

スタッフ紹介



教授 竹内 隆



助教 佐藤幸夫



助教 松原 遼

現在職員

竹内隆(三菱化学生命科学研究主任研究員、チームリーダー→2009 生体情報学教授→2020 発生生物学)

佐藤幸夫(ステロイド研助手→1992 生体情報学医学部内講師→2007 助教、医学部内講師→2020 発生生物学)

松原遼(東北大学田村研→学習院大阿形研→2019 生体情報学助教、医学部内講師→2020 発生生物学)

生体情報学分野と発生生物学分野の歴史

歴代職員

一井昭五(教授、ステロイド研究施設長→1992 生体情報学→1996 定年退官、名誉教授)

西連寺剛(予防衛生研→1996 生体情報学教授→2009 定年退職、名誉教授)

伊澤正郎(ステロイド研助教授→1992 生体情報学→2007 准教授→2013 定年退職、鳥取大学病院女性診療科生殖内分泌・周産期医学研究室特任教授)

星川淑子(ステロイド研助手→1992 生体情報学医学部内講師→2003 再生医療学→2004 遺伝子医療学→2012 男女共同参画推進室→2015 社会経営工学教授→2020 定年退職)

林利憲(Seattle→2009 生体情報学助教→2012 プロジェクト研究員→2013 准教授→2019 広島大学両生類研究センター教授)

吉留賢(病態生化学助教:2009 共同研究→2011 いわき明星大学薬学部講師)

田根将志(2013 技術補佐員→2014 プロジェクト研究員→2015 九大研究員→2016 理研研究員)

宮下肖美(2009 技術補佐員→2010)

松本小百合(1995 事務補佐員→2004)

田山紀子(2004 事務補佐員→2008)

国頭和美(2008 事務補佐員→2009)

森いずみ(2009 事務補佐員→2010)

水口なぎさ(2010 技術補佐員→2014 事務補佐員→2015→2016 事務補佐員→2017 技術補佐員→2018)

出来事(最近 10 年間)

2009 マウス系統交配・維持飼育開始、アカハライモリ飼育開始

2010 イベリアトゲイモリ飼育開始

<http://www.nibb.ac.jp/imori/main/>

iNewt integrated portal site for the Newt, *Pleurodeles waltl*. database, genome editing, resource, and etcetera.

2011 発生における分化と増殖の相互制御機構の解明で新聞掲載(毎日、読売、日本海、山陰中央新報など)

2014 成体の心筋細胞の増殖停止機構の解明で新聞掲載(毎日、日本海など)

2018 CRIPR-Cas9 による効率的なイモリ変異体作製法の開発についてプレスリリース

<https://www.nibb.ac.jp/press/2018/09/14.html>

2019 イモリにおける包括的遺伝子発現カタログの完成でプレスリリース

<https://www.nibb.ac.jp/press/2019/04/24.html>

2019 特許出願:特開 2020-145947 腫瘍を誘発する変異型 p53 遺伝子

2019 林先生広島大学教授へ異動

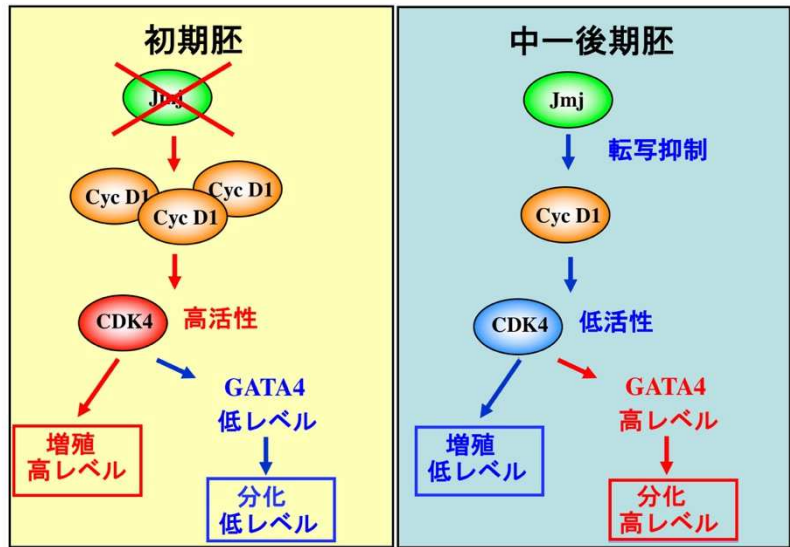
2019 松原先生着任

2020 名称変更:生体情報学分野→発生生物学分野

この10年間の主な研究内容の概要については竹内 隆の挨拶でも記載。

1. 発生における分化と増殖の相互制御機構の解明

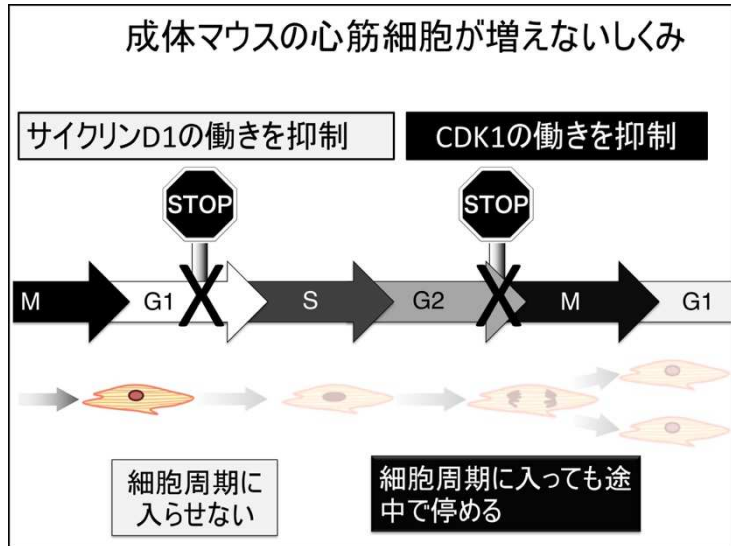
発生過程では増殖と分化が拮抗的に働くことがよく知られているが、そのしくみは未解明である。この研究では、心筋細胞において増殖が分化を実際に抑制することを発見し、また、そのしくみを初めて明らかにした。以前に私たちが発見したJumonji蛋白質が発生の途中



から働き始めて、この増殖を抑制することにより、心筋細胞の増殖にブレーキをかけ、同時に分化を進行させていた。この結果、分化程度は低いが増殖程度は高い心筋細胞から、分化程度は高いが増殖程度は低い心筋細胞に変わるしくみが解明された。Development 誌等に掲載。

2. 成体の心筋細胞の増殖停止機構の解明

哺乳類の心筋細胞は生後、増殖を停止し、基本的に再増殖ができず、このため、心臓は再生できない。このしくみは謎であったが、マウスを用いた研究により、二つのしくみを発見した。まず、一つは、細胞の増殖を進めるサイクリン D1 という蛋白質の働きを抑えて、増殖の過程に入ることをブロックするしくみ。もう一つは、細胞分裂を進める蛋白質、CDK1 の働きを抑えて、分裂させないしくみである。成体の心筋細胞の増殖は、この二重のしくみによって強固に抑制されていることが判明した。



さらに、この研究からこれまでに示されていた(最高で 1%)よりもはるかに多く(40%以上)の成体の心筋細胞が増殖できる可能性が示された。The Journal of Biological Chemistry 誌等に掲載。

3. イモリの分子遺伝学的実験系を構築、新規モデル動物化に成功

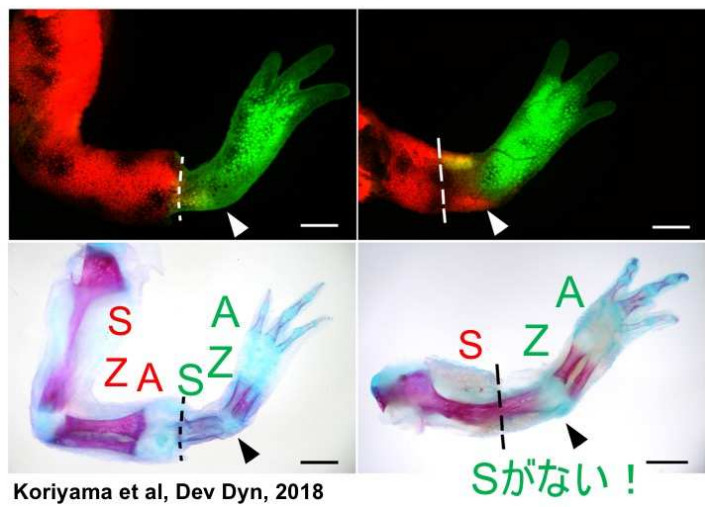
かつては発生生物学や再生生物学の研究動物として中心的な動物であったイモリは大量繁殖ができないため、モデル動物として立ち遅れていた。本研究室では繁殖能が高いスペイン産のイベリアトゲイモリに着目し、その性成熟期間の大幅な短縮(1.5年を半年等)に成功、さらに体外受精、トランスジェニック、ゲノム編集による遺伝子改変に成功した。さらに分子生物学解析に不可欠な包括的遺伝子発現カタログの構築にも成功した。この結果、長らく研究の面舞台から姿を消していたイモリを再び、モデル動物として整備し、復活させた。DNA Research 誌等に掲載。写真はチロシナーゼを変異させ、アルビノになったイモリ。

ゲノム編集による遺伝子破壊



4. イモリが四肢を正確に再生するしくみを解明

イモリは四肢を正確に再生できるがそのしくみのほとんどがわかっていない。本研究では、再生途中で再生芽を異常な位置に移植しても本来の運命のうち、重複する部分を消去し、正常な四肢を形成できることを初めて示した。これまでは再生芽の運命は頑強に保持されると考えられていたが、状況次第ではその運命を変更して正常化するという巧妙な機構の存在が明らかとなった。これは四肢の再生過程で生じた乱れを是正するシステムを示し、イモリが四肢を正確に再生するしくみを解き明かした。



Developmental Dynamics 誌等に掲載。写真:根元にできた再生芽(緑色)を末端(赤色)に移植すると上腕部(S)を含みすべての運命が保持され、重複が起こった異常な肢(緑色)ができる。しかし、近くの上腕部(赤色)に移植すると上腕部(S)の運命が消去され、正常な肢ができた。Developmental Dynamics に掲載。

<https://www.facebook.com/seitai.seimei.toridai>

論文業績

発生生物学分野(旧名称:生体情報学分野)2008年~2020年の研究論文(主要論文5編は*印)
(2007年まで20周年誌に収録済み)

Abe G, **Hayashi T**, Yoshida K, Yoshida T, Kudoh H, Sakamoto J, Konishi A, Kamei Y, **Takeuchi T**, Tamura K, Yokoyama H. Insights regarding skin regeneration in non-amniote vertebrates: Skin regeneration without scar formation and potential step-up to a higher level of regeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 100:109-121. (2020). doi: 10.1016/j.semcdb.2019.11.014. PMID: 31831357 Review. Epub 2019 Dec 9.

*Matsunami M, Suzuki M, Haramoto Y, Fukui A, Inoue T, Yamaguchi K, Uchiyama I, Mori K, Tashiro K, Ito Y, **Takeuchi T**, Suzuki KT, Agata K, Shigenobu S, **Hayashi T**. A comprehensive reference transcriptome resource for the Iberian ribbed newt *Pleurodeles waltl*, an emerging model for developmental and regeneration biology. *DNA Res.* 26, 217-229. (2019). doi:10.1093/dnares/dsz003. PMID: 31006799 **Free PMC article.**

Hayashi T, Nakajima M, Kyakuno M, Doi K, Manabe I, Azuma S, **Takeuchi T**. Advanced microinjection protocol for gene manipulation using the model newt *Pleurodeles waltl*. *Int J Dev Biol.* 63, 281-286. (2019). doi: 10.1387/ijdb.180297th.PMID: 31250911 **Free article.**

***Koriyama K**, Sakagami R, Myouga A, **Hayashi T**, **Takeuchi T**. Newts can normalize duplicated proximal-distal disorder during limb regeneration. *Dev Dyn.* 247, 1276-1285. (2018). doi: 10.1002/dvdy.24685. PMID: 30358924 **Free article.** Epub 2018 Nov 22.

Suzuki M, **Hayashi T**, Inoue T, Agata K, Hirayama M, Suzuki M, Shigenobu S, **Takeuchi T**, Yamamoto T, Suzuki KT. Cas9 ribonucleoprotein complex allows direct and rapid analysis of coding and noncoding regions of target genes in *Pleurodeles waltl* development and regeneration. *Dev Biol.* 443, 127-136. (2018). doi: 10.1016/j.ydbio.2018.09.008. PMID: 30213538 **Free article.** Epub 2018 Sep 10.

Hirako A, Takeoka Y, **Hayashi T**, **Takeuchi T**, Furukawa S, Sugiyama A. Effects of cadmium exposure on Iberian ribbed newt (*Pleurodeles waltl*) testes. *J Toxicol Pathol.* 30, 345-350. (2017). doi: 10.1293/tox.2017-0032. PMID: 29097846 **Free PMC article.** Epub 2017 Jul 23.

Matsubara H, Saito D, Abe G, Yokoyama H, Suzuki T, Tamura K. Upstream regulation for initiation of restricted Shh expression in the chick limb bud. *Dev Dyn.* 246, 417-430. (2017). doi: 10.1002/dvdy.24493. PMID: 28205287 **Free article.** Epub 2017 Mar 16.

Nagata K, Kumata K, Nakayama Y, **Satoh Y**, Sugihara H, Hara S, Matsushita M, Kuwamoto S, Kato M, Murakami I, Hayashi K. Epstein-Barr Virus Lytic Reactivation Activates B Cells Polyclonally and

Induces Activation-Induced Cytidine Deaminase Expression: A Mechanism Underlying Autoimmunity and Its Contribution to Graves' Disease. *Viral Immunol.* 30, 240-249. (2017). doi: 10.1089/vim.2016.0179. PMID: 28333576 **Free PMC article.** Epub 2017 Mar 23.

Seki R, Li C, Fang Q, Hayashi S, Egawa S, Hu J, Xu L, Pan H, Kondo M, Sato T, **Matsubara H**, Kamiyama N, Kitajima K, Saito D, Liu Y, Gilbert MT, Zhou Q, Xu X, Shiroishi T, Irie N, Tamura K, Zhang G. Functional roles of Aves class-specific cis-regulatory elements on macroevolution of bird-specific features. *Nat Commun.* 8, 14229. (2017). doi: 10.1038/ncomms14229. PMID: 28165450 **Free PMC article.**

Hayashi T, Takeuchi T. Mutagenesis in Newts: Protocol for Iberian Ribbed Newts. *Methods Mol Biol.* 1338, 119-26. (2016). doi: 10.1007/978-1-4939-2932-0_10. PMID: 26443218

Hayashi T, Takeuchi T. Gene manipulation for regenerative studies using the Iberian ribbed newt, *Pleurodeles waltl*. *Methods Mol Biol.* 1290, 297-305. (2015). doi: 10.1007/978-1-4939-2495-0_23. PMID: 25740495

Kawasumi-Kita A, **Hayashi T**, Kobayashi T, Nagayama C, Hayashi S, Kamei Y, Morishita Y, **Takeuchi T**, Tamura K, Yokoyama H. Application of local gene induction by infrared laser-mediated microscope and temperature stimulator to amphibian regeneration study. *Dev Growth Differ.* 57, 601-613. (2015). doi: 10.1111/dgd.12241. PMID: 26510480 Epub 2015 Oct 29.

Seki R, Kitajima K, **Matsubara H**, Suzuki T, Saito D, Yokoyama H, Tamura K. AP-2 β is a transcriptional regulator for determination of digit length in tetrapods. *Dev Biol.* 407, 75-89. (2015). doi: 10.1016/j.ydbio.2015.08.006. PMID: 26277217 **Free article.** Epub 2015 Aug 13.

Tane S, Okayama H, Ikenishi A, Amemiya Y, Nakayama KI, Takeuchi T. Two inhibitory systems and CKIs regulate cell cycle exit of mammalian cardiomyocytes after birth. *Biochem Biophys Res Commun.* 466, 147-154. (2015). doi: 10.1016/j.bbrc.2015.08.102. PMID: 26363457 Epub 2015 Sep 9.

***Tane S, Kubota M, Okayama H, Ikenishi A, Yoshitome S, Iwamoto N, Satoh Y, Kusakabe A, Ogawa S, Kanai A, Molkentin JD, Nakamura K, Ohbayashi T, Takeuchi T.** Repression of cyclin D1 expression is necessary for the maintenance of cell cycle exit in adult mammalian cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 289, 18033-18044. (2014). doi: 10.1074/jbc.M113.541953. PMID: 24821722 **Free PMC article.** Epub 2014 May 12.

Tane S, Ikenishi A, Okayama H, Iwamoto N, Nakayama KI, Takeuchi T. CDK inhibitors, p21(Cip1) and p27(Kip1), participate in cell cycle exit of mammalian cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 443, 1105-1109. (2014). doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.109. PMID: 24380855 Epub 2013 Dec 28.

Hayashi T, Sakamoto K, Sakuma T, Yokotani N, Inoue T, Kawaguchi E, Agata K, Yamamoto T, **Takeuchi T**. Transcription activator-like effector nucleases efficiently disrupt the target gene in Iberian ribbed newts (*Pleurodeles waltl*), an experimental model animal for regeneration. *Dev Growth Differ*. 56, 115-121. (2014). doi: 10.1111/dgd.12103. PMID: 24329771 Epub 2013 Dec 11.

Takeuchi T, Nakamura H. Cell proliferation and development. Preface. *Dev Growth Differ*. 56, 323. (2014). doi: 10.1111/dgd.12142. PMID: 24963986

Takeuchi T. Regulation of cardiomyocyte proliferation during development and regeneration. *Dev Growth Differ*. 56, 402-409. (2014). doi: 10.1111/dgd.12134. PMID: 24738847 Review. Epub 2014 Apr 16.

Izawa M, Taniguchi F, Terakawa N, Harada T. Epigenetic aberration of gene expression in endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 5, 900-910. (2013). doi: 10.2741/e669. PMID: 23747905 Review.

***Hayashi T**, **Yokotani N**, **Tane S**, **Matsumoto A**, **Myouga A**, Okamoto M, **Takeuchi T**. Molecular genetic system for regenerative studies using newts. *Dev Growth Differ*. 55, 229-236. (2013). doi: 10.1111/dgd.12019. PMID: 23305125 Epub 2013 Jan 11.

Inagawa M, Nakajima K, **Makino T**, Ogawa S, Kojima M, Ito S, **Ikenishi A**, **Hayashi T**, Schwartz RJ, Nakamura K, Obayashi T, Tachibana M, Shinkai Y, Maeda K, Miyagawa-Tomita S, **Takeuchi T**. Histone H3 lysine 9 methyltransferases, G9a and GLP are essential for cardiac morphogenesis. *Mech Dev*. 130, 519-31. (2013). doi: 10.1016/j.mod.2013.07.002. PMID: 23892084 Epub 2013 Jul 24.

Takahashi, A., Imai, Y., Yamakoshi, K., Kuninaka, S., Ohtani, N., Yoshimoto, S., Hori, S., Tachibana, M., Anderton, E., **Takeuchi, T.**, Shinkai, Y., Peters, G., Saya, H., and Hara, E. DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/CCdh1 in senescent cells. *Mol. Cell*, 45, 123-131. (2012), doi: 10.1016/j.molcel.2011.10.018. Epub 2011 Dec 15.

Ikenishi A, **Okayama H**, **Iwamoto N**, **Yoshitome S**, **Tane S**, Nakamura K, Obayashi T, **Hayashi T**, **Takeuchi T**. Cell cycle regulation in mouse heart during embryonic and postnatal stages. *Dev Growth Differ*. 54, 731-8. (2012). doi: 10.1111/j.1440-169X.2012.01373. x. PMID: 22957921 Epub 2012 Sep 7.

Munnamalai V, **Hayashi T**, Bermingham-McDonogh O. Notch prosensory effects in the Mammalian cochlea are partially mediated by Fgf20. *J Neurosci*. 32, 12876-84. (2012). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2250-12.2012. PMID: 22973011 **Free PMC article**.

Chai R, Xia A, Wang T, Jan TA, **Hayashi T**, Bermingham-McDonogh O, Cheng AG. Dynamic expression of Lgr5, a Wnt target gene, in the developing and mature mouse cochlea. *J Assoc Res*

Otolaryngol. 12, 455-469. (2011). doi: 10.1007/s10162-011-0267-2. PMID: 21472479 **Free PMC article.** Epub 2011 Apr 7.

Nagata K, Fukata S, **Kanai K**, **Satoh Y**, Segawa T, Kuwamoto S, Sugihara H, Kato M, Murakami I, Hayashi K, **Sairenji T**. The influence of Epstein-Barr virus reactivation in patients with Graves' disease. *Viral Immunol.* 24, 143-149. (2011). doi: 10.1089/vim.2010.0072. PMID: 21449724

*Nakajima K, Inagawa M, Uchida C, Okada K, **Tane S**, Kojima M, Kubota M, Noda M, Ogawa S, Shirato H, Sato M, Suzuki-Migishima R, Hino T, **Satoh Y**, Kitagawa M, **Takeuchi T**. Coordinated regulation of differentiation and proliferation of embryonic cardiomyocytes by a jumonji (Jarid2)-cyclin D1 pathway. *Development.* 138, 1771-1782. (2011). doi: 10.1242/dev.059295. PMID: 21447557 Epub 2011 Mar 29.

Chibazakura T, Kamachi K, Ohara M, **Tane S**, Yoshikawa H, Roberts JM. Cyclin A promotes S-phase entry via interaction with the replication licensing factor Mcm7. *Mol Cell Biol.* 31, 248-255. (2011) doi: 10.1128/MCB.00630-10. PMID: 21078875 **Free PMC article.** Epub 2010 Nov 15.

Izawa M, Taniguchi F, Uegaki T, Takai E, Iwabe T, Terakawa N, Harada T. Demethylation of a nonpromoter cytosine-phosphate-guanine island in the aromatase gene may cause the aberrant up-regulation in endometriotic tissues. *Fertil Steril.* 95, 33-39. (2011). doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.024. PMID: 20655525 Epub 2010 Jul 23.

Taniguchi F, Kaponis A, **Izawa M**, Kiyama T, Deura I, Ito M, Iwabe T, Adonakis G, Terakawa N, Harada T. Apoptosis and endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 3, 648-662. (2011). doi: 10.2741/e277. PMID: 21196342 Review.

Hayashi T, Lamba DA, Slowik A, Reh TA, Bermingham-McDonogh O. A method for stabilizing RNA for transfection that allows control of expression duration. *Dev Dyn.* 239, 2034-2040. (2010). doi: 10.1002/dvdy.22344. PMID: 20549727 **Free PMC article.**

Hayashi T, Ray CA, Younkins C, Bermingham-McDonogh O. Expression patterns of FGF receptors in the developing mammalian cochlea. *Dev Dyn.* 239, 1019-1026. (2010). doi: 10.1002/dvdy.22236. PMID: 20131355 **Free PMC article.**

Watanabe A, Taniguchi F, **Izawa M**, Suou K, Uegaki T, Takai E, Terakawa N, Harada T. The role of survivin in the resistance of endometriotic stromal cells to drug-induced apoptosis. *Hum Reprod.* 24, 3172-3179. (2009) doi: 10.1093/humrep/dep305. PMID: 19729377 Epub 2009 Sep 3.

Tane S, Chibazakura T. Cyclin A overexpression induces chromosomal double-strand breaks in mammalian cells. *Cell Cycle.* 8, 3900-3903. (2009). doi: 10.4161/cc.8.23.10071. PMID: 19901524

Epub 2009 Dec 14.

Kusunoki H, **Takeuchi T**, Kohno T. Solution structure of the AT-rich interaction domain of Jumonji/JARID2. *Proteins*. 76, 1023-1028. (2009). doi: 10.1002/prot.22449.PMID: 19455710

Nelson BR, Hartman BH, Ray CA, **Hayashi T**, Bermingham-McDonogh O, Reh TA. Acheate-scute like 1 (Ascl1) is required for normal delta-like (Dll) gene expression and notch signaling during retinal development. *Dev Dyn*. 238, 2163-78. (2009). doi: 10.1002/dvdy.21848.PMID: 19191219 **Free PMC article**.

Geller SF, Guerin KI, Visel M, Pham A, Lee ES, Dror AA, Avraham KB, **Hayashi T**, Ray CA, Reh TA, Bermingham-McDonogh O, Triffo WJ, Bao S, Isosomppi J, Västinsalo H, Sankila EM, Flannery JG.

CLRN1 is nonessential in the mouse retina but is required for cochlear hair cell development. *PLoS Genet*. 5, e1000607. (2009). doi: 10.1371/journal.pgen.1000607. PMID: 19680541 **Free PMC article**. Epub 2009 Aug 14.

Geng R, Geller SF, **Hayashi T**, Ray CA, Reh TA, Bermingham-McDonogh O, Jones SM, Wright CG, Melki S, Imanishi Y, Palczewski K, Alagramam KN, Flannery JG. Usher syndrome IIIA gene clarin-1 is essential for hair cell function and associated neural activation. *Hum Mol Genet*. 18, 2748-60. (2009). doi: 10.1093/hmg/ddp210. PMID: 19414487 **Free PMC article**. Epub 2009 May 3.

Kawaguchi A, Kanai K, Satoh Y, Touge C, Nagata K, Sairenji T, Inoue Y. The evolution of Epstein-Barr virus inferred from the conservation and mutation of the virus glycoprotein gp350/220 gene. *Virus Genes*. 38, 215-223. (2009) doi: 10.1007/s11262-008-0323-0. PMID: 19153826 Epub 2009 Jan 20.

Shirato H, Ogawa S, Nakajima K, Inagawa M, Kojima M, Tachibana M, Shinkai Y, **Takeuchi T**. A jumonji (Jarid2) protein complex represses cyclin D1 expression by methylation of histone H3-K9. *J Biol Chem*. 284, 733-9. (2009). doi: 10.1074/jbc.M804994200. PMID: 19010785 **Free article**. Epub 2008 Nov 14.

Kaneko, S., **Takeuchi, T.**, and Itaya, M. Genetic connection of two contiguous Bacterial Artificial Chromosomes in the BGM vector. *J. Biotech.*, 139, 211-213. (2009). doi: 10.1016/j.jbiotec.2008.12.007. Epub 2008 Dec 16.

Izawa M, Harada T, Taniguchi F, Ohama Y, Takenaka Y, Terakawa N. An epigenetic disorder may cause aberrant expression of aromatase gene in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 89, 1390-1396. (2008). doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.078. PMID: 17662285 Epub 2007 Jul 26.