



Rapport de fin de séjour

Mai - Août 2025

Laboratoire du professeur Hiromitsu Nakauchi

Paul Gilbert

Etudiant en première année du master Bio-Informatique

Université Claude Bernard Lyon1

Superviseur:

Dr. Vincent Lacroix

Maître de conférences

Université Claude Bernard Lyon 1

Tuteur:

Dr. Hideki Masaki

Specially Appointed Assistant Professor

Institute of science Tokyo

Table des matières

Avant-propos.....	2
Introduction.....	3
Sujet de stage.....	4
La vie à Tokyo	5
Le patrimoine historique et la nature au Japon	7

Avant-propos

Ce rapport a été rédigé dans le cadre de la bourse Takenoko, il s'agit d'une aide à la mobilité vers le Japon accordée par l'Association des Anciens Boursiers Francophones de la JSPS pour les étudiants réalisant un stage de recherche. Je tiens à exprimer ma gratitude envers l'association, dont le soutien financier a grandement facilité mon séjour.

Le présent document est organisé en deux volets complémentaires. La première partie propose une vulgarisation scientifique destinée à rendre accessible le sujet de mon stage à un public non spécialiste. La seconde partie est consacrée à la découverte culturelle du Japon, à travers mes observations, mes visites et mes expériences personnelles.

Ce séjour m'a permis de poursuivre une double ambition : approfondir mes connaissances en médecine régénérative et découvrir la scène scientifique et culturelle japonaise qui, depuis longtemps, nourrit mon intérêt et mon inspiration.

Introduction

Entre 2020 et 2023, j'ai étudié le génie biologique à Polytech Nice-Sophia, l'école polytechnique universitaire de l'Université Côte d'Azur. Dès le début de mon cursus, je me suis particulièrement intéressé à l'utilisation des cellules souches pour la médecine régénérative. En 2007, les travaux du professeur Shinya Yamanaka et de son équipe ont révolutionné ce champ de la recherche : ils ont montré comment reprogrammer des cellules humaines adultes en cellules pluripotentes induites (iPSCs), c'est-à-dire des cellules capables de se différencier en n'importe quel type cellulaire du corps humain. Cette découverte a valu au professeur Yamanaka le prix Nobel de médecine en 2012. Elle a rendu accessible à la communauté scientifique une source quasi illimitée de cellules humaines, sans les limitations éthiques liées aux cellules embryonnaires. En effet, c'est la seule source naturelle de cellules pluripotentes chez notre espèce. C'est en septembre 2021, lors de mon premier cours de deuxième année à Polytech, que j'ai découvert cette technologie et que mon intérêt pour la recherche menée au Japon est véritablement né.

Poursuivant cette orientation, j'ai repris mes études pour l'année universitaire 2024–2025 à l'Université Claude Bernard Lyon 1 au sein du master de bio-informatique afin d'acquérir des compétences de séquençage et d'analyse des génomes, indispensables à la recherche contemporaine en biologie. Cette année m'a également offert l'opportunité de réaliser un stage dans l'Université de Médecine et d'Odontologie de Tokyo au sein du laboratoire du professeur Hiromitsu Nakauchi. Ses travaux portent sur l'utilisation des iPSCs pour générer des organes humains fonctionnels en vue de pallier la pénurie mondiale de dons d'organes. Ce rapport présente succinctement le contexte scientifique de mon stage et les stratégies que j'ai mises en place pour participer à la recherche du professeur Nakauchi et de son équipe.

Parallèlement à mon intérêt scientifique, je suis depuis longtemps familier des médias et œuvres de la culture japonaise. Étant féru de science-fiction, je suis tombé en pâmoison devant le style graphique du manga *Blame!* de Tsutomu Nihei, un fleuron du mouvement cyberpunk qui présente les architectures futuristes de cyber-villes qui ne dorment jamais. J'ai aussi été touché par l'écriture des personnages des films d'animation japonais du studio Ghibli, et par la relation que les Japonais entretiennent avec la nature dans leur culture, comme dans *Princesse Mononoke* de Hayao Miyazaki. Ces œuvres ont nourri chez moi une curiosité pour les paysages, les villes et les croyances qui influencent profondément la création artistique japonaise. Enfin j'ai eu la chance de pouvoir pratiquer le kendo, un art-martial japonais que l'on peut décrire comme une escrime du sabre japonais, le katana, me permettant de comprendre davantage la culture japonaise. Ce rapport présente donc également un volet culturel illustré par des photographies prises au cours de mon séjour, afin de rendre compte à la fois de l'expérience culturelle et humaine que j'ai vécue.

Sujet de stage

Chaque pays dispose d'une législation qui encadre la recherche autour du développement embryonnaire humain. La plupart des pays fixent la limite de l'étude sur les embryons humains issus de la fécondation in-vitro à deux semaines. Ainsi la communauté scientifique a une connaissance très fine des premiers stades du développement embryonnaire humain, mais passé cette limite beaucoup de mécanismes moléculaires, cellulaires ou génétiques sont encore mal compris. Depuis la découverte des cellules iPSCs la communauté scientifique cherche des alternatives pour étudier les stades plus tardifs du développement embryonnaire. Ces connaissances permettraient de développer des protocoles permettant d'obtenir des tissus adultes à partir des cellules iPSCs, tout comme les cellules souches de l'embryon sont capables de donner les tissus qui composent le corps de l'individu. Une approche qui est actuellement testée est d'étudier le développement embryonnaire chez d'autres espèces qui peuvent être plus ou moins proches de la nôtre. La souris et le macaque sont deux bons candidats. Le premier parce qu'il est un modèle de recherche sur lequel on dispose de beaucoup de connaissances et d'outils, bien qu'il soit relativement éloigné de l'humain. Le second car il est très proche génétiquement de notre espèce, et donc la communauté scientifique pense que son développement embryonnaire l'est tout autant.

Ainsi le but de mon stage était de mettre en place un outil informatique de comparaison de l'expression des gènes entre des cellules iPSCs humaines étudiées par le laboratoire du professeur Nakauchi et des données de référence qui décrivent le développement embryonnaire de la souris et du macaque, qui ont été générées par la communauté scientifique. L'outil développé lors de ce stage permettra de prédire le type cellulaire des cellules iPSCs humaines, c'est-à-dire le tissu ou l'organe dans lequel ces cellules ont été différenciées au cours de l'expérience, et ce grâce à la comparaison avec les données de référence. Pour cela j'ai utilisé un modèle d'apprentissage nommé SATURN (Uniting Single-cell Gene Expressions with Protein Sequences for Cross-Species Integration), développé par une équipe de recherche de l'université de Stanford, qui permet de comparer des données génomiques malgré l'absence de correspondances exactes entre les gènes de chaque espèce. Cela est rendu possible grâce à l'utilisation d'un autre modèle, ESM (Evolutionary Scale Modeling) qui a été développé par Facebook, et qui va prédire pour chaque gène sa fonction en se basant sur sa séquence. Ainsi des gènes qui auront des fonctions similaires pourront être comparés entre eux, et quand on regardera l'ensemble des gènes exprimés par une cellules iPSC on pourra connaître son type cellulaire en le comparant aux cellules issues des jeux de données de référence.

Ainsi, l'outil que j'ai commencé à développer pourra servir non seulement à valider des hypothèses expérimentales, mais aussi à en formuler de nouvelles. La comparaison génétique inter-espèces constitue un champ de recherche en constante évolution, cependant relativement récent dans le contexte de l'embryologie. Mon travail au sein du laboratoire du professeur Nakauchi s'inscrit dans cet effort collectif, et il pourra servir de base à de futurs étudiants souhaitant améliorer et enrichir cet outil de comparaison génétique.

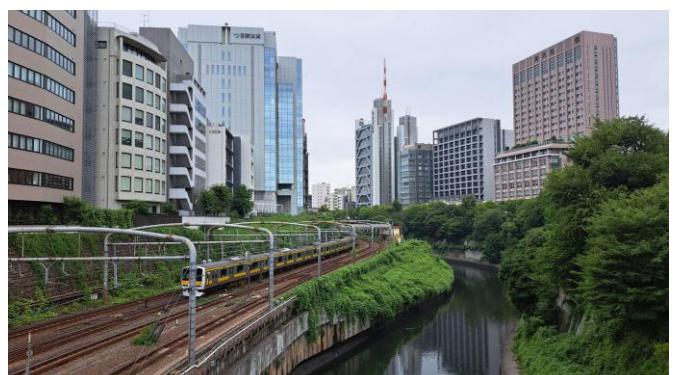
La vie à Tokyo

Tokyo est une ville fascinante. Je ne présenterai pas ici ses différents quartiers, car de nombreuses ressources en ligne le font déjà de manière très complète. J'aimerais plutôt partager mes observations sur la vie tokyoïte et ce qu'elles traduisent, à mes yeux, de la culture japonaise. J'ai découvert Tokyo en arrivant de nuit. Depuis le hublot de l'avion, je distinguais déjà grâce aux éclairages les silhouettes impressionnantes de ses innombrables tours, dressées les unes à contre les autres comme une forêt de béton et de verre. En parcourant ensuite la ville, j'ai ressenti cette même démesure dans l'architecture des bâtiments. Très vite, j'ai compris comment une telle cité aux dimensions titaniques avait pu inspirer les représentations urbaines du mouvement cyberpunk dans la littérature et d'autres médias artistiques comme le manga. À chaque grue que j'apercevais à l'horizon, je ne pouvais m'empêcher de penser à Tsutomu Nihei, qui avait d'abord entrepris une carrière d'architecte avant de devenir mangaka. En observant ces blocs de béton suspendus dans le ciel, j'imaginais facilement comment il avait pu concevoir l'univers vertigineux de *Blame!*, traduisant la vision qu'aurait une fourmi face à ces constructions cyclopéennes.

Bien que l'agglomération de Tokyo soit la mégapole la plus peuplée du monde, et qu'elle soit dense en constructions, elle dégage une forme d'harmonie. Cela se reflète dans l'attitude des Japonais, toujours polis, souriants et attentifs à leur environnement. Dès mon arrivée, j'ai été surpris par la propreté des rues. Un matin, en me rendant au laboratoire, j'ai même aperçu les employés, et peut-être les dirigeants, d'une compagnie d'assurances sortir de leur bâtiment, munis de pinces et de sacs-poubelles, pour ramasser les rares détritus qui auraient pu traîner dans le quartier. Cette harmonie se manifeste aussi par la présence de nombreux temples, souvent richement ornés et aux couleurs chaleureuses, qui contrastent avec l'architecture froide et imposante des gratte-ciels. Enfin, les espaces verts constituent autant de parenthèses de calme, permettant de s'évader quelques instants de l'agitation urbaine.



Vue sur Tokyo de nuit depuis la Skytree



Rivière Kanda sur le chemin du laboratoire



Tonkatsu du restaurant Masuda



Tsukemen du restaurant Suiren 5

J'ai également beaucoup appris sur les Japonais en les côtoyant. Mes collègues de laboratoire, comme de nombreuses équipes de salariés d'entreprise, avaient l'habitude de déjeuner au restaurant le midi. Cela m'a permis de partager de nombreux moments conviviaux avec eux, d'échanger, et bien sûr de découvrir la gastronomie japonaise. Au Japon, la restauration est très abordable, un repas complet coûte généralement entre six et sept euros. Considéré comme un invité au sein du laboratoire, j'ai été chaleureusement accueilli. Mes collègues ont fait tout leur possible pour que je me sente intégré et pour m'accompagner dans les démarches administratives, d'autant plus que je ne parlais pas japonais. Plus qu'une simple marque de politesse, j'ai eu le sentiment qu'il est essentiel, pour les Japonais, que chaque membre d'un groupe trouve sa place et s'y sente pleinement intégré. Mes collègues m'ont également organisé un pot de départ surprise, une tradition qu'ils semblent maintenir pour chaque membre du laboratoire, qu'il s'agisse de simples étudiants en visite de courte durée ou de chercheurs ayant travaillé plus longuement au sein de l'équipe.

J'ai également ressenti cette valeur collective lors de ma pratique du kendo. J'ai eu la chance de participer à une séance d'entraînement avec les membres du Harvard-Radcliffe Kendo Club, mon ancien club, invités au dojo de la compagnie d'assurances Mitsui Sumitomo par le maître Tamai. Nous avons pratiqué aux côtés des membres les plus expérimentés du dojo. J'ai été frappé par la manière dont mes adversaires japonais adaptaient leur niveau au mien, me permettant de progresser au fil des combats. Leurs conseils, donnés avec bienveillance, m'ont aidé à améliorer sensiblement ma technique au cours de cet entraînement.



Photo avec mon mentor Masaki-san



Mon pot de départ du laboratoire Nakauchi



Photo avec le Harvard-Radcliffe Kendo Club
et les membres du dojo Mitsui Sumitomo

Le patrimoine historique et la nature au Japon

Depuis Tokyo, il est possible de découvrir facilement des sites historiques d'une grande richesse. J'ai ainsi passé une journée à Kamakura, qui est souvent surnommée la "petite Kyoto". Cette ville côtière, autrefois capitale politique du Japon, est réputée pour la densité de ses temples et sanctuaires. J'ai enchaîné leur visite presque sans interruption. A peine sorti de l'un, il suffisait de marcher quelques minutes pour entrer dans le suivant. Cette concentration de lieux de culte donne à Kamakura une atmosphère unique, où chaque rue semble porter une part du patrimoine spirituel japonais.

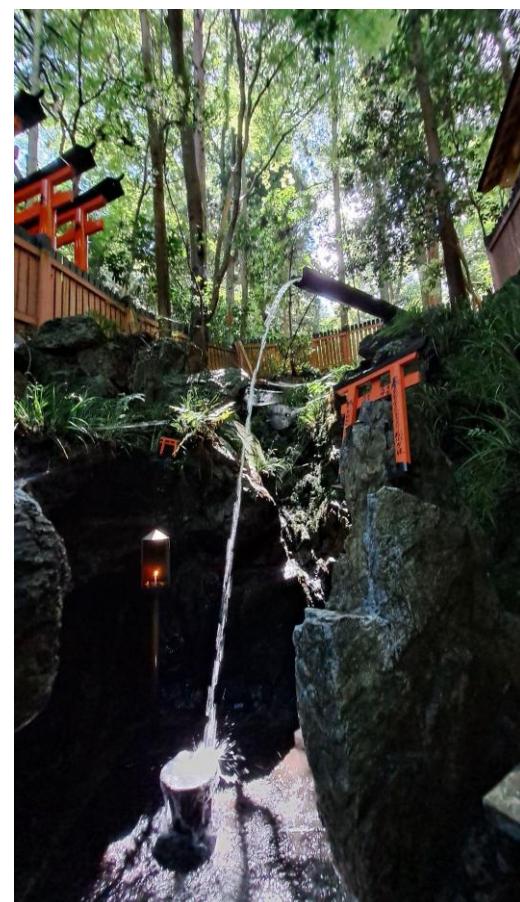
Grâce au Shinkansen, le célèbre train à grande vitesse du Japon, j'ai également pu voyager le temps d'un week-end jusqu'à Osaka et Kyoto. J'ai pu visiter le château d'Osaka, forteresse emblématique de la région, reconstruite à plusieurs reprises par les différents clans vainqueurs des nombreux conflits. À Kyoto, j'ai parcouru quelques temples, dont Fushimi Inari Taisha, le célèbre sanctuaire aux dix mille torii. Ce site, particulièrement vaste, offre une expérience unique. Après avoir laissé derrière moi l'essentiel de la foule touristique, en marchant près d'une heure sous les torii vermillon alignés à flanc de montagne, j'ai pu ressentir la sérénité profonde qui se dégage de ces lieux de culte.



Temples bouddhistes zen
Engaku-ji, Kamakura



Château d'Osaka



Fushimi Inari Taisha, Kyoto

Mon séjour m'a aussi permis de parcourir des paysages naturels. A une heure de train de Tokyo, je me suis rendu plusieurs fois à Okutama, une région montagneuse traversée par des rivières propices à de nombreuses activités : kayak dans les torrents, paddle dans les zones plus calmes, ou encore baignade estivale. Pour ma part, j'ai privilégié la randonnée, ce qui m'a permis d'expérimenter le *Shinrin-yoku*, littéralement le "bain de forêt". Une pratique qui devient nécessaire après quelques semaines passées dans l'agitation tokyoïte. Lors de ces randonnées, je suis tombé sur plusieurs hôtels ou petits temples témoignant de l'attachement des Japonais pour la nature. J'ai également eu l'occasion de randonner autour de Hakone, une région volcanique encore active, connue pour ses fumerolles de soufre et réputée pour ses onsen, les bains thermaux japonais. En montant jusqu'au sommet de la montagne pour visiter le sanctuaire Mototsumiya, qui perdu dans les nuages semblait suspendu hors du temps, j'ai eu la chance d'apercevoir le mont Fuji durant quelques minutes, à la faveur d'une éclaircie.

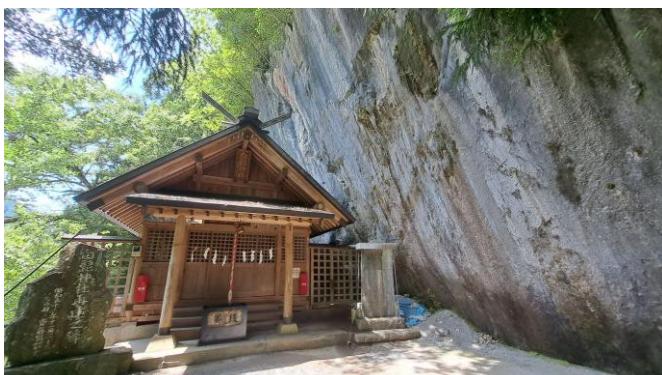
Enfin, je me suis rendu sur l'île de Yakushima, dans l'archipel de Kyūshū, afin de découvrir les forêts qui ont inspiré celles du film *Princesse Mononoke*. Cette île est unique au Japon. C'est la seule où l'on trouve des cèdres millénaires, appelés *yakusugi*, qui peuplent des forêts presque entièrement recouvertes de mousse, comme figées hors du temps. Ces arbres ont longtemps été vénérés par les résidents de l'île. Cependant, entre le XVII^e et le XX^e siècle, beaucoup furent abattus pour produire des lamelles de bois destinées à la construction, notamment pour les toitures de l'ancienne capitale, Kyoto. Alors que je m'attendais à parcourir une forêt à l'atmosphère mystique, j'ai surtout été frappé par le grand nombre de souches des anciens cèdres millénaires. La densité exceptionnelle en sève des cèdres explique leur persistance. Les souches ou les troncs laissés sur place demeurent dans la forêt pendant près de trois siècles après l'abattage. Peu à peu, ils disparaissent sous de nouvelles pousses, qui s'enracinent plus facilement dans ce bois ancien que dans la roche constituant l'essentiel du sol de l'île.



Mont Fuji depuis Enoshima, proche de Kamakura



Mont Fuji depuis le sanctuaire Mototsumiya, Hakone



Sanctuaire à flanc de montagne, Okutama

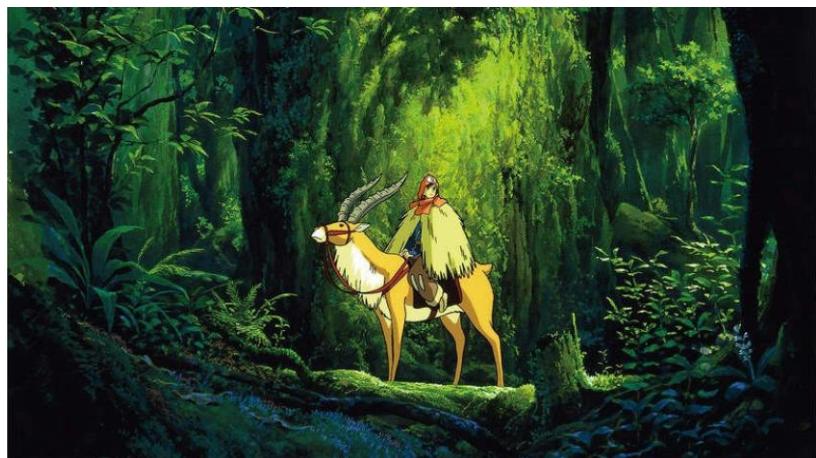


Forêt moussue Shiratani Unsukyo, Yakushima

Ce paysage m'a laissé une impression de mélancolie, en résonance avec le message central de *Princesse Mononoke* : sans harmonie dans les relations entre l'humain et la nature, les deux sont voués à disparaître. Aujourd'hui Yakushima est protégée. La forêt primaire de l'île est classée au patrimoine mondial de l'UNESCO, et la coupe des cèdres est strictement interdite sur l'île. Lentement, de nouvelles générations de cèdres renaissent à partir des souches de leurs ancêtres, offrant l'image d'une nature en perpétuelle régénération.



Planche du manga *Blame!* de Tsutomu Nihei



Affiche du film *Princesse Mononoke*
de Hayao Miyazaki