

先端研究拠点事業
事業実績報告書

採用年度	平成15年度
種別	拠点形成促進型
分科細目	生物科学 発生生物学
採用番号	15004

領域・分野	
分科細目(分科細目コード)	5806
採用番号	15004
研究交流課題名(和文)	アフリカツメガエル・ニシツメガエルを用いた機能ゲノム学の推進
研究交流課題名(英文)	Promotion of functional genomics with <i>Xenopus laevis/tropicalis</i>
採用期間	平成16年 2月 1日 ~ 平成18年 1月31日

《実施組織体制》

日本側

拠点機関名	自然科学研究機構
実施組織代表者(職・氏名)	機構長・志村 令郎
コーディネーター(職・氏名)	教授・上野 直人
協力機関数	12
参加者数	36

相手国1

国名	英国
拠点機関名	The Wellcome Trust/ Cancer Research UK Institute
実施組織代表者(職・氏名)	Director, Dr. Mark Walport
コーディネーター(職・氏名)	Wellcome Senior Research Fellow・Enrique Amaya
協力機関数	5
参加者数	11

相手国2

国名	米国
拠点機関名	University of California, Irvine
実施組織代表者(職・氏名)	Chancellor, Dr. Michael Drake
コーディネーター(職・氏名)	Professor・Ken W. -Y. Cho
協力機関数	9
参加者数	16

相手国3

国名	カナダ
拠点機関名	University of Calgary
実施組織代表者（職・氏名）	President, Dr. Harvey Weingarten
コーディネーター（職・氏名）	Associate Professor Peter D. Vize
協力機関数	1
参加者数	4

交流目標の達成（見込）状況

全交流期間を通じての達成目標（申請書で示された内容と同一のもの）

A 学術的な成果

ユニゾン化（重複を排除）した完全長 cDNA セットを *X. laevis* 並びに *X. tropicalis* のそれぞれについて整備する。バイオインフォマティクスを駆使し、それらのセットを用いた網羅的な遺伝子の時間的・空間的な発現パターンの解析ならびに過剰発現実験や機能阻害実験による遺伝子機能解析を進める。ヒトをはじめとしたゲノムプロジェクトの終了した生物では、遺伝子の配列は明らかとなっているものの、その機能に関しては未だ不明なものが大量に残っている。本事業で計画しているカエルを対象にした実験では、他のモデル生物を利用するよりも、より低コストかつ大量に未知の遺伝子機能を解析できるので、他生物の相同遺伝子についてその機能を類推することが可能となる。

B 若手研究者養成における成果

本計画では、次世代を担う若手研究人材の養成のために、まず本拠点コーディネーターが創造的な研究を推進することにより若手研究者の規範となるように努め実践的な研究環境を形成する。それと同時に、以下のような方策を講じて若手研究者が十分に研究に専念できる環境を作り、研究推進能力に加えて広範な知識と柔軟な思考力を持った有為な人材として、将来独立して研究をリードしていくことができるような環境づくりを行う。

（1）若手協力研究者の海外共同研究先への派遣のため経済的支援を行う。本計画の実施期間に若干名の若手協力研究者を海外の交流相手機関に派遣し、特に国内ではあまり普及の進んでいない *X. tropicalis* について飼育法、採卵法、胚操作など、これまで主に用いられている *X. laevis* の場合に比較して、ある程度の習熟を必要とする基本的実験操作技術の習得につとめ、今後国内のカエル研究コミュニティにおけるその技術普及にあたって中心的な役割を果たすことができるようにする。

（2）同じく、国内のカエル研究コミュニティではあまり進んでいない、膨大な量のデータを取り扱うためのバイオインフォマティクス技術の積極的な導入を目指して、ウェットな実験とコンピュータを利用したデータ解析の両方に習熟した人材を養成するために、大学院生および若手協力研究者に向けてセミナー・特別講義などの教育プログラムを設定する。

（3）海外の協力相手機関から卓越した研究者であるコーディネーターおよび若手協力研究者の受け入れも積極的に行い、また同時に各機関のプロジェクトの進行具合・中間データについて情報交換を頻繁に行う。このような国際的な共同研究の場を恒常的に持つことによって、国内の若手協力研究者が人的ネットワークを構築し、国際的視野を獲得できるよう環境の整備をすすめる。

C 国際的学術情報の収集整備

本事業の経費支給期間の終了時までには、JGIによる *X.tropicalis* ゲノムプロジェクトでドラフト配列の発表が予定されている。その発表に先だって、網羅的な遺伝子アノテーション(注釈付け)会議が国際研究コミュニティの共同作業として行われる予定であるが、本事業の一環として国内の協力研究員を派遣し、国際的な学術情報整備に協力する。また、本事業で計画している *X.laevis* の網羅的な遺伝子の発現情報、ならびに機能解析のデータ等は、遅滞なくデータベース化し、国内外の研究者が利用できるように整備する。

D 事業の波及効果

初期発生・再生・臓器形成等の細胞増殖・分化を伴う複雑な形態形成過程に関与する遺伝子が見いだされた場合、そのような遺伝子はヒトの疾患に関連していることが予想されるので、その機能を解明し、制御調節ネットワークの仕組みを明らかにすることで、例えば遺伝子診断法開発や創薬開発などに応用する足がかりの構築が期待できる。

交流目標の達成状況

A 学術的な成果

上野直人は目標とする約 3,000 におよぶ完全長 cDNA に関する塩基配列、時空的発現プロフィール収集を完了し、データベース上で公開するという目標を達成できた。Ken Cho らは日本側の提供した cDNA セットを用いてマイクロアレイを作製し、器官形成・再生における遺伝子動態の変化を網羅的に捉えることに成功した。また、ドイツがん研究所との共同研究で、個体発生における遺伝子発現プロフィール解析から、発生起源の異なる臓器における遺伝子発現の類似性など興味ある結果も得られ、マイクロアレイによる解析の有効性を示すことができた。Enrique Amaya は網羅的機能解析に必須の *X. tropicalis* の完全長 cDNA コレクションを完成させ、米国エネルギー省 JGI による *X. tropicalis* の全ゲノム配列との遺伝子情報および機能解析の2面での補完性が生まれた。

B 若手研究者養成における成果

若手研究者が海外で新しい技術を修得する、研究成果を発表するなどの機会が増え、コミュニティを支える次世代の研究者養成に寄与した。

C 国際的学術情報の収集整備

今後、機能解析に必須となる *Xenopus* の遺伝子情報、および研究材料となる遺伝子そのものが整備された。また、これらの遺伝子情報、遺伝子発現情報をより多くの研究者に有益な情報として提供するデータベースづくりも Peter Vize を中心に進み、胚の3次元モデルによる遺伝子発現プロフィールなども閲覧可能になった。

D 事業の波及効果

Xenopus を用いた遺伝子機能解析のプラットフォームがほぼ確立された。

実施状況

研究交流計画実施にあたる実施体制

上野直人-Ken Cho

日本側が提供した cDNA を用いて米国(Ken Cho)が高密度マイクロアレイを作製し、器官形成・再生における遺伝子動態の変化を網羅的に解析することが可能になった。

上野直人-Enrique Amaya

X. laevis と *X. tropicalis* 由来遺伝子の相同性探索、機能解析における完全長 cDNA の補完性をデータベース上で閲覧することが可能になった。

上野直人-Peter Vize

3,000 完全長 cDNA の時空的発現プロフィール収集を完了し、胚の3次元モデル化を実現した。

日本側拠点機関における研究交流課題への取り組み(事務支援体制等の観点より)

日本側拠点機関(基礎生物学研究所)は各国研究グループの共同研究の中心となり、情報流通、共同研究のノードとして機能し、本事業全体のコーディネーションを行った。必要な時には国際ワークショップ、セミナーを開催し、研究コミュニティの他の活動との連携を図るなどの戦略的施策の中心となった。

共同研究

本交流計画の中で共同研究の枠組みとして最も考慮したことは、coordination(協調・連携)と integration(統合)である。それぞれの専門性や興味によって、質の高い研究プロジェクトが進められているものの、それらは密接に関わっているにもかかわらず、十分な連携がなされないために、非効率的に、またコミュニティへの還元が十分に行われないなどの大きな問題を抱えている。その状況を改善するために、本事業は大変有効であり、研究グループ間の連携や、情報・材料をどのように共有すべきかが明確になった。基礎生物学研究所と UCI との連携による高密度マイクロアレイ作製はその端的な成果である。個々の研究グループが、研究プロジェクトを独自に推進することによって、ともすればその情報ソースはコミュニティにとって使いにくいものになってしまうことがある。データベースの互換性の向上、情報の統合が求められていた。基礎生物学研究所とカルガリー大学との共同研究によって、大量の遺伝子発現プロフィールの移植が実現したことは、まさに情報の集約・統合につながった。また、基礎生物学研究所のデータベースと Wellcome Trust とのデータベースとの一部情報の共有によって、機能解析における完全長 cDNA の利用を促進したことなども、統合の成果のひとつである。このような有機的連携の姿が見えてきたことは、基礎生物学研究所が中心となった本事業による成果であると考えている。

セミナー

平成17年1月8日に岡崎コンファレンスセンターで、国際ワークショップ “Promotion of *Xenopus* functional genomics”を開催した。特別招待講演者として、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*)を用いて脊椎動物としては初めて体細胞クローン動物の作出に成功した Dr. J. B. Gurdon (英国 The Wellcome Trust/ Cancer Research UK Gurdon Institute) と初期発生過程における rRNA 遺伝子や甲状腺ホルモンによる変態の分子メカニズムの研究で知られる Dr. D. D. Brown (Carnegie Institute) を迎え、「遺伝子のリプログラミング」、「オタマジャクシからカエルへの変態」といったゲノム時代にあって未解明のまま残された生物学の諸問題についての講演の後、国内外の研究者16名による *Xenopus* を用いた機能ゲノム学の現状と将来の方向性についての講演、討論を行った。同領域の次世代を担う若手研究者、大学院生ばかりでなく、他のモデル生物の研究者、バイオインフォマティクス研究者など総勢150名を超える参加者により、ポスターセッションも含め積極的な意見交換が行なわれた。国際ワークショップを開催したことによって、今後の *Xenopus* を用いた機能ゲノム学推進の方向性が明確になったほか、コミュニティの協力がとくに必要で強化すべき部分が明確になった。

その他の招へいセミナーにおいても、講演内容はすべて、今後遺伝子機能の探索において *Xenopus* がどのようなモデル系を提供するのかを明快に示すもので、その潜在性と応用への方向性が明らかになった。

研究者交流

共同研究は、本事業の要となる交流形態であるが、どうしても2研究グループ間のプロジェクト推進になりがちで、全体計画を見渡すことができなくなる傾向が否めない。一方、セミナー開催は、本事業のメンバーや協力機関以外の参加者が議論に加わることによって、この研究領域全体を鳥瞰することができ、コミュニティの要請を吸収することができた大変貴重な機会であった。セミナーにより、本共同研究の方向性が明確になった一方、部分的修正が行われたことはセミナー開催の大きな意義であった。また、セミナー開催により、John Gurdon, Don Brown 両博士など本領域を開拓した著名な研究者に接する機会ができたことは、我が国の若手研究者の大きな刺激になり、研究推進に役立ったと考える。しかし、このようなセミナーの機会でポスドク、大学院生が、発表の機会を与えられることはまれであり、それが若手研究者の育成を阻んでいるとも考えられる。そのような環境を改善するために行った、学生を含む若手研究者の海外で開催された学会への派遣、若手研究者を招聘する研究集会の開催は大変意義深かった。また、今後アジアにおける研究連携の推進を視野に入れ、研究集会に韓国からも若手研究者を招聘したことは、本領域の若手研究者の国際的な交流、視野の形成に役立った。