



発見が発見を生み、 さらに新しい発見に。



グローバルCOE
「細胞系譜制御研究の
国際的人材育成ユニット」

熊本大学グローバルCOE拠点リーダー
糸 昭苑 くめ しょうえん

リエゾンラボが、互いの能力を引き出し、高め合う「触媒」となる

平成19年度、グローバルCOEに採択された「細胞系譜制御研究の国際的人材育成ユニット」では、「人材育成と研究推進は表裏一体」という基本理念を掲げています。活動の柱は、高い学際性と流動性を活かした「リエゾンラボ」。多様な学術的背景、知識、技術や経験などを持つ異分野の教員・ポスドク・大学院生が相乗的に能力を引き出し合う触媒的役割を果たす機構です。

具体的には、英語を公用語としたCOEリエゾンラボ研究会、サマーリトリート・セミナー、若手研究者参加型国際シンポジウムなどを開催しています。

公募・審査型支援が、若手研究者を鍛える

さらに、雇用、自発的研究提案支援、研究成果発表支援など、若手研究者への支援事業は、すべて公募と審査を経て実施しています。当然、審査には

Contents



発生医学研究所を
中核とした
グローバルCOEのモットー

『I CAN-DOプログラム』
InterCultural
InterActive
InterNational
InterDisciplinary
Optimum Environmentの構築

高い透明性と公正さが要求されます。2事業年度中ポスドク24名と大学院生51名を雇用。自発的研究提案への支援実績は24件。成果発表のための学会参加旅費を支援したり、英文論文校閲も行っています。

現在、COE事業推進担当者が指導した多くの日本人・外国人の若手研究者たちが、北米や欧州で研究を行っています。

これら公募・審査型支援で鍛錬を積んだポスドクが、グローバルCOE2事業年度中に申請した科学研究費補助金「若手B」の採択率は100%(7/7件)。全国平均の29%と比較しても群を抜く採択率です。

幹細胞からさまざまな細胞へ、分子・組織・器官へ、そして個体へ—生命現象の普遍的理験から新規治療法開発の基盤づくりまで、分野を超えて研究者や学生が活発に交流し、お互いが刺激し合う—この環境が、グローバルな研究を推進し研究者を育てます。

多能性幹細胞分野	3
教授 糸 昭苑	
細胞医学分野	4
教授 中尾 光善	
組織幹細胞分野	5
教授 小川 峰太郎	
腎臓発生分野	6
教授 西中村 隆一	
分子細胞制御分野	7
教授 小椋 光	
生殖発生分野	8
教授 山田 源	
生命資源研究・ 支援センター	9
教授 山村 研一	
遺伝子機能応用学分野	10
教授 甲斐 広文	
神経分化学分野	11
教授 田中 英明	
小児科学分野	12
教授 遠藤 文夫	
視機能病態学分野	13
教授 谷原 秀信	
生命倫理学分野	14
教授 浅井 篤	

大学院先導機構	15
---------	----

客員教授 田賀 哲也	
グローバルCOE TOPICS	
①国際化推進事業	16
②サイエンス・カフェ	17
③サマー・リトリート・セミナー	17
④若手シンポジウム	18

グローバルCOE推進室	18
-------------	----

細胞系譜制御研究の国際的人材育成ユニット
Global COE Program
グローバルCOEプログラム



教 授 亀 昭 苑 くめ・しょうえん
skume@kumamoto-u.ac.jp

Profile

東京大学薬学部を卒業後、名取俊二教授の下で同大学薬学修士課程を修了。その後、帝人生物医学研究所で研究員としての勤務を経て、御子柴克彦教授のもと大阪大学医学院博士課程に入学、発生生物学を専門とする。理学博士。1999年から3年間ハーバード大学でDoug Melton教授の薫陶を得て膵臓の発生分化を研究。帰国後、熊本大学に赴任。2002年から熊本大学発生医学研究センター教授。2009年、発生医学研究所教授。

References

- Katsumoto, K., Fukuda, K., Kimura, W., Shimamura, K., Yasugi, S. and Kume, S. Origin of pancreatic precursors and the mechanism of endoderm regionalization in chick embryos. *Mech. Dev.* 10.1016/j.mod.2009.03.006
- Yoshida, T., Murata, K., Shiraki, N., Kume, K., Kume, S. Analysis of gene expressions of ES-derived Pdx1-expressing cells: Implications of genes involved in pancreas differentiation. *Develop. Growth Differ.* 51, 463-472, 2009.
- Shiraki, N., Higuchi, Y., Harada, S., Umeda, K., Isagawa, T., Aburatani, H., Kume, K. and Kume, S. Differentiation and characterization of embryonic stem cells into three germ layers. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 381, 694-9, 2009
- Shiraki, N., Umeda, K., Sakashita, N., Takeya, M., Kume, K. and Kume, S. Differentiation of mouse and human ES cells into hepatic lineages. *Genes Cells* 13, 731-746, 2008.
- Yoshida, T., Shiraki, N., Baba, H., Goto, M., Fujiwara, S., Kume, K. and Kume, S. The expression patterns of Epilakin1 in pancreas, pancreatic cancer and regenerating pancreas. *Genes Cells* 13, 667-678, 2008.
- Shiraki, N., Yoshida, T., Araki, K., Umezawa A., Higuchi, Y., Goto, H., Kume, K., and Kume, S. Guided differentiation of ES cells into Pdx1-expressing regional specific definitive endoderm. *Stem Cells* 26, 874-885, 2008.
- Rajagopal, J., Anderson, W. J., Kume, S., Martinez, O. I. and Melton, D.A. Insulin staining of ES cell progeny from insulin uptake. *Science* 299, 363, 2003.
- Shiraki, N., Lai C.-J., Hishikari Y. and Kume, S. TGF- β signaling potentiates differentiation of embryonic stem cells to Pdx1-expressing endodermal cells. *Genes Cells* 10, 503-16, 2005.
- Kume, K., Kume, S., Park, S.K., Hirsh, J. and Jackson, R.R. Dopamine is a regulator of arousal in the fruit fly. *J. Neuroscience* 25, 7377-84, 2005.
- Kodama, S., Toyonaga, T., Kondo, T., Matsumoto, K., Tsuruzoe, K., Kawashima, J., Goto, H., Kume, K., Kume, S., Sakakida, M. and Araki, E. Enhanced expression of PDX-1 and Ngn3 by exendin-4 during β cell regeneration in STZ-treated mice. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 327, 1170-1178, 2005.
- Ohmura M., Hirota M., Araki M., Mizushima N., Matsui M., Mizumoto T., Haruna K., Kume, S., Takeya M., Ogawa M., Araki K., Yamamura K.-I. Autophagic cell death of pancreatic acinar cells in serineprotease inhibitor Kazal type 3 deficient mice. *Gastroenterology* 12: 696-705, 2005.

膵臓の元となる前駆細胞 ES細胞から作る方法を確立

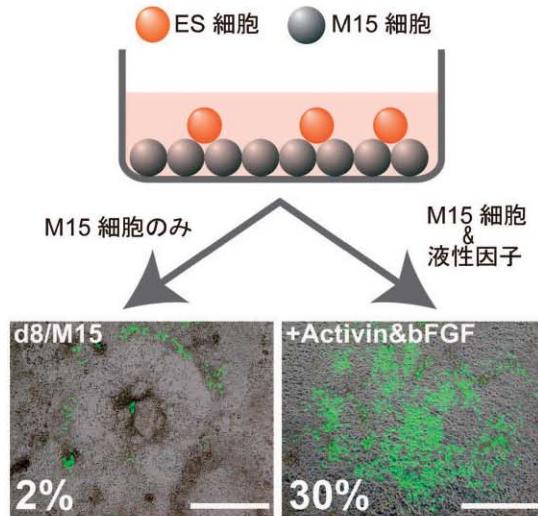
2005年12月、文部科学大臣により、ヒトES細胞の使用研究計画の承認を受けた桑昭苑教授。研究は進み、現在は、ES細胞から膵臓の元となる前駆細胞を作る方法を確立。同時に、iPS細胞による膵臓再生の研究も行っている。

糖尿病治療に転機をもたらす

多能性細胞であるES細胞を用いた分化再生研究を進めてきた桑教授の研究グループは、ES細胞から膵臓の元となる前駆細胞を作る方法を確立した。胎仔腎臓細胞の上にES細胞を置き、アクチビンという物質を加えることで、ES細胞の30%を膵臓の元となる前駆細胞に変えることに成功したのである。ES細胞は、受精卵から未熟な内胚葉、膵臓前駆細胞、内分泌前駆細胞、そして β 細胞の順に分化が進むが、まだ実用レベルには達していない。「移植して十分なインスリンを分泌できるのか、 β 細胞を作つてから移植する方がいいのか、幹細胞の状態で移植し生体内で分化させた方がいいのか。まだ解明すべき課題は山積みです」と桑教授は語る。しかし桑教授の研究グループによる研究結果は2008年1月に発行された米科学雑誌『ステム・セルズ(電子版)』に発表され、大きな反響を呼んだ。糖代謝にかかわるホルモンであるインスリンを分泌する β 細胞の再生が可能になれば、糖尿病治療は画期的に変わると期待されているからだ。

研究の両翼～ES細胞とiPS細胞

桑教授は、人工多能性細胞(iPS細胞)によって膵臓を作り出す研究も進めており、文部科学省の支援対象研究の一つに採択されている。iPS細胞を使った研究は倫理的課題が軽減され、再生医学の飛躍発展が期待されている。同時に、再生医療の応用への道は、ヒトES細胞研究の発展なくしてはたどれない。「糖尿病に苦しむ人のため、治療の一石になれば」。女性研究者としても熊本大学のリーダー的存在である桑教授。その研究で、医療がまた一つ進化をとげる日は近い。



M15細胞と液性因子の添加を組み合わせることで効率的な膵前駆細胞の分化誘導に成功。写真は分化誘導8日のPdx1/GFP ES細胞の様子。図中の数字は膵前駆細胞(Pdx1陽性細胞)の割合を示している。



教 授 中尾 光善 なかお みつよし
mnakao@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile

1959年生まれ。福岡県出身。
島根医科大学卒業。久留米大学医学部小児科学講座を経て、同大学院医学研究科博士課程修了。医学博士。
1992年、米国ペイラー医科大学及びハーバードヒューズ医学研究所研究員。
1995年から熊本大学医学部腫瘍医学講座助手・講師。
2002年、熊本大学発生医学研究センター教授。
2006-2008年、同センター長併任。
2009年、発生医学研究所教授。

References

- Liu L, et al. MCAF1/AM is involved in Sp1-mediated maintenance of cancer-associated telomerase activity. *J. Biol. Chem.* 284: 5165-5174, 2009.
 - Watanabe S, et al. HMGA2 maintains oncogenic RAS-induced epithelial-mesenchymal transition in human pancreatic cancer cells. *Am. J. Pathol.* 174: 854-868, 2009.
 - Mishiro T, et al. Architectural roles of multiple chromatin insulators at the human apolipoprotein gene cluster. *EMBO J.* 28: 1234-1245, 2009.
 - 「疾患エピジェネティクスの新展開」中尾光善監修、細胞工学(2009年6月号)
 - 「エピジェネティクス医科学:生命のプログラムを解読する」中尾光善ら編集、実験医学(2006年5月増刊号)
 - 「細胞核再発見:解明が進む機能ドメインとその役割」中尾光善監修、細胞工学(2002年10月号)
 - 「エピジェネティクス:DNAメチル化とクロマチンの相互作用」中尾光善監修、細胞工学(2001年3月号)
- ※英語論文発表については、ホームページをご覧ください。



『エピジェネティクス医科学』 生命科学・医学分野を統合し 未来の医療を開拓する

エピジェネティクス機構の解明を目指す中尾光善教授。ヒトの健康増進と病気の理解に大きな意味を持つエピジェネティクスの研究成果が、これからの医療に重要な役割を果たすとして、世界的な注目が集まっている。

遺伝子の働き方の仕組みを解明する

エピジェネティクス機構とは、ゲノム上の個々の遺伝子のON/OFFを調整する仕組みのことであり、その遺伝子発現のパターンが細胞の個性を創っている。このため、遺伝子情報を制御するエピジェネティクスは、21世紀の生命科学・医学分野の本流として世界的な注目を集めている。

中尾研究室では「エピジェネティクス医科学を推進することで、健康と病気のメカニズムを探求する」を大きなテーマに、幹細胞や癌悪性化の分子機序、生活習慣病に関する基礎・応用研究に取り組んでいる。

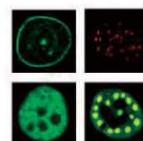
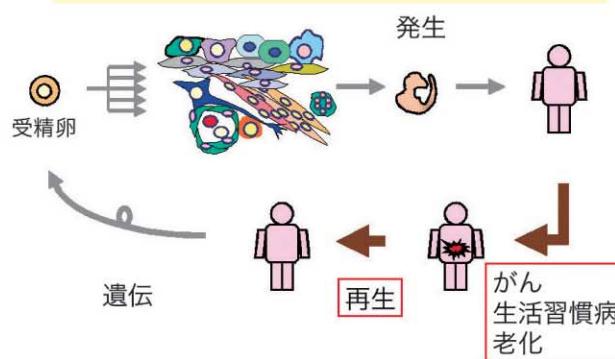
未来の医学・医療に道を拓く

ES細胞とiPS細胞が全ての細胞に分化できる万能性、組織幹細胞が神経や皮膚・血液など特定の細胞に分化する多能性について、これらの幹細胞が可変型のエピゲノム(DNAのメチル化とクロマチンで印付けられたゲノム)を持つことが分かつてき。また、ある種の癌細胞は、体内で転移して新たな癌組織を形成する癌幹細胞として注目されている。つまり、エピゲノムのプログラミングの機序が解明されると、安全性の確かな再生医療、癌医療に必要な情報を得ることが可能になる。ゲノムの印付けを調べることで、その細胞の個性診断が可能になるからだ。

エピジェネティクス研究を先導する

中尾教授は、健康と病気におけるエピジェネティクスのシステム解明に取り組み、先端研究を展開することで、生命科学・医学分野を統合し、未来の医療を開拓しようとしている。研究室のコンセプトは「ひとと学問を育てる」。

エピジェネティックな生命現象



For Education and Medical Science

“ひとと学問を育てる”



教授 小川 峰太郎 おがわ・みねたろう
ogawamin@kumamoto-u.ac.jp

Profile

金沢大学薬学部製薬化学科卒業後、同大学院薬学研究科製薬化学専攻修了、後期博士課程退学。薬学博士。
熊本大学医学部附属遺伝発生医学研究施設助手、スイスバーゼル免疫研究所研究員、京都大学大学院医学研究科助教授などを経て、2002年、熊本大学発生医学研究センターに着任。
2009年、発生医学研究所教授。

References

- Guo, R. et al. Endothelial cell motility is compatible with junctional integrity. *J. Cell. Physiol.* 211: 327-335, 2007.
- Sugiyama, D. et al. B cell potential can be obtained from precirculatory yolk sac, but with low frequency. *Dev. Biol.* 301: 53-61, 2007.
- Sakamoto, H. et al. Proper levels of c-Myb are discretely defined at distinct steps of hematopoietic cell development. *Blood* 108: 896-903, 2006.
- Dai, G. et al. Over-expression of c-Myb increases the frequency of hemogenic precursors in the endothelial cell population. *Genes Cells* 11: 859-870, 2006.
- Kogata, N. et al. Cardiac ischemia activates vascular endothelial cadherin promoter in both pre-existing vascular cells and bone marrow cells involved in neovascularization. *Circ. Res.* 98: 897-904, 2006.
- Hisatsune, H. et al. High level of endothelial cell-specific gene expression by a combination of the 5' flanking region and the 5' half of the first intron of the VE-cadherin gene. *Blood* 105: 4657-4663, 2005.
- Furuyama, T. et al. Abnormal angiogenesis in Foxo1 (Fkhr)-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 279: 34741-34749, 2004.
- Sugiyama, D. et al. Erythropoiesis from acetyl LDL incorporating endothelial cells at the pre-liver stage. *Blood* 101: 4733-4738, 2003.
- Schroeder, T. et al. Recombination signal sequence-binding protein Jk alters mesodermal cell fate decisions by suppressing cardiomyogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 4018-4023, 2003.
- Hirashima, M. et al. A chemically defined culture of VEGFR2+ cells derived from embryonic stem cells revealed the role of VEGFR1 in tuning the threshold for VEGF in developing endothelial cells. *Blood* 101: 2261-2267, 2003.
- Matsumura, K. et al. Modulation of VEGFR-2-mediated endothelial-cell activity by VEGF-C/VEGFR-3. *Blood* 101: 1367-1374, 2003.
- Hirai, H. et al. Hemogenic and non-hemogenic endothelium can be distinguished by the activity of fetal liver kinase (Flk)-1 promoter/enhancer during mouse embryogenesis. *Blood* 101: 886-893, 2003.
- Endoh, M. et al. SCL/tal-1 dependent process determines a competence to select the definitive hematopoietic lineage prior to endothelial differentiation. *EMBO J.* 21: 6700-6708, 2002.
- Uemura, A. et al. Recombinant angiopoietin-1 restores higher order architecture on growing blood vessels in absence of mural cells. *J. Clin. Invest.* 110: 1619-1628, 2002.

造血幹細胞は、何から生まれるのか 血管はどのようにしてできるのか 血液・血管形成のメカニズムを追究する

造血幹細胞が持つ多分化能や自己複製の仕組みはどうやって成立し、血管の高次構造はどうやって形成されるのか。

小川峰太郎教授は、血管・造血システムの発生に関する謎に挑戦している。

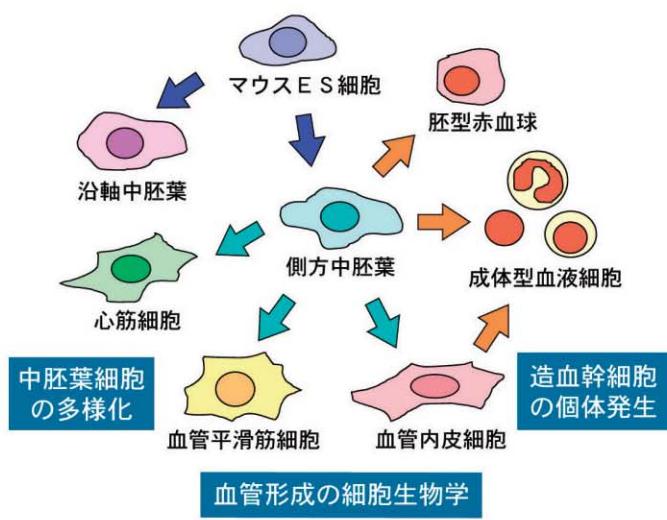
血管内皮細胞の形態調節を司る遺伝子を究明

小川教授は、ES細胞を試験管内で分化誘導する研究から、血管を形成する血管内皮細胞同士がVE-カドヘリンという接着分子でくっついたままコロニーを形成し、互いに動きながら伸びたり折り重なったりして形態調節する過程を明らかにした。

さらに、ES細胞に遺伝子を入れたり、発現するタイミングを調節したりして、各遺伝子が細胞分化のどの段階で関わっているのかを解明する研究を進め、血管内皮細胞の伸長には転写因子FOXO1が必要であることを突き止めた。「血管内皮細胞から脈管が形成され、さらにそこから新しい血管が伸びたりして血管新生が起きる。生理的にも病理的にも、血管新生の細胞レベルでの仕組みが分かれば、医療の面から血管新生過程そのものに働きかける治療法の開発ができるかもしれない」と小川教授は語る。

造血幹細胞のルーツを追いかけて

全ての血液細胞のもとである造血幹細胞はどのように発生するのか。造血幹細胞の起源は何か。小川教授によると「造血幹細胞は、肝臓で胎生期の造血を行った後、生涯の職場である骨髄に落ち着く。そもそも造血幹細胞がどこで生まれたか」というと、胎児の中と外が考えられ、発生の元になったのは中胚葉または血管内皮である可能性が高い。しかし、造血幹細胞が『どこで、どの細胞から生まれたか』という疑問はまだ解明されていない。生体の状態に合わせ、常に多分化能を維持しながら自己複製を繰り返し、新しい血液細胞の供給を行う幹細胞独自の神秘のメカニズムはそもそもどのように獲得されたのか。造血システムの発生学的な興味は尽きることがない。



血管形成の細胞生物学