



文部科学省 岡崎国立共同研究機構 大学共同利用研究機関

# 基礎生物学研究所要覧 2003

NATIONAL INSTITUTE FOR BASIC BIOLOGY





基礎生物学研究所は、国立の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、

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や新領域を開拓する研究を全国の大学研究者コミュニティとともに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。

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。また、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より細りがちですが、本当は

もっと太くすべきものです。技術課と事務局とについては、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」が調査検討会議から文部科学大臣に提出され（平成14年3月）、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ものと考えられます。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、自由な高い志による学問の実現を託されているのです。

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、経済発展の将来にとって、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。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えます。

基礎生物学研究所長 勝木元也

基礎生物学研究所は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して設置された。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的研究を行う。

## 組織の概要

### 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。

この機関は、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。

### 運営組織

研究所の事業計画その他の管理運営に関する重要事項について所長に助言する評議員会を置き、共同研究計画に関する事項その他の研究所の運営に関する重要事項で、所長が必要と認めるものについて所長の諮問に応じる運営協議会を置く。

### 事務組織

研究所の事務は、岡崎国立共同研究機構管理局が処理する。

### 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。



## 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。平成12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礎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。

### ●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。

### ●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。

### ●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。

### ●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。

以上の共同研究（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。

## 総合研究大学院大学

総合研究大学院大学に参加し、同大学と緊密な連携・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

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。

## 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している。

### 基礎生物学研究所コンファレンス

平成9年度まで特定研究経費により、国際研究集会として「基礎生物学研究所コンファレンス」を毎年開催して40回に及んだ。しかし特定研究が平成9年度限りで打ち切られたため、平成10年度からは国際シンポジウム(COE)及びリーダーシップ支援経費を活用して、年2回の「基礎生物学研究所コンファレンス」を続けていくこととなった。すでにこの線に沿って8回のコンファレンスが国内外多数の研究者の参加を得て行われている。



平成14年度「第48回基礎生物学研究所コンファレンス」



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）調査会議設置。

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設置。

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創設。  
機構に基礎生物学研究所及び生理学研究所設置。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設置。  
**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研究部門設置。  
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研究施設設置。  
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設置。

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科学総合研究機構（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。  
細胞生物学研究系に**細胞増殖研究部門**設置。

昭和57年4月 発生生物学研究系に**形態形成研究部門**設置。

昭和58年4月 発生生物学研究系に**発生生物学研究部門**設置。

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**設置。

昭和63年10月 総合研究大学院大学が創設。  
基礎生物学研究所に同大学生命科学研究科分子生物機構論専攻が置かれる。

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）**設置。

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**設置。

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**設置。

平成10年5月 **形質転換生物研究施設**設置。

平成11年4月 **生命環境科学研究センター**設置。

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廃止。  
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**設置。

平成13年4月 **情報生物学研究センター**設置。

## ■ 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。

### 評 議 員

※◎は会長、○は副会長

池 端 雪 浦	東京外国語大学長
黒 木 登 志 夫	岐阜大学長
安 西 祐 一 郎	慶應義塾大学塾長
鈴 木 昭 憲	秋田県立大学長
海 部 宣 男	国立天文台長
日 高 敏 隆	総合地球環境学研究所長
堀 田 凱 樹	国立遺伝学研究所長
渡 邊 興 亞	国立極地研究所長
岩 槻 邦 男	放送大学 教養学部 教授
大 崎 仁	国立学校財務センター 所長
小 川 智 子	岩手看護短期大学 副学長
郷 通 子	長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部長
笹 月 健 彦	国立国際医療センター研究所長
関 口 睦 夫	鉱工業技術研究組合 生物分子工学研究所長
竹 市 雅 俊	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター長
中 村 桂 子	(株)JT 生命誌研究館 館長
西 田 篤 弘	宇宙科学研究所 名誉教授
星 元 紀	慶應義塾大学 理工学部 教授
吉 川 寛	(株)JT 生命誌研究館 常勤顧問
吉 田 光 昭	萬有製薬(株)常務取締役 萬有製薬(株)つくば研究所長

## ■ 運営協議員会

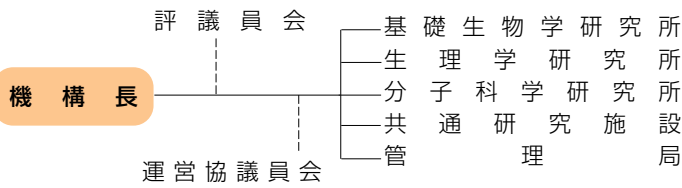
共同研究計画に関する事項その他の研究所の運営に関する重要事項で、所長が必要と認めるものについて所長の諮問に応じる。

### 運 営 協 議 員

※◎は会長、○は副会長

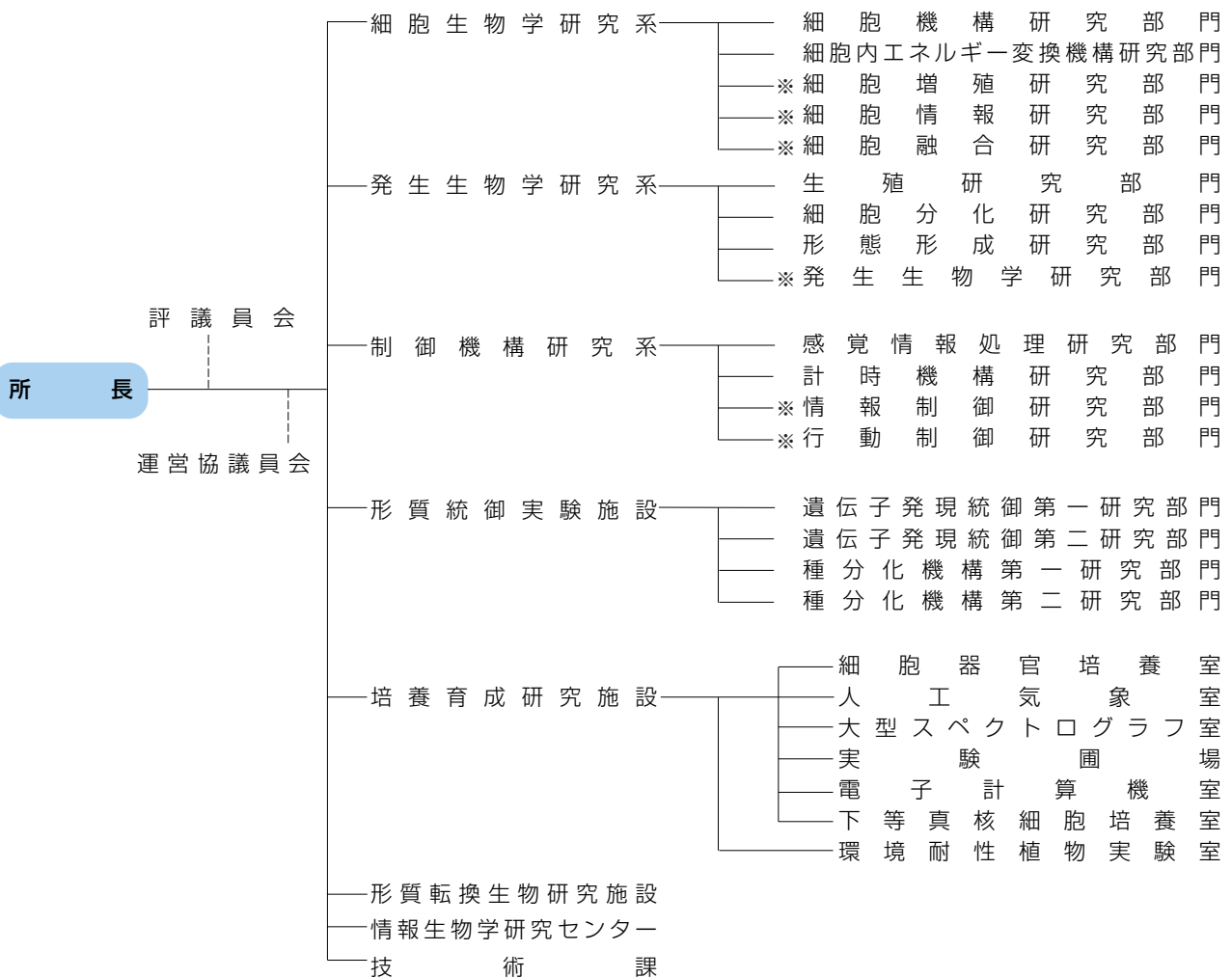
瀬 原 淳 子	京都大学再生医科学研究所 教授
村 上 富 士 夫	大阪大学大学院生命機能研究科 教授
相 澤 慎 一	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター グループディレクター
岡 田 清 孝	京都大学大学院理学研究科 教授
黒 澤 良 和	藤田保健衛生大学総合医科学研究所 教授
米 田 好 文	北海道大学大学院理学研究科 教授
近 藤 壽 人	大阪大学大学院生命機能研究科 教授
相 賀 裕 美 子	国立遺伝学研究所系統生物研究センター 教授
蓮 沼 仰 嗣	横浜市立大学木原生物学研究所 教授
町 田 泰 則	名古屋大学大学院理学研究科 教授
西 村 幹 夫	細胞生物学研究系 教授
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
諸 橋 憲 一 郎	発生生物学研究系 教授
上 野 直 人	発生生物学研究系 教授
野 田 昌 晴	制御機構研究系 教授
村 田 紀 夫	制御機構研究系 教授
飯 田 滋	形質統御実験施設 教授
堀 内 嵩	形質統御実験施設 教授
山 森 哲 雄	形質統御実験施設 教授
小 林 悟	統合バイオサイエンスセンター 教授

岡崎国立共同研究機構

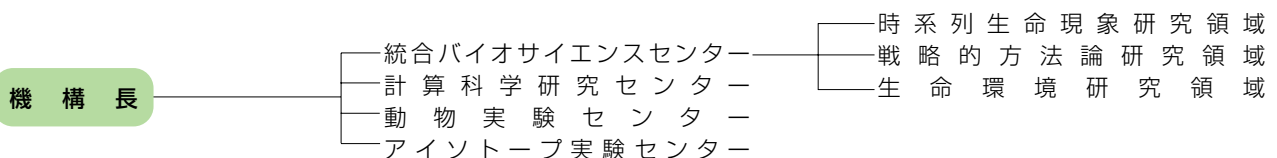


基礎生物学研究所

※は客員研究部門



共通研究施設



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      江口吾郎      竹内郁夫  
鈴木義昭      毛利秀雄

**細胞生物学研究系 上野直人研究主幹 (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  
山田 健志 助手  
二藤 和昌 学振特別研究員  
新井 裕子 学振特別研究員  
吉浦(黒柳) 美和 学振特別研究員  
野田 佳苗 特別協力研究員

**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  
花田 孝雄 学振特別研究員  
濱崎 万穂 学振特別研究員  
一村 義信 産学官連携研究員  
久万 亜紀子 さきかけグループメンバー  
市川 久詞 研究員(科学研究)  
藤木 友紀 研究員(科学研究)  
馬場 美鈴 研究員(科学研究)

**細胞増殖研究部門 (客員研究部門)**

長田 重一 教授  
(大阪大学大学院生命機能研究科)

**細胞情報研究部門 (客員研究部門)**

岡田 典弘 教授  
(東京工業大学大学院生命理工学研究科)  
高橋 一彦 助手

**細胞融合研究部門 (客員研究部門)**

柳田 充弘 教授  
(京都大学大学院生命科学研究科)

**発生生物学研究系 諸橋憲一郎研究主幹 (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  
大久保 範聡 助手  
劉 恩良 非常勤研究員  
Paul Bindhu 研究員(科学研究)  
柴田 安司 学振特別研究員  
Senthikumar, B. 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  
Yi, Mei Sheng 学振外国人特別研究員  
矢野 晶大 特別協力研究員  
松田 千香 特別協力研究員

**細胞分化研究部門**

諸橋 憲一郎 教授  
石原 悟 助手(海外)  
福井 由宇子 助手  
小川 英知 助手  
土屋 恵 学振特別研究員  
馬場 崇 学振特別研究員  
Mohamad Zubair クレスト研究員  
杉山 紀之 クレスト研究員  
水崎 博文 クレスト研究員  
鈴木 大河 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  
三浦 純子 非常勤研究員  
諸熊 淳治 リサーチ・アソシエイト  
喜多山 篤 リサーチ・アソシエイト  
柴田 典人 リサーチ・アソシエイト  
田崎 啓 リサーチ・アソシエイト  
田邊 史生 研究員(科学研究)

**個別研究**

児玉 隆治 助教授  
上野 孝治 助教授  
大野 薫 助手

**制御機構研究系 村田紀夫研究主幹 (併)**

**感覚情報処理研究部門**

野田 昌晴 教授      加藤 彰 クレスト研究員      高雄 元晴 学振特別研究員  
新谷 隆史 助手      藤川 顕寛 クレスト研究員  
作田 拓 助手      中村 隆弘 クレスト研究員  
檜山 武史 助手      山本 泰憲 クレスト研究員  
深田 斉秀 非常勤研究員      鈴木 亮子 学振特別研究員



### 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  
 大西 紀和 非常勤研究員  
 Jogadhenu, Prakash 学振外国人特別研究員  
 Sulpice, Ronan 学振外国人特別研究員

高橋 俊一 学振特別研究員  
 金関 憲 研究員 (科学研究)  
 陸田 径典 研究員 (科学研究)  
 兼崎 友 研究員 (科学研究)  
 Allakhverdiev, Suleyman 研究員 (科学研究)  
 Ferjani, Ali 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  
(東京都立大学大学院理学研究科)  
 菊池 一浩 助手  
 小倉 康裕 非常勤研究員

## 形質統御実験施設 山森哲雄施設長(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  
 榎根 一夫 助手  
 崔丁斗 Choi, Jeong-Doo 非常勤研究員  
 朴慶一 Park, Kyeong-Il 学振外国人特別研究員  
 定塚 恵世 研究員 (科学研究)

### 種分化機構第一研究部門

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  
 司曉輝 Si, Xiaohui 非常勤研究員  
 坂田 秀三 研究員 (科学研究)  
 畑 克介 研究員 (科学研究)  
 小松 勇介 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  
 佐藤 良勝 学振特別研究員  
 青野 直樹 研究員 (科学研究)  
 西山 智明 研究員 (科学研究)  
 宮崎 さおり 研究員 (科学研究)  
 WOLF, Paul Gilead 文科省外国人研究員  
 小林 聡子 特別協力研究員  
 ROWE, Carol A. 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  
 小林 武彦 助手  
 定塚 勝樹 助手  
 Ganley, Austen Rawlinson 学振外国人特別研究員  
 児玉 顕一 研究員 (科学研究)

## 培養育成研究施設 野田昌晴施設長(併)

### 大型スペクトログラフ室

渡辺 正勝 助教授  
 伊関 峰生 民間等共同研究  
 吉川 伸哉 民間等共同研究  
 鈴木 武士 民間等共同研究

### 細胞器官培養室

濱田 義雄 助手

## 形質転換生物研究施設 長濱嘉孝施設長(併)

渡辺 英治 助教授

## 情報生物学研究センター 山森哲雄センター長(併)

宮田 隆 教授 (京都大学大学院理学研究科) 望月 敦史 助教授  
 遠矢 周作 非常勤研究員 藤田 浩徳 特別協力研究員

## 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 北川禎三センター長（併）

時系列生命現象研究領域・発生遺伝			時系列生命現象研究領域・分子発生			生命環境研究領域・生命環境		
小林 悟	教授		高田 慎治	教授		井口 泰泉	教授	
向 正則	助手		越田 澄人	助手		渡邊 肇	助教授	
重信 秀治	学振特別研究員		大林 典彦	非常勤研究員		勝 義直	助手	
網蔵 令子	クレスト研究員		倉田 智子	研究員(科学研究)		曾根 清明	非常勤研究員	
佐藤 仁泰	クレスト研究員		川村 哲規	研究員(科学研究)		河野 郷通	特別協力研究員	
						漆谷 博志	特別協力研究員	
生命環境研究領域・植物発生			生命環境研究領域・生物情報					
塚谷 裕一	助教授		中村 春木	教授	(大阪大学たんぱく質研究所)			
堀口 吾朗	助手							
石川 直子	研究員(科学研究)							
青 圭亨	産学官連携研究員							

### ■ 計算科学研究センター 永瀬茂センター長（併）

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 高田慎治センター長（併）

小川 和男 助教授

## ■ 技術課

服部 宏之 課長

### 研究施設技術班

古川 和彦 班長

#### 培養育成技術係

東 正一 係長  
難波 千宮子 主任  
飯沼 秀子 技官  
西出 浩世 技官

#### アイソトープ実験技術係

松田 淑美 係長  
澤田 薫 主任

#### 分析技術係

森 友子 係長  
牧野 由美子 技官  
高見 重美 技官  
中村 貴宣 技官

#### 形質統御技術第一係

田中 幸子 係長  
林 晃司 主任  
諸岡 直樹 技官

#### 形質統御技術第二係

大澤 園子 係長  
住川 直美 技官

### 研究系技術班

小林 弘子 班長

#### 細胞生物学研究系技術係

近藤 真紀 係長  
壁谷 幸子 主任

#### 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

山口 勝司 技官  
竹内 靖 技官

#### 生命環境技術係

三輪 朋樹 係長  
水谷 健 技官  
内海 秀子 技官  
野田 千代 技官



研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/~celmech/jp/>



西村 幹夫  
教授



林 誠  
助教授



真野 昌二  
助手



山田 健志  
助手

発芽子葉は陽にあると緑化し、また木の葉は秋になると紅葉する。こうした植物の営みには、細胞内オルガネラの機能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・分化に伴って頻繁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、オルガネラ内でのタンパク質分解という各段階で調節されていることが明らかになっている。シロイヌナズナ・ペルオキシソーム機能欠損変異株（文献2）やペルオキシソーム形態不全変異株（図1）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ペルオキシソームタンパク質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、構成成分を網羅的に同定する

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（文献5）。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に関わる未知タンパク質の同定、新規代謝系の存在が明らかにされつつある。

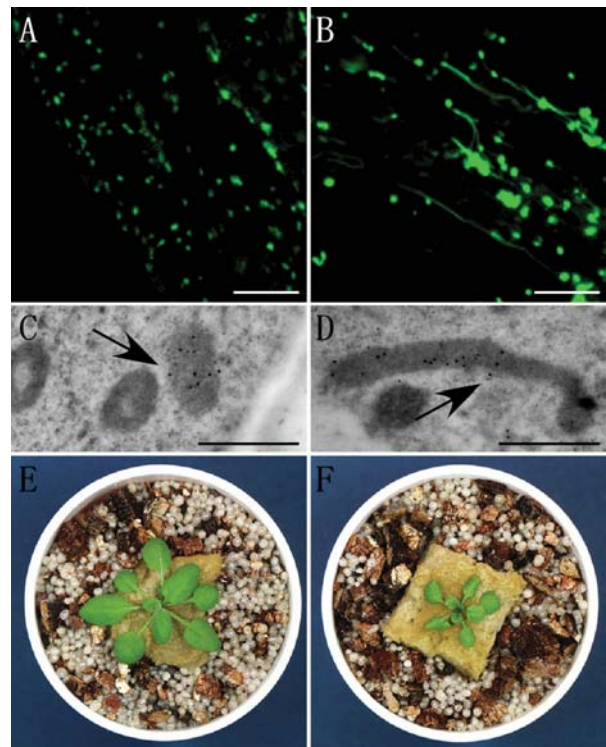


図1 ペルオキシソーム形成変異株 *apm1* の表現型

*apm1* 突然変異体では、親株(A)に比べペルオキシソームの形が長くなり細胞内の数も減少している(B)。免疫電子顕微鏡でも長大化したペルオキシソームが確認される(D)。このペルオキシソームの形態異常の結果、*apm1* 植物体の成長は抑制される(F)。(A, C, E) コントロールの親株、(B, D, F) *apm1* 突然変異体。バーは、(A), (B)が50  $\mu$ m, (C), (D)が1  $\mu$ m。矢印がペルオキシソームを示す。



また、植物細胞構築の仕組みを解明するために、プラスチド、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)。また、小胞体由来の新規オルガネラ、ERボディを同定した。シロイヌナズナを含むアブラナ科に特異的に見られるERボディは長さ5  $\mu\text{m}$ 、幅0.5  $\mu\text{m}$ の巨大な葉巻型の構造をしており、細胞死、食害防御等に関与している。小胞体残留シグナルが付加された緑色蛍光タンパク質(GFP-HDEL)をシロイヌナズナに強制発現させ、ERボディを可視化することに成功した(図2)。ERボディは子葉など、幼植物体の表皮に見られ、ロゼット葉や茎葉などの成長した植物体の器官には見られない。現在、ERボディの動態から小胞体の多様性を明らかにする目的でERボディの誘導、形成、崩壊のメカニズムを解析している。

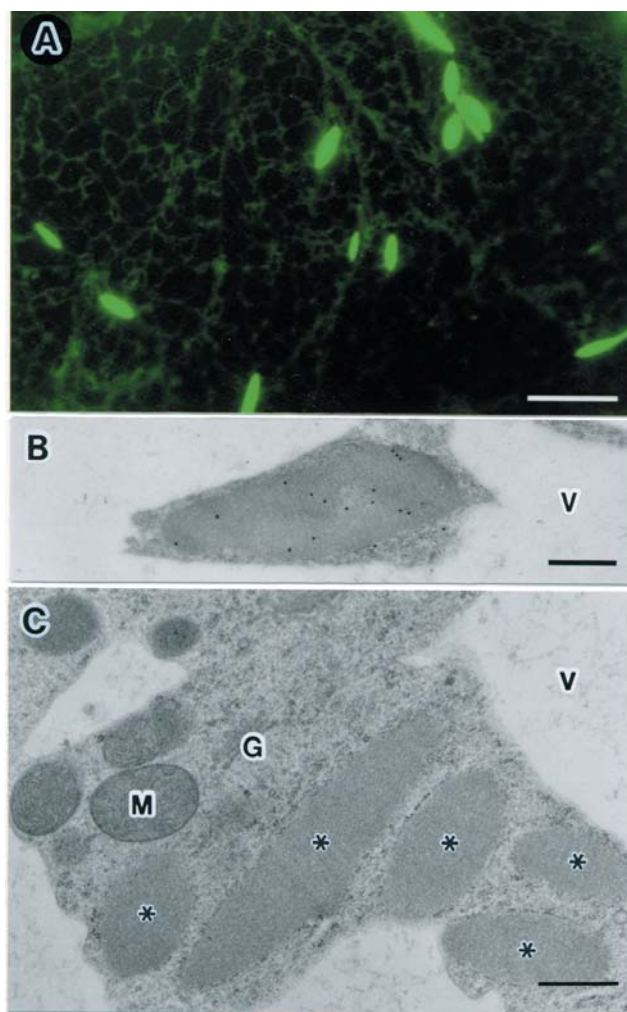


図2 シロイヌナズナ子葉で発見された新規オルガネラ、ERボディ。小胞体残留シグナルが付加された緑色蛍光タンパク質(GFP-HDEL)をシロイヌナズナに発現させた。発芽5日目の子葉の表皮細胞を観察した。(A) GFP-HDELの蛍光顕微鏡像。5  $\mu\text{m}$ 程の葉巻型をしたERボディが観察される。バーは10  $\mu\text{m}$ 。(B) GFP抗体を用いて免疫電子顕微鏡観察を行った。ERボディにGFP-HDELが蓄積している。バーは0.5  $\mu\text{m}$ 。(C) ERボディがリボソームに囲まれていることを示す電子顕微鏡像。アスタリスクはERボディを示す。Mはミトコンドリア、Gはゴルジ体、Vは液胞を示す。バーは0.5  $\mu\text{m}$ 。

## 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) AtPex14 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-chaperonin 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.
- Fukao, Y., Hayashi, M. and Nishimura, M. (2002) Proteomic analysis of leaf peroxisomes in greening cotyledons of *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.* **46**, 689-696.



研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/enehen/index-j.html>



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

自然界において、生命体は常に栄養の枯渇に晒される危険を伴って生きており、飢餓環境をいかに生き延びるかは、生命にとって死活に関わる問題である。オートファジー（自食作用, Autophagy）はそのような栄養飢餓に対する適応機能の1つであり、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/液胞内で分解し、その分解産物をリサイクルして飢餓耐性のための細胞の再構築に用いる。これがオートファジーと呼ばれる細胞応答である。オートファジーは真核細胞に普遍的であり、生理的にも重要な役割を担っている。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。酵母細胞は、窒素源の枯渇を引き金として胞子形成が誘導されるが、このとき既存のタンパク質の大規模な分解が不可欠である。オートファジーは、このような細胞内のバルクなタンパク質分解を担っている。

## 1. モデル細胞・酵母のオートファジー

酵母細胞は栄養飢餓に応答してオートファジーを誘導する（図1）。酵母のオートファジーは窒素（アミノ酸）、炭素、イオウ、リンなど様々な飢餓によって誘導される。

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膜動態の解明である。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のか、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のか、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、自食作用がどのように制御されているのかなど、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 APG 遺伝子群

酵母は遺伝学的な手法にすぐれ、細胞内の複雑な現象を分子レベルで理解する上で先導的な役割を果たしてきた。我々はオー

トファジーに関わる分子機構を解明するため、酵母オートファジー不能変異株（*apg* 変異株）を分離し、それをもとに、オートファジーに関わる15個のAPG遺伝子を同定した。これらの遺伝子産物（Apgタンパク質）の解析を進めた結果、Apgタンパク質がいくつかの機能群を形成していることが明らかとなった。これらの機能群はユビキチン様のタンパク質修飾システム（後述）、タンパクキナーゼ複合体、ホスファチジルイノシトール3リン酸キナーゼ複合体などからなり、全ての反応系が正常に動作することがオートファジーの進行に必須である。しかし、それぞれの反応系がどのように相互作用して最終的にオートファゴソーム形成に働いているのかはほとんど分かっていない。我々はApgタンパク質の空間的局在を調べ、多くのApgタンパク質がPre-autophagosomal structure (PAS)と呼ばれる液胞近傍の限局した領域に集積していることを示した。現在、Apgタンパク質間の機能ネットワークを明らかにすべく、オートファジーに関わる因子間の遺伝的・物理的相互作用の解析を進めている。

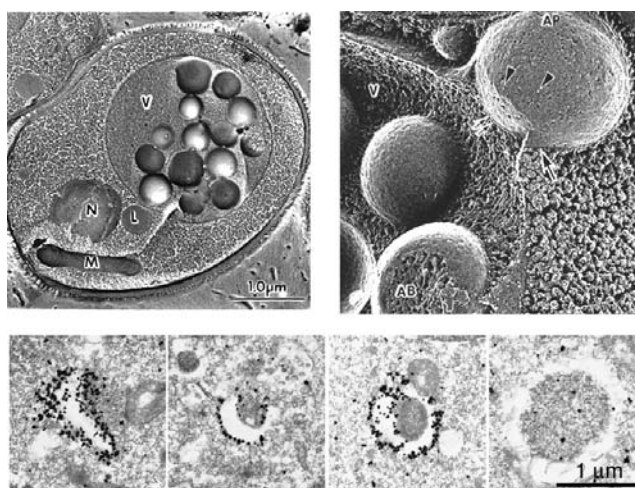


図1 飢餓条件下の液胞蛋白分解酵素欠損株のフリーズレプリカ像  
 (上) 液胞内に細胞質の一部を囲んだ球形の膜構造、自食体が多数蓄積する。

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



### 3. オートファジーに必須なユビキチン様タンパク質

我々は4つのApgタンパク質が新しいタンパク質の結合反応に関与していることを見出した。Apg12pタンパク質 (Apg12p) はC 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自食作用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 はその Apg12p の活性化 (E1 酵素) と結合反応 (E2 酵素) に関与している (図2)。さらに最近 Apg8p は、プロテアーゼ Apg4p によって C 末端 Arg が切断された後 Apg7p によって活性化を受け、特異的 E2 酵素 Apg3p に結合した後、最終的にリン脂質ホスファチジルエタノールアミンに結合することが発見された (図2)。この全く新しいユビキチン様の反応系は真核生物に広く保存されている。現在この結合体の形成が自食作用のどの過程で機能しているかに解析を進めている。

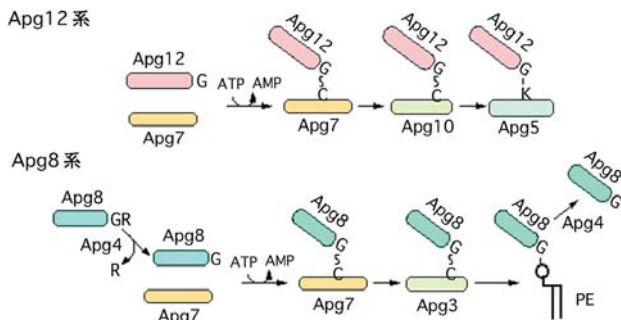


図2 Apg12p システムと Apg8p システム

Apg12p と Apg8p の C 末端 Gly 残基は、Apg7p によって ATP 依存的に活性化され、それぞれ Apg10p、Apg3p にチオエステル結合を形成した後、Apg5p の 149 番目の Lys 残基、ホスファチジルエタノールアミンとアミド結合を作る。

### 4. 酵母から高等動植物へ

オートファジーは多細胞生物ではさらに多面的な生理的意義をもつとの予想のもとに、我々は酵母で得られた知見を、哺乳動物・種子植物へと発展させた研究も行っている。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 Apg8p 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 Apg5p ノックアウト ES 細胞を構築し、Apg12p 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 Apg5p を GFP により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。

高等動物におけるオートファジーの意義は未だ不明な点が多い。我々はほぼ全身のオートファゴソームが蛍光標識されるトランスジェニックマウスを作製し、飢餓応答、発生過程などにおけるオートファジーの状況を網羅的に観察している。APG 遺伝子破壊マウスの作成・解析も行っており、哺乳動物個体を対象とした研究を進めている。

一方、植物の生活環において、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ていることが明らかになった。また、植物においても Apg8p ホモログを GFP で蛍光標識することによってオートファジーを簡便に可視化する系を確立し、APG 遺伝子欠損植物の表現型解析と組み合わせることにより植物個体におけるオートファジーの生理的意義について解明しつつある。

#### 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., Tokuhisa, T., Ohsumi, Y., and Yoshimori, T., (2001) Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient mouse embryonic stem cells. *J. Cell Biol.* **152**, 657-668.
5. Hanaoka, H., Noda, T., Shirano, Y., Kato, T., Hayashi, H., Shibata, D., Tabata, S., Ohsumi, Y., (2002) Leaf senescence and starvation-induced chlorosis are accelerated by the disruption of an Arabidopsis autophagy gene *Plant Physiol.* **129**, 1181-93.





岡田 典弘  
教授

(東京工業大学大学院生命理工学研究科)



高橋 一彦  
助手

生物の進化を探るにあたって重要なファクターと考えられるものの一つは、多様化の原動力としての種分化・種形成のメカニズムである。また、多様化という現象を理解するにあたっては、生物の新奇形質の獲得が遺伝学的・発生的にどのようなプロセスで起こってきたか明らかにすることも必須である。本研究部門では、分子的手法を用いてそれらのメカニズムを明らかにしてゆく。

### 1. 種分化・種形成のメカニズムを探る

アフリカ大陸のタンガニイカ湖、マラウイ湖、ビクトリア湖という三大湖には、それぞれ数百種の固有のカワスズメ科魚類（シクリッド）が生息しており、爆発的な適応放散によって著しい多様性を獲得していることで知られている。しかし、その表現型の多様化の背景となる遺伝子や発生プロセスの進化はまだほとんど明らかにされていない。東工大の岡田研究室では、種分化とその後の諸形質の多様化に関わる形態形成遺伝子を同定・単離し、その遺伝子が分子レベルでどのような影響をシクリッドの種分化に与えてきたかを検証している。本研究室では、この問題へのより発生的な観点からの新しいアプローチ法を探る。

### 2. 発生プロセスのシステムとしての進化を探る

上述の様に、個々の形態形成遺伝子の進化を探ることはもちろん重要であるが、実際には多くの形態形質は単一の遺伝子によってではなく、複数の遺伝子によって「システム」としてその発生プロセスがコントロールされている。シクリッドの例では、顎、歯、鱗などの多様性が、それぞれのシステムの、どの部分の、こういった変異によって獲得されてきたかは興味深いテーマである。このような概念は、進化過程における新奇形質の獲得という問題

に普遍的に当てはめることができる。例えば、クジラの祖先が初めて水中へと進出した際に、前肢の著しい特殊化と後肢の消失（痕跡化）が起こったと考えられるが、それがどのような発生「システム」の進化によって生じたのであろうか？本研究室では、以上のような視点から研究を進めてゆく。

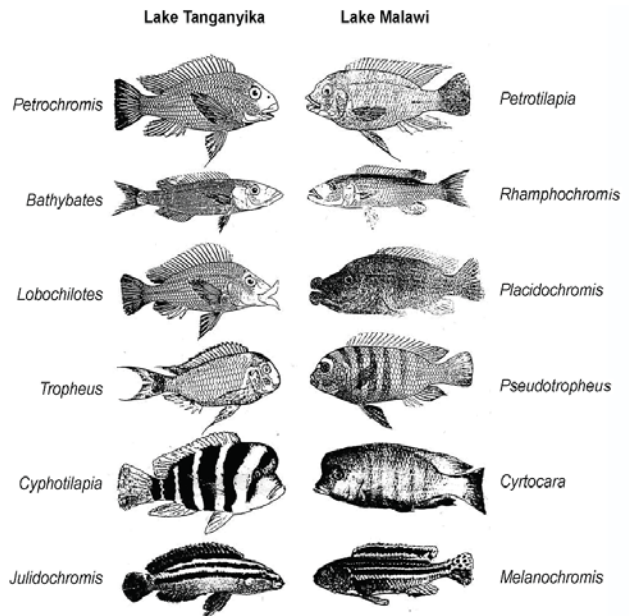


図 タンガニイカ湖とマラウイ湖のシクリッドに観察される形態的多様性と類似性。シクリッドは爆発的な多様化を示しながらも異なる系統で似た形質を進化させている。(Kocher et al. 1993. Mol. Phylogenet. Evol. 2:158-65 (Kocher et al. 1993. Mol. Phylogenet. Evol. 2:158-65 より転載))

#### 参考文献

1. Shimamura M, Yasue H, Ohshima K, Abe H, Kato H, Kishiro T, Goto M, Munechika I, Okada N (1997) Molecular evidence that whales form a clade within even-toed ungulates. *Nature* **388**:666-70.
2. Takahashi K, Nishida M, Yuma M, Okada N (2001) Retroposition of the AFC family of SINES (short interspersed repetitive elements) before and during the adaptive radiation of cichlid fishes in Lake Malawi and related inferences about phylogeny. *J. Mol. Evol.* **53**: 496-507.
3. Takahashi K, Terai Y, Nishida M, Okada N (2001) Phylogenetic relationships and ancient incomplete lin-

- eage sorting among cichlid fishes in Lake Tanganyika as revealed by analysis of the insertion of retroposons. *Mol. Biol. Evol.* **18**:2057-66.
4. Terai Y, Mayer WE, Klein J, Tichy H, Okada N (2002) The effect of selection on a long wavelength-sensitive (LWS) opsin gene of Lake Victoria cichlid fishes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**:15501-6.
5. Terai Y, Morikawa N, Okada N (2002) The evolution of the pro-domain of bone morphogenetic protein 4 (bmp4) in an explosively speciated lineage of East african cichlid fishes. *Mol. Biol. Evol.* **19**:1628-32.



長田 重一  
教授  
(大阪大学大学院生命機能研究科)

細胞増殖研究部門では平成15年4月より大阪大学大学院生命機能研究科教授長田重一先生を客員教授として迎えた。長田重一教授はサイトカインによって誘導される細胞の増殖、分化、死の分子機構、その生理作用などを中心に研究を通じ、これまでに数多くの業績を上げてこられた。これらの業績の中にはヒトインターフェロン遺伝子の単離、ヒト顆粒球コロニー刺激因子遺伝子の単離などが含まれる。最近の、細胞死の分子機構に関する研究は、生化学に対する「死化学」の構築というべきもので、分子生物学に新たな一面を加える大業績である。基礎生物学研究所においては客員教授として研究所の運営、将来計画等に対し御助言を頂く。

(文責 勝木元也)



柳田 充弘  
教授  
(京都大学大学院生命科学研究所)

細胞融合研究部門では平成15年4月より京都大学大学院生命科学研究所教授柳田充弘先生を客員教授として迎えた。柳田充弘教授は単細胞真核生物の分裂酵母に早くより注目され、遺伝学、分子生物学、細胞生物学の解析をもとに、遺伝情報伝達において中心的な役割を担う染色体の分配機構に関する研究で顕著な業績を上げられている。生物の特性として最も基本的な現象を、鮮やかな分子生物学的解析を通して明らかにした。また、多くの大学院生やポスドクを始め、学問に真剣に取り組む若手研究者を育て、多くの指導者を、その門下から輩出したことでも有名な教授である。基礎生物学研究所においては客員教授として研究所の運営、将来計画等に対し御助言頂く。

(文責 勝木元也)



研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/~repbio/>



長濱 嘉孝  
教授



吉国 通庸  
助教授



小林 亨  
助手



大久保 範聡  
助手



劉 恩良  
非常勤研究員

生殖研究部門では、魚類を主な材料として、性の決定と生殖腺の性分化、及び配偶子形成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。これまでの我々の研究から、メダカの性決定遺伝子、精子の形成と成熟、卵の形成と成熟を制御するステロイド性因子が同定された。現在、これらの因子の作用機構を中心に研究を進めている。

### 1. メダカの性決定遺伝子

哺乳類の性決定遺伝子 SRY が同定されたのは1990年のことであるが、哺乳類以外の脊椎動物の性決定遺伝子については不明のまま残されていた。我々は昨年、哺乳類と同じXX/XYシステムで性決定がなされるメダカから脊椎動物で二番目となる性決定遺伝子 DMY を発見した。この遺伝子は、SRY とはまったく構造が異なり、ショウジョウバエと線虫の性発達に関わる DM ドメインを持つことから DMY (DM-related gene on the Y chromosome) と命名された (文献5)。DMY は精巢の形成には不可欠であり、XY 個体でも Y 染色体上の DNY を欠損していれば表現型は雌となり、生殖腺は卵巣を発達させる (図1)。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突然変異体を見つけたが、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。DMY はメダカの近縁種であるハイナンメダカには存在するが、ゼブラフィッシュやフグなどには存在しない。この結果は、脊椎動物における性決定遺伝子は多様であることを示唆している。

### 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。可塑的な性を示す魚類は、性決定/分化に関する格好な研究モデルとなる。我々は、メダカ、テラピア、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。テラピアの遺伝的

雌 (XX) の生殖腺では、卵巣分化に先行してエストロゲン生成酵素群の発現が認められる。さらに、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を抑制する (タモキシフェン処理) と、遺伝的雌は機能的雄に不可逆的に性転換する。従って魚類では、エストロゲンが卵巣の分化に中心的な役割を果たす。一方、遺伝的雄 (XY) の性分化期前の生殖腺では、ステロイド代謝酵素の発現は明確ではなく、かわって、DMRT1 が雄特異的な発現を示すことから、魚類の精巢分化には DMRT1 が重要な役割を果たすと考えられる。今後、全雌、全雄テラピアを用いて、形態的性分化期に先立ち起こるステロイド代謝酵素と DMRT1 の雌雄差発現の機構を詳しく解析することで、魚類生殖腺の性分化機構が明らかになるものと期待される。また我々は、生殖細胞の起源や分化の問題についても研究を進めており、Vasa 遺伝子を利用して“光る生殖細胞”をもつトランスジェニックメダカを世界に先駆けてメダカで作製することにも成功した (文献4)。

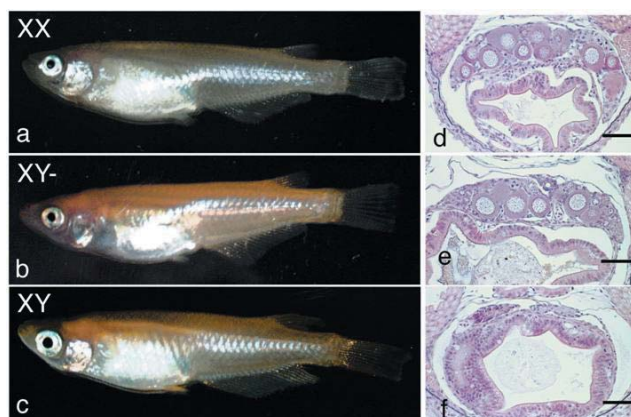


図1 性決定遺伝子 DMY を欠損するメダカ変異体  
正常XX雌：体色白、尻鰭雌型 (a)、卵巣 (d)  
XY 変異体：体色緋、尻鰭雌型 (b)、卵巣 (e)  
正常XY雄：体色緋、尻鰭雄型 (c)、精巣 (f)  
スケールバーは50 μm。



### 3. 卵の形成と成熟

我々の研究から、魚類の卵形成誘起ホルモン（エストラジオール- $17\beta$ ）と卵成熟誘起ホルモン（ $17\alpha, 20\beta$ -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン,  $17\alpha, 20\beta$ -DP）が同定された（図2）。サケ科魚類では、これらの性ホルモンは、生殖腺刺激ホルモン（GTH）の作用で、時期特異的に、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）により生成される。卵成熟直前の濾胞細胞で起こるエストラジオール- $17\beta$ から $17\alpha, 20\beta$ -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- $20\beta$ -水酸化脱水素酵素）が関わる（文献3）。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と推察される。

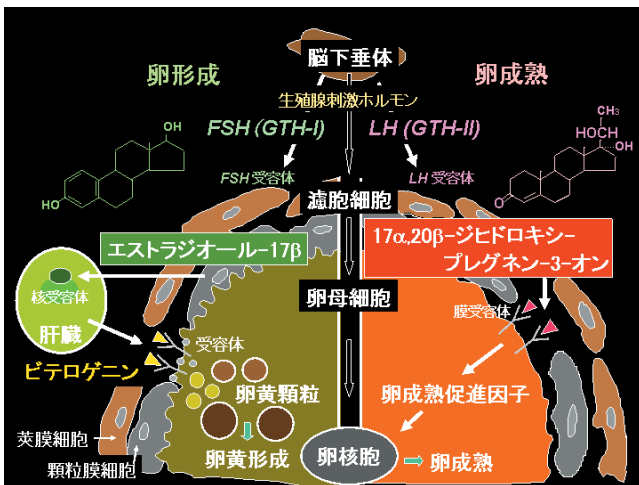


図2 魚類の卵巣における卵形成と卵成熟の制御機構

卵成熟期になると、卵成熟誘起ホルモンである $17\alpha, 20\beta$ -DPが十分に成長した卵に作用して卵成熟を誘起する。この時、

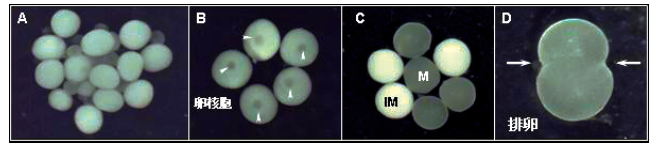


図3 卵成熟誘起ホルモンによるキンギョ卵のin vitro成熟。A, 未成熟卵；B, 核移動期の卵；C, 成熟卵 (M)。比較のための未成熟卵 (IM)。D, 排卵中の卵。

$17\alpha, 20\beta$ -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結する抑制性のG蛋白質を介して作用する。 $17\alpha, 20\beta$ -DPが卵表に作用すると卵内に新しく卵成熟促進因子(MPF, cdc2キナーゼとサイクリンとの複合体)が形成される。キンギョの未成熟卵にはcdc2キナーゼのみが存在し、サイクリンBは卵に $17\alpha, 20\beta$ -DPが作用して後に新しく合成される。サイクリンB mRNAは未成熟卵中にすでに存在し、 $17\alpha, 20\beta$ -DPはその翻訳を開始させる。この過程には翻訳抑制因子の不活性化とサイクリンB mRNAのポリアダニル化が関与する。MPFは受精時に不活性化されるが、この際のサイクリンBの分解に、活性型多機能性プロテアソームが関与することを明らかにした（文献2）。

### 4. 精子の形成と成熟

精子形成の研究には、精原細胞と未発達の体細胞（ライディッヒ細胞とセルトリ細胞）のみからなるウナギの未成熟精巢を利用した器官培養系（精原細胞から精子に至る全精子過程を試験管の中で再現できる世界で唯一のin vitro実験系）が非常に有効である。我々はこの系を駆使して、生殖腺刺激ホルモン（脳下垂体）→11-ケトテストステロン（ライディッヒ細胞）→アクチビンB（セルトリ細胞）→CDK（サイクリン依存性キナーゼ）/サイクリン複合体（精原細胞）からなる精子形成開始の分子カスケードをつきとめた（文献1）。今後も、この器官培養系を用いて、核受容体を介したアンドロゲンの作用機構、及び体細胞分裂から減数分裂への移行機構などについて研究を進める。

#### 参考文献

- 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.
- 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.
- Guan, G., Todo, T., Tanaka, M., Young, G. and Nagahama, Y. (2000) Isoleucine-15 of rainbow trout carbonyl reductase-like  $20\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase is critical for coenzyme (NADPH) binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 3079-3083.
- 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.
- 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). A Y-specific, DM-domain gene, DMY, is required for male development in the medaka (*Oryzias latipes*). *Nature* **417**, 559-563.



研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/~celdif/jp/>



諸橋憲一郎  
教授



石原 悟  
助手



福井由宇子  
助手



小川 英知  
助手

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の性分化や性行動まで、極めて広範囲に及ぶことで動物個体の生殖活動を調節する。本研究部門では生殖腺における「性分化の機構」を分子レベルで解明することを主な目的として、分子生物学や発生生物学の手法を用いながら以下の研究を行っている。

### 1. 生殖腺の形成に必要な転写因子の機能

本研究部門では生殖腺の形成に不可欠な転写因子として Ad4BP/SF-1 を同定してきたが、Ad4BP/SF-1 以外にも Dax-1, Sox-9, Wt-1, GATA4, Emx-2, Lhx9, M33 などの転写因子が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る Ad4BP/SF-1 と Dax-1 の発現と機能、更にこれら因子をコードする遺伝子の転写調節機構の解析を行っている。これらの解析から分かったことは、Ad4BP/SF-1 は転写活性化因子として、Dax-1 は抑制因子として働くこと、また Dax-1 遺伝子の転写は Ad4BP/SF-1 によって活性化されること等であった。

これらの転写因子は共に分化した生殖腺のみならず生殖腺原基にもその発現が認められることや、Ad4BP/SF-1 遺伝子の破壊マウスの生殖腺に異常が認められることなどから、生殖腺の形成過程で重要な機能を担っているものと推測される。このような観点から、転写因子としての機能調節機構を解明することが不可欠であると思われたため、性分化前後のマウス生殖腺から作製した cDNA ライブラリーを用い、各種転写因子と相互作用する因子を two hybrid 法で検索してきた。その結果、多くの興味ある遺伝子が単離された。単離された因子の中で、その発現が比較的生殖腺に特異的であるものや、タンパク質としての構造が興味深いものなどを中心に解析を行なっている。これまでにホメオボックスを有する Arx と呼ばれる転写因子が胎仔精巣のライディッヒ細胞の分化に不可欠であることを明らかにした。Arx 自身はライディッヒ細胞を取り巻く細胞には発現するがライディッヒ細

胞には発現しないことから、ライディッヒ細胞の分化メカニズムを理解する上で興味深い因子である。

遺伝性疾患の一つに「外性器異常を伴う滑脳症」が報告されていたが、この疾患の原因は不明であった。この疾患は X 染色体に連鎖性の脳神経系の重篤な異常と、XY 個体の外性器が女性型を示す。我々の解析によって、この疾患の原因がヒト ARX 遺伝子の変異によることが明らかになった。さらに、この遺伝子を破壊したマウスを解析したところ（三菱生命研の北村邦夫部長との共同研究）、そのマウスは患者に酷似した症状を示した。こ

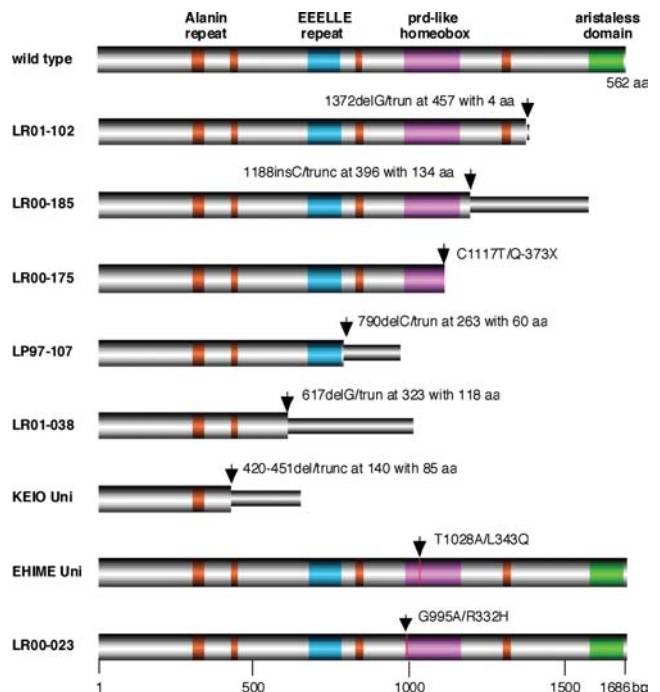


図1 ARX の構造と外性器異常を伴う滑脳症患者にみられた ARX 遺伝子の変異

ARX はホメオボックス（ピンクの領域）を介して DNA に結合することで、様々な遺伝子の転写を調節していると考えられる。ホメオボックス以外に特徴ある繰り返し配列（橙色と水色の領域）やアリストレスドメインと名付けられた領域（緑の領域）を有する。患者の ARX 遺伝子には図に示すような様々なタイプの変異が見つかった。

これらの研究結果より、この疾患の遺伝子診断が可能となり、その治療や創薬の可能性も広がった。

## 2. 副腎皮質の形成に必要な転写因子の発現調節

副腎皮質は生殖腺と同様にステロイドホルモン産生能を有する組織であるが、その初期発生を調べると生殖腺と極めて密接な関係にあることが明らかとなってきた。例えば本研究室で注目してきたAd4BP/SF-1は副腎と生殖腺の原基に発現し、この因子の遺伝子破壊マウスからは副腎と生殖腺が消失する。これらの結果は、副腎と生殖腺の発生学的関連の強さを示唆すると同時に、副腎と生殖腺の原基に発現するAd4BP/SF-1の重要性を示唆するものであった。そこで、Ad4BP/SF-1がどのようなメカニズムのもとに副腎皮質と生殖腺に発現するのかを調べる目的で、Ad4BP/SF-1の組織特異的エンハンサーを同定する作業を、トランスジェニックマウスを作製することを通じて行なってきた。これまでに胎仔副腎皮質における発現を制御する領域を同定した。この領域は複雑な構造を有しており、Ad4BP/SF-1遺伝子の発現開始と発現維持を調節する複数のエレメントから構成されることが明らかになってきた。これらのエレメントを介した転写調節メカニズムの解析は今後の重要な課題である。

従来から指摘されているように、胎仔副腎と成人副腎ではその構造や機能が異なることが知られている。しかしながら、両者を構成する細胞の起源は明らかではなかった。この研究ではAd4BP/SF-1遺伝子の発現が胎仔副腎と成人副腎では異なる領域によって制御されること、すなわち異なる制御機構のもとに調節されることを示した。このことは、胎仔副腎と成人副腎が異なる刺激のもとに構築されることを示唆するものであり、その異なる構築機構にはじめて分子的基盤を与えるものであった。分子機構の詳細な解析は胎仔副腎と成人副腎の形成過程を理解する上で、今後の重要な課題である。

## 3. 生殖腺の形成

生殖腺と副腎皮質はその原基となる細胞を互いに区別することができなかったため、これらの細胞を「生殖腺-副腎原基」と名付けてきた。このことは生殖腺と副腎皮質が極めて関連深い組



図2 Ad4BP/SF-1 遺伝子内に存在する胎仔副腎皮質特異的エンハンサー

Ad4BP/SF-1 遺伝子の胎仔副腎皮質特異的エンハンサー領域を LacZ 遺伝子につなぎ、トランスジェニックマウスを作製した。濃青色に染まっているのが胎仔副腎皮質である。この発色は胎仔副腎が成人副腎に置き換わる過程で消失する。一方、この時期の副腎皮質は生殖腺の極近傍に位置し、その区別が難しい。このマウスでは副腎皮質のみをマークすることができるため、副腎皮質と生殖腺の分化過程を調べる上で重要である。

織であることを示すものであった。しかしながら各々の細胞を形態的に区別することが難しいため、その性質を明らかにすることが困難であった。この点を克服するためにニワトリ胚を用いた研究を、兵庫教育大学の吉岡秀文助教授と進めてきた。前項の胎仔副腎のみをマークすることができるトランスジェニックマウスの解析と合わせて、ニワトリ胚を用いた研究では生殖腺の形成に不可欠なシグナルの解明が精力的に進められている。

生殖腺形成の初期過程の解明、及び性分化過程の解析は急速に進んでおり、当研究室が果してきた、また今後果すべき役割は大きい。

### 参考文献

1. Honda, S., Morohashi, K., Nomura, M., Takeya, 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. 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**, 668-692.
3. Kitamura, K., Yanazawa, M., Sugiyama, N., Miura, H., Iizuka-Kogo, A., Kusaka, M., Suzuki, R., Katoh-Fukui, Y., Kamiirisa, K., Omichi, K., Kasahara, M., Yoshioka, H., Ogata, T., Fukuda, T., Kondo, I., Kato, M., Dobyns, W.B., Yokoyama, M. and Morohashi, K. (2002) Mutations of *Arx/ARX* cause abnormal migration and differentiation of GABAergic interneurons and abnormal development of testes in mice, and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nature Genet.* **32**, 359-369.
4. Suzuki, T., Kasahara, M., Yoshioka, H., Morohashi, K. and Umesono, K. (2003) LXXLL motifs in *Dax-1* have target specificity for the orphan receptors Ad4BP/SF-1 and LRH-1. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 238-249.
5. Mizusaki, H., Kawabe, K., Mukai, T., Ariyoshi, E., Kasahara, M., Yoshioka, H., Swain, A. and Morohashi, K. (2003) *Dax-1* gene transcription is regulated by Wnt4 in the female developing gonad. *Mol. Endocrinol.* **17**, 507-519.





研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/~morphgen/>



上野 直人  
教授



木下 典行  
助教授



中村 真  
助手



高橋 弘樹  
助手



三浦 純子  
非常勤研究員

動物はひとつの受精卵が細胞分裂を繰り返しながら、細胞の数を増やし、それぞれの細胞の性質を変えながら、生物として固有の形づくり（形態形成）を行う。その過程には細胞同士のコミュニケーション、すなわち細胞間相互作用が必須であることが知られている。細胞間相互作用には細胞増殖因子が介在し、シグナル伝達系を介して転写調節因子の働きを調節することによって細胞分化、細胞運動をダイナミックに制御する。我々はこの過程をプログラムとして理解し、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、多様性に迫りたいと考えている。

## 1. 細胞増殖因子による体軸形成のしくみ

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

## 2. 原腸形成の分子機構

原腸形成は生物の形づくりの根幹をなす必須の生命現象である。原腸形成は単に腸を形成するための細胞運動ではなく、そのダイナミックで協調した細胞運動によって三胚葉をその後の形態形成のために正しく配置させ、球形の受精卵を頭尾軸に伸長した形態へと導く。この細胞運動は収斂（conversion）と伸長（extension）という大きく分けて2つの細胞運動からなることが知られている。胚の側方（左右）から細胞が正中線に向かって収斂し、左右からの細胞が互いに挿入し合うこと（intercalation）が前方に向かって伸長する原動力となる。これらの細胞運動はど

のように制御されているのか、細胞自律的なプログラムなのか、細胞外からの刺激によるものなのか、その分子機構についてはいまだに不明な点が多かった。しかし最近、これらの細胞運動の分子機構が少しずつではあるが解析されつつあり、原腸形成運動は、細胞に組み込まれた自律的プログラムと言うよりはむしろ、細胞外からのシグナルを受けて、それに応答した細胞が正中線に向かって移動することが明らかになってきた。Wnt は Frizzled ファミリーの7回膜貫通型受容体を介してシグナルを細胞内に伝達するが、そのシグナル伝達経路は古典的経路（canonical pathway）、非古典的経路（non-canonical pathway）に分類できる。原腸形成は Wnt11 を引き金とする非古典的経路によって制御されていることもわかりつつある。興味深いことにこの伝達経路は、ショウジョウバエの翅の細胞における極性決定に関わるシグナル伝達経路と極めて相同性が高く、脊椎動物の原腸形成においても細胞の極性決定が細胞運動の方向性決定の基盤となっていることが示唆されつつある。実際に、我々はショウジョウバエ極性決定に関わる遺伝子の *prickle* 相同遺伝子 XPK が脊椎動物にも存在し、アフリカツメガエルの原腸形成に必須の役割を担っていることを明らかにした（文献6）。また、我々はプロテインキナーゼ PKC  $\delta$  が非古典的経路に必須であることなどを明らかにし（図1）、原腸形成の制御機構の全貌を解明しつつある。さら

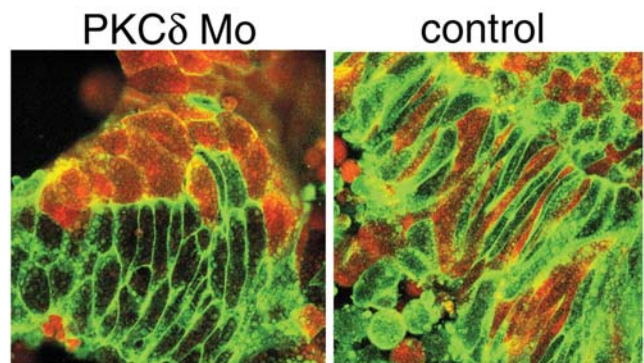


図1 原腸形成における細胞同士のインターカレーション  
右図は赤と緑で標識された左右の細胞が正中線上で互いに挿入されている正常胚。左図は赤で標識された胚右側の細胞の PKC  $\delta$  機能が阻害されており、挿入が全く見られない。

に原腸形成運動を制御する新たな因子の探索を行うために細胞運動を指標とした発現クローニングを開始した。

### 3. 脊索形成の分子機構

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、脊索形成に必須で

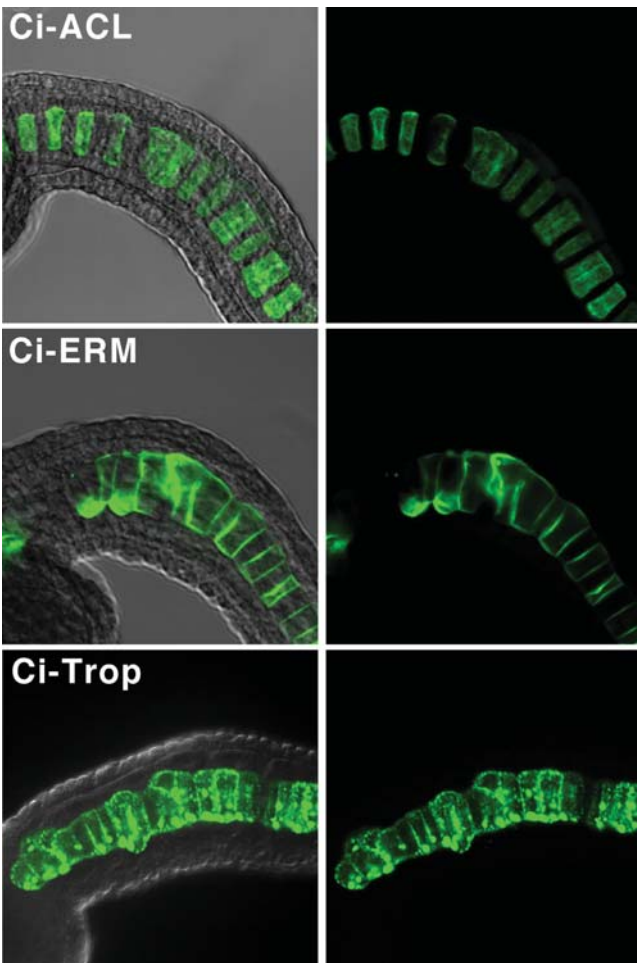


図2 ホヤ幼生の脊索特異的に発現する遺伝子産物の細胞内局在

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。脊索はその名の由来が示すように脊索動物を特徴付ける最も重要な形質である。個体発生学的にみて初期発生過程の原腸形成運動を担い神経誘導を引き起こす器官として、また系統発生学的にみて脊索動物門に含まれる動物群を特徴付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。脊索特異的遺伝子約40を *Brachyury* 下流遺伝子の中から単離し (文献3), これら遺伝子の脊索における機能解析を進めている。この原始的な脊索動物であるホヤの脊索形成過程の分子機構を解析することは、脊索動物の起源と進化を明らかにする道にもつながると考えている。

### 4. ショウジョウバエを用いた新規 TGF- $\beta$ シグナル下流因子の遺伝学的探索

遺伝学的相互作用を利用した遺伝子の探索 (Genetic Interaction Screening) はシグナル伝達を解析する上で非常に有効な手段である。我々は、ショウジョウバエの翅形成期に於いて、活性型の TGF- $\beta$  レセプターを過剰に発現することによって生ずる形態形成異常を抑制する変異体のスクリーニングを行った。スクリーニングの結果、19種類の変異体を単離し、*Suppressor of Constitutively Activated Dpp Signaling: Scad* と命名した。19種類の変異体の中で、特に我々は4種類の *Scad* 変異体に注目して解析を続けている。興味深いことに、4種類はすべて核内に存在する転写因子またはその調節因子と考えられるもので、3つの既知遺伝子と一つの新規遺伝子 *Scad67* (67は遺伝子座の番号) が含まれている。*Scad67* はショウジョウバエでは1種類、脊椎動物では少なくとも2種類が存在している。現在、*Scad67* の機能をショウジョウバエとヒト培養細胞を用いて調べている。その結果、*Scad67* は蛋白質の SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) 修飾に重要な役割を果たす因子であることが分かった。現在、遺伝子発現調節に於ける、SUMO 修飾と PML body の役割について解析を続けている。

#### 参考文献

1. Suzuki, A., Thies, R. S., Yamaji, N., Song, J. J., Wozney, J. M., Murakami, K. and Ueno, N. (1994) A truncated bone morphogenetic protein receptor affects dorsal-ventral patterning in the early *Xenopus* embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 10255-10259.
2. Nishita, M., Hashimoto, M. K., Ogata, S., Laurent, M. N., Ueno, N., Shibuya, H. and Cho, K.W. (2000) Interaction between Wnt and TGF-beta signalling pathways during formation of Spemann's organizer. *Nature* **403**, 781-785.
3. Takahashi, H., Hotta, K., Erves, A., Gregorio, A. D., Zeller, R. W., Levine, M. and Satoh, N. (1999) *Brachyury*-downstream notochord differentiation in the ascidian embryo. *Genes & Dev.* **13**, 1519-1523.
4. 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- $\beta$ , DBL-1, regulates polyploidization and body length. *EMBO J.* **21**, 1063-1073.
5. Ohkawara, B., Yamamoto, T.S., Tada, M. and Ueno, N. Role of glypican 4 in the regulation of convergent extension movements during gastrulation in *Xenopus laevis*. (2003) *Development*. **130**, 2129-2138.
6. Takeuchi, M., Nakabayashi, J., Sakaguchi, T., Yamamoto, S. T., Takahashi, H., Takeda, H. Ueno, N. (2003) Prickle-related gene in vertebrates is essential for gastrulation cell movements. *Curr. Biol.* **13**, 674-679.



児玉 隆治  
助教授



上野 孝治  
助教授



大野 薫  
助手

## 個別研究 1

児玉 隆治

チョウ・ガなどの翅は、単層上皮の袋が封筒のようにたまたまれたものであり、幾何学的構造および構成細胞の種類シンプルさゆえに、形態形成過程を考えるのに適した材料である。この系を使って、成虫翅の輪郭形成過程および、その周辺のマ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（細胞死）と類似の現象が起きていることが示され、この細胞死が成虫翅の輪郭を出現させるメカニズムになっていることが分かった。また、細胞死の時期の前後で、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死細胞の貪食が効率よく行われていることがわかっている。

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作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) Transformation from the pupal to adult wing in *Oidaematophorus hirosakianus* (Lepidoptera: Pterophoridae). *Ann. Entomol. Soc. Am.* **91**, 892-857.

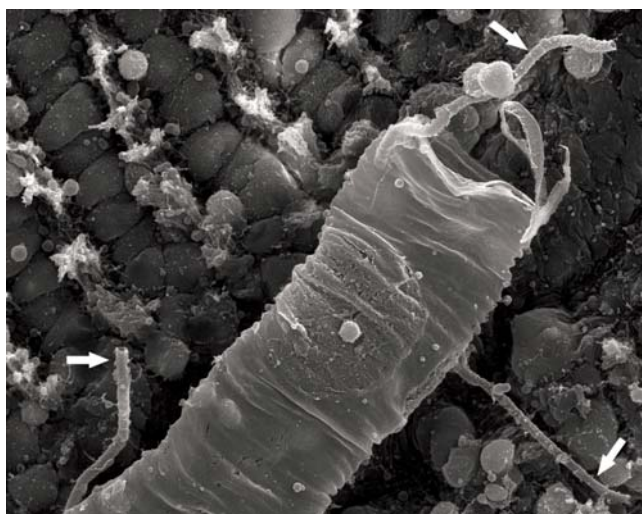


図1 走査電子顕微鏡による、蛹の翅の内部の観察 中央の灰色の筒が気管で、気管から細いトラキオールが伸び出している（白矢印）。背景は鱗粉細胞への分化が進行中の翅上皮細胞。



## 個別研究 2

上野 孝治

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。

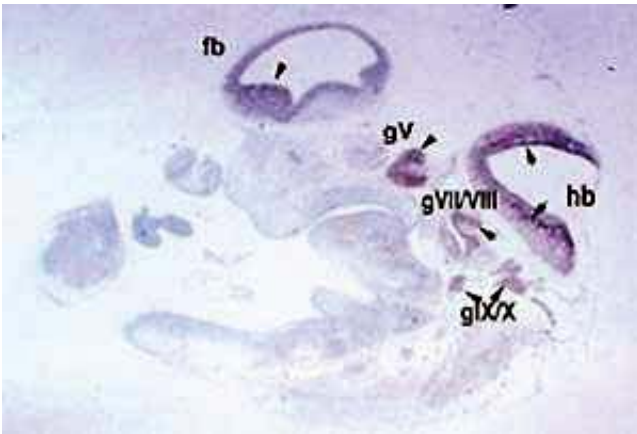


図1 マウスの胚（受精後11日）の *in situ hybridization* 脂肪酸合成酵素のmRNA（紫色に染色されている）は前脳（fb）や後脳（hb）などの中枢神経系やcranial ganglia（gV, gVII/VIII, gIX/X）などの末梢神経系で多量に発現されていた。

### 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.



研究室 URL :  
http://niwww3.nibb.ac.jp/



野田 昌晴  
教授



新谷 隆史  
助手



作田 拓  
助手



檜山 武史  
助手



深田 斉秀  
非常勤研究員

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、完成した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の網膜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1A）。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、Ventricoptinと名付けたBMP中和因子等を同定し報告している。引き続き、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1B）。この研究を通して、眼のできる仕組みと網膜における領域特異化の仕組みを解明したい。



図1A 網膜内で領域特異的に発現する遺伝子群  
in situ hybridizationによる個々の遺伝子の発現部域。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ことが判る。

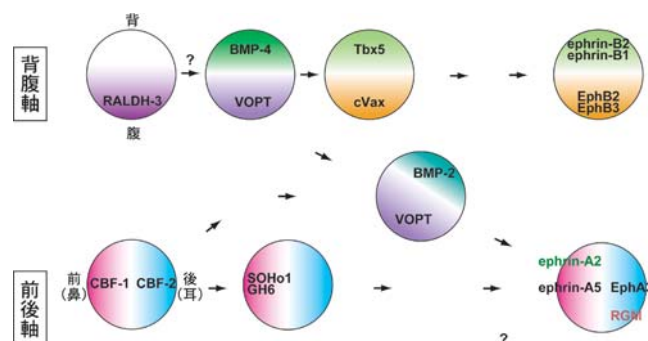


図1B 網膜における領域特異化の遺伝子カスケード

発生段階は左から右へと進む。Ventricoptin(VOPT) はまず背腹軸方向に勾配をなして BMP4 と拮抗するが、次に両軸に対して勾配をなして、BMP2 と拮抗する。この2つの連続的 BMP シグナルが領域特異的視神経投射に重要な働きをしている。

### 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、ある領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、背側からは腹側に、腹側からは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、視神経の投射先部域を人為的に変え得ることを示した。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2A）。

### 3. 受容体型タンパク質チロシンホスファターゼζ (Ptpz) の役割

Ptpz は主に中枢神経系に発現するプロテオグリカンに属する分子である。Ptpz には3つのスプライシングアイソフォームが存在する。我々はPtpzのリガンド分子としてPleiotrophinとMidkineを同定するとともに、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、またPtpzがC末でPSD95ファミリーと結合していること、Git1を基質とすること等を明らかにしてきた。最近、Ptpz遺伝子ノックアウトマウスを用いて、本分子が胃粘膜上皮細胞にも発現しており、H. pylori菌の分泌するVacA毒素の受容体として胃潰瘍形成に関与していることを明らかにした。今後、本分子の情報伝達機構の究明と、脳形成、脳機能における役割に迫る(図2B)。

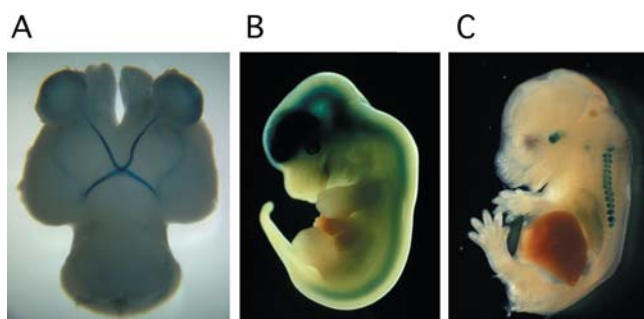


図2 遺伝子変換マウスによる遺伝子機能の研究  
A: 網膜神経節細胞に選択的に発現するプロモーターを用いてマーカー分子を視神経に発現したマウスの眼球と脳。視神経が交差して脳へ投射する様子が明瞭に判る。  
B: Ptpz 遺伝子をマーカー遺伝子と置き換えたマウスの胎仔。Ptpz が脳神経系に発現していることが判る。  
C: Na<sub>x</sub> 遺伝子をマーカー遺伝子と置換したマウスの胎仔。Na<sub>x</sub> が脳の一部の領域、三叉神経節、脊髄後根神経節、肺に発現していることが判る。

### 4. Na<sub>x</sub> (Na<sub>v</sub>2) チャンネルの機能

Na<sub>x</sub>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<sub>v</sub>1)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、Na<sub>x</sub>遺伝子欠損マウスを作製し(図2C)、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神経活動が活性化されていること、また、食塩水を過剰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<sup>+</sup>イオン濃度の生理的範囲での上昇に反応して開口する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と行動制御機構を明らかにする研究を展開する。

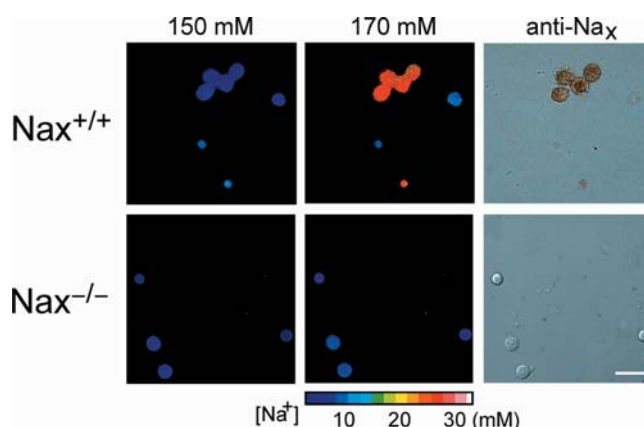


図3 脳弓下器官ニューロンのNa<sup>+</sup>流入応答  
Na<sub>x</sub>遺伝子を欠損した細胞あるいは発現していない細胞では、細胞外Na<sup>+</sup>濃度上昇に反応したNa<sup>+</sup>流入は見られない。

#### 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 novel 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. Fujikawa, A., Shirasaka, D., Yamamoto, S., Ota, H., Yahiro, K., Fukada, M., Shintani, T., Wada, A., Aoyama, N., Hirayama, T., Fukamachi, H. and Noda, M. (2003) Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori*. *Nature Genet.* **33**, 375-381.
6. Watanabe, E., Fujikawa, A., Matsunaga, H., Yasoshima, Y., Sako, N., Yamamoto, T., Saegusa, C. and Noda, M. (2000) Na<sub>v</sub>2/NaG channel is involved in control of salt intake behavior in the central nervous system. *J. Neurosci.* **20**, 7743-7751.
7. Hiyama, T.Y., Watanabe, E., Ono, K., Inenaga, K., Tamkun, M.M., Yoshida, S. and Noda, M. (2002) Na<sub>x</sub> channel involved in CNS sodium-level sensing. *Nature Neurosci.* **5**, 511-512.





研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/~celreg/>



村田 紀夫  
教授



三上 浩司  
助教授



鈴木 石根  
助手



山本 宏  
助手



大西 紀和  
非常勤研究員

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て、遺伝子発現の調節機構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44個のヒスチジンキナーゼと42個のレスポンスレギュレーターが存在することがわかった。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 マイクロアレイ法で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を同定し、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* ( $\omega$ 3 脂肪酸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。これは生物から発見された最初の低温センサーである。さらに Hik33 が浸透圧、強光、塩、酸化的ストレス等を検知するマルチストレスセンサーであることも明らかにしている。今後は、Hik33 のマルチストレス検知の分子メカニズムを明らかにするとともに、Hik33 と相互作用する因子の同定と、それらが構成するシグナル伝達のネットワークについても解明していく計画である。

我々はまた、 $Mn^{2+}$  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、この ManS-ManR の二成分制御系が  $Mn^{2+}$  トランスポーターの遺伝子の発現を負に制御することを明らかにしている。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。

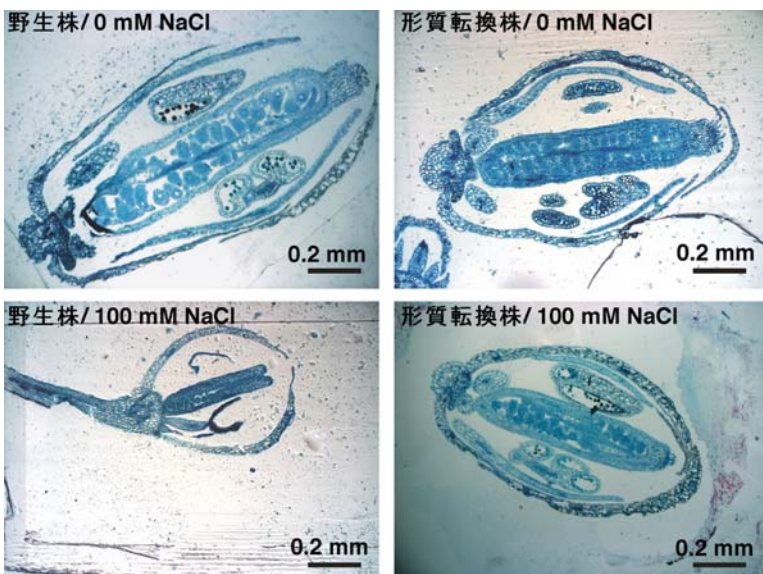


図1 塩ストレス下におけるシロイヌナズナの花形成はグリシンベタインによって保護される。

NaCl 存在下における花形成を、野生株およびコリンオキシダーゼの遺伝子を導入してグリシンベタインを合成できるようになった形質転換株と比較した。NaCl 非存在下では両株とも花が形成される。一方、100 mM NaCl 存在下では、野生株において花の形成が著しく阻害されるが、形質転換株では花が形成される。

## 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Ⅱ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Ⅱ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Ⅱ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、活性酸素に起因する酸化ストレスが光化学系Ⅱ蛋白質複合体の修復を阻害することを明らかにし、またこの原因が活性酸素による蛋白質合成の阻害であることを明らかにした。これらの結果は、今までの活性酸素による光合成活性の低下が光化学系Ⅱ蛋白質複合体の損傷の促進によるもの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、高温および低温耐性の増強した形質転換植物を作製することに成功している（図1）。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わかった。またラン藻 *Synechocystis* において、適合溶質であるグルコシルグリセロールの合成に関与するグルコシルグリセロールリン酸合成酵素の欠損株 ( $\Delta ggpS$ ) は、グルコシルグリセロールを細胞内に蓄積できず、野生株に比べて塩耐性能が低下していた。さらにこの原因がNaClによる細胞分裂過程の阻害であることを明らかにした（図2）。この結果、グルコシルグリセロールが塩ストレス下における細胞分裂機構の保護に重要な役割を果たしていることがわかった。

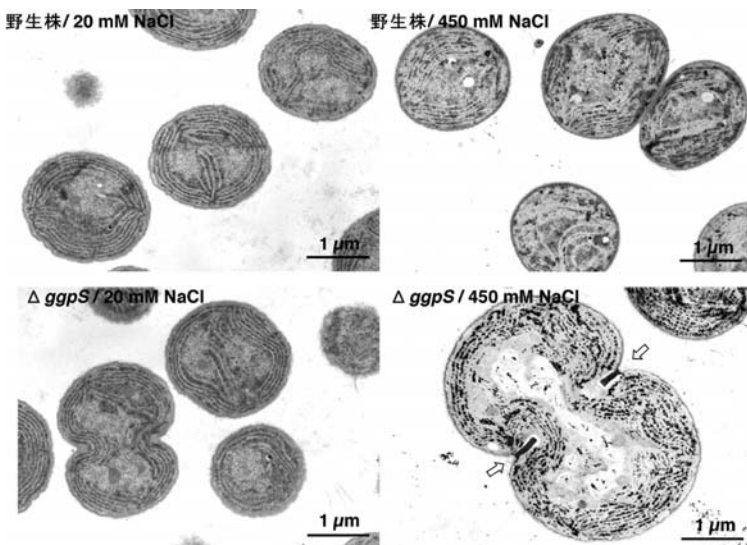


図2 塩ストレス下における *Synechocystis* の細胞分裂機構はグルコシルグリセロールによって保護される。

20 mM NaCl および 450 mM NaCl 存在下で3日間培養した野生株および  $\Delta ggpS$  の細胞を電子顕微鏡により観察した。20 mM NaCl 存在下では、野生株と  $\Delta ggpS$  は共に細胞分裂を行い、正常な細胞形態を示すが、450 mM NaCl 存在下では、野生株はグルコシルグリセロールを細胞内に蓄積し細胞分裂により正常な細胞形態を維持するのに対して、 $\Delta ggpS$  は娘細胞の分離の阻害により細胞分裂が抑制され、細胞が膨張し、やがて破裂する。矢印は分裂環を示す。

### 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. 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.
3. 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.
4. Yamaguchi, K., Suzuki, I., Yamamoto, H., Lyukevich, A., Bodrova, I., Los, D.A., Piven, I., Zinchenko, V., Kanehisa, M. and Murata, N. (2002) A two-component  $Mn^{2+}$ -sensing system negatively regulates expression of the *mntCAB* operon in *Synechocystis*. *Plant Cell* **14**, 2901-2913.
5. Mikami, K., Kanesaki, Y., Suzuki, I. and Murata, N. (2002) The histidine kinase Hik33 perceives osmotic stress and cold stress in *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Mol. Microbiol.* **46**, 905-915.





和田 正三  
教授

(東京都立大学大学院理学研究科)



菊池 一浩  
助手



小倉 康裕  
非常勤研究員

私たちは植物の形作りに重要な光の作用をシダやシロイヌナズナを使って研究している。特に光合成が行われる器官である葉緑体が光条件によって葉の細胞内を移動する現象を解析し、そのメカニズムと意義を明らかにしたい。また遺伝子機能の解明に有効な技術の開発にもたずさわっている。

### 1. 葉緑体光定位運動

食物を食べてエネルギーを獲得する動物と違って、植物は太陽光をエネルギー源として光合成を行い、有機物を自ら合成して自活している。植物の生活にとってもっとも重要な戦略は、いかにして光合成を効率的に行うかである。植物は弱光下では葉緑体を細胞表面に集め、効率よく光を吸収し、強光下では、葉緑体の傷害をさけるように細胞の脇側の細胞壁に移動する。これらの現象は19世紀から知られており、また植物細胞には普遍的な現象であることから、植物にとっては重要な現象であると考えられる。そこで我々は実際に植物にとってどれほど重要な現象であるのか、また光の強弱を感知しているのはどのような色素系であるのかを解析してきた。光受容や移動のメカニズムについてはまだ解明されていない部分が非常に多く、今後の我々の研究に託されている。

### 2. トランスポゾンと遺伝子サイレンシング

遺伝子解析の結果、アミノ酸配列が明らかになったが、機能がわからない遺伝子が膨大な数に上っている。我々は機能未知の遺伝子作用を明らかにする手法を開拓するために、相同組み換え技術の開発、トランスポゾンの解析、遺伝子サイレンシングの利用法などをイネやシダを使って行っている。新しいトランスポゾンの発見や、シダにおける特異な遺伝子サイレンシングの発見があり、これらの現象の今後の利用に向けて技術の確立を急いでいる。

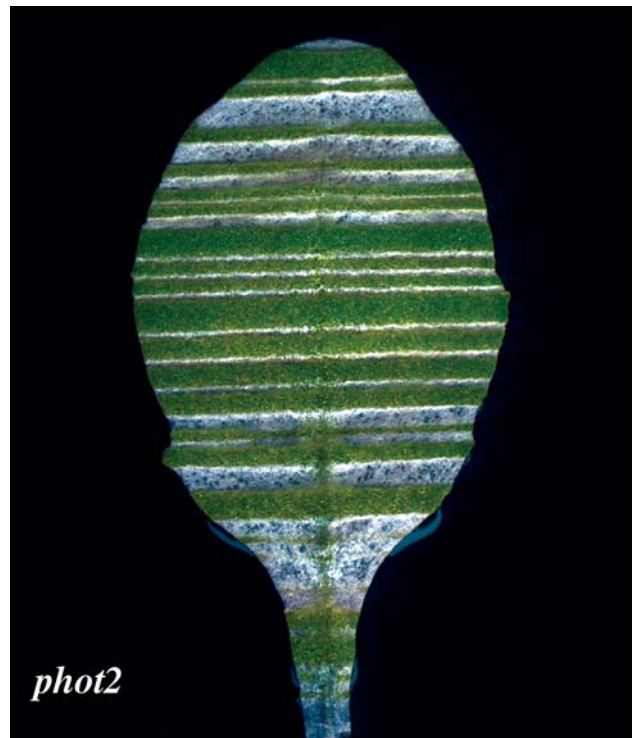


図1 強光下で葉緑体が光から逃避する反応において光強度の察知に働くフォトトロピン2 (phot2) が欠損したシロイヌナズナの突然変異株の葉。葉にバーコードの白黒の縞模様を末着させ、一晚強光を照射した。その結果、光があった部分は葉緑体が傷害を受け、細胞は死んで白くなっている。光の当たらなかった部分は緑色を保ち、細胞は生きている。

#### 参考文献

1. Kagawa, T., T. Sakai, N. Suetsugu, K. Oikawa, S. Ishiguro, T. Kato, S. Tabata, K. Okada and M. Wada (2001) NPL1: A phototropin homologue controlling the chloroplast high-light avoidance response. *Science* **291**: 2138-2141.
2. 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.
3. Kasahara, M., T. Kagawa, K. Oikawa, N. Suetsugu, M. Miyao, and M. Wada (2002) Chloroplast avoidance movement reduces photodamage in plants. *Nature* **420**: 829-832.



- 
4. Kikuchi, K., K. Terauchi, M. Wada, and H. Hirano (2003) mPING is plant MITE mobilized in anther culture. *Nature* **421**: 167-170.
  5. Kawai, H., T. Kanegae, S. Christensen, T. Kiyosue, Y. Sato, T. Imaizumi, A. Kadota and M. Wada (2003) Responses of ferns to red light are mediated by an unconventional photoreceptor. *Nature* **421**:287-290.
  6. Wada, M., T. Kagawa, and M. Sato (2003) Chloroplast movement. *Annu. Rev. Plant Biol.* **54**: in press.



研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/gene1/>



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

ゲノム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である。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) ゲノム配列が変わらない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”, (4) “Genomics”による網羅的解析の4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とトランスポゾン

我々は平賀源内の「物類品隲」(1763)にも記載された「時雨絞(雀斑; flecked)」や19世紀初頭の文化文政期に出現した「吹掛絞(speckled)」, 紫地に青色の絞り花を咲かせる易変性「紫(purple)」変異など花色に関する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、挿入されたTpn1類縁の非自律性トランスポゾンがエピジェネティックな遺伝子発現の抑制などによって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再編成に付随する変異など種々の安定化機構が関与したと思われる変異も見出せた。また、エピジェネティックな遺伝子発現制御が関与する花模様の形成機構や花で発現する遺伝子の網羅的解析も行っている。

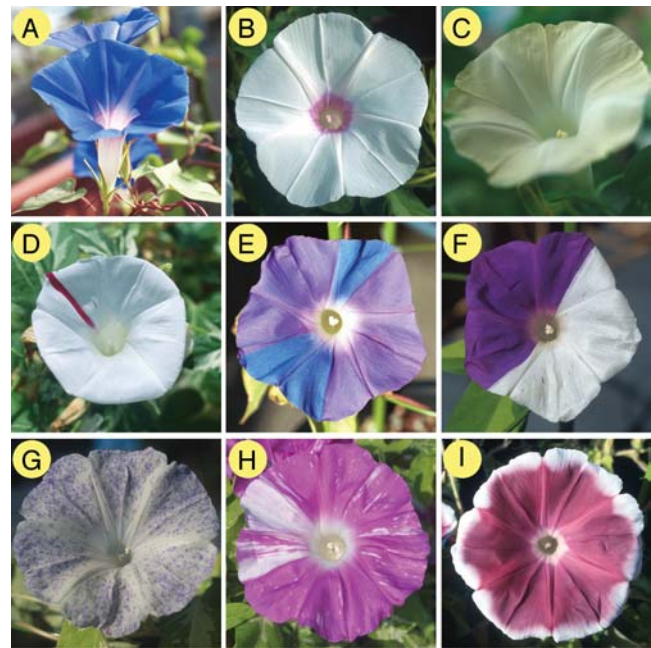


図1 野生型の青花アサガオ(A)と花色と模様に関する自然突然変異(B) - (I)

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「条斑絞(flaked)」と呼ばれる絞り花を咲かせる易変性変異が知られている。この易変性変異は、Ac/Ds系のトランスポゾンTip100が色素生成系遺伝子に挿入した自然突然変異であった。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である。なお、20世紀中葉に米国で園芸化された鮮やかな青色の花を咲かせるソライロアサガオでも、白色花や白地に青色の絞り模様の花を咲かせる自然突然変異にトランスポゾンの挿入が関与していた。

### 3. イネの易変性変異

ゲノム配列の解明が行なわれた単子葉植物のイネは、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解析はほとんどないので、トランスポゾンに係る淡黄緑色地の葉に濃緑色のセクターが入る易変性 *virescent* 変異の同定を試み、この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変異をマップベースクローニング法により同定を試みている。

### 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。それ故、相同組換えによりゲノム上の内在性遺伝子をあらかじめデザインした配列に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。従来、高等植物においては導入遺伝子の非相同組換えによるランダムなゲノムへの挿入に比べて相同組換えは起こりにくいため、組換えや修復の過程に関わる遺伝子の機能を改変して、相同組換えと非相同組換えの起こる相対的頻度を改善し、ターゲットされた形質転換体を得ようとする研究に多くの関心が集まっている。しかしながら、ゲノム配列の解読後の機能ゲノム学的展開を視野に入れ、相同組換えのための遺伝子導入に伴って再生能や検性の低下など種々の遺伝形質に影響を与えることは好ましく無いと考え、ゲノム解析が進行していたイネ品種‘日本晴’を用いて稀に生じる正

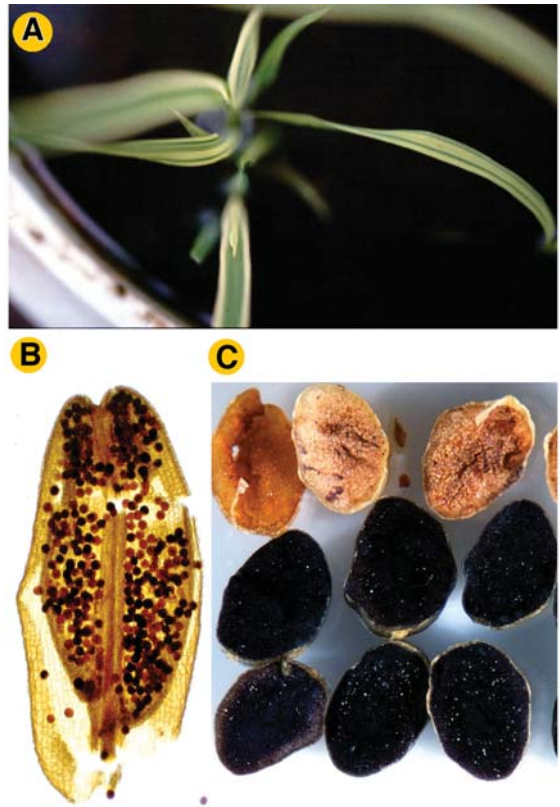


図2 イネの易変性 *virescent* 変異 (A) と相同組換えにより *Waxy* 遺伝子が改変されたトランスジェニックイネの約 (B) と胚乳 (C)

1対の *Waxy* 遺伝子の片方がターゲットされたイネの約中に1:1で含まれるウルチ性とモチ性の花粉と *Waxy* 遺伝形質の次世代の胚乳での分離。ヨード染色によりウルチ性は濃く、モチ性は薄く染まる。

しくターゲットされた体細胞相同組換体を多数の形質転換体中より探すことにした。そのため、我々は導入ベクターや選抜方法を工夫し、形質転換効率を高めて稀に起きる体細胞相同組換体を効率的に選抜するイネの遺伝子ターゲティング法の開発を試み、モチ性や食味に関わる *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、さらに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。

#### 参考文献

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fukada-Tanaka, S., Inagaki, Y., Yamaguchi, T., Saito, N. and Iida, S. (2000) Colour-enhancing protein in blue petals. *Nature* **407**, 581.
- Terada, R., Urawa, H., Inagaki, Y., Tsugane, K. and Iida, S. (2002) Efficient gene targeting by homologous recombination in rice. *Nature Biotech.* **20**, 1030-1034.





研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/~gene2/>



堀内 嵩  
教授



小林 武彦  
助手



定塚 勝樹  
助手

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）に変化する面を合わせ持つ。それはメガ塩基レベルの大きな変化から、「変異」と呼ばれる1塩基レベルの小さな変化まで様々だ。当研究室ではこのようにダイナミックに変化するゲノムに焦点を当て、そのメカニズムと生物学的な意味を明らかにしようとしている。特にゲノム変化の原因となる「複製・組み換え・変異生成」などの分子レベルの過程と、「ゲノム進化・遺伝子進化」などの生物学的に重要な過程の間に存在するであろうダイナミックな関係を突き止めたい。

### 1. 複製阻害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ことを大腸菌で見出した。大腸菌ゲノムには複製を阻害する部位が知られている。その阻害部位近傍の組み換えが活性化することに気付いた。このようにゲノム上に見出される高い組み換え領域を「組み換えのホットスポット」と呼んでいる。つまり複製阻害点はホットスポットになるが、複製阻害が起こらなくなった変異株では、組み換えは消失し、コールドスポットになった。この現象は、おそらく複製が正常に進行しなくなった時、その回避あるいは突破するために起こる生物反応の一部であろうと考えた。もしそうであれば、

生物に普遍的な反応である可能性が高いと考え、この関係が真核生物でも成り立つかどうかを調べた。

### 2. 複製阻害による遺伝子増幅

複製を阻害する部位は、バクテリアばかりでなく真核生物（酵母からヒトまで）のゲノムにも存在する。場所はリボゾームRNA遺伝子（rDNAと呼ぶ）にある。真核生物のrDNAは、典型的な「繰り返し（リピート 遺伝子）」として知られる。例えば出芽酵母では約150コピーのrDNAが12番染色体の一個所に集中している。このようなりピート遺伝子は、高等動物ゲノムに広く存在するリピート配列と同様不安定で、そのコピー数は常時変動している。複製阻害部位（RFBと呼ぶ）は図1のように各コピー内に存在し、rDNAの転写方向と逆（つまり左方向）から来る複製のみを阻害する。我々はこの部位での阻害が不能になった変異株を分離し、その原因遺伝子（FOB1）を同定した。次にこの変異株のrDNA領域における組み換えを調べたところ、実際起こっていない。それどころか、この変異株では、通常起こっているはずのrDNAコピー数の増加や減少が全く起こっていない。この現象の説明は、基本的に大腸菌の複製阻害による組み換えの活性化モデルでうまく説明できる（詳しくは<http://www.nibb.ac.jp/~gene2/>）。これまではrDNAを含めり

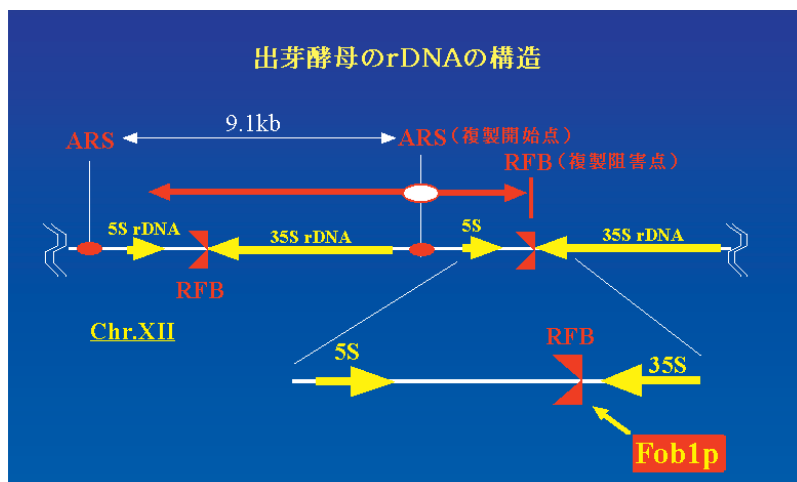


図1 出芽酵母のリボゾームRNA遺伝子（rDNA）

1単位（9.1kb）に2種類のrDNA（5Sと35SrDNA）が含まれ、それが約150コピー繰り返される。各単位に複製開始点（ARS）と複製阻害点（RFB）が存在する。複製はARSより両方向に進行するが、右方向の複製のみRFBにおいて阻害される。この阻害にはFOB1遺伝子産物（Fob1p）が必要である。この阻害がrDNAの組み換え、コピー数の増減に必須である。

ピート遺伝子のコピー数の変動の原因と機構は不明のままだったが、この発見が突破口となり rDNA をモデルとして当研究室で解析が進んでいる。

酵母のこの発見から、大腸菌の複製阻害点でも遺伝増幅が起こっている可能性が生じたため、調べたところ図2のような結果を得た。阻害点近傍に2コピーの繰り返しDNAを作ると、約10%の菌で約400コピーに増幅していることがわかった。

### 3. 遺伝子増幅と遺伝子進化

「生物の進化」はもちろん生物学の大問題であるが、その前に

「遺伝子の進化」が先行するだろう。各生物種のゲノム配列決定により、多量で詳細な遺伝子構造間の比較がなされているものの、そこから遺伝子進化の遷移状態や機構がわかることはなさそうである。一般には、遺伝子進化（一つの遺伝子から異なる機能を持つ遺伝子への変化）には、まず遺伝子コピーの増加が先行するという。次にそれらへの多数の変異が導入された後、選択圧が掛かり、それら遺伝子集団の中から新しい機能を獲得した遺伝子が選ばれのが一つの考え方であろう。これこそ現在我々が取り組んでいるテーマの延長線上にある、魅力に富んだ手の届きうるテーマである。

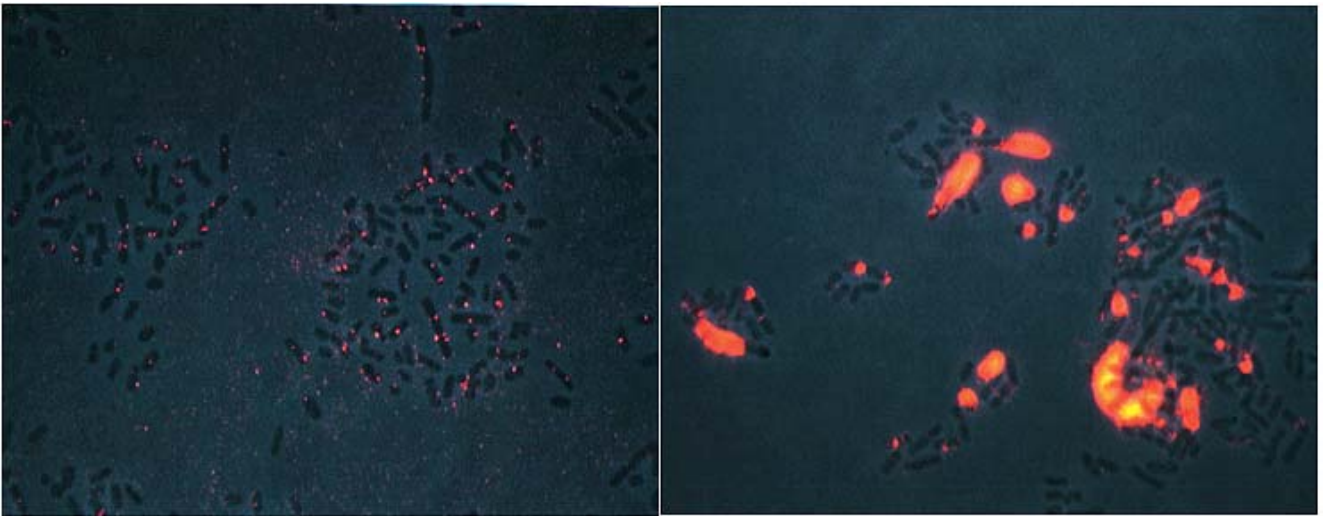


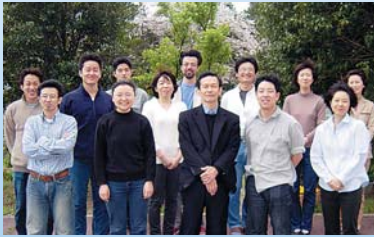
図2 大腸菌の複製阻害によるDNA増幅

右：複製阻害により組換えが活性化される領域（Hot）を人為的に2コピーのリピート構造にすると菌の一部でHotDNAの爆発的な増幅（強いシグナル）が起こる。

左：1コピー株のコントロール。各細胞に1～2ケの小さなシグナルが見える。共に蛍光標識したHotDNAを用いてFISH法により観察した。右はハレーションを抑えるため、明るさを左の1/16に低下させている。

#### 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. Kodama, K., Kobayashi, T., Niki, H., Hiraga, S., Oshima, T., Mori, H. and Horiuchi, T. (2002) Amplification of Hot DNA segments in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol.* **45**, 1575-88.
3. 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.
4. Takeuchi, Y., Horiuchi, T. and Kobayashi, T. (2003) Transcription-dependent recombination and the role of fork collision in yeast rDNA. *Genes Dev.* (in press)
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.



研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/divspe1/>



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



司 晓輝  
Si, Xiaohui  
非常勤研究員

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、重要な概念の一つとなっている。

## 1. 大脳皮質領野形成機構

### (1) 大脳皮質領野

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いくつか調べられ、それが視床の入力とは独立に遺伝的にその発現が制御されているという考え方が強くなりつつある。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、なお未解決の問題である。

### (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、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。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。しかし、にも拘わらず、どのようにして大脳皮質領野の急速な拡大が進化上生じ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。先ず、マイ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（那波新瀧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（マカク属）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倍以上の差のある遺伝子を見出した。そのうちの一つは、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。更に、連合野や高次感覚野に特異的に発現している遺

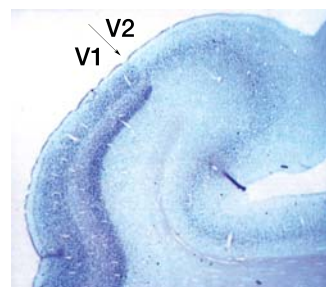


図1 *occ1* 遺伝子の一次視覚野における特異的発現



伝子も見出している。

例えば、*occ1* は、一次視覚野 (V1) に顕著に発現がみられ、2次視覚野 (V2) 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、興味深いことに、*occ1* 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個よりかなり少な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機能的解析から、哺乳類の大脳皮質の発生と進化の様式を明らかにしたいと考えている。

## 2. 学習行動下での遺伝子発現

大脳皮質の機能を解析するには、電気生理的方法やイメージング等種々の方法が考案されているが、各々に時間分解能、空間分解能の長所と短所がある。当研究室では、c-Fos等の遺伝

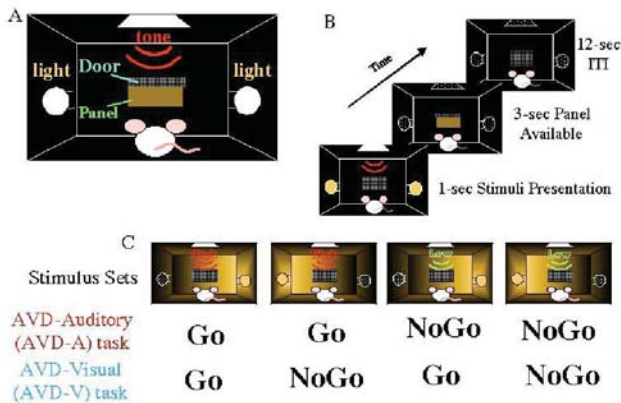


図2 視聴覚弁別課題

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、当研究室で開発した、ホイール走行システムである (図3)。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発現が異なることを見出している。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今後極めて有効であることを示しているが、更に、生理学的手法と遺伝学的手法も平行して行い、大脳皮質や線状体に於ける情報処理の特質を明らかにしたいと考えている。

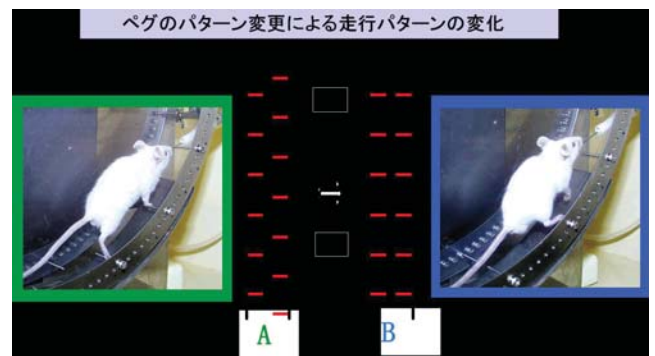


図3 マウスのwheel running system

## 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**, 735-743.



研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/~evodevo/>



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

形の多様性は生物の大きな特徴である。多様な形態は個々の生物に固有の発生プログラムの違いによって生じている。では、発生プログラムはどのように進化し多様化したのだろうか。どのような遺伝子がどのように変化して発生プロセスが進化したか、即ち発生進化の分子機構を解明することが本研究部門のメインテーマである。

### 1. 植物細胞の起源

植物細胞は原始真核細胞にラン藻が共生することによって進化した。原始真核細胞はどのような分子機構を進化させることによってラン藻を自由に制御できるようになったのだろうか。葉緑体運動を制御する因子の解析を通して共生進化の分子機構にアプローチしている。

### 2. 単細胞から多細胞への進化

単細胞生物から多細胞生物へと進化する最初のステップは一つの細胞から二つの異なった細胞を作り出すこと、すなわち不等分裂である。コケ植物セン類のヒメツリガネゴケから単離したプ

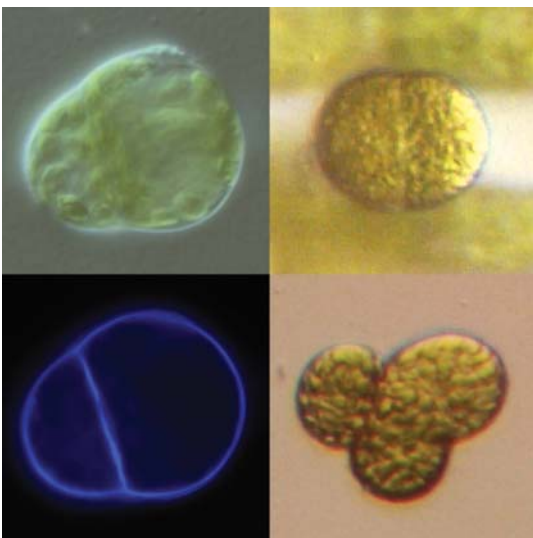


図1 ヒメツリガネゴケプロトプラストの正常な不等分裂(左上。左下は細胞壁を染色してある)と異常を示すもの(右上, 右下)。

ロトプラストの最初の細胞分裂が幹細胞と非幹細胞への不等分裂であることに着目し、この不等分裂を制御する遺伝子群の単離、解析を行っている。EST解析によりカタログ化した約1万5千遺伝子の全長cDNAを順次プロトプラストで過剰発現し、不等分裂に異常を引き起こす遺伝子の探索を行い、これまでに約50個の不等分裂関連遺伝子の単離に成功した。

### 3. 細胞から組織への進化

植物細胞は動物細胞と異なり細胞壁で囲まれており動けない。従って、細胞表層微小管系による細胞分裂・伸長方向制御によってその後の組織形態が決定される。我々は表層微小管の端に $\gamma$ -チューブリンが存在し、遺伝子サイレンシングで表層微小管が消失し細胞形態が崩れることを明らかにした。そして、動物・菌類と異なり、植物細胞では $\gamma$ -チューブリンが細胞表層にも局在することによって表層微小管系が形成されているのではないかという仮説を提唱した。 $\gamma$ -チューブリンを細胞表層へ局在させる進化の鍵となったタンパク質の解明を目指している。

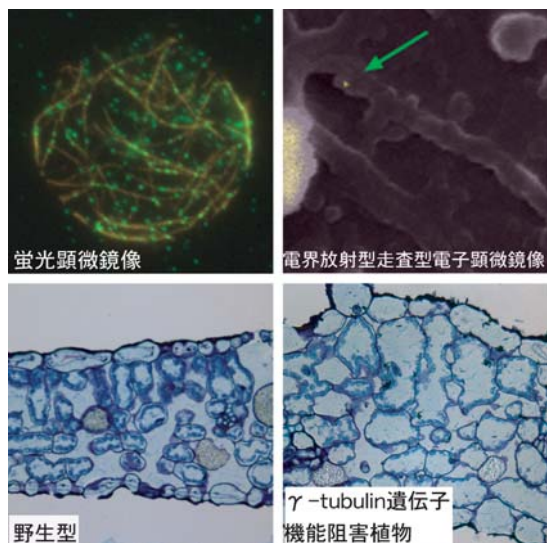


図2 表層微小管上の $\gamma$ -チューブリン(上左)は、電子顕微鏡で見ると微小管の端に局在し(上右)、タバコの仲間の葉で発現を抑制すると、細胞の形態が異常になる(下右左)。



#### 4. 分裂組織の形成・維持機構の進化

茎頂分裂組織から無限に茎葉が形成される発生様式は植物の大きな特徴であるが、その分子機構はよくわかっていない。我々は茎頂分裂組織の観察が容易なヒメツリガネゴケで遺伝子トラップ系を作成し、約2万ラインをスクリーニングし茎頂分裂組織特異的発現を示す遺伝子の解析をすすめている。また、茎頂分裂組織は陸上植物の中で多様性に富んでいる。そこで、被子植物の茎頂分裂組織形成維持に重要なKNOX, ZWILLE, NACなどの転写因子、オーキシンの極性輸送およびその排出キャリアーであるPIN遺伝子のシダやコケでの機能を調べることにより茎頂分裂組織の多様性の分子実態を明らかにしようとしている。

#### 5. 花の進化

被子植物の生殖器官である花はホメオティック遺伝子によって形成される。花の起源と進化を調べるためにシャジクモ藻類、コケ植物、シダ植物、裸子植物における花器官形成ホメオティック遺伝子ホモログ(MADS-box遺伝子, LEAFY遺伝子)の機能解析を行った。その結果、これらの遺伝子は元来、卵、精子形成に関わっており、植物が陸上化した前後に遺伝子重複によって数が増え、増えた遺伝子が機能分化することによって花器官が進化した可能性が高いことがわかった。

螺旋状に花器官をつけるモクレン類、総苞が花弁化したドクダミ、ガク片と花弁の区別が困難なAmborellaやスイレン類での花器官形成遺伝子系をモデル植物と比較することにより、花形態多様性の分子基盤を明らかにしようとしている。

#### 6. 世代の進化

コケ植物と被子植物は4億年前に分岐した。ヒメツリガネゴケの完全長cDNAライブラリーを作成し、約8万のESTシーケンスを行い、シロイヌナズナゲノムと比較した。その結果、被子植物はコケ植物と大きく形態が異なっているにも関わらずほとんど同じ遺伝子を持っていることがわかった。約800程度の遺伝子だけがコケ特異的であり、これらは被子植物が進化する過程で失われてしまったものや、菌類などから平行伝搬してきたものらしい。ヒメツリガネゴケは植物の中で最も遺伝子ターゲティング効

率が良いことから、分子生物学の新しいモデルとして注目されており、本ESTデータおよび完全長cDNAクローンは重要なリソースになると期待される。

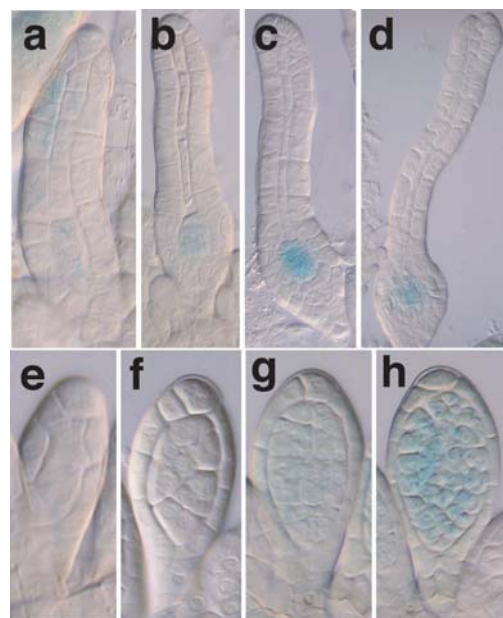


図3 ヒメツリガネゴケMADS-box遺伝子は卵(a-d)、精子(e-h)形成時に発現している。

#### 7. 種形成の分子機構

生殖的隔離は種形成の第一段階である。精子を含む花粉管が、卵を持つ胚珠に正確に誘導されることが生殖に必須であり、この誘導機構の改変が生殖的隔離へとつながる。我々が開発したシロイヌナズナin vitro授精系を用いて花粉管誘導因子の探索を行っている。倍数体化も生殖隔離の大きな要因である。植物の70%以上は倍数体であり、倍数体化が植物の種形成の重要なモードとなっている。倍数体化に伴い巨大化、環境適応能の増大などが生じるがその理由はわかっていない。この変化を引き起こす理由を調べるためにシロイヌナズナの人工倍数体において遺伝子発現がゲノムレベルでどのように変化しているかを調べている。

#### 参考文献

- Himi, S., Sano, R., Nishiyama, T., Tanahashi, T., Kato, M., Ueda, K. and Hasebe, M. (2001) Evolution of MADS-box gene induced by FLO/LFY genes. *J. Mol. Evol.* **53**, 387-393.
- 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**, 105-116.
- Shindo, S., Sakakibara, K., Sano, R., Ueda, K. and Hasebe, M. (2001) Characterization of a FLORICAULA/LEAFY homologue of *Gnetum parvifolium*, and its implications for the evolution of reproductive organs in seed plants. *Int. J. Plant Sci.* **162**, 1199-1209.
- 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.
- 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.
- 長谷部光泰 (2002) 発生と進化を結ぶヒメツリガネゴケ。蛋白質核酸酵素 **47**, 1494-1499.





渡辺 正勝  
助教授  
(大型スペクトログラフ室)



濱田 義雄  
助手  
(細胞器官培養室)



内山 郁夫  
助手  
(計算科学研究センター  
基研電子計算機室担当)

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

<http://www.nibb.ac.jp/~lspectro/>

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14年度は19件が採択され、そのうち2件は外国人研究者が参加している)。平成14年度の「高度化」により、レーザー照射システムや2光子顕微鏡・DNAアレイ解析装置等を導入した。



大型スペクトログラフ照射室

### 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て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。



### 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、順調に稼動している。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。



P1 温室

### 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、6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。

### 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

<http://www.nibb.ac.jp/~cproom/jp/>

UNIX サーバーおよびワークステーションを中心に周辺機器やパーソナルコンピュータを有する。それらは所内の全研究室とネットワーク接続されており、インターネット(SINET)を介して所外へもアクセスできる。これらを用いてメールやWWWなどのネットワー



クサービス、データベースなどの情報提供を行っている。一部は所外に向けての情報発信も行っている。配列解析等コンピュータ利用全般に関する相談、新しいサービスの導入と広報活動にも力を入れている。また、配列モチーフを利用した配列解析法の研究や、ゲノムプロジェクトの成果を取り入れたデータベースの構築の研究などが行われている。



電子計算機

## 環境耐性植物実験室

低温・高温・乾燥などの環境に対する植物の適応機構の解明、また、これらの環境への耐性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 adenyl 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. Mikami, K., Kanesaki, Y., Suzuki, I. and Murata, N. (2002) The histidine kinase Hik33 perceives osmotic stress and cold stress in *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Mol. Microbiol.* **46**, 905-915.
4. Uchiyama, I. (2003) MBGD: microbial genome database for comparative analysis. *Nucleic Acids Res.* **31**, 58-62.



渡辺 英治  
助教授



世界規模で進められてきたゲノムプロジェクトがほぼ完了し、基礎生物学研究は個々の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ようとするものである。開発された遺伝子改変生物はライフサイエンスの研究にとって貴重なバイオリソースであり、研究者間で共有することによって遺伝子機能の研究が大きく進展することとなる。

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形質転換生物の開発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。現在研究所内に4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15年度内には、植物系を含めた専任教官が新たに着任予定であり、以降植物をも含めた事業を展開していく。また平成15年度内には、E地区にマウスや小型魚類等の形質転換動物を開発・解析する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。現専任教官は、遺伝子改変マウスの開発と解析



によって脳神経機能の解明を目指して研究を進めている。特に $Na_v$ と呼ばれるナトリウムチャンネルの遺伝子ノックアウトマウスを中心に解析を進めており、 $Na_v$ が脳で体内のナトリウム濃度を検出しているセンサー分子であり、動物の食塩摂取行動を制御していることを明らかにしつつある。

左上：マウスの受精卵に操作するための顕微操作システム。

左中：遺伝子操作を施したキメラマウス。遺伝子が改変された領域が茶色の毛色になっている。

左下： $Na_v$ 遺伝子ノックアウトマウスの行動解析。 $Na_v$ は、食塩摂取という動物の行動を制御する分子であることが判明した。

## 参考文献

1. Watanabe, E., Fujikawa, A., Matsunaga, H., Yasoshima, Y., Sako, N., Yamamoto, T., Saegusa, C. and Noda, M. (2000) *J. Neurosci.*, **12**, 7743-7751.
2. Hiyama, T.Y., Watanabe, E., Ono, K., Inenaga, K., Tamkun, M.M., Yoshida, S. and Noda, M. (2002) *Nat. Neurosci.*, **5**, 511-512.
3. Zubair, M., Watanabe, E., Fukada, M. and Noda, M. (2002) *Eur. J. Neurosci.*, **15**, 807-814.
4. Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Kodama, R. and Noda, M. (2002) *Neurosci. Lett.*, **330**, 109-113.



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。

■宮田研究室



宮田 隆  
教授

(京都大学大学院理学研究科)

生物が持つ大きな特徴の一つは、数千万種を数える多様な生物の存在であろう。生物多様性の分子機構を理解することは、分子進化学に残された大きな課題の一つである。われわれはその第一歩として、「生物の進化に伴って、遺伝子の多様化はどう進んだか」という問題について研究を進めている。これは生物進化と分子進化の関連を追求する、分子進化学の古くて新しい問題でもある。

1. カンブリア爆発と遺伝子の多様性

およそ6億年前、様々な形をした動物たちが突如出現し、現在の主要な動物門が形作られたが、まさにこの時期に、形態の爆発的多様化に呼応して、新しい機能を持った遺伝子が一斉に作られたか？原始的な多細胞動物であるカイメンをはじめとして、さまざまな動物から細胞間シグナル伝達や形態形成に関与する遺伝子といった多細胞動物に特有の遺伝子を網羅的に単離し、分子進化学的に研究を進めてきた。その結果、動物進化のごく初期の段階で、現在の多細胞動物にみられる多様な基本的遺伝子の創造が完了しており、カンブリア爆発当時遺伝子の生成はむしろほとんどなかったという予想外の結論を得た。このことはまた、カンブリア爆発の分子機構を考える上で、新しい遺伝子を作るといふ「ハード」の視点ではなく、すでにある遺伝子をいかに利用してカンブリア爆発を達成したかという「ソフト」の視点が重要であるということを示唆する。

2. 単細胞原生物「立襟鞭毛虫」と多細胞性の起源

最近、多細胞動物に最も近縁とされている単細胞の立襟鞭毛虫を培養し、さまざまな遺伝子の単離を試みた。驚いたことに、多細胞動物になって作られたと信じられていた、細胞間情報伝達に関係する遺伝子がこの単細胞生物に多数見つかった。この生物は多細胞性の起源を遺伝子レベルから研究する上でまたとない材料となるであろう。

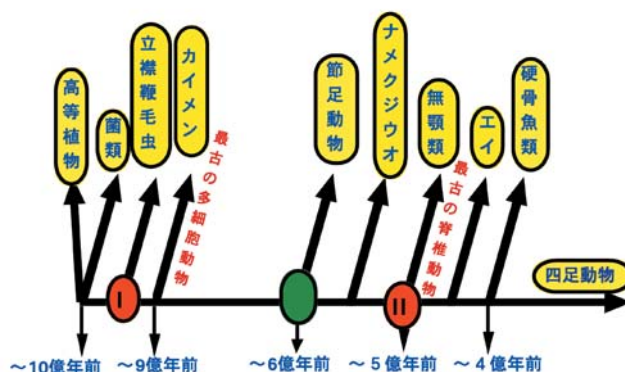


図1 動物特有の遺伝子の多様化パターン  
限られた時期に集中して遺伝子の多様化が起こった(2つの赤丸)。青丸はカンブリア爆発を示す。

参考文献

1. Miyata, T. and Suga, H. (2001) Divergence pattern of animal gene families and relationship with the Cambrian explosion. *BioEssays* **23**, 1018-1027.  
2. 宮田 隆 (1998) DNA からみた生物の爆発的進化 岩波書店





望月 敦史  
助教授



遠矢 周作  
非常勤研究員

私たちは、計算機や数理的手法を用いて、生命現象に取り組んでいる。特に、時空間中にパターンが展開する過程である発生・形態形成現象を理解する為には、数理モデルは必要不可欠だと考えている。また、増加し続ける生命科学の情報を統合して高次生命現象の理解につなげる上でも、数理的手法は有効だと考えている。

### 1. 魚の体表の縞模様

魚類の表皮でみられる縞模様には、なぜか縦縞と横縞が多い。これを説明するために、鱗の作り出す構造に注目し、皮膚中の空間相互作用にゆがみがあると仮定した偏微分方程式のモデルを、数値シミュレーションと数学解析により研究した。縞模様形成に関わる複数の物質の間で空間相互作用のゆがみの大きさが異なる時に、縞模様が定方向に作られると分かった。また縦縞と横縞のみに偏る現象は、そのゆがみの方向が因子間で完全に一致していたときのみ、見られると分かった。これらから、魚の縞模様形成に関わる因子の空間伝達のメカニズムについて予想できる。

### 2. 葉脈ネットワークパターン

葉脈は馴染み深いパターンであるが、その形成のメカニズムはまだ明らかでない。葉脈形成を説明する2つの有力な仮説が提唱されているが、いずれも形態の可変性を十分に説明できない。我々は、葉の辺縁部で合成された auxin ホルモンを消費しながら葉脈が伸長するという新しいモデルを提案した。計算機シミュレーションを行うと、伸長と分岐の繰り返しにより葉脈が作られる一方で、全体として等間隔のネットワークが形成された。このモデルは以前の2仮説の特徴を合わせ持ち、これらを矛盾無く統合できる。それぞれの仮説で説明できないとされた課題も解決できた。わずかなパラメータ変化で、さまざまな葉脈パターンや、さらには種間多様性も作り出せると期待している。

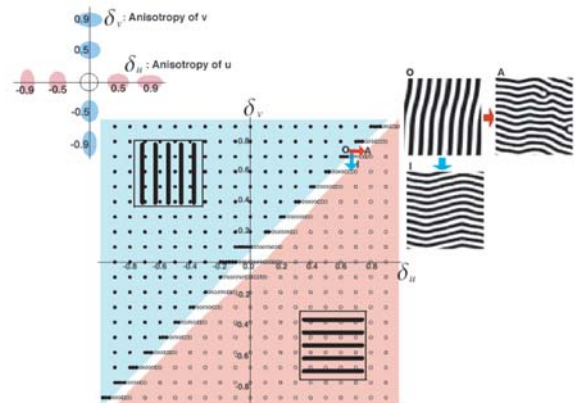


図1 空間相互作用のゆがみと得られた縞模様の方向  
横軸は Activator, 縦軸は Inhibitor の空間相互作用のゆがみ。●は垂直な縞, ○は水平な縞, ×は方向の決まらない縞が得られたことを示す。



図2 auxin 消費型反応拡散モデルによる葉脈パターン  
枝分かれを繰り返し、ほぼ等間隔の葉脈分布を作る。このパターン例では、主脈を再現していない。

#### 参考文献

- Honda, H. and Mochizuki, A. (2002) Formation and maintenance of distinctive cell patterns by co-expression of membrane-bound ligands and their receptors. *Dev. Dyn.* **223**, 180-192.
- Mochizuki, A. (2002) Pattern formation of cone mosaic in zebrafish retina: A Cell rearrangement model. *J. Theor. Biol.* **215**, 345-361.
- Kurosawa, G., Mochizuki, A. and Iwasa, Y. (2002) Processes promoting oscillations -- comparative study of circadian clock models. *J. Theor. Biol.* **216**, 193-208.
- Tohya, S., Mochizuki, A. and Iwasa, Y. (2003) Random cell sorting can form cone mosaic patterns in fish retina and explain the difference between zebrafish and medaka. *J. Theor. Biol.* **221**, 289-300.
- Shoji, H., Mochizuki, A., Iwasa, Y., Hirata, M., Watanabe, T., Hioki, S. & Kondo, S. (2003) Origine of directionality in the fish stripe pattern. *Dev. Dyn.* **226**, 627-633.

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、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

<http://www.nibb.ac.jp/~analyins/CAI-home.html>



分析室は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運営され、両研究所において研究を推進するのに必要な分析機器を設置している。約70種類の分析機器を備えており、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広く、基礎生物学および生理学の研究に利用されている。

分析機器は系統的に下記のように5つに分類され、それぞれの装置は担当職員が維持管理している。

#### 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。特にMALDI/TOF-MSはプロテオーム解析などに活用されている。

#### 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、マイクロプレート読取装置等、

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。

#### 5. 顕微鏡・画像解析装置

共焦点レーザー走査顕微鏡、超深度形状測定顕微鏡や環境制御型走査電子顕微鏡を備え、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、電気泳動像、フィルム等の画像解析および画像処理を行う。



MALDI/TOF-MS

#### 参考文献

1. Yoshikawa, S., Nagasato, C., Makino, Y., Murakami, A., Kawai, H., Ichimura, T. and Motomura, T. (2002) Nuclear Histone Proteins of Gametes in an Oogamous and two Isogamous Brown Algae *J. Phycol.* **38**, 318-324.

## 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。

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。

## 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。

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、併せて処理水の水質管理を行っている。また、平成 14 年度は基礎生物学研究所および生理学研究所の各部門・施設から約 2,000L の濃厚廃液を回収し、処理を廃棄物処理業者に委託した。



実験洗浄廃水処理施設

## ■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 I

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

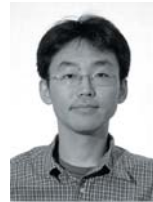




研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/cib1/>



小林 悟  
 教授



向 正則  
 助手

一寸の虫にも生殖細胞がある。次代に生命を残すためには卵や精子などの生殖細胞が必要なのである。一方、体細胞と呼ばれる細胞は、筋肉や神経などの体のパーツを作り上げ、個体の生存を支えている。しかし、体細胞はやがて個体の死とともにその役割を終えてしまう。このように運命が大きく異なる生殖細胞と体細胞は、1つの受精卵の細胞分裂により生み出された姉妹同士である。では、どのように生殖細胞への発生運命が決定されるのか？それを解明するのが私たちの課題である。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明らかになっており、この細胞質を取り込んだ細胞が生殖細胞に、取り込まなかった細胞が体細胞になることが知られている。その中で解析が進んでいるショウジョウバエ(図1)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2)。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。



図1 ショウジョウバエの成虫  
 左が雌、右が雄。

### 1. 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2)。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中に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 (mtrrRNA) 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も明らかとなった。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。

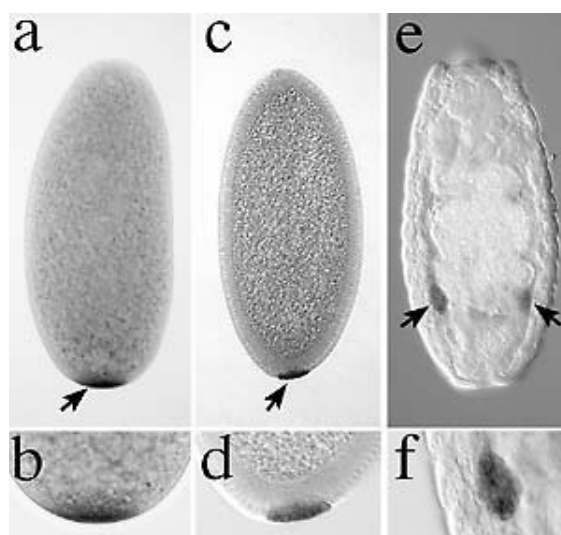


図2 ショウジョウバエ胚における生殖細胞形成過程  
 卵割期胚の後極の極細胞質(a中の矢印)は、胞胚期に極細胞中に取り込まれる(c中の矢印)。極細胞は、やがて生殖巣中に移動し(e中の矢印)、成虫の生殖巣中で配偶子形成過程を経た後、卵や精子に分化する。

### 2. 極細胞の分化過程に関与する因子の解析

正常な発生過程において、形成された極細胞は、生殖巣へと移動し、生殖巣中で卵や精子である生殖細胞に分化する。この極細胞の分化過程に関わる分子の一つとしてナノス(Nanos)

と呼ばれるタンパク質を同定した。ナノスは、極細胞質に分布し、極細胞に取り込まれるという挙動を示す。ナノスを欠く極細胞は、生殖巣へと移動できない。このため、この極細胞は最終的に生殖細胞にまで分化することはない。極細胞中で、ナノスは、特定の mRNA の翻訳を抑制する働きを持つことが明らかとなった。私達は、ナノスにより翻訳が抑制される mRNA の一つとして、Importin  $\alpha$  2 タンパク質をコードする mRNA を同定した。ナノスは、転写因子の核移行に関わる Importin  $\alpha$  2 タンパク質の合成を抑制することにより、極細胞の転写活性を低くおさえていることが明らかになった。さらに、ナノスを欠如させた極細胞中では、本来体細胞で発現し体細胞の分化に関わる遺伝子が異所的に活性化するために、極細胞の移動過程が阻害されることも明らかとなった。生殖細胞には、体細胞に分化しないように、遺伝子発現をサイレントな状態に維持する機構が備わっていると長い間考えられてきたが、その機能の一端を担う分子がナノスであった。また、ナノスは、極細胞の細胞死を抑制する働きを持つ分子でもある。現在までの知見を総合すると、ナノスは、極細胞の細胞死、さらに極細胞が体細胞に分化することを抑制することで、極細胞の分化過程を正常に進行させる働きがあると考えられる。

### 3. 生殖細胞としての決定に関わる因子の解析

以上の結果は、ナノス・タンパク質以外に、極細胞を生殖細胞に分化させるように決定する因子が存在することを示している。おそらく、この因子は、極細胞中で、生殖細胞としての特徴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。

生殖細胞としての決定に関わる因子は、生殖巣に取り込まれた極細胞内で生殖細胞特異的な遺伝子の発現を引き起こすと考えられている。そこで、胚から極細胞を生殖巣ごと単離し、そこで発現している遺伝子を網羅すること、さらに極細胞特異的に発現する遺伝子を同定することを試みている。これら遺伝子の発現

#### 生殖巣単離

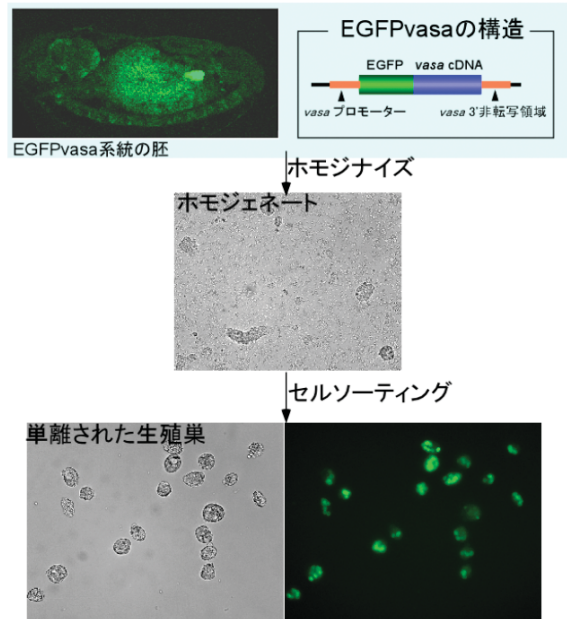


図3 胚をすりつぶし細胞（組織）分取装置により生殖巣を単離する過程

制御機構を明らかにすることにより、生殖細胞としての運命決定に関わる因子が単離できると考えている。また、突然変異を用いた遺伝学的な解析により、生殖細胞の特徴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徴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も試みている。

#### 参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.



研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/cib2/>



高田 慎治  
教授



越田 澄人  
助手



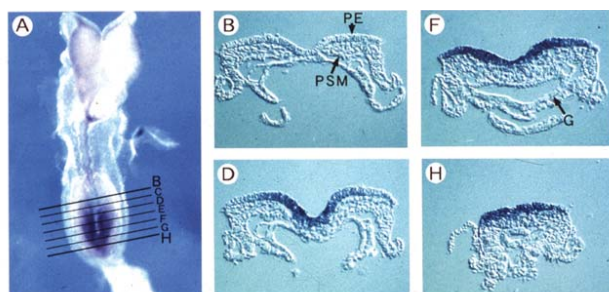
大林 典彦  
非常勤研究員

この十数年のあいだに、脊椎動物の形態形成のしくみについてはいろいろなことが明らかになってきた。その過程ではショウジョウバエにおける遺伝学的研究の成果やモデル脊椎動物の胚を用いた遺伝子操作技術が大きな助けとなってきた。その成果自体は十分に大きなものであるが、同時にこれから解明すべき新たな問題をも提起している。本部門では、それら新たな課題の中から本質的に異なる2つの問題に焦点をあて、チャレンジを行っている。

### 1. 形態形成シグナルの作用の多様性を生み出す分子の基盤の解析

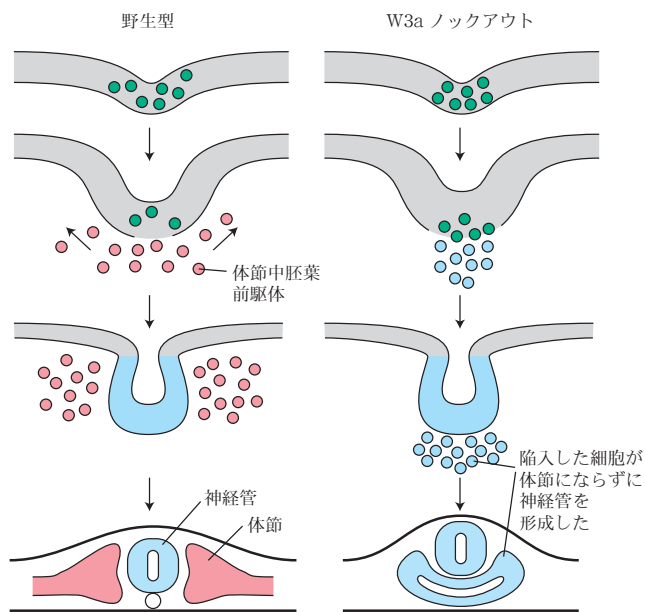
BMP, FGF, Wnt それに Hedgehog といった分泌性のタンパク質は脊椎動物の形態形成過程でくりかえし使われ、その作用は多彩である。本部門ではこれまでに主に Wnt シグナルに着目し、マウスの発生過程における Wnt-1 ならびに Wnt-3a の機能を変異体を用いて解析してきた。そこで明らかになったことは、これらシグナルは初期発生過程において体節中胚葉の運命決定(図1)や個体の前後軸上での各体節のアイデンティティーの形成、さらに脊髄神経管背側の領域形成(図2)、神経管背側から遊走する神経堤細胞の増殖、さらに神経管の両側に位置する体節皮筋板の部域化等、複数の役割を担うということである。

では、「くり返し使われる同じシグナル(単一のインプット)からどのようにして受け手の細胞ごとに異なる作用(複数のアウトプット)が生じるのであろうか?」この問題にアプローチする方法の一つは、個々の現象に特異的に活性化される標的遺伝子に着目することである。本部門ではマウス ES 細胞を用いた遺伝子トラップ法によりそのような標的遺伝子の探索と機能解析を行っている。また、中胚葉形成過程において Wnt や FGF シグナルの標的遺伝子として働く T (Brachyury) 遺伝子に着目し、シグナルに対する領域特異的応答性に異常を呈する突然変異体をゼブラフィッシュを用いて探索している。



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

(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 は胚を背側から見たもの。B-H はその切片象。Wnt-3a は体節前駆細胞が存在している原条周囲の未分化な外胚葉で発現している。

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



## 2. 脊椎動物体幹部の形態形成機構の解析

個体や組織の領域形成はショウジョウバエでの遺伝学的研究や古典的実験発生学による研究からモルフォゲンというシグナルの勾配により一義的に決定づけられるものと考えられてきた。しかしながら、脊椎動物の体幹部における領域形成は時間の経過とともに後部側の領域が逐次的に付加されていくため、シグナルの勾配とは別の機構で行われていることが予想される。事実、体幹部で最も明瞭な領域をもつ体節の形成には分子時計という特別な装置が必要である。本部門では、体節を含む脊椎動物体幹部の形態形成機構を体系的に解析するため、ゼブラフィッシュの突然変異体の探索(図3)と体幹部の形成過程において発現する遺伝子の単離と機能解析を行っている。

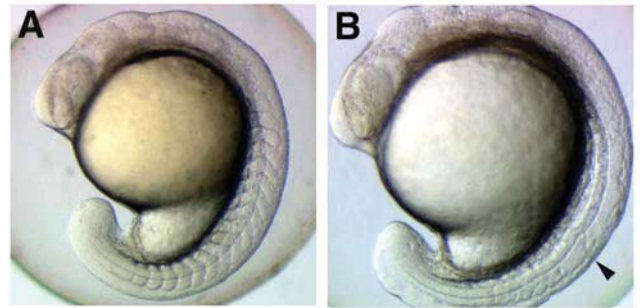


図3 体節に異常を呈するゼブラフィッシュ突然変異体  
A 野生型 B 変異体

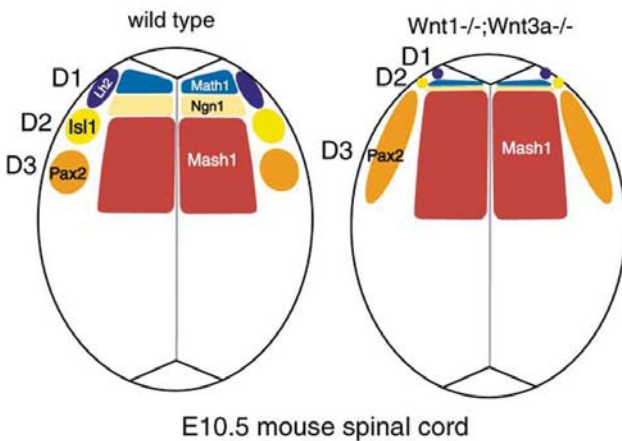


図2 Wnt-1/-3a二重変異体における背側介在神経の領域特異化の異常

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神経細胞の数が増加する。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. 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.
2. 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.
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.



研究室 URL :  
<http://www.nibb.ac.jp/bioenv1/index-j.html>



井口 泰泉  
教授



渡邊 肇  
助教授



勝 義直  
助手



曾根 清明  
非常勤研究員

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ある。

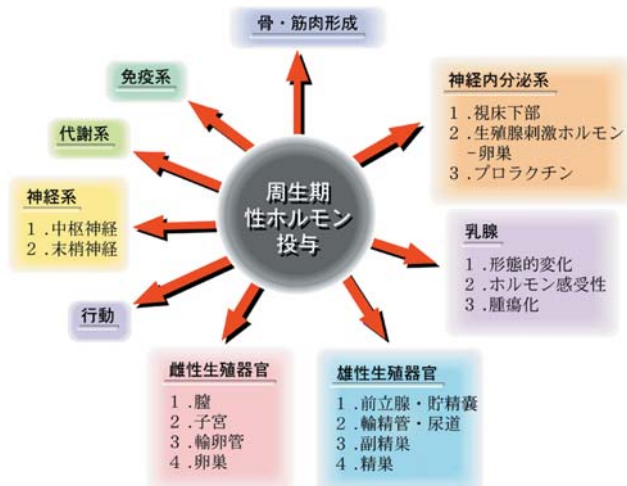


図1 周生期の性ホルモン投与によって誘起される変化

哺乳動物では、特に出生前後（周生期）の臨界期（窓）にホルモンやホルモン関連物質の影響を受けやすく、生殖器官などに恒久的な分子的变化が誘起されることが知られている。例えば、子宮や膣の細胞分裂・分化は女性ホルモンのエストロゲンやプロゲステロンによって調節されており、周生期に性ホルモンを投与された雌マウスの膣や子宮には前ガン病変が誘起され、若い女性の膣明細胞腫の発生は胎児期の合成エストロゲン（DES）曝露が原因であることが1970年に明らかにされている。さらに周生期の性ホ

ルモンや抗ホルモンの投与の影響は生殖器官にとどまらず、免疫系、中枢神経系、代謝系、行動など非生殖系の異常も誘起されることが知られている。このような生体に対して多様な影響を及ぼすホルモンやホルモン作用を示す化学物質の生体への作用機構を明らかにし、ホルモン感受性の高い臨界期について分子レベルで解明することを目的としている。

### 1. 生殖器官への不可逆的な影響

出生時のマウスの生殖器官の発達はヒトの妊娠3-4ヶ月の胎児の生殖器官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（文献1）。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（文献2, 3）。こうした遺伝子の一つは、卵巣除去によりエストロゲンの影響がなくなると急速に発現が減少するが、不可逆化したマウスではその制御が狂い、恒常的な発現が誘発されることが明らかになってきている。またその特異的な発現から、上皮の角質化に関連していることが予想され、現在その機能解析を進めている。これらの解析は、ホルモン投与による不可逆化誘起の機構解析に繋がるものと期待される。

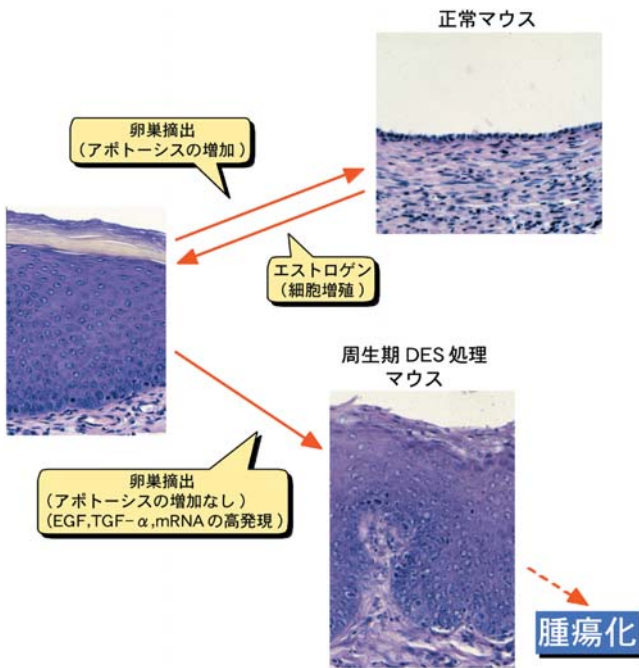


図2 周生期のDES投与によって誘起される膈の不可逆的変化  
通常、卵巣を摘出すると、アポトーシスが增加するが、周生期にDESを投与されたマウスでは細胞増殖因子（EGF, TGF- $\alpha$ ）のmRNA増加や、細胞壊死因子（TNF- $\alpha$ , Fas）の発現の低下が誘導されるため、アポトーシスが起こらなくなる。さらにER発現も低下している。これらの現象と腫瘍化の関連が注目されている。

## 2. 内分泌かく乱物質の作用機序の解明

内分泌かく乱物質の作用機序を明らかにするためのアプローチの一つとして、遺伝子発現のレベルからの解明を行っている。本来のステロイドホルモン受容体は転写因子であることから、エストロゲンや内分泌かく乱物質が転写に及ぼす影響を解析することにより、その機能的な共通性と特異性を見出そうとしている。DNAマイクロアレイを用いて約1万の遺伝子の発現状態を解析

することにより、エストロゲンや内分泌かく乱物質が遺伝子発現に及ぼす影響を明らかにしている（文献4, 5）。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できており、こうした遺伝子の機能を解明していくことにより、内分泌かく乱物質の広範な影響について明らかにしていく。

## 3. 両生類および魚類への影響

発生中の胚に対するエストロゲンの影響はアフリカツメガエル、海産メダカのマミチヨグやゼブラフィッシュで、骨形成の異常や性分化の異常として見いだされている。これらの動物では、エストロゲン受容体は胚にも存在し、エストロゲン様物質の影響を受ける可能性がある。エストロゲンおよびエストロゲン様物質の作用機構を解析するために、エストロゲン受容体、エストロゲン応答遺伝子のクローニングが不可欠であり、現在遺伝子の解析をすすめている（文献6, 7）。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、水分吸収に関与するバントシンの受容体を腹部皮膚からクローニングしている（文献8）。

## 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。

### 参考文献

1. Iguchi, T., H. Watanabe, Y. Katsu, T. Mizutani, S. Miyagawa, A. Suzuki, K. Sone and H. Kato: Developmental toxicity of estrogenic chemicals on rodents and other species. *Congen. Anorm.*, **42**, 94-105, 2002.
2. Katsu, Y., E. Takasu and T. Iguchi: Estrogen-independent expression of neuropsin, a serin protease in the vagina of mice exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Mol. Cell. Endocr.*, **195**, 99-107, 2002.
3. Katsu, Y., D. Lubahn and T. Iguchi: Expression of novel C-type lectin in the mouse vagina. *Endocrinol.* (in press).
4. Watanabe, H., A. Suzuki, T. Mizutani, S. Kohno, D.B. Lubahn, H. Handa and T. Iguchi: Genome-wide analysis of changes in early gene expression induced by estrogen. *Genes Cells*. **7**, 497-507, 2002.
5. Watanabe, H., A. Suzuki, M. Kobayashi, D. Lubahn, H. Handa and T. Iguchi: Analysis of temporal changes in the expression of estrogen regulated genes in the uterus. *J. Mol. Endocr.* (in press).
6. Urushitani, H., A. Shimizu, Y. Katsu and T. Iguchi: Early estrogen exposure induces abnormal development of *Fundulus heteroclitus*. *J. Exp. Zool.* **293**, 693-702, 2002.
7. Urushitani, H., M. Nakai, H. Inanaga, Y. Shimohigashi, A. Shimizu, Y. Katsu and T. Iguchi: Cloning and characterization of estrogen receptor a in mummichog, *Fundulus heteroclitus*. *Mol. Cell. Endocr.* (in press).
8. Kohno, S., Y. Kamishima and T. Iguchi: Molecular cloning of an anuran V<sub>2</sub> type [Arg<sup>8</sup>] vasotocin receptor and mesotocin receptor: functional characterization and tissue expression in the Japanese tree frog (*Hyla japonica*). *Gen. Comp. Endocr.* (in press).





研究室 URL :  
http://www.nibb.ac.jp/bioenv2/indexj.html



塚谷 裕一  
助教



堀口 吾朗  
助手

### 【「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おり、これが本研究室の大きな柱である。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、それは植物形態の多様性の遺伝的背景を理解する上でも、有力な手がかりとなる。そこで、そうした試みにも取り組んでいる。

### 1. 葉の形を制御する遺伝子

これまでの発生遺伝学的解析の結果、世界に先駆け、シロイヌナズナより *ROT3*, *AN*, *AS1*, *AS2*, *BOP* 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 (図1, 文献1)。その中でも、シロイヌナズナの葉の全形が、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。縦の長さを制御する *ROT3* はブラシノステロイド合成系に関連した遺伝子、また横幅を制御する *AN* は動物の *CtBP* 遺伝子に類似した遺伝子 (文献2) である。興味深いことに、それぞれ、動物ゲノムにも類似遺伝子が存在するが、植物に特異的なサブファミリーの一員を構成しており、葉の形の制御系が植物で独自の進化を遂げたことを示唆している。また葉の有限成長性が異常となった変異体、*as2* および *bop* の解析

(文献3) から、*AS2* や *BOP* は、ホメオボックス遺伝子の *KNOX* の葉における発現を制御する遺伝子であることが判明している。

しかし現在、葉の発生過程の複雑さに比べ、判明している事実はまだわずかである。厚さの制御、あるいは光や重力等の外部環境因子の作用など、他の側面についての解析をも行なうことで、葉の形態制御系のネットワークを詳細に明らかにしていきたいと考えている。

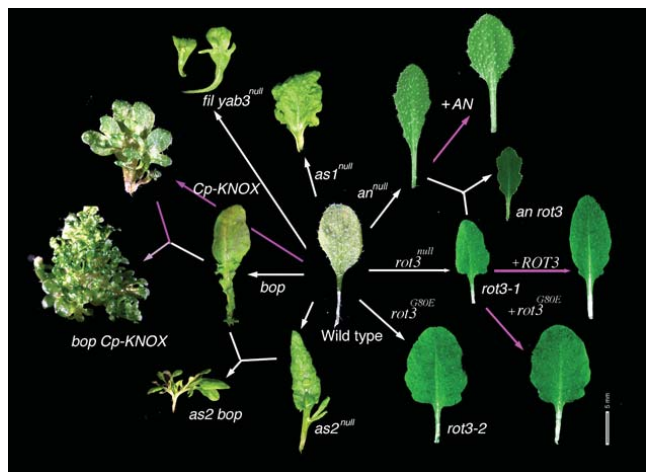


図1 シロイヌナズナの葉形を制御する遺伝子群とその形態的な作用

右半分に示される遺伝子群は、葉の縦あるいは横といった平面上の極性伸長を制御しており、葉の長さや巾の決定に深く関わっている。左半分に示される遺伝子群は、葉の形状の複雑さに深く関わっていると共に、葉原基の分裂組織の制御を行なっている。白矢印は、遺伝子の機能喪失を、紫の矢印は、遺伝子の人為的な構成発現を示す。

### 2. 葉を構成する細胞数、細胞の形状はどのように制御されているのか

葉は、有限成長型の器官という点で、植物が持つ器官としては異例の特徴を持っている。そのためか、細胞分裂回数の下下が起きると、それを補償するかのように細胞体積の増加が起きる

ことが多い。そのため、古くから植物の葉では、形態形成のユニットは細胞ではなく葉そのものなのではないか、とするオルガニズマル説さえ提唱されてきた。しかし補償作用を考慮に入れば、細胞を単位とした形態形成でも十分現在の知見は説明できる。そこでこの解釈を新細胞説として提唱した(文献4, 5)が、補償作用の正体、そのメカニズムについては現在、全く不明である。私たちはそこで、植物に特異的な発生制御過程、補償作用の分子メカニズムも明らかにしようと、葉を構成する細胞数、細胞体積の制御系の変異体の解析を進めている。

それと共に、細胞の増殖過程の遺伝制御を明らかにする目的で、細胞数の減少を伴う変異体の解析も行なっている。その結果見つかった *ROT4* は、シロイヌナズナの国際ゲノムプロジェクトで見逃された遺伝子で、ペプチドをコードする。ペプチド性の生理活性物質が、葉の細胞数の制御をしているという知見はこれが初めてであり、しかもこの遺伝子産物と相同性のあるペプチドは、種子植物以外からは見つかっていない。動物にはない特異な細胞増殖制御系として、植物のボディプラン進化のメカニズムを知る上で、重要な手がかりではないかと期待される。

### 3. 自然界における葉の形の多様性はどのような遺伝子変異によって生じてきたのか

上記のように、シロイヌナズナを用いた解析から、徐々にではあるが、葉の形態を司る基本制御系が明らかになってきた。それを踏まえ、エボデボ的な観点から、自然界における葉の形態の多様性の、遺伝私的な背景を明らかにできないか、という試みも行なっている。野生植物は遺伝子レベルでの解析がシロイヌナズナに比して難しいため、まだ原因遺伝子の解明につながった例はないが、シロイヌナズナの変異体との比較から、いくつか興味深い知見が得られている。例えばシロイヌナズナでは、各種環境化での矮小化の際、細胞体積の減少が顕著に認められる。また葉が



図2 自然界における葉の矮小化の例

日本に広く分布するツルアリドシの中には、屋久島で知られるヒメツルアリドシ(左)のように、ごく小型の葉を付ける系統が知られている。その葉を解剖してみると、個々の細胞のサイズやその配置には、違いが認められない(右下)。つまり、こうしたサイズの変異の場合、葉を構成する細胞の数のみが変化していると考えられる。

小さい変異体を単離すると、細胞が小型化しているケースが非常に多い(文献4)。しかし自然界での矮小化、あるいは細葉化の事例を調べてみると、全て細胞の数の減少を示す(図2, 文献4)。この自然界での葉のサイズ制御に関し、現在、アジア各地域のフィールド調査を軸として、他大学の研究者と共同で、各研究ジャンルから総合的に解析を行なっている。

#### 参考文献

1. Tsukaya, H. (2002) Leaf Development, The Arabidopsis Book, eds. C.R. Somerville and E.M. Meyerowitz, doi/10.1199/tab.0072, <http://www.aspb.org/downloads/arabidopsis/tsukaya.pdf>
2. 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.
3. Ha, C.-H., Kim, G.-T., Kim, B.-C., Jun, J.-H., Soh, M.-S., Ueno, Y., Machida, Y., Tsukaya, H. and Nam, H.-G. (2003) The *BLADE-ON-PETIOLE* gene controls leaf pattern formation through regulation of meristematic activity. *Development* **130**, 161-172.
4. Tsukaya, H. (2002) Interpretation of mutants in leaf morphology: genetic evidence for a compensatory system in leaf morphogenesis that provides a new link between Cell and Organismal theory. *Int. Rev. Cytol.* **217**, 1-39.
5. Tsukaya, H. (2003) Organ shape and size: a lesson from studies of leaf morphogenesis. *Curr. Opin. Plant Biol.* **6**, 57-62.



中村 春木  
教授  
(大阪大学たんぱく質研究所)

構造生物学の進展により、蛋白質・核酸・糖等の生体高分子の大量の立体構造が、蛋白質立体構造データベース（Protein Data Bank: PDB）に整理され蓄積されつつある。本研究部門では、これら蛋白質立体構造に対する博物学を行って、帰納的に立体構造の構築原理やルールを抽出したり、活性部位の推定を行う。一方、経験的な解析に加え、シミュレーション計算によって、あるアミノ酸配列をもつペプチド鎖が溶媒中でとりうる構造を探索し、アンサンブルを得ることによって、自由エネルギー的に安定なあるいは準安定な立体構造の分布と、その間の障壁の解析によるダイナミクスを解析する。これらの解析によって、人工蛋白質の設計や医薬品の設計等の創薬開発への活用をめざしている。





小川 和男  
助教授

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に放射性同位元素で標識された非密封の化合物(アイソトープ)を使用するための施設である。

センター運営は、センター長(併任)、助教授(専任)1名、技官2名、非常勤職員3名で行われている。なお、生理研RI室は、平成15年7月末に閉鎖する予定である。

承認核種は次のようになっている。

### A 地区実験施設

共通棟RI室： $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{28}\text{Mg}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{42}\text{K}$ ,  $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{125}\text{I}$

形質統御棟RI室： $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{125}\text{I}$

生理研RI室： $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{125}\text{I}$

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

平成14年度の放射線業務従事者数はA地区実験施設140名、E地区実験施設26名、延べ施設利用者数はA地区実験施設5710名、E地区実験施設1271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(チリ)は繊毛の運動モーターとして発見されたが、抗体を用いた研究から細胞質にも存在することが明らかになっている。例えば細胞では微小管は中心体より細胞周辺へと伸びている。ダイニンは細胞質にあっては周辺部から中心部へと微小管をレールとして物質を運ぶ。同じように精子では頭部より鞭毛が伸びている。ダイニンは物質(この場合自分が結合している周辺微小管)を隣の周辺微小管をレールにして頭部へと運ぶ。ただ精子の場合この動きは無制限でなく構造的な制約を受けている。この時に屈曲が形成されると考えられている。

ウニ精子ダイニンは分子量が150万に及ぶ巨大で複雑なタンパク質である。分子量50万の2つの重鎖、8万から12万の3つの中間鎖、3万以下の6つの軽鎖よりできている。図1はダイニンの研究に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られている。こうした研究を通して鞭毛運動における屈曲波形成と伝搬の仕組みを分子レベルで明らかにしようとしている。

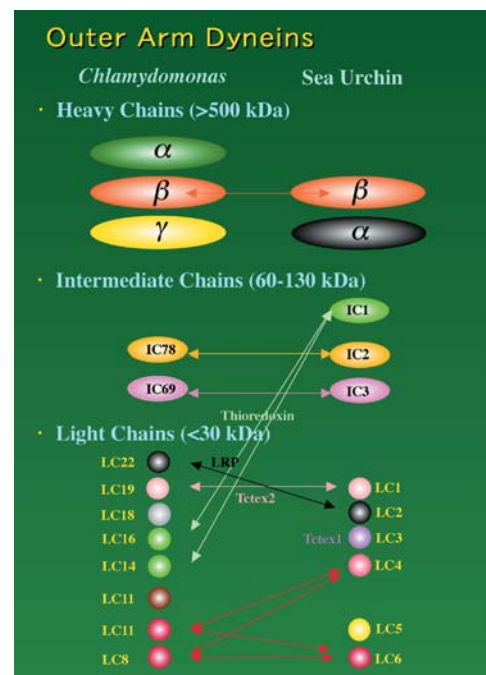


図1 外腕の構成タンパク質

### 参考文献

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

服部 宏之  
課長

技術課は所長に直属した技術者の組織で、専門技術を通して、研究所における研究活動を支援している。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。平成3年より定員削減で、漸次メンバーが減っているが、平成9年から、COEで研究支援推進員を採用し、特に研究施設系で、技官と共に研究支援に重要な役割を担っている。

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計算機、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、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、課長から教授会議、各種委員会等の報告を受け、課の運営を議論し、日常業務の連絡や技術的な情報交換を行っている。

2. **課内セミナー**：毎週、ミーティング終了後、各自の携わっ

ている日常業務に関する技術について、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、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相互に技術情報の交換、各種機器の操作法や、実験技術の実習等を行う。また、業務を遂行する上で必要な安全教育も行う。平成13年度から技術ワークショップを立ち上げ、外部講師等を招き、集中的な研修を企画している。

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毎年「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年度から、隣接の生理学研究所と合同開催することとなり、平成14年度は、平成15年2月20日～21日に、当研究所主催の「第14回生物学技術研究会」と、生理学研究所主催の「第25回生理学技術研究会」を合同開催した。両研究会の合同開催は、生物系技術分野における共通技術で、一層幅広く交流できることで好評である。今年度は、全国29機関41部局から122名の参加があり、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14号」と「生理学技術研究会報告第25号」の合併号として出版される予定である。



第14回 生物学技術研究会（第25回生理学技術研究会と同時開催）



研究施設技術班



古川 和彦  
班長

【培養育成技術係】



東 正一  
係長



難波千瑠子  
主任



飯沼 秀子  
技官



西出 浩世  
技官

【アイソトープ実験技術係】



松田 淑美  
係長



澤田 薫  
主任

【分析技術係】



森 友子  
係長



牧野由美子  
技官



高見 重美  
技官



中村 貴宣  
技官

【形質統御技術第一係】



田中 幸子  
係長



林 晃司  
主任



諸岡 直樹  
技官

【形質統御技術第二係】



大澤 園子  
係長



住川 直美  
技官

研究系技術班



小林 弘子  
班長

【細胞生物学研究系技術係】



近藤 真紀  
係長



壁谷 幸子  
主任

【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】



山口 勝司  
技官



竹内 靖  
技官

【生命環境技術係】



三輪 朋樹  
係長



水谷 健  
技官



内海 秀子  
技官



野田 千代  
技官



基礎生物学研究所は、総合研究大学院大学の基盤機関のひとつとして生命科学研究所・分子生物機構論専攻の博士課程大学院教育を行っています。恵まれた研究環境で、将来の生物学におけるリーダーを輩出すべく、高度な大学院教育を行っています。



## 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

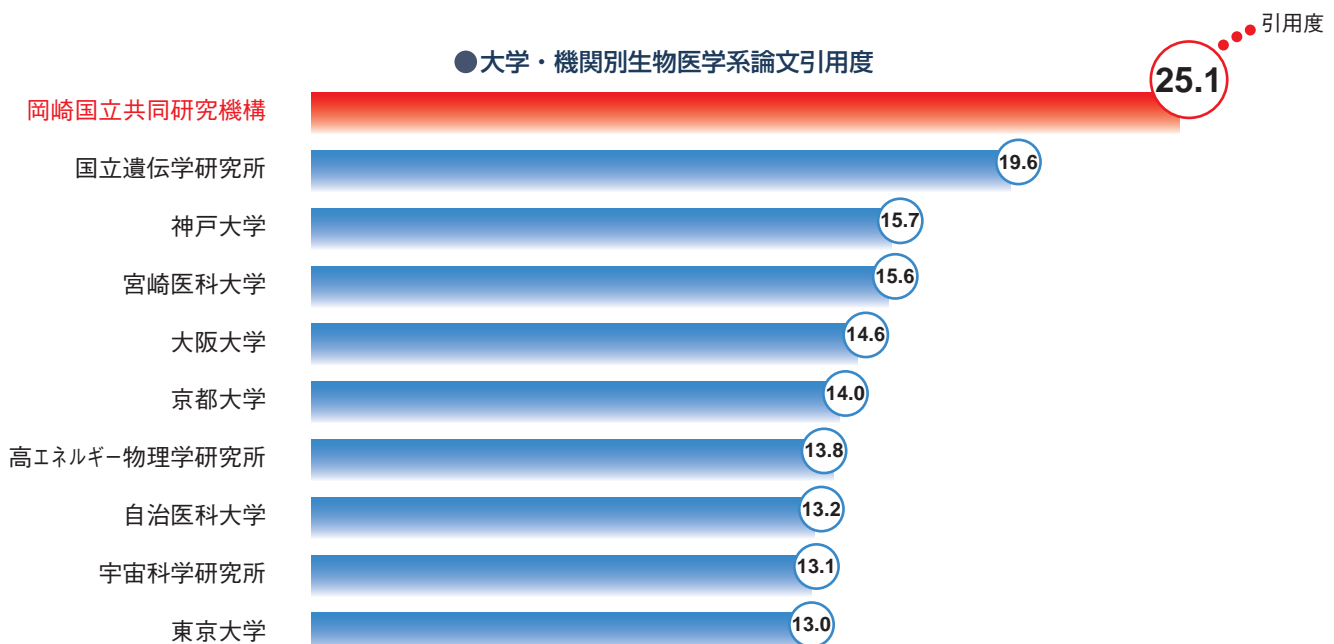
### 総合研究大学院大学とは

総合研究大学院大学は、基礎学術分野の総合的発展を目指した大学院教育を行うために、学部を持たない大学として1988年に設置されました。神奈川県葉山に本部をもち、18の基盤機関である国立学術研究機関に学生を分散配置し大学院教育を行っています。生命科学研究所は同じ岡崎にある生理学研究所の生理科学専攻と、静岡県三島市の国立遺伝学研究所の遺伝学専攻との3専攻により構成されています。分子生物機構論専攻は、分子生物学を基盤として動植物にかかわる基本的、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課程です。

### 基礎生物学研究所の素晴らしい研究環境

基礎生物学研究所（基生研）は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して、1977年に創設されました。生命現象の基礎的な問題の解明を目指し、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・制御等について先端的研究を行っています。基礎生物学研究所は、我が国の生物学研究の中核の一つとして、最先端の施設や設備が整備されているばかりでなく、教授陣は、優れた創造的な研究を発信し続けており、論文の被引用回数は、我が国だけでなく世界でもトップクラスに位置しています。また科学研究費の獲得率でも常にトップクラスです。基礎生物学研究所で学位を取得するためには、総合研究大学院大学（総研大）に入学する必要があります。

●大学・機関別生物医学系論文引用度

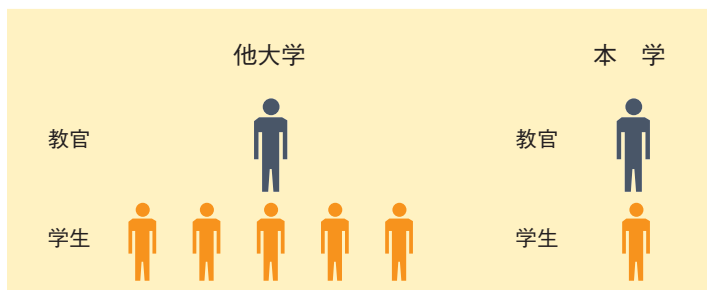


根岸正光, 西澤正己, 孫 媛, 山下泰弘「わが国の大学における論文生産とその引用状況—国公私立大学の実績」(「情報管理」2000年10月号 Vol.43)より抜粋

## 分子生物機構論での大学院生活

### 少数精鋭の大学院教育

多くの大学では、大学院生数に対して教官数が少ない（国立大学では学生一人あたり約0.16人）のに対して、総研大は教官数が圧倒的に多い（約2.6人）ため、個別指導が希薄になるという問題点がなく、学生生活実態調査でも9割以上の学生の満足度を得ています。現在分子生物機構論でも、大学院生36名に対して教官数が36名で、まさに「マンツーマン」の教育を行っています。



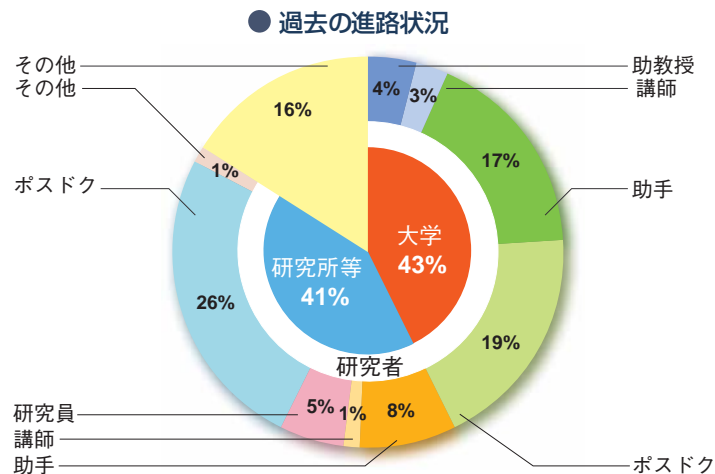
### 質の高いセミナー

基礎生物学研究所では各研究部門での研究セミナーはもちろんのこと、所外から著名な講師を招き、年10数回の基生研セミナーを行っています。その他、部門公開セミナー、所長招へいセミナーなど、誰もが参加できるセミナーが豊富で研究者としての視野をひろげる良い機会となっています。



### 高い研究者養成率

分子生物機構論では高度な研究者の養成を行っています。過去5年間で約8割の学位取得者が助手、ポスドク等研究者として従事しています。



## 先導科学研究科・生命体科学専攻

総合研究大学院大学の葉山キャンパス（神奈川県三浦郡葉山町（湘南国際村））には、先導科学研究科（<http://sendou.soken.ac.jp>）の2専攻（生命体科学専攻と光科学専攻）が設けられており、基礎生物学研究所の一部教官は併任としてそれら2専攻の教育研究活動に寄与しています。

## 大学院に入学するには

基礎生物学研究所の研究に興味を持ち、総研大への入学を希望する方は、総研大ホームページ、<http://www.soken.ac.jp/index.html> および基礎生物学研究所ホームページ <http://www.nibb.ac.jp/souken/life/> をご覧ください。また、受験にあたっては進学希望研究室の担当教官と事前に連絡をとることが必要です。

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15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
川 俣 朋子	神戸大学・自然科学研究科・生命科学専攻	酵母のオートファジーの膜動態に関する分子遺伝学的解析
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運動欠損遺伝子 <i>chup1</i> 機能の解析
末 次 憲之	東京都立大学・理学研究科・生物科学専攻	シロイヌナズナの葉緑体光定位運動制御遺伝子の解析
上 中 秀 敏	東京都立大学・理学研究科・生物科学専攻	ヒメツリガネゴケにおける青色光誘導分枝形成の生理学的解析
河 合 博 子	東京都立大学・理学研究科・生物科学専攻	ホウライシダにおける赤色光誘導葉緑体光定位運動の機構解析
須 藤 慶 太	東京都立大学・理学研究科・生物科学専攻	イネプロテイナーゼ遺伝子のジベレリンによる発現制御機構の解析
池 上 奈通子	東京大学・農学生命科学研究科 応用生命化学専攻	花成誘導におけるアサガオ中の無機元素濃度と遺伝子発現の相関解析
望 月 慈 子	九州大学・生物資源環境科学府 生物資源開発管理学専攻	植食性昆虫の食べ跡の形から見る潜葉虫-天敵間の拮抗進化の数理的研究
氏 家 義 史	山形大学・理工学研究科 地球共生圏科学専攻	遺伝子増幅の分子機構解析
加 藤 英 男	山口大学・連合獣医学研究科 基礎獣医学専攻	内分泌かく乱化学物質の生体に及ぼす影響
林 誠	筑波大学・生命環境科学研究科 構造生物科学専攻	ショウジョウバエ極細胞の詳細な発生運命解析
山 口 良 文	東京大学・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
内 田 大 介	横浜市立大学・総合理学研究科 自然システム科	ゼブラフィッシュの性分化機構の解析



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。

**第48回 基礎生物学研究所コンファレンス**  
Molecular Mechanisms of Sex Differentiation  
「性分化の分子メカニズム」

開催日 2002年10月18日～20日  
提案代表者 基礎生物学研究所 諸橋憲一郎



近年、生殖腺の分化、および性分化過程における多くの遺伝子の関与が明らかになってきています。これらの遺伝子は、生殖腺に異常な疾患の原因遺伝子として同定されたもの

や、遺伝子破壊マウスを作成することで、その重要性が明らかになったものがあります。これらの結果は、生殖腺の分化、および性分化に不可欠な遺伝子を同定するものでしたが、個々の遺伝子産物がいかなる機能を遂行することで、生殖腺の分化、及び性分化過程に寄与するのかが不明のままです。これらの遺伝子の多くは転写調節因子や細胞増殖因子をコードすることから、その機能は推測されるものの、胎生生殖腺におけるこれらの遺伝子の機能を明らかにすることが、生殖腺の分化、及び性分化の諸過程を分子レベルで理解する上では不可欠であります。一方、多くの遺伝子の関与が明らかにされてきたにもかかわらず、これら遺伝子同士の関係も残された問題である。本国際シンポジウムには、これらの最先端の問題を取り上げている研究者が出席し、研究発表と活発な討議が行なわれました。性決定過程に関与する多くの因子の遺伝学的関係は遺伝子破壊マウスの解析から明らかになりつつありますが、これらの解析は今後も続けられることで、性決定を支える分子メカニズムの全貌が明らかにされると期待されます。

**招待講演者**

**Kenn Albrecht**  
The Jackson Laboratory, USA

**Giovanna Camerino**  
Universitai di Pavia, Italy

**Colin Clyne**  
Monash Medical Centre, Australia

**Larry Jameson**  
Northwestern University Medical School, USA

**Kenneth Korach**  
NIH-NIEHS, USA

**Ken-ichirou Morohashi**  
National Institute for Basic Biology, Japan

**Norio Nakatsuji**  
Kyoto University, Japan

**Eric Vilain**  
UCLA School of Medicine, USA

**Richard Behringer**  
University of Texas, USA

**Blanche Capel**  
Duke University Medical Center, USA

**Kenji Fujieda**  
Asahikawa Medical College, Japan

**Shigeaki Katoh**  
The University of Tokyo, Japan

**Robin Lovell-Badge**  
National Institute for Medical Research, UK

**Yoshitaka Nagahama**  
National Institute for Basic Biology, Japan

**Keith Parker**  
UT Southwestern Med. School, USA

**Manfred Schartl**  
University of Wuerzburg, Germany

**Craig Smith**  
University of Melbourne, Australia

**Gen Yamada**  
Kumamoto University, JAPAN

**Colin Bishop**  
Baylor College of Medicine, USA

**Bon-chu Chung**  
Institute of Molecular Biology  
Academia Sinica, Taiwan

**Vincent Harley**  
Monash University Prince Henry's Institute,  
Australia

**Peter Koopman**  
The University of Queensland, Australia

**Anne McLaren**  
CRC Institute, UK

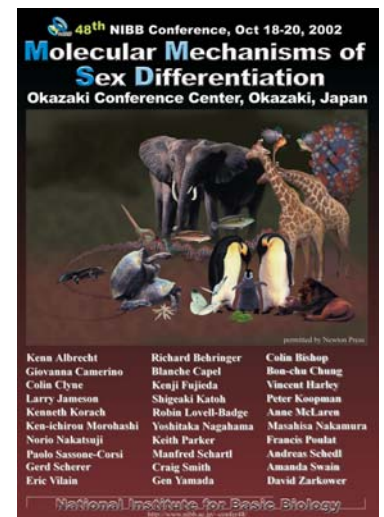
**Masahisa Nakamura**  
Waseda University, Japan

**Francis Poulat**  
Institut de Genetique Humaine, France

**Andreas Schedl**  
University of Newcastle upon Tyne, UK

**Amanda Swain**  
Institute of Cancer Research, UK

**David Zarkower**  
University of Minnesota, USA



「第48回基礎生物学研究所コンファレンス」ポスター

## グループ共同研究

研究課題	提案代表者名
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	田中 寛 (東京大学分子細胞生物学研究所)
アサガオの花弁発現制御機構の解明	斎藤 規夫 (明治学院大学法学部)
ジャシクモ藻類における MADS 遺伝子の解析	伊藤 元己 (東京大学大学院総合文化研究科)
被子植物の初期における花器官進化を引き起こした遺伝子進化の解明	青木 誠志郎 (東京大学大学院総合文化研究科)
胃潰瘍発症における PTP $\zeta$ / RPTP $\beta$ の役割	野田 昌晴 (基礎生物学研究所)
シジミチョウ科群 (アゲハチョウ上科) の系統発生的研究	三枝 豊平 (九州大学)

## 個別共同研究

研究課題	提案代表者名
花弁色素細胞の液胞成分と発色に関する研究	吉田 久美 (名古屋大学大学院人間情報学研究所)
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	岩崎 郁子 (秋田県立大学生物資源科学部附属生物工学研究所)
酵母のオートファジーに必須な遺伝子の網羅的探索	大隅 萬里子 (帝京科学大学理工学部)
酵母ミクロペキソファジー分子の生化学的解析	阪井 康能 (京都大学大学院農学研究科)
小型魚類における cGMP 情報伝達系の役割	鈴木 範男 (北海道大学大学院理学研究科)
サイクリン BmRNA 結合蛋白質のアフィニティー精製と分子同定	山下 正兼 (北海道大学大学院理学研究科)
魚類生殖腺刺激ホルモン受容体に関する分子生物学的研究	平井 俊朗 (帝京科学大学理工学部)
ヒト生殖腺刺激物質 (GSS) の精製および同定	三田 雅敏 (帝京短期大学)
サイクリン分解の分子メカニズムの解析	徳元 俊伸 (静岡大学理学部)
魚類の性転換の生理学的・分子生物学的研究	中村 将 (琉球大学熱帯生物圏研究センター)
生殖腺の性分化機構	吉岡 秀文 (兵庫教育大学学校教育学部)
アフリカツメガエル高密度 DNA マイクロアレイ法を用いたダイオキシン発生毒性機構の検討	寺岡 宏樹 (酪農学園大学獣医学部)
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	酒巻 和弘 (京都大学ウイルス研究所)
発生および再生を制御する遺伝子の発現と機能の網羅的解析	餅井 真 (姫路工業大学理学部)
dNAT1 の機能解明	山中 伸弥 (奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター)
新規ナトリウムチャンネル $\alpha$ サブユニット遺伝子 Nat/Scn1a のノックアウトマウスの作製および解析	後藤 順 (東京大学大学院医学系研究科)
金魚の視神経再生に関する分子の探索	加藤 聖 (金沢大学大学院医学系研究科)
小脳皮質形成における PTP $\zeta$ の役割の解明	田中 正彦 (藤田保健衛生大学総合医科学研究科)
トランスジェニックマウスによる聴覚脳幹の解析	工藤 基 (滋賀医科大学)
植物由来脂質不飽和化酵素遺伝子を導入した形質転換動物の脂質解析	大西 正男 (帯広畜産大学畜産学部)
ストレス下におけるラン藻遺伝子の発現制御	宮入 祥夫 (産業技術総合研究所)
微細藻類におけるアブシジン酸のストレス応答反応誘導機構に関する研究	平田 収正 (大阪大学大学院薬学研究科)
酸化ストレスによる修復システムの阻害機構	西山 佳孝 (愛媛大学理学部)
大脳皮質の層特異的な遺伝子発現の研究	山本 巨彦 (大阪大学大学院基礎工学研究科)
葉に濃緑色のセクターを生ずるアサガオ株における葉緑体形成の易変異性変異に関する研究	佐藤 浩之 (東邦大学理学部)
Ipomoea 属植物のアントシアン合成系遺伝子の解析	野口 博司 (静岡県立大学薬学部)
プリン受容体の分子形態学的解析: 特にサル生体内 P2X 受容体サブタイプの発現	端川 勉 (理化学研究所脳科学総合研究センター)
嗅覚情報の受容と変換	坂野 仁 (東京大学大学院理学系研究科)
開口放出関連蛋白質 HPC-Vsyntaxin1A の機能領域の解析	赤川 公朗 (杏林大学医学部)
霊長類大脳皮質領野特異的遺伝子の同定と機能解析	榎 佳之 (理化学研究所ゲノム科学総合研究センター)
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	東江 昭夫 (東京大学大学院理学系研究科)
ヒメツリガネゴケ FLO/LFY 相同遺伝子の機能解析	加藤 雅啓 (東京大学大学院理学系研究科)
ヒメツリガネゴケ、シロイヌナズナをモデル植物とした、新規グループに属する MADS-box 遺伝子の機能解析	植田 邦彦 (金沢大学大学院自然科学研究科)
ハエトリソウ (Dionaea muscipula) の捕虫器形成に関する遺伝子の単離解析	星 良和 (国立有明工業高等専門学校)
褐藻遊走細胞の鞭毛局在性タンパク質の同定と機能解析	村上 明男 (神戸大学内海域機能教育研究センター)

マイクロアレイ解析およびリアルタイム RT-PCR を用いた内分泌攪乱物質曝露に 応答する遺伝子発現変化に関する研究	森 千里 (千葉大学大学院医学研究院)
マウス生殖器官における ER および転写共役因子発現の経時的変化	佐藤 友美 (横浜市立大学大学院総合理学研究科)
ダイオキシン受容体 (AhR) 核移行のリアルタイム解析とその利用	片岡 正和 (信州大学工学部)
アンドロゲン/抗アンドロゲン作用を発現する内分泌かく乱物質の学習および行動に及 ぼす影響に関する研究	田村 廣人 (名城大学農学部)
マウス乳癌進展機構におけるメタロチオネインの役割に関する研究	太田 康彦 (鳥取大学農学部)
軸糸を構築する分子の網羅的・統合的解析	稲葉 一男 (東北大学大学院理学研究科附属臨海実験所)
テトラヒメナダイニンの同定	豊島 陽子 (東京大学大学院総合文化研究科)
陽葉と陰葉の分化に関わるシグナル伝達物質の解析	寺島 一郎 (大阪大学大学院理学研究科)
UV-B 光受容体の同定	植野 洋志 (奈良女子大学生生活環境学部)
窒素源飢餓条件下の酵母のロイシン生合成系の解析	大島 泰郎 (東京薬科大学生命科学部)
水晶体再生の分子生物学的解析	近藤 壽人 (大阪大学細胞生体工学センター)
内分泌攪乱化学物質誘導遺伝子の発現を指標としたスクリーニング手法の開発	有蘭 幸司 (熊本県立大学環境共生学部)
酵母のオートファジーにおける膜動態の形態学的解析	大隅 正子 (日本女子大学理学部)
性転換関連遺伝子の網羅的解析	高瀬 稔 (広島大学大学院理学研究科)
高等植物の細胞内膜系の分化機構	西村いくこ (京都大学大学院理学研究科)
ホヤ胚脊索形成の分子発生生物学的解析	佐藤 矩行 (京都大学大学院理学研究科)
Na <sup>+</sup> イオン感受性 Na <sup>+</sup> チャンネル Na <sub>x</sub> の脳内塩分濃度検出機構	稲永 清敏 (九州歯科大学)
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	柿沼 喜己 (室蘭工業大学工学部)
各種ドーパミン受容体欠損マウスの作成と生理機能解析	石浦 章一 (東京大学大学院総合文化研究科)
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	渡辺 雄一郎 (東京大学大学院総合文化研究科)
シロイヌナズナの倍数体化における遺伝子発現制御に関する研究	三島美佐子 (九州大学総合研究博物館)
リン脂質の細胞内輸送・リモデリングとオルガネラ膜形成機構の解明	太田 明德 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
Apg 蛋白質の結晶構造解析	稲垣 冬彦 (北海道大学大学院薬学研究科)
生殖腺における Ah Receptor の機能解析	十川 和博 (東北大学大学院生命科学研究科)
窒素栄養条件の変動に応答したラン藻の遺伝子発現調節の網羅的解析	小俣 達男 (名古屋大学大学院生命農学研究科)
脊椎動物の眼の初期発生機構の解析	古川 貴久 ((財)大阪バイオサイエンス研究所)

## 研究会

研究会名	提案代表者名
植物および微生物における紫外線/青色光の受容とその応答 青色光生物効果 VI	蓮沼 仰嗣 (横浜市立大学木原生物学研究所)
動物行動プログラムの遺伝・生物学的基盤	八木 健 (大阪大学細胞生体工学センター)
トキシコゲノミクス国際フォーラム2002	井口 泰泉 (基礎生物学研究所)

## 所長招聘研究会

研究会名	提案代表者名
岡崎の8年間-チョウとセミ	平本 幸男 (東京工業大学)

## 大型スペクトログラフ共同利用実験

研究課題	提案代表者名
渦鞭毛藻類の光発芽の光受容機構の研究	堀口 健雄 (北海道大学大学院理学研究科)



植物のDNA 損傷光修復酵素の紫外線による誘導の波長依存性の解析	竹内 裕一 (北海道東海大学)
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	池畑 広伸 (東北大学大学院医学系研究科)
シアノバクテリアの走光性の分子機構の解明	池内 昌彦 (東京大学大学院総合文化研究科)
ラン藻の光運動反応に及ぼす遠赤色光, 紫外光の影響	広瀬 正紀 (和歌山大学教育学部)
太陽光紫外線単独あるいは化学物質共存下でのDNA 障害と突然変異の誘発	根岸 友恵 (岡山大学薬学部)
サケの分光感受特性の行動学的測定に関する研究	長谷川 英一 (独立行政法人 さけ・ます資源管理センター)
脊椎動物生物時計の光入力系に関する研究	飯郷 雅之 (聖マリアンナ医科大学)
キュウリの成長に及ぼすUV-B の影響	近藤 矩朗 (東京大学大学院理学系研究科)
好熱性ラン藻 <i>The rmo Synechococcus elongatus</i> の走光性に関する研究	真鍋 勝司 (横浜市立大学総合理学研究科)
癌細胞内の光増感反応機構の解明	三好 憲雄 (福井医科大学)
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	古澤 佳也 (放射線医学総合研究所)
二酸化チタン系複合多層薄膜の光触媒機構に関する研究	黒田 真一 (群馬大学工学部)
太陽紫外放射観測ネットワーク用各種UV 放射計の分光応答度の評価	佐々木政子 (東海大学総合科学技術研究所)
ポリマーフィルムの光劣化に対する紫外線照射波長の影響	大石不二夫 (神奈川大学理学部)
Research on Wavelength Sensitivity and UV-B Damage to Elastomer and Biopolymer Materials.	Andrady, Anthony L (Research Triangle Institute)
Action spectra for the synthesis of mycosporine-like amino acids	Gudrun Kräbs (Alfred-Wegener-Institut for Polar and Marine Science)
ショウジョウバエを用いた光波長識別機能の解析	伊藤 啓 (基礎生物学研究所)

## 形質統御実験施設共同利用実験

研究課題	提案代表者名
イネの易変性葉緑素変異体における転移性因子の探索	前川 雅彦 (岡山大学資源生物科学研究所)
新規転移因子による二次代謝系遺伝子の発現制御機構の解明	小関 良宏 (東京農工大学工学部)
PN1type 電位依存性ナトリウムチャンネルのサル・ラットのグリア最奥における発現の検索	一戸 紀孝 (理化学研究所脳科学総合研究セ)
DNA マイクロアレイを用いた遺伝子増幅検出法の検討	森 浩禎 (奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター)

## 環境耐性植物共同利用実験

研究課題	研究者名
Action spectra for the synthesis of mycosporine-like amino acids in the marine red alga <i>Chondrus crispus</i> .	Krabs, Gudrun (ドイツ)
Research on Stress Tolerance of Plants.	Madanahally, Kiran (インド)
DNA-Microarray analyses of cyanobacterial gene transcription in response to different light conditions.	Hubschmann, Thomas Divahar (ドイツ)
Characterization of genes expressing in chlorotic leaves of a rice virescent mutant.	Chareerat, Mongkolsirawatana (タイ)
Response regulators involved in cold-signal transduction.	Jogadhenn, Syamasundar Prakash (インド)
Overexpression of a tomato phosphoethanolamine N-methyltransferase(PEAMT) in <i>codA</i> transgenic plants to increase glycinebetaine accumulation.	Chen, Tony (アメリカ)
Elucidation of the <i>in vivo</i> Functions of Possible Photoreceptors in Cyanobacterium <i>Synechocystis</i> sp.PCC 6803 using Cyano Chip Experiments.	Kwon, Ohoak (韓国)
Microarray analysis of gene expression in mutants of response regulators.	Shoumskaya, Maria (ロシア)
Plant stress	Allahverdiyeva, Yagut Mustafa (ハンガリー)
Cold-induced desaturation of fatty acids in mutants of cold sensors.	Paithoonrangarid, Kalyanee (タイ)
Microarray analysis of gene expression in water channel mutant of <i>Synechocystis</i> .	Lyukevich, Alexander A. (ロシア)
Signal transduction in cyanobacteria	Panichkin, Vladimir Borisovich (ロシア)
Leaf Polarities governed By leaf-specific Genes	Kim, Gyung-Tae (韓国)
Molecular and physiological studies of enviromental stress on microalgae	Ntefidou, Maria (ドイツ)

## ■ 基生研セミナー

- |                              |                                |
|------------------------------|--------------------------------|
| 1 山田 源 (熊本大学・動物資源開発センター)     | 2 稲垣 冬彦 (北海道大学・大学院薬学研究科)       |
| 3 岡田 典弘 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科) | 4 田辺 信介 (愛媛大学・農学部沿岸環境科学研究センター) |
| 5 菊池 章 (広島大学・大学院医歯薬学総合研究科)   | 6 島崎研一郎 (九州大学・大学院理学研究院)        |
| 7 木村 實 (京都府立医科大学・医学部)        | 8 長谷あきら (京都大学・大学院理学研究科)        |
| 9 佐野 芳雄 (北海道大学・大学院農学研究科)     | 10 柴田 大輔 (財団法人かずさDNA研究所理事)     |
| 11 武田 俊一 (京都大学・大学院医学研究科)     | 12 曾良 一郎 (東北大学・大学院医学系研究科)      |
| 13 根岸 学 (京都大学・大学院生命科学研究科)    |                                |

## ■ 所長招へい

- |   |  |
|---|--|
| 1 大森 正之 (東京大学・大学院総合文化研究科)                     | 2 二階堂 修 (金沢大学・薬学部)                         |
| 3 Scott F.Gilbert (Swarthmore College)        | 4 大島 泰郎 (東京薬科大学・生命科学部)                     |
| 5 吉岡 享 (早稲田大学・人間科学部)                          | 6 望月 敦史 (九州大学・大学院理学研究院)                    |
| 7 森脇 和郎 (理化学研究所・バイオリソースセンター)                  | 8 林 茂生 (理化学研究所・発生再生科学総合研究センター)             |
| 9 佐藤 公行 (岡山大学)                                | 10 小川 智子 (岩手看護短期大学)                        |
| 11 巖佐 庸 (九州大学・大学院理学研究院)                       | 12 矢原 徹一 (九州大学・大学院理学研究院)                   |
| 13 河野 重行 (東京大学・大学院新領域創成科学研究科)                 | 14 八杉 貞雄 (東京都立大学・大学院理学研究科)                 |
| 15 松浦 悦子 (お茶の水女子大学・理学部)                       | 16 米田 悦啓 (大阪大学・大学院生命機能研究科)                 |
| 17 大岡 玲                                       | 18 夏目 徹 (独立行政法人・産業技術総合研究所)                 |
| 19 古谷(清木) 誠 (科学技術振興事業団 近藤誘導分化プロジェクト分化変異体グループ) | 20 永田 和宏 (京都大学・再生医科学研究所)                   |
| 21 星 元紀 (慶應義塾大学・理工学部)                         | 22 石和 貞男 (お茶の水女子大学・理学部)                    |
| 23 河田 光博 (京都府立医科大学)                           | 24 高津 聖志 (東京大学・医科学研究所)                     |
| 25 橋本敬太郎 (山梨大学・医学部)                           | 26 島崎研一郎 (九州大学・大学院理学研究院)                   |
| 27 長谷あきら (京都大学・大学院理学研究科)                      | 28 徳富 哲 (大阪府立大学・先端科学研究所)                   |
| 29 飯野 盛利 (大阪市立大学・大学院理学研究科)                    | 30 池尾 一穂 (国立遺伝学研究所)                        |
| 31 井村 有希 (衣笠病院・健康管理センター)                      | 32 宇佐美真一 (信州大学・医学部)                        |
| 33 岡本 宗裕 (鳥取大学・農学部)                           | 34 近藤喜代太郎 (放送大学)                           |
| 35 新川 勉 (放送大学)                                | 36 関口 正幸 (国立精神神経センター)                      |
| 37 蘇 智慧 (JT生命誌研究館)                            | 38 中峰 空 (神戸大学・大学院自然科学研究科)                  |
| 39 野村 昌史 (千葉大学・園芸学部)                          | 40 榎永 一宏 (滋賀県立琵琶湖博物館)                      |
| 41 村路 雅彦 (独立行政法人・農業生物資源研究所)                   | 42 Bocak, Ladislav (大阪府立大学・先端科学研究所)        |
| 43 矢田 脩 (九州大学・大学院比較社会文化研究院)                   | 44 斉藤 秀生 (財団法人・自然環境研究センター)                 |
| 45 加藤 義臣 (国際基督教大学)                            | 46 大澤 省三 (名古屋大学)                           |
| 47 三枝 豊平 (九州大学)                               | 47 中澤 透 (放送大学)                             |
| 49 藤岡 知夫 (東海大学・理学部)                           | 50 渡邊 一雄 (広島大学・総合科学部)                      |
| 51 八木 孝司 (大阪府立大学・先端科学研究所)                     | 52 大屋敷亮輔 (千葉大学・大学院自然科学研究科)                 |
| 53 荒谷 邦雄 (九州大学・大学院比較社会文化研究院)                  | 54 尾本 恵市 (桃山学院大学・文学部)                      |
| 55 伊藤 建夫 (信州大学・理学部)                           | 56 鳴海 一成 (日本原子力研究所)                        |
| 57 仁木 宏典 (国立遺伝学研究所)                           | 58 宇佐見 健 (京都大学・大学院理学研究科)                   |
| 59 浅野 雅秀 (金沢大学・医学部)                           | 60 寺島 一郎 (大阪大学・大学院理学研究科)                   |
| 61 大政 謙次 (東京大学・大学院農学生命科学研究科)                  | 62 臼田 秀明 (帝京大学・医学部)                        |
| 63 井上 和仁 (神奈川大学・理学部)                          | 64 足達 哲也 (大阪府立大学・先端科学研究所)                  |
| 65 堀本 勝久 (東京大学・医科学研究所)                        | 66 油谷 幸代 (九州大学・大学院生物資源環境科学府)               |
| 67 時田恵一郎 (大阪大学・サイバーメディアセンター)                  | 68 田辺 久美 (大阪大学・サイバーメディアセンター)               |
| 69 検崎 博生 (大阪大学・大学院理学研究科)                      | 70 勝木 厚成 (大阪大学・大学院理学研究科)                   |
| 71 林田 守広 (京都大学・大学院情報学研究科)                     | 72 中井 謙太 (東京大学・医科学研究所)                     |
| 73 蒔田由布子 (東京農工大学・大学院工学研究科)                    | 74 Natalia Polulyakh (お茶の水女子大学・大学院人間文化研究科) |

75 有田 正規 (独立行政法人 産業技術総合研究所)  
 77 中垣 俊之 (北海道大学・電子科学研究科)  
 79 山田 裕康 (理化学研究所・バイオ・ミメティックコントロール研究センター)  
 81 森岡 涼子 (奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科)  
 83 小林 亮 (北海道大学・電子科学研究科)  
 85 手老 篤史 (北海道大学・大学院理学研究科)  
 87 中村 春木 (大阪大学・蛋白質研究所)  
 89 古澤 力 (東京大学・大学院総合文化研究科)  
 91 黒澤 元 (九州大学・大学院理学研究科)  
 93 藤田 浩徳 (新 潟 大 学 )  
 95 齋藤 成也 (国立遺伝学研究所)  
 97 山田 博万 (筑波大学・生物学系)  
 99 牧田 裕道 (東 邦 大 学 ・ 理 学 部 )  
 101 田代 裕 (関西医科大学)  
 103 濱田 隆宏 (姫路工業大学・大学院理学研究科)  
 105 高野 良治 (九州大学・大学院理学研究科)  
 107 和栗 聡 (大阪大学・医学部)  
 109 吉村健太郎 (甲子園大学・大学院栄養学研究科)  
 111 木南 英紀 (順天堂大学・医学部)  
 113 江崎 淳二 (順天堂大学・医学部)  
 115 横田 貞記 (山梨大学・医学部)  
 117 市川 久詞 (大阪大学・大学院医学研究科)  
 119 川俣 朋子 (神戸大学・大学院自然科学研究科)  
 121 岡田 典弘 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科)  
 123 佐々木 剛 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科)  
 125 西原 秀典 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科)  
 127 宗正 円生 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科)  
 129 長谷川政美 (統計数理研究所)  
 131 米澤 隆弘 (東京大学・大学院理学系研究科)  
 133 山内 大輔 (姫路工業大学・大学院理学研究科)  
 135 鐘ヶ江 健 (東京都立大学・大学院理学研究科)  
 137 須藤 慶太 (東京都立大学・大学院理学研究科)  
 139 本山健太郎 (東京都立大学・大学院理学研究科)  
 141 青木誠志郎 (東京大学・大学院総合文化研究科)  
 143 松井 誠 (徳島大学・大学院人間自然環境研究科)  
 145 平本 幸男 (東京工業大学)  
 147 浅島 誠 (東京大学・大学院総合文化研究科)  
 149 村上富士夫 (大阪大学・基礎工学研究科)  
 151 神谷 律 (東京大学・大学院理学系研究科)  
 153 石島 純夫 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科)  
 155 佐野 清 (北海道大学・厚岸臨海実験所)  
 157 馬淵 一誠 (東京大学・大学院総合文化研究科)

76 中西由紀子 (インテック・ウェブ・アンド・ゲノム・インフォマティクス株式会社)  
 78 高松 敦子 (東京大学・生産技術研究所)  
 80 土居 智和 (奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科)  
 82 行縄 直人 (奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科)  
 84 上田 肇一 (北海道大学・工学研究科)  
 86 菅原真紀子 (北海道大学・大学院理学研究科)  
 88 金子 邦彦 (東京大学・大学院総合文化研究科)  
 90 前田 卓哉 (東京大学・大学院総合文化研究科)  
 92 昌子 浩登 (九州大学・大学院理学研究科)  
 94 岡田 節人 (京 都 大 学 )  
 96 澤村 京一 (筑波大学・生物学系)  
 98 齊藤 明子 (千葉県立中央博物館)  
 100 細谷 忠嗣 (京都大学・大学院理学研究科)  
 102 園部 誠司 (姫路工業大学・理学部)  
 104 林 要喜知 (旭川医科大学・医学部)  
 106 内山 安男 (大阪大学・医学部)  
 108 柴田 昌宏 (大阪大学・医学部)  
 110 小池 正人 (福島県立医科大学・医学部)  
 112 谷田 以誠 (順天堂大学・医学部)  
 114 上野 隆 (順天堂大学・医学部)  
 116 山本 章嗣 (関西医科大学・医学部)  
 118 金沢 匠 (新潟大学・大学院自然科学研究科)  
 120 今村 優子 (広島大学・大学院工学研究科)  
 122 二階堂雅人 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科)  
 124 渡辺麻衣子 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科)  
 126 Oliver Piskurek (東京工業大学・大学院生命理工学研究科)  
 128 牧野 瞳 (東京工業大学・大学院生命理工学研究科)  
 130 西本由利子 (総合研究大学院大学・先導科学研究科)  
 132 門田 明雄 (東京都立大学・大学院理学研究科)  
 134 笠原 賢洋 (東京農工大学・遺伝子実験施設)  
 136 河合 博子 (東京都立大学・大学院理学研究科)  
 138 上中 秀敏 (東京都立大学・大学院理学研究科)  
 140 家村俊一郎 (独立行政法人・産業技術総合研究所)  
 142 別所 康全 (京都大学・ウイルス研究所)  
 144 山中 敦子 (蒲安市情報ネットワークセンター・生命の海科学館)  
 146 鈴木 義昭 (基礎生物学研究所)  
 148 伊藤 繁 (名古屋大学・理学部)  
 150 押尾 茂 (帝京大学・医学部)  
 152 森沢 正昭 (東京大学・大学院理学系研究科)  
 154 奥野 誠 (東京大学・大学院総合文化研究科)  
 156 細谷 夏実 (大妻女子大学・社会情報学部)



## ■ 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

■ ライブラリーカードによる 24 時間利用。

■ 情報検索サービス (Web of Science, Inside web, DIALOG, NACSIS-IR, SciFinder Scholar 等)。



図書館建物

図書館内部



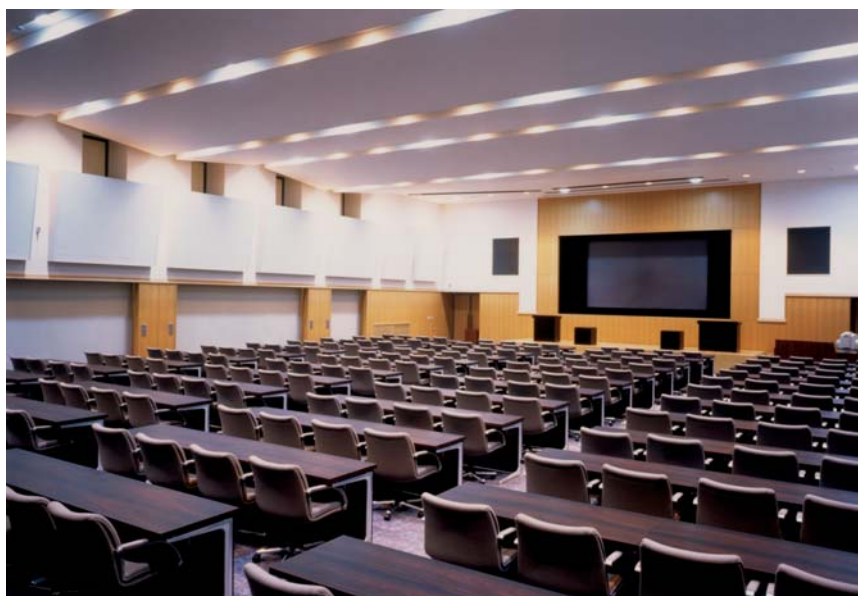
## ■ 岡崎コンファレンスセンター

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

■ 定員

(平成 15 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			2 (3)	2 (3)	7	11 (6)		11 (6)
発生生物学研究系			3 (1)	3 (1)	7	13 (2)		13 (2)
制御機構研究系			2 (2)	2 (2)	6	10 (4)		10 (4)
研 究 施 設			5	9	11	25		25
技 術 課							28	28
合 計		1	12 (6)	16 (6)	31	60 (12)	28	88 (12)

※ ( ) 内は客員で、外数である。

■ 予算

(平成 14 年度決算額)

区	分	計	人件費	物件費
基礎生物学研究所		千円 1,534,030	千円 645,126	千円 888,904

■ 配置図





管理局	局長 (法人化準備室員)	森	重	和	子
<b>総務部</b>	部長	久	保	鉄	男
庶務課	課長	古	川	聖	登
	課長補佐	松	永	和	雄
	専門職員	藤	田	浩	正
	庶務係長	桑	原	博	明
	文書広報係長	藤	田	浩	正
	企画法規係長 (法人化準備室員)	山	本	寛	幸
	情報整理係長	山	本	利	幸
	情報運用係長	古	田	克	敏
人事課	課長	内	田	芳	男
	専門職員 (法人化準備室員)	伊	藤	純	一
	任用係長	小	林	高	士
	給与係長	遠	藤	典	子
	職員係長	廣	川	光	之
研究協力課	課長	柳	野	友	栄
	研究協力専門員	杉	江		修
	専門職員	廣	岡	義	彦
	専門職員	神	谷	良	志
	総務係長	廣	岡	義	彦
	共同研究係長	行	田		豊
	研究協力係長	伊	藤	伸	二
国際交流課	課長	北	川		博
	専門職員	村	木	教	悦
	国際企画係長	杉	浦	鈴	代
	国際交流係長	村	木	教	悦
<b>経理部</b>	部長	原	口	正	明
主計課	課長	尾	越	和	博
	課長補佐 (法人化準備室員)	横	井	益	男
	総務係長	福	井		豊
	司計第一係長	田	之	上	裕
	司計第二係長	二	村	浩	臣
	管財係長 (法人化準備室員)	市	川	真	康
経理課	課長	窪	川	友	行
	契約専門員	一	柳		明
	経理係長	稻	垣	道	雄
	出納係長	浅	井		誠
	情報処理係長	古	橋	悟	志
	用度第一係長	市	岡	浩	之
	用度第二係長	古	川	一	広
建築課	課長	加	藤	政	義
	総務係長	藤	本	和	夫
	建築第一係長	茨	谷	省	一
	建築第二係長	地	中		剛
設備課	課長	藤	本	恵	夫
	電気係長	井	川	正	幸
	機械係長	浅	野	一	夫

平成 15 年度 4 月 1 日現在

## 基礎生物学研究所へのアクセス

### ●鉄道を利用した場合

#### 東京方面から

豊橋駅下車，名古屋鉄道（名鉄）に乗り換えて，東岡崎駅下車（豊橋－東岡崎間約20分），南（改札出て左側）へ徒歩で約7分。

#### 大阪方面から

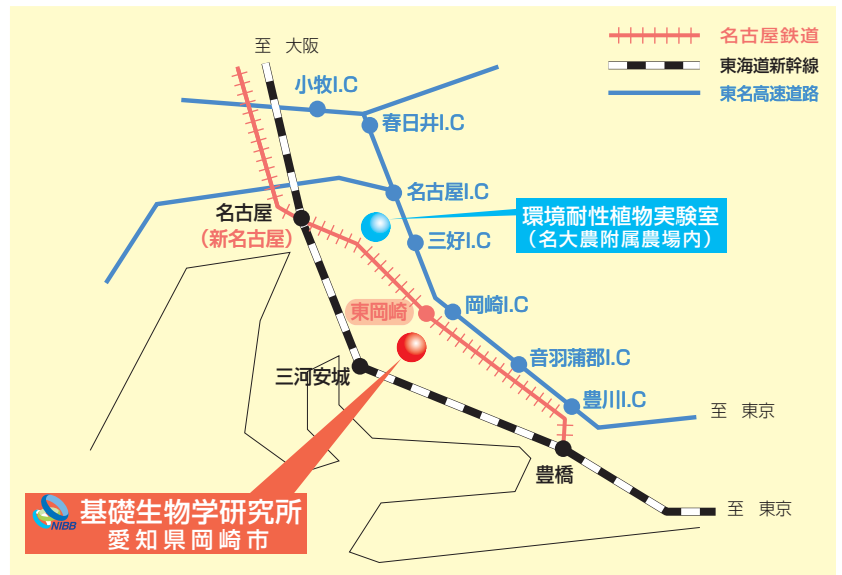
名古屋駅下車。名鉄（新名古屋駅）に乗り換え，東岡崎駅下車（新名古屋－東岡崎間約30分），南（改札出て左側）へ徒歩で約7分。

### ●自動車を利用した場合

東名高速道路の岡崎I.Cを下りて国道1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。

### ●名古屋空港から

名鉄バスJR岡崎駅行きを，所要約60分，東岡崎下車，南へ徒歩で約7分。



## 研究所周辺のご案内





平成15年6月 発行

岡崎国立共同研究機構  
基礎生物学研究所要覧 平成15年度  
<http://www.nibb.ac.jp/>

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38  
TEL 0564-55-7000 FAX 0564-53-7400

**R100** 本紙に古紙配合率100%  
再生紙を使用しています。