤寛太(学振特別研究員) 増田智宏(東京大院生)；脊椎動物生物時計の光入力系に関する研究

(9)近藤矩朗(東京大院・理学系) 清水英幸・中嶋信美(国立環境研)；キュウリの成長に及ぼすUV-Bの影響

(10)真鍋勝司(横浜市立大・理) 近藤陽一(横浜市立大院生)；*Synechococcus elongatus*の走光性に関する研究

(11)唐原一郎(富山大・理) 菅井道三(富山大・理)；エンドウ上胚軸カスパー線形成の光による調節-生長抑制との関係

(12)岡田清孝(京都大院・理) 酒井達也(学振特別研究員)；シロイヌナズナ光屈性異常突然変異体*nph1,rpt2,nph3*の分子遺伝学的解析

(13)芳住邦雄(共立女子大) 川西利昌(日本大) 工藤たか子(共立女子大)；植物染料の光劣化における波長依存性の解明

(14)佐々木政子(東海大・総合科学技術研) 榎本幸司・大柳岳彦(東海大院生)；太陽紫外線UV-Bの人体被曝量を測定するための小型放射計の試作とその物理特性評価

(15)古澤佳也(放射線医学総合研) 青木瑞穂(千葉大院生) 檜枝光太郎(立教大・理) 根岸和雄(岡山大・遺伝子施設) 和泉沢祐司(岡山大院生) 根岸友恵(岡山大・薬) 豊島めぐみ(岡山大院生) 有元佐賀恵(岡山大・薬) 池畑広伸(東北大・医) 齊藤祐介(東北大院生) 高橋昭久・村松 勉・波床光男・田中 文(奈良県立医大) 安東佳子(岡山大院生) G.Horneck(DLR航空宇宙医学研)；紫外線領域における生体機能損傷の作用スペクトル

(16)大石 正(奈良女子大院・人間文化) 保 智己・益田敦子(奈良女子大) 金子智子・山口優子(静岡県立大) chandana Haidar(奈良女子大)；鳥類における多光受容体-多振動体概日時計機構の形成に関する発生生物学的研究

(17)上田哲男(北海道大・電子科学) 西山宣昭(北海道大・電子科学) 桜井建成(学振特別研究員)；粘菌変形体の光誘導フラグメント化：光感受性と情報伝達機構

(18)大石不二夫(神奈川大・理) 西本右子・永井靖隆(神奈川大・理) 洪澤 大・田中伸弥(神奈川大院生)；ポリマーフィルムの光劣化に対する紫外線波長の影響

(19)Anthony L. Andraday(Research Triangle Institute) 鳥飼章子(大同工業大)；Wavelength sensitivity and does-response

characteristics of synthetic polymers and biopolymers

- (20) Francesco LENCI(CNR Institute of Biophysics) Giovanni Checcucci(学振特別研究員) Giuliano Colombetti · Francesco Ghetti(CNR) 松岡達臣(高知大) 高橋哲郎(北陸先端科学技術大学院大); Action spectra for UV sensing of phototile ciliates and flagellate algae
- (21) 池内昌彦(東京大院・総合文化) 吉原静恵・鈴木布美子(東京大院生); シアノバクテリア *Synechocystis* sp. PCC 6803 の走光性光受容体の遺伝子解析
- (22) 徳富 哲(大阪府立大・先端科学研) 石井孝定(大阪府立大・先端科学研); *Dinococcus* ダイノキサランチン合成光誘導作用スペクトルの測定
- (23) Chung, Young-Ho(Korea Basic Science Institute) Yoon-Jung Moon(Korea Basic Science Institute); Molecular genetic and photophysiological analyses of light signal perception mechanism in cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803 phototaxis

〈形質統御実験施設共同利用実験〉

- (1) 小関良宏(東京農工大・工) 山口雅篤史(南九州大・園芸) 山田晃世(東京農工大・工) 伊藤佳央・小柳美喜子・斎藤丈夫・佐々木伸大・小宮義人・南 智史・福田 崇・関口美紀子(東京農工大院生); 分化発現過程における可動性因子による遺伝子発現制御機構の解明
- (2) 前川雅彦(岡山大・資源生物科学研); イネの易変性葉緑素変異体における転移性因子の探索
- (3) 竹中繁織(九州大・工) 山下健一(九州大院生); 遺伝子コピー数や組替え産物の高感度検出法の確立
- (4) 三木健良(九州大・薬); 大腸菌遺伝子破壊株作製手法の改良
- (5) 菅谷公彦(放射線医学総合研); 高等真核生物における転写と複製の相互作用

〈環境耐性植物共同利用実験〉

- (1) Kisseleva, Larissa, Leonidovna(ロシア); Perception and transduction of cold signals
- (2) Dilley, Richard, A.(アメリカ); Inhibition of Bioenergetic Reactions at Low Temperature
- (3) Galiba, Gabor, Otto(ハンガリー); abiotic stress tolerance of plants
- (4) Martin, Fulda(ドイツ); Expression pattern of *Synechocystis* mutant
- (5) CHEN, Tony, H. H.(アメリカ); Characterization of transgenic plants expressing Cod A gene.
- (6) LENCI, FRANCESCO(イタリア); Action spectra for UV sensing of phototile ciliates and flagellate algae
- (7) SZALONTAI, Balazs(ハンガリー); Protein dynamics in the membranes of *Synechocystis* PCC 6803
- (8) Heins, Lisa(ドイツ); Evolution of the transport mechanisms at the chloroplast envelope membranes
- (9) Deshniun, Patchraporn(タイ); Cold Regulation of gene expression in cyanobacteria
- (10) Sergeenko, Tatiana(ロシア); Functional expression of the histidine kinase Hik33 from *Synechocystis* in frog oocytes
- (11) Ha, Chan Man(韓国); Molecular mechanisms of environmental plasticity of leaf morphogenesis
- (12) Sulpice, Ronan(フランス); Characterisation of glycinebetaine-producing transgenic plants by functional genomics and proteomics.
- (13) Clegg, Michael T(アメリカ); Characterization of the genes responsible for anthocyanin pigmentation in the morning glories.
- (14) Mol, Joseph N.M(オランダ); Expression of anthocyanin genes in *Ipomoea* and *Petunia*.
- (15) Lyukevich, Alexander A.(ロシア); Microarray analysis of Δ mscL-mutants of *Synechocystis* sp. PCC 6803
- (16) Kiseleva, Larisa Leonidovna(ロシア); Perception of temperature signals
- (17) Debreczeny, Monika(ハンガリー); The irreversible photoinhibition of photosystem II

〈基生研セミナー〉

- (1)上村 匡(京都大・ウイルス研)
- (2)矢野昌裕(農業生物資源研)
- (3)石浜 明(国立遺伝学研)
- (4)花岡文雄(大阪大・細胞生体工学セ)
- (5)加藤茂明(東京大・細胞生物学研)
- (6)倉谷 滋(岡山大・理)
- (7)佐邊壽孝(大阪バイオサイエンス研)
- (8)杉山達夫(名古屋大院・生命農学)
- (9)川人光男((株)ATR人間情報通信研)
- (10)田中啓二(東京都臨床医学総合研)
- (11)町田泰則(名古屋大・理)
- (12)細谷浩史(広島大院・理)

〈所長招へい〉

- (1)埜中征哉(国立精神神経セ武蔵病院)
- (2)石浦章一(東京大・総合文化)
- (3)新 勝光(テル・バイオラボ)
- (4)Win Sale(Emory大・医)
- (5)星 和彦(山梨医大)
- (6)平田修司(山梨医大)
- (7)Chen, Tony H. H(オレゴン州立大)
- (8)Robert Pruitt(パテュー大)
- (9)岡本 卓(理化研・脳科学総合研究セ)
- (10)垣塚 彰(大阪バイオサイエンス研)
- (11)小林 悟(筑波大・生物科学系)
- (12)向 正則(筑波大・生物科学系)
- (13)網蔵令子(筑波大・生物科学系)
- (14)越田澄人(京都大・理)
- (15)Claude Gagnon(マックギル大)
- (16)佐藤浩之(東邦大院・理)
- (17)佐藤浩之(東邦大院・理)
- (18)齊藤美保(東邦大院・理)
- (19)中村宗一(琉球大)
- (20)Itzhak ohad(エルサレムヘブライ大)

職員等名簿

6月1日現在

所長 勝木元也
 名誉教授 太田行人 中研一 岡田節人 藤田善彦
 江口吾朗 竹内郁夫 鈴木義昭

細胞生物学研究系

大隅 良典 研究主幹 (併)

細胞機構研究部門



西村 幹夫 教授
 林 誠 助教授
 真野 昌二 助手
 野田 佳苗 非常勤研究員
 林 潤 学振特別研究員

細胞内エネルギー変換機構研究部門



大隅 良典 教授
 吉森 保 助教授
 鎌田 芳彰 助手
 野田 健司 助手
 関藤 孝之 非常勤研究員
 桐谷 隆嘉 学振特別研究員
 水島 昇 さきがけ21研究員
 岡本 五月 特別協力研究員

細胞増殖研究部門 (客員研究部門)



阪井 康能 助教授
 伊藤 啓 助手
 岡田 龍一 非常勤研究員
 加藤健太郎 学振特別研究員
 粟崎 健 さきがけ21研究員

細胞情報研究部門 (客員研究部門)



神谷 律 教授(東大・大学院理学)
 稲葉 一男 助教授(東北大・大学院理学)
 箕浦 高子 助手
 若林 憲一 非常勤研究員
 平子 善章 特別協力研究員

細胞融合研究部門 (客員研究部門)



馬淵 一誠 教授(東大・大学院総合文化)
 阿部 洋志 助教授(千葉大・理)
 藤本 宏隆 助手
 米村 出 非常勤研究員

長濱 嘉孝 研究主幹 (併)

生殖研究部門



長濱 嘉孝 教授 吉国 通庸 助教授 小林 亨 助手

池内 俊貴 学振特別研究員
 柴田 安司 学振特別研究員
 松田 勝 学振特別研究員
 Senthikumar, B. クレスト研究員
 酒井 章衣 クレスト研究員
 司馬 桂君 クレスト研究員
 Chang, Xiaotian 学振外国人特別研究員
 Sudhakumari, Cheni C. 学振外国人特別研究員
 松田 千香 特別協力研究員

細胞分化研究部門



諸橋憲一郎 教授 石原 悟 助手 下野 明彦 助手

Mohamad Zubair クレスト研究員 杉山 紀元 クレスト研究員
 水崎 博文 特別協力研究員 鈴木 大河 特別協力研究員

個別研究



兒玉 隆治 助教授 上野 孝治 助教授 大野 薫 助手

発生生物学研究部門 (客員研究部門) 後任を現在検討中

形態形成研究部門



上野 直人 教授 中村 真 助手 高橋 弘樹 助手 中林 潤 非常勤研究員

森田 清和 リサーチ・アソシエイト (6月)
 諸熊 淳治 リサーチ・アソシエイト
 喜多山 篤 リサーチ・アソシエイト

野田 昌晴 研究主幹 (併)

感覚情報処理研究部門



野田 昌晴 教授 前田 信明 助教授 新谷 隆史 助手 湯浅 純一 助手 鈴木 亮子 非常勤研究員

山形 方人 助手 (研究休職) 山元 勝一 民間等共同研究員 作田 拓 クレスト研究員
 藤川 顕寛 クレスト研究員 渡我部育子 特別協力研究員

計時機構研究部門



村田 紀夫 教授 三上 浩司 助教授 西山 佳孝 助手 鈴木 石根 助手 山本 宏 非常勤研究員

Prasanna, Mohanty 文科省外国人研究員
 Allakhverdiev, S.I. 文科省外国人研究員
 Sulpice, Ronan 学振外国人特別研究員
 稲葉 昌美 特別協力研究員
 Debreczeny, Monika 特別協力研究員
 Los, Dmitry A 特別協力研究員
 Serguenco, Tatiana 特別協力研究員
 Marin, Kay 特別協力研究員
 Szalontai, Balazs 特別協力研究員
 Mustardy, Laszlo 特別協力研究員
 Lyukevich, Alexander 特別協力研究員

情報制御研究部門 (客員研究部門)



和田 正三
教授(都立大・大学院理学)



清末 知宏
助教(春川大・遺伝子実験施設)



菊池 一浩
助手



笠原 賢洋
非常勤研究員

加川 貴俊 さきかけ21研究員

行動制御研究部門 (客員研究部門)



村上富士夫
教授(阪大・大学院基礎工)



中福 雅人
助教授(東大・大学院医学系)



玉田 篤史
助手



熊田 竜郎
非常勤研究員

飯田 滋 施設長 (併)

遺伝子発現統御第一研究部門



飯田 滋
教授



寺田 理枝
助手



星野 敦
助手



梅根 一夫
非常勤研究員

Li, Hong Qing 文科省外国人研究員

Choi, Jeong-Doo 学振外国人特別研究員

遺伝子発現統御第二研究部門



堀内 嵩
教授



日高 真純
助手



小林 武彦
助手



児玉 顕一
助手

定塚 勝樹 助手(研究休職)

種分機構第一研究部門



山森 哲雄
教授



小峰由里子
助手



渡我部昭哉
助手



木津川尚史
助手



Vigot, Rejan Roger
非常勤研究員

白井 良憲 民間等共同研究員 (6月)

種分化機構第二研究部門



長谷部光泰
教授



村田 隆
助教授



藤田 知道
助手



三島美佐子
非常勤研究員

西山 智明 学振特別研究員 Banks, Jo Ann 特別協力研究員

Ratherford, George Little 特別協力研究員 Zryd, Jean-Pierre 文科省外国人研究員

村田 紀夫 施設長 (併)

大型スペクトログラフ室

細胞器官培養室



渡辺 正勝 助教授



濱田 義雄 助手

伊関 峰生
特別協力研究員

野田 昌晴 施設長 (併)



渡邊 栄治 助教授

堀内 嵩 センター長 (併)

共通研究施設 (基礎生物学研究所関連)

永山 國昭 センター長

時系列生命現象 I



小林 悟 教授



向 正則 助手



佐藤 仁泰 非常勤研究員

重信 秀治 学振特別研究員 網蔵 令子 クレスト研究員

時系列生命現象 II



高田 慎治 教授



越田 澄人 助手

生命環境研究領域 I



井口 泰泉 教授



渡邊 肇 助教授



勝 義直 助手



奥村 弘樹 非常勤研究員

Buchanan, David Lee 特別協力研究員

生命環境研究領域 II



塚谷 裕一 助教授



金 旻泰 助手

Cho, Kiu-Hyung 特別協力研究員

生命環境研究領域 III (客員)



金久 實 教授(京大・化学研究所)



内山 郁夫 助手

(基生研電子計算機室担当)

山森 哲雄 センター長 (併)



小川 和男 助教授



服部 宏之
課長

研究施設技術班



古川 和彦
班長

培養育成技術係



東 正一
係長



難波千営子
主任



西出 浩世
技官

形質統御技術第一係



田中 幸子
主任



林 晃司
技官

形質統御技術第二係



三輪 朋樹
係長



澤田 薫
主任



内海 秀子
技官



住川 直美
技官

アイソトープ実験技術係



松田 淑美
係長



加藤 洋介
主任



諸岡 直樹
技官

分析技術係



大澤 園子
係長



森 友子
主任



牧野由美子
技官



中村 貴宣
技官

生命環境技術係



水谷 健
技官



野田 千代
技官

研究系技術班



小林 弘子
班長

細胞生物学研究系技術係



近藤 真紀
係長



壁谷 幸子
技官

発生生物学研究系技術係



高木 知世
技官



岡 早苗
技官

制御機構研究系技術係



飯沼 秀子
技官



山口 勝司
技官



竹内 靖
技官



高見 重美
技官(育休)



山田 薫
技官(臨時任用~7月)

岡崎国立共同研究機構共通施設

■ 情報図書館

情報図書館は、機構の共通施設として、3研究所の図書、雑誌等を収集・整理・保存し、機構の職員、共同利用研究者等の利用に供している。

〈主な機能〉

1. ライブラリーカードによる24時間利用。
2. 情報検索サービス（DIALOG, NACSIS, STN, inside Web of Science, Science Direct 等）。



図書館建物



図書館内部

■ 岡崎コンファレンスセンター

学術の国際的及び国内的交流を図り、機構の研究、教育の進展に資するとともに、社会との連携、交流に寄与することを目的に平成9年2月に竣工した。

大会議室250名収容、中会議室150名収容、小会議室（2室）各50名収容



岡崎コンファレンスセンター



大会議室

■ 共同利用研究者宿泊施設

共同利用研究者等の宿泊に供するため、3研究所の共通施設として宿泊施設「三島ロッジ」〔個室51，特別個室13，夫婦室10，家族室20〕及び「山手ロッジ」〔個室11，特別個室4，家族室2〕があり，共同利用研究者をはじめ外国人研究員等に利用されている。

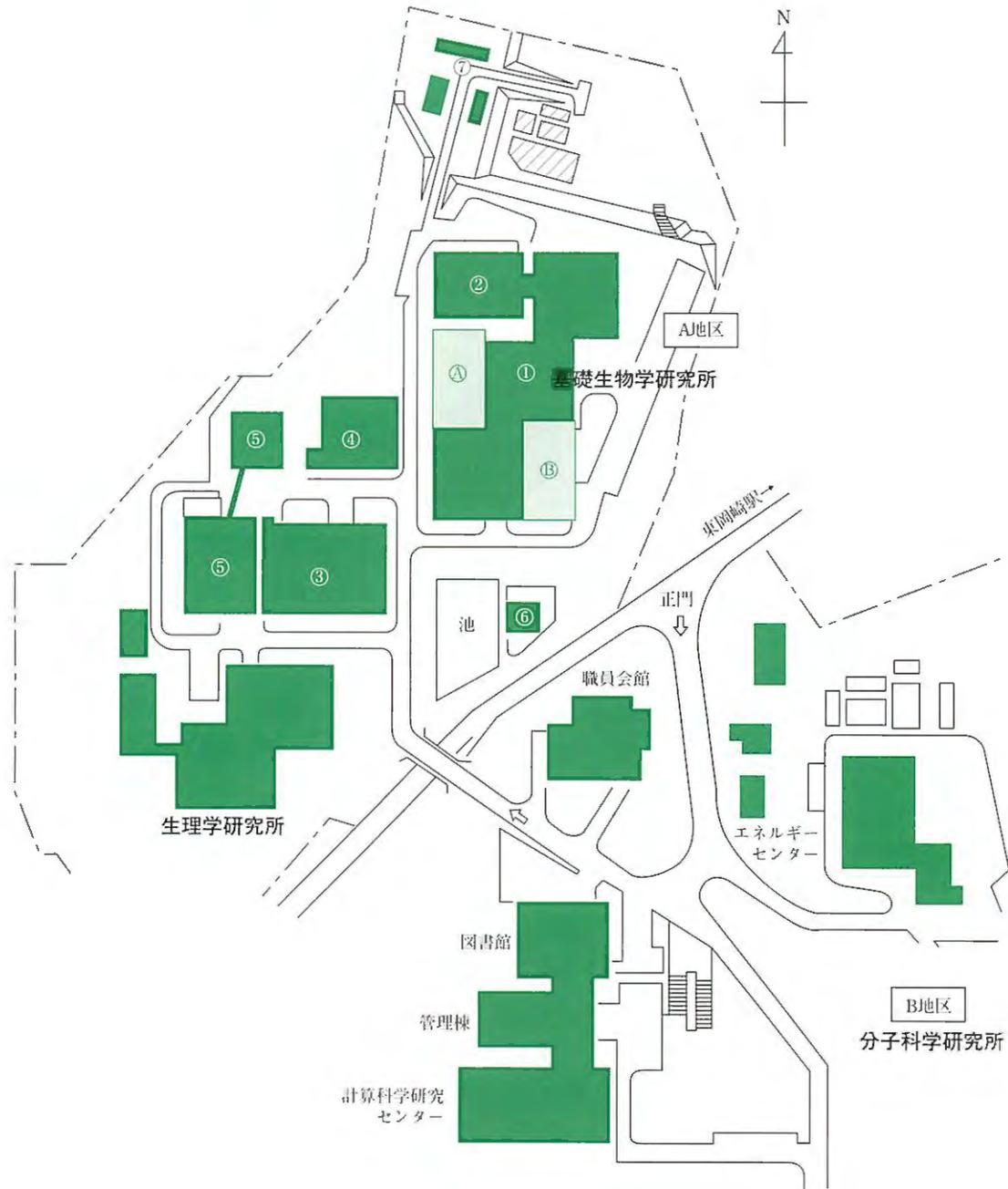


三島ロッジ



山手ロッジ

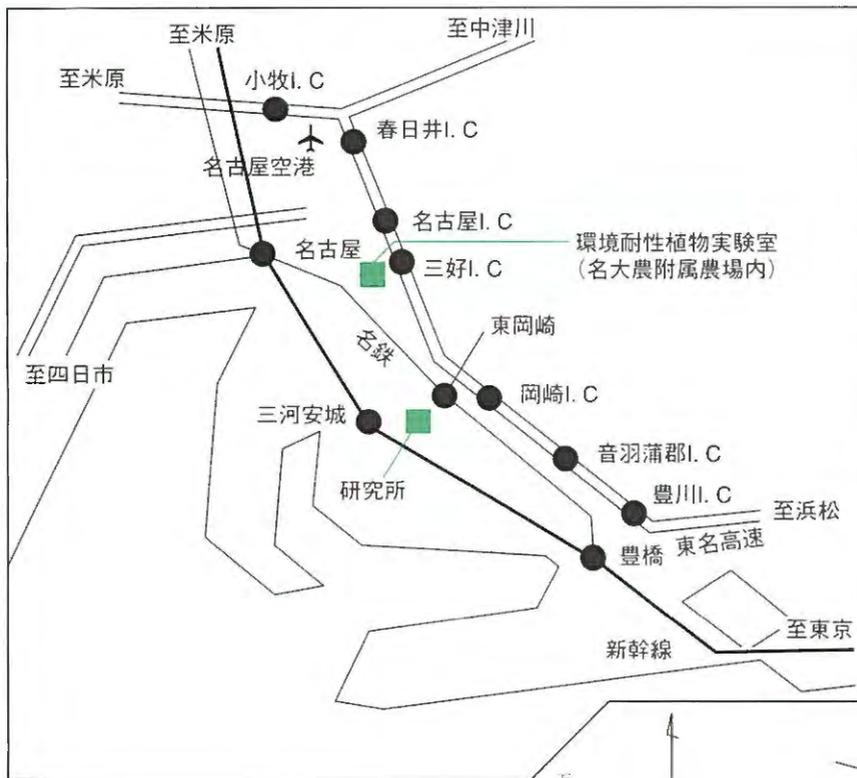
配置図



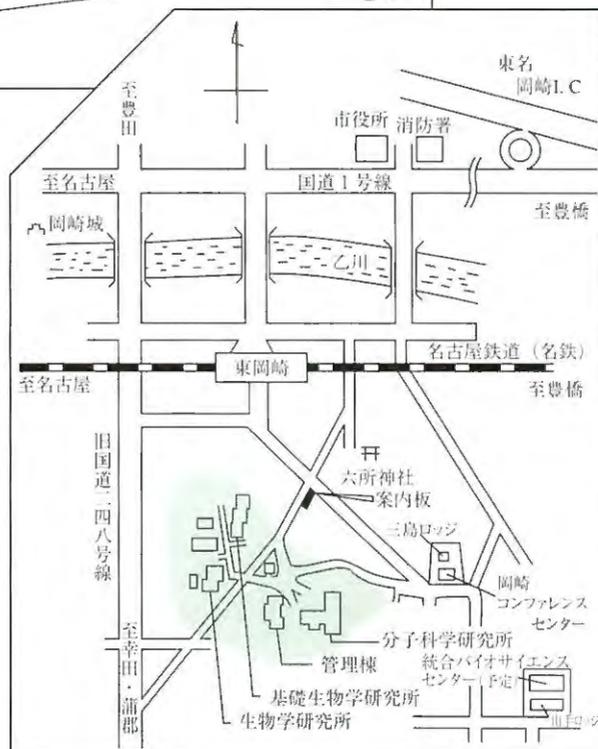
施設	面積
① 実験研究棟 (A 大型スペクトログラフ室 B 動物実験センター (水生動物室))	11,484 m ²
② 形質統御実験施設棟	2,574 m ²
③ 共通施設棟 I (アイソトープ実験センター (分析室・電子顕微鏡室))	3,345 m ²

施設	面積
④ 共通施設棟 II (洗濯室 機器研究試作室)	684 m ²
⑤ 動物実験センター (陸生動物室)	3,181 m ²
⑥ 廃棄物処理施設	80 m ²
⑦ 実験圃場 (管理棟・温室)	210 m ²

交通案内



- 東京方面から
豊橋駅にて、名古屋鉄道（名鉄）に乗換え、東岡崎駅下車（豊橋－東岡崎間約20分）、南へ（改札を出て左側）へ徒歩で約7分。
- 大阪方面から
名古屋駅下車。名鉄（新名古屋駅）に乗換え、東岡崎駅下車（新名古屋－東岡崎間約30分）、南（改札出て左側）へ徒歩で約7分。
- 名古屋空港から
名鉄バス東岡崎（駅）行きを利用、所用約60分、東岡崎（駅）から南へ徒歩で約7分。
- 自動車利用の場合
東名高速道路の岡崎I.C.を下りて国道一号線を名古屋方面に約1.5km、吹矢橋北信号を左折。I.C.から約10分。





岡崎国立共同研究機構
基礎生物学研究所

〒444-8585 岡崎市明大寺町字西郷中38
電話(0564) 55-7000 ファクシミリ(0564) 53-7400
URL:<http://www.nibb.ac.jp>