

Day 4 発生

講義内容：

9:00 ~ 10:30 **発生・分化における分子制御**

仲野徹教授（大阪大学）

10:40 ~ 12:10 **生命現象を力学的に考える**

—新しいパラメータの発見と新解釈—

小椋利彦教授（東北大学）

13:00 ~ 14:30 **再生と幹細胞の基礎**

阿形清和教授（京都大学）

14:40 ~ 16:10 **発生プロセスとパターンから見た**

脊椎動物の形態進化

倉谷滋グループディレクター（理化学研究所 神戸研究所）

学生委員： 菅野芳明 竹中亮介 永迫友規 早川格

コーディネーター： 栗原裕基先生

- Memo -

2月7日(木)

Day4 発生

発生・分化の分子メカニズム

仲野徹先生

9:00 ~ 10:30

～講義概要～

多細胞生物の発生・分化の分子機構、特に、自己複製能と分化能をあわせもった細胞である幹細胞を中心に研究を展開してきました。今回の講義では、10年以上にわたって携わってきた「ES細胞から血液細胞への分化誘導」と、最近のテーマである「初期発生におけるDNAメチル化制御」について、何を考えながら研究をおこなってきたか、を中心にお話したいと考えています。

I. ES細胞から血液細胞への分化誘導

ES細胞（胚性幹細胞）とは、初期胚から樹立された、すべての細胞へと分化できる能力を持った多能性の幹細胞です。基礎医学研究では遺伝子破壊実験に用いられ、また、臨床への応用としては、再生医学への利用が期待されています。しかし、ES細胞を直接に移植しても、テラトーマ（奇形腫）を形成してしまうので、疾患の治療にはなりません。そこで、試験管内において、望みの細胞へと分化誘導するというステップが必須になります。我々の研究グループでは、ES細胞から血液細胞への効率的な分化誘導法を確立し、血液細胞の発生・分化機構の解析をおこなってきました。どういう考えから、この実験法の開発に至ったか、また、この実験法を用いることにより何が明らかになったか、そして、分化誘導法の応用には何が利点で何が困難であるか、などについて紹介したいと考えています。

II. 初期発生におけるDNAメチル化制御

もう一つの研究テーマとして、生殖細胞の分化についての研究を進めています。今回の講義では、その中から、PGC7/Stellaというタンパクの機能解析のお話をします。PGC7/Stellaは、未分化な生殖細胞である始原生殖細胞、卵細胞、そして、初期胚、において発現する、機能がわからない遺伝子でした。しかし、試行錯誤の末、PGC7/Stellaは、初期発生において、DNAのメチル化の制御に重要な機能を有するタンパクである、ということが明らかになりました。このテーマでは、どういうふうにして実験を積み重ねてきたか、を中心に説明し、DNAメチル化制御の医学・生物学における意義についても、あわせて解説するつもりです。

いずれのテーマも、研究内容の紹介だけでなく、研究を始めた経緯やそのバックグラウンドなども含めて、予備

知識がなくとも、わかりやすく説明するつもりにしています。

～御略歴～

昭和32年3月 大阪生まれ

昭和56年3月

大阪大学医学部医学科卒業

昭和56年7月 - 昭和59年6月

内科医として勤務

昭和59年7月 - 昭和63年12月

大阪大学医学部、バイオメディカルセンター腫瘍病理部門（北村幸彦教授）助手 マスト細胞の分化機構、造血幹細胞移植実験に従事

昭和64年1月 - 平成2年11月

ヨーロッパ分子生物学研究所(EMBL) Differentiation Programme 客員研究員 転写因子の血液細胞分化における役割の解析に従事

平成2年11月 - 平成7年6月

京都大学医学部 医化学第一教室（本庶佑教授）講師 発生工学的手法を用いた血液細胞の発生・分化に関する研究をおこなう

平成7年7月

大阪大学微生物病研究所 遺伝子動態研究部門教授

平成16年4月 -

大阪大学大学院生命機能研究科 時空生物学

大阪大学大学院医学系研究科 病理学 教授

～学生へのメッセージ～

略歴にあるように、阪大医学部を卒業し、3年間臨床医として勤務の後、基礎研究の道にはいりました。何となく踏み込んだ研究者の道ですが、早いもので四半世紀近くになります。多くの諸君がそうであるように、私も医師になろうと医学部に入学しましたが、結局は基礎研究の道を歩むことになりました。血液内科への興味から血液学研究、特に、造血幹細胞の研究を始めましたが、次第に研究の興味は移り、最近では、細胞分化におけるエピジェネティック制御、特に、DNAメチル化制御の研究を中心におこなっています。いろいろな研究をおこなう上で、医学を学んだメリットというのは非常に大きなものがあつたと感じています。

万事塞翁が馬、という感じで研究を進めてきましたが、「研究する人生」というのも、悪くないものです。医学部を卒業して基礎研究を志す人が激減していくと危惧されていますが、研究が楽しいということを若い人たちに伝えていくことができれば、そう心配することもないの

ではないかと楽観視しています。そういったお気楽な気分
で講義をしたいと考えていますので、内容は相当にアカ
デミックですが、楽しんで聞いてもらえると思います。
みなさんにお会いできるのを楽しみにしています。

～参考文献～

ほとんどが原著論文なので、講義の後で読んでもらった
方がよく理解できると思います。

I. ES細胞から血液細胞への分化誘導

1. Nakano T, Kodama H, Honjo T.

Generation of lymphohematopoietic cells from
embryonic stem cells in culture.

Science, 265:1098-1101, 1994

実験方法の確立についての論文

2. Nakano T, Kodama H, Honjo T.

In vitro development of primitive and definitive
erythrocytes from different precursors.

Science, 272:722-724, 1996

胚型造血と成体型造血の起源の違いについての論文

3. Nakano T

Hematopoietic stem cells: generation and manipulation

Trends Immunol, 24: 589-594, 2003

造血幹細胞や分化誘導についての総説

4. Kitajima K, Zheng J, Yen H, Sugiyama D, Nakano T

Multipotential differentiation ability of GATA-1 null
erythroid committed cells

Genes & Development, 20:654-9, 2006

転写因子を欠損と分化誘導法の組み合わせによる新しい
現象の発見

II. ES細胞から血液細胞への分化誘導

5. Sato M, Kimura T, Kurokawa K, Fujita Y, Abe K,

Masuhara M, Yasunaga T, Abe R, Yamamoto N, Nakano T.

Identification of PGC7, a new gene expressed specifically
in preimplantation embryos and germ cells.

Mech Dev, 113, 91-4, 2002

PGC7/Stella のクローニング

6. Payer B, Saitou M, Barton SC, Thresher R, Dixon JPC,

Zahn D, Colledge WH, Carlton MBL, Nakano T, Surani

MA

Stella is a maternal effect gene required for normal early
development in mice

Cur Biol, 13: 2110-2117, 2003

PGC7/Stella の遺伝子ターゲティング

7. Nakamura T, Arai Y, Umehara H, Masuhara M, Kimura

T, Taniguchi H, Sekimoto T, Ikawa M, Yoneda Y, Okabe M,
Tanaka S, Shiota K, Nakano T

PGC7/Stella protects against DNA demethylation in early
embryogenesis

Nature Cell Biol, 9: 64-71, 2007

PGC7/Stella の DNA メチル化制御における機能

<その他>

8. 幹細胞とクローン 仲野 徹 羊土社 2003年

幹細胞とクローンについての教科書です。少し内容的に
古くなってきましたが、こういった領域全般を学ぶには、
今でも十分だと思います。

9. なかのとおるの生命科学者の伝記を読む 細胞工学

隔月連載中

伝記を読むのが好きで、趣味で連載しています。興味
があれば読んでみてください。

生命現象を力学的に考える — 新しいパラメータの発見と新 解釈—

小椋利彦先生

10:40 ~ 12:10

～講義概要～

動物と植物の最大の違いは、動くこと、運動することである。動物は運動によって活動し、運動は筋肉の肥大や全身の代謝改善を引き起こすことにより、その需要に応じている。運動は心拍増大をもたらす、その結果心肥大を起こす。逆に、運動負荷が無くなると、廃用性萎縮が骨格筋、心筋、骨に現れる。運動による刺激、すなわち物理的、機械的な刺激は、どのようにしてこのような生体の変化を起こすのであろうか？細胞に加わる力学的な力は、直接、遺伝子発現を誘導するのであろうか？一方、胚発生は、高度に秩序だった細胞の移動と変形によって進むが、移動と変形は細胞が生み出す力によって制御され、この力は細胞によって知覚されてフィードバック制御されると考えられる。したがって、このような物理的な側面を解明せずに発生現象を理解することは不可能である。

生命現象を力学的に検証し直し、細胞がどのように物理的な細胞外刺激を受容して生化学的な応答に変換しているかを考えることが必要なのではないだろうか？力学的刺激に対する細胞の受容系、反応系に関する研究は、いくつかの先駆的な発表があるのみで、ほとんど未踏の領域として残されてきた。これは、このような問題が、従来の発生生物学、分子生物学的知見、手法では解析困難なことによる。これを打破し、新しい研究領域を開拓するためには、発生生物学、分子生物学、細胞生物学、物理学/工学、数学など、多彩な領域が有機的に融合することが必須である。

心筋は収縮することによって血液を送り出す極めて動的な器官である。この機能は、細胞が物理的な力を作り出すことによってなされるが、では逆に、細胞にかかる物理的な力は、細胞内に生化学的な反応を生み出すのだろうか？また、このような生化学的な反応が循環動態の恒常性維持に働くのだろうか？心臓は、その機能と形態を力学的に再解釈するために最良のモデルシステムを提供する。講義では、心臓発生を糸口に、生命現象の新しい

考え方を提示し、再考察する場を提供したい。

～前提知識～

とくにありません。ちょっと新しい考え方を提起しますので、なるべく頭を柔らかくして聞いてください。

～御略歴～

1984年東北大学医学部卒業

(医者か研究か悩んだ末、基礎をやろうと決意。そして、基礎の中でも、最も基礎的な分子生物学を選択して京都へ。)

1988年京都大学医学部医学研究科修了

(基礎を4年間研究した後、臨床も見たいと小児科医として1年間臨床を行なう。激務,,,,,。しかし、絶対に基礎では味わえない経験をする。)

その後、エール大学、ソーク生物学研究所(ステロイド、レチノイン酸受容体で有名な Ronald M. Evans 研)に留学。

1995年より奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科

2003年より東北大学加齢医学研究所 加齢脳・神経研究部門 神経機能情報研究分野 教授

(遺伝子中心の思考形態から、徐々に脱皮中。生命の作り方に最も重要なのは、遺伝子ではないのではないかと、では、何?)

～研究内容～

個人的には、最近、数学、物理学にはまっており、発生の論文を読むより、数式を考えている時間の方が長くなりつつあります。もともと、数学好きであったのですが、生物学とは全く別の思考回路が頭にできてくると、理解困難と思える生命現象も、違った視点で考え直すことができると気づかされます。これからの医学、生物学は、数学、物理、工学といった異分野との有機的融合が進んで、これまでとはひと味違った方向へ進むと考えており、まだまだ頭が柔らかい若い学生さんをうらやましく思っています。研究は、神経系、肢芽、心臓、脊索など、多岐にわたった広い範囲を扱っていますが、たとえば肢芽には後ろから前側に流れ、flowがあるとか、細胞を引っ張るとなにか起るかなど、まだ誰もやっていない観点で研究を進めるようにしています。

～学生へのメッセージ～

まだまだ若く、柔らかい脳を持っているうちに、できるだけいろいろな分野の視点、思考形態を学んでください。これだけははっきり言えます。40歳を過ぎると、着実に頭は固くなると。

～参考文献～

1. Biological Physics of the Developing Embryo Gabor Forgacs and Stuart A. Newman Cambridge
2. 『非線形、非平衡現象の数理』 三村昌泰監修 東京大学出版
3. Dr. Yu-li Wang の homepage. <http://ylwang.umassmed.edu/video/index.htm> (とくに mechanical guidance)
4. University of Illinois at Urbana-Champaign Theoretical and Computational Biophysics Group の homepage. とくにその movie. <http://www.ks.uiuc.edu/Gallery/Movies/>

再生と幹細胞の基礎

阿形清和先生

13:00 ~ 14:30

～講義概要～

再生医療という言葉が定着して10年近くになるが、ここでは医学部の学生を対象にした再生と幹細胞の基礎について整理する予定である。

再生という現象は古くから多くの科学者を魅了してきた。生き物をもつ神秘的な力を直接的に感じることができ。しかし、再生を本当に科学的に理解しようとなるとなかなか難しいのが現実である。ここでは、生物の個体を細胞の集合体、それも社会性を有する細胞の社会とみなし、再生は細胞による個体という細胞社会の再構築と捉える。再生のためには、個々の細胞の能力が重要な鍵となる。幹細胞は自己増殖能と多分化能の両方を有する再生のためには不可欠な細胞である。そして、再生のためには、個体が受けたダメージの範囲をモニターした上で既存の細胞とコミュニケーションしながら、細胞社会の再構築を実行していく。何とも賢い細胞である。ここでは、幹細胞が単に自己増殖能と多分化能を有するだけでなく、個体という細胞社会の中で社会全体を見渡す能力をもった細胞である点を強調しながら話を進めていく。

ここでは(1) 幹細胞の基本的な性質をプラナリアに学ぶ、(2) イモリに分化細胞の幹細胞化の仕方を学ぶ、の2部構成で話をしたい。プラナリアは成体になっても全身に全能性幹細胞を維持することによって、無性生殖と有性生殖の両方を可能にして、個体の再生産・種の保存を行っている。その結果として、人に切られても不死身な高い再生能力を発揮している。再生と幹細胞システムの原理を知るには最適の生き物といえる。また、イモリは、眼の黒い色素細胞から透明なレンズ細胞を再生するという離れ業をやっている。イモリに細胞のリプログラミングのメカニズムを学ぶことができる。ここでは、生物学の面白さと、そこから医学部の方々に学んでもらえることを整理してお話したい。

キーワード 幹細胞, 全能性幹細胞, 分化転換, 脱分化, リプログラミング, プラナリア, イモリ

～御略歴～

昭和29年生まれ、大阪生まれの東京育ち、高校時代に再生研究の科学者になることを決意して、再生研究の日本のメッカであった岡田節人教授(本年度の分化勲章受賞者)がいる京大・理学部に進学。そのまま大学院まで進み、理学博士号を取得、1983年より基礎生物学研究所の助手。1991年に新設の姫路工業大学・理学部の助教授、2000年に岡山大学・理学部・教授。2002より神戸に新設された理化学研究所、発生再生科学総合研究センターのグループディレクター、2005年、古巣の京大・理学部・生物物理学教室の教授に就任。現在に至る。発生生物学会・動物学会・分子生物学会などの学会の幹事長、理事、評議員を歴任、平成14年度日本動物学会賞、平成17年度文部科学大臣賞を受賞。平成15年度に作製された本人の紹介ビデオは科学映画部門で文部科学大臣教育賞を受賞。

～研究内容～

研究は、一貫してイモリやプラナリアといった再生能力の高い生き物を使って、再生の秘密を細胞レベルや遺伝子レベルで解析。世界的に著名となった研究は<nou-darake> 遺伝子の発見。この遺伝子をつぶすと、プラナリアの全身に分布する全能性幹細胞から脳が再生して、体中に脳ができてしまうプラナリアができNature誌に発表。科学の啓蒙活動にも貢献しており、岩波から出版された子供向け絵本<切っても切ってもプラナリア>は完売。もう一つの顔は、サッカーに熱狂的な情熱をもつ。1993年には相生に矢野スポーツクラブを設立し、現在もサッカー少年の育成に尽力。本人も社会人1部リーグの現役プレイヤー。

～参考文献～

- 1.FGFR-related gene *nou-darake* restricts brain tissues to the head region of planarians
F. Cebrià, C. Kobayashi, M. Nakazawa, K. Mineta, K. Ikeo, T. Gojobori, M Ito, M. Taira, A. Sánchez Alvarado, and K. Agata
Nature, 419, 620-624 (2002)
- 2.Intercalary regeneration in planarian
K. Agata, T. Tanaka, C. Kobayashi, K. Kato and Y. Saito
Dev. Dyn., 226, 308-316 (2003)
- 3.Two different evolutionary origins of stem cell systems and their molecular basis
K. Agata, E. Nakajima, N. Funayama, N. Shibata, Y. Saito and Y. Umesno
Semin. Cell Dev. Biol. 17, 503-509 (2006)
- 4.Rapid accumulation of nucleostemin in nucleolus during newt regeneration.
N. Maki, K. Takechi, S. Sano, H. Tarui, Y. Sasai Y and K. Agata
Dev Dyn., 236, 941-950 (2007)

発生プロセスとパターンから 見た脊椎動物の形態進化

倉谷滋先生

14:40 ~ 16:10

～講義概要～

動物の形態進化は一面、発生プログラムの変化の歴史であり、そのシナリオは発生プロセスやパターンを比較することによってある程度まで復元することができる。たとえば、2種の動物の発生プログラムに見られる共通のイベントは、それらの共通祖先においてすでに獲得された形質と考えられ、また、片方の動物にしか見られない特徴は、その動物独自の系統において二次的に得られたか、さもなければもう片方の動物から特異的に失われたことが考えられる。このように、動物系統の推定に使われるのと同じ方針で、発生上の特徴に序列をつけ、それが形態進化のプロセスとどのように関わるのかを考えることができる。同時に、発生拘束、発生負荷、といった概念の導入もこの作業にとって必要となる。発生拘束とは、進化の方向に与えられるあらゆるバイアスを指し、これによって動物群特異的な相同的形質がもたらされ、事実上、タクサと同じ構造を持つ階層的な概念と見なすことができる。発生負荷は、個体発生上のイベントに特定の順序が生じなければならないという、内部淘汰によってもたらされる、発生のタイムテーブルを規定する一種の傾向であり、これが進化と発生の間にある限界を伴って反復的模式を作ってゆく。以上の方針の上に、円口類の比較発生学研究を要約し、顎口類（顎を持った脊椎動物）が成立するに至った進化的シナリオを考える

～前提知識～

比較動物学の基礎、系統分類学の基礎、分子発生学の基礎

～御略歴・研究内容～

1981年京都大学理学部卒業，同大学院理学研究科入学。
1987年京都大学理学部博士号取得。
1985年琉球大学医学部解剖学勤務助手。
1988年ジョージア医科大学解剖学ポスドク研究員。
1991年ベイラー医科大学生化学ポスドク研究員。
1993年同大学助教授。
1994年熊本大学医学部附属遺伝発生医学研究施設形態発生部門助教授。
1998年岡山大学理学部生物学科教授。
2001年理化学研究所 発生・再生研究センター形態進化研究チーム，チームリーダー。
2005年より現職。
専門は、主として脊椎動物を対象とした、比較形態学、比較発生学、進化発生学

～学生へのメッセージ～

解剖学的形態は発生プログラムの終着点。これからの発生学、進化生物学は細胞・組織学レベルを超えた3次元的な形態学の知識なしには発展できない。

～参考文献～

1. 倉谷 滋 (2007) 発生学における原型論と反復説, イリウム 38, p 41.
2. 倉谷 滋, 大隅 典子 UP BIOLOGY 97「神経堤細胞: 脊椎動物のボディプランを支えるもの Neural Crest Cells: Bases of the vertebrate body plan」(1997) 東京大学出版会.
3. 倉谷 滋 ゲノムから進化を考える 2: 「かたちの進化の設計図」(1997) 岩波書店.
4. 倉谷 滋 相同性とは何か: 発生と進化とを結び付ける形態学的認識について「古生物の科学」, pp. 1-33 (1999) 朝倉書店.
5. 倉谷 滋「動物進化形態学」東京大学出版会 (2004)
6. 倉谷 滋「個体発生は進化をくりかえすのか」岩波科学ライブラリー (108), 岩波書店 (2005) .
7. 佐藤&倉谷監修. 21世紀の動物科学・第3巻「動物の形態進化のメカニズム」培風館 (2007).
8. クラック, J. A. (Clack, Jennifer A., 2000) 手足を持った魚たち: 脊椎動物の上陸作戦. 講談社現代新書
9. コンウェイ・モリス, S. (Conway Morris, Simon, 1997) カンブリア紀の怪物たち: 進化はなぜ大爆発したか. 講談社現代新書
10. 遠藤秀紀 (2002) 哺乳類の進化. 東京大学出版会
11. 佐藤矩行, 野地澄晴, 倉谷 滋, 長谷部光泰 シリーズ進化学・第4巻「発生と進化」岩波書店 (2004) .
12. ブライアン・K・ホール著「進化発生学・ボディプランと動物の起源」[Brian K. Hall (1998) Evolutionary Developmental Biology 2nd Ed. Chapman & Hall] (2001) 工作舎.
13. 丸山圭三郎 (1981) ソシュールの思想. 岩波書店
14. 馬渡峻輔 (1994) 動物分類学の論理: 多様性を認識する方法. 東京大学出版会
15. 三中信宏 (1997) 生物系統学. 東京大学出版会
16. Moy-Thomas, J. A. and Miles, R. S. (1971) Paleozoic Fishes. Chapman & Hall. (邦訳) モイ＝トーマス, J. A. & マイルズ, R. S., 古生代の魚類, 細谷・岩井訳, 恒星社厚生閣 (1981)
17. Portmann, A. (1969) Einführung in die vergleichende Morphologie der Wirbeltiere. (邦訳) ポルトマン, A. 脊椎動物比較形態学. 島崎訳, 岩波書店 (1979)
18. Portmann, A. (1960) Die Tiergestalt: Studien über die Bedeutung der tierischen Erscheinung. Basel/Switzerland. (邦訳) ポルトマン, A. 動物の形態: 動物の外観の意味について. 島崎訳, うぶすな書院 (1990)
19. 徳永幸彦 (2001) 絵でわかる進化論. 講談社サイエ
- ンティフィク
20. カール・ジンマー (2000) 水辺で起きた大進化. 早川書房