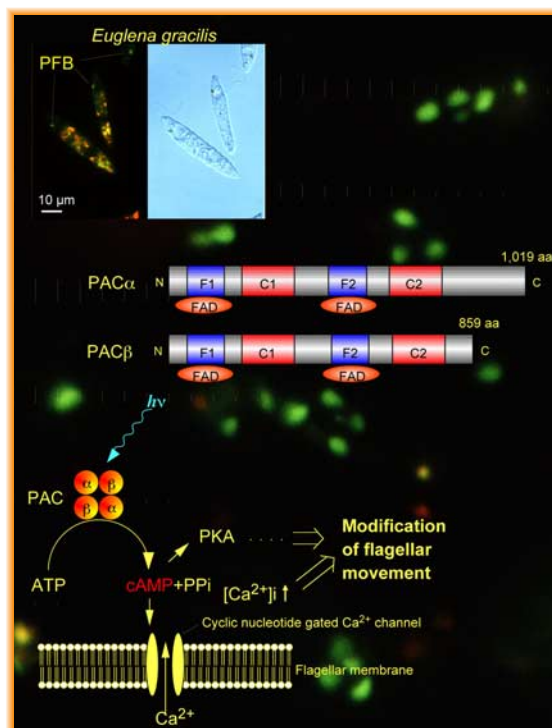


岡崎国立共同研究機構

基礎生物学研究所要覧

NATIONAL
INSTITUTE

FOR
BASIC
BIOLOGY



2002

大学共同利用機関

目 次

はじめに	1	技術課	48
沿革	2	総合研究大学院大学	49
概要	4	生命科学研究科 分子生物機構論専攻の概要	49
運営	5	大学院教育協力	50
定員・予算	6	基礎生物学研究所コンファレンス	51
組織	7	共同研究活動	53
研究体制の概要	8	職員等名簿	60
研究活動	10	岡崎国立共同研究機構共通施設	65
研究施設	36	岡崎国立共同研究機構管理局	67
共通施設	38	配置図	68
機構共通研究施設	40	交通案内	69

表紙写真：単細胞鞭毛藻ミドリムシ *Euglena gracilis* の感光部位 (PFB) から、新しい青色光センサー分子、光活性化アデニル酸シクラーゼ (PAC) が発見された (Iseki *et al.* (2002) *Nature* 415, 1047-1051)。PACはミドリムシの光逃避反応の光センサーであり、将来的に「細胞機能光スイッチ」としての応用も期待されている。

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です。「基礎生物学に関する総合研究」を設置目的として、昭和52年（1977年）に創設されました。創設当初は生理学研究所とともに、生物科学総合研究機構を形成していましたが、昭和56年には、分子科学研究所とともに、岡崎国立共同研究機構の研究所群の一つとなりました。

大学共同利用機関は現在18研究所存在しますが、我が国の研究所としての位置づけにはそれぞれ個性が認められてきました（学術審議会昭和48年「学術振興に関する当面の基本的施策について」）。

- 1) 特定目的研究所
- 2) 大規模施設・設備を中心とする研究所
- 3) 高等研究所と言うべきもの
- 4) 総合研究所と言うべきもの

以上の位置づけは、大学付置研究所を含めてのものですが、大学共同利用機関は、個別大学では困難な研究を全国の大学研究者コミュニティに依拠して行うものとされています。

四半世紀前までは、生物学は生物現象の記載的、記述的学問が主流でしたが、物質科学的解析の道も大きく開かれつつありました。そこで、動物学、植物学および分子生物学者を集めた世界に例を見ない研究所が作られました。

現在の基礎生物学研究所の組織は、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、培養育成研究施設、形質転換研究施設、情報生物学研究センターの4施設（センター）および技術課から成り立っています。

また、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。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E地区に展開しています。さらに、E地区の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。

実験科学に於いては、技術の重要性は測りしれませんが、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据けば自動的に目的の実験対象を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。技術課と事務部については、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、「新しい「国立大学法人」像について」が文部科学大臣に提出され、いよいよ、国立大学が、運営組織における教学と経営の分離、中期目標・計画における各大学の自主性・自律性の尊重、学長選考への評議会の参加、非公務員型など、これまでとは大きく異なる制度に変わることが明らかとなりました。

大学共同利用機関は、学術研究機関として、大学とともに今後も協力して進むべきだと考えられます。我が国が目標とする「知的存在感のある国」も、「科学技術創造立国」も、学術研究の我が国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。基礎生物学研究所に働く私たちは、生物学者コミュニティの支持を得て、自由な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。基礎生物学研究所では、この24年間に多くの創造的研究が行われ、また、共同研究が国内外に展開され、さらに、原著論文の高い引用率や、文部科学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。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う大学共同利用機関の最も重要な役割をも果たしてきたと自負するものです。

一方、我が国の不況は深刻であり、そのための開発研究や応用的な研究の推進が国を挙げて語られる状況にあります。しかし、どのような開発も、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。

生物学の研究は、速度を競ったり、大きさを競ったりすることが目的ではありません。時に必要なこともありますが、常日頃は、静かに、落ち着いて、深く考えること、また、お互いに協力して実験をし、寝食を忘れて徹底した討論をし、そして現象の本質を洞察することに尽きるのです。

最後に、自らに課された目的の実現を見失うことのないよう、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委員会を置く。
- 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	(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	日本学術振興会ストックホルム研究連絡センター所長
鈴 木 昭 憲	秋田県立大学長
竹 市 雅 俊	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター
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 樹	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	(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	理化学研究所発生・再生科学総合研究センターグループディレクター
岡 田 清 孝	京都大学大学院理学研究科教授
黒 澤 良 和	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	国立国際医療センター研究所長
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	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14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	7	(2) 13		(2) 13
制 御 機 構 研 究 系		(2) 2	(2) 2	6	(4) 10		(4) 10
研 究 施 設		5	9	11	25		25
技 術 課						29	29
計	1	(6) 12	(6) 16	31	(12) 60	29	(12) 89

() 内は客員で、外数である。

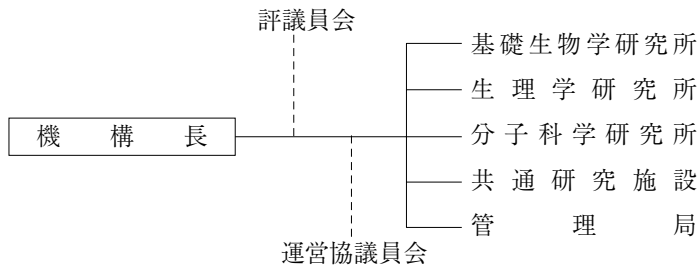
■ 予 算

(平成13年度決算額)

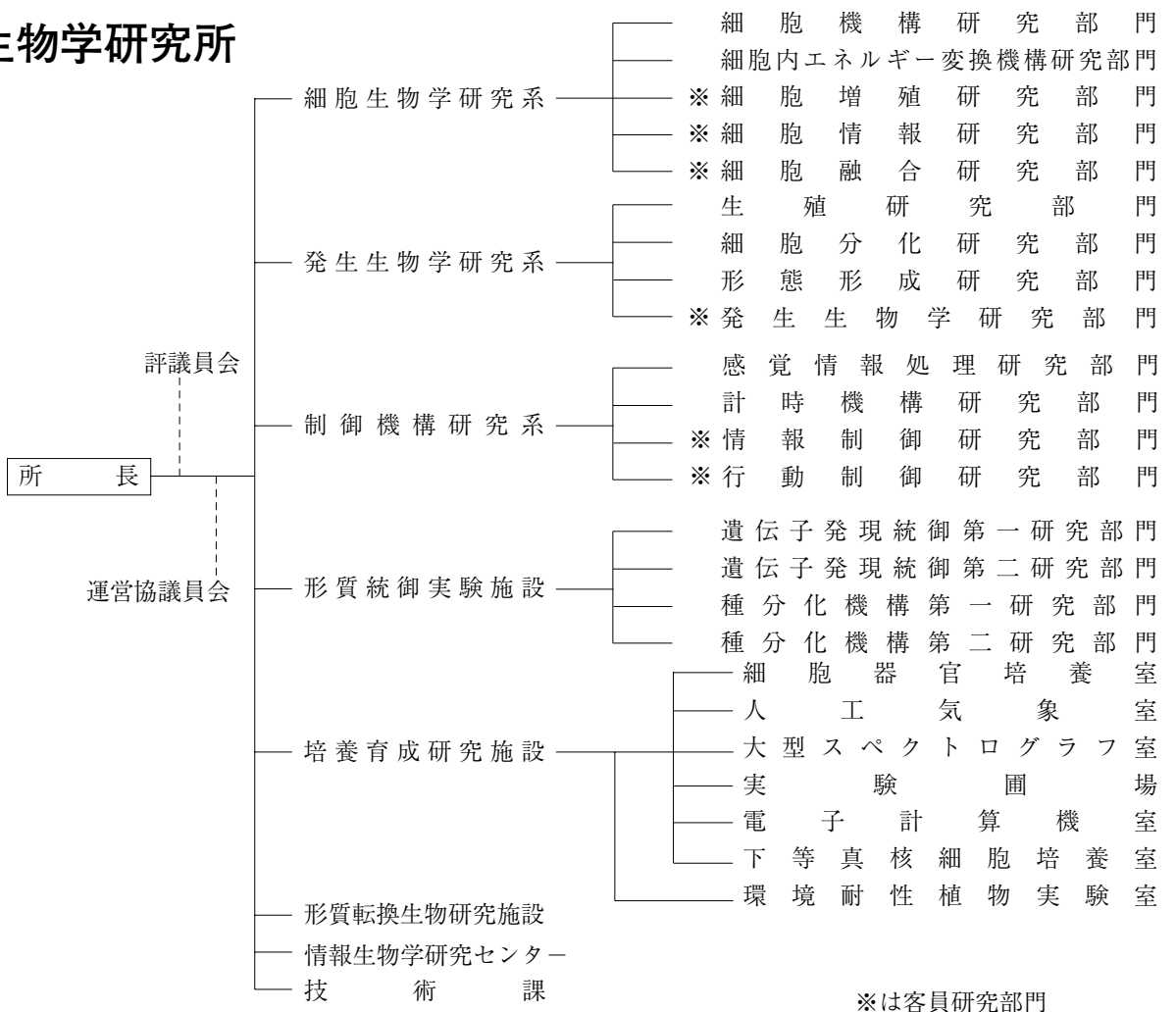
区 分	計	人件費	物件費
基 礎 生 物 学 研 究 所	千円 1,832,789	千円 713,232	千円 1,119,557

組 織

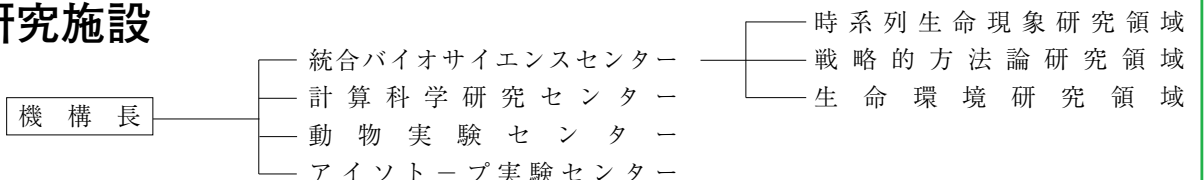
■ 岡崎国立共同研究機構



■ 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）及び研究会並びに、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。

■ 基礎生物学研究所カンファレンス

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「基礎生物学研究所カンファレンス」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「基礎生物学研究所カンファレンス」を続けていくこととなった。すでにこの線に沿って7回のカ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

発芽子葉は陽にあたると緑化し、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および形態の変動が伴っている。緑化にはエチオプラストからクロロプラストへの、また紅葉にはクロロプラストからクロモプラストへの転換が生じ、葉の色が変わっていく。このようなオルガネラの変換は、植物細胞の成長・分化に伴って頻りに観察される現象であり、オルガネラ分化の可塑性として捉えられる。このオルガネラ分化の可塑性こそが植物細胞分化の特徴であるその柔軟性を支える基本的性質とみなすことができる。本研究部門では、分子から植物個体まで幅広いレベルから高等植物におけるオルガネラ分化の可塑性を理解することを目指している。

1. ペルオキシソームの機能変換

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。一方、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明らかにしている。このペルオキシソーム機能変換の可逆性を支える新規の機能分子を同定する（文献 1）とともに、この機能変換が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。シロイヌナズナ・ペルオキシソーム機能欠損変異株（図 1、文献 2）やペルオキシソーム形態不全変異株（図 2、文献 5）を用いたペルオキシソーム機能分化の解析や、ペルオキシソーム形成の鍵となる一群のタンパク質ペルオキシソーム群の

機能解析を進めている。さらに、シロイヌナズナのペルオキシソーム局在タンパク質を 2-D ゲルにより分離し、構成成分を網羅的同定することによりペルオキシソーム局在タンパク質の組織別発現マップを作成している。更に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のマイクロアレイを独自に作成し、それを用いて各組織におけるペルオキシソーム局在タンパク質遺伝子発現プロファイルを明らかにしている。これらポストゲノム解析から、ペルオキシソーム機能分化の全容を明らかにしようとしている。

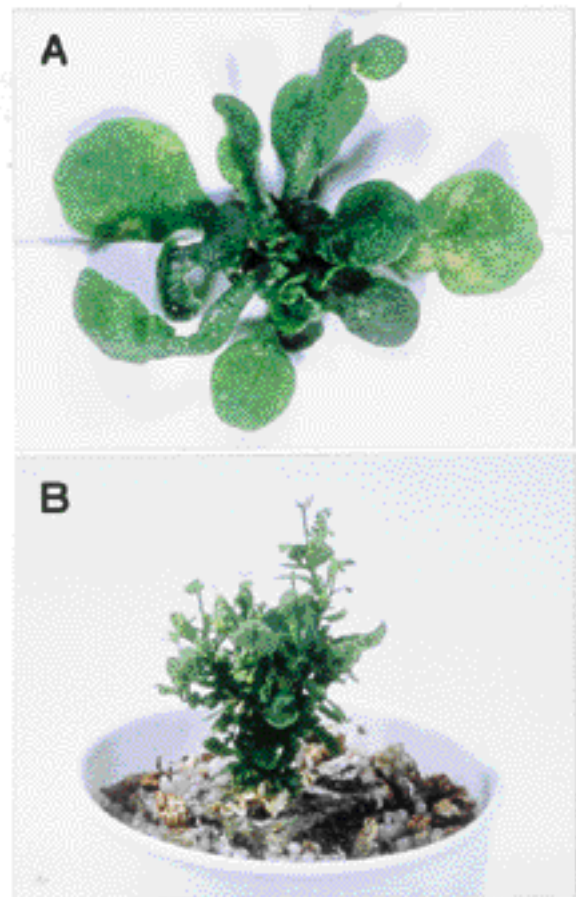


図1. ペルオキシソーム機能欠損二重変異株 *ped1/ped3* の表現型
ped1/ped3 二重突然変異株は、本葉が波打ち、周縁部に不規則な切れ込みが入る（図1 A）。また、花序が形成されにくく、まれに花序が分化しても異常な形態を示し、不稔である（図1 B）。これらの表現型は、*ped1* 突然変異株や *ped3* 突然変異株では見られない。

また、植物細胞構築の仕組みを解明するために、プラスチックド、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。その中でクロロプラストには2種のシャペロン型分子シャペロンが存在し、機能分担していることが判明してきている(文献3)。

2. 液胞の機能変換

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。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。最近の研究から、可溶性タンパク質のみならず、膜タンパク質もこのPAC小胞により液胞へ輸送されることが判明している(文献4)。一方シロイヌナズナに、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ることにより、栄養成長細胞内にPAC小胞様の構造体を誘導させることに成功した。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

- Hayashi, H., De Bellis, L., Ciurli, A., Kondo, M., Hayashi, M. and Nishimura, M. (1999) A novel oxidase that can oxidize short-chain acyl-CoA in plant peroxisomes. *J. Biol. Chem.* **274**, 12715-12721.
- 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.

- Koumoto, Y., Shimada T., Kondo M., Hara-Nishimura, I. and Nishimura, M. (2001) Chloroplasts have a novel Cpn10 in addition to Cpn20 as co-chaperonins in *Arabidopsis thaliana*. *J. Biol. Chem.* **276**, 29688-29694.
- Mitsuhashi, N., Hayashi, Y., Koumoto, Y., Shimada, T., Fukasawa-Akada, T., Nishimura, M. and Hara-Nishimura, I. (2001) A novel membrane protein that is transported to protein storage vacuoles via precursor-accumulating vesicles. *Plant Cell* **13**, 2361-2372.
- Mano, S., Nakamori, C., Hayashi, M., Kato, A., Kondo, M. and Nishimura, M. (2002) Distribution and characterization of peroxisomes in *Arabidopsis* by visualization with GFP: Dynamic morphology and actin-dependent movement. *Plant Cell Physiol.* **43**, 331-341.

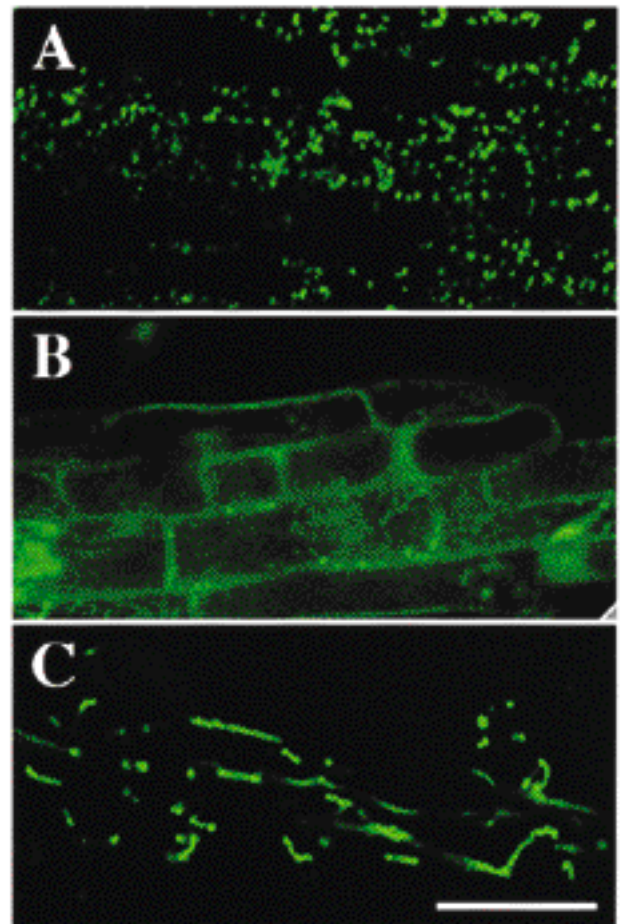


図2. ペルオキシソーム形態不全変異株

ペルオキシソーム形成が異常になった変異株の根の細胞を、蛍光顕微鏡で観察した。ペルオキシソームは緑色蛍光タンパク質で可視化されている。(A) 正常なペルオキシソームは、約1 μ mのドット状の蛍光として観察される。(B) ペルオキシソームへのタンパク質輸送効率が低下し、サイトソルで蛍光が観察される。(C) ペルオキシソームの形が変わり、糸のような長い構造が見られる。バーは50 μ m。

細胞内エネルギー変換機構研究部門

自然界に生息する生命体にとって栄養源をいかに確保するかは最も重要である。自己をとりまく環境の栄養条件を感知して内部の活性を制御し、飢餓条件に耐えることは重要な進化上の選択圧の1つであったに違いない。オートファジー (autophagy) はそのような栄養飢餓に対する適応機能の1つである。我々はオートファジーの分子機構解明を目指して研究を進めている。

外界の栄養源が枯渇したとき細胞は自己の構成成分をリソソーム/液胞内で分解する。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る。我々の肝細胞では、空腹時に活発なオートファジーが誘導され、血糖値の維持が計られている。酵母細胞では、窒素源の枯渇を引き金として孢子形成という細胞分化が誘導され、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。このような細胞内のバルクなタンパク質分解の主要な経路であるオートファジーは、高度に組織化された過程であるに違いない。1955年に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、まだ多くのことが謎である。その理由はオートファジーを検出する方法がなかったこと、リソソーム系を構成する膜系が複雑かつダイナミックなために、解析の手がかりが得られなかったことによる。

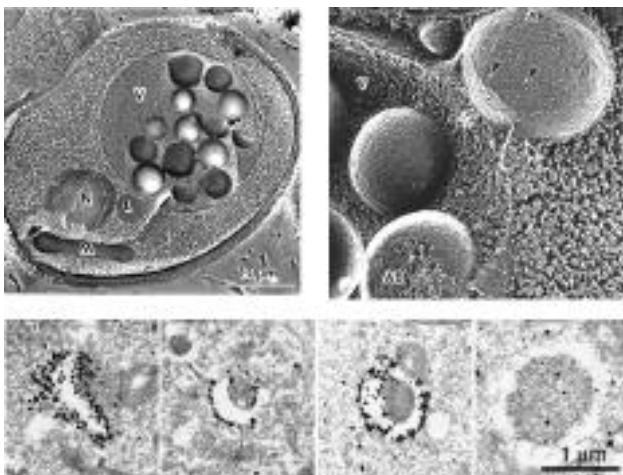


図1. オートファジーを示す電子顕微鏡写真

(左上) 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。液胞内に細胞質の一部を囲んだオートファジックボディが多数蓄積する。

(右上) 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。

(下) マウス胚性幹(ES)細胞でのオートファゴソームの形成過程。金粒子(銀増感法)はApg5の局在を示す。

1. 酵母のオートファジーの発見

我々は、酵母細胞が種々の栄養飢餓に応答して自己の細胞質成分を液胞に送り込み分解すること、その機構が高等動物細胞で広く知られていたオートファジーと同様な複雑な膜現象によ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未解決の重要課題である。最近我々はホスファチジルイノシトールキナーゼのホモログであるTorキナーゼが栄養源の関知に重要な役割をになっていることを見だし、その下流因子の同定を進めている。

オートファジーをめぐる最大の問題はオートファジーに伴う大規模な膜動態の機構の解明である。オートファゴソーム形成は細胞内に新たに閉じたコンパートメントを形成する機構であり、いまだ解明されていない膜現象である。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るか、オートファゴソームがいかにして液胞/リソソームと特異的に融合するか、オートリソソーム内でなぜオートファジックボディ膜が容易に分解されるのか、オートファジーがどのように制御されているかなど、興味深い課題に挑戦している。

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、オートファジー不能変異(apg)株を多数分離した。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APG遺伝子を同定した。これらのAPG群はそのほとんどが未知の遺伝子であったが、現在これらの遺伝子産物(Apgp)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、そのネットワークが構築されつつある。

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結合反応に関与していることが明らかとなった。Apg12pはC-末端のGly残基を介してApg5pの中央にあるLys残基の側鎖とイソペプチド結合を形成する。この結合体の生成は

オートファジーの進行に必須である。Apg12p はユビキチンと相同性はないが、そ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 は Apg12p の活性化と結合反応に関与している(図2)。一方 Apg8p は、Apg4p によって末端 Arg が切断された後、末端 Gly が Apg7p によって活性化され、特異的 E2 酵素 Apg3p に結合し、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。これらの全く新しいユビキチン様の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。

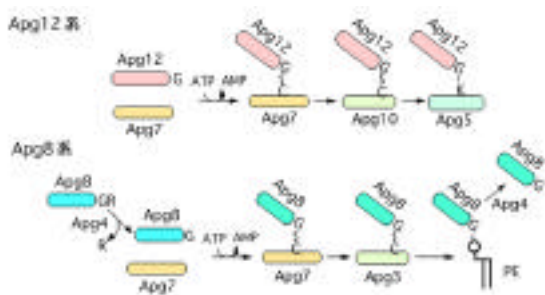


図2 . Apg12pシステムとApg8pシステム

4 . 2つのキナーゼ複合体

Apg の解析から、酵母オートファジーには2種類のキナーゼが関与することが明らかになった。一つは Apg1p を中心としたプロテインキナーゼ複合体である。このキナーゼ活性は、オートファジーの誘導に伴いその調節サブユニットの結合解離を介して調節されている。もう一つは Vps34p ホスファチジルイノシトール3キナーゼ複合体である。細胞内の様々なプロセスに関わる Vps34p を含むオートファジーに特異的に機能する複合体が存在し、恐らくその膜動態を制御している。

5 . 酵母から高等動植物へ

酵母で同定された APG 遺伝子の多くは、高等動植物にもホモログが存在する。哺乳動物の Apg8 ホモログである LC3 は動物細胞オートファゴソームの初めてのマーカータンパク質として多くの解析に用いられている。また、我々は AGP5 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、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。さらに Apg5 を蛍光標識することによって、生きた細胞の中で球状のオートファゴソームが徐々に形成されていく様子を実時間観察することにも成功した。

細胞にとって必須な細胞内分解の機構は多細胞系でさらに複雑で、高等真核生物に固有の機構や制御系が存在し、オートファジーは栄養飢餓応答、細胞分化における細胞の再構築、細胞死、老化などの過程で様々な役割を担っていると考えられる。植物の生活環では、液胞での分解は重要な役割を果たしていることが予想され、実際 APG 遺伝子を欠損したシロイヌナズナは、飢餓応答に異常をきたし、枯死の進行が促進されることが明らかになった。一方、マウスを用いた個体レベルでのオートファジーの網羅的観察、APG 遺伝子破壊マウスの作成・解析も進行している。

6 . オートファジーの更なる理解を目指して

細胞内分解コンパートメントにおける分解機構は、バルクな分解のみならず選択的な酵素やオルガネラの除去機構として機能することも予想されている。また、オートファゴソームが関与するマクロオートファジーとリソソーム/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2つの機構が存在する。近年 APG 遺伝子群がマイクロオートファジーにも必要であることが示されつつある。これらを統合したモデルが構築される必要がある。

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. Mizushima, N., Yamamoto, A., Hatano, M., Kobayashi, Y., Kabeya, Y., Suzuki, K., Tokuhiya, T., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T. (2001) Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient mouse embryonic stem cells. *J. Cell Biol.* **152**, 657-668.
5. Suzuki, K., Kirisako, T., Kamada, Y., Mizushima, N., Noda, T. & Ohsumi, Y. (2001) The pre-autophagosomal structure organized by concerted functions of APG genes is essential for autophagosome formation. *EMBO J.* **20**, 5971-5981.

発生生物学研究系

生殖研究部門

生殖研究部門では、魚類を主な材料として、性の決定、卵巣と精巣の形成、卵の形成や成熟、精子の形成や成熟を制御する分子種の同定及びそれら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. メダカの性決定遺伝子

性決定遺伝子をポジショナルクローニングにより同定するためには、近交系間の遺伝的差異を利用することができるメダカが最適なモデル生物となる。我々は先ず新潟大学の酒泉、濱口教授らと共同で、コンジェニック系統のメダカを用いて Y 染色体上にある性決定遺伝子を含む領域を約 530 kb まで狭めるとともに、FISH 解析により、性決定領域は次中部動原体型染色体の長腕中央部より動原体寄りに位置することを明らかにした。次いで、ショットガンシーケンス法により、この性決定領域のほぼ全体の塩基配列を明らかにするとともに、Genscan により 52 個の遺伝子を予測した。そのうちの一個がショウジョウバエ *doublesex* と線虫の *mab-3* に共通の DM ドメインを持つ遺伝子であり、Y 染色体特異的であることから、*DMY* と名づけた。*DMY* をマーカーとしてメダカ野生集団をスクリーニングすることにより、*DMY* を持つにもかかわらず表現型が雌である個体を見つけたが、これらの *DMY* 遺伝子には変異がみられた。*DMY* 遺伝子は性分化期の XY 個体の生殖腺体細胞に強く発現する。

これらの結果から、*DMY* はメダカの性決定遺伝子と同定されたが、哺乳類以外の脊椎動物で初めて明らかにされた性決定遺伝子である (図 1)。

2. 生殖腺の性分化

脊椎動物において性決定遺伝子の働きのもとに起こる生殖腺の性分化機構はいまだにほとんど不明である。我々は、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) などを実験材料に用いて生殖腺の性分化、性転換に関わる遺伝子の同定と機能解析を進めている。ティラピアの遺伝的雌 (XX) の生殖腺では、卵巣分化に先

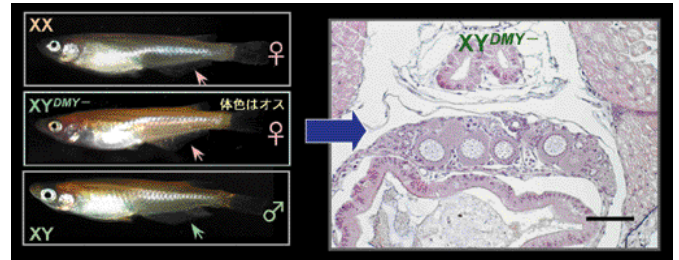


図 1. Yコンジェニック系統とその系統から発見された DMY 遺伝子欠損メダカ。

左図 (表現型) : XX (体色白、雌)、XY^{DMY-} (体色赤、雌)、XY (体色赤、雄)。二次性徴は尻鰭 (矢印) の形状で判別ができ、雄型は平行四辺形で大形 (緑矢印)。この系統では、雌は白、雄は赤であるが、発見された XY^{DMY-} では体色が赤であるにもかかわらず、尻鰭の形状は雌型 (ピンク矢印) である。右図 (XY^{DMY-} 個体の生殖腺の組織切片像) : XY でありながら、生殖腺は DMY 遺伝子を欠損するために卵巣である。

行してエストロゲン生成酵素群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、孵化直後から内因性エストロゲンの生成 (ファドロゾール処理) やエストロゲン受容体の働き (タモキシフェン処理) を抑制すると、遺伝的雌は雄に不可逆的に性転換する。これらの結果から、魚類ではエストロゲンが卵巣の分化に中心的な役割を果たしている結論される。一方、精巣の分化には性ホルモン (アンドロゲン) ではなく、セルトリ細胞で発現する *DMRT1* が重要な役割を果たすと考えられる。今後、この *DMRT1* と性決定遺伝子との関連を解析する必要がある。一方、生殖細胞の起源や分化を解析する実験系として、我々は光る生殖細胞 (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も成功している。

3. 卵の形成と成熟

魚類では生殖腺刺激ホルモン (GTH) が濾胞組織に作用することにより、卵 (卵黄) 形成期にはエストラジオール-17 が、また卵成熟期には卵成熟誘起ホルモンである 17 β , 20 α -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン (17 β , 20 α -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 β , 20 β -DP も, GTH の作用で濾胞組織を構成する莢膜細胞と顆粒膜細胞の協同作用(2細胞型モデル)で生成される。卵成熟直前の濾胞細胞で起こるエストラジオール-17 β から 17 β , 20 β -DP へのステロイド合成系の転換には, 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。また, これら2つの遺伝子の発現は異なる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。

卵成熟期になると, 卵成熟誘起ホルモンである 17 β , 20 β -DP が十分に成長した卵に作用し卵成熟を誘起する。この時, 17 β , 20 β -DP は卵細胞膜上にある新規の膜ステロイド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。17 β , 20 β -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。キングヨの未成熟卵には cdc2 キナーゼのみが存在し, サイクリン B は卵に 17 β , 20 β -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 β , 20 β -DP はその翻訳を開始させる。この過程には翻訳抑制因子の不活性化とサイクリン B mRNA のポリアデニル化が関与する。MPF は受精時に不活性化されるが, この際のサイクリン 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。

4. 精子の形成と成熟

養殖ウナギの精巢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, まずこのウナギ精巢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 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。ま

た, ウナギの精巢を 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, 精子形成はさらに進行する。このようにして形成された精子は, さらに生殖腺刺激ホルモンの作用のもとに精巢でつくられる 17 β , 20 β -DP の働きにより運動能を獲得し, 成熟する。

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. 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.
3. Ikeuchi, T., Todo, T., Kobayashi, T. and Nagahama, Y. (1999) cDNA cloning of a novel androgen receptor subtype. *J. Biol. Chem.* **274**, 25205-25209.
4. Guan, G., Todo, T., Tanaka, M., Young, G. and Nagahama, Y. (2000) Isoleucine-15 of rainbow trout carbonyl reductase-like 20 β -hydroxysteroid dehydrogenase is critical for coenzyme (NADPH) binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 3079-3083.
5. 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.
6. Matsuda, M., Nagahama, Y., Shinomiya, A., Sato, T., Matsuda, C., Kobayashi, T., Morrey, C.E., Shibata, N., Asakawa, S., Shimizu, N., Hori, H., Hamaguchi, S. and Sakaizumi, M. (2002). *DMY* is a Y-specific DM-domain gene required for male development in the medaka fish. *Nature* (in press).

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ることなく脳性の分化や性行動まで、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。個体の性分化の遺伝的基盤は受精卵における性染色体の組み合わせであることは言うまでもないが、性染色体の組み合わせのもとに生殖腺の性が決定される。性分化後の生殖腺（精巣と卵巣）からは性ホルモンが産生、分泌され、その影響下に動物個体の性が決定されるのである。従って、生殖腺の性決定は多くの動物種の性分化にとって極めて重要なステップであると考えることができる。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、発生生物学や生化学的手法を用いながら研究を行っている。

1. 生殖腺の形成に必要な転写因子の発現調節と機能

我々は生殖腺や副腎皮質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、本因子以外にも Dax-1, Sox-9, Wt-1, GATA4, Emx-2, Lhx9, M33 などが、同様に生殖腺の形成に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きた。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であった。更に Dax-1 の N-末側に存在する繰り返し配列中の LXXLL モチーフを介した相互作用が Dax-1 による転写抑制活性に不可欠であることが明らかになってきた。このモチーフは Ad4BP/SF-1 だけでなく他の核内受容体との相互作用にも関与することから、Dax-1 による転写抑制活性は広範な転写調節に関与することが期待される。

本研究で対象とする転写因子の多くは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、その遺伝子破壊マウスの生殖腺には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を解明することが不可欠であると思われた。そこで性分化前後のマウス胎仔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酵母 two hybrid 法で検索してきた。得られたクローンの発現分布や構造を解析したところ、生殖腺を構成する細胞種に特異的に発現するものや、発現強度に雌雄差を示すものなど、多数の興味あるクローンが得られている（次ページの図には比較的生殖腺特異的な発現を示す遺伝子の発現パターンを示す）。これらのクローンのうち、生殖腺特異的な発現を示す遺伝子については遺伝子破壊マウスを作製し、その解析を行なっているところである。一方で、得られた因子の機能の解析から更に新たな因子の同定や、Ad4BP/SF-1 の翻訳後修飾を通じた転写調節の一端が明らかになりつつある。

本研究で解析している転写因子の生殖腺における発現は特徴的な組織特異性や性依存性を示すが、このような発現を可能にする機構は生殖腺の分化、及び性分化を理解する上で重要な鍵となる。従って、そのような発現を可能にする転写調節領域とその領域に結合する転写因子の同定が現在の重要な課題である。組織特異的、かつ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を通じた解析が欠かせない。現在この方法を用い、160 kb に渡り Ad4BP/SF-1 遺伝子の転写調節領域を解析中である。既に副腎皮質における発現を可能にする領域が同定されており、その詳細な構造が明らかになりつつあるところである。

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。このような観点からポリコム遺伝子である M33 に着目し、M33 遺伝子破壊マウスの表現型を解析している。この遺伝子破壊マウスは XY 個体に性転換を誘起することが知られているが、生殖腺以外にも、副腎や脾臓構造上の異常が検出される。この異常は Ad4BP/SF-1 遺伝子破壊マウスに見られる異常と極めて類似しており、M33 と Ad4BP/SF-1 遺伝子の遺伝子間相互作用を強く示唆するものである。M33 はクロマチンの構造を調節することで、遺伝子発現を制御していると理解されているが、Ad4BP/SF-1 遺伝子はその標的遺伝子である可能性が示唆される。クロマチンの構造と転写調節の関係などを考慮しながら、生殖腺の性分化過程における M33 遺伝子の機能を明らかにしつつあるところである。

本研究部門では以上の研究を通じ生殖腺の分化、及び性分化の分子メカニズムを多面的に研究している。これらの研究は単に生殖腺の性分化研究にとどまることなく、個体としての性分化や、それに続く生殖活動を広く概観するためには不可欠な視点である。

参考文献

1. Honda, S., Morohashi, K., Nomura, M., Takayama, H., Kitajima, M., and 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., and 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., and

Morohashi, K. (1995) An E Box Element is Required for the Expression of the Ad4BP Gene, a Mammalian Homologue of Ftz-f1 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., and Morohashi, K. (1999) Dax-1 as one of the target genes of Ad4BP/SF-1. *Mol. Endocrinol.* **13**, 1267-1284.
5. Katoh-Fukui, Y., Tsuchiya, R., Shiroishi, T., Nakahara, Y., Hashimoto, N., Noguchi, K. and Higashinakagawa, T. (1998) Male-to female sex reversal in M33 mutant mice. *Nature* **393**, 688-692.

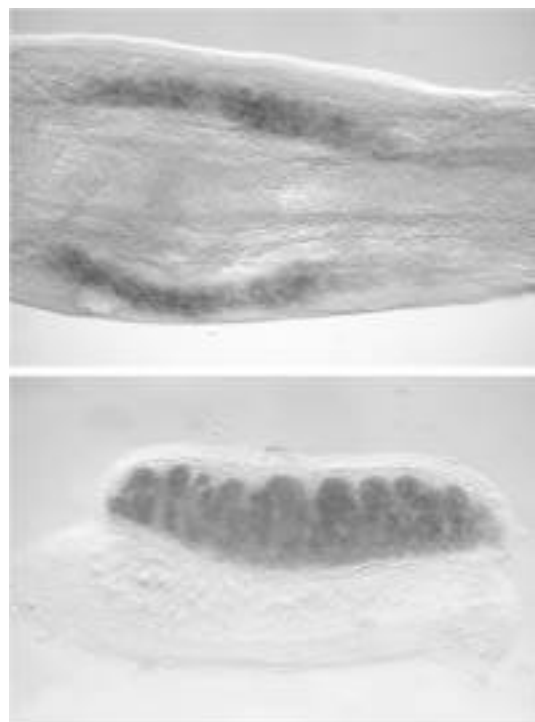


図1. 胎仔生殖腺における Factor X の発現
Ad4BP/SF-1 などの生殖腺で発現する各種転写因子の機能調節機構を調べる目的で、これらの転写因子と相互作用する因子を、Two-hybrid 法にてスクリーニングした。多くのクローンが得られたので、これらの因子の発現を胎仔生殖腺を用いて調べたところ、各々特徴的な発現パターンを示すことが明らかになった。図に示すのはそのうちの一つ、Factor X と名付けた因子の発現パターンである。この因子の発現は、既に形成初期の胎仔生殖腺に検出される（上の写真：胎齢 11.5 日の雄）。その後、胎仔生殖腺は雌雄に分化するが、雄胎仔精巣においては精巣索内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

個体発生の過程では均一な細胞集団が細胞分化によって徐々に異なる性質をもった細胞集団に区画化されていく。この「パターン形成」には細胞間相互作用が必須であり、細胞増殖因子が中心的な役割を担っていることが明らかにされている。これらの細胞増殖因子は産生細胞でつくられたのち、あるものは拡散性が高く「遠距離シグナル」として遠距離にある標的細胞に作用を及ぼすが、あるものは拡散性が低く「近距離シグナル」として近傍の細胞にしか作用しない。同じ TGF- β スーパーファミリーに属する細胞増殖因子の中でも、アフリカツメガエルやゼブラフィッシュ初期胚においてアクチピンは遠距離作用を示すのに対し、BMP は近距離作用を示す。我々はこの拡散性の差は一次構造上の特徴にあるものと考え、BMP ファミリーに特徴的に見られる N 末端側の塩基性アミノ酸配列を欠失した変異 BMP の拡散性についてアクチピンと比較した。その結果、変異 BMP は生物活性や受容体への親和性は変わらないものの、アクチピン同様に拡散性が著しく高くなっていることを見いだした。さらに、BMP の塩基性アミノ酸はヘパリンとの相互作用に関わっているという結果を得ており、塩基性アミノ酸とヘパリン硫酸プロテオグリカンの相互作用が BMP の拡散を負に制御していることが明らかになった。また、我々は細胞増殖因子の作用を調節するプロテオグリカンの探索から、アフリカツメガエル初期胚の背側に発現するグリピカン Xgly4 を同定し、その機能解析から Xgly4 は細胞増殖因子 Wnt ファミリーの Wnt5a および Wnt11 と物理的に相互作用することを明らかにした。Xgly4 はそれら Wnt 因子のシグナル受容体である Frizzled (Fz) にリガンドを提示する共受容体として機能するものと考えられる。

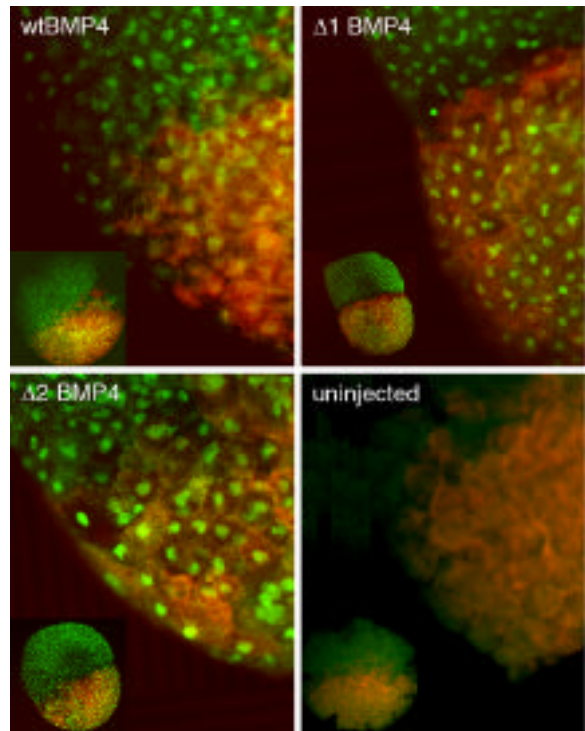


図1. アニマルキャップ接触培養によるBMP拡散性
 $\Delta 1$ および $\Delta 2$ BMPは受け手側（赤色に見える）の遠距離の細胞にまでSmad1/5の核移行を促していることがわかる。

2. 原腸形成における細胞運動制御機構

Wnt シグナルによる原腸形成過程の細胞運動制御には、Dishevelled を介したシグナル経路だけでなく、プロテインキナーゼ C (PKC) を介したシグナルも関与しているという結果が報告されている。我々は、Wnt 受容体 frizzled の細胞内領域に結合するタンパク質として、RACK1 (receptor for activated C kinase) を同定した。これは、活性化された PKC と結合することによって細胞内局在を決定する因子であると考えられている。この因子の初期発生における機能を調べるため、アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた RACK1 の機能低下実験を行ったところ、正常な原腸形成運動が阻害されることがわかった。このとき中胚葉の誘導やパターン形成に異常は認められなかった。また、RACK1 の過剰発現によっても同様な表現型が観察された。これらの結果から、適正量の RACK1 が存在することが原腸形成期の Wnt/PKC シグナルによる細胞運動制御に必須であると考えられた。また、RACK1 と PKC は、運動している細胞の先端部分 (leading edge) に多く局在していた。このことから、これらは細胞の移動に関わる細胞骨格や細胞接着の動態制御に重要な役割を果たしていることが示唆され

た。私達は、このシグナル経路のコンポーネントをさらに検索することにより、原腸形成というダイナミックな形態形成運動の制御メカニズムを明らかにしていきたいと考えている。

3. ショウジョウバエ Dpp シグナル

世代期間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。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。現在までに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。

4. 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 (T-box 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



図2. ホヤ幼生の脊索で発現する *Brachyury* ターゲット遺伝子

神経誘導を引き起こす器官として、また系統発生的にみ

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。

5. DNA アレイを用いた遺伝子解析

アフリカツメガエルの初期発生過程を、遺伝子発現制御の相互作用の観点からプログラムとして記載することを目指している。マクロアレイやマイクロアレイといった網羅的な遺伝子発現変動の解析手法を用いて、初期胚における背腹軸の形成などに重要な働きを持つ新規な細胞増殖因子のスクリーニング等を試みている。これまでに初期胚より複数の cDNA ライブラリーを作成し、その EST シーケンスを国立遺伝学研究所との共同研究プロジェクトで進め、約 70,000 を超える EST シーケンスを収集した。これらのクローンをスポットしたマクロ/マイクロアレイを用いて、時間と空間の2つの要素を考慮した遺伝子発現解析を行っていく。

参考文献

1. Yamamoto, T. S., Takagi, C., Hyodo, A. C. and Ueno, N. (2001) Suppression of head formation by Xmsx-1 through the inhibition of intracellular nodal signaling. *Development*, **128**, 2769-2779.
2. Ohkawara, B., Iemura, S.-I., ten Dijke, P. and Ueno, N. (2002) Action range of BMP is defined by its N-terminal basic amino acid core. *Curr. Biol.* **12**, 205-209.
3. Morita, K., Flemming, A., Sugihara, Y., Mochii, M., Suzuki, Y., Yoshida, S., Wood, B., Kohara, Y., Leroi, A. M. and Ueno, N. (2002) A *C. elegans* TGF- β , DBL-1, controls the expression of LON-1 that regulates polyploidization and body length. *EMBO J.* **21**, 1063-1073.
4. Mitani, Y., Takahashi, H. and Satoh, N. (2001) Regulation of the specific expression and function of an ascidian T-box gene, As-T2. *Development*. **128**, 3717-28.

発生生物学研究部門

(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、それを発現する神経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わり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幼虫と成虫の脳内における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、胚神経系のほぼ全ての細胞細胞の同定と分類を終えており、学習・記憶に重要な脳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、嗅覚系、聴覚系に関して一次感覚野の詳細な内部構造の解析や、一次感覚野と高次処理領域を結ぶ投射神経の体系的な同定作業を進め、脳の感覚情報処理に必要な神経回路の構造に関する知見を蓄積している。

2 . 脳の機能の解析

神経回路の機能を知るためには、単に神経細胞の投射パターンを形態的に知るだけでなく、その神経の信号が次の神経を興奮させるのか、抑制させるのかという信号の向きを知ることにも欠かせない。そこでゲノムプロジェクトで同定された膨大な遺伝子データベースを利用して、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、どの神経細胞がどの伝達物質を放出し、どの伝達物質を受容するかのマッピング作業を進めている。

また、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

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。我々は新しい幹細胞ラベル法を実用化して、成虫脳のクローン単位の 30% 以上を追跡した。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。細胞間相互作用と、グリア細胞による細胞間の物理的障壁構造の観点から、このようなモジュール的回路構造が出来る過程の解析を進めている。

また、この解析に不可欠な神経線維束内の各線維の形成順序を可視化するため、改良型サンゴ赤色蛍光色素 DsRed (S197Y) と GFP を組み合わせて特定の神経だけ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という時間差を利用して、GAL4 発現が始まったばかりの神経と古い神経を染め分けられるようになった。

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. and Hama, C. (2000) *Neuron* **26**, 119-131.
4. Verkhusha, V. V., Otsuna, H., Awasaki, T., Oda, H., Tsukita, S. and Ito, K. (2001) *J. Biol. Chem.* **276**, 29621-29624.
5. 伊藤啓 (2000) 生物物理 **40**, 179-184.
6. *Flybrain* : <http://flybrain.nibb.ac.jp>
Jfly : <http://jfly.nibb.ac.jp>

個別研究

チョウ・ガなどの成虫の翅では、蛹の翅は成虫の翅の輪郭とは異なる形状を持っていることが多い。 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、その周辺メカニズムを調べている。

モンシロチョウを用いた研究により、鱗翅目昆虫の翅においても、脊椎動物の指の形成過程で知られるアポトーシスと類似の現象が起きていることが示され、この細胞死が形態形成の重要なメカニズムになっていることが分かった。また、退化の時期の前後で、翅の背腹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、翅には気管およびトラキオール（毛細気管）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成する因子として作用しているらしい。トラキオールの配列と鱗粉列に注目して、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. and Mitsui, T. (1995) Programmed cell death at the periphery of the pupal wing of the butterfly, *Pieris rapae*. *Roux. Arch. Dev. Biol.* **20**, 418-426.
2. Yoshida, A., Arita, Y., Sakamaki, Y., Watanabe, K. and Kodama, R. (1998) *Ann Entomol. Soc. Am.* **91**, 892-857.

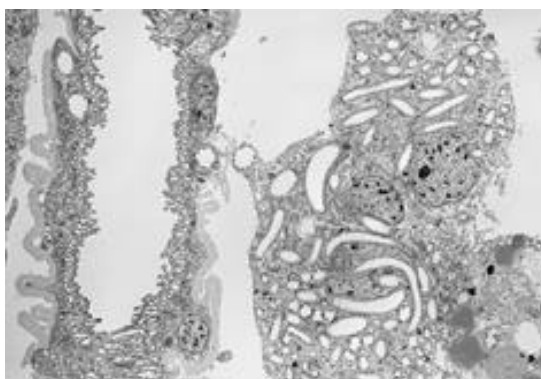


図1. 透過電子顕微鏡による、前蛹の翅の内部の観察
左側の第一次気管からトラキオール（右側）が伸び出している様子を示す。トラキオールは一個の細胞の細胞質に含まれている。

個別研究

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.

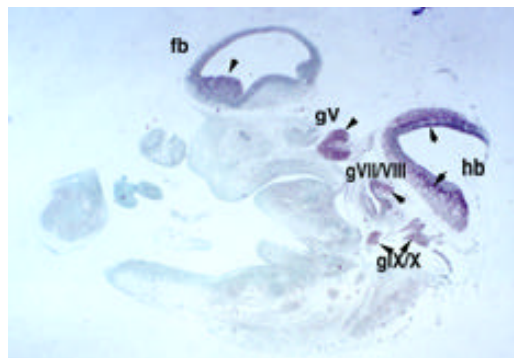


図1. マウスの胚（受精後 11 日）の in situ hybridization
脂肪酸合成酵素の mRNA（紫色に染色されている）は前脳(fb)や後脳(hb)などの中枢神経系やcranial ganglia (gV, gVII/VIII, gIX/X)などの末梢神経系で多量に発現されていた。

制御機構研究系

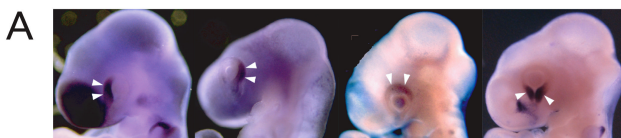
感覚情報処理研究部門

当研究部門では、脊椎動物の個体発生の過程で中枢神経系が形成される仕組みや、成体の脳が機能する仕組み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、その基礎研究はライフサイエンスにおける重要な研究分野に位置付けられる。

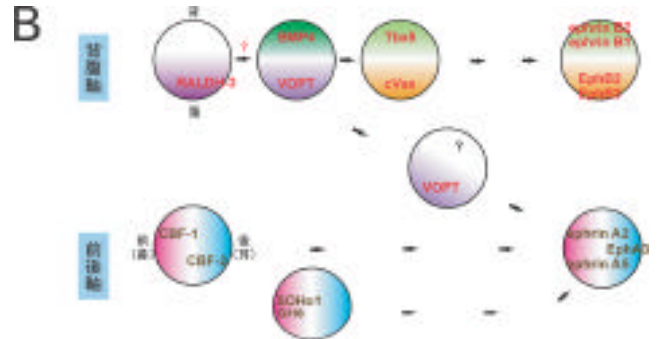
1. 網膜における領域特異化の分子機構

脳・神経系では、領野、神経核等と呼ばれる数多くの領域区分が存在し、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（図 1 A）。同定した分子は前後軸方向で 33 分子、背腹軸方向で 20 分子におよぶが、この中には数多くの転写調節因子、膜分子、分泌因子、シグナル伝達因子、細胞骨格関連分子等が存在している。これまでに、CBF-1、-2 等の転写調節因子、RALDH-1、-3 等のレチノイン酸合成酵素、Ventroptin と名付けた BMP 中和因子等を同定し報告している。引続き、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、これらの遺伝子の機能と相互関係を解析する（図 1 B）。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。

図 1. 網膜内で領域特異的に発現する遺伝子群



A: in situ hybridizationによる個々の遺伝子の発現領域。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。



B: 網膜における領域特異化の遺伝子カスケード

発生段階は左から右へ進む。背腹軸方向において Ventroptin (VOPT)は BMP4 と拮抗するが、前後軸方向において拮抗すると考えられる未知のTGF-βファミリー分子を?で示す。

2. 領域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対して、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、腹側から背側の領域に投射が起こる。この視神経のトポグラフィックな投射には、上記の網膜の領域特異化が密接に関係している。我々は、網膜において領域特異的な発現を示す転写調節因子等の発現部位を変えることによって、視神経の投射先部位を人為的に変えうることを示した。ニワトリとマウスを用いて、視神経が正しい相手と神経結合を形成する仕組み、特に軸索先端の成長円錐の挙動をコントロールする分子機構を中心に研究を行っている（図 2 A）。

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

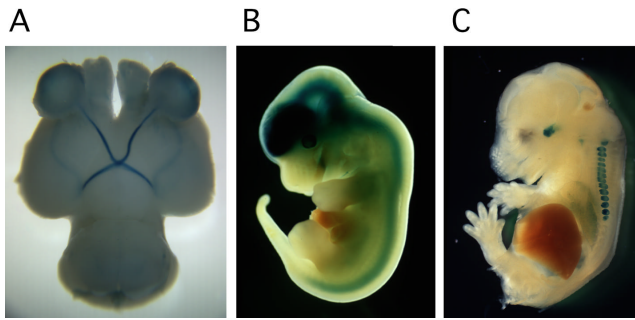


図2 . 遺伝子変換マウスによる遺伝子機能の研究

- 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眼球と脳。視神経が交差して脳へ投射する様子が明瞭に判る。
- B : PTP 遺伝子をマーカー遺伝子と置き換えたマウスの胎仔。PTP が脳神経系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。

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、受容体型チロシンホスファターゼ (RPTP) 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 (RPTP) であることを明らかにした。また、PTP 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 のリガンド分子として Pleiotrophin と Midkine を同定し、これらリガンド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 が、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、シナプス伝達の調節にも関与している可能性が明らかになってきた。今後、GIT1 以外の細胞内基質分子の同定を進めると共に、PTP 遺伝子ノックアウトマウスの解析によって、本分子の情報伝達経路の究明と脳形成、脳機能における役割に迫る (図2 B)。

4 . Na_x チャンネルの機能

これまで Na_G (SCL11) , $Na_v2.1$, $Na_v2.3$ 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_v1) 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 (図2 C) , その解析を通して、このチャンネルが体液中の塩濃度検知に関わる脳室周囲器官に発現していること、欠損マウスでは脳室周囲器官の活動が活性化されていること、また、食

塩水を異常に摂取することを見出した。更に最近、このチャンネルが、細胞外の Na^+ イオン濃度の生理的範囲での上昇 (150 - 170mM) を検知して開く Na チャンネルであることを明らかにした (図3) 。 今後は体液塩濃度の恒常性維持に関わる脳内機構を明らかにする研究を展開する。

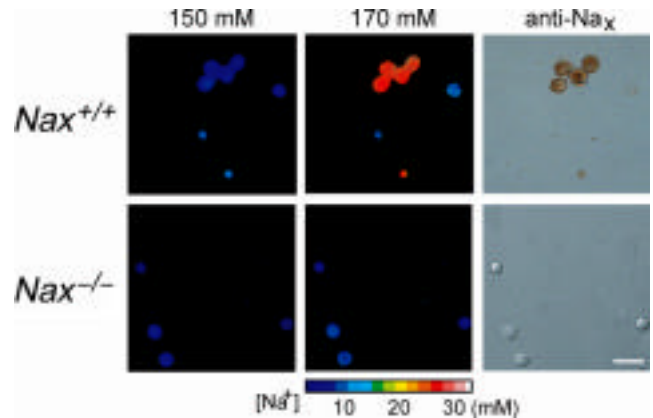


図3 . 脳弓下器官ニューロンの Na^+ 流入応答

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. Sakuta, H., Suzuki, R., Takahashi, H., Kato, A., Shintani, T., Iemura, S., Yamamoto, T. S., Ueno, N. and Noda, M. (2001) Ventroptin: A BMP-4 antagonist expressed in a double-gradient pattern in the retina. *Science* **293**, 111-115.
3. 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.
4. 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.
5. Watanabe, E., Fujikawa, A., Matsunaga, H., Yasoshima, Y., Sako, N., Yamamoto, T., Saegusa, C. and Noda, M. (2000) Nav2/ Na_G channel is involved in control of salt intake behavior in the central nervous system. *J. Neurosci.* **20**, 7743-7751.
6. Hiyama, T. Y., Watanabe, E., Ono, K., Inenaga, K., Tamkun, M. M., Yoshida, S. and Noda, M. (2002) Na_x channel involved in CNS sodium-level sensing. *Nature Neuroscience.* (in press).

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. システムティック・ゲノミクスと DNA マイクロアレイ法による環境変化検知機構の解明

全ゲノム塩基配列の決定により、ラン藻 *Synechocystis* sp. PCC 6803 には 43 個のヒスチジンキナーゼと 40 個のレスポンスレギュレーターが存在し、二成分制御系を構成していることがわかった。当研究室では、これらのヒスチジンキナーゼとレスポンスレギュレーター、さらにセリン/スレオニン・キナーゼ及びシグマ因子の遺伝子の破壊株を作成し、これらの遺伝子破壊株における全遺伝子発現の変化を DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析している。その結果、低温、高温、浸透圧、イオン欠乏等の検知に関与するセンサーおよび遺伝子発現制御因子の同定を行うことができ、さらにそれらの因子の解析を行っている。

我々は低温誘導性遺伝子 *desB* (3 不飽和化酵素をコードする) の発現制御の研究から、低温シグナルの検知に関わる因子として、ヒスチジンキナーゼ 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わかった。これは生物から発見された最初の低温センサーの例である。さらに DNA マイクロアレイを用いた解析の結果、ラン藻には Hik33 の他にも第 2 の低温センサーが存在していることが示唆された。今後は、Hik33 による温度低下検知のメカニズムを明らかにするとともに、第二の低温センサーの実体についても解明していく計画である。

我々はまた、遺伝子破壊株の網羅的遺伝子発現解析により、 Mn^{2+} 濃度変化の検知に関与する膜結合型ヒスチジンキナーゼ ManS およびレスポンスレギュレーター ManR を同定した。ManS 欠損株および ManR 欠損株においては、 Mn^{2+} 欠乏下で発現する Mn^{2+} トランスポーターの遺伝子 (*mntCAB*) が構成的に発現するようになった。このことから、ManS-ManR の二成分制御系は *mntCAB* の発現を負

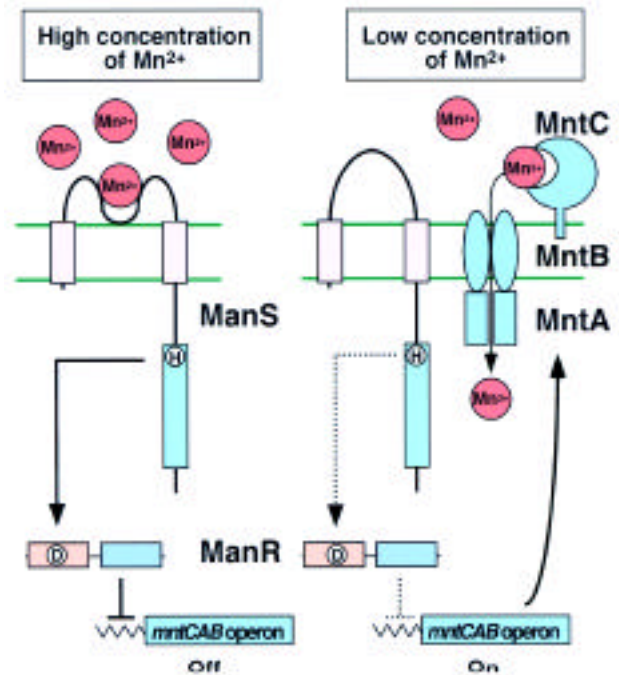


図 1. ManSとManRによる *mntCAB* の発現調節機構の模式図。ペリプラズムで Mn^{2+} を受容した ManS は ManR をリン酸化することで活性化し、*mntCAB* の発現を抑制するが、 Mn^{2+} 欠乏下では、ManS による ManR のリン酸化が起こらず、*mntCAB* が発現誘導される。

に制御することが明らかとなった (図 1)。

その他にも、リン酸欠乏センサー、塩ストレスセンサー等を同定し、その解析を行っている。

2. 環境ストレスによる光合成能低下のメカニズムの解明

光合成の機構は光のエネルギーを巧みに捉え、化学的結合エネルギーに変換する。しかしながら、この光合成機構は光によって迅速に損傷を受け失活する性質を持っている。この光損傷のメカニズムは光化学系 蛋白質複合体において詳細に解析されている。しかし、光合成生物は直ちに損傷を受けた蛋白質を新規合成して光化学系 蛋白質複合体を修復し、これによって光合成活性の低下を防いでいる。

我々は光化学系 蛋白質複合体の損傷速度および修復速度を独立して測定するシステムを開発し、両過程に対する様々な環境ストレスの効果を調べた。その結果、損傷の速度は光強度だけに依存して、他の環境ストレス条件による影響を受けないことがわかった。一方、修復の速度は、種々の環境ストレスにより著しく低下することが明らかに

なった。

さらに、活性酸素にもとづく酸化ストレスが光化学系蛋白質複合体の修復を阻害することを明らかにした。さらにこの原因が、活性酸素による蛋白質合成の阻害にあることを明らかにした。

これらの結果は、今までの環境ストレスによる光合成活性の低下が光化学系蛋白質複合体の損傷の促進よるとする考えを覆すものであった。

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

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

してきた。次に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も成功している。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わかった（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強く示唆された。

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. Nishiyama, Y., Yamamoto, H., Allakhverdiev, S. I., Inaba, M., Yokota, A. and Murata, N. (2001) Oxidative stress inhibits the repair of photodamage to the photosynthetic machinery. *EMBO J.* **20**, 5587-5594.

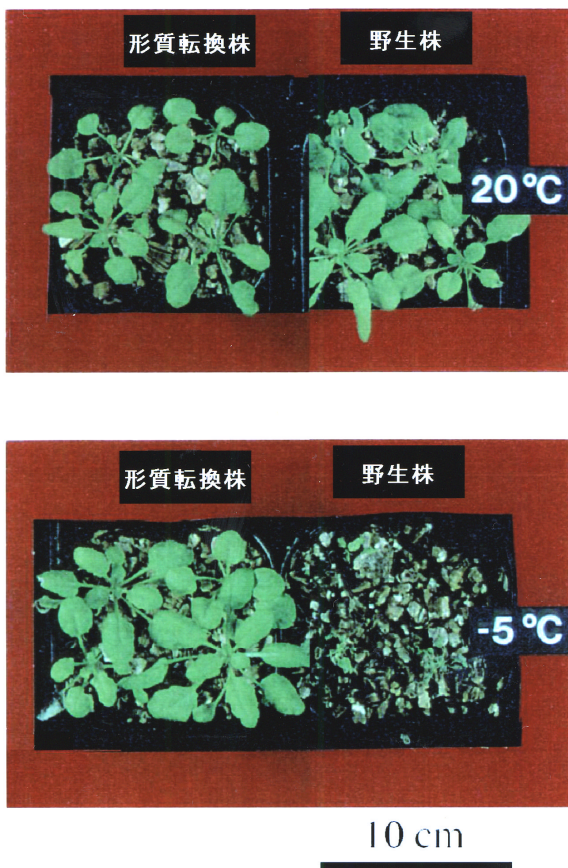


図2. コリンオキシダーゼ遺伝子の導入による凍結耐性能の増強。

野生株と形質転換株のシロイヌナズナを22で33日間生育した。それぞれの植物を20あるいは-5で2時間処理した後、22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の解析も進んでいるが、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が知られていたが、赤色光受容体はフィトクロムとフォトロピンの融合したキメラタンパク質 phytochrome3 であること、青色光による逃避反応の受容体はシロイヌナズナ同様に phot2 であることが分かった。現在情報伝達経路に関する細胞レベルの解析を行っている。

2. 葉緑体光定位の意義

葉緑体光定位運動の弱光反応は光合成を効率よく行うため、強光反応は葉緑体の光障害を避けるための反応と考えられてきたが、証明はされていなかった。我々は強光反応が起きない突然変異体2系統を使用して、強光照射による影響を

調べた。その結果、変異株では光化学系 II がより障害を受けやすく、その後葉の枯死が起こること(図1)が分かった。今後は弱光反応の意義を調べる。

参考文献

1. Kinoshita, T., M. Doi, N. Suetsugu, T. Kagawa, M. Wada and K. Shimazaki (2001) phot1 and phot2 mediate blue light regulation of stomatal opening. *Nature* **414**, 656-660.
2. Schultz, T.F., T. Kiyosue, M. Yanovsky, M. Wada and S.A. Kay (2001) A role for LKP2 in the circadian clock of Arabidopsis. *Plant Cell* **13**, 2659-2670.
3. Imaizumi, T., A. Kadota, M. Hasebe and M. Wada (2002) Cryptochrome light signals control development to suppress auxin sensitivity in the moss *Physcomitrella patens*. *Plant Cell* **14**, 373-386.
4. Kagawa, T. and M. Wada (2002) Blue light-induced chloroplast relocation. *Plant Cell Physiol.* **43**, 367-371.
5. Wada, M. and T. Kagawa (2001) Light-controlled chloroplast movement In: ESP Comprehensive Series in Photoscience vol. 1. Photomovement. Ed. by D-P. Haeder and M. Lebert, Elsevier Science Publishers, pp. 897-924.

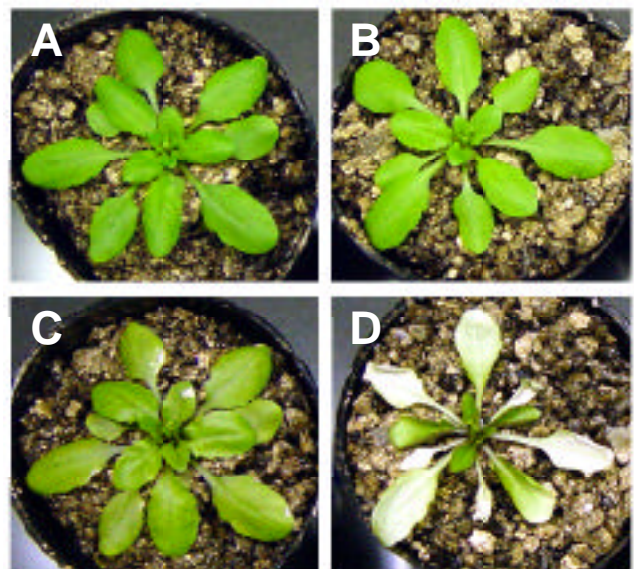


図1. シロイヌナズナの野生型 (A, C) と phot2 突然変異体 (B, D) に白色強光 ($1400 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$) を 2 時間連続照射した (C, D)。A, B は強光照射前の対照。強光障害の状況が明らかに見られる。

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ตอบสนอง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応答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立しようとしている。

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.

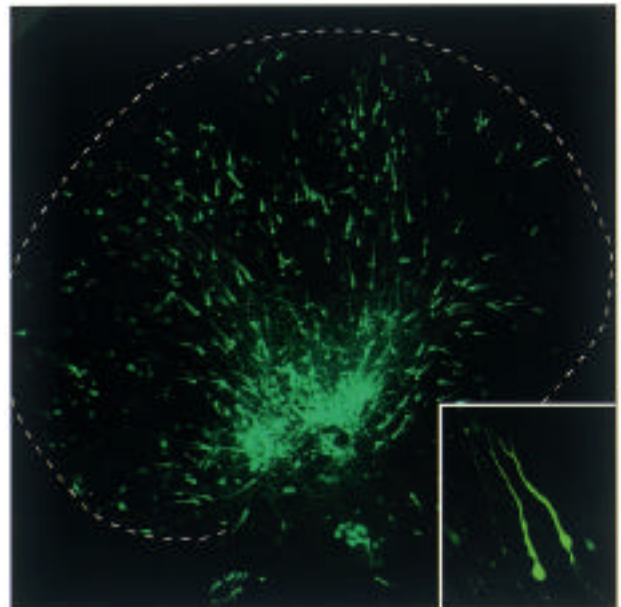


図1. 大脳皮質スライス中を移動する神経細胞
脳室帯に GFP cDNA をエレクトロポレーション法により導入後、スライスを作成して培養した。点線はスライスの外縁部を示す。GFP 標識細胞が脳室帯(下)から表層(上)に向かって放射状に移動していた。(挿入図)移動中の細胞の拡大図。

形質統御実験施設

遺伝子発現統御第一研究部門

“ゲノム”の構造は必ずしも安定ではなく、時にダイナミックに変化して種々の生体機能の発現に影響を与える。ゲノムにダイナミズムを賦与し、種々の DNA 再編成を起こして遺伝子の発現様式を変える配列としてトランスポゾンが注目されている。また、DNA のメチル化やクロマチン構造の変化によるエピジェネティックな発現制御もゲノムにダイナミズムを賦与する要因と認識されつつある。当研究室では、主に「アサガオ」と「イネ」を材料として、(1)目に見える変異形質からゲノム配列の変化を解明する“Genetics”、(2)エピジェネティックな発現制御を解明する“Epigenetics”、(3)相同組換えやトランスポゾンを用いて遺伝子を改変して変異形質を探る“Reverse Genetics”の3方向から“ゲノムダイナミズムと生体機能”の解明をめざしている。これらゲノム動態の解明は、進化や多様性にも重要な知見を提供するであろう。

1. アサガオの易変性変異

我々は平賀源内の「物類品鑑」(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の挿入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性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変異であり、また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。さらに、紫地に青色の絞り花を咲かせる易変性「紫(*purple*)」変異も *Tpn1* 類縁のトランスポゾンを指標に同定したところ、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の挿入変異であることが明らかとなった。この液胞型 Na^+/H^+ 交換輸送体が、アサガオの開花時に発現して花弁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、花色を青くしていることも明らかにできた。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たらしい。また、エピジェネティックな遺伝子発現制御が関与と思われる花模様の形成機構についても解析中である。さらに、花で発現する遺伝子の網羅的解析も開始した。

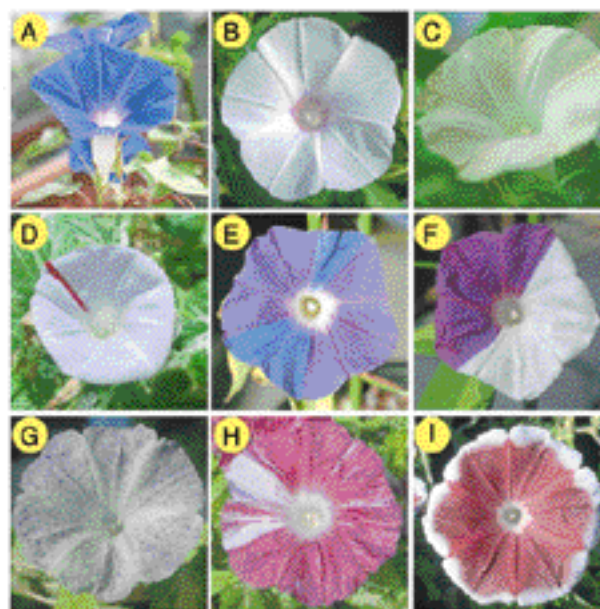


図1. 野生型の青花アサガオ(A)と花色と模様に関する自然突然変異(B)–(I) 易変性「雀斑」変異(F)、易変性「吹掛絞」変異(G)、易変性「紫」変異(E)、少なくとも(B, C, D, H)の変異にも *Tpn1* 類縁因子が関与している。

2. マルバアサガオの易変性変異

メキシコ原産で 18 世紀頃欧米で園芸化されたマルバアサガオにも「条斑紋 (*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生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 *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。なお、20 世紀中葉に米国で園芸化されたソライロアサガオの花色に関わる自然突然変異についても解析中である。

3. イネの易変性変異

高等植物でシロイヌナズナに次いで全ゲノム配列の解明が行なわれている单子葉植物のイネは、全世界の人口の過半数の主食であり、またトウモロコシなど穀類のモデル植物でもある。しかしながら、トウモロコシの場合とは異なり、イネの易変性変異に関する記述はほとんどなく、ゲノム配列から内在性の DNA 型トランスポゾンの存在は明らかにされてはいるが、それら内在性因子の活性や動態についてもあまり研究されてはいない。淡黄緑色地の葉に濃緑色のセクターが入る易変性 *virescent* 変異は、葉緑素蓄積がカロチノイド生合成に関係深い未知遺伝子に DNA 型トランスポゾンが挿入した変異と思われ、エピジェネティックな発現制御を受けていると思われる興味ある遺伝形質を示す。それ故、我々はこの易変性変異の解析を開始した。

4. 相同組換えを利用したイネゲノムの改変

イネのゲノム配列が明らかになるに従い、かなりのイネの遺伝子のホモログがシロイヌナズナには見出されないことも明らかになってきた。さらに、シロイヌナズナの遺伝子の内の 1 割程度しか実験的解析が行われてはいない現状を考えると、相同組換えによりゲノム上の内在性遺伝子を正確に改変する遺伝子ターゲティング法の開発は未知遺伝子の機能解明のための必要不可欠な “Reverse Genetics” の手法と考えられる。我々は形質転換効率を高めて稀に起き

る体細胞相同組換え体を効率的に選抜することにより、目的とするターゲット遺伝子だけを自在に改変するイネの遺伝子ターゲティング法の開発を試み、食味に関わる *Waxy* 遺伝子をモデルとした遺伝子ターゲティングに成功した。今後、この手法を用いて遺伝子発現の制御機構のみならず、ゲノムの動態の解明にも迫りたいと考えている。

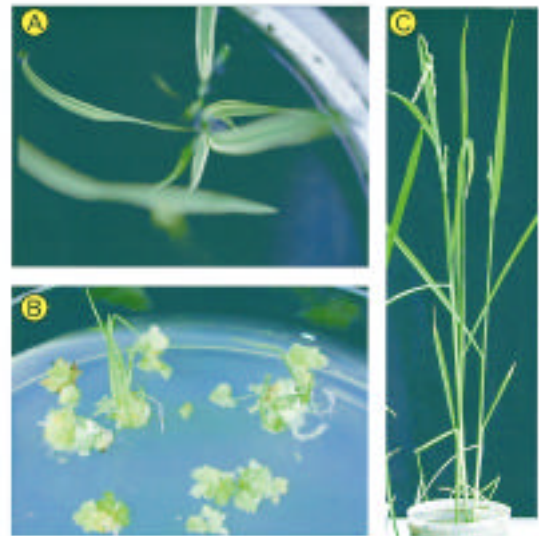


図2. イネの易変性 *virescent* 変異 (A) と相同組換えによりゲノムが改変されたトランスジェニックイネ (B, C) ジーンターゲティングがされたカリフォルニアの再生 (B) と稀性のある

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.

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、少なくとも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

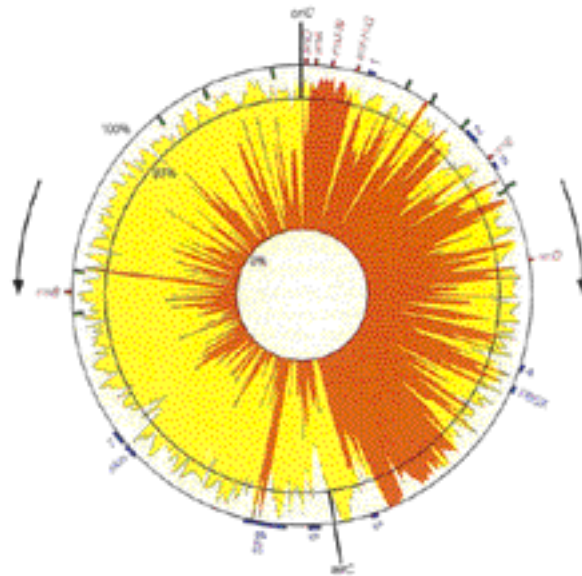


図1. ゲノム上の遺伝子方向と複製方向の一致
枯草菌の環状ゲノムを円で表した。oriC, terCは複製開始点と複製集結点を、矢印は複製の方向を示す。黄色は全遺伝子の密度を表し、赤色は時計回りの遺伝子密度を表した。（Kunst ら, Nature (1997) 390, 249より引用）

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. 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.
2. Mori, H., Isono, K., Horiuchi, T., and Miki, T. (2000) Functional genomics of *Escherichia coli* in Japan. *Res. Microbiol.* **151**, 121-128.
3. Kobayashi, T., Nomura, M., and Horiuchi, T. (2001) Identification of DNA cis-elements essential for expansion of ribosomal DNA repeats in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* **21**, 136-147.
4. Johzuka, K. and Horiuchi, T. (2002) Replication fork block protein, Fob1, acts as an rDNA region specific recombinator in *S. cerevisiae*. *Genes Cells* **7**, 99-113.

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.

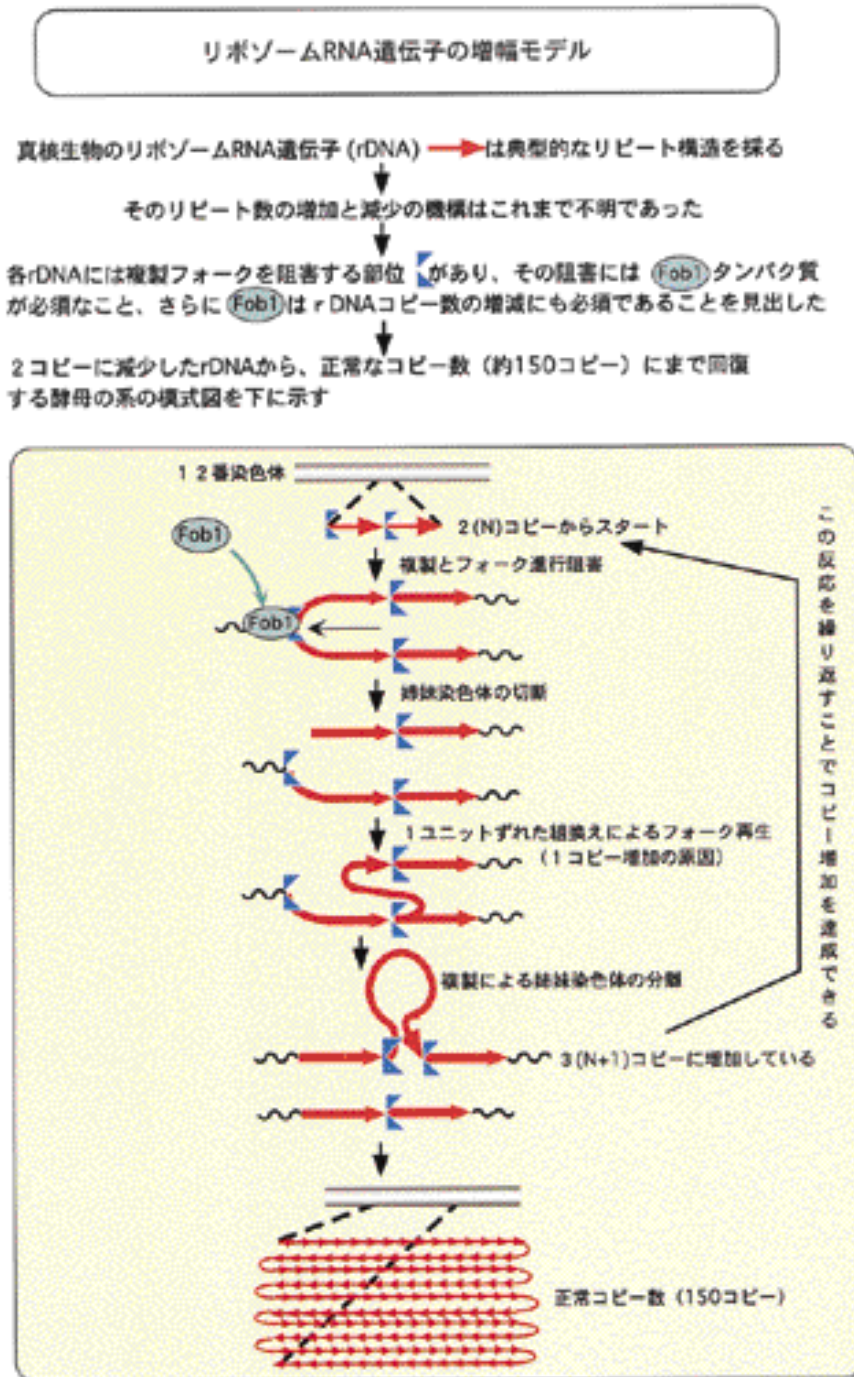


図2. 出芽酵母のリボゾーム RNA 遺伝子 (rDNA) コピー数増幅モデル
2コピーの rDNA が 150コピーに増幅する機構を表した (理解を容易にするために一部簡略化)。

種分化機構第一研究部門

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とその進化

(1) 大脳皮質領野の決定機構

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) 大脳皮質の進化

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) 霊長類の大脳皮質領野特異的に発現する遺伝子

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。

まず、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 *occ1* (*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。第3番目の遺伝子については、現在解析中である。

例えば、*occ1* 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、*occ1* 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。更に興味深い

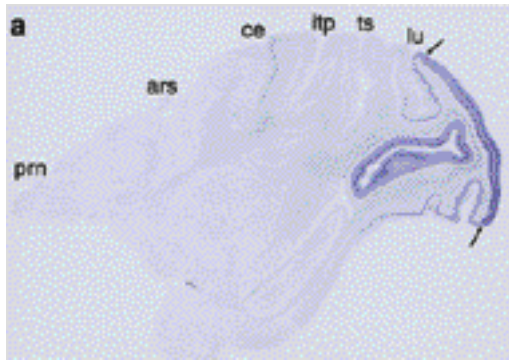


図 1. occ1 の視覚野特異的発現パターン

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)

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。

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。私達の研究室では、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 (図 2)。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、この課題依存的な c-Fos の発現が興奮性の神経細胞にのみ見られることを明らかにし、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

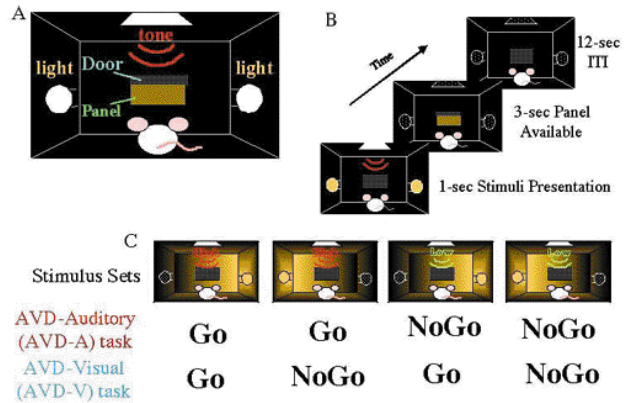


図 2. 視聴覚弁別課題 (詳細は本文参照)

回路網の変化を知ることが可能であることを示した。

今一つは、私達の研究室で開発した、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が、線状体の介在神経のサブクラスによって、パターン変化時の c-Fos 発現が異なるという興味ある現象を見出ししている。この知見も従来の電気生理学やイメージングでは、知られていないものであり、行動解析と結び付けた遺伝子発現の手法が有効であることを示している。

参考文献

- 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.
- 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.
- 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.
- 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, (2001) 蛋白質核酸酵素 **46**, 1962-1969.
- Sakata, S., Kitsukawa, T., Kaneko, T., Yamamori, T. and Sakurai, Y. (2002) Task-dependent and cell-type-specific Fos enhancement in rat sensory cortices during audio-visual discrimination. *Eur. J. Neurosci.* **15**, 735-

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てきた。従って、現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読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てきたのだろうか。

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だろうか、それともこの遺伝子の誕生が花の進化に関わったのだろうか。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することを目指している。



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
 これまでにわ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。さらに, 糸状の体制を持った原系体では, 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。前者は被子植物など高等植物の持つ分裂様式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, ヒメツリガネゴケ遺伝子トラップ系を用いて

茎頂分裂組織特異的に発現している遺伝子を探し, その機能解析をすすめている。さらに, 原系体, 茎葉体由来のRNAから, 全長 cDNA ライブラリーを作成し, その EST 解析を行うことにより, 約1万5千の独立した, 全長 cDNA をカタログ化した。これらの cDNA をヒメツリガネゴケで網羅的に過剰発現させることにより分裂組織形成・維持に関わる遺伝子の単離を目指している。

参考文献

1. Hiwatashi, Y., Nishiyama, T., Fujita, T. and Hasebe, M. (2001) Establishment of gene-trap and enhancer-trap systems in the moss *Physcomitrella patens*. *Plant J.* **28**, 1-14.
2. Nishiyama, T., Hiwatashi, Y., Sakakibara, K., Kato, M. and 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. and 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. and 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。

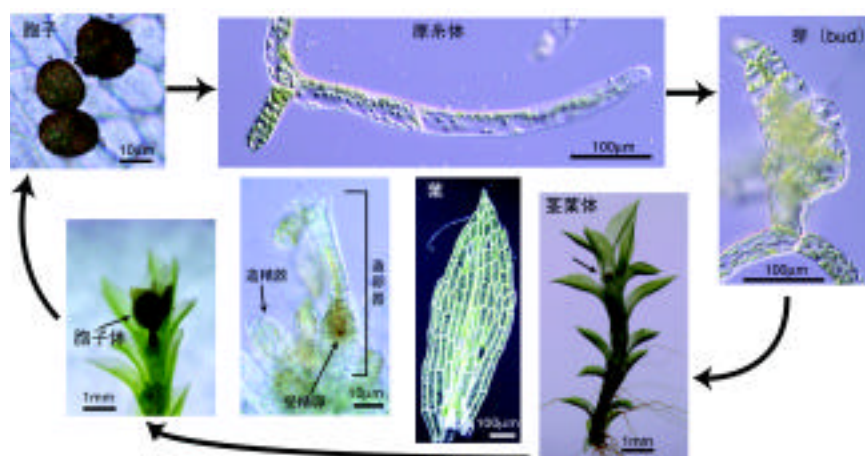


図2. ヒメツリガネゴケ *Physcomitrella patens* の生活環

胞子から発芽した糸状の原系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器を形成する。造精器から放出された精子が, 造卵器内の卵と受精し, 胞子体を形成する。胞子体は茎葉体に寄生生活をし, 袋状の胞子嚢を形成する。胞子嚢内には数千個の胞子が形成される。生活環は約3ヶ月である。

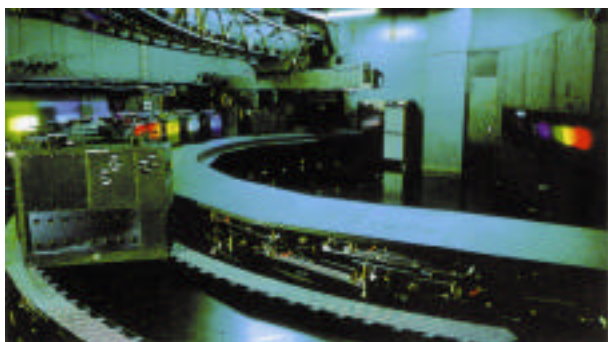
研究施設

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13年度は20件が採択され、そのうち1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の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、ウィ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

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. Iseki, M., Matsunaga, S., Murakami, A., Ohno, K., Shiga, K., Yoshida, K., Sugai, M., Takahashi, T., Hori, T. and Watanabe, M. (2002) A blue-light-activated adenylyl cyclase mediates photoavoidance in *Euglena gracilis*. *Nature* **415**, 1047-1051.
2. Kumano, K., Chiba, S., Shimizu, K., Yamagata, T., Hosoya, N., Saito, T., Takahashi, T., Hamada, Y. and Hirai, H. (2001) Notch1 inhibits differentiation of hematopoietic cells by sustaining GATA-2 expression. *Blood* **98**, 3238-3239.
3. Negishi, T., Nagaoka, C., Hayatsu, H., Suzuki, K., Hara, T., Kubota, M., Watanabe, M. and Hieda, K. (2001) Somatic-cell mutation induced by UVA and monochromatic UV radiation in repair-proficient and -deficient *Drosophila melanogaster*. *Photochem. Photobiol.* **73**, 493-498.
4. Sakamoto, A. and Murata, N. (2001) The use of choline oxidase, a glycine betaine-synthesizing enzyme, to create stress-resistant transgenic plants. *Plant Physiol.* (Update), **125**, 180-188.
5. Uchiyama, I. (2000) Hierarchical clustering procedure for grouping orthologous domains in multiple genomes. In "Currents in Computational Molecular Biology" (Miyano, S., Shamir, R. and Takagi, T. eds.) pp. 146-147. Universal Academy Press, Tokyo

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）がほぼ完了し、基礎生物学の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物や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。基研内に二室を設け、施設長（併任）と助教授（専任）1名で活動を開始している。平成14年度内には、植物系を含めた専任教員が新たに着任予定である。また平成15年度内には施設棟が竣工予定であり、以降本格的な施設の運用を開始する。現専任教員は、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., 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. *J. Biol. Chem.* **270**, 26876-26882.
2. 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.
3. 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. *J. Neurosci.* **12**, 7743-7751.
4. Zubair, M., Watanabe, E., Fukada, M. and Noda, M. (2002) Genetic labeling of specific axonal pathways in the mouse central nervous system. *Eur. J. Neurosci.* **15**, 807-814.
5. Hiyama, T.Y., Watanabe, E., Ono, K., Inenaga, K., Tamkun, M.M., Yoshida, S. and Noda, M. (2002) Nax is involved in the sodium-level sensing in the CNS. *Nature Neurosci.* **5**, 511-512.

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

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り幅広い分析を行う約70種の各種分析機器を設置している。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。

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

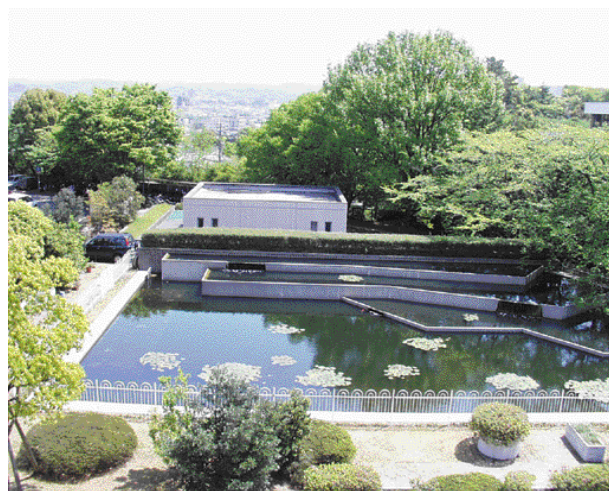
NC放電加工機、精密旋盤などの精密工作機械類を設備し、大型実験装置から小型精密機器に至るまで、各種の研究実験用機器や電子機器の製作、開発や改良、補修などを行う。

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。



共通施設棟
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



実験洗浄廃水処理施設

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。設置機器はタンパク質・遺伝子の解析、ペプチドの合成、生理活性物質等の分離、精製、同定、構造解析そして画像解析まで幅広い研究に利用されている。さらに、プロテオーム解析にはMALDI/TOF-MSなどが活用されている。

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、ペプチド合成装置によりペプチドの化学合成を行う。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分光学的解析を行う。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。

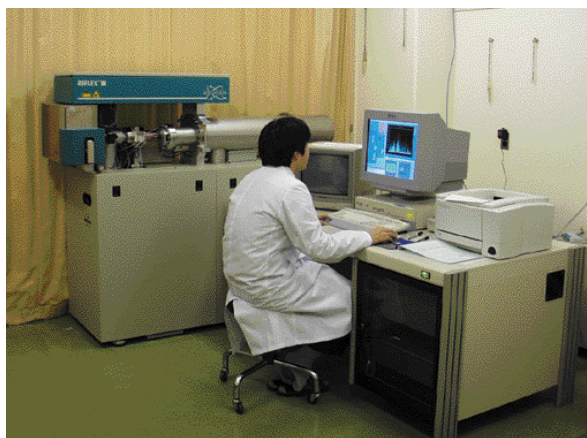
5. 顕微鏡・画像解析装置

共焦点レーザー顕微鏡や走査型電子顕微鏡を備え、組織学的・細胞学的観察および細胞・組織レベルでの解析を行う。

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、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. Kurata, M., Yamamoto, Y., Watabe, S., Makino, Y., Ogawa, K. and Takahashi, Y. S. (2001) Bombyx Cysteine Proteinase Inhibitor (BCPI) Homologous to Propeptide Regions of Cystein Proteinases Is a Strong, Selective Inhibitor of Cathepsin L-like Cystein. *J. Biochem.* **130**, 857-863.



MALDI/TOF-MS

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。毎年多く利用されている。

廃棄物処理室

実験洗浄廃水処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。

廃水処理施設では、両研究所から排出される約200t/日の廃水処理を行い、併せて処理水の水质管理を行っている。また、平成13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いる。

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

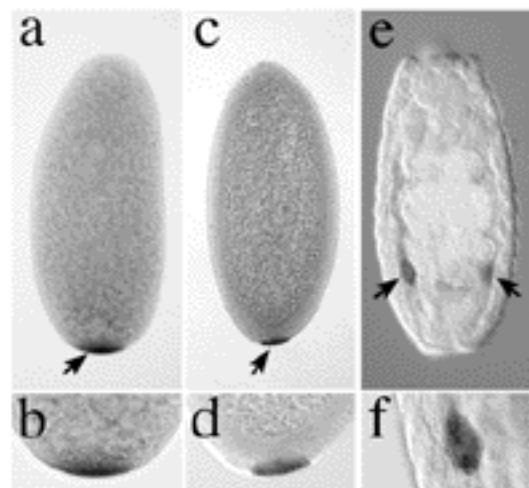


図1. ショウジョウバエ胚における生殖細胞形成過程

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., Amikura, R. and Okada, M. (1993) Presence of mitochondrial large ribosomal RNA outside mitochondria in germ plasm of *Drosophila melanogaster*. *Science* **260**, 1521-1524.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Mukai, M., Kashikawa, M. and Kobayashi, S. (1999) Induction of *indora* expression in pole cells by the mesoderm is required for female germ-line development in *Drosophila melanogaster*. *Development* **126**, 1023-1029.
7. 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.
8. Amikura, R., Kashikawa, M., Nakamura, A. and Kobayashi, S. (2001) Presence of mitochondrial-type ribosomes outside mitochondria in germ plasm of *Drosophila* embryos. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **98**, 9133-9138.

時系列生命現象研究領域 II

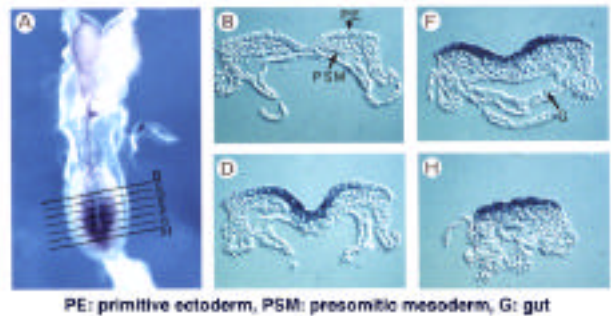
多細胞生物の体や組織が秩序だって形成される過程において、その構成要素である個々の細胞は周囲の環境からいろいろな働きかけを受ける。このような「はたらきかけ」を担う分子として、近年さまざまな分泌性タンパク質が発見されてきた。本研究分野においては、そのような分泌性タンパク質の機能解析を中心に、個としての細胞のふるまいが発生プログラム全体の中でどのように調節されるのかを明らかにしようとしている。現在は、おもに次のようなテーマの研究を行っている。

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幅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ものと考えられた。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。

(a)



(b)

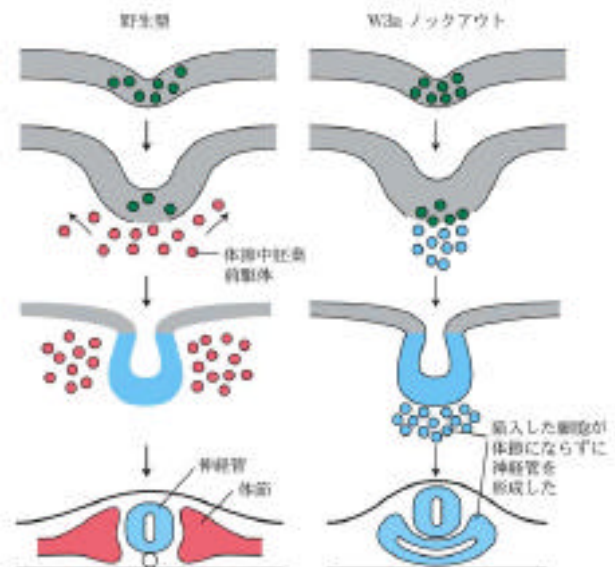


図 1. マウス 8 日胚における Wnt-3a の発現と、Wnt-3a 変異体における体節形成の異常

(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 はその切片像。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、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。さらに、それと平行して、ゼブラフィッシュ胚の尾芽で発現する遺伝子の網羅的スクリーニングも行っており、尾芽における体節中胚葉の発生機構を多面的なアプローチにより解明しようとしている。

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 2 a)。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 2 b)。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。

このような機能の他に、神経管背側から分泌される Wnt シグナルは、背側介在神経の領域特異化を制御していることを最近明らかにした。現在、神経分化に及ぼす Wnt シグナルの効果についても解析を進めている。

3. 骨形成における 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。詳細な解析を行った結果、FGF18 には軟骨形成は負に、骨形成は正に制御するという二面的な機能があることがわかった。脊椎動物の発生が秩序だて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、現在、FGF18 による骨形成の分子機構の解析を行っている。

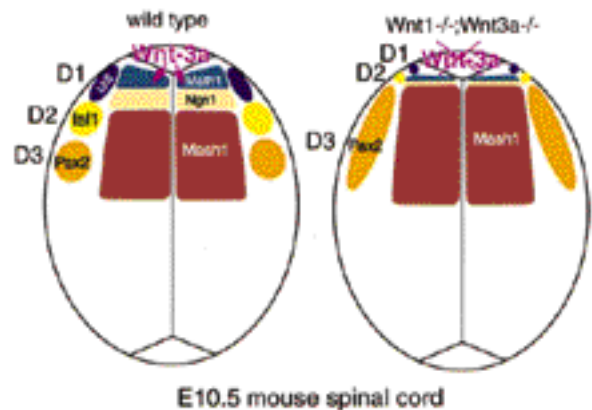


図 2. Wnt-1/-3a二重変異体における背側介在神経の領域特異化の異常

Wnt-1/-3a 二重変異体においては背側介在神経のうち背側に位置するD1,D2神経細胞の数が減少し、そのかわりにより腹側に位置するD3 神経細胞の数が造花する。一方、神経管から取り出した組織片にWnt-3aタンパク質を加えると、D1,D2 神経細胞の数が増加し、そのかわりにD3 神経細胞の数が減少する。従って、脊髄神経管の最も背側の領域 (roof plate) から分泌されるWntシグナルは背側介在神経の特異化を制御しているものと考えられる。

参考文献

1. Ikeya, M., Lee, S. M. K., Johnson, J. E., McMahon, A. P. and Takada, S. (1997) Wnt signalling required for expansion of neural crest and CNS progenitors. *Nature* **389**, 966-970.
2. Yoshikawa, Y., Fujimori, T., McMahon, A. P. and 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.
3. Ikeya, M. and Takada, S. (1998) Wnt signaling from the dorsal neural tube is required for the formation of the medial dermomyotome. *Development* **125**, 4969-4976.
4. Muroyama, Y., Fujihara, M., Ikeya, M., Kondoh, H. and Takada, S. (2002) Wnt signaling plays an essential role in neuronal specification of the dorsal spinal cord. *Genes Dev.* **16**, 548-553.
5. Ohbayashi, N., Shibayama, M., Kurotaki, Y., Imanishi, M., Fujimori, T., Itoh, N. and Takada, S. (2002) Fgf18 is required for cell proliferation and differentiation during osteogenesis and chondrogenesis. *Genes Dev.* **16**, 870-879.

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。

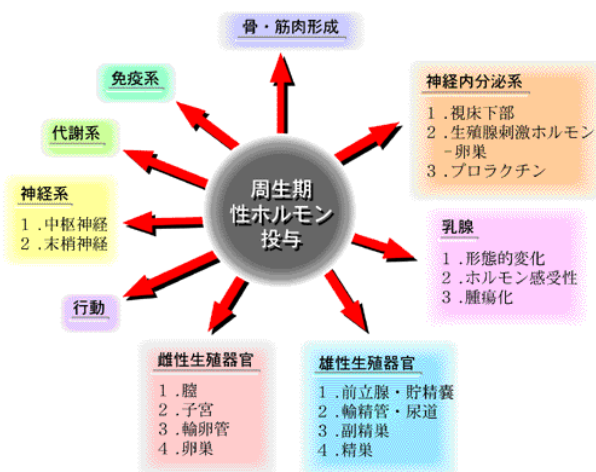


図1．周生期の性ホルモン投与によって誘起される変化

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系の発達はヒトの妊娠3 - 4ヶ月の胎児の生殖器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。

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。

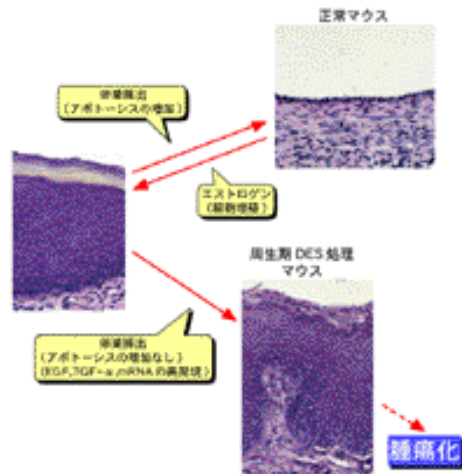


図2．周生期のDES投与によって誘起される膈の不可逆的变化通常、卵巣を摘出すると、アポトーシスが増加するが、周生期にDESを投与されたマウスでは細胞増殖因子（EGF，TGF- α ）のmRNA増加や、細胞壊死因子（TNF- α ，FAS）の発現の低下が誘導されるため、アポトーシスが起こらなくなる。さらにER発現も低下している。これらの現象と腫瘍化の関連が注目されている。

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., Watanabe, H. and Katsu, Y. (2000) Developmental effects of estrogenic agents on mice, fish and frogs: a mini review. *Horm. Behav.* **40**, 248-251.
2. Miyagawa, S., Buchanan, D.L., Sato, T., Ohta, Y., Nishina, Y. and Iguchi, T. (2002) Characterization of diethylstilbestrol-induced hypospadias in female mice. *Anat. Rec.* **266**, 43-50.
3. Suzuki, A., Sugihara, A., Uchida, K., Sato, T., Ohta, Y., Katsu, H., Watanabe, H. and Iguchi, T. Developmental effects of perinatal exposure to bisphenol-A and diethylstilbestrol on reproductive organs in female mice. *Reprod. Toxicol.* (in press).
4. Buchanan, D.L., Ohsako, S., Tohyama, C., Cooke, P.S. and Iguchi, T. (2002) Dioxin inhibition of estrogen-induced mouse uterine epithelial mitogenesis involves changes in cyclin and transforming growth factor- β expression. *Toxicol. Sci.* **66**, 62-68.
5. Honma, S., Suzuki, A., Buchanan, D.L., Katsu, Y., Watanabe, H. and Iguchi, T. Low dose effect of *in utero* exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod. Toxicol.* (in press).
6. Watanabe, H., Suzuki, A., Mizutani, T., Kohno, S., Lubahn, D.B., Handa, H. and Iguchi, T. Genome-wide analysis of changes in early gene expression induced by estrogen. *Genes Cells.* (in press).
7. Adachi, T., Komiyama, M., Ono, Y., Koh, K.-B., Sakurai, K., Shibayama, T., Kato, M., Yoshikawa, T., Seki, N., Iguchi, T. and Mori, C. Toxicogenomic effects of neonatal exposure to diethylstilbestrol on mouse testicular gene expression in the long term: a study using cDNA microarray analysis. *Mol. Reprod. Devel.* (in press).
8. Okada, A., Ohta, Y., Buchanan, D.L., Sato, T., Inoue, S., Hori, H., Muramatsu, M. and Iguchi, T. Changes in ontogenetic expression of estrogen receptor α and not of estrogen receptor β in the female rat reproductive tract. *J. Mol. Endocrinol.* (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することができれば、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子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。これまでに、寒冷地適応型の温室植物、セーター植物の苞葉の特性について、また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・アイデンティティー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）。

総説

1. Tsukaya, H. (2002) "Leaf Development"
In: The Arabidopsis Book, eds. C.R. Somerville and E.M. Meyerowitz, American Society of Plant Biologists, Rockville, MD.
<http://www.aspb.org/downloads/arabidopsis/tsukayafinal.pdf>

参考文献

1. Kim, G.-T., Shoda, K., Tsuge, T., Cho, K.-H., Uchimiya, H., Yokoyama, R., Nishitani, K. and Tsukaya, H. (2002) The *ANGUSTIFOLIA* gene of *Arabidopsis*, a plant *CtBP* gene, regulates leaf-cell expansion, the arrangement of cortical microtubules in leaf cells and expression of a gene involved in cell-wall formation. *EMBO J.* **21**, 1267-1279.
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*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **99**, 9433-9437.
4. 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.

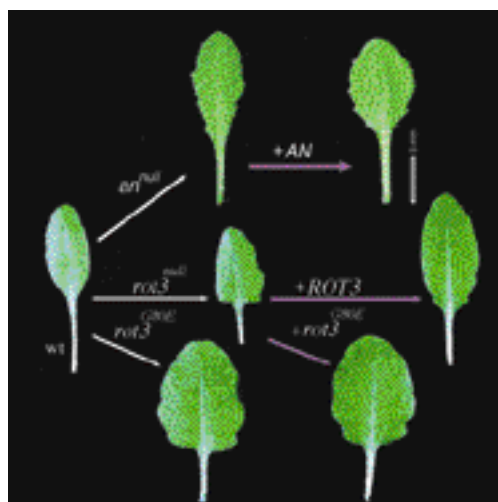


図1. シロイヌナズナ葉形を制御する遺伝子群

アイソトープ実験センター

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。平成14年7月、E地区にE地区実験施設が新設されるのに伴い、A地区の既設施設は、アイソトープ実験センターからアイソトープ実験センターA地区実験施設に名称変更される予定である。

センター運営は、センター長（兼任）、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。

A地区実験施設

アイソトープセンター： ^3H , ^{14}C , ^{22}Na , ^{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

E地区実験施設（平成14年7月使用開始予定）

E地区実験施設： ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{125}I

平成13年度の放射線業務従事者数は163名、施設利用者は延べ7019名であった。

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150万に及び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。

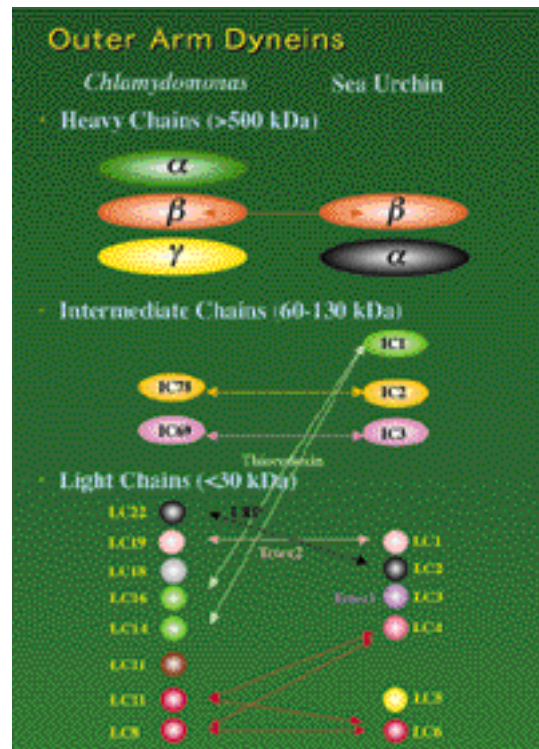


図1. 外腕の構成タンパク質

参考文献

1. Ogawa, K. (1991) Four ATP-binding sites in the midregion of the β -heavy chain of dynein. *Nature* **352**, 643-645.
2. 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.
3. 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.
4. 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、大型スペク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、形質転換生物の作成等を行い、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：毎週月曜日に教授会議、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 13 年度は昨年に引き続き、当研究所技術課主催の「第 13 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 24 回生理学技術研究会」とを平成 14 年 2 月 21 日～22 日に合同開催した。この方式は、年々両研究会参加者から生物系の共通分野で一層幅広く交流することができたということで好評である。今年度は、全国 31 機関 48 部局から 150 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 13 号」と「第 24 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、5 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 生命科学研究所 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養成を行う。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

飯岡 英和(14) 井原 賢(14) 大室 有紀(14) 高畑 亨(14) 鳥海 滋(14) 成田 典之(14) 松山 誠(14) 宮川 信一(14)
Fatchiyah(14) 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) 小松 朋子(13) 大西 誠(12) 久万重紀子(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) 倉田 智子(11) 榊原 恵子(11) 竹内 雅貴(11) 檜山 武史(11) 大河原 剛(11) 田中 暢明(11) 小松 勇介(10)
堀口 涼(10)

○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 日向 昌司 福田 雅一	阪本 康司 高橋 美佳 槻木 竜二 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 坂本 敏夫 徳元 俊伸	徐 新 井上 香織 勝 義直 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 常 暁夫 Deshniun Petcharaporn 真崎 雄一 和田 拓治	濱中 裕喜 大住 克史 大場 裕一 新谷 隆史 平岩 呂子 松浪 勝義 久富 恵世
平成9年度	平成10年度
Panpoom, Sayamrat 西脇 妙子 瀧 景子 真野 昌二 星野 敦	渡邊 正忠 関 桂君 林 潤 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 栃谷 史郎 菅原 桂 鈴木 亮子 桐谷 隆嘉 友安 慶典 山口 利男
平成13年度	
畑 克介 吉田 悟 各務 孝 兼崎 友 日渡 祐二 石川 直子 一村 義信 二藤 和昌 鈴木 邦律 大河原美静 奈良 篤樹 花岡 秀樹 深田 斉秀 渡邊 悦子	

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行うこととした。

■ 平成14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	医学系学府	生殖発達医学専攻	哺乳類生殖腺の発生機構
森 田 智 子	東京大学	総合文化研究科	広域科学専攻	ドーパミンD1受容体コンディショナルノックアウトマウスの作製と解析
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 綱 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、視覚情報経路の網羅的解析
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
中 村 徹	新潟大学	自然科学研究科	生物生産学専攻	花卉の起源の分子遺伝学的解明
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
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	シロイヌナズナにおける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
氏 家 義 史	山形大学	理工学研究科	地球共生圏科学専攻	大腸菌における新しい遺伝子増幅系の同定の試み
坂 本 啓	横浜市立大学	総合理学研究科	自然システム科学専攻	骨格筋収縮活動による細胞内情報伝達とその生理的意義
北 舘 祐	筑波大学	生命環境科学研究科	構造生物科学専攻	ショウジョウバエの生殖細胞形成に関わる遺伝子の単離
雲 内 浩 平	筑波大学	生命環境科学研究科	構造生物科学専攻	ショウジョウバエの生殖細胞形成に関わる遺伝子の機能解析
山 口 良 文	京都大学	生命科学研究科	統合生命科学専攻	脊椎動物の形態形成機構に関する研究
小 倉 智 志	京都大学	生命科学研究科	統合生命科学専攻	Wntシグナルの機能に関する研究
石 田 美 緒	京都大学	生命科学研究科	統合生命科学専攻	脊椎動物の発生過程における細胞間相互作用の研究

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 47th NIBB Conference
March 13-15, 2002

生物は多くの局面においてタンパク質のリン酸化を介する情報伝達を手段として、制御されていることが判っている。このシンポジウムではセリン/スレオニンホスファターゼ、チロシンホスファターゼ及びリピッドホスファターゼの3種の脱リン酸化酵素が、疾病、神経機能、癌、血管、血球系、免疫系、細胞増殖、細胞周期、各種細胞ストレスの各系にどのような関わるかについて、国内外の一線の研究者が最新のデータを集約、発表して討論を行った。特に、今回のシンポジウムでは、ホスファターゼの結晶解析の結果を踏まえたインヒビターの開発、ペプチドのアレイを用いた特異的拮抗薬の開発、あるいはホスファターゼの基質分子の新しい探索法の紹介等、方法論、開発の面からの進歩も、そのトピックスに含まれており、多くの成果が総括的に示され、参加者から高く評価された。この数年の間に、特にホスファターゼの関わる多くの疾病が明らかになり、その具体的治療法の開発が視野に入ってきた現状が明らかとなった。

The 47th NIBB Conference

"Protein Phosphatases in Cellular Signaling Systems"
March 13-15, 2002
Okazaki Conference Center
Okazaki, Japan

Organizers: Masaharu Noda (NIBB)

Program

Tuesday March 12 2002

18:00-19:00 Registration (at the Okazaki New Grand Hotel)

19:00-21:00 Welcome Party (Only for Invited Speakers from Abroad, Organizing Committee and Director-General of National Institute for Basic Biology)

Wednesday March 13 2002

9:00-9:05 Opening Remarks
Motoya Katsuki (Director-General of National Institute for Basic Biology, Japan)

9:05-10:05 Opening Lecture
Nicholas K. Tonks (Cold Spring Harbor Laboratory, USA)
"From structure to function of protein tyrosine phosphatases."

10:05-10:20 Coffee Break

10:20-12:00 Session A: Disease and phosphatases, part I

1. 10:20-11:00 Benjamin G. Neel (Beth Israel Deaconess Medical Center, USA)
"Biological functions of non-receptor PTPs."

2. 11:00-11:30 Hideki Matsui (Okayama Univ., Japan)
"The protein therapy inhibited myocardial hypertrophy and protected pancreatic islet transplants through calcineurin and NF-AT cascade."

3. 11:30-12:00 Masaharu Noda (National Institute for Basic

Biology, Japan)
"Substrate screening and functional analysis for PTP ζ (RPTP β)."

12:00-13:40 Lunch

13:40-15:00 Session A: Disease and phosphatases, part II

4. 13:40-14:20 Stephane Schurmans (IRIBHN, IBMM, Belgium)
"SHIP2 and insulin sensitivity: a role in type II diabetes mellitus?"

5. 14:20-15:00 Anna A. DePaoli-Roach (Indiana Univ., USA)
"Role of protein phosphatase-1 in control of glycogen metabolism and cardiac function: Insights from transgenic and knockout mouse models."

15:00-15:20 Coffee Break

15:20-16:40 Session B: Protein phosphatases and neural function

6. 15:20-16:00 John L. Bixby (Univ. of Miami, USA)
"Receptor tyrosine phosphatases in vertebrate axon growth."

7. 16:00-16:40 Shirish Shenolikar (Duke Univ., USA)
"Elaborating the functions of protein phosphatase-1 in hippocampal plasticity."

17:40-17:00 Coffee Break

17:00-18:10 Session C: Cancer and phosphatases

8. 17:00-17:40 Ramon Parsons (Columbia Univ., USA)
"PTEN and neoplasia."

9. 17:40-18:10 Tomohiko Maehama (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan)
"A novel tumor suppressor candidate interacting with the lipid phosphatase PTEN."

18:30-20:30 Banquet

Thursday March 14, 2002

9:00-10:00 Special Lecture
Joseph Schlessinger (Sterling Hall of Medicine, USA)
"Cellular signaling by tyrosine phosphorylation."

10:00-10:20 Coffee Break

10:20-12:00 Session D: Regulation of MAPK pathways by phosphatases

10. 10:20-10:50 Hiroshi Shima (Hokkaido Univ., Japan)
"Characterization of MKP-7, which shuttles between the nucleus and the cytoplasm."

11. 10:50-11:20 Masato Ogata (Osaka Univ., Japan)
"Essential roles of MAP kinase-specific tyrosine

phosphatases in mice."

12. 11:20-12:00 Alex Hajnal (Univ. of Zürich, Switzerland)
"The function of the C.elegans MAP kinase phosphatase LIP-1 during germline and vulval development."

12:00-13:30 Lunch

13:30-14:50 Session E: Chemical approach to the protein phosphorylation

13. 13:30-14:10 Terrence R. Burke, Jr. (National Cancer Institute, USA)
"Phosphotyrosyl mimetics in the design of protein-tyrosine phosphatase inhibitors."

14. 14:10-14:50 Christin A. Frederick (Dana-Farber Cancer Institute, USA)
"Structure of the cytoplasmic region of CD45."

14:50-15:05 Coffee Break

15:05-17:15 Session F: Regulation of vascular and immune systems by phosphatases

15. 15:05-15:45 Thomas O. Daniel (Immunex Corporation, USA)
"Receptor tyrosine phosphatase, CD148: a critical regulator of vascular development and neovascularization."

16. 15:45-16:15 Toshio Watanabe (Tohoku Univ., Japan)
"Abnormal angiogenesis but intact hematopoietic potential in PTPb2/CD148 deficient mice."

17. 16:15-15:45 Seiji Inui (Kumamoto Univ., Japan)
"Function of phosphatase 2Ac-associated alpha4 in humoral immune response."

18. 15:45-17:15 Hidetaka Yakura (Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Japan)
"Novel, dynamic regulation of Src-family tyrosine kinases by CD45."

17:15-18:15 Poster session

19:00- Dinner (For Invited Speakers and Organizing Committee, at Tsukushi)

Friday March 15 2002

9:00-11:55 Session G: Regulation of signaling pathways by phosphatases

19. 9:00-9:30 Tatsuya Maeda (Tokyo Univ., Japan)
"Genetic analysis of the TOR pathway using Tap42p/a4, a non-conventional regulatory subunit of PP2A."

20. 9:30-10:00 Reiko Sugiura (Kobe Univ., Japan)
"Functional analysis of calcineurin-mediated signaling pathway using fission yeast as a model system."

21. 10:00-10:30 Shinri Tamura (Tohoku Univ., Japan)
"Molecular cloning of a novel member of protein phosphatase 2C family enriched in testicular germ cells."

10:30-10:45 Coffee Break

22. 10:45-11:15 Takashi Matozaki (Gunma Univ., Japan)
"The physiological role of SHPS-1."

23. 11:15-11:55 Rob Hooft van Huijsduijnen (Serono Pharmaceutical Research Institute, Switzerland)
"Identification of protein tyrosine phosphatases with specificity for the ligand-activated growth hormone receptor."

11:55-12:10 Concluding remarks
Haruo Saito (Institute of Medical Science, University of Tokyo)

12:15-13:45 Lunch

phosphatases in mice."

12. 11:20-12:00 Alex Hajnal (Univ. of Zürich, Switzerland)
"The function of the C.elegans MAP kinase phosphatase LIP-1 during germline and vulval development."

12:00-13:30 Lunch

13:30-14:50 Session E: Chemical approach to the protein phosphorylation

13. 13:30-14:10 Terrence R. Burke, Jr. (National Cancer Institute, USA)
"Phosphotyrosyl mimetics in the design of protein-tyrosine phosphatase inhibitors."

14. 14:10-14:50 Christin A. Frederick (Dana-Farber Cancer Institute, USA)
"Structure of the cytoplasmic region of CD45."

14:50-15:05 Coffee Break

15:05-17:15 Session F: Regulation of vascular and immune systems by phosphatases

15. 15:05-15:45 Thomas O. Daniel (Immunex Corporation, USA)
"Receptor tyrosine phosphatase, CD148: a critical regulator of vascular development and neovascularization."

16. 15:45-16:15 Toshio Watanabe (Tohoku Univ., Japan)
"Abnormal angiogenesis but intact hematopoietic potential in PTPb2/CD148 deficient mice."

17. 16:15-15:45 Seiji Inui (Kumamoto Univ., Japan)
"Function of phosphatase 2Ac-associated alpha4 in humoral immune response."

18. 15:45-17:15 Hidetaka Yakura (Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Japan)
"Novel, dynamic regulation of Src-family tyrosine kinases by CD45."

17:15-18:15 Poster session

19:00- Dinner (For Invited Speakers and Organizing Committee, at Tsukushi)

Friday March 15 2002

9:00-11:55 Session G: Regulation of signaling pathways by phosphatases

19. 9:00-9:30 Tatsuya Maeda (Tokyo Univ., Japan)
"Genetic analysis of the TOR pathway using Tap42p/a4, a non-conventional regulatory subunit of PP2A."

20. 9:30-10:00 Reiko Sugiura (Kobe Univ., Japan)
"Functional analysis of calcineurin-mediated signaling pathway using fission yeast as a model system."

21. 10:00-10:30 Shinri Tamura (Tohoku Univ., Japan)
"Molecular cloning of a novel member of protein phosphatase 2C family enriched in testicular germ cells."

10:30-10:45 Coffee Break

22. 10:45-11:15 Takashi Matozaki (Gunma Univ., Japan)
"The physiological role of SHPS-1."

23. 11:15-11:55 Rob Hooft van Huijsduijnen (Serono Pharmaceutical Research Institute, Switzerland)
"Identification of protein tyrosine phosphatases with specificity for the ligand-activated growth hormone receptor."

11:55-12:10 Concluding remarks
Haruo Saito (Institute of Medical Science, University of Tokyo)

12:15-13:45 Lunch

共同研究活動

平成13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) 吉岡秀文(兵庫教大・学校教育) 山野井(笠原)恵(兵庫教大) 田中穰二(兵庫教大院生) 福井由宇子(基生研) 榎田武史・金澤洋平・岡崎利香(兵庫教大院生)；生殖腺の性分化機構
- (2) 野田昌晴(基生研) 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(長崎大熱帯医学研) 青山伸郎(神戸大医附属病院) 白坂大輔(神戸大院生) 太田浩良(信州大医附属病院)；胃潰瘍発症におけるPTP ξ /RPTP β の役割
- (3) 佐藤 真(福井医大・医) 永野 隆(福井医大) 八木秀司(福井医大) 山本亘彦(大阪大) 小林 裕明(大阪大基礎工研) 玉田恵子(科技団) 花村健二・太城康良・川内大輔・小野浩司・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
- (4) 斎藤規夫(明治学院大) 土岐健次郎(南九大・園芸)；アサガオの花色発現制御機構の解明
- (5) 伊藤元己(東京大院・総合文化研) 上原浩一(千葉大・園芸) 山崎美鈴・濱田 朗子(千葉大院生)；陸上植物の姉妹群、車軸藻網植物におけるMADS-box遺伝子の祖先機能の解析
- (6) 村上明男(神戸大・内海域機能教育研セ) 本村泰三(北海道大・理附属海藻研) 長里千香子(北海道大・理附属海藻研) 吉川伸哉(北海道大院生) 藤田悟史(神戸大院生)；褐藻類の遊走細胞鞭毛の生化学的・細胞学的研究
- (7) 三枝豊平(九州大・名誉) 中西明德(姫路工業大・自然環境科学研) 矢田 脩(九州大院・比較社会) 榎永一宏(滋賀県立琵琶湖博物館) 小田切頭一・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)の系統発生的研究

〈個別共同研究〉

- (1) 新居直祐(名城大・農)；樹木の環境ストレス耐性能の解析ならびに増強に関する研究
- (2) 西村いくこ(京都大院・理) 嶋田知生(京都大院・理) 山田健志(学振特別研究員) 嶋田恭子(京都大院・理) 渡辺悦子・松島 良・片岡美裕希(京都大院生) 黒柳美和(京都大院・理)；高等植物の液胞の分化機構の解析
- (3) 江坂宗春(広島大・生物生産) 神垣あかね(広島大院生)；植物カタラーゼのペルオキシゾーム輸送シグナルとレセプターの解析
- (4) 岩崎郁子(秋田県立大・生物資源科学部附属生物工学研)；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
- (5) 大隅正子(日本女子大・理) 馬場 美鈴(日本女子大)；酵母のオートファジーにおける膜動態の形態学的解析
- (6) 大隅萬里子(帝京科学大・理工) 岡崎 弘・秋松洋志・太田慎一(帝京科学大院生)；*Pichia pastoris*のmicroautophagyに関するPAG遺伝子の単離とこれらと相同性を持つ*Saccharomyces cerevisiae*の遺伝子の同定と自食作用機能解析
- (7) 阪井康能(京都大院・農) 向山博幸・青柳 聡・奥 公秀・阿野嘉孝(京都大院生)；マイクロオートファジーによるオルガネラ分解の分子機構
- (8) 山下正兼(北海道大院・理) 箕田康一(北海道大院・理) 岡 亜希恵(北海道大院生)；サイクリンB mRNAマスキング蛋白質の分子同定
- (9) 三田雅敏(帝京短期大)；ヒト生殖巣刺激物質(GSS)の精製

- (10)平井俊朗(帝京科学大・理工)；生殖腺刺激ホルモン受容体ファミリーに関する分子生物学的研究
- (11)柴田直樹(信州大・理) 鈴木亜矢(信州大院生)；メダカ性染色体関連遺伝子の性分化時における発現解析
- (12)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
- (13)中村 将(琉球大・熱帯生物圏研セ) 比嘉幹彦(琉球大・熱帯生物圏研セ)；魚類の性転換の分子機構及び内分泌攪乱物質の作用機構
- (14)佐藤矩行(京都大院・理) 和田麻里(京都大院・理)；性分化決定関連遺伝子を中心としたホヤとメダカの比較ゲノム研究
- (15)寺岡宏樹(酪農学園大・獣医)；マイクロアレイ法によるダイオキシンの発生毒性分子機構の検討
- (16)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
- (17)餅井 真(姫路工業大学・理)；cDNAアレイを用いた発生制御遺伝子の網羅的解析
- (18)尾口仁志(鶴見大・歯)；各種生体材料に対するヒト歯肉上皮細胞の接着様式についての検討
- (19)青木直人(名古屋大院・生命農学)；細胞分化に関与するprotein tyrosine phosphatase 基質の同定
- (20)門田明雄(東京都立大院・理) 寺内一姫(東京都立大院・理)；細胞内葉緑体定位運動機構の解析
- (21)佐藤浩之(東邦大・理) 山元 薫(東邦大院・理)；葉に濃緑色のセクターを生ずるアサガオ株における光合成系の易変異性変異に関する研究
- (22)野口博司(静岡県立大・薬) 阿部郁朗(静岡県立大・薬) 高橋裕介(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
- (23)小林裕和(静岡県立大院・生活健康) 吉本光希・中納敬一(静岡県立大院生)；高等植物における葉緑体機能発現制御機構の解析
- (24)坂野 仁(東京大院・理)；トランスジェニックマウスを用いた嗅覚系の研究
- (25)赤川公朗(杏林大・医) 藤野一郎(杏林大・医) 藤原智徳(杏林大・医)；開口放出関連蛋白質HPC-1/syntaxin1Aの機能ドメインの検討
- (26)端川 勉(理化学研・脳科学総合研セ) 石井勝好(理化学研) 村手源英(理化学研)；発生期脳におけるミクログリアの分子形態学的解析
- (27)佐藤利幸(信州大・理) 阪口寿子・永山葉子(信州大院生)；オーキシンの作用機作解明を通じた陸上植物の体制進化へのアプローチ
- (28)植田邦彦(金沢大・理) 小藤累美子(金沢大・理) 近藤公彦(金沢大院生)；ヒメツリガネゴケ、シロイヌナズナをモデル植物として用いた、胞子母細胞形成に関与するMADS-box遺伝子の機能解析
- (29)金澤一郎(東京大院・医) 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
- (30)森 千里(千葉大院・医) 小宮山政敏(千葉大院・医) 高 圭範(千葉大院生) 足達哲也(科技団) 川妻みちる(千葉大院・医)；内分泌かく乱物質曝露による核内レセプターとその関連物質の発現への影響に関する研究
- (31)仁科行雄(横浜市立大・理) 石山耕太・甲斐光弘(横浜市立大院生)；内分泌攪乱物質のマウスへの発生内分泌学的影響
- (32)佐藤友美(横浜市立大・理) 林 績治(横浜市立大・理)；マウスおよびラット生殖器官と脳におけるER α およびER β 発現の経時的变化について
- (33)太田康彦(鳥取大・農)；内分泌かくらん物質の妊卵着床への影響
- (34)有菌幸司(熊本県立大・環境共生) 浦 和寛(科技団研究員)；エストロゲン誘導遺伝子の発現を指標とした内分泌攪乱化学物質のスクリーニング手法の開発
- (35)加藤 朗(新潟大・理) 目黒文晃(新潟大院生)；高等植物ベルオキシソームに局在するプロテアーゼの探索と機能解析
- (36)上田晴子(学振特別研究員) 小川温子(お茶の水女子大院・人間文化)；液胞に局在するマメ科樹皮レクチンの植物発達

における機能解明

- (37)金澤 浩(大阪大院・理) 中村徳弘・井上弘樹・三井慶治・松下昌史・越知史博・大垣隆一(大阪大院生); 酵母の Na^+/H^+ 交換輸送蛋白質の生合成過程の解析
- (38)稲葉一男(東北大院・理附属臨海実験所) Padma,K.P. (学振外国人特別研究員) 牛丸祐司(東北大院生); 軸糸の分子構築に関するプロテオミク解析
- (39)広野雅文(東京大院・理) 八木 俊樹(東京大院・理) 河野崇宏・池田一穂・松浦公美・柳澤春明(東京大院生); クラミドモナスの鞭毛形成における新奇アクチンの機能解析
- (40)一條裕之(筑波大・基礎医); 網膜視蓋投射トポグラフィックマップのリモデリング機序
- (41)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
- (42)坂本 敦(広島大院・理); グリシンベタインとストレス耐性の分子機構に関する研究
- (43)高野博嘉(熊本大・理) 片山奈美・荒木裕子・東納栄一郎・上野華子(熊本大院生); ヒメツリガネゴケのタグ付き突然変異体を用いた葉緑体分裂関連遺伝子の単離と解析
- (44)星 良和(有明高専)ハエトリソウ(*Dionaea muscipula*)の捕虫器形成に関与する遺伝子の単離解析
- (45)山中伸弥(奈良先端科技大院大・遺伝子教育研究セ) 中村奈央(奈良先端科技大院大・遺伝子教育研究セ); dNAT1の機能解析
- (46)吉田久美(名古屋大院・人間情報) 近藤忠雄(名古屋大院生); 花卉色素細胞のpH制御と発色に関する研究
- (47)山口淳二(北海道大院・理) 森田千鶴子(名古屋大院生) 砂子智美(北海道大院生); 高等植物の糖センシング機構の分子遺伝学的解明
- (48)林八寿子(新潟大・理); 子葉の緑化にともなうオルガネラの動態
- (49)近藤寿人(大阪大・細胞生体工学セ) 水野伸彦(科技団研究員) 池上陽子(科技団研究員); 水晶体形性能の分子生物学的解析
- (50)榊 佳之(理化学研・ゲノム科学総合研究セ) 藤山秋佐夫・渡邊日出海・豊田 敦・小島 俊男・明知美寿穂・前川耕平(理化学研・ゲノム科学総合研究セ); 霊長類大脳皮質領野特異的遺伝子の同定と機能解析
- (51)東江昭夫(東京大院・理) 藤原研二郎(東京大院・理); ヒメツリガネゴケの細胞分裂制御に関わる遺伝子の単離とその解析
- (52)古久保(徳永) 克男(筑波大・生物) 雲内浩平・北館 祐(筑波大院生); ショウジョウバエの生殖細胞で発現する遺伝子の網羅的解析
- (53)中野 優(新潟大院・自然科学) 中村 徹(新潟大院生); アガパンサス(*Agapanthus praecox ssp.orientalis*)の花器官におけるMADS-box遺伝子の発現解析
- (54)加藤 聖(金沢大院・医) 菅原 清(金沢大院・医) 松川 通(金沢大院・医) 荒井 國三(金沢大院・医) 杉谷加代(金沢大院・医) 劉 中武・金田 学・田中聖之(金沢大院生); 金魚の視神経再生に関与する分子の探索
- (55)大林雅春(浜松医大・量子医学研セ); UV-A照射によるラット網膜におけるferritinの誘導
- (56)田中一馬(北海道大・遺伝子病制御研) 鎌田このみ(北海道大・遺伝子病制御研); 出芽酵母新規膜タンパク質Cdc50pの機能解析
- (57)渡辺雄一郎(東京大院・総合文化研) 岸 光子(東京大院生); タバコモザイクウイルスの移行タンパク質を利用した原形質連絡タンパク質の解析
- (58)田中正彦(藤田保健衛生大・総合医科学研) 丸野内棟(藤田保健衛生大・総合医科学研); 小脳皮質形成におけるPTPζの役割の解明
- (59)渡部 稔(東京慈恵会医科大・臨床医学研); 転写因子FAST-1を用いた形態形成遺伝子の網羅的探索と機能解析
- (60)西山佳孝(愛媛大・理); 酸化ストレスによる修復システムの阻害機構

- (61)柿沼喜己(室蘭工業大学工学部) 島津 昌光(室蘭工業大学工学部); 酵母液胞膜輸送タンパク質遺伝子の同定とその機能解析
- (62)田中 寛(東京大学分子細胞生物学研究所) 中野貴之(東京大学分子細胞生物学研究所); DNA microarrayを用いたシアノバクテリアシグマ因子群の機能解析

〈研究会〉

- (1)津田基之(姫路工業大・理); ホヤを実験動物とした神経系・内分泌系研究の新しい展開 (13. 9.13 ~ 13. 9.15)
- (2)野田昌晴(基生研); 細胞内シグナル伝達におけるプロテインホスファターゼ(2001. 6. 4 ~ 6. 5)
- (3)杉田 護(名古屋大・遺伝子実験施設); ラン藻の分子生物学 (2001.12.21 ~ 12.25)
- (4)村田紀夫(基生研); 植物脂質研究の最前線 (2001.11.30 ~ 12. 1)
- (5)小俣達男(名古屋大院・生命農学); コケ植物の分子生物学 (2001. 5.27 ~ 5.29)
- (6)八木孝司(大阪府立大・先端科学研); 昆虫の遺伝的多様性と分子系統進化 (2002. 2. 8 ~ 2. 9)
- (7)三好憲雄(福井医大・医); 光生物学から見た光化学的増感反応機構の解釈と応用研究会 (2001.11.25 ~ 11.26)

〈所長招へい研究会〉

- (1)飯田 滋(基生研); アントシアニン色素合成系遺伝子関連研究集会(2002.3.20~3.21)

〈大型スペクトログラフ共同利用実験〉

- (1)竹内裕一(北海道東海大); 植物のDNA損傷光修復酵素の紫外線による誘導機構の解析
- (2)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
- (3)池畑広伸(東北大院・医) 檜枝光太郎(立教大学・理) 斎藤祐介(東北大学院生); マウス皮膚における紫外線誘発突然変異の作用スペクトル解析
- (4)池内昌彦(東京大院・総合文化) 吉原静恵・小林真理・鈴木布美子・小林 玲児(東京大院生); シアノバクテリアの走光性の分子機構の解明
- (5)広瀬正紀(和歌山大・教育) 大森正之(東京大院・総合文化) 松永 茂(筑波大) 岡本 忍(学振特別研究員); ラン藻の光運動反応に及ぼす遠赤色光の影響
- (6)根岸友恵(岡山大・薬) 根岸和雄(岡山大・遺伝子施設) 小林佐賀恵(岡山大・薬) 豊島 めぐみ・岡田利幸・安東佳子(岡山大院生); 太陽光紫外線単独あるいは化学物質共存下でのDNA傷害と突然変異の誘発
- (7)上田哲男(北海道大・電子科学研) 高橋哲郎(東邦大・薬); 粘菌変形体における低温誘導フラグメント化の光制御
- (8)飯郷雅之(聖マリアンナ医科大) 水澤寛太(学振特別研究員)・増田 智浩(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) 清水英幸(国立環境研究所) 中嶋信美(国立環境研究所); キュウリの成長に及ぼすUV-Bの影響
- (10)眞鍋勝司(横浜市立大・理) 近藤陽一(横浜市立大院生); 好熱性ラン藻*Synechococcus elongatus*の走光性に関する研究
- (11)唐原一郎(富山大・理) 植竹裕三(富山大院生) 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-R・FR領域の解析
- (12)三好憲雄(福井医大) 小川 透(福井医大) 小笠原利行(福井医大) 前川秀信(福井医大); 超音波照射と光照射による癌細胞の殺細胞効果
- (13)黒田真一(群馬大・工) 駒場輝子(群馬大院生); 有機化合物の光触媒酸化分解に関する研究
- (14)古澤佳也(放射線医学総合研) 青木瑞穂(放射線総合医学研) 高橋昭久(奈良県立医科大) 波床光男(奈良県立医科大) 萬木 聡(奈良県立医科大) 宮戸靖幸(千葉大院生); 紫外線領域におけるアポトーシス誘発の作用スペクトルと皮膚細

胞損傷

- (15)大石不二夫(神奈川大・理) 西本右子(神奈川大・理) 永井靖隆(神奈川大・理) 田中伸弥・櫻井 剛・西山伊織・藤井茂輝(神奈川大研究生)；ポリマーフィルムの光劣化に対する紫外線波長の影響
- (16)佐々木政子(東海大・総合科学技術研) 小島 博(東海大・総合科学技術研) 大柳岳彦(東海大・総合科学技術研) 三島栄治(東海大研究生)；生物に高感受性を示す太陽UV-Bの長期変動を評価するための紫外線量計の感度校正と評価
- (17)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ダイノキサンチン合成光誘導作用スペクトルの測定()
- (18)大石 正(奈良女子大院・人間文化) 近藤智恵(奈良女子大研究生)；鳥類における光受容体・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
- (19)Anthony L. Andrady (Research Triangle Institute) 鳥飼章子(大同工業大)；Research on Wavelength Sensitivity and UV-B Damage to Polymer Materials.
- (20)二階堂修(金沢大・薬)石垣靖人(金沢大・薬) 増田雅美(金沢大研究生)；長波長紫外線によるDNA損傷生成動態の解析

〈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) 山田晃世(東京農工大・工) 伊藤佳央・柳楽洋三・前田和貫・佐々木伸大・山岸 綾・鈴木あかね・福田 崇・野崎亜沙美(東京農工大研究生)；易変性花色植物における可動性因子によるアントシアニン合成系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)森 浩禎(奈良先端科技大学院大) 大島 拓(科技団)；DNAチップを用いた遺伝子測定法の確立とその応用

〈環境耐性植物共同利用実験〉

- (1)Los,Dmitry A.(ロシア)；Stress responses in cyanobacteria
- (2)Sergeyenko,Tatiana V.(ロシア)；Osmotic and temperature stress responses in cyanobacteria
- (3)Debreczeny,Monika(ハンガリー)；The irreversible photoinhibition of photosystem
- (4)Galiba,Gabor Otto(ハンガリー)；abiotic stress tolerance of plants
- (5)Chen,Tony H.H(アメリカ)；Combined effects of codA, Eskimo, and CBF genes on freezing tolerance of Arabidopsis plants
- (6)Park,In-Sook(韓国)；Genomic stress and Flower variegation observed in Morning Glory
- (7)Fulda,Martin Sebastian(アメリカ)；Expression profile of a Synechocystis ACS mutant using DNA chips
- (8)Marin,Kay(ドイツ)；Identification of salt sensors in Synechocystis sp.PCC 6803
- (9)SZALONTAI,Balazs(ハンガリー)；Lipid dynamics in the thylakoid membranes studied by FTIR spectrometry
- (10)Lyukevich,Alexander A.(ロシア)；Ion sensing in cyanobacteria
- (11)Park,Kyeung-IL(韓国)；Flower variegation and mobile genetic elements in morning glory
- (12)Coberly,Laurel Caitlin(アメリカ)；Response of anthocyanin pathway mutants to environmental stress.
- (13)Chareerat,Mongkolsiriwatan(タイ)；Charaterizatation of genes expressing at restrictive temperture in a virescent mutant of rice.
- (14)Riezman,Howard(アメリカ)；Membrane Dynamics during Starvation Stress
- (16)Lyukevich,Alexander A.(ロシア)；Microarray analysis of gene expression in mutants of response regulators.

〈基生研セミナー〉

- (1)相澤慎一(熊本大・発生医学研セ)
- (2)後藤弘爾(岡山県生物科学総合研)

- (3)長戸康郎(東京大院・農学生命)
- (4)松本 元(理化研・脳科学総合研セ)
- (5)藤井義明(東北大院・生命科学)
- (6)半田 宏(東京工業大・フロンティア創造共同研セ)
- (7)清水孝雄(東京大院・医)
- (8)梅田真郷(東京都医学研究機構臨床医学総合研)
- (9)山谷知行(東北大院・農)
- (10)松居靖久(大阪府立母子保健総合医療センター研)
- (11)吉原良浩(理化研・脳科学総合研セ)
- (12)小笠原直毅(奈良先端科技大院大・バイオサイエンス)
- (13)福田裕穂(東京大院・理)

〈所長招へい〉

- (1)山内健治(核融合研)
- (2)三国 晃(高エネ研)
- (3)大竹 勲(核融合研)
- (4)阿部 勇(高エネ研)
- (5)竹中たてる(高エネ研)
- (6)渡邊百合子(統計数理研)
- (7)中嶋訶子(統計数理研)
- (8)石井百合子(国立遺伝学研)
- (9)近藤 滋(徳島大・総合科学)
- (10)鈴木 昇(三重大・医附属動物実験施設)
- (11)二階堂修(金沢大・薬)
- (12)佐々木政子(東海大・総合科学技術研)
- (13)和田正三(東京都立大・理学研)
- (14)大石 正(奈良女子大院・人間文化)
- (15)高橋哲朗(東邦大・薬)
- (16)大森正之(東京大院・総合文化)
- (17)Ralph Gasanov(関西大・理)
- (18)中野貴之(東京大院・農学生命科学)
- (19)Alexey Shapiqzov(ロシア科学アカデミー植物生理学研)
- (20)John Hall(ダラム大)
- (21)平良真規(東京大院・理学)
- (22)佐藤矩行(京都大院・理)
- (23)浅島 誠(東京大院・総合文化)
- (24)宍戸ゆみ(新潟大院・自然科学)
- (25)坂井雅夫(鹿児島大・理)
- (26)渡辺憲二(姫路工業大・理)
- (27)服部正平(理化研・横浜研)

- (28)古野伸明(九州大院・理)
- (29)木下 勉(関西学院大・理工)
- (30)深見泰夫(神戸大・理)
- (31)中條信成(九州大院・理)
- (32)吉留 賢(鳥取大・医)
- (33)中村正彦(大阪大・蛋白質研)
- (34)鈴木 厚(九州大院・医)
- (35)合田忠弘(九州大院・医)
- (36)八木 健(大阪大・細胞生体工学セ)
- (37)安田国雄(奈良先端科学技術大学院大)
- (38)弓削昌弘(福岡女子大・人間環境)
- (39)清水典明(広島大・総合科学)
- (40)花田孝雄(東京大院・新領域創成科学)
- (41)Pollet,Nicolas CNRS(フランス国立科学研究セ)
- (42)Klein, Steven(国立小児病研)
- (43)Zimmerman Lyle(国立医学研)
- (44)Cho Won Young Ken(カリフォルニア大)
- (45)中山卓哉(バージニア大)
- (46)太田明德(東京大院・農学生命科学)
- (47)福田良一(東京大院・農学生命科学)
- (48)小暮高久(東京大院・農学生命科学)
- (49)Kalyanee Paithoo nrangsarid(キングモングット大)
- (50)Szalontai Balazs(ハンガリー科学アカデミー植物生理学研)
- (51)HowardA. Bern(カリフォルニア大バークレー校)
- (52)西田 有(東京薬科大院・生命科学)
- (53)高橋俊一(琉球大院・理工)
- (54)佐藤直樹(埼玉大・理)
- (55)望月敦史(九州大院・理)

(平成14年度) 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



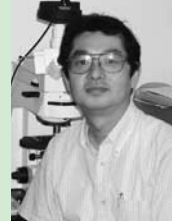
西村 幹夫 教授
 林 誠 助教授
 真野 昌二 助 手
 野田 佳苗 非常勤研究員 (15.3.31)
 二藤 和昌 学振特別研究員

細胞内エネルギー変換機構研究部門



大隅 良典 教授
 鎌田 芳彰 助 手
 野田 健司 助 手
 水島 昇 助 手
 吉本 光希 非常勤研究員
 関藤 孝之 学振特別研究員
 鈴木 邦律 学振特別研究員
 一村 義信 研究員 (科学研究)
 花岡 秀樹 研究員 (科学研究)

細胞増殖研究部門 (客員研究部門)



阪井 康能 助教授

細胞情報研究部門 (客員研究部門)

細胞融合研究部門 (客員研究部門)

発生生物学研究系

長濱 嘉孝 研究主幹 (併)

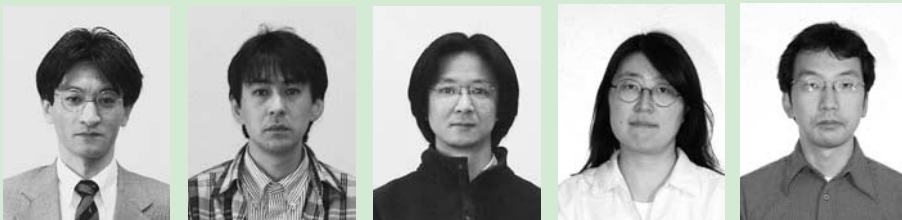
生殖研究部門



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
 Senthilkumaran, 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
 松田 勝 クレスト研究員
 Wang, Deshou 学振外国人特別研究員
 Sudhakumari, Cheni C. 学振外国人特別研究員

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
 福井由宇子 助 手
 鈴木 大河 非常勤研究員
 Mohamad Zubair クレスト研究員
 杉山 紀元 クレスト研究員

形態形成研究部門



上野 直人
教授



木下 典行
助教授



中村 真
助手



高橋 弘樹
助手



中林 潤
非常勤研究員 (14.8.31)

諸熊 淳治
山田 篤人
柴田 啓
田島 啓
リサーチ・アソシエイト
リサーチ・アソシエイト
リサーチ・アソシエイト
リサーチ・アソシエイト

発生生物学研究部門 (客員研究部門)



伊藤 啓
助教授 (東大分子細胞)

栗崎 健 民間等共同研究員
加藤健太郎 学振特別研究員

個別研究



兒玉 隆治
助教授



上野 孝治
助教授



大野 薫
助手

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



新谷 隆史
助手



作田 拓
助手



深田 齊秀
非常勤研究員

加藤 彰 クレスト研究員
藤川 顕寛 クレスト研究員
鈴木 亮子 学振特別研究員
湯浅 純一 民間等共同研究員
山元 勝一 民間等共同研究員
中村 隆弘 研究員 (科学研究)
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



鈴木 石根
助手



山本 宏
助手



兼崎 友
非常勤研究員

Mustárdy, László 文科省外国人研究員
Sulpice, Ronan 学振外国人特別研究員
高橋 俊一 特別協力研究員
大西 紀和 研究員 (科学研究)

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
助教授 (香川大・遺伝子実験施設)



菊池 一浩
助手



笠原 賢洋
非常勤研究員 (15.3.31)

加川 貴俊 民間等共同研究員

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 花村 健次 非常勤研究員
定塚 勝樹 助手 (研究休職)

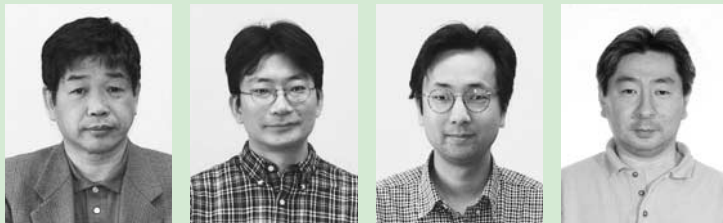
飯田 滋 施設長 (併)

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 助手 崔丁斗 Choi, Jeong-Doo 非常勤研究員
Park, Kyeong 学振外国人特別研究員 石川 直子 研究員 (科学研究) 浦和 博子 研究員 (科学研究) 定塚 恵世 特別協力研究員

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 定塚 勝樹 助手
児玉 顕一 研究員 (科学研究)

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 (14.9.30)
Si, Xiaohui 学振外国人特別研究員 坂田 秀三 研究員 (科学研究) 畑 克介 研究員 (科学研究)

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 日渡 祐二 非常勤研究員 (16.3.31)
西山 智明 学振特別研究員 佐藤 良勝 学振特別研究員
小林 聡子 特別協力研究員

培養育成研究施設

村田 紀夫 施設長 (併)

大型スペクトログラフ室



渡辺 正勝 助教授
伊関 峰生 特別協力研究員

細胞器官培養室



濱田 義雄 助手

形質転換生物研究施設

野田 昌晴 施設長 (併)



渡邊 栄治 助教授

情報生物学研究センター

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)

統合バイオサイエンスセンター

永山 國昭 センター長

時系列生命現象 (発生遺伝)



小林 悟 教授
重信 秀治 学振特別研究員



向 正則 助手
網蔵 令子 クレスト研究員 (15.3.31)

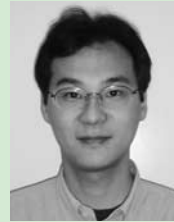


佐藤 仁泰 非常勤研究員

時系列生命現象 (分子発生)



高田 慎治 教授
大林 典彦 特別協力研究員



越田 澄人 助手
室山 優子 特別協力研究員



大林 典彦 非常勤研究員

生命環境研究領域 (生命環境)



井口 泰泉 教授
加藤 英男 受託研究員



渡邊 肇 助教授



勝 義直 助手



曾根 清明 非常勤研究員 (15.9.30)

生命環境研究領域 (植物発生)



塚谷 裕一 助教授



堀口 吾朗 助手

生命環境研究領域 (客員)

山森 哲雄 センター長 (併)

計算科学研究センター



内山 郁夫 助手
(基生研電子計算機室担当)

アイソトープ実験センター



小川 和男 助教授

研究施設技術班



服部 宏之
課長



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



三輪 朋樹
係長



田中 幸子
主任



林 晃司
技官

形質統御技術第二係



大澤 園子
係長



澤田 薫
主任



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

生命環境技術係



水谷 健
技官



内海 秀子
技官



野田 千代
技官

分析技術係



森 友子
主任



牧野由美子
技官



中村 貴宣
技官



高見 重美
技官

研究系技術班

細胞生物学研究系技術係



小林 弘子
班長



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

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（Web of Science, Insaide web, DIALOG, NACSIS-IR, SciFinder Scholar 等）。



図書館建物



図書館内部

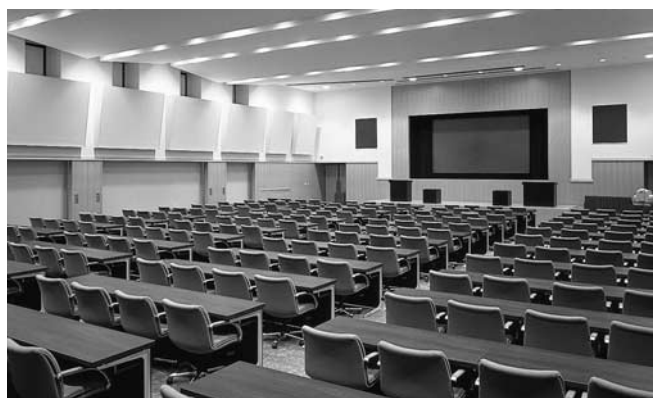
■ 岡崎コンファレンスセンター

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研究所及び共通研究施設の共通施設として宿泊施設「三島ロッジ」〔個室51，特別個室(1人用)9，特別個室(2人用)4，夫婦室10，家族室20〕及び「山手ロッジ」〔個室11，特別個室(2人用)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。

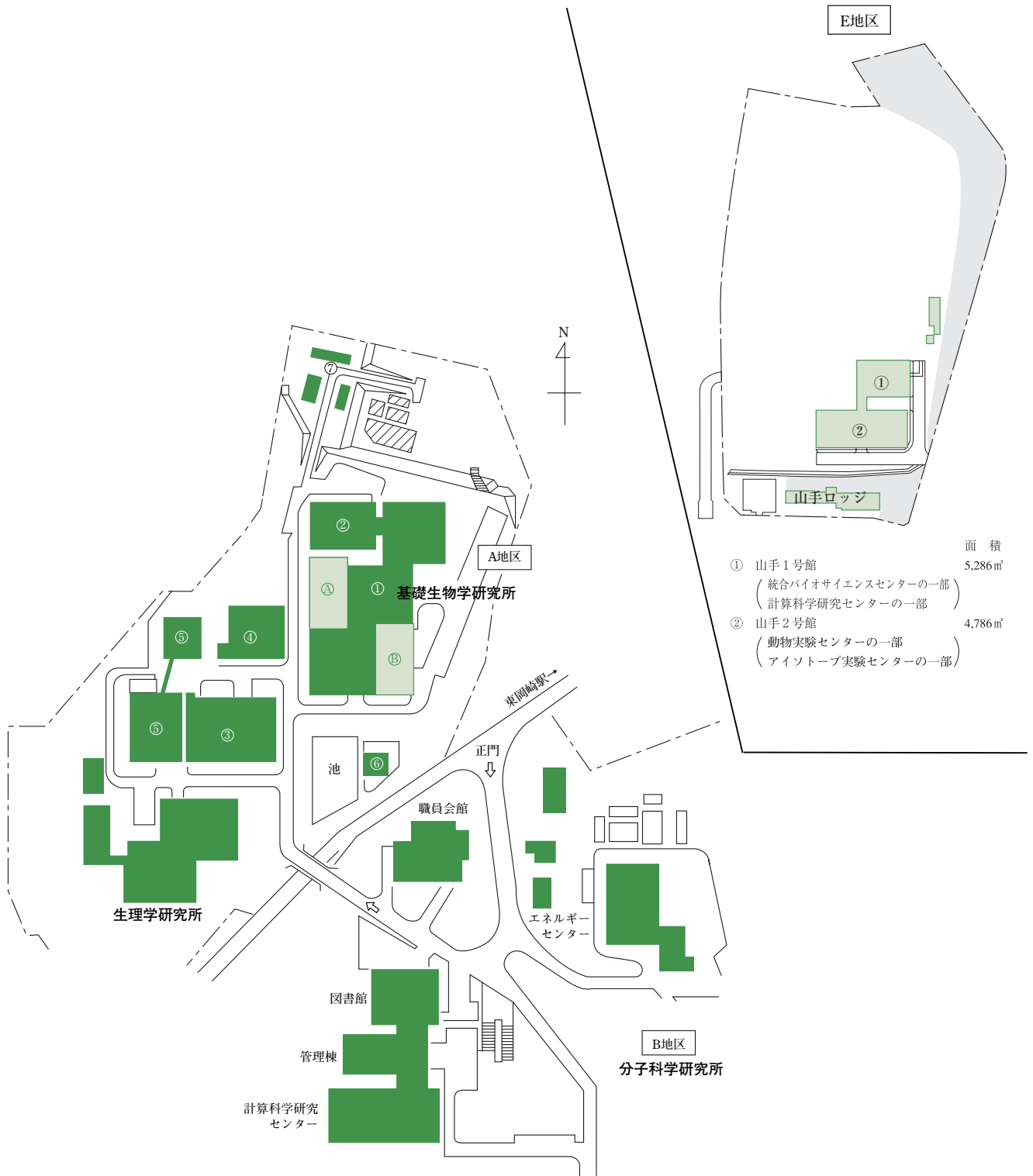


三島ロッジ



山手ロッジ

配 置 図

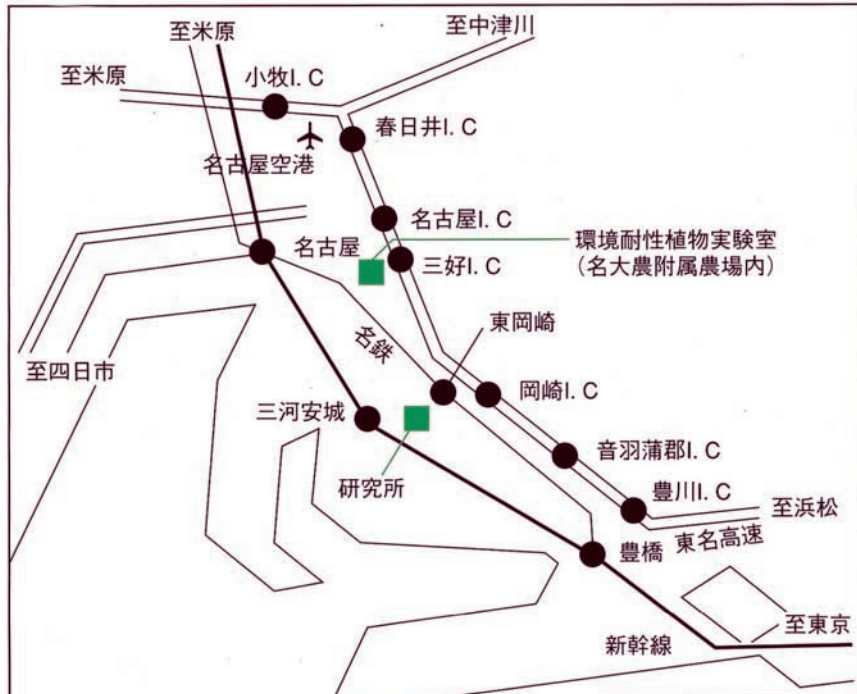


番号	施設名	面積
①	山手1号館 (統合バイオサイエンスセンターの一部) (計算科学研究センターの一部)	5,286 m ²
②	山手2号館 (動物実験センターの一部) (アイソトープ実験センターの一部)	4,786 m ²

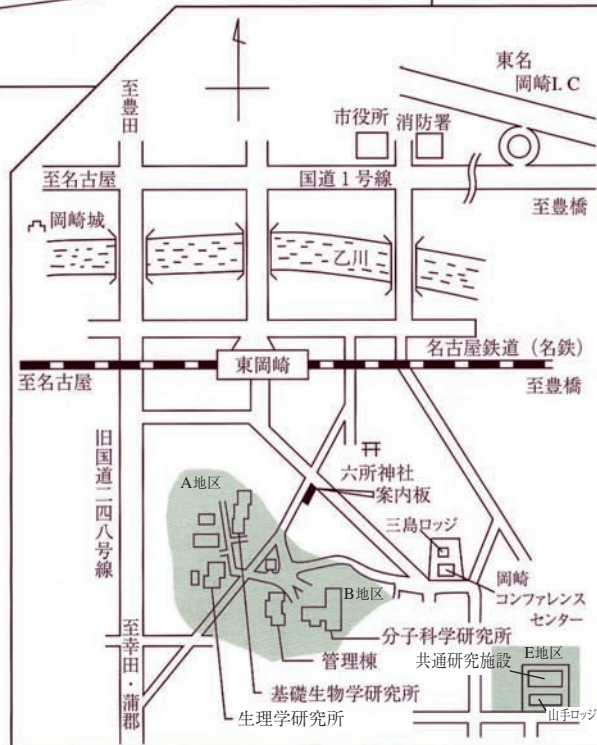
施設	面積
① 実験研究棟 (A大型スペクトログラフ室) (B動物実験センター (水生動物室))	11,484 m ²
② 形質統御実験施設棟	2,574 m ²
③ 共通施設棟 I (アイソトープ実験センター (分析室・電子顕微鏡室))	3,345 m ²

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>