

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) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

| | |
|------------|--------------------|
| 研究課題名 | 形態再生幹細胞創出のための分子基盤 |
| 研究機関・部局・職名 | 東北大学・大学院生命科学研究科・教授 |
| 氏名 | 田村 宏治 |

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

| | 交付決定額 | 交付を受けた額 | 利息等収入額 | 収入額合計 | 執行額 | 未執行額 | 既返還額 |
|------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|------|------|
| 直接経費 | 123,000,000 | 123,000,000 | 0 | 123,000,000 | 123,000,000 | 0 | 0 |
| 間接経費 | 36,900,000 | 36,900,000 | 0 | 36,900,000 | 36,900,000 | 0 | 0 |
| 合計 | 159,900,000 | 159,900,000 | 0 | 159,900,000 | 159,900,000 | 0 | 0 |

3. 執行額内訳

(単位:円)

| 費目 | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 平成25年度 | 合計 |
|---------|---------|------------|------------|------------|-------------|
| 物品費 | 89,502 | 48,309,277 | 9,483,427 | 19,605,992 | 77,488,198 |
| 旅費 | 0 | 1,689,710 | 2,093,490 | 2,863,420 | 6,646,620 |
| 謝金・人件費等 | 0 | 5,944,275 | 14,651,784 | 15,401,636 | 35,997,695 |
| その他 | 0 | 367,236 | 497,637 | 2,002,614 | 2,867,487 |
| 直接経費計 | 89,502 | 56,310,498 | 26,726,338 | 39,873,662 | 123,000,000 |
| 間接経費計 | 15,000 | 16,905,000 | 10,440,000 | 9,540,000 | 36,900,000 |
| 合計 | 104,502 | 73,215,498 | 37,166,338 | 49,413,662 | 159,900,000 |

4. 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 |
|---------------------|------------------|----|--------------|--------------|------------|---------|
| リアルタイムPCRシステム | ライフテクノロジーズ社 | 1 | 2,887,500 | 2,887,500 | 2011/11/29 | 東北大学 |
| 共焦点レーザー顕微鏡システム | ライカマイクロシステムズ社製 | 1 | 30,985,500 | 30,985,500 | 2011/12/9 | 東北大学 |
| マウス飼育ユニット | 日本医化器械製作所製 | 1 | 4,457,250 | 4,457,250 | 2012/1/30 | 東北大学 |
| マウスゲージ | オリエンタル技研工業 | 1 | 2,451,579 | 2,451,579 | 2012/1/30 | 東北大学 |
| マウスゲージ | オリエンタル技研工業 | 1 | 2,451,580 | 2,451,580 | 2012/1/30 | 東北大学 |
| 実験用動物ステーション処理ステーション | オリエンタル技研工業 | 1 | 1,591,091 | 1,591,091 | 2012/1/30 | 東北大学 |
| IR-LEGOユニット | シグマ光機株式会社 | 1 | 3,249,750 | 3,249,750 | 2013/3/21 | 東北大学 |
| 顕微鏡デジタルカメラ | オリンパスメディカルサイエンス | 1 | 1,475,880 | 1,475,880 | 2013/8/29 | 東北大学 |
| 加熱包埋モジュール | ライカバイオシステムズススロフ社 | 1 | 1,380,750 | 1,380,750 | 2014/1/17 | 東北大学 |
| 回転式マイクローム | ライカバイオシステムズススロフ社 | 1 | 2,896,950 | 2,896,950 | 2014/1/24 | 東北大学 |
| 卓上顕微鏡 | 日立ハイテクノロジーズ社 | 1 | 5,334,000 | 5,334,000 | 2014/2/10 | 東北大学 |

5. 研究成果の概要

本研究課題は現状では難しい「形態」の再生を目標に、形態再生幹細胞をつくりだす基盤メカニズムの解明を目指している。そのために立てた「四肢再生＝創傷治癒＋形態再生」という仮説を、Erk/MAPKやWnt、Hippoなどのシグナル経路やPrx1転写因子の役割、再生細胞の由来解析、エピジェネティック制御解析を行うことで裏付け、本仮説は哺乳類の形態再生を実現するうえでの先進的な道標となった。さらに、不完全な哺乳類の創傷治癒の原因にPrx1の発現制御に関わる可能性が明らかとなり、この不足を補うことで哺乳類においても完全な創傷治癒や形態再生が可能な細胞を創出できる可能性が出てきた。本成果は、器官再生の実現に向けた再生研究分野の進展と医療的波及効果を生み出すと期待される。

| | |
|------|-------|
| 課題番号 | LS007 |
|------|-------|

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) 研究成果報告書

| |
|------------------|
| 本様式の内容は一般に公表されます |
|------------------|

| | |
|----------------------------|--|
| 研究課題名 (下段英語表記) | 形態再生幹細胞創出のための分子基盤 |
| | Molecular basis for creating stem cells for morphological regeneration |
| 研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記) | 東北大学・大学院生命科学研究科・教授 |
| | Graduate School of Life Sciences, Tohoku University |
| 氏名 (下段英語表記) | 田村 宏治 |
| | Koji Tamura |

研究成果の概要

(和文):

本研究課題は、現状では難しい「形態」の再生を目標に、形態再生幹細胞をつくりだす基盤メカニズムの解明を目指し、「四肢再生＝創傷治癒＋形態再生」という仮説を、Erk/MAPK や Wnt、Hippo などのシグナル経路や Prx1 転写因子の役割、再生細胞の由来解析、エピジェネティック制御解析を行うことで裏付けることに成功した。さらに、不完全な哺乳類の創傷治癒の原因に Prx1 の発現制御が関わる可能性が明らかとなり、この不足を補うことで哺乳類においても完全な創傷治癒や形態再生が可能な細胞を創出できる可能性を見出した。本成果は、器官再生の実現に向けた再生研究分野の進展と医療的波及効果を生み出すと期待される。

(英文):

This project aimed to create molecular basis of stem cells for organ regeneration. Toward this goal, a new idea, “limb regeneration = perfect wound healing + morphological regeneration”, was proposed and verified. This idea was strongly supported by the results from this project, including analyses of 1. Erk/MAPK, Wnt and Hippo signaling pathways, 2. role of Prx1 transcription factor, 3. cell lineage of stem cells for regeneration, and 4. role of epigenetic gene regulation in limb regeneration. Importantly, the results suggested that Prx1 expression is highly related to the ability of perfect wound healing. The results obtained in this project provided new insights into molecular basis of organ regeneration and good suggestions for clinical application. Moreover, the results will lead us to successful morphological regeneration in mammal.

1. 執行金額 159,900,000 円
(うち、直接経費 123,000,000 円、 間接経費 36,900,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

本研究は、四肢の形態を再生できる両生類をモデルとして形態再生の過程を理解し、その情報を哺乳類に応用して“形態の再生”が可能な幹細胞を創出する基盤を築くことを目的とする。

器官再生の実現には、“形態の再生”が必須であるが、哺乳類には形態を再生させる能力がほとんどなく、その克服のためには、形態を再生できる幹細胞の性質を把握することを軸に、器官再生を制御する分子メカニズムを理解することが必須である。さらにそれらの情報を、実際に哺乳類に適用し幹細胞を作出していくモデルシステムを構築する必要がある。そのために私は、これまで行ってきた両生類を用いた四肢再生研究の成果をもとに、両生類においては四肢再生が創傷治癒の延長上に存在すること、すなわち“四肢再生＝創傷治癒＋形態再生”である可能性を見出し、その総括的な知見を哺乳類に結びつける研究を展開することを着想した。

本研究計画は、“形態再生幹細胞”樹立を目的とし、研究期間内において哺乳類器官形態再生を可能にする新しい幹細胞の創出基盤を構築することを目標とした。以下に掲げる4つの具体的な内容を遂行し明らかにすることにより、上記研究目標の達成を目指した。

(1) 器官形態再生メカニズムの分子的理解

両生類や魚類の形態再生時に出現する幹細胞(再生芽細胞)は、分化した組織中から損傷という刺激に応じて現れる。この出現メカニズムを細胞レベルおよび分子レベルで理解する。具体的には、再生芽細胞の由来、誘導/維持メカニズム、形態形成(とくに指の形成)の分子機構の普遍性、を明らかにし、以降の研究項目の基盤とする。

(2) 両生類と魚類における器官再生と創傷治癒の関係の理解

これまでに両生類の創傷治癒時に真皮層を形成する間葉細胞が、四肢再生幹細胞と同様の性質をもつことを示してきた。両生類・魚類・爬虫類・鳥類・哺乳類におけるこの再生幹細胞の動態を、再生幹細胞マーカー遺伝子 Prx1/Tbx4 の発現を元に解析する。また、再生特異的 enhancer の存在を立証する。

(3) 形態再生能力とエピジェネティック遺伝子発現制御との相関

形態再生能力は、細胞による位置の記憶メカニズムと、その記憶の呼び起こしメカニズムに分けることができる。いずれのメカニズムにも具体的には、クロマチンを含むゲノム構造の変化が重要であり、これに関して提案してきた仮説モデルを実験的に証明する。

(4) 創傷治癒をモデルとした哺乳類への応用基盤構築

哺乳類が四肢を再生できない以上、両生類と哺乳類の四肢再生と直接比較することは不可

能である。しかし、哺乳類では創傷治癒は可能であり、これを橋渡しにすると両者を比較できるだけでなく、両生類など形態再生可能な動物からの情報を哺乳類の細胞組織へと具体的に直接導入することが可能である。そこで上記項目1、2、3から得られる情報を哺乳類に当てはめて解析することで、そのモデルシステムを構築する。

以上の研究により哺乳類における形態再生幹細胞の作製条件を分子レベルで明らかにする。

4. 研究計画・方法

両生類と哺乳類の両モデルを実験系として用い、創傷治癒および器官再生のメカニズムを以下の項目に分けて解析し、哺乳類における完全創傷治癒・完全器官再生に向けた具体的な研究システムを構築する。

(1) 器官形態再生メカニズムの分子的理解

* 形態再生を可能にする幹細胞(形態再生幹細胞)の由来、誘導/維持メカニズムを解明する。

- ① Cre-lox トランスジェニックカエルを用いた、筋肉および軟骨細胞の追跡による、形態再生幹細胞の由来の解析。
- ② 形態再生幹細胞の未分化性の誘導と維持に関する Wnt シグナルの機能解析。
- ③ 形態再生幹細胞における Prx1/Tbx4 の発現誘導メカニズムの解析。
- ④ 普遍的な形態形成の分子機構の解析。指形成メカニズムの解明。

(2) 両生類と魚類における器官再生と創傷治癒の関係の理解

* 創傷治癒と器官再生との比較を行い、再生特異的 enhancer の存在を立証する。

- ① 創傷治癒過程における遺伝子発現変化の網羅的解析。
- ② Cre-lox カエルによる創傷治癒過程における形態再生幹細胞の由来解析。
- ③ Prx1 limb enhancer を用いた、再生および創傷治癒特異的エンハンサーの同定。
- ④ 創傷治癒過程での Tbx4 発現の動態解析とエンハンサー解析。

(3) 形態再生能力とエピジェネティック遺伝子発現制御との相関

* 形態再生を行うための条件を列記し、位置情報の記憶と呼び出しのメカニズムを記述する。

- ① 形態再生幹細胞の細胞培養系を用いた、エピジェネティック遺伝子発現制御解析。
- ② 卵抽出液による細胞の初期化とゲノム構造変化の解析。
- ③ ゲノム構造変化をもたらすメカニズム・因子の同定。Hox に対する PcG/TrxG の機能。
- ④ エピジェネ制御変更と shh 遺伝子発現、shh 遺伝子強制発現による形態再生能力向上。

(4) 創傷治癒をモデルとした哺乳類への応用基盤構築

* すでに確立してあるマウス創傷治癒過程のモデルシステムを駆使し、上記(1)、(2)、(3)から得られる情報を哺乳類に当てはめて解析を行う。とくに両生類から得られる分子マーカーを指標として、間葉細胞に形態を作らせるための条件を洗い出す。

- ① Prx1 limb enhancer および Tbx4 limb enhancer トランスジェニックマウスの作製および創傷治癒過程での enhancer 活性の解析。
- ② マウス皮膚の器官培養系と創傷治癒過程の追跡システムの確立。

- ③ (4)-①をもとに創傷治癒のもとになる間葉細胞の由来を同定し、(1)との比較を行う。
- ④ それぞれの enhancer 配列の比較ゲノム解析。(2)-③と連動させ、哺乳類創傷治癒過程と両生類創傷治癒過程における、enhancer の使用状態の違いを解析する。

5. 研究成果・波及効果

上記の各研究項目において、以下の成果を得た。

(1) 器官形態再生メカニズムの分子的理解

Wnt シグナルがツメガエル幼生と成体の再生において異なる作用をもつこと(Yokoyama et al., 2011a)、Erk/MAPK 経路が Prx1 発現と同時期に活性化し、再生および創傷治癒の初期過程で作用すること、Hippo シグナル経路が四肢再生に必須であること(Hayashi et al., 2014)を明らかにし、さらにツメガエルの尾再生にも Hippo シグナル経路が必須であることを見出した(Hayashi et al., in preparation)。また、指および前腕/下腿の種間あるいは前肢後肢間の形態差が、形態形成メカニズムの根本的な違いによるものではなく、同じメカニズムの時空間的な変更によるものであること、これらの変更により未分化肢芽間葉細胞の性質に変化が生じることを示唆する結果が得られ、一部の成果を論文発表した(Tamura et al., 2011, Kamiyama et al., 2012)。

(2) 両生類と魚類における器官再生と創傷治癒の関係の理解

ツメガエル、ゼブラフィッシュ、マウスについて、Prx1 エンハンサートランスジェニック動物や Prx1 遺伝子発現の解析から、Prx1 が器官再生と創傷治癒における形態再生幹細胞のマーカー分子の有力な候補であること、胸鰭鰭条を含む四肢相同器官の形態形成細胞に共通して発現することを見出した(Yokoyama et al., 2011b, Yano et al., 2012, Yano and Tamura, 2013)。またマウスとツメガエルの Prx1 enhancer がツメガエルの形態再生幹細胞において異なる動態を示すことを示唆する結果を得た。詳細な組織切片の解析と、主に GFP トランスジェニックガエルを用いた皮膚交換移植による細胞系譜追跡実験により、創傷治癒における皮下の筋組織由来細胞の再生皮膚構造への寄与の有無を明らかにした(Otsuka et al., in preparation)。再生能力が高い魚類の尾鰭を用いて、器官の形態再生初期過程において必須である位置情報を明らかにするために、その分子基盤の解析を行った。リアルタイム PCR 法を用いた定量的解析により、Fgf シグナルの抑制因子(mkp3 遺伝子)の発現制御やいくつかの免疫応答関連遺伝子の発現制御により、器官形態の再生サイズ調節が行われている可能性を新たに見出した。

(3) 形態再生能力とエピジェネティック遺伝子発現制御との相関

ChipSeq によるヒストン修飾状態のゲノムワイドな網羅的解析を行い、ツメガエル幼生の四肢再生時には、再生前と再生中でヒストン修飾状態に変更がほとんどなされていないことを見出した。

(4) 創傷治癒をモデルとした哺乳類への応用基盤構築

まず、マウス胚の子宮内手術と創傷形成胚の出産後解析を行う系を確立した。新しく構築した実験系では、マウス胚の創傷治癒では瘢痕は残らないが毛包は再生しないことがわかり、その再生は完全ではないことが見いだされた。マウス胚を用いたこの系において、瘢痕の無い創傷治癒が起こる時期と創傷部位における Prx1 の発現様態を特定することに成功した。ただし、遺伝子発

現は起こるものの、両生類で活性化される Prx1 エンハンサーの活性は全く見られず、転写調節の状態がマウス胚では両生類とは異なっていることがわかった。マウスにおいて皮膚創傷治癒過程の Prx1 発現状態を両生類型に変更することが重要であり、それを実現させるためにこのマウス胚子宮内創傷実験がきわめて有効であることがわかった。ツメガエルを用いた実験では、Tgf β 経路を阻害すると皮膚付属器官が再生しないことを発見しており、哺乳類にこれを応用し Tgf β 経路を逆に活性化することによって Prx1 エンハンサーの活性化を試みるのが、今後きわめて興味深い。これらの研究内容の基盤となるマウスの胚と成体における創傷治癒過程の体系的な記載を行い、両生類との比較を交えた総説を発表した(Kawasumi et al., 2013)。

(5) その他

当初の研究計画の発展内容として、ゼブラフィッシュの骨組織の由来について解析し、骨組織は胚葉を問わず環境に応じて分化する柔軟な分化能をもつことが示唆される結果を得た(Shimada et al., 2013)。この分化能力を引き出す環境の探求が、形態再生幹細胞創出の手がかりとなることが期待される。

本研究は“四肢再生＝創傷治癒＋形態再生”というこれまでにない新しい仮説を基軸としてこれらの各過程の解析、比較をもとに哺乳類の間葉細胞に形態再生能力を与えるための条件を洗い出すことを目的としてきた。そのために、形態や形態再生能力の異なる様々な動物種、発生段階を比較解析しており、その結果、Prx1 エンハンサーなどのゲノムレベル、Wnt、Erk/MAPK 経路、Prx1 などの分子レベル、あるいは筋細胞や骨組織などの細胞・組織レベル、エピジェネティクスなど、様々なレベルの事象について「脊椎動物に共通の事象」「形態形成能力に 관련된 事象」が明らかになった。とくに、「Prx1 が器官再生と創傷治癒における形態再生幹細胞のマーカー分子の有力な候補である」という 2011 年発表の成果(Yokoyama et al.)は、“四肢再生＝「Prx1 発現幹細胞」＋形態再生”という、研究の基軸である式の妥当性を示しており、本研究のなかでも基盤となるブレークスルーと呼ぶべき成果である。これらは、両生類などを用いた基礎研究と哺乳類を用いた再生医療研究を結びつける最初の一歩であるといえる。今後は本研究を端緒として、両生類の基礎研究に蓄積した多くの知見を哺乳類へと応用することが容易になると期待される。

さらにこれらの成果をすべて、「哺乳類の間葉細胞に形態再生能力を与えるための条件」を洗い出すという目的に向かって解析・検討することで、幅広い研究成果を包括的に理解することに成功している。本研究は、幹細胞生物学を基幹に発展してきた現在の再生医療研究と、再生能力の高い両生類を主な実験材料とする古典的な器官再生の基礎研究という、大きな隔たりのあった 2 つの研究分野を“四肢再生＝創傷治癒＋形態再生”という考え方に基づいて結びつけようとする試みであり、本研究の成果は、この考え方が妥当であることを示している。

また本研究は多くの動物種の器官再生と形態形成を比較研究しており、副次的な成果として、これらの研究成果を比較形態学的あるいは進化発生学的観点から考察することにより、器官形態の多様性と進化に関する重要な知見が得られており、本研究はこれらの分野においても大きく寄与している。

6. 研究発表等

| | |
|------------------------|--|
| <p>雑誌論文 計 14 件</p> | <p>(掲載済み一査読有り) 計 13 件 Nomura N. Yokoyama H. and Tamura K. Altered developmental events in the anterior region of the chick forelimb give rise to avian-specific digit loss. <i>Developmental Dynamics</i>. 2014, 243, 741-752. Hayashi S. Tamura K. and Yokoyama H. Yap1, transcription regulator in the Hippo signaling pathway, is required for <i>Xenopus</i> limb bud regeneration. <i>Developmental Biology</i>. 2014, 388, 57-67. Yano T., Matsubara H., Egawa S., Onodera K., and Tamura K. "Chapter 21 Fins and Limbs: emergence of morphological differences". <i>New Principles in Developmental Processes</i>. Kondoh, Hisato; Kuroiwa, Atsushi Eds. Springer, 2014, 291-302. Shimada A., Kawanishi T., Kaneko T., Yoshihara H., Yano T., Inohaya K., Kinoshita M., Kamei Y., Tamura K. and Takeda H. Trunk exoskeleton in teleosts is mesodermal in origin. <i>Nature Communications</i>. 2013, 4, 1639. ISSN (online): 2041-1723 Kawasumi, A., Sagawa, N., Hayashi, S., Yokoyama, H., and Tamura, K. Wound Healing in Mammals and Amphibians: Toward Limb Regeneration in Mammals. <i>Current Topics in Microbiology and Immunology</i>. 2013, 367, 33-49. Series ISSN: 0070-217X Yano, T. and Tamura, K. The making of differences between fins and limbs. <i>Journal of Anatomy</i>, 2012, 222, 100-113. Yano, T., Abe, G., Yokoyama, H., Kawakami, K., and Tamura, K. Mechanism of Pectoral Fin Outgrowth in Zebrafish Development. <i>Development</i>. 2012, 139, 2916-2925. Seki, R.*, Kamiyama, N.*, Tadokoro, A.*, Nomura, N.*, Tsuihiji, T.*, Manabe, M. and Tamura, K. Evolutionary and developmental aspects of avian-specific traits in limb skeletal pattern. <i>Zoological Science</i>. 2012, 29, 631-644. Kamiyama, N., Seki, R., Yokoyama, H., and Tamura, K. Heterochronically early decline of Hox expression prior to cartilage formation in the avian hindlimb zeugopod. <i>Development Growth and Differentiation</i>. 2012, 54, 619-632. Yokoyama, H., Maruoka, T., Ochi, H., Aruga, A., Ohgo, S., Ogino, H. and Tamura, K. Different requirement for Wnt/β-catenin signaling in limb regeneration of larval and adult <i>Xenopus</i>. <i>PLoS ONE</i>. 2011, 6, e21721. Yokoyama, H.*, Maruoka, T.*, Aruga, A., Amano, T., Ohgo, S., Shiroishi, T. and Tamura, K. Prx-1 expression in <i>Xenopus laevis</i> scarless skin-wound healing and its resemblance to epimorphic regeneration. <i>Journal of Investigative Dermatology</i>. 2011, 131, 2477-2485. Noro, M., Yuguchi, H., Sato, T., Tsuihiji, T., Yonei-Tamura, S., Yokoyama, H., Wakamatsu, Y. and Tamura, K. Role of paraxial mesoderm in limb/flank regionalization of the trunk lateral plate. <i>Developmental Dynamics</i>. 2011, 240, 1639-1649. Tamura, K., Nomura, N., Seki, R., Yonei-Tamura, S. and Yokoyama, H. (2011). Embryological evidence identifies wing digits in birds as digits 1, 2, and 3. <i>Science</i> 331, 753-757. (掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 1 件 Egawa, S., Miura, S., Yokoyama, H., Endo, T., and Tamura, K. Growth and differentiation of a long bone in limb development, repair and regeneration. <i>Development Growth and Differentiation</i>, in press.</p> |
| <p>会議発表 計 28 件</p> | <p>専門家向け 計 27 件 Tamura, K. Molecular Basis of Wound Repair and Limb Regeneration in Amphibians and Mammals. CDB symposium 2014 "Regeneration of Organs: Programming and Self-Organization" (2014.3.10-3.12). RIKEN CDB (Kobe, Japan) 田村宏治.形態再生幹細胞創出のための分子基盤. FIRSTシンポジウム「科学技術が拓く2030年」(2014.2.28-3.1). ベルサール新宿グランド (東京) Tamura, K. The making of differences between fins and limbs: developmental aspects of fin-to-limb transition. The 8th International Conference on Genomics (2013.10.30-11.1). Vanke International Conference Center (Shenzhen, China)</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>田村宏治*, 横山仁. ツメガエルを用いた四肢再生と創傷治癒研究. 会議: 日本動物学会第 84 回岡山大会 2013 (2013.9.26-9.28) シンポジウム: 生物実験材料としてのネットイツメガエルの長所と有用性. 岡山大学 (岡山)</p> <p>Matsubara, H., Yokoyama, H. and Tamura, K*. Gene regulation that initiates Sonic hedgehog expression in the limb bud. 17th International Congress of Developmental Biology (2013.6.16-6.20). Cancun Center Conventions & Exhibitions (Cancun, Mexico)</p> <p>田村宏治. 形を作るということ-発生学に見る動物形態-. 日本解剖学会関東支部第 23 回懇話会 (2013.06.15). 日本大学桜門会館 (東京)</p> <p>田村宏治*, 大塚理奈, 川住愛子, 林真一, 横山仁. 両生類とほ乳類における四肢再生と創傷治癒の関係. 第 12 回日本再生医療学会総会 (2013.3.21-3.23) パネルディスカッション「10 年後の新たな再生医療を目指す—再生生物学と再生医療をつなぐプラットフォームの創成」. パシフィコ横浜 (横浜)</p> <p>Tamura, K. Developmental and Evolutional Aspects of Dinosaur/avian-specific Traits in Limb Skeletal Pattern. CDB symposium 2013 "The Making of A Vertebrate. (2013.3.4-3.6). RIKEN CDB (Kobe, Japan)</p> <p>田村宏治. 両生類における完全創傷治癒と四肢再生の関係—哺乳類への応用の可能性について—. 福島県立医科大学 研究連携セミナー (2013.3.1). 福島県立医科大学 (福島)</p> <p>Tamura, K. Limb Development and Evolution -A Perspective of Dinosaur Embryology-. UCL-Tohoku University joint Symposium & Workshop (2013.2.21-2.22). University College London (London, UK)</p> <p>Tamura, K. A developmental perspective of dinosaur morphogenesis. German-Japan Colloquium "Cellular Biochemistry Shaping Animals" (2013.1.28-1.31). Karlsruhe Institute of Technology (Karlsruhe, Germany)</p> <p>田村宏治*, 川住愛子, 林真一, 横山仁. 両生類における四肢再生研究—ほ乳類への応用の可能性. 第 13 回 WAKO つくばフォーラム「細胞運命の制御メカニズム」 (2012.11.28). 和光純薬工業(株)筑波ホール(つくば)</p> <p>田村宏治*, 川住愛子, 横山仁. 両生類における器官再生と創傷治癒—ほ乳類への応用の可能性. 第7回癩痕・ケロイド治療研究会 (2012.11.23) 特別講演. 日石横浜ホール(横浜)</p> <p>Tamura, K*, Matsubara H., Egawa, S., Kamiyama, N., Tadokoro, A., Seki, R. and Nomura, N. Development of dinosaur/avian-specific traits in limb skeletal pattern -A perspective of dinosaur embryology-. 7th international chick meeting "Chick 7: Avian Model Systems" (2012.11.14-18). Noyori Memorial Conference Hall, Nagoya University (Nagoya, Japan)</p> <p>Tamura, K*. A perspective of dinosaur embryology. Swiss Japanese Developmental Biology Meeting (2012.11.5-8). Kyoto Garden Palace (Kyoto, Japan)</p> <p>Matsubara, H., Yokoyama, H. and Tamura, K*. Initial positioning of sonic hedgehog expression in the chick limb bud. Asia-Pacific Developmental Biology Conference (APDBC 2012) (2012.10.5-8). Taipei Innovation City Convention Center (New Taipei City, Taiwan)</p> <p>田村宏治. 演題: A perspective of dinosaur embryology. ICOB Lecturer (2012.10.3). 会場: Institute of Cellular and Organismic Biology, Academia Sinica (Taipei, Taiwan)</p> <p>田村宏治*, 川住愛子, 神山菜美子, 松原遼, 小野寺孝興, 野村直生, 横山仁, 福田道雄. フンボルトペンギンに特徴的な指の発生. 日本動物学会第 83 回大会 2012 大阪 (2012.9.13-15). 大阪大学 豊中キャンパス(豊中市)</p> <p>田村宏治. : 恐竜発生学のすすめ (A perspective of Dinosaurs Embryology). 第 105 回日本繁殖生物学会大会 (2012.9.5-8) シンポジウム 2: 鳥類 vs 哺乳類 ? 比較繁殖学のアプローチ. 筑波大学 大学会館(つくば)</p> <p>田村宏治. 恐竜発生学のすすめ. 日本進化学会第14回東京大会 (2012.8.21-24) シ</p> |
|--|---|

| | |
|--------------------------|--|
| | <p>ンポジウム:脊椎動物の形態進化－発生学、古生物学、形態学の視点から－. 首都大学東京南大沢キャンパス(八王子)</p> <p>Yano, T., Yoshihara, H., Yokoyama, H. and Tamura, K *. Apical fold morphogenesis and the origin of dermal bones in pectoral fin. Joint Meeting of The 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & The 64th Annual Meeting of the Japan Society for Cell Biology (2012.5.28-5.31) Symposium 5 "Regulating embryonic development and organogenesis: variations and underlying common principles". Kobe International Conference Center (Kobe, Japan)</p> <p>Kamiyama, N., Seki, R., Yokoyama, H. and Tamura, K*. Heterochronic shift of cessation of Hoxd gene expression in zeugopod region of chick hindlimb bud. Joint meeting of the BSDB/BSCB/JSDB (2012.4.15-18). University of Warwick (Coventry, UK)</p> <p>神山菜美子、田所歩美、関亮平、野村直生、田村宏治*. 獣脚類恐竜の進化過程における四肢骨格形態変化の発生的考察.第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (2012.3.26-28) シンポジウム"脊椎動物の形態進化研究".(甲府)</p> <p>Tamura, K*, Higashidate, T., Aruga, A., Hayashi, S. and Yokoyama, H. Molecular analysis on limb regeneration and wound repair in amphibians and mammals. The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. (2011.12.13-16) Symposium "Molecular principles of regeneration". Pacifico Yokohama (Yokohama, Japan)</p> <p>Yano, T. Yoshihara H. and Tamura K*. Fins-to-Limbs Transition: Apical fold morphogenesis and mesenchymal cell differentiation. Commemorative Symposium for the 27th International Prize for Biology (2011.11.30-12.1). Kyoto Garden Palace (Kyoto, Japan)</p> <p>田村宏治*. 形態再生幹細胞の分子基盤－両生類と哺乳類の器官再生研究の架け橋を目指して－. (2011.6.30). 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC) 本社 (愛知県蒲郡市)</p> <p>Tamura, K. Embryological Evidence for Conservation of Forelimb Digit Identity from Dinosaur to Bird. The 20th CDB meeting "Molecular Bases for Evolution of Complex Traits" (2011.2.23-3.24). RIKEN CDB (Kobe, Japan)</p> <p>一般向け 計 1 件</p> <p>田村宏治. 手足の形づくりに見る普遍と多様. 2011 年度 BRH 公開セミナー (2011.12.3). JT 生命誌研究館 (高槻)</p> |
| <p>図 書</p> <p>計 14 件</p> | <p>横山仁、林真一、川住愛子、砂川奈都召、田村宏治. アフリカツメガエルから見た四肢再生実現へのステップ. 実験医学. 2014, 32(1), 22-28. 羊土社. ISBN 978-4-7581-0123-3</p> <p>田村宏治、阿形清和. 概論-どうやったら体のパーツを自律再生させられるか?. 実験医学. 2014, 32(1), 2-7. 羊土社. ISBN 978-4-7581-0123-3</p> <p>田村宏治、阿形清和 企画. 再生できる・できない生物 その差から挑む三次元再生と再生医療. 実験医学. 2014, 32(1), 145pp. 羊土社. ISBN 978-4-7581-0123-3</p> <p>林真一、矢野十織、川住愛子、田村宏治、横山仁. 四肢再生における脱分化、再分化と細胞記憶. 実験医学. 2013, 31(13), 2075-2082. 羊土社. ISBN 978-4-7581-0098-4</p> <p>田村宏治、大塚理奈、川住愛子、横山仁. 両生類の皮膚再生と四肢再生の関係から見る、両生類再生研究の哺乳類への応用の可能性. 瘢痕・ケロイド治療ジャーナル. 2013, 7, 1-4. 全日本病院出版会. ISBN 978-4-88117-932-1 C3047</p> <p>田村宏治、米井小百合(翻訳). “第 18 章 体肢の発生”. ラーセン人体発生学 第 4 版. 西村書店, 2013, 525-548. 西村書店. ISBN:978-4-89013-431-1</p> <p>矢野十織、松原遼、江川史朗、小野寺孝興、田村宏治. 四肢形態の多様性を支える発生メカニズム. 生物の科学 遺伝. 2013, 67(2), 190-196. NTS Inc. ISBN:978-4-86469-051-5</p> <p>生物学辞典. 第 5 版. 新規項目(血管新生、組織幹細胞、共線性、ボディプラン、傷上皮、毛隆起、移動性筋芽細胞、二次心臓領域、母性効果、ドミナントネガティブ、上皮間充織転換、条件付きノックアウト)執筆および分野別編集(動物発生_脊椎動物器官など). 岩波書店. 2013. 岩波書店. 総ページ 2192p. ISBN: 978-4-00-080314 -4</p> <p>武田洋幸、田村宏治 監訳. ウォルパート発生生物学. メディカル・サイエンス・インターナショナル.</p> |

| | |
|----------------------|--|
| | <p>2012, 総ページ 672p. ISBN: 978-4-89592-716-1 横山仁、川住愛子、林真一、田村宏治. 四肢再生の基盤としての創傷治癒: 両生類から学ぶ皮膚の完全再生. 細胞工学. 2012, 31(5), 592-599. 学研メディカル秀潤社. ISBN: 978-4-7809-0130-6 田村宏治. 手足の形づくりに見る普遍と多様. 季刊生命誌. 2011, 71(冬). 野村直生、関亮平、米井小百合、横山仁、田村宏治. 鳥類の指と恐竜の指は同じもの. 細胞工学. 2011, 30(12), 1301-1305. 学研メディカル秀潤社. ISBN: 978-4-7809-0125-2 田村宏治、野村直生. 鳥類の指の発生から考える動物形態の多様性進化. 生物の科学 遺伝. 2011, 65(6), 7-13. NTS Inc. ISBN: 978-4-86043-347-5 田村宏治. “鳥を見て恐竜がわかる!?”指の番号にみる、発生学と古生物学の融合”. 恐竜博2011. 朝日新聞社, 2011, 140-141.</p> |
| 産業財産権 出願・取得 状況 | <p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件 計 0 件</p> |
| Webページ (URL) | <p>東北大学大学院生命科学研究所生命機能科学専攻器官形成分野 http://www.biology.tohoku.ac.jp/lab-www/tamlab/next_g.html</p> |
| 国民との科学・技術対話の実施状況 | <p>2013.12.16. 宮城県仙台第一高等学校 SS 生物 I 「特別講義」として「動物発生学」についての講義を行った。実施場所: 宮城県仙台第一高等学校(仙台)、対象者: 高校生、参加者数: 約 30 名 2013.10.22. 公益財団法人東北活性化研究センターが主催する出前講座「ユニバーサイエンス」の一環として、「動物の形作りの発生メカニズム」と題した講義を行った。実施場所: 仙台市立仙台青陵中等教育学校(仙台)、対象者: 高校生、参加者数: 約 280 名 2013.7.30 東北大学オープンキャンパス 2013 における体験授業として「鳥の指を見て恐竜がわかる! ? -教科書のとある1ページの作り方-」と題した講義を行った。また、研究室公開実験展示において、研究内容の紹介を行った。実施場所: 東北大学理学部(仙台)、対象者: 高校生・一般市民、参加者数: 約 100 名(体験授業)、約 5,700 名(理学部全体) 2012.12.07. 宮城県仙台第一高等学校(仙台)主催で行われた東北大学学部学科説明会の模擬講義として「理科教科書のとある1ページのでき方」と題して講義を行った。実施場所: 宮城県仙台第一高等学校(仙台)、対象者: 高校生、参加者数: 約 30 名 2012.08.21. 青森県立八高等学校模擬講義として「恐竜発生学-ニワトリを見て恐竜がわかる!」と題して講義を行った。実施場所: 青森県立八高等学校(八戸)、対象者: 高校生、参加者数: 約 40 名 2012.7.15. 学都「仙台・宮城」サイエンスデイ 2012 において「"生きている"を覗きみよう!」と題した講座プログラムを開催。サイエンスデイ AWARD2012 エミール賞(東北大学大学院環境科学研究科 石田秀輝教授)を受賞した。また、NEXT GENERATION 賞として、「身近な疑問がいっぱい! 本校科学部と実演を交えて疑問を解き明かそう!」(仙台青陵中等教育学校 科学部)を表彰した。実施場所: 東北大学川内キャンパス(仙台)、対象者: 一般市民(主に小中学生とその父兄)、参加者数: 約 100 名(イベント全体では 6,311 人) 2012.3.15. 「東北大学理学部開講100周年記念公開シンポジウム」杜の都のザ・サイエンスカフェにおいて「魚のヒレ-恐竜の足-トリの翼、みんな同じもの」をテーマにサイエンスカフェの講師を務めた。実施場所: せんだいメディアテーク、対象者: 一般市民(主に高校生と高校の先生)、参加者数: 約 350 名 2011.12.10. 「日本生物学オリンピックフォーラム」に招待され、「手足の発生と再生の研究: 宮城から世界へ。」をテーマに講演した。実施場所: 仙台市情報・産業プラザ、対象者: 高校生と高校の先生、参加者数: 約 150 名 2011.7.10. 学都「仙台・宮城」サイエンスデイ 2011 において「動物も植物も、細胞と分子でできている ~"生きている"を覗きみよう!」と題した講座プログラムを開講した。さらに本プログラムが、サイエンスデイ AWARD2011 子ども未来賞(仙台市教育委員会)を受賞した。実施場所: 東北大学川内キャンパス、対象者: 一般市民(主に小中学生とその父兄)、参加者数: 約 100 名(イベント</p> |

様式21

| | |
|------------------|--|
| | <p>全体では 5,800 人)</p> <p>2011.6.4. 東北大学大学院生命科学研究所市民公開シンポジウム「生命の形をみちびく道しるべ」にて講師として講演を行った。実施場所:日経・大手町セミナールーム2(東京都千代田区)、対象者:一般市民、参加者数:約 30 名</p> |
| 新聞・一般雑誌等掲載計 19 件 | <p>朝日新聞 2012.12.15 be DO 科学 動物の指はみな5本?, e6(取材協力)</p> <p>朝日新聞 GLOBE 2012.12.02 恐竜にあいたい, G1-G7.</p> <p>サイエンス誌に載った日本人研究 2011 p17. 2012.02. 20 鳥類翼の指が第 1、2、3 指であることを示す発生的証拠</p> <p>Pen BOOKS 恐竜の世界へ p32-33. 2011.07.12 始祖鳥 鳥と恐竜をつなぐ、進化のミッシングリンク</p> <p>nature ダイジェスト 2011.05.25 p24-25. 鳥は恐竜から進化した—論争についてに終止符</p> <p>朝日新聞 2011.05.23 朝刊 21(科学)面 恐竜との共通項を探究</p> <p>宮城の新聞 2011.04.25 鳥が恐竜から進化した説を巡り、唯一残されていた矛盾を解決 http://shinbun.fan-miyagi.jp/article/article_20110313.php</p> <p>Newton 2011 年 5 月号 p121. (ニュートンプレス) 恐竜の指と「鳥の指」は同じ?</p> <p>日経サイエンス 2011 年 5 月号 p16. (日本経済新聞出版社) 鳥の祖先はやはり恐竜</p> <p>ScienceNOW 2011.2.11 「Dinos Gave Birds the Finger」 http://news.sciencemag.org/sciencenow/2011/02/dinos-gave-birds-the-finger.html</p> <p>日本経済新聞 2011.2.11 朝刊 34(社会)面 「鳥の祖先は恐竜」証明</p> <p>河北新報 2011.2.11 朝刊 1 面 鳥の指恐竜と形態同じ</p> <p>読売新聞 2011.2.11 朝刊総合面 鳥の翼の「3本指」恐竜と同じ</p> <p>朝日新聞 2011.2.11 朝刊 1 面など 鳥の祖先やっぱり恐竜</p> <p>毎日新聞 2011.2.11 朝刊社会面 鳥の祖先やっぱり恐竜</p> <p>共同通信 2011.2.11 ニワトリの指に恐竜の名残 http://www.47news.jp/CN/201102/CN201102100100591.html</p> <p>時事通信 2011.2.11 鳥の翼、3本指の謎解明 http://www.jiji.com/jc/zc?k=201102/2011021100062</p> <p>LiveScience.com 2011.2.11 How Dinosaurs Handed Down Their Fingers to Birds. http://www.livescience.com/12808-dinosaur-hands-fingers-birds-digits-evolution.html</p> <p>朝日小学生新聞 2011.2.11 1 面 恐竜の前足と鳥の翼の指は同じだった</p> |
| その他 | <p>NHK NHK ニュース(全国・宮城) 2011.2.11. 8:15-8:20 他 “鳥は恐竜から進化”裏付ける成果</p> <p>東日本放送 KHB ニュース (スーパーJ チャンネルみやぎ他) 2011.2.11. 18:17- 他</p> |

7. その他特記事項

2011 年 7 月 2 日～10 月 2 日に国立科学博物館(東京・上野)で開催された恐竜博 2011 において、研究内容が実名入りで紹介された。

科学技術振興機構(JST)の WEB ニュースサイト、サイエンスニュース(Science News)に、研究紹介が掲載された。(URL:<http://sc-smn.jst.go.jp/sciencenews/index.html>)

2011 年度 科研費ニュース(文部科学省、日本学術振興会)において、科研費からの成果展開事例として研究内容が紹介された。