

課題番号	LS029
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成25年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	心循環器系の由来と多様性をもたらす分子メカニズム
研究機関・ 部局・職名	東京大学・分子細胞生物学研究所・講師
氏名	小柴 和子

1. 当該年度の研究目的

昨年度に引き続き、各種動物の人工染色体(BAC)にレポーター遺伝子を挿入した BAC トランスジェニックマウスを作製することにより、心臓心室中隔形成に重要な Tbx5 遺伝子の発現制御機構の進化的な変化を明らかにしていく。また、心房中隔形成に関わる主要因子を特定するために、肺魚類での心臓主要因子の発現解析をすすめる。さらに、軟体動物・頭足類のヒメイカ、爬虫類のソメワケヤモリを用いて、様々な動物種における心臓発生様式、心臓形成領域の寄与を調べることにより、心臓形態の多様性の生じるメカニズムや、心臓の起源について明らかにしたい。ソメワケヤモリでは細胞系譜追跡実験を行うために必要な全胚培養系を確立し、心臓予定領域細胞や神経冠細胞の移動を観察する。ヒメイカでは、既存の抗体がほとんど使用できなかったため、ヒメイカの心臓を認識する抗体を作製し、心臓発生を観察する。さらに、ヒメイカ受精卵への遺伝子顕微注入法を確立し、頭足類特有の鰓心臓、本心臓という2種類の心臓形成がどのような因子によって制御されているか明らかにしたい。

2. 研究の実施状況

BAC トランスジェニックマウスの数系統を作出することができ、レポーター遺伝子の発現を観察しているところである。レポーター遺伝子の発現の弱い系統や、最近の知見で、発現抑制ドメインは転写開始点の近傍に存在するとの報告もあることから、コンストラクトの改変もおこなっている。心房中隔に関連するプロジェクトとして、肺魚を用いた解析を進めていたが、心房中隔を有する両生類(ゼノパス)、哺乳類(マウス)で左心房に局在している遺伝子が、不完全な心房中隔を有する肺魚においても左心房に極性をもって発現していることを見出した。この遺伝子は、心房中隔を持たない魚類(ゼブラフィッシュ)では心房に一様に発現することから、この遺伝子の極性を持った発現が心房中隔形成に重要であることが考えられた。

ソメワケヤモリの全胚培養系の確立は、引き続き検討中であるが、条件によっては数日培養できそうな感触を得ている。ヒメイカでは心臓を認識する抗体を作製することができ、本心臓、鰓心臓で染色に違いのみられる抗体が得られており、発生過程をおって発現変化を解析中である。同時に、脊椎動物で心臓特異的に発現している遺伝子の相同遺伝子をヒメイカから単離、解析している。その結果から、脊椎動物の心臓形成様式と比較して、興味深い知見が得られている。それにより、軟体動物頭足類の3個の心臓、すなわち1個の本心臓と2個の鰓心臓の由来について説明できるのではないかと考えている。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 0 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 0 件  (掲載済み一査読無し) 計 0 件  (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 14 件</p>	<p>専門家向け 計 12 件</p> <p>(1) Joshua D Wythe, W. Patric Devine, <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Kyonori Togi, Benoit G. Bruneau, A strict lineage boundary between the first and second heart fields is defined by the contribution of the Tbx5 lineage. 2013 Weinstein Cardiovascular Development Conference (Arizona, USA), 2013 年 5 月 17 日</p> <p>(2) Yuika Morita, <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Jun K Takeuchi, Direct differentiation from pluripotent stem cells to cardiac lineages by defined factors. 2013 Weinstein Cardiovascular Development Conference (Arizona, USA), 2013 年 5 月 17 日</p> <p>(3) Yuika Morita, Yuko Tsukahara, Peter Anderson, Junko Kurokawa, Hiroe Sigizaki, Ryuichi Nishinakamura, Tetsushi Furukawa, Chulan Kwon, <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Jun K Takeuchi, A novel defined factor specifies cardiac-vascular cell fate and promotes heart regeneration. 第 46 回日本発生生物学会(島根), 2013 年 5 月 29 日</p> <p>(4) Yuuta Moriyama, Jun K Takeuchi, <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Elastin gene subfunctionalization and formation of teleost-specific outflow tract, “bulbus arteriosus” in fish evolution and development. 第 46 回日本発生生物学会(島根), 2013 年 5 月 29 日</p> <p>(5) Ryo Nakamura, <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Yuko Tsukahara, Tetsuya Asano, Yutaro Hori, Yuki Ando, Mizuyo Kojima, Testushi Furukawa, Hesham A Sadek, Jun K Takeuchi : neteic regulation promotes mammalian heart regeneration., ISHR(国際心臓研究学会)(San Diego, USA), 2013 年 6 月 29 日</p> <p>(6) <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Transcription factors regulate cardiac septum formation in the vertebrate evolution. IUPS (国際生理学会)(Birmingham, UK) 2013 年 7 月 22 日</p> <p>(7) <u>小柴和子</u> 心臓の発生進化—新たなモデル動物を用いて—、第 2 回 Intercalary regeneration, Dedifferentiation, and Evolution Workshop (東京)、2013 年 8 月 3 日(本ワークショップの企画・運営をおこなった)</p> <p>(8) <u>小柴和子</u> 心臓の発生・進化、そして起源、第 3 回 Tokyo Vertebrate Morphology</p>

様式19 別紙1

	<p>Meeting (東京)、2013年8月10日</p> <p>(9) Yuuta Moriyama, Jun K Takeuchi, <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Elastine gene sub/neo-functionalization and formation of teleost-specific outflow tract, “bulbus arteriosus”, in fish development and evolution. 19<sup>th</sup> Japanese Madaka and Zebrafish Meeting (仙台) 2013年9月20日</p> <p>(10) 守山裕大、竹内純、小柴和子 軟体動物頭足類にみられる進化的新規形質「鰓心臓」の進化発生学的研究 日本動物学会第84回岡山大会 2013年9月26日</p> <p>(11) <u>小柴和子</u> 心臓流出路は血管か心臓か?、第36回日本分子生物学会年会ワークショップ (神戸)、2013年12月5日 (「心臓を創る、イメージする」というタイトルでワークショップをオーガナイズした)</p> <p>(12) Kazumi Hirabayashi, Yuika Morita, Yuko Tsukahara, Hiroe Sugizaki, Hatsune Makino, <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Jun K. Takeuchi : Origin and specification of pacemaker cells in murine heart, 第36回日本分子生物学会年会(神戸), 2013年12月4日</p> <p>一般向け 計2件</p> <p>(1) <u>小柴和子</u> 心臓の形態多様化とゲノム進化、東京大学先端生命科学専攻、2013年4月26日</p> <p>(1) <u>小柴和子</u> 心臓の形態と機能の多様化と起源、東京理科大学、2013年7月8日</p>
<p>図書 計2件</p>	<p>(1) 堀優太郎、森下環、中村遼、<u>小柴和子</u>、竹内純：エピジェネティック因子と心臓発生・心疾患、エピジェネティクス キーワード辞典 p192-200, 2013</p> <p>(2) 守山裕大、竹内純、<u>小柴和子</u>：シーラカンスと脊椎動物心臓進化、遺伝 Vol.68, No.3, 233-237, 2014</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>東京大学分子細胞生物学研究所 心循環器再生研究分野 竹内純研究室ホームページ <a href="http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/junktakeuchi-lab/">http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/junktakeuchi-lab/</a></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>(1) 2013年5月25日：オープンラボ、東京（東京大学分子細胞生物学研究所）、学部学生対象、20名。研究室で行っている研究や実験機器の説明をした。</p> <p>(2) 2013年7月25日：高校生訪問、東京（東京大学分子細胞生物学研究所）ホームページを見て心臓に関する研究に興味をもった高校一年生が研究室を訪問した。研究室で行っている研究や実験機器の説明をした。</p> <p>(3) 2013年8月9日：女子中高生夏の学校2013 ～科学・技術者のたまごたちへ～、埼玉（国立女性教育会館）、科学・技術の分野に興味・関心のある全国的女子中学3</p>

様式19 別紙1

	<p>年生・女子高校生対象、100名。学技術の世界の楽しさを「体験する」、そこで生き生きと活躍する女性たちと「交流する」、科学技術に関心のある仲間や先輩と「知り合う」を趣旨とする。本プロジェクトに関わる研究を紹介し、一部を体験してもらい、理系進路支援についての理解を深めてもらえるよう説明をした。</p> <p>(4) 2014年2月29日：出張授業、東京（文京区立小日向台町小学校）、6年生児童対象。様々な動物胚を顕微鏡で観察してもらい、心臓のでき方、動物による心臓の形の違いについて説明した。</p> <p>(5) 2014年2月28日：FIRST EXPO 2014、東京（ベルサール新宿グランド）、一般者対象、不特定多数。本プロジェクトの内容に関するポスター展示を行った。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

日本発生生物学会の男女共同参画委員として、発生生物学会年会で「生物学を企業で活かす、広がる可能性」というタイトルでワークショップをオーガナイズした。さらに日本動物学会の男女共同参画委員として男女共同参画学協会連絡会第11期事務局の運営に携わり、シンポジウム担当副委員長として学協会連絡会第11回シンポジウムの企画・運営をおこなった。

## 実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	61,000,000	46,300,000	14,700,000	0	0
間接経費	18,300,000	13,890,000	4,410,000	0	0
合計	79,300,000	60,190,000	19,110,000	0	0

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	6,016,605	14,700,000	0	20,716,605	20,716,605	0	0
間接経費	2,205,000	4,410,000	0	6,615,000	6,615,000	0	0
合計	8,221,605	19,110,000	0	27,331,605	27,331,605	0	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	8,533,326	エタノール(99)合成18L、マウス 他
旅費	1,597,756	学会参加研究打合旅費(島根県立産業会館) 他
謝金・人件費等	6,925,700	特定有期雇用教職員人件費 等
その他	3,659,823	搬送業務、カスタムプライマー設計・合成 他
直接経費計	20,716,605	
間接経費計	6,615,000	
合計	27,331,605	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		