

## 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せん

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. 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	61,000,000	61,000,000	0	61,000,000	61,000,000	0	0
間接経費	18,300,000	18,300,000	0	18,300,000	18,300,000	0	0
合計	79,300,000	79,300,000	0	79,300,000	79,300,000	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	35,122	13,471,144	13,425,592	8,533,326	35,465,184
旅費	0	1,527,055	849,274	1,597,756	3,974,085
謝金・人件費等	0	56,965	9,874,631	6,925,700	16,857,296
その他	0	434,141	609,471	3,659,823	4,703,435
直接経費計	35,122	15,489,305	24,758,968	20,716,605	61,000,000
間接経費計	0	9,480,000	2,205,000	6,615,000	18,300,000
合計	35,122	24,969,305	26,963,968	27,331,605	79,300,000

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
HSオールインワン蛍光顕微鏡	キーエンスBZ-9000	1	9,942,975	9,942,975	2011/6/22	東京大学
計算ソフトダイナミックセルカウント(消耗品)	キーエンスBZ-H1C	1	1,260,000	1,260,000	2011/7/15	東京大学
ハイオラットラホ'ラトリス' サーマルサイクラー	C1000 Touch 185-1148JA	1	999,600	999,600	2011/7/27	東京大学
フェムトジェット一式	エッペンドルフ・5427AP804062	2	840,000	1,680,000	2012/4/13 2013/2/1	東京大学
胚操作倒立顕微鏡用オプション器械一式	成茂科学器械研究所	1	994,140	994,140	2012/5/14	東京大学
胚操作倒立顕微鏡用オプション器械一式	成茂科学器械研究所	1	984,690	984,690	2012/6/29	東京大学
小動物用麻酔器一式	バイオリサーチセンター・410	1	557,550	557,550	2012/9/28	東京大学
マイクロフォーger一式	成茂科学器械研究所・MF-	1	523,530	523,530	2013/2/27	東京大学
ピエゾインパクトマイクロミニピュレーター一式	プライムテック社・PIEZO PMM4G	1	1,597,680	1,597,680	2013/3/15	東京大学

5. 研究成果の概要

心臓の心房心室中隔は、脊椎動物の進化過程で獲得されてきた構造であり、これら心臓中隔の形成異常が原因となって発症するヒトの先天性心疾患は非常に高頻度で認められる。本研究では、多様な動物種を用いて心臓形態進化の分子メカニズムを調べることで、心臓中隔形成に関わる新規メカニズムを明らかにしていくことを目指した。心房中隔は魚類から両生類に進化する過程で獲得されたことから、魚類と両生類の中間に位置する肉鰭類(シーラカンス・肺魚)に着目し、その形態を詳細に観察した。その結果、心房中隔の獲得と関連して心房で極性をもって発現する遺伝子を見出した。また、切片を作製せずに心臓の内部構造を詳細に観察する方法として、造影剤の投与方法に改変を加えたマイクロCTによる新規3Dイメージング法を開発した。

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)  
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)	心循環器系の由来と多様性をもたらす分子メカニズム
	Origin and diversity of cardiovascular systems
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京大学・分子細胞生物学研究所・講師
	The University of Tokyo, Institute of Molecular and Cellular Biosciences, Lecturer
氏名 (下段英語表記)	小柴 和子
	Kazuko Koshiba-Takeuchi

研究成果の概要

(和文):

心臓の心房心室中隔は、脊椎動物進化の過程で獲得されてきた構造であり、これら心臓中隔の形成異常が原因となって発症するヒトの先天性心疾患は非常に高頻度で認められる。本研究では、多様な動物種を用いて心臓形態進化の分子メカニズムを調べることにより、心臓中隔形成に関わる新規メカニズムを明らかにしていくことを目指した。心房中隔は魚類から両生類に進化する過程で獲得されたことから、魚類と両生類の中間に位置する肉鰭類(シーラカンス・肺魚)に着目し、その形態を詳細に観察した。その結果、心房中隔の獲得と関連して心房で極性をもって発現する遺伝子を見出した。また、切片を作製せずに心臓の内部構造を詳細に観察する方法として、造影剤の投与法に改変を加えたマイクロCTによる新規3Dイメージング法を開発した。

(英文):

The atrial/ventricular septum has been developed in vertebrate evolution, and the abnormal cardiac septum formations cause congenital heart disease in human. In this project, we aimed to identify novel molecular mechanism of cardiac septum formation through vertebrate cardiac evolution comparing heart developmental systems. Since the atrial septum is formed in amphibian but not in fish, we focused on Sarcopterygii (lungfish and coelacanth) sitting on between fish and

## 様式21

amphibian to know how atrial septum developed. As a result, we found a gene specifically expressed in the left atria in lungfish and frog, both possessing atrial septum, but in fish it is expressed in the entire atrium. And we established a new method for microCT. To use this method, it is possible to see the inside structure of heart and other organs clearly without making sections.

1. 執行金額 79,300,000 円

(うち、直接経費 61,000,000 円、間接経費 18,300,000 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

動物の心臓は血液を全身に送るポンプとして作用しているが、その形態は種により様々である。魚類は一心房一心室、両生類は二心房一心室、爬虫類は一般に二心房と不完全な二心室と記載されており、我々ヒトを含む哺乳類と鳥類は二心房二心室の心臓を有している。脊椎動物の心臓は心房と心室がそれぞれ中隔で区切られ、肺循環を完全に体循環と分けることにより、水中生活から陸上生活へという環境変化に適合し、活発な行動を可能とする効率的な循環器系を形成していった。一方、広く動物種を見渡すと、「心臓」は実に様々で、一つの器官として存在せずに、血管そのものが拍動して血液を循環させるもの、「心臓」と呼ばれる器官が複数存在する動物種もある。本研究の目的は、脊椎動物の心臓形態多様性がどのような分子メカニズムによって生じたか明らかにするとともに、脊索動物や無脊椎動物の心循環系を調べることにより動物の心循環器系がどのように発達していったかを解明することである。そのために、次の点を明らかにしていく。

- (1) 3次元立体再構築法を用いた心臓形態多様性の解析
- (2) 心臓心房心室中隔派生メカニズムの解明
- (3) 心臓流出路、肺循環経路獲得メカニズムの解明
- (4) 心臓刺激伝導系派生メカニズムの解明
- (5) 脊索動物、無脊椎動物の心循環器系発生システムの解析

哺乳類の心臓発生は、脊椎動物の心臓進化過程と同様に、単純な構造から複雑な構造に形態を変化させていく。従って、本研究で得られる成果は、ヒトの発生過程で起こる心臓形態異常が原因となり発症する先天性心疾患の理解にも関連する。一部の魚類や脊索動物、軟体動物には、いわゆる「心臓」と呼ばれる器官の他に鰓心臓を有するもの、血管自体が収縮して「心臓」の役割を担っているものなど、心循環器系の形態は様々である。これまで、これらの動物における心循環器系の解析は解剖学を基に行なわれてきたが、本研究では分子レベルでこれら器官の相同性を調べる。様々な動物種で心臓特異的遺伝子の発現を調べることにより、心循環器系の由来について明らかにしていく。この研究は、最終的に「心臓」と「血管」の相違を理解する上で、大きな知見をもたらすと考えている。

## 様式21

本研究によって得られる成果は小中学校の教科書にも記載され、形態進化の一つの典型例として広く知られている脊椎動物心臓形態多様性が分子レベルでどのように生じたかを示すものであるとともに、ヒト先天性心疾患の病態や発症メカニズムの理解につながるものである。

### 4. 研究計画・方法

研究目的で揚げた5つの項目を明らかにするために以下の研究を行っていく。

#### (1) 3次元立体再構築法を用いた心臓形態多様性の解析

##### ① 3次元イメージング法の確立

既存の3次元イメージ取得の方法として、連続切片を作製し撮影した画像をもとに3次元イメージを再構築する方法、マイクロCT、Optical Projective Tomography(OPT)、マイクロトムで薄片を作製すると同時に画像を取り込む Episcopic Fluorescence Image Capture (EFIC)がある。本研究ではこれらの方法の長所を取り入れて、効率的に情報量の多い3次元イメージを作製する方法を確立する。

##### ② 心房中隔獲得時期の特定

確立した3次元イメージング法を用いて肺魚、シーラカンスの心臓形態を詳細に調べ、他の魚類や両生類との心臓形態を比較する。両生類は魚類の肉鰭類から進化したと言われており、現存する肉鰭類は肺魚とシーラカンスの二種類である。従って、肺魚とシーラカンスは心房中隔獲得過程にある動物と考えられ、これら肉鰭類に心房中隔が存在するのかどうか、また存在する場合は完全に心房を二分するものであるかどうか、明らかにする。

#### (2) 心臓心房心室中隔派生メカニズムの解明

心房中隔の有無に関連して、心房での発現パターンに変化の見られる因子が中隔形成に関わっている可能性が高い。マウスやニワトリで心房において極性を持って発現している遺伝子の発現を魚類・肉鰭類・両生類において比較し、心房中隔との関連を調べる。遺伝子改変マウス等を作成し、心房中隔形成因子であることを特定した後、その遺伝子の上流解析を行ない、形態進化の要因となった制御領域での変化について明らかにする。

#### (3) 心臓流出路、肺循環経路獲得メカニズムの解明

心臓流出路の異常はヒトの疾患においても非常に多く見受けられる。鳥類・哺乳類で心臓流出路は2つの区画（大動脈と肺動脈）に分けられるが、爬虫類では3つの区画に分けられる。流出路の区画化には多くのシグナル分子とともに神経冠細胞が関与している。爬虫類ではこの神経冠細胞の移動がどのようになっているか、またシグナル分子との関わりを含めて検証することにより、新たな流出路形成分子メカニズムを明らかにする。

#### (4) 心臓刺激伝導系派生メカニズムの解明

心臓として機能するためには規則正しく心筋を拍動させるための刺激伝導系が重要である。近年、マウスにおいては刺激伝導系発生システムの解析が進んでいるが、他の動物種においてはほとんど行なわれていない。心臓が機能する上で重要な刺激伝導系が心臓形態

## 様式21

進化に伴って、どのように局在するようになったか、またどのように発達していったか明らかにする。

### (5) 脊索動物、無脊椎動物の心循環器系発生システムの解析

脊索動物ナメクジウオの多小心（拍動する血管）と魚類の心臓との組織的な違いを明らかにするとともに、発現している因子の比較を行なう。また、軟体動物頭足類のヒメイカを用いて、鰓心臓と体心臓（全身に血液を送るいわゆる「心臓」）とが発生過程においてどのように形成されてくるのか、心臓主要因子の発現を調べることにより、両者の違いを明らかにしていく。

得られた研究成果は積極的に学会等で発表するとともに、学会誌に掲載された際にはホームページを介して広く公表していく。また、本研究の根幹となる現象は、小中学生の教科書に取り上げられる内容であるので、これから科学を志すこれらの年代層を中心に、本研究について話す場を設けていく。

## 5. 研究成果・波及効果

### (1) 3次元立体再構築法を用いた心臓形態多様性の解析

#### ① 3次元イメージング法の確立

連続切片から3次元イメージを再構築する方法、マイクロCT、OPT、EFICといった3次元イメージング法を検討して行く過程で、造影剤を投与することにより、マイクロCTを用いて軟組織を詳細に撮影できることを見出した。さらに造影剤の投与方法に工夫を加えることにより造影剤の浸透性を高め、大きいサンプルの内部構造を詳細に観察することを可能にした。例えば、成体マウスの心臓からゆがみのない薄い切片を作製することは技術と時間を要するものであるが、この新規技術を用いてマイクロCTで観察すると短時間で心臓の内部構造を確認することが可能である。今後、遺伝子改変マウス、心臓再生医療等で心臓の形態を効率良く調べていく際に、非常に有力なツールになると期待できる。

#### ② 心房中隔獲得時期の特定

確立した3次元イメージング法を用いて肉鰭類の肺魚、シーラカンスの心臓形態を詳細に調べ、他の魚類や両生類の心臓形態と比較したところ、肺魚とシーラカンスでは全く異なった心臓形態を有していることが明らかになった。シーラカンスの心臓は原始的な形態をしており、明瞭な中隔様構造は認められなかった。一方、肺魚で現存する3つのグループ、オーストラリア肺魚、南米肺魚、アフリカ肺魚のいずれにおいても形態的には不完全ではあるけれども心房中隔だけでなく心室中隔をも有していることがわかった。オーストラリア肺魚は肺呼吸にほとんど依存していないのに対し、アフリカ肺魚は乾期に繭を作って夏眠できるというように肺呼吸への依存性が高い。このように種により肺呼吸依存度に違いはあるものの、肺呼吸に伴って心臓中隔が発達してきたことが示された。

### (2) 心臓心房心室中隔派生メカニズムの解明

心房中隔の獲得に伴って、左心房に極性を持って発現する遺伝子を見出した。心房中隔

を持たない魚類ではこの遺伝子は心房全体に発現しているが、心房中隔を有する両生類、哺乳類では左心房に強く発現する。さらに、不完全ながらも心房中隔を有する肺魚においても左心房に局在した発現を示した。このことから、この遺伝子の左心房への局在が心房中隔の形成に直接的に関与している可能性が考えられた。現在、遺伝子改変マウスの作製を進めており、この遺伝子の心房での発現様式を変化させた際の心房中隔形態を調べることにより、機能を検証していく。

### (3) 心臓流出路、肺循環経路獲得メカニズムの解明

爬虫類における神経冠細胞の移動について調べるために、ヤモリ胚を用いて神経冠細胞マーカーの発現を調べた。マーカーの発現様式は鳥類のニワトリ胚と似通っており、実際の細胞移動を調べるために全胚培養系を確立中である。肺循環の獲得は心房中隔形成と密着な関連のあることが、その獲得時期から明らかとなった。今後は(2)のプロジェクトから明らかになった遺伝子と関連させて解析をすすめる。

### (4) 心臓刺激伝導系派生メカニズムの解明

心臓の区画化、特に心室中隔に沿って刺激が伝わっていくことから、心室中隔の形成と刺激伝導系のパターンについて刺激伝導系マーカーを用いて調べた。その結果、肉鰭類の肺魚では、刺激伝導系マーカーの発現が、魚類と両生類の間様様の発現様式を示し、刺激伝導系の発達においても、心臓進化との関連性が認められた。

### (5) 脊索動物、無脊椎動物の心循環器系発生システムの解析

ナメクジウオの多小心を解析するために、脊椎動物で広く用いられている各種抗体の使用を試みたが、いずれもナメクジウオの多小心を認識せず、マーカーの作製が必要であることがわかった。ヒメイカにおいては鰓心臓と本心臓を区別するために、モノクローナル抗体を作製し、鰓心臓を強く認識するもの、本心臓を強く認識するものを得ることができた。さらに、心臓関連遺伝子のクローニングをすすめ、いくつか候補遺伝子を得ている。それら遺伝子の発現解析から、ヒメイカの心臓形成において、脊椎動物と同様の機構で体心臓が形成され、鰓心臓は独自の機構で左右に形成されるという可能性が得られた。さらに細胞系譜追跡を行い、実際の細胞の動きを確認し、検証する必要がある。本研究から、これまで謎であった軟体動物頭足類の心臓発生様式を明らかにできるとともに、本研究で確立した方法を応用することにより、発生学においてヒメイカが無脊椎動物の新たなモデル動物となりうる。

これらの結果は国際学会等で発表し、現在、論文として取りまとめているところである。また、国民との対話も積極的に行い、特に、小学生、女子中高生を対象とした出張授業、出張実験は非常に好評であり、心臓発生、進化、疾患について知見を広めることができた。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 1 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件 van Weerd JH, <u>Koshiba-Takeuchi K</u>, Kwon C, Takeuchi JK., Epigenetic factors and cardiac development., Cardiovasc Research. 2011 Jul 15;91(2):203-11, 2011.5</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 43 件</p>	<p>専門家向け 計 40 件</p> <p>(1) Joshua D Wythe, <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., 2011 Weinstein Cardiovascular Development Conference (Cincinnati), 2011 年 5 月 6 日</p> <p>(2) van Henk Weerd、横田直子、小島瑞代、笹岡陽介、<u>小柴和子</u>、竹内純、心臓前駆細胞維持におけるクロマチン再構成複合体の役割、第 11 回東京大学生命科学シンポジウム (東京)、2011 年 6 月 4 日</p> <p>(3) <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Chulan Kwon, Jun K. Takeuchi, Cell-Fate Specification of Cardiac Progenitor/Stem Cells by Defined Factors in vivo., ISSCR 9th Annual Meeting(Canada), 2011 年 6 月 18 日</p> <p>(4) 森田唯加、塚原由布子、杉崎弘江、Kwon Chulan、<u>小柴和子</u>、竹内純、胚性・体性心臓前駆細胞をマークする新規因子の特異な分化制御機構、第 2 回 Molecular Cardiovasucular Conference II (北海道)、2011 年 9 月 3 日</p> <p>(5) 横田直子、ヴァンウイールド ヘンク、小島瑞代、杉崎弘江、竹内純、<u>小柴—竹内和子</u>、脊椎動物心臓の発生進化と形態進化のメカニズム、2011 年 9 月 21-23 日、日本動物学会第 82 回大会 (旭川)、2011 年 9 月 21-23 日</p> <p>(6) 竹内純、<u>小柴和子</u>、塚原由布子、森田唯加、中村遼、山田小和加、横田直子、マウスが紐解く心臓研究のアプローチ、日本遺伝学会第 83 回大会(京都)、2011 年 9 月 22 日</p> <p>(7) Naoko Yokota, Henk Van Weerd, Mizuyo Kojima, Jun K Takeuchi, <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Cardiac septum formation in the vertebrate heart evolution、第 34 回日本分子生物学会年会ワークショップ(横浜)、2011 年 12 月 13 日 (“<b>Can the heart regenerate? –Approaches to regeneration and developmental diversity of the heart</b>”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>(8) <u>小柴和子</u>、Heart evolution and the capacity for cardiac regeneration –What we have got or lost during evolution-、第 9 回心血管幹細胞研究会 (品川)、2012 年 1 月 14 日 (招待講演)</p> <p>(9) Yuika Morita, Yuko Tsukahara, Peter Anderson, Junko Kurokwa, Hiroe Sugizaki, Ryuichi Nishinakamura, Tetsushi Furukawa, <u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Chuian Kwon, Jun K. Takeuchi, Sall+ Cells Represent a Renewing cardiac Progenitor Population., Keystone Symposia/Cardiovascular Development and Regeneration</p>

	<p>(Taos, New Mexico), 2012年1月23日</p> <p>(10) <u>Kazuko Koshiha-Takeuchi</u>, Ryo Nakamura, Sawaka Yamada, Mizuyo Kojima, Jun K. Takeuchi, Chromatin Formation is Necessary for Cardiomyocyte Regeneration in Mammal/Amphibian Models., Keystone Symposia/Cardiovascular Development and Regeneration (Taos, New Mexico), 2012年1月23日 (招待口演)</p> <p>(11) 森田唯加、塚原由布子、杉崎弘江、Kwon Chulan、<u>小柴和子</u>、竹内純、新たな心臓前駆細胞制御因子と階層性の理解、第41回日本心臓血管作動物質学会(秋田)、2012年2月11日</p> <p>(12) <u>小柴和子</u>, 心臓の進化と再生のメカニズム. Intercalary regeneration, Dedifferentiation, and Evolution Workshop.(岡山), 2012年4月5日</p> <p>(13) Ryo Nakamura, <u>Kazuko Koshiha-Takeuchi</u>, Yuko Tsukahara, Tetsuo Sasano, Mizuyo Kojima, Tetsushi Furukawa, Hesham A Sadek, Jun K Takeuchi, The novel mechanism of histone-chromatin regulation for cardiomyocytes regeneration. 2012 Weinstein cardiovascular development conference. (Chicago USA), 2012年5月3日</p> <p>(14) Yuika Morita, Yuko Tsukahara, Peter Anderson, Junko Kurokawa, Hiroe Sugizaki, Ryuichi Nishinakamura, Tetsushi Furukawa, <u>Kazuko Koshiha-Takeuchi</u>, Chulan Kwon, Jun K. Takeuchi, Sall+ Cells Represent a Renewing cardiac Progenitor Population. (Chicago USA), 2012年5月3日</p> <p>(15) Joshua D Wythe, W. Patric Devine, <u>Kazuko Koshiha-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., 2012 Weinstein Cardiovascular Development Conference (Chicago), 2012年5月3日</p> <p>(16) Yuika Morita, Yuko Tsukahara, Peter Andersen, Hiroe Sugizaki, Ryuichi Nishinakamura, Chulan Kwon, <u>Kazuko Koshiha-Takeuchi</u>, Jun K. Takeuchi, Cell-Fate Specification of Cardiac Progenitors/Stem Cells by Defined Factors in vivo and in vitro. 第45回日本発生生物学会(神戸), 2012年5月28日</p> <p>(17) Ryo Nakamura, <u>Kazuko Koshiha-Takeuchi</u>, Yuko Tsukahara, Mizuyo Kojima, Jun K Takeuchi, Epigenetic factors and the capacity for heart regeneration in mammals. 第45回日本発生生物学会(神戸), 2012年5月28日</p> <p>(18) 森田唯加, 塚原由布子, <u>小柴和子</u>, 竹内純, Sall は心臓前駆細胞必須因子として全心臓細胞系譜を制御する. 第11回日本再生医療学会総会(横浜), 2012年6月13日</p> <p>(19) 中村遼, <u>小柴和子</u>, 塚原由布子, 竹内純, 心臓再生向上因子としてのクロマチン制御機構. 第11回日本再生医療学会総会(横浜), 2012年6月13日</p> <p>(20) Yuika Morita, Yuko Tsukahara, Peter Andersen, Junko Kurokawa, Hiroe Sugizaki, Sylvia Evans, Yumiko Saga, Ryuichi Nishinakamura, Tetsushi Furukawa, Chulan Kwon, <u>Kazuko Koshiha-Takeuchi</u> &amp; Jun K. Takeuchi,</p>
--	--

	<p>Sall promotes cardiac progenitor cell fate and fully contribute to cardiomyocyte lineages. 第10回国際幹細胞学会(ISSCR)年次総会(横浜), 2012年6月14日</p> <p>(21)<u>Kazuko Koshiba-Takeuchi</u>, Ryo Nakamura, Tetsuo Sasano, Yuko Tsukahara, Sawaka Yamada, Mizuyo Kojima, Tetsushi Furukawa, Hesham A. Sadek, Jun K Takeuchi, Fetal epigenetic modifiers stimulate cardiomyocyte regeneration and protect fibrosis in mammalian/amphibian models. 第10回国際幹細胞学会(ISSCR)年次総会(横浜), 2012年6月14日</p> <p>(22)森田唯加, 塚原由布子, Anderson Peter, 黒川旬子, 杉崎弘江, Kwon Chulan, 古川哲史, <u>小柴和子</u>, 竹内純, 特定転写因子による心臓幹・前駆細胞運命プログラム機構. 第3回 Molecular Cardiovascular Conference II (北海道), 2012年9月8日</p> <p>(23)中村遼, <u>小柴和子</u>, 塚原由布子, 笹野哲郎, 安藤由貴, 小島瑞代, 富田江一, 古川哲郎, Hesham A. Sadek, 竹内純, 心筋再生におけるエピゲノム制御機構. 第11回日本心臓血管発生研究会(福島), 2012年10月19日</p> <p>(24)森田唯加, 塚原由布子, Anderson Peter, 黒川旬子, 杉崎弘江, 相賀裕美子, 西中村隆一, Kwon Chulan, 古川哲史, <u>小柴和子</u>, 竹内純, 特定転写因子による心臓幹・前駆細胞運命プログラム機構. 第11回日本心臓血管発生研究会(福島), 2012年10月19日</p> <p>(25)森田唯加, 塚原由布子, Peter Anderson, 黒川旬子, 杉崎弘江, 小島瑞代, 相賀裕美子, 西中村隆一, 古川哲史, Hesham Sadek, Chulan Kwon, <u>小柴和子</u>, 竹内純, 新規心臓転写因子による心臓細胞運命決定と機能的な心臓再生. 第35回日本分子生物学会年会(福岡), 2012年12月11日</p> <p>(26)中村遼, <u>小柴和子</u>, 塚原由布子, 笹野哲郎, 安藤由貴, 小島瑞代, 古川哲史, A. Sadek Hesham, 心臓再生における統合的なクロマチン構造変換. 第35回日本分子生物学会年会(福岡), 2012年12月11日</p> <p>(27)Yuuta Moriyama, Shoji Kawakami, Naoko Yokota, Jan Hendrick van Weerd, Jun K Takeuchi, Kazuko Koshiba-Takeuchi, How to Build a Four Chambered Heart: Molecular Mechanism Underlying Atrial and Ventricular Septation in Vertebrate Heart. CDB シンポジウム「The Making of a Vertebrate.」(神戸), 2013年3月4日</p> <p>(28)<u>小柴和子</u>, 心臓形態の多様化と進化, 奈良県立医科大学(奈良), 2013年3月27日</p> <p>(29)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</p>
--	--

	<p>Conference (Arizona, USA), 2013 年 5 月 17 日</p> <p>(30)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>(31)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>(32)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>(33)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>(34)<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>(35)<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>(36)<u>小柴和子</u> 心臓の発生・進化、そして起源、第 3 回 Tokyo Vertebrate Morphology Meeting (東京)、2013 年 8 月 10 日</p> <p>(37)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>(38)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>(39)<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>(40)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3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>(2) <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>(3) <u>小柴和子</u> 心臓の発生・進化そして再生へ、東京理科大学、2012年7月9日</p>
<p>図書 計6件</p>	<p>(1) 塚原由布子、<u>小柴和子</u>、竹内純、心臓発生にかかわるクロマチン・ヒストン制御の役割、月刊「Heart View」Vol. 15 No. 8 特集「血管・心筋再生はどこまで来たか」、2011年8月</p> <p>(2) <u>小柴和子</u>、竹内純、進化学事典 17.3 ボディプランと初期発生、共立出版、2012年4月</p> <p>(3) 森田唯加、<u>小柴和子</u>、竹内純：心臓発生とその分子メカニズム、血管医学 Vol.13, 97-113, 2012</p> <p>(4) 守山裕大、竹内純、<u>小柴和子</u>：脊椎動物の心臓進化 —形態と機能の多様性はどのように生み出されたか—、遺伝 Vol.67, No.2, 197-208,2013</p> <p>(5) 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>(6) 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 (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) 2011年5月28日：オープンラボ、東京（分子細胞生物学研究所）、学部学生、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) 2011年8月22日～9月2日：日大インターンシップ、東京（分子細胞生物学研究所）、日本大学学部学生。動物の心臓形態の多様性について説明し、心臓特異遺伝子における異常と心臓形態の変化に関する実験を行ってもらった。それを通じて、心臓形態形成に関わる分子メカニズムに理解を深めていた。</p> <p>(3) 2012年5月19日：オープンラボ、東京（東京大学分子細胞生物学研究所）、学</p>

	<p>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>(4) 2012年8月10日：女子中高生夏の学校2012 ～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>(5) 2012年8月20日～31日：日大インターンシップ、東京（東京大学分子細胞生物学研究所）、日本大学学部学生対象。動物の心臓形態の多様性について説明し、心臓特異遺伝子における異常と心臓形態の変化に関する実験を行ってもらった。それを通じて、心臓形態形成に関わる分子メカニズムに理解を深めていた。</p> <p>(6) 2012年8月3日～10月18日：ポスター展示、東京(東京大学医学部附属病院)、一般者対象、不特定多数。「未来からの招待状」をテーマに、単なる研究内容・成果だけではなく、イノベーションにより導かれる未来像を踏まえたポスターを作成し公開した。一般の人が理解しやすいQ&amp;A方式のポスターを展示した。</p> <p>(7) 2013年1月16日～17日：ポスター展示、東京(文京シビックセンター)、一般者対象、不特定多数。上記(4)のポスターを展示。</p> <p>(8) 2013年1月17日：出張授業、東京（文京区立青柳小学校）、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>(9) 2013年3月29日：東大の研究室をのぞいてみよう！プログラム、東京（東京大学）、高校生対象、40名。キャンパスおよび研究室見学。研究室で行っている研究や実験機器の説明をした。</p> <p>(10) 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>(11) 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>(12) 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>
--	--

## 様式21

	<p>(13)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>(14)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>
新聞・一般雑誌等掲載計0件	
その他	NHKBS プレミアム、いのちドラマチック～ウーパールーパー脅威の再生能力～、2011年9月7日放送に関連して取材をうけた。

### 7. その他特記事項

#### 2011年度

日本発発生物学会の男女共同参画委員として、発発生物学会年会でワークショップをオーガナイズし、さらに男女共同参画学協会連絡会シンポジウムでポスター発表するなどの活動を行った。

#### 2012年度

日本発発生物学会の男女共同参画委員として、発発生物学会年会でワークショップをオーガナイズし、さらに男女共同参画学協会連絡会シンポジウムでポスター発表するなどの活動を行った。

#### 2013年度

日本発発生物学会の男女共同参画委員として、発発生物学会年会で「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・運営を行った。