国立大学法人 群馬大学

生体調節研究所 概要

Institute for Molecular and Cellular Regulation
National University Corporation Gunma University

- *Department of Molecular and Cellular Biology*
- *Department of Molecular Medicine*
- *Biosignal Genome Resource Center*
- *Metabolic Signal Reseach Center*
- *Biosignal Reseach Center*
- *Tenure-track Assistant Professor*
- *Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR)*

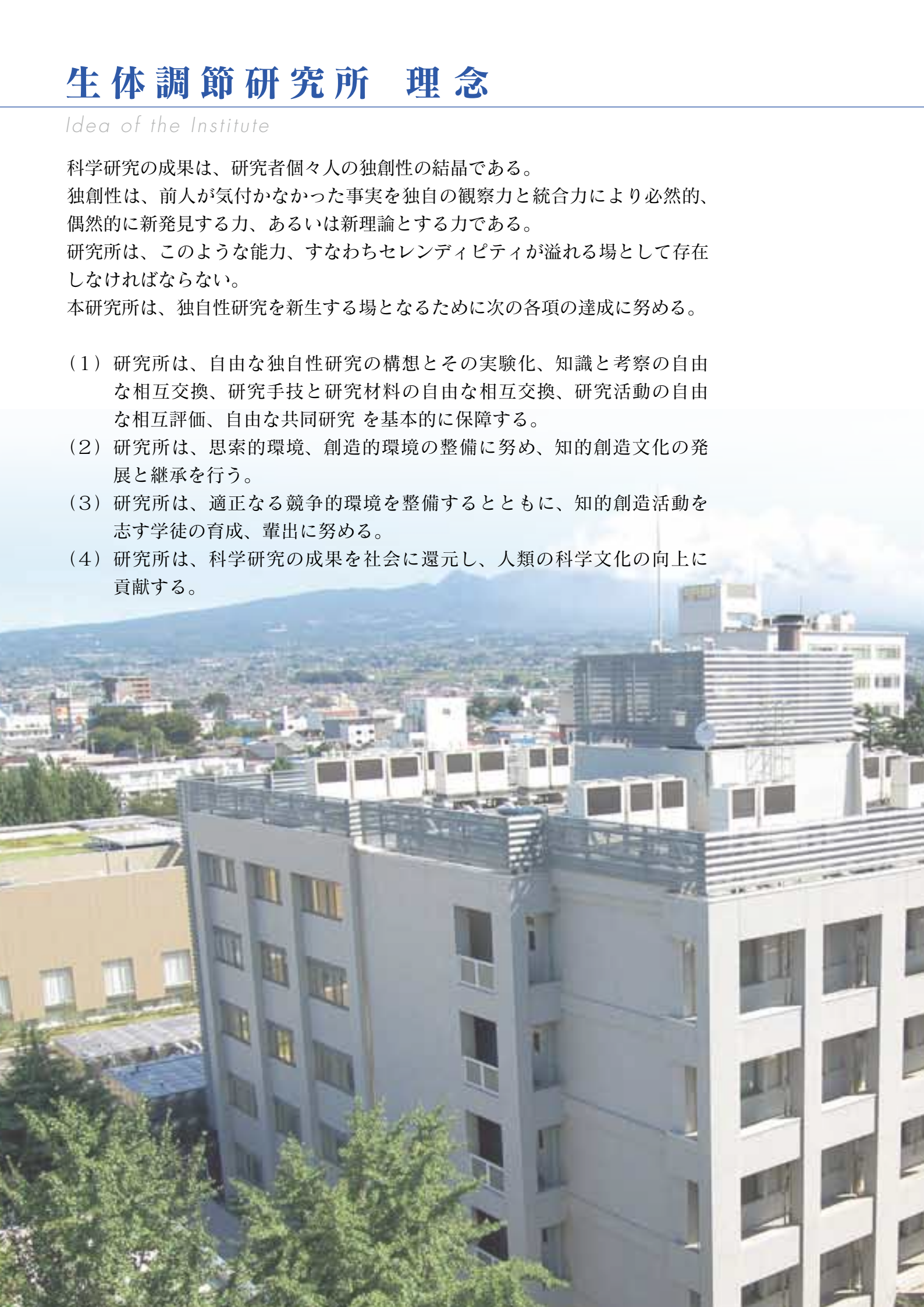
2016

生体調節研究所　理念

Idea of the Institute

科学研究の成果は、研究者個々人の独創性の結晶である。
独創性は、前人が気付かなかった事実を独自の観察力と統合力により必然的、偶然的に新発見する力、あるいは新理論とする力である。
研究所は、このような能力、すなわちセレンディピティが溢れる場として存在しなければならない。
本研究所は、独自性研究を新生する場となるために次の各項の達成に努める。

（1）研究所は、自由な独自性研究の構想とその実験化、知識と考察の自由な相互交換、研究手技と研究材料の自由な相互交換、研究活動の自由な相互評価、自由な共同研究 を基本的に保障する。
（2）研究所は、思索的環境、創造的環境の整備に努め、知的創造文化の発展と継承を行う。
（3）研究所は、適正なる競争的環境を整備するとともに、知的創造活動を志す学徒の育成、輩出に努める。
（4）研究所は、科学研究の成果を社会に還元し、人類の科学文化の向上に貢献する。



目　次　Contents

理念 2
Idea of the Institute

所長挨拶 4
Director's Message

研究組織＆教員 5
Organization & Academic Staff

研究所の取り組み 6
Institute Activities

研究活動・研究費 13
Research Activities/Research Funds

研究部門紹介
Introduction of the Departments

生体情報部門
Department of Molecular and Cellular Biology

遺伝子情報分野 …… 14
Laboratory of Molecular Genetics

細胞構造分野 …… 16
Laboratory of Molecular Traffic

病態制御部門
Department of Molecular Medicine

細胞調節分野 …… 18
Laboratory of Cell Physiology

遺伝生化学分野 …… 20
Laboratory of Molecular Endocrinology and Metabolism

分子糖代謝制御分野 …… 22
Laboratory of Developmental Biology and Metabolism

脳病態制御分野 …… 24
Laboratory of Medical Neuroscience

生体情報ゲノムリソースセンター
Biosignal Genome Resource Center

ゲノム科学リソース分野 …… 26
Laboratory of Genome Sciences

代謝シグナル研究展開センター
Metabolic Signal Research Center

代謝シグナル解析分野 …… 28
Laboratory of Metabolic Signal

生体情報シグナル研究センター
Biosignal Research Center

分泌制御分野 …… 30
Laboratory of Secretion Biology

生体膜機能分野 …… 32
Laboratory of Molecular Membrane Biology

テニュアトラック
Tenure-track Assistant Professor

テニュアトラック …… 34
Tenure-track Assistant Professor

未来先端研究機構
Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR)

細胞シグナル分野 …… 36
Laboratory of Cell Signaling

年表 38
Brief History

建物 39
Facilities

所長挨拶

Director's Message

内分泌・代謝学に関する唯一の基礎医学・生物学研究所の歴史と使命

研究所長 **泉　哲郎**
Director/Tetsuro Izumi

生体調節研究所は、1951年、群馬大学医学部に附属内分泌研究施設が設置されたことに源を発します。海のない群馬県では、海藻に含まれるヨードの摂取不足により甲状腺腫が多く、群馬大学医学部では、甲状腺ホルモンなど内分泌物質とその機能異常による疾患を中心研究テーマにすべきということになったようです。1963年には、日本内分泌学会や日本学術会議の後押しもあり、医学部附属研究施設から大学附置研究所に昇格され、当研究所の前身となる内分泌研究所が誕生しました。内分泌研究所では、甲状腺ホルモンの生成機構、新しいホルモン・モチリンの同定、種々のホルモンに対する抗体作製など、多数の先駆的研究が成されました。しかし、その後の分子生物学や細胞生物学の進歩によって、タンパク質の選別機構、細胞内膜輸送、シグナル伝達などの基本的分子機構が明らかにされ、内分泌学の研究も変化していきました。また、遺伝子欠損マウスの作製が可能となって、遺伝子産物の役割や疾患との関連を個体レベルで研究できるようになりました。このような研究対象や手法の変化を背景に、1994年、内分泌研究所は生体調節研究所に改組され、現在に至っています。そして糖尿病、肥満、動脈硬化、炎症など、より複雑で頻度の高い生活習慣病の研究が盛んに行われるようになりました。さらに近年では、メタボリック症候群の例に見られるように、摂食調節に関わる神経系や、慢性炎症に関わる免疫系など、臓器・組織間の機能調節を統合的に司る生体調節系の研究も進んでいます。研究所では、臨床医学教室と異なり、患者さんやヒト標本に直接接する機会は少ないですが、基礎医学教室ならではの独自性、継続性のある研究アプローチを取って、内分泌・代謝学領域におけるわが国唯一の国立大学附置研究所としての使命を果そうと考えています。具体的には、マウス、線虫、酵母などのモデル生物を用いたり、小動物代謝機能、生細胞における顕微鏡観察、エピゲノム解析、ゲノム編集技術など特色ある手法を用いて、研究を行っています。これまで当研究所は、2002～2006年度にかけて21世紀COEプログラム「生体情報の受容伝達と機能発現」、2007～2011年度にかけてグローバルCOEプログラム「生体調節シグナルの統合的研究」の拠点に、連続して採択されました。また、2010年度からは、日本内分泌学会、日本糖尿病学会、日本肥満学会などの支援もあり、「内分泌代謝学の共同利用・共同研究」拠点に認定され、当研究所のさまざまな研究リソースを活用した共同研究事業を推進しています。幸い、2016年度からの第３期においても拠点として再認定を受けました。当研究所は、2013年に設立50周年を迎え、2014年には学長直轄組織の未来先端研究機構と連携しました。現在、国立大学法人、特に地方大学の比較的小規模な研究機関を取り巻く財政事情には、非常に厳しいものがあります。私たちは、高水準の研究成果を世界に発信し、社会へ還元することによって、国内外の研究者や一般の方々に認知されるよう、一層努力しなければならないと思っています。

History and Mission of IMCR

Our institute was started as the Endocrine Research Facility of Medicine, which was founded in 1951 as an adjunct facility of the Medical Department of Gunma University. At that time, because of insufficient intake of seaweed that caused iodine deficiency, there were many in inland Gunma who suffered from thyroid disease. In 1963, with support from the Science Council of Japan and the Japan Endocrine Society, the Institute of Endocrinology was established as a facility that was directly attached to Gunma University. The institute produced pioneering works such as elucidation of the mechanism of thyroid hormone synthesis, discovery of a new hormonemotilinand generation of antibodies against various hormones. With the progress in molecular and cellular biology, the basic mechanisms of protein sorting, membrane trafficking, and signal transduction were soon revealed, which significantly changed the concept of endocrinology. Furthermore, genetically modified mice that were developed in the 90's enabled us to directly investigate the in vivo function of specific gene products and their relationship with diseases. In consideration of all these changes, the Institute of Endocrinology was reorganized in 1994 to the Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR). Since then, our interest has gradually shifted from simple endocrine diseases to more complex and common diseases such as diabetes, obesity, and atherosclerosis. Neuronal regulation of energy intake and expenditure, and immunological regulation of chronic inflammation have also become our topics of interest as they are involved in metabolic syndromes. We study these diseases via genetically modified mice, nematodes, and yeasts using advanced techniques such as metabolic monitoring, live-cell imaging, epigenetics, and genome editing etc. As such, our mission is to be a unique basic research institute in the field of endocrinology and metabolism in Japan. Our institute has continuously made a mark as a center for the 21st Century Center of Excellence (COE) program from 2002 to 2006, a center for Global COE program in collaboration with Akita University from 2007 to 2011, and as the Joint Usage/Research Center for Endocrine/Metabolism since 2010. Currently, IMCR has been involved in many collaborations to provide domestic and international researchers with unique resources and techniques. IMCR celebrated its 50th anniversary in 2013 and further expanded in 2014 on association with the Gunma University Initiative for Advanced Research. We make continuous efforts to produce high-quality research, despite limited funding, in order to serve the scientific community and general society.

研究組織&教員

Organization & Academic Staff

所長：**泉　哲郎**　　副所長：**佐藤　健**

部門・センター	分　野	職名・氏名
生体情報部門	遺伝子情報分野	教　授：山下　孝之 助　教：小田　司 助　教：関本　隆志
	細胞構造分野	教　授：佐藤　健 准教授：原　太一 助　教：諸岡　信克
病態制御部門	細胞調節分野	准教授：柴田　宏 助　教：長澤　雅裕 助　教：中川　祐子
	遺伝生化学分野	教　授：泉　哲郎 講　師：奥西　勝秀 助　教：松永　耕一 助　教：水野　広一 助　教：王　昊
	分子糖代謝制御分野	教　授：藤谷与士夫 准教授：佐藤　隆史 助　教：福中　彩子
	脳病態制御分野	教　授：林　朗子 准教授：佐藤　幸市 助　教：茂木　千尋
生体情報ゲノムリソースセンター センター長(兼)　平井　宏和	ゲノム科学リソース分野	教　授：畑田　出穂 助　教：堀居　拓郎
	疾患ゲノム研究分野	客員教授：石野　史敏 客員教授：佐々木裕之
代謝シグナル研究展開センター センター長(兼)　北村　忠弘	代謝シグナル解析分野	教　授：北村　忠弘 准教授：佐々木　努 助　教：小林　雅樹 助　手：橋本　博美
	トランスレーショナルリサーチ分野	兼任教授：倉林　正彦 客員教授：植木浩二郎 客員教授：福井　清 客員教授：古澤　研一 客員教授：佐藤　孝明
生体情報シグナル研究センター センター長(兼)　泉　哲郎	分泌制御分野	准教授：鳥居　征司
	生体膜機能分野	准教授：佐藤美由紀
テニュアトラック		助　教：大橋　一登
未来先端研究機構	細胞シグナル分野	准教授：吉田　知史 助　教：高稲　正勝

群馬大学生体調節研究所

Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University

http://www.imcr.gunma-u.ac.jp

研究所の概要

所長
泉　哲郎
Izumi, Tetsuro

[キーワード]
内分泌・代謝、生活習慣病、細胞生物学、
ゲノム・エピゲノム解析

[住所]
〒371-8512
群馬県前橋市昭和町3-39-15

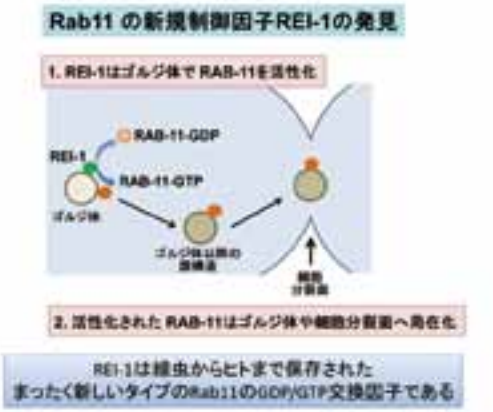
内分泌・代謝を中心とした生体調節機構と その破綻による生活習慣病の成因、病態生理の解明

当研究所は、1963年に内分泌研究所として設立され、1994年に生体調節研究所と名称が変更されました。内分泌・代謝を中心に、生体を統合的に調節する系の分子機構と、その破綻によって起こる疾患の成因・病態生理の研究を行っています。主なテーマは、受容体と細胞内シグナル伝達、開口放出・エンドサイトーシスなど細胞内膜輸送、膵β細胞の分泌や分化・再生、生体における代謝制御、糖尿病・肥満症をはじめとする生活習慣病の成因・病態生理、エピゲノム解析、炎症応答やDNA・タンパク質損傷ストレス応答などです。2010年度から内分泌代謝学の共同利用・共同研究拠点に認定されています。

平成27年度の研究活動内容及び成果

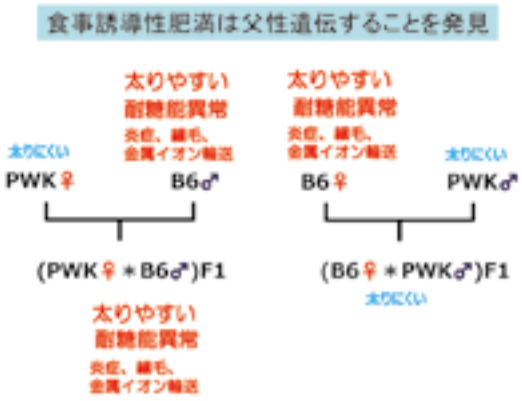
細胞内物質輸送を制御するRab11を活性化する 新しい制御因子REI-1の発見と解析

低分子量GTPase Rab11は、分泌や物質のリサイクリング、細胞移動、細胞分裂など生命にとって非常に重要な役割を担っています。また、糖尿病、ガンや神経疾患との関連性も示唆されています。このRab11の制御メカニズムに着目し、解析を行った結果，線虫からヒトまで保存された新規Rab11結合タンパク質REI-1を同定し、この因子がRab11上のGDPをGTPに変換し、Rab11を活性化する新たなタイプのGDP・GTP交換因子であることを明らかにしました。



食事誘導性肥満は 父性遺伝することを発見

B6マウスは食事誘導性肥満になりやすいが、PWKマウスはなりにくいことが知られています。これらのマウスを交互に交配してF1を解析した結果、食事誘導性肥満は父性遺伝することがわかりました。また、次世代シーケンサで白色脂肪の遺伝子発現を解析した結果、炎症、繊毛、金属イオン輸送に関連した遺伝子発現の変化が、父性遺伝する肥満と関係していることを見出しました。この知見は、肥満の病態解明、治療薬開発に役立つと期待されます。



社会との連携

最先端医学研究の現状と研究の面白さを地元市民、高校生へ紹介

▶まちなかキャンパス

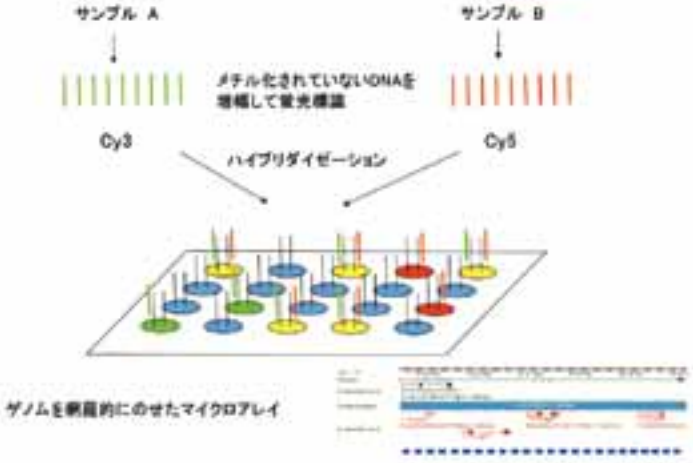
年十数回各90分間程度、一般市民を対象に「まちなかキャンパス：ここでしか聞けない医学・科学の話いろいろ」と題して、最先端の医学研究知見をわかりやすく提供しています。

▶出前授業と施設見学会

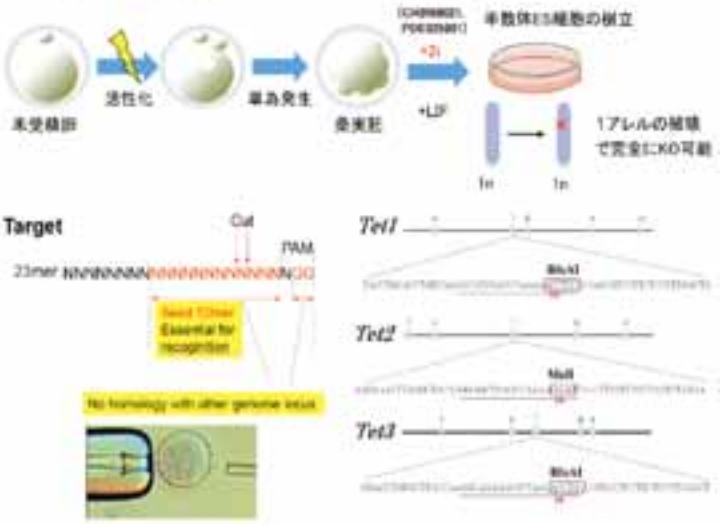
群馬県内高校への出前授業と、高校生を招待して、研究所施設見学や研究者キャリアパスの紹介をしています。

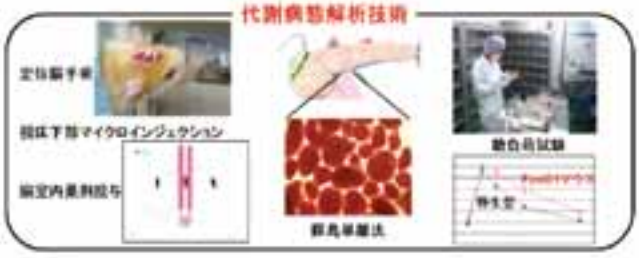
生体調節研究所の研究リソース

マイクロアレイを用いてDNAのメチル化を網羅的に解析 (MIAME法)



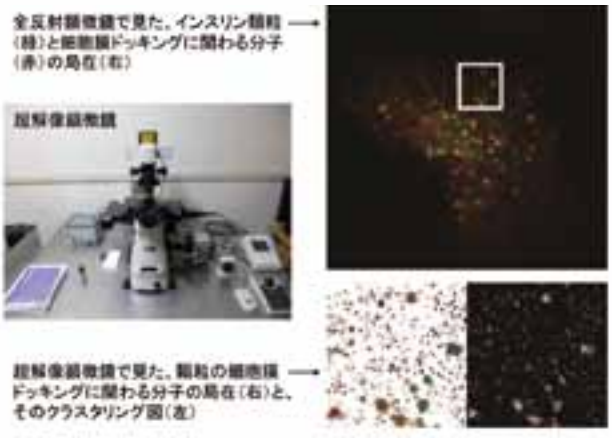
半数体ES細胞の樹立と、CRISPR/Cas9を用いた3遺伝子の同時ノックアウト

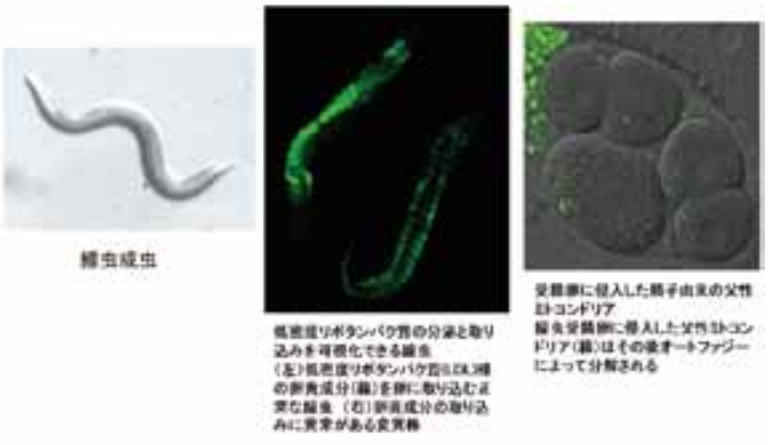




小動物摂食・摂水行動量同時測定システム 小動物薬液投与システム

線虫C. elegansを用いた細胞内物質輸送と代謝メカニズムの研究





内分泌・代謝学共同利用拠点

共同利用・共同研究拠点／平成22年度から27年度

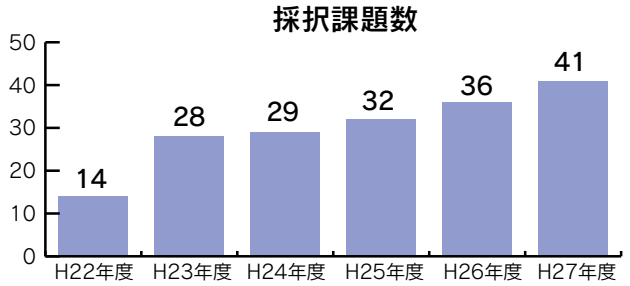
背 景

内分泌・代謝学はメタボリック症候群への社会的関心の高まりから、全国で幅広い展開を見せている。
群馬大学生体調節研究所は全国でも唯一、内分泌・代謝学を中心に研究を行っている。

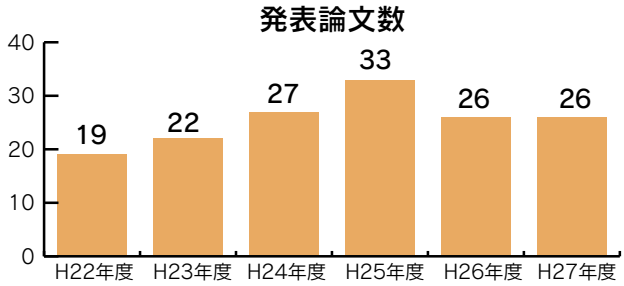
目 的

群馬大学生体調節研究所を全国の共同利用・共同研究拠点とし、**内分泌・代謝学研究を横断的、多層的展開を行い、ハイレベルの研究成果を生み出す。**

平成22～27年度「内分泌・代謝学共同研究拠点」成果



平成22～27年度に180件の課題を採択。平成26年度から糖尿病・肥満関連、若手研究者・女性研究者、外国研究者などの重点課題を設け、重みを付けた助成を行っている。



平成22年度～27年度に153報の論文を発表した。

●主な論文発表

Cell Metabolism （2010）IPF=17.303
Nature Medicine （2011）IPF=30.357
Science （2011）IPF=34.661
Cell （2012）IPF=28.710
Nature Genetics （2012）IPF=31.616
EMBO J. （2012）IPF=9.643
Nature （2013）IPF=38.138
Nature Commun. （2013）IPF=11.329
Proc.Natl.Acad.Sci.USA （2014）IPF=9.423
Cell （2015）IPF=28.710
Leukemia （2015）IPF=12.104

●平成28年度の共同研究採択状況

平成28年度は、「糖尿病・肥満関連」２件、「若手研究者・女性研究者」４件、「外国研究者」３件、新たに設けた「創薬・イノベーションの研究課題」２件の重点課題を含む37課題を採択し、共同研究を推進している。

●内分泌・代謝学研究への貢献（平成22年度～27年度）

Diabetes （IPF=8.874）４報
Diabetologia （IPF=6.206）３報
Endocrinology （IPF=4.159）８報
Traffic （IPF=3.721）４報

●独創的な研究リソースの提供

・先端的な代謝・シグナル解析機器類の共同利用。
・遺伝子改変マウスや線虫などの生物種や市販されていない抗体等の提供。

●生体調節研究所・内分泌代謝シンポジウムの開催

研究者コミュニティーの結集をはかり、研究情報交換、共同研究、人的交流などの促進を図るため、「生体調節研究所・内分泌代謝シンポジウム」を毎年開催する。また、隔年で国威シンポジウムとすることとした。
平成28年度は、11月に国際シンポジウムとして開催する。

▶ 平成28年度「内分泌・代謝学共同研究拠点」共同研究採択一覧

整理番号	課題番号	所属機関名	職　名	申請代表者	共　同　研　究　課　題	新規・継続	研究所担当教員
重点課題（1）「糖尿病、肥満関連の研究課題」							
1	16001	富山大学先端ライフサイエンス拠点	特命助教	中川　崇	NAD 代謝を標的とした新たな糖尿病治療法の研究・開発	新規	教　授・北村　忠弘
2	16002	東京大学医科学研究所	准 教 授	中江　進	脂肪組織における IL-33 の産生・分泌機構の解明	新規	教　授・泉　哲郎
重点課題（2）「若手（39 歳以下）研究者・女性研究者の研究課題」							
3	14010	大阪大学大学院医学系研究科	助　教	國井　政孝	複数のモデル動物を用いた、上皮細胞の極性や分泌を制御する遺伝子の同定と解析	継続	教　授・佐藤　健
4	14017	九州大学生体防御医学研究所	助　教	西尾　美希	Hippo 経路による肥満の制御	継続	教　授・北村　忠弘
5	14018	国立病院機構東京病院	室　長	鈴川　真穂	Th2 型免疫応答における Rab27 エフェクター分子の役割の解明	継続	教　授・泉　哲郎
6	15002	国立がん研究センター研究所	研 究 員	吉岡　祐亮	内分泌機能としての Exosomal microRNA の働き －生体調節系への新たな関与因子の発見	継続	教　授・畑田　出穂
重点課題（3）「外国研究者の研究課題」							
7	15003	Howard Hughes Medical Institute, Fred Hutchison Cancer Research Center	Associate Member	Toshiyasu Taniguchi	Role of Fanconi anemia (FA)/Breast cancer (BRCA) pathway in oncogene-induced replication stress responses	継続	教　授・山下　孝之
8	16008	University of Notre Dome, USA	Post-doctoral Fellow	Erin Jonasson	Degradation of a RhoGAP by the proteasome.	新規	准教授・吉田　知史
9	16009	University of Fribourg	Research Associate	Riko Hatakeyama	Defining the targets of mTORC2-Akt pathway in stress response.	新規	准教授・吉田　知史
重点課題（4）「創薬・イノベーションの研究課題」							
10	16010	秋田県立大学生物資源科学研究科	教　授	穂坂　正博	イリジウム錯体で非アルコール性脂肪性肝炎を描出する	新規	准教授・鳥居　征司
11	16011	国立長寿医療研究センター研究所	部　長	今井　剛	Akita マウスを用いた新規インスリン分泌制御因子の同定と創薬への応用	新規	教　授・泉　哲郎
通常課題							
12	14002	群馬大学大学院医学系研究科	准 教 授	中島　崇仁	76Br 標識 GLP-1 受容体親和性ペプチドを用いた PET イメージング	継続	教　授・北村　忠弘
13	14008	群馬大学大学院理工学府	准 教 授	井上　裕介	エピゲノム解析による HNF4α を介した代謝制御機構の解明	継続	教　授・畑田　出穂
14	14014	群馬大学大学院医学系研究科	講　師	茂木精一郎	皮膚における Rab27 及びそのエフェクター分子の役割の解明	継続	教　授・泉　哲郎
15	14020	国立環境研究所環境健康研究センター	センター長	野原　恵子	環境化学物質の胎児期曝露による多世代・継世代影響の機序の探索	継続	教　授・畑田　出穂
16	15007	滋賀医科大学	講　師	山本　寛	減量手術による糖尿病改善効果の機序の解明	継続	教　授・北村　忠弘
17	15008	群馬大学大学院医学系研究科	教　授	荒川　浩一	ニューロンにおけるゲノム空間配置とエピジェネティクスの関連	継続	教　授・畑田　出穂
18	15010	杏林大学医学部	学内講師	青柳　共太	オートファジーによるミトコンドリア恒常性維持機構を介した膵β細胞からの第 2 相インスリン分泌制御機構	継続	准教授・鳥居　征司
19	15012	日本大学生物資源科学部	教　授	五味　浩司	ペプチドホルモン生成と分泌顆粒形成機構の連関を探る	継続	准教授・鳥居　征司
20	15014	東京大学保健・健康推進本部	助　教	齋藤　朗	肺上皮細胞における Rab27 関連分子の機能の解明	継続	教　授・泉　哲郎
21	16021	岐阜大学大学院医学系研究科	准 教 授	梶田　和男	前駆脂肪細胞（small proliferative adipocytes:SPA）の脂肪細胞分化における役割	新規	准教授・柴田　宏
22	16022	放射線医学総合研究所研究基盤センター	主任技術員	塚本　智史	P-bodies の生体内における可視化と生理学的役割に関する研究	新規	教　授・佐藤　健
23	16023	宮崎大学フロンティア科学実験総合センター	助　教	秋枝さやか	軟食摂取が起因するアジア人型糖尿病の分子機構の解明	新規	教　授・北村　忠弘
24	16024	先端医療センター研究所	上席研究員	稲田　明理	膵島形態の維持機構の解明	新規	教　授・北村　忠弘
25	16025	徳島大学大学院医歯薬学研究部	助　教	堤　理恵	重症病態における代謝破綻メカニズムの解明	新規	教　授・北村　忠弘
26	16026	京都産業大学総合生命科学部	研 究 員	山本　洋平	線虫における新規小胞体膜タンパク質 ERdj8 の機能解析および生理的意義の解明	新規	教　授・佐藤　健
27	16027	青森大学薬学部	教　授	岡島　史和	プロトン感知受容体の生理機能と病態での役割	新規	准教授・佐藤　幸市
28	16028	群馬大学大学院保健学研究科	教　授	大西　浩史	脳内免疫系の老化制御機構の解析	新規	准教授・佐藤　幸市
29	16029	佐賀大学医学部	助　教	東元　健	間葉性異形成胎盤 (PMD) におけるゲノムインプリンティングの役割	新規	教　授・畑田　出穂
30	16030	山口大学大学院医学系研究科	教　授	中井　彰	HSF1 転写複合体による DNA 損傷ストレス応答の制御機構	新規	助　教・小田　司
31	16031	国立成育医療研究センター研究所	部　長	秦　健一郎	子宮内環境と胎児関連組織エピゲノム変化に関する研究	新規	教　授・畑田　出穂
32	16032	群馬大学大学院医学系研究科	講　師	岩脇　隆夫	小胞体ストレス応答反応の解析から挑む「過食」の分子メカニズム	新規	教　授・北村　忠弘
33	16033	国立がん研究センター研究所	主任研究員	塩谷　文章	複製ストレスが誘導する発がん・細胞老化における ATR キナーゼの作用機構	新規	教　授・山下　孝之
34	16034	群馬大学大学院保健学研究科	教　授	奥石　一郎	フェロトーシス誘導細胞内脂質ラジカル反応の解析	新規	准教授・鳥居　征司
35	16035	群馬大学大学院理工学府	准 教 授	山田　圭一	膵臓がん特異的な細胞死誘導化合物の合成と解析	新規	准教授・鳥居　征司
36	16036	神戸大学大学院医学研究科	教　授	的崎　尚	腸内容物が制御する代謝と病態の解析	新規	教　授・北村　忠弘
37	16037	鳥取大学農学部	教　授	河野　強	インスリン様ペプデドの分泌極性を制御する因子の探索	新規	教　授・佐藤　健

ゲノム・エピゲノム解析による生活習慣病の病態解明とその制御を目指した分子標的の探索研究プロジェクト

特別運営費交付金プロジェクト/国際的に卓越した教育研究拠点機能　平成25年度から９年計画

目 的

ゲノム・エピゲノム解析、代謝機能解析、生体調節遺伝子改変動物など従来の研究リソースを基盤として、**新しい研究リソースの開発**とそれらのリソースを駆使して**生活習慣病など生体調節系の異常に基づく疾患の病態解明と新しい創薬標的**の同定を目指す。

群 馬 大 学
・医学系研究科
・保健学研究科
・理工学府

生体調節研究所

秋 田 大 学
・生体情報研究センター
・医学系研究科

名古屋大学
・環境医学研究所

生活習慣病解析センター

センター長／北村

ゲノム・エピゲノム解析研究ユニット

ユニット長：畑田（生体調節研究所）
ユニット委員：荒川（医学系研究科）

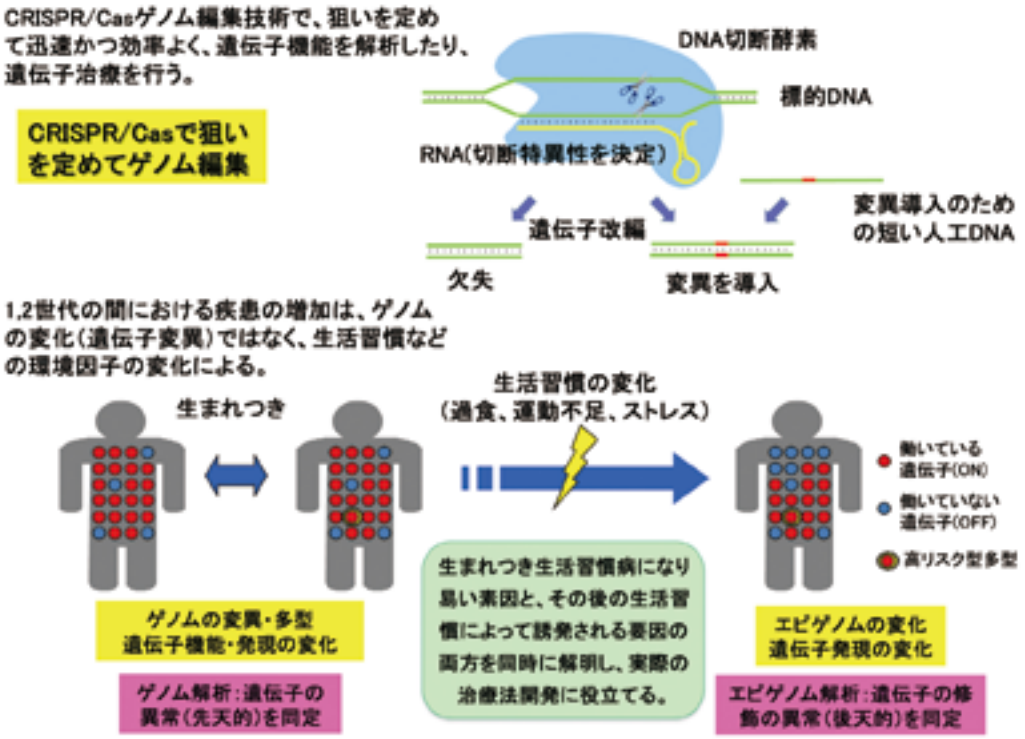
代謝機能解析研究ユニット

ユニット長：北村（生体調節研究所）
ユニット委員：泉（生体調節研究所）
佐藤（生体調節研究所）
倉林（医学系研究科）
村上（医学系研究科）

臨床に応用可能なトランスレーショナル研究の推進、新規研究リソース開発、知財獲得

●平成25、26、27年度の主な成果

総論文数：278編（インパクトファクター 10以上：20編、10~5：56編）、特許成立・出願：7件、トランスレーショナル研究：16件、イノベーション（大学発ベンチャー立ち上げ）：2件



第１回 生体調節研究所 内分泌代謝シンポジウム

★2015／11／12（thu）13:30～17:40
11／13（fri）　9:00～11:45

★群馬大学・昭和キャンパス　生体調節研究所１F会議室

社会・地域貢献

ちびっこ大学

まちなかキャンパス

出前授業&研究所見学会

▶ 最近のトピックス

	研　究　内　容	発表論文など	主な関係者	所　　属
平成28年4月	分泌顆粒の細胞膜ドッキングの機能的意義と分子装置のナノ構造を解明	Sci Rep 6:23909 (2016)	水野 広一 泉 哲郎	遺伝生化学分野
平成28年2月	食事誘導性肥満は父親から遺伝する傾向にあることを明らかにした。	Sci Rep 6:21693 (2016)	森田 純代 畑田 出穂	ゲノム科学リソース分野
平成28年1月	細胞成長とストレス応答の切り替えを行なう新規メカニズムの発見	J Cell Biol 212:1:51-61 (2016)	吉田 知史	細胞シグナル分野
平成27年10月	細胞内物質輸送を担うRab11を活性化する新しい制御因子REI-1の発見	Dev Cell 35:212-221 (2015)	坂口 愛沙 佐藤 健	細胞構造分野
平成27年3月	４倍体哺乳類の発生がp53により抑制されていることを発見	Sci Rep 5 : 8907 (2015)	堀居 拓郎 畑田 出穂	ゲノム科学リソース分野
平成27年2月	がん細胞の「進化」の主な原因～ＤＮＡ過剰複製によるゲノム不安定化の仕組みの一端を解明	Mol Cell Biol 35:4:699-715(2015)	関本 隆志 山下 孝之	遺伝子情報分野
平成26年11月	神経難病ＣＭＴ病の原因タンパク質が細胞内に蓄積する仕組みの一端を解明	Sci Rep 11 : 4 : 6992 (2014)	原 太一 佐藤 健	細胞構造分野
平成26年8月	網膜色素変性症の原因となる膜タンパク質が細胞内に蓄積してしまう原因の一端を解明	Sci Rep 6 : 4 : 5973 (2014)	山崎 章徳 佐藤 健	細胞構造分野
平成25年12月	長寿遺伝子SIRT1による体重調節中枢の制御機構の解明	Diabetologia 57 : 819-831 (2014)	佐々木 努 北村 忠弘	代謝シグナル解析分野
平成25年8月	粘菌由来の新しい抗がん剤候補物質の発見	PLoS One 8 : e72118 (2013)	久保原 禅	遺伝子情報分野
平成25年3月	南米シャーガス病の治療薬候補物質の発見	Biochem Pharmacol 85:1603-1610 (2013)	嶋田 淳子 久保原 禅	保健学研究科、遺伝子情報分野保健学研究科、遺伝子情報分野
平成24年8月	新しい肥満遺伝子の発見	Diabetes 62 : 115-123 (2013)	與五沢里美 泉 哲郎	遺伝生化学分野
平成24年8月	B細胞リンパ腫発症機構の解明	EMBO J 31 : 3856-3870 (2012)	徳永 文稔	分子細胞制御分野
平成24年6月	受精卵における細胞内リモデリングメカニズムの研究	2012年度（第17回）日本女性科学者の会奨励賞を受賞	佐藤美由紀	細胞構造分野
平成24年4月	小腸の細胞を変化させ、インスリンを作り出すことに成功	Nature Genetics 44 : 406-412 (2012)	北村 忠弘	代謝シグナル解析分野
平成23年10月	ミトコンドリア・イブ（母性遺伝）の機構解明：精子由来のミトコンドリアは卵子の中で自食作用をうける	Science 334 : 1141-1144 (2011)	佐藤美由紀 佐藤 健	細胞構造分野
平成23年4月	受精前後における膜ダイナミクスの時空間的制御機構の研究	平成23年度科学技術分野の文部科学大臣表彰「若手科学者賞」の受賞	佐藤美由紀	細胞構造分野

▶ 若手研究最優秀賞・優秀賞

	研　究　内　容	発表論文など	主な関係者	所　　属
平成26年度	腸上皮細胞の極性形成機構	MBC 25: 3095-3104 (2014)	三枝 慶子	細胞構造分野
平成24年度	脂肪蓄積に関わる遺伝子	Diabetes 62: 115-123 (2013)	與五沢里美	遺伝生化学分野
平成23年度	ミトコンドリアの母性遺伝	Science 334: 1141-1144 (2011)	佐藤美由紀	細胞構造分野

研究活動

Research Activities

研究論文掲載誌の推移

左表は、first auther and／or corresponding author が本研究所を主な研究場所としている論文で、インパクトファクターが5以上のものを示してあります。右表は本研究所員が他施設主導の研究に加わった論文です。

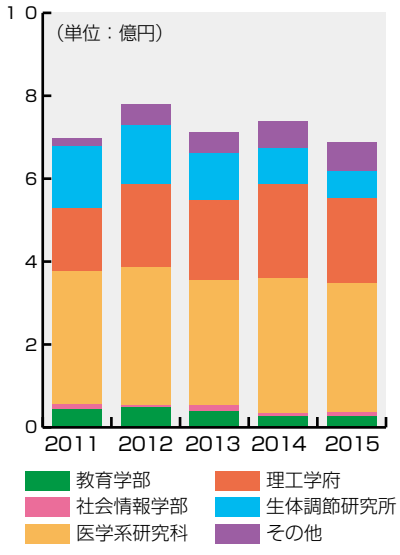
研究所主導の論文	1996▼2000	2001▼2005	2006▼2010	2011▼2015
Nature	0	0	1	0
Science	1	0	0	1
Nat. Cell Biol.	1	0	0	0
Gastroenterology	1	2	0	0
Nat. Rev. Endocrinol.	-	0	0	1
Mol. Cell	0	0	1	0
J. Clin. Invest.	3	1	0	0
Trends Neurosci.	0	0	0	1
Blood	0	0	3	0
Hepatology	6	1	0	0
Trends Cell Biol.	0	0	1	0
EMBO J.	0	1	1	1
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	0	1	2	2
Dev. Cell	-	-	-	1
Autophagy	-	0	0	1
Diabetes	9	5	3	1
J. Cell Biol.	-	1	-	1
Cancer Res.	0	1	1	0
Oncogene	0	0	1	0
Diabetologia	0	0	0	2
Development	0	0	0	1
Hum. Mol. Genet.	0	0	1	0
J. Neurosci.	0	0	2	1
Stem Cells	0	0	1	0
J. Bone Miner. Res.	0	0	1	0
Sci Rep	-	-	-	5
BBA -Mol. Cell Res.	0	0	0	1
Biochem. Pharmacol.	0	0	0	1
J. Immunol.	0	0	5	2
J. Cell Sci.	0	0	2	1
J. Endocrinol.	-	-	-	1
Liver Int.	-	-	-	1
Mol. Cell. Biol.	0	2	1	3
Metab.-Clin. Exp.	-	-	-	1
J. Biol. Chem.	11	17	3	4
Cell. Signal.	-	-	-	2
Endocrinology	0	0	4	3
Mol. Biol. Cell	0	2	4	4

他施設主導の論文	1996▼2000	2001▼2005	2006▼2010	2011▼2015
Nature	1	1	0	1
Science	0	0	1	0
Nature Genet.	0	0	1	1
Nat. Med.	0	0	1	1
Cell	0	0	0	2
Gastroenterology	0	0	1	1
Cell Metab.	0	0	2	0
Nat. Struct. Mol. Biol.	-	-	-	1
J. Clin. Invest.	0	1	1	0
Leukemia	-	-	-	1
Hepatology	0	0	0	1
Nat. Commun.	-	-	0	1
Genes Dev.	0	0	1	0
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	2	3	4	0
Dev. Cell	-	0	1	0
Autophagy	-	0	1	4
Diabetes	0	9	1	3
J. Cell Biol.	0	0	1	1
Cancer Res.	0	0	1	0
Cell Rep.	-	-	-	1
J. Invest. Dermatol.	0	0	1	1
Plant Physiol.	0	0	1	0
Diabetologia	0	0	0	1
J. Neurosci.	0	0	0	2
Faseb J.	0	0	1	1
J. Bone Miner. Res.	0	0	1	0
Br. J. Pharmacol.	0	0	0	1
Structure	0	0	2	0
Sci Rep	-	-	-	3
J. Cell Sci.	0	2	1	1
Mol. Cell. Biol.	0	0	2	0
J. Biol. Chem.	2	17	1	3
Cell. Signal.	-	-	-	2
Endocrinology	0	0	0	3
Mol. Biol. Cell	0	0	2	0

研 究 費

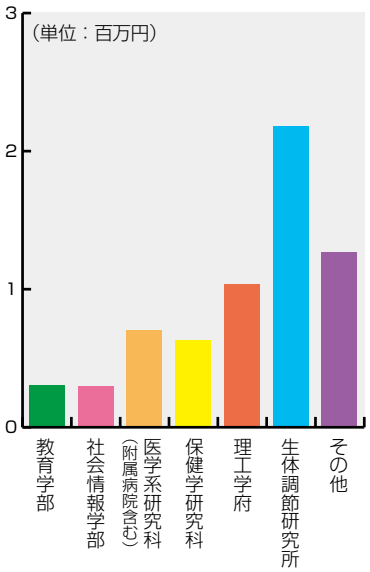
Research Funds

群馬大学における
科学研究費取得額の年次変遷



※医学系研究科＝医学系研究科・保健学研究科・附属病院を含む

研究者一人当たりの
科学研究費取得額（2015）



競争的資金等受入状況

（単位：千円）

受入区分＼年度	2011	2012	2013	2014	2015
科学研究費	193,250	183,170	146,120	113,880	87,875
グローバルCOE事業	109,016	–	–	–	–
最先端・次世代研究開発支援プログラム	142,840	80,946	72,280	–	–
二国間交流事業	1,200	1,000	1,000	400	1,080
厚生労働科学研究費補助金	5,000	5,000	5,000	–	–
奨学寄付金	56,800	45,200	45,350	36,500	27,700
受託研究	11,527	20,135	6,023	14,160	17,218
民間等との共同研究	7,100	3,800	3,300	15,500	13,500

遺伝子情報分野

研究スタッフ　Staff

教授 **山下　孝之**	Professor Takayuki Yamashita
助教 **小田　　司**	Assistant Professor Tsukasa Oda
助教 **関本　隆志**	Assistant Professor Takayuki Sekimoto
博士研究員 **倉島　公憲**	Research fellow Kiminori Kurashima
研究補佐員 **富澤　恭子**	Assistant Technician Kyoko Tomizawa
修士課程(保健学科)学生 **中村　瑠璃**	Graduate Student（Dept of Health） Ruri Nakamura
修士課程(保健学科)学生 **松田　美弥子**	Graduate Student（Dept of Health） Miyako Matsuda
医学部生 **須永　砂斗子**	Medical Student（MD & PhD course） Satoko Sunaga

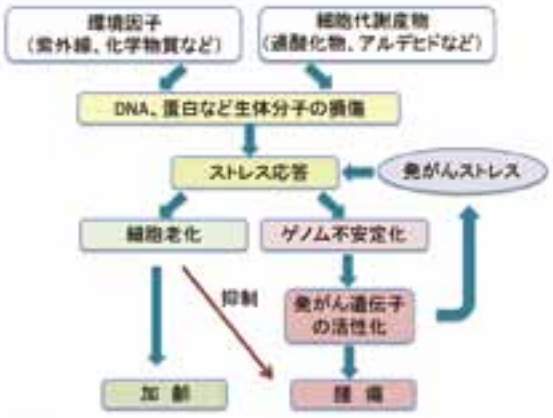


図1．細胞老化、発がんにおけるストレス応答の役割（モデル）

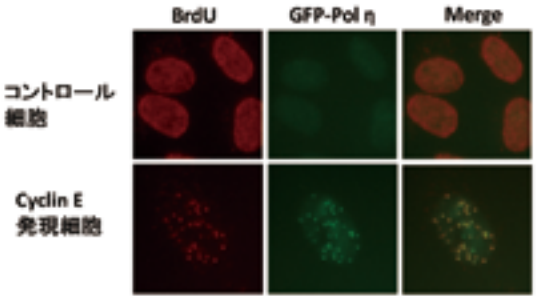


図2. 発がん遺伝子によるDNAの異常複製へのYファミリー・ポリメラーゼの関与
ヒト細胞U2OSにおいて発がん遺伝子cyclin Eを過剰発現させると、DNAの異常複製部位（BrdUが局在する核内フォーカス）にYファミリー・ポリメラーゼのひとつPol ηが集積する。一方、コントロール細胞のS期細胞では、そのような集積は見られない。

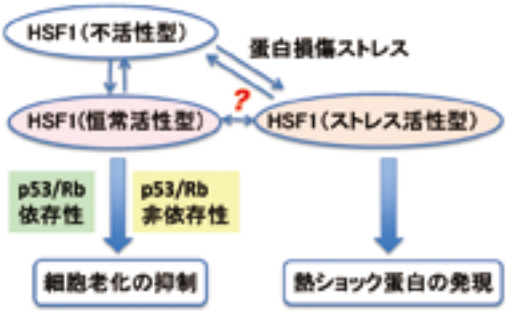


図3. HSF1による細胞老化の制御（仮説モデル）
転写因子HSF1は蛋白損傷ストレスにより、翻訳後修飾や蛋白相互作用の変化を介してストレス活性型となり、熱ショック蛋白の発現を誘導する。一方、非ストレス状態におけるHSF1（恒常活性型）の発現抑制は、熱ショック蛋白には影響せず、細胞老化を促進する。この作用にはp53/Rb依存性、非依存性の複数経路が関与することが示唆される。現在、HSF1恒常活性化のメカニズムや標的遺伝子の解析を進めている。

Laboratory of Molecular Genetics

《目　標》

細胞の「がん化」「老化」の仕組みを、DNAや蛋白損傷に対する「細胞のストレス応答機構」という視点から解明し、新たな診断マーカー、治療標的を同定すること。

▶現在進行中のプロジェクト

細胞は常に、DNAや蛋白を損傷する環境・代謝因子に曝されている。これらの因子は広範な「ストレス応答」を活性化し、ゲノム不安定化や細胞老化を引き起こし、腫瘍の発生や加齢に重要な役割を果たす。また、活性化がん遺伝子は、「発がんストレス」を介して、ゲノム不安定性／腫瘍進行と細胞老化／腫瘍抑制という、相反する作用を引き起こす（図1）。私達は独自の知見に基づいて以下のプロジェクトを進めている。

① 発がん遺伝子が誘導する複製ストレスによるゲノム不安定性

発がん遺伝子が誘起するDNA複製ストレスがゲノム不安定性の主要な原因として注目されている。しかし、その分子機構は明らかではない。また、これを標的とする治療法の開発が注目されている。私達は最近、発がん遺伝子が誘導するDNA複製に「誤った塩基を挿入しやすい」YファミリーDNAポリメラーゼが関与することを見出し（図2）、その役割を追究している。

② Heat Shock Factor（HSF）1を介する細胞老化の制御

転写因子HSF1は、蛋白損傷による熱ショック蛋白の発現に中心的な役割を果たす。私達は、非ストレス状態の正常細胞においてHSF1の急速な発現低下がp53/RB依存性および非依存性の複数の経路を介して細胞老化を誘導する（図3）ことを見出し、その分子機構を研究している。

Specific aims

We aim to elucidate the role of “stress responses” in carcinogenesis and cellular senescence and to identify diagnostic biomarkers and therapeutic targets in these cellular processes.

▶On-going projects

A variety of DNA- and/or protein-damaging agents derived from the environment and cell metabolism activate diverse “stress responses”, inducing genomic instability and cellular senescence, which plays a critical role in tumor development and organismal aging, respectively. Importantly, activated oncogenes also promote genomic instability/tumor progression and cellular senescence/tumor suppression, in a paradoxical manner, through the “oncogenic stress response”.

①Oncogenic stress-induced genomic instability and cellular senescence

Oncogene-induced abnormal DNA replication and subsequent DNA damage promote these processes through poorly understood mechanisms. We previously reported that the “cancer chaperone” Hsp90 activates error-prone Y-family DNA polymerases, potentially promoting genomic instability in tumor cells. Our recent findings suggest that these polymerases participate in the oncogene-induced aberrant replication.

②Heat Shock Factor (HSF) 1-mediated regulation of cellular senescence

HSF1 transcriptionally activates “Heat Shock Response”, in response to protein-damaging stress. We recently found that acute depletion of HSF1 induces cellular senescence in non-stressed cells in a p53/RB-dependent manner. Interestingly, HSF1 depletion also induces cellular senescence in p53(-)RB(-) tumor cells. These findings suggest that HSF1 regulates senescence through redundant pathways, independently of the heat shock response.

最近の研究成果

Sekimoto T, Oda T, Kurashima K, Hanaoka F, Yamashita T. Both high-fidelity replicative and low-fidelity Y-family polymerases are involved in DNA rereplication. **Mol Cell Biol** 35:699-715(2015).

Yamashita T, Oda T, Sekimoto T.：Translesion DNA synthesis and hsp90. **Genes and Environment** 34:89-93 (2012)

Pozo FM, Oda T, Sekimoto T, Murakumo Y, Masutani C, Hanaoka F, Yamashita T. Molecular chaperone Hsp90 regulates REV1-mediated mutagenesis. **Mol Cell Biol** 31:3396-3409(2011)

Sekimoto T, Oda T, Pozo FM, Murakumo Y, Masutani C, Hanaoka F, Yamashita T. The Molecular Chaperone Hsp90 Regulates Accumulation of DNA Polymerase η at Replication Stalling Sites in UV-irradiated Cells **Mol Cell** 37:79-89(2010)

細胞構造分野

研究スタッフ

教授
佐藤　健
准教授
原　太一
助教
諸岡　信克
技術職員
小林　久江
博士研究員
前島　郁子
博士研究員
櫛田　康晴
技術補佐員
平井　里香
技術補佐員
阿久澤　共子
技術補佐員
瀬戸　真由美
大学院生(博士4年)
三枝　慶子
大学院生(博士1年)
小沼　亮介
医学部6年(MD-phDコース)
川口　藍
医学部4年(MD-phDコース)
澁澤　佑紀
医学部4年(MD-phDコース)
中村　剛大
医学部2年(MD-phDコース)
磯部　いのハ

Staff

Professor
Ken Sato
Associate Professor
Taichi Hara
Assistant Professor
Nobukatsu Morooka
Technical Officer
Hisae Kobayashi
Research Fellow
Ikuko Maejima
Research Fellow
Yasuharu Kushida
Assistant Technician
Rika Hirai
Assistant Technician
Tomoko Akuzawa
Assistant Technician
Mayumi Seto
Graduate Student
Keiko Saegusa
Graduate Student
Ryosuke Konuma
Medical Student (MD-phD course)
Ai Kawaguchi
Medical Student (MD-phD course)
Yuki Shibusawa
Medical Student (MD-phD course)
Takehiro Nakamura
Medical Student (MD-phD course)
Inoya Isobe

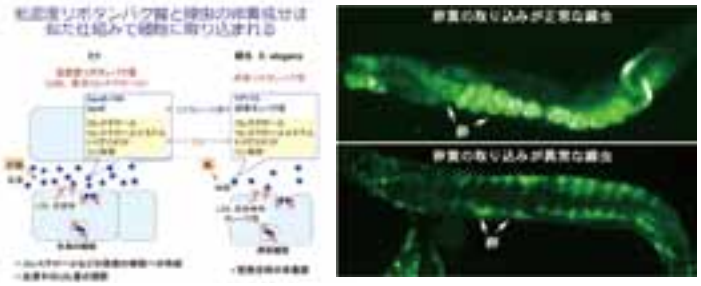


図1．卵母細胞によるエンドサイトーシスに異常を示すrme変異株
(左) LDLによく似た卵黄タンパク質YP170は腸から体腔に分泌され、その後、卵母細胞によって取り込まれる。(右) 野生株ではYP170-GFPが卵細胞によってエンドサイトーシスされ、卵細胞内に蓄積されるが (WT)、*rme*変異株では卵細胞には取り込まれず、偽体腔に蓄積する (*rme*)。

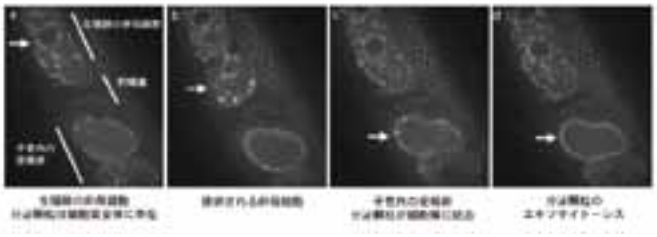


図2．受精後に同調的に起こる表層顆粒のエキソサイトーシス
卵母細胞において形成された分泌顆粒は受精後に同調的に分泌される。

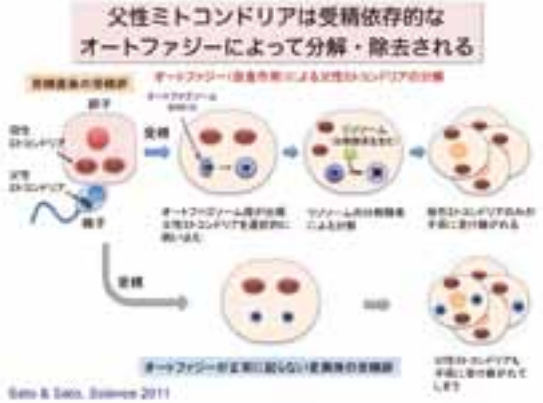


図3．父性ミトコンドリアのオートファジーによる分解と母性遺伝
精子由来のミトコンドリアは受精後にオートファジーによって分解され、母親由来のミトコンドリアゲノムのみ遺伝する。

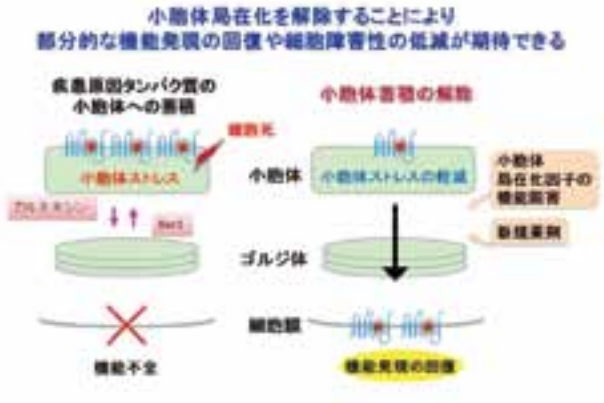


図4．遺伝子変異によって生じた細胞膜タンパク質が小胞体に蓄積すると様々な疾患を引き起こす。この小胞体蓄積を緩和すれば、機能回復や細胞傷害性の低減につながる可能性がある。

Laboratory of Molecular Traffic

《目　標》

細胞内膜トラフィックは、いわゆるタンパク質の分泌や栄養の吸収等における物質輸送だけではなく動物個体における内分泌・代謝や神経伝達、個体発生のような高次生命機能においても必須の役割を果たしています。私たちの研究室では、線虫 *C. elegans* やマウスなどのモデル動物を駆使して内分泌代謝や動物の発生などの高次生命現象における細胞内物質輸送の生理的役割とその分子メカニズムの解明を目指しています。また、細胞内物質輸送の異常を起因とする様々な遺伝疾患の発症メカニズムとその治療法の開発を目指しています。

▶現在進行中のプロジェクト

① 低密度リポタンパク質（LDL）の細胞内輸送の分子メカニズム

低密度リポタンパク質（LDL）はコレステロールを多く含むため悪玉コレステロールとも呼ばれ、血中量が過剰になると高コレステロール血症や動脈硬化などの原因となります。通常は細胞が血中のLDLを取り込むことで血中量が適切に保たれていますが、この仕組みについては不明な点が多く残されています。実はこのLDLを細胞内に取り込む仕組みは、線虫などのシンプルな動物から哺乳類までよく似ています。線虫 *C. elegans* の卵に多く含まれる卵黄成分はLDLと非常によく似た性質をしており、卵母細胞によって細胞外から取り込まれ、発生の際の栄養素として蓄えられます。私たちは、この線虫卵による卵黄成分の取り込みの過程に注目し、LDLを細胞内に取り込む際に働く新たな因子の発見および分子メカニズムの解明を目指しています。また、リポタンパク質の分泌の仕組みにも着目し研究を進めています。このように線虫研究で発見された新規因子についてノックアウトマウスを作製し、哺乳動物個体における機能解析も進めています。

② 発生における細胞内物質輸送の新たな生理機能とその分子機構の解明

線虫 *C. elegans* は雌雄同体で基本的に自家受精によって繁殖するため、一個体の生殖腺内で卵母細胞の成熟、受精、初期発生の過程を継続的に観察できます。私たちは、*C. elegans* における表層顆粒を発見し、生きた卵母細胞において表層顆粒の形成、細胞膜との同調的融合などダイナミックに変化する膜動態をリアルタイムで捉えることに成功しています。また、受精後に精子由来のミトコンドリアが自食作用によって分解されることが、ミトコンドリアゲノムの母性遺伝に重要であることも発見しています。現在マウス受精卵を用いた哺乳類の初期発生過程における細胞内膜リモデリングの研究も開始しています。

③ 疾患原因膜タンパク質の小胞体局在化疾患の分子基盤の解明と創薬に向けた研究開発

網膜色素変性症、CMT病等の遺伝子変異により生じた変異膜タンパク質が小胞体に蓄積してしまうことが原因の遺伝疾患に焦点をあて、モデル動物を駆使してその原因解明を目指しています。また、変異膜タンパク質の小胞体蓄積を緩和する薬剤及び手法の開発を目指しています。

Specific aims

Membrane trafficking plays essential roles not only in secretion and nutrient uptake but also in various physiological processes such as those involving the endocrine system, metabolic system and nervous system and those occurring during development in animals. In our laboratory, we study the molecular mechanisms and physiological functions of membrane trafficking in multicellular organisms by using the nematode *Caenorhabditis elegans* and mice as model systems. In addition, we study the molecular mechanisms underlying protein-misfolding diseases, in which abnormal membrane proteins accumulate in the endoplasmic reticulum（ER）, in order to discover new targets for the treatment of such diseases.

▶On-going projects

①Analysis of molecular mechanisms underlying low-density lipoprotein trafficking in *C. elegans*

Low-density lipoprotein（LDL）consists of core proteins and lipids such as cholesterol. In mammals, LDL is recognized by the LDL receptor on the cell surface and is then taken up by cells via receptor-mediated endocytosis. This process is important for removing LDL from the blood and maintaining a normal level of LDL. Interestingly, the characteristics of *C. elegans* yolk are quite similar to those of mammalian LDL. In *C. elegans*, yolk is secreted from the intestine and taken up by oocytes via receptor-mediated endocytosis. We are studying the molecular mechanism underlying LDL trafficking by utilizing the advanced genetic techniques that are available for *C. elegans*. We are also studying the physiological functions of mammalian homologues of the genes identified by *C. elegans* genetic studies by generating knockout mice.

②Analysis of physiological functions of membrane trafficking during development

To elucidate the physiological functions of membrane trafficking during development in animals, we are utilizing *C. elegans* as a model system for the study of oogenesis, fertilization and embryogenesis. We have identified a novel type of developmentally regulated cortical granules in *C. elegans* oocytes. We are trying to clarify the molecular mechanisms underlying the biogenesis and exocytosis of the cortical granules as a model of regulated secretion. Recently, we also found that fertilization-induced autophagy is responsible for selective degradation of paternal mitochondria and, thereby, of maternal inheritance of mitochondrial DNA. We are now studying these phenomena during development in mammals by using a live imaging system of mouse embryos.

③Analysis of the molecular mechanisms underlying ER retention of disease-associated membrane proteins

We are studying the molecular mechanisms underlying protein-misfolding diseases, in which abnormal membrane proteins accumulate in the ER. We are also trying to identify new therapeutic targets for such diseases.

最近の研究成果

1) Sakaguchi A, Sato M, Sato K, Gengyo-Ando K, Yorimitsu T, Nakai J, Hara T, Sato K, Sato K*. REI-1 is a guanine nucleotide exchange factor regulating RAB-11 localization and function in *C. elegans* embryos. **Dev. Cell** 35(2):211-21.(2015)
2) Hara T, Hashimoto Y, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Sato K*. Rer1 and calnexin regulate endoplasmic reticulum retention of a peripheral myelin protein 22 mutant that causes type 1A Charcot-Marie-Tooth disease. **Sci Rep.** 11;4:6992.(2014)
3) Saegusa K, Sato M, Sato K, Nakajima-Shimada J, Harada A*, Sato K*. *C. elegans* chaperonin CCT/TRiC is required for actin and tubulin biogenesis and microvillus formation in intestinal epithelial cells. **Mol Biol Cell.** 15;25(20):3095-104.(2014)
4) Yamasaki A, Hara T, Maejima I, Sato M, Sato K, Sato K*. Rer1p regulates the ER retention of immature rhodopsin and modulates its intracellular trafficking. **Sci Rep.** 6;4:5973.(2014)
5) Miyuki Sato, Ryosuke Konuma, Katsuya Sato, Kotone Tomura and Ken Sato. Fertilization-induced K63-linked ubiquitination mediates clearance of maternal membrane proteins. **Development** 141:1324-1331.(2014)
6) Tsukamoto S, Hara T, Yamamoto A, Kito S, Minami N, Kubota T, Sato K, Kokubo T. Fluorescence-based visualization of autophagic activity predicts mouse embryo viability. **Sci Rep.** 31;4:4533.(2014)
7) Sato M, Sato K.: Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. **Biochim Biophys Acta MCR** 1833:1979-1984(2013)
8) Sato M, Sato K.: Dynamic regulation of autophagy and endocytosis for cell remodeling during early development. **Traffic** 14:479-486 (2013)
9) Sato M, Sato K.:Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. **Science** 334:1141-1144(2011)
10) Sato M, Saegusa K, Sato K, Hara T, Harada A, Sato K.: *Caenorhabditis elegans* SNAP-29 is required for organellar integrity of the endomembrane system and general exocytosis in intestinal epithelial cells. **Mol Biol Cell** 22:2579-2587(2011)

細胞調節分野

研究スタッフ　Staff

准教授 **柴田　宏**	Associate Professor Hiroshi Shibata
助教 **長澤　雅裕**	Assistant Professor Masahiro Nagasawa
助教 **中川　祐子**	Assistant Professor Yuko Nakagawa
秘書 **小田切　真由美**	Secretary Mayumi Odagiri
研究員 **小暮　公孝**	Resaerch Scientist Kimitaka Kogure
博士研究員 **ヨハン　メディナ**	Research Fellow Joahn Medina
大学院生 **李　龍飛**	Graduate Student Li Longfei

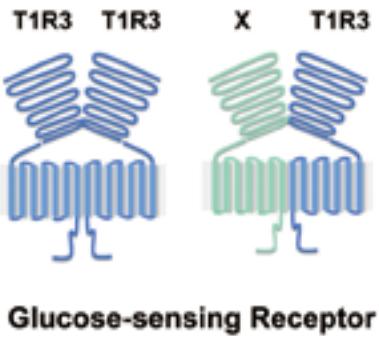


図1．グルコース感知受容体
膵β細胞に発現するグルコース感知受容体は、甘味受容体サブユニットT1R3を含む二量体で、T1R3ホモダイマーあるいはT1R3と他のGPCR（X）とのヘテロダイマーと考えられる。

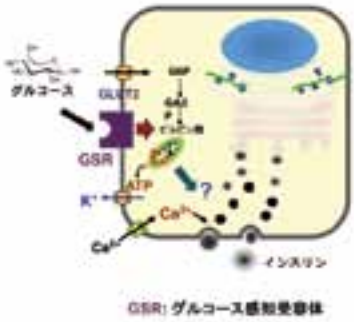


図2．グルコース感知受容体によるインスリン分泌制御のモデル
グルコースは、まず細胞表面のグルコース感知受容体（GSR）を活性化して、自身の代謝経路を賦活化する。その後、細胞内に取り込まれ、あらかじめ賦活化された代謝経路により代謝されATPが産生される。それによりKATPチャネルが抑制されて細胞膜が脱分極し、Ca^{2+}が流入することによりインスリン顆粒の開口放出が起こる。

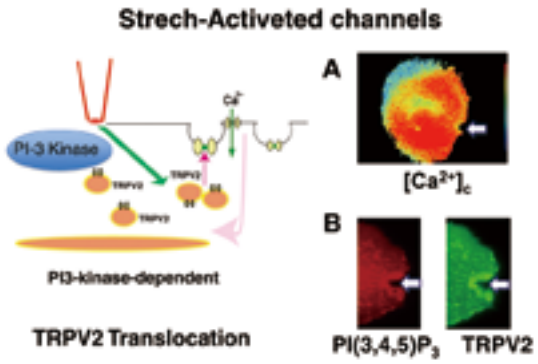


図3．機械刺激部位へのTRPV2チャネルの集積
A: 矢印で示す部位に局所的な機械刺激を与えると、そこを起点として細胞内Ca^{2+}濃度（$[Ca^{2+}]c$）の上昇が起こり、細胞全体に波及する。
B：機械刺激を受けた部位に PI（3,4,5）P_3 が増加するとともに、カルシウム透過性チャネルTRPV2が集積する。

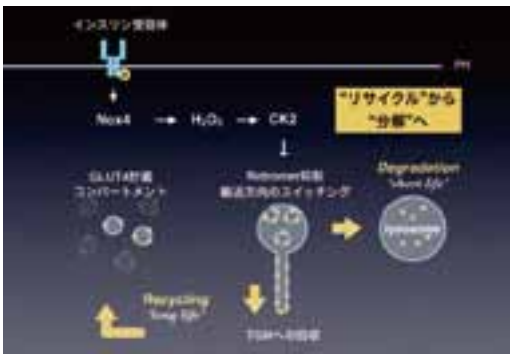


図4．インスリンによる過酸化水素産生を介したGLUT4輸送の制御モデル
インスリンは活性酸素（過酸化水素）の産生亢進を介してレトロマーの機能を阻害し、エンドソームにおけるGLUT4輸送方向のスイッチングをもたらす。このため長時間のインスリン刺激はインスリン感受性GLUT4貯蔵コンパートメントにおけるGLUT4量の減少下をもたらし、グルコース取込みのインスリン感受性低下を招く。

《目　標》

ホルモン、増殖因子、分化誘導因子の作用と作用機構を明らかにし、病態生理学的意義を明らかにする。さらにそれらの知見を応用して、新たな治療法の開発を目指す。

▶現在進行中のプロジェクト

① ホルモン、増殖因子、分化誘導因子の作用・作用機構の研究

ホルモン分泌の刺激因子、組織修復・再生に関与する増殖因子・分化誘導因子の作用・作用機構の研究を通じて様々な病態を明らかにするとともに、得られた知見を応用して新規治療法の開発を目指す。

（1）甘味受容体の機能とシグナル伝達系

甘味受容体は、味蕾以外にも消化管内分泌細胞、膵β細胞、脂肪細胞等に発現している。甘味受容体は一般にT1R2とT1R3のヘテロ二量体と考えられているが、構造的に大きく異なる多様な甘味物質を結合して活性化され、そのシグナル伝達機構は多彩である（図1）。我々はこの多彩なシグナル伝達機構を明らかにするとともに、その作用と生理学的意義について検討を行っている（図2）。

（2）カルシウム透過性チャネルの研究

増殖因子、分化誘導因子などで活性化されるカルシウム透過性チャネルTRPV2の制御機構、とくにTRPV2の細胞内トラフィッキングの調節機構を解析している（図3）。

② インスリンによる糖取り込み促進機構の研究

インスリンは、脂肪細胞、筋細胞などにおいて糖の取り込みを促進し、血糖を降下させる。我々はこのインスリンの糖取り込み促進機構を、グルコーストランスポーター GLUT4の細胞内トラフィッキングという観点から研究している。最近では、GLUT4のリサイクル機構と分解機構に焦点を当て解析している（図4）。

Specific aims

Elucidation of (1) actions and mechanism of actions of hormones, growth factors and cytokines involved in metabolic regulation, tissue repair and regeneration, and (2) their physiological and pathophysiological roles in relation to diabetes, obesity, cancer and tissue fibrosis.

▶On-going projects

①Action and mechanism of actions of hormones, growth factors and differentiation factors

We are investigating the actions and mechanism of actions of various hormones, growth factors and differentiation factors. We are also studying the physiological and pathophysiological roles of these factors in metabolic disorders and tissue fibrosis.

(1) Signal transduction pathways activated by the sweet taste receptor:

Sweet taste receptor expressed in the taste bud is a dimer of T1R2 and T1R3. It is also expressed in enteroendocrine cells, pancreatic β-cells and adipocytes. We found that various agonists for the sweet taste receptor induce diverse changes in the second messengers such as calcium, cyclic AMP, and diacylglycerol. We are now investigating the role of the sweet taste receptor in pancreatic β-cells and adipocytes.

(2) Calcium-permeable channel TRPV2:

We have been studying the regulation of a calcium-permeable cation channel TRPV2. We are particularly interested in the trafficking of TRPV2 and physiological role of trafficking of TRPV2.

②Mechanism of action of insulin on glucose transport

Insulin stimulates glucose transport in adipocytes and muscles by promoting translocation of a glucose transporter GLUT4 from the intracellular storage pool to the plasma membrane. We have been studying the mechanism of insulin-regulated GLUT4 trafficking in adipocytes. Currently, we are studying the mechanism of insulin-induced down-regulation of GLUT4 in adipocytes.

最近の研究成果

Nagasawa M, Kojima I.: Translocation of TRPV2 channel induced by focal administration of mechanical stress. **Physiol Rep** 3:e12296(2015)

Hamano K, Nakagawa Y, Ohtsu Y, Li LF, Medina J, Tanaka Y, Masuda K, Komastu M, Kojima I.:(2015) Lactisole inhibits the glucose-sensing receptor in mouse pancreatic β-cells. **J Endocrinol** 226:57-66(2015)

Kojima I, Nakagawa Y, Hamano K, Medina J, Li LF, Nagasawa M.:(2015) Glucose-sensing receptor T1R3:A new signaling receptor activated by glucose in pancreatic β-cells. **Biol Pharm Bull** 38:674-679(2015)

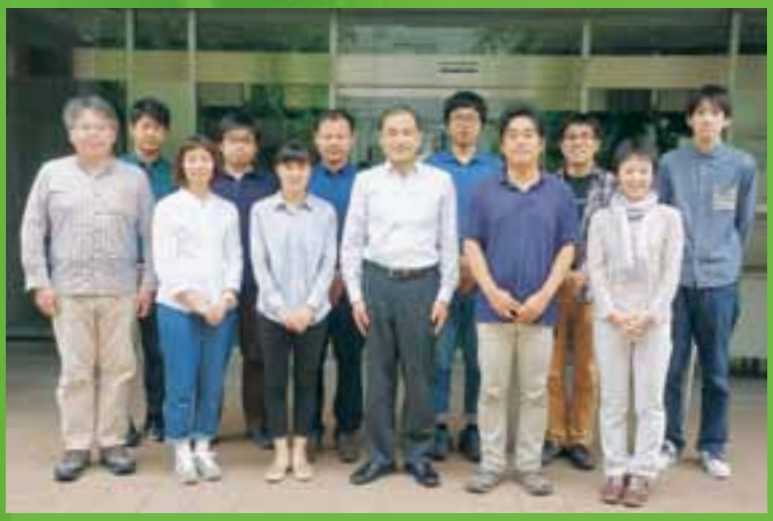
Kojima I, Nakagawa Y, Ohtsu Y, Hamano K, Medina J, Nagasawa M.: Return of the glucoreceptor:Glucose activates the glucose-sensing receptor T1R3 and facilitates metabolism in pancreatic β-cellls. **J Diab Invest** 6: 256-263(2015)

Kubo N, Saito R, Hamano K, Nagasawa M, Aoki F, Takei I, Umezawa K, Kuwano H, Kojima I.:(2014) Conophylline suppresses hepatic stellate cells and attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. **Liver Int** 43: 1057-1067(2014)

Otsu Y, Nakagawa Y, Nagasawa M, Takeda S, Arakawa H, Kojima I.:(2014) Diverse signaling systems activated by the sweet taste-sensing receptor in human GLP-1-secreting cells. **Mol Cell Endocrinol** 394:70-79 (2014)

Ma J, Nakagawa Y, Kojima I, Shibata H.: Prolonged Insulin Stimulation Downregulates GLUT4 Through Oxidative Stress-Mediated Retromer Inhibition by a Protein Kinase CK2-Dependent Mechanism in 3T3-L1 Adipocytes. **J Biol Chem** 289:133-142(2014)

遺伝生化学分野



研究スタッフ

教授
泉　哲郎

講師
奥西　勝秀

助教
松永　耕一

助教
水野　広一

助教
王　昊

技術職員
牛込　剛史

研究支援者
奈良　尊恵

研究支援者
小林　絵梨

事務補佐員
新後閑　幸子

大学院生(博士)
范　福順

大学院生(博士)
歩　云

大学院生(博士)
星野　圭司

Staff

Professor
Tetsuro Izumi

Associate Professor
Katsuhide Okunishi

Assistant Professor
Kohichi Matsunaga

Assistant Professor
Koichi Mizuno

Assistant Professor
Hao Wang

Technical Officer
Takeshi Ushigome

Assistant Technician
Takae Nara

Assistant Technician
Eri Kobayashi

Clerical Assistant
Sachiko Shigoka

Graduate Student
Fushun Fan

Graduate Student
Yun Bu

Graduate Student
Keiji Hoshino

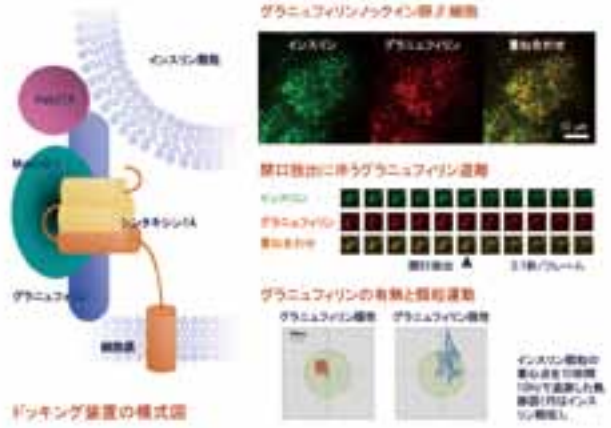


図1　インスリン顆粒の開口放出に伴うグラニュフィリンの動態解析

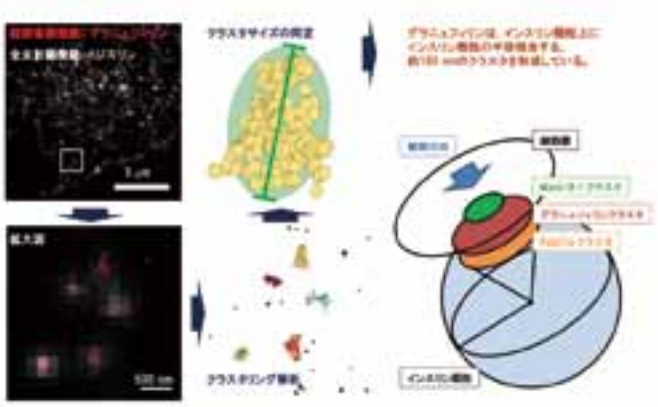


図2　超解像顕微鏡を使った細胞膜ドッキング装置のナノ構造解析

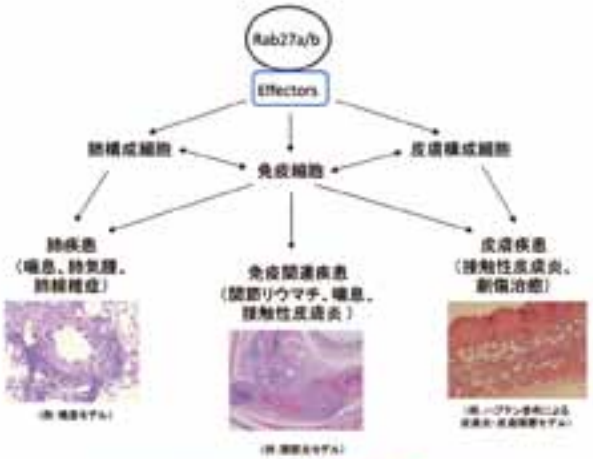


図3　多種の疾患におけるRab27関連分子の役割の解明

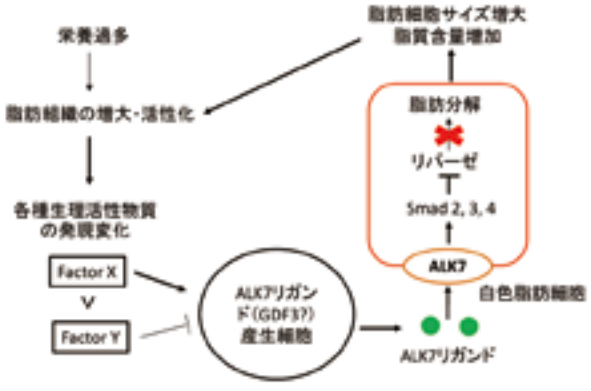


図4　ALK7経路は、栄養過多時に、生体内の脂肪蓄積を亢進させる

Laboratory of Molecular Endocrinology and Metabolism

《目　標》

本分野は、糖尿病・肥満症などの内分泌代謝疾患、喘息などの免疫疾患について、モデル動物の遺伝学的解析や、病態に関わる組織に発現する遺伝子の機能解析を行い、その成因・発症機構や病態生理を解明することを目指している。研究手法としては、形態学、分子生物学、生化学、細胞生物学、遺伝学、発生工学など多様な手法を駆使して、分子・細胞レベルからマウス個体レベルまで総合的な解析を行い、両者のフィードバックにより、細胞生物学、医学の発展に貢献できる真実を探求する。

▶現在進行中のプロジェクト

① 膵β細胞におけるインスリン顆粒開口放出機構

インスリン顆粒を蛍光標識し、生きた膵β細胞でリアルタイムに開口放出現象を可視化すると、膜融合直前の顆粒の細胞内動態は一様ではなく、細胞膜からの距離や細胞膜近傍での停留時間がさまざまな顆粒からの開口放出が認められる（***Traffic*** 2008; 図1）。私たちは、インスリン顆粒膜に局在するGranuphilinを発見し、本分子が単量体GTPase Rab27aまたはRab27bのエフェクターとして、インスリン顆粒の細胞膜ドッキングに必須であるのみならず、次の膜融合反応を抑制することを見出した（***J Biol Chem*** 1999, 2004, 2011; ***Mol Cell Biol*** 2002a; ***J Cell Biol*** 2005; 図2）。最近、Granuphilinによる膜融合反応の抑制が不可逆的な変化ではないことや、Granuphilinを含むドッキング装置のナノ構造を明らかにした（***Sci Rep*** 2016）。また、Granuphilinとは別のRab27エフェクター分子、Exophilin8が、刺激依存性に細胞内部から細胞膜近傍へ分泌顆粒を供給すること（***Mol Biol Cell*** 2011）、Exophilin7が、細胞膜にドッキングしていない分泌顆粒の開口放出に関与することを見出した（***Mol Biol Cell*** 2013）。さらに、分泌顆粒の生成と開口放出を連関すると考えられる、別のRab27エフェクターの役割を解析している。現在、これら分子や関連分子を多色蛍光により標識し、全反射顕微鏡で観察することによって、分泌顆粒の開口放出分子機構を、生細胞で動的に解析している。

② 高分化分泌細胞におけるRab27a/bおよびそのエフェクターExophilinsの役割

私たちは、Rab27a/bおよびそのエフェクター Exophilinsファミリー分子が、多様な分泌細胞に発現し、分泌小胞の開口放出を調節していることを見出している（***FEBS Lett*** 2002; ***Mol Cell Biol*** 2002b; ***Mol Biol Cell*** 2007a）。実際、Rab27aおよびGranuphilinは、栄養素によるインスリン分泌シグナルの作用点であること（***J Clin Invest*** 2005; ***Cell Metab*** 2006）、Exophilin4は、グルコース刺激に対して膵β細胞とは全く逆の分泌反応を示す膵α細胞でグルカゴン顆粒の細胞膜ドッキングに関与すること（***Mol Biol Cell*** 2007b）、X染色体上にあるGranuphilin遺伝子は、視床下部において著明な発現の性差を示し、性特異的な行動を制御していること（***Cell*** 2012）、などがわかった。現在、Rab27a/bやそのエフェクターの遺伝子変異マウスを用いて、調節性分泌機構の異常が、多様な細胞が相互に作用する免疫アレルギー系、呼吸器、皮膚などにおいて、その生理機構や疾患病態に及ぼす影響を調べている（図3）。

③ 病態モデル動物を用いた、糖尿病・肥満の成因や病態生理

私たちは、常染色体優性遺伝様式を示す糖尿病モデルAkitaマウスでは、インスリン2A鎖第7番目システイン残基がチロシン残基へ置換され、A7-B7間の分子内ジスルフィド結合が形成されず、インスリンが分泌されなくなることを発見している（***J Clin Invest***, 1999; ***Diabetes*** 2003）。この知見は、小胞体品質管理機構や小胞体ストレスの膵β細胞機能における重要性を報告した最初のもので、同様のインスリン遺伝子異常がヒト新生児糖尿病の原因となるという発見の先駆けとなった。また、多因子遺伝性糖尿病・肥満マウスの遺伝学的解析を行い、その血糖値・体重・インスリン値などを制御する遺伝子の染色体上局在部位を特定し（***Diabetes*** 1999; ***Mamm Genome*** 2006）、第2染色体上にあるTGFβ type I 受容体の1つであるALK7の遺伝子変異を同定した。本分子は、Smad2-4を介して脂肪細胞の転写因子C/EBPαとPPARγを抑制することによって、過栄養状態において脂肪分解を抑制して脂質を脂肪細胞に蓄積する機能を有することを発見した（***Diabetes*** 2013; ***Adipocyte*** 2013; 図4）。ALK7の機能を抑制すれば、脂肪細胞を小型化することによって、肥満に伴う代謝異常や慢性炎症を軽減できることが期待され、現在、ALK7を活性化するリガンドの同定や、その産生細胞、発現誘導因子の探索などを行っている。

Specific aims

1) Mechanism for regulated exocytosis of secretory granules
We are interested in the molecular mechanism of secretory granule exocytosis. We are investigating the functional and mechanical relationship among docking, priming, and fusion of insulin granules to the plasma membrane in living beta cells expressing multiple fluorescently labeled proteins. Furthermore, we are studying in vitro and in vivo function of Rab27 and its effectors, exophilins, which regulate various trafficking steps of secretory vesicles, especially in the fields of endocrinology, metabolism, and immunology.
2) Genetic analysis of diabetes and obesity in rodent models
We aim to clarify the genetic alterations that are responsible for diabetes and obesity in rodent disease models. We are currently investigating the molecular mechanism of pancreatic beta-cell dysfunction and that of abnormal fat accumulation.

▶On-going projects

1) Morphological analyses of intracellular trafficking, such as docking, priming, and fusion, of secretory granules in living cells by confocal, total internal reflection fluorescence, and electron microscopes.
2) In vitro and in vivo functional analyses of the small GTPases, Rab27a and Rab27b, and their effectors, exophilins, in regulated exocytosis.
3) Effects of impaired Rab27 systems on the pathogenesis of immune, respiratory, and skin diseases.
4) Molecular mechanism of adipose fat accumulation in obesity, especially focusing on the role of ALK7 and its ligand.

最近の研究成果

Mizuno K, Fujita T, Gomi H, Izumi T.:Granuphilin exclusively mediates functional granule docking to the plasma membrane. **Sci Rep** 6:23909(2016)

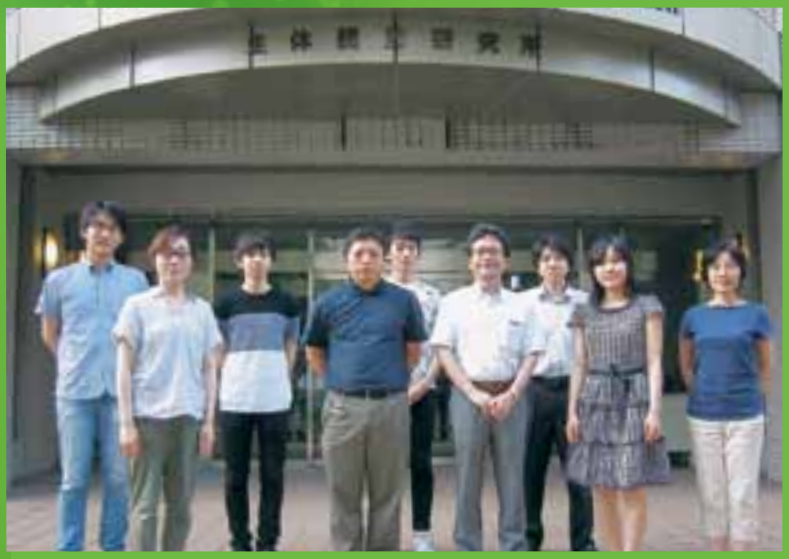
Yamaoka M, Ando T, Terabayashi T, Okamoto M, Takei M, Nishioka T, Kaibuchi K, Matsunaga K, Ishizaki R, Izumi T, Niki I, Ishizaki T, Kimura T.:PI3K regulates endocytosis after insulin secretion by mediating signaling crosstalk between Arf6 and Rab27a. **J Cell Sci** 129:637-649(2016)

Shimada-Sugawara M, Sakai E, Okamoto K, Fukuda M, Izumi T, Yoshida N, Tsukuba T.:Rab27A regulates transport of cell surface receptors modulating multinucleation and lysosome-related organelles in osteoclasts. **Sci Rep** 5:9620(2015)

Zasłona Z, Okunishi K, Bourdonnay E, Domingo-Gonzalez R, Moore BB, Lukacs NW, Aronoff DM, Peters-Golden M.: Prostaglandin E_2 suppresses allergic sensitization and lung inflammation by targeting the E prostanoid 2 receptor on T cells. **J Allergy Clin Immunol** 133:379-387(2014)

Okunishi K, DeGraaf AJ, Zasłona Z, Peters-Golden M.:Inhibition of protein translation as a novel mechanism for prostaglandin E2 regulation of cell functions. **FASEB J** 28: 56-66(2014)

分子糖代謝制御分野



研究スタッフ

教授
藤谷　与士夫

准教授
佐藤　隆史

助教
福中　彩子

技術専門職員
当房　雅之

技術補佐員
須田　明日香

学生（医学部MD-PhDコース6年）
蔵並　　慧

学生（医学部１年）
西川　陽一郎

Staff

Professor
Yoshio Fujitani

Associate Professor
Takashi Sato

Assistant Professor
Ayako Fukunaka

Chief Technician
Masayuki Tobo

Assistant Technician
Asuka Suda

Student
Satoshi Kuranami

Student
Yoichiro Nishikawa

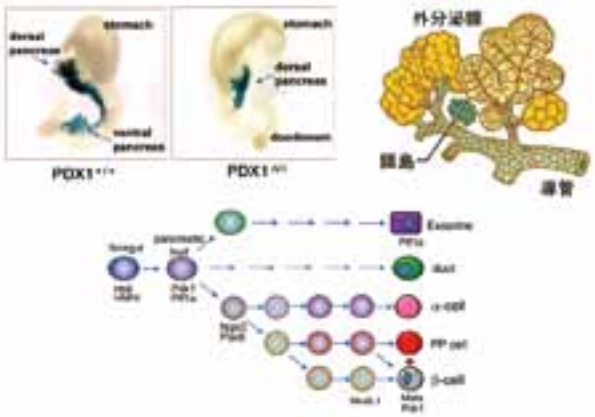


図1　膵発生・分化機構からみた糖尿病の研究

図2　生活習慣病における亜鉛シグナルの役割

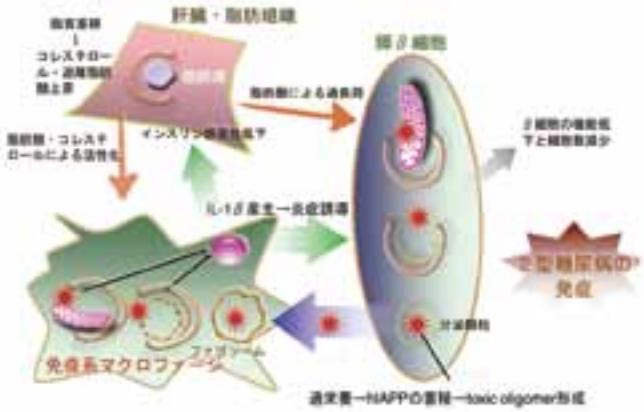


図3　糖尿病発症におけるオートファジーの役割

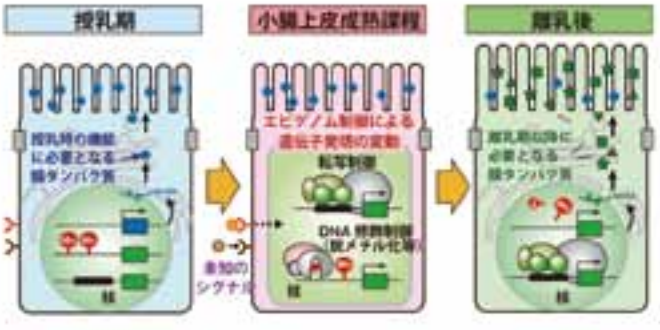


図4　小腸上皮成熟期の遺伝子発現変動とそのメカニズムの解析

Laboratory of Developmental Biology and Metabolism

《研究テーマ》

生活習慣病の新たな発症メカニズムの解明と治療法の開発

《目　標》

膵β細胞や褐色脂肪細胞、腸管細胞の機能異常は、糖尿病やメタボリックシンドロームの原因となることが知られています。私たちの研究室では、糖代謝制御の要となる、これらの高次機能細胞の恒常性維持のしくみについて、分子レベルでの理解を目指しています。とくに、遺伝子改変マウスを駆使することにより、発生生物学、亜鉛シグナル、オートファジー、細胞極性の観点から、その恒常性維持機構の全容解明に取り組みます。これらの基礎研究を基盤として、病気の新たな発症メカニズムの解明と革新的な治療法の開発を目指します。

▶現在進行中のプロジェクト

① 膵β細胞の発生・再生・脱分化からみた糖尿病の研究

膵島には主に４種類の内分泌細胞が存在する。その協調的な働きは、糖代謝維持に重要であり、その機能は内分泌細胞の発生・分化機構と密接な関係がある。β細胞をはじめとした、膵内分泌細胞の発生・再生のメカニズムの解析を通して、糖尿病の発症機構解明と再生治療の開発に貢献したい（図1）。

② 生活習慣病における亜鉛シグナルの役割解明

亜鉛トランスポーターを介して細胞内外に転送される亜鉛イオンは、様々な細胞機能を調節するシグナルとして機能することが明らかになってきた。我々はこれまでに、ZnT8に依存して膵β細胞からインスリンとともに分泌される亜鉛が、肝臓においてインスリン分解を制御することを明らかにした（Tamaki et al. JCI 2013）。亜鉛トランスポーターを切り口に、生活習慣病における亜鉛シグナルの役割解明に挑みたい（図2）。

③ 生活習慣病におけるオートファジーの機能解析

膵β細胞でオートファジー誘導に必須の遺伝子Atg7を欠損するマウスは、ブドウ糖応答性インスリン分泌の低下や、高脂肪食負荷時におけるβ細胞量の代償性増加不全など糖尿病に特徴的な表現型を示す（Ebato et al. Cell Metab 2008）。諸臓器におけるオートファジーの機能不全が全身での糖代謝の異常を引き起こす可能性がある。オートファジーの視点から生活習慣病の病態解明に挑みたい（図3）。

④ 小腸上皮細胞の機能制御を司る分子の探索ならびに機能解析

Rab8のノックアウトマウスは離乳期に当たる限られた時期に栄養吸収不全で死亡するという興味深い表現型が観察された（Sato T et al. Nature 2007）。本研究では、離乳に伴い劇的に変化する小腸上皮組織の機能成熟課程において、膜輸送をはじめとする様々な細胞機能がどのように制御されているかに焦点をあて、その過程における未知のシグナル伝達系やエピゲノム制御メカニズムの探索を行なう（図4）。

Our research

The dysfunction of pancreatic β cells, brown adipocytes, and enterocytes can cause diabetes and metabolic syndrome. Our goal is to elucidate the molecular mechanism involved in the maintenance of homeostasis of these higher-order function cells, which is the key to glucose metabolism. We aim to elucidate the mechanism of cellular homeostasis, from a variety of viewpoints, including developmental biology, zinc biology, autophagy, and cell polarity, by effectively utilizing genetically engineered mice. Furthermore, using our findings from basic medical research, we aim to establish a groundbreaking treatment for diabetes and obesity.

▶On-going projects

①Research on the developmental biology of pancreatic β cells
②Functional analysis of autophagy in lifestyle-associated diseases
③Analysis of zinc transporters involved in the browning of adipocytes
④Screening and functional analysis of molecules involved in the regulation of enterocytes

主要論文

1）Shigihara N. et al. J Clin Invest. 124: 3634-3644(2014)
2）Sato T. et al. J Cell Sci. 127: 422-431(2014)
3）Tamaki M. et al. J Clin Invest. 123: 4513-4524(2013)
4）Ebato C. et al. Cell Metab. 8:325-332(2008)
5）Sato T. et al. Nature 448: 366-369(2007)

最近の研究成果

Watada H, Fujitani Y. Minireview: Autophagy in pancreatic β-cells and its implication in diabetes. **Mol Endocrinol** 29:338-348(2015)

Sasaki S, Miyatsuka T, Matsuoka TA, Takahara M, Yamamoto Y, Yasuda T, Kaneto H, Fujitani Y, German MS, Akiyama H, Watada H, Shimomura I. Activation of GLP-1 and gastrin signalling induces in vivo reprogramming of pancreatic exocrine cells into beta cells in mice. **Diabetologia** 58:2582-2591(2015)

Shigihara N, Fukunaka A, Hara A, Komiya K, Honda A, Uchida T, Abe H, Toyofuku Y, Tamaki M, Ogihara T, Miyatsuka T, Hiddinga HJ, Sakagashira S, Koike M, Uchiyama Y, Yoshimori T, Eberhardt NL, Fujitani Y, Watada H. Human IAPP-induced pancreatic beta cell toxicity and its regulation by autophagy. **J Clin Invest** 124:3634-3644(2014)

Yamamoto E, Uchida T, Abe H, Taka H, Fujimura T, Komiya K, Hara A, Ogihara T, Fujitani Y, Ueno T, Takeda S, Watada H. Increased expression of ERp57/GRP58 is protective against pancreatic beta cell death caused by autophagic failure. **Biochem Biophys Res Commun** 453: 19-24(2014)

Sato T, Iwano T, Kunii M, Matsuda S, Mizuguchi R, Jung Y, Hagiwara H, Yoshihara Y, Yuzaki M, Harada R, Harada A. Rab8a and Rab8b are essential for several apical transport pathways but insufficient for ciliogenesis. **J Cell Sci** 127:422-431(2014)

Guo L, Inada A, Aguayo-Mazzucato C, Hollister-Lock J, Fujitani Y, Weir GC, Wright CV, Sharma A, Bonner-Weir S. PDX1 in ducts is not required for postnatal formation of β-cells but is necessary for their subsequent maturation. **Diabetes** 62:3459-3468(2013)

Tamaki M, Fujitani Y, Hara A, Uchida T, Tamura Y, Takeno K, Kawaguchi M, Watanabe T, Ogihara T, Fukunaka A, Shimizu T, Mita T, Kanazawa A, Imaizumi MO, Abe T, Kiyonari H, Hojyo S, Fukada T, Kawauchi T, Nagamatsu S, Hirano T, Kawamori R, Watada H. The diabetes-susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance. **J Clin Invest** 123:4513-4524(2013)

Ishibashi K, Hara A, Fujitani Y, Uchida T, Komiya K, Tamaki M, Abe H, Ogihara T, Kanazawa A, Kawamori R, Watada H. Beneficial effects of vildagliptin combined with miglitol on glucose tolerance and islet morphology in diet-controlled db/db mice. **Biochem Biophys Res Commun** 440:570-575(2013)

Abe H, Uchida T, Hara A, Mizukami H, Komiya K, Koike M, Shigihara N, Toyofuku Y, Ogihara T, Uchiyama Y, Yagihashi S, Fujitani Y, Watada H. Exendin-4 improves β-cell function in autophagy-deficient β-cells. **Endocrinology** 154:4512-4524(2013)

Ohara-Imaizumi M, Kim H, Yoshida M, Fujiwara T, Aoyagi K, Toyofuku Y, Nakamichi Y, Nishiwaki C, Okamura T, Uchida T, Fujitani Y, Akagawa K, Kakei M, Watada H, German MS, Nagamatsu S. Serotonin regulates glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β cells during pregnancy. **Proc Natl Acad Sci U S A** 110:19420-19425(2013)

脳病態制御分野

研究スタッフ　Staff

教授	Professor
林(高木)　朗子	Akiko HAYASHI-TAKAGI
准教授	Associate Professor
佐藤　幸市	Koichi SATO
助教	Assistant Professor
茂木　千尋	Chihiro MOGI
博士研究員	Research Fellow
和田　丈慶	Takeyoshi WADA
博士研究員	Research Fellow
内山　強	Tsuyoshi UCHIYAMA
博士研究員	Research Fellow
当房　文香	Ayaka TOBO
技術補佐員	Assistant Technician
高野　睦美	Mutsumi TAKANO
技術補佐員	Assistant Technician
中村　真弓	Mayumi NAKAMURA
技術補佐員	Assistant Technician
細谷　絵美	Emi HOSOYA
大学院生(博士3年)	Graduate Student (D3)
白井　福寿	Fukutoshi SHIRAI
学部学生(MD-PhDコース)	MD-PhD Course Student
今井　啓之	Takayuki IMAI
学部学生(MD-PhDコース)	MD-PhD Course Student
梅沢　茉理	Mari UMEZAWA
学外共同研究員	Visiting Scientist
鈴木　紀光	Norimitsu SUZUKI

図1

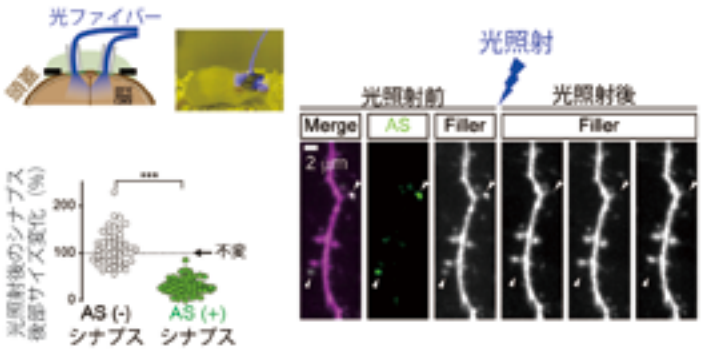


図2

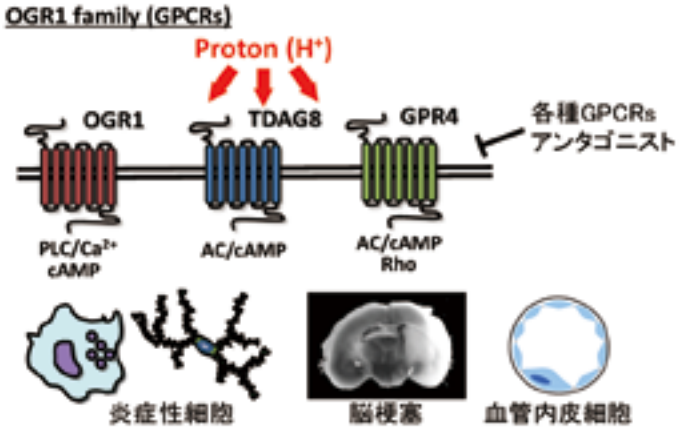


図3

Laboratory of Medical Neuroscience

《目　標》

精神神経疾患の病態生理として、神経細胞におけるシグナル伝達や代謝異常がその責任病態として注目されはじめました。そこで普遍的な生体情報の受容伝達の破綻の１つの切り口として精神疾患を捉え、神経細胞を一つのモデルとして疾患関連シグナルを可視化すること、このようなシグナル異常が同定されたならば、同シグナルを是正する化合物は新規の精神疾患治療候補薬になりうると考えています。このような生体調節研究に根差した神経科学・精神医学研究およびこれに立脚したトランスレーショナルリサーチに挑戦しています。

▶現在進行中のプロジェクト

① 精神疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出

精神・神経疾患の責任病態生理として、神経細胞のシナプスという微細構造における糖化・酸化・小胞体ストレスが注目されはじめています（図1）。そこで疾患関連ストレス代謝産物をシナプスレベルの解像度で検出する技術基盤の創出に挑戦します。具体的には、(i) ストレス代謝産物の蓄積分布に着目したCell-basedなハイスループット低分子化合物スクリーニングをげっ歯類由来初代神経細胞培養や患者由来iPS細胞を用いて行うこと、(ii) これらのスクリーニングで見出されたビッグデータをパスウェイ解析を通じて、よりDruggableなターゲットを同定すること、(iii) 最先端の２光子励起イメージング法を駆使し疾患関連代謝産物をin vivo脳において検出し、スクリーニングで見いだされたヒット化合物の効果を個体レベルにおいて検証することです。ストレス脆弱性によるシナプトパチーとして精神・神経疾患を捉え、そして疾患関連ストレス代謝産物を軽減する効果とシナプス保護作用を併せ持つ化合物をスクリーニングすることで、新規の創薬標的を特定することが骨子です。

② シナプス光遺伝学などの最先端イメージング技術を用いた精神疾患モデルマウスにおける疾患関連神経回路の可視化

我々の強みであるin vivo ２光子励起顕微鏡による生体脳シナプスイメージングは非常に有力な方法ですが、シナプスと行動の相関は模索出来ても、因果関係まで踏み込むのは困難です。そこで長期増強したシナプス後部を特異的に標識・退縮させる新規光感受性シナプスプローブ（ASプローブ）の開発を行っています（図2）。ASプローブによるシナプスマッピングを行い関連回路を可視化すること、さらにマッピングされたシナプスを光刺激特異的に書き換えることで、高次脳機能とシナプスとの関連について因果律に迫れる研究に挑戦しています（Hayashi-Takagi A et al, ***Nature***, 2015）。

③ 細胞外pHを感知する新しいGタンパク質共役型受容体（GPCR）の機能解析

OGR1ファミリーは、細胞外の生理的な範囲のプロトン（pH 6-8）を感知するGPCRであり、神経細胞を含めた様々な細胞に発現しています。細胞外プロトンはpH 7.4でも40 nM存在し、腫瘍・虚血や炎症部位では1000 nM（pH 6.0）にも増加します。OGR1ファミリー GPCRの生理機能と病態との関連について、中枢神経系、骨代謝、炎症性疾患を中心にノックアウトマウスを用いた研究や、新規に開発されたGPCRアンタゴニストを用いて解析しています（図3）。

Specific aims

Drug discovery in neuropsychiatry has been limited to chemical modifications of compounds originally discovered serendipitously. Therefore, more mechanism-oriented strategies of drug discovery for neuropsychiatric disorders are awaited. The deterioration of the neuronal circuit has attracted attention as the pathophysiology of these disorders, and aberrant responses against the stress, such as oxidative stress, is now being considered as a possible causal signaling in these diseases. Thus, we aim to elucidate the disease-relevant signaling pathway by utilizing state-of-art imaging technique, eventually challenging to identify a novel therapeutic target for neuropsychiatric disorders.

▶On-going projects

(1) Examination of neuronal stress response for the drug discovery of neuropsychiatric disorders (Fig 1): We are performing the high throughput in vitro screening system as well as in vivo 2-photon brain imaging of disease model so that quantitative measurement of the synaptic deterioration and stress-related metabolites are now being investigated. Together with behavioral assessment, we aim to identify a novel therapeutic target for neuropsychiatric disorders.

(2) Visualization of the disease-relevant neurocircuits in the neuropsychiatric model mice: Thus far, the links between synapses and brain functions have been largely correlational because of lacks of a technique for manipulating individual synapse. Therefore, we are engineering a novel synaptic optoprobe AS-PaRac1 to challenge the causal relationship between synapse and higher brain functions. AS-PaRac1 specifically visualizes the recently "written" synapse, and "written trace" can be erased by blue light (Fig 2, Hayashi-Takagi A et al, Nature, 2015). This novel light-dependent tool of "Synaptic optogenetics" should open up new areas of brain research, and by extension, shed light on the neural networks that determine who we are.

(3) Physiological and pathophysiological roles of proton-sensing GPCRs: We have recently found that OGR1 family, a group of GPCRs, sense extracellular pH. Extracellular protons are approximately 40 nM (pH 7.4) under physiological conditions, while it reach 1000 nM (pH 6.0) in tumor, ischemia, and inflammation. As such, the monitoring the extracellular pH by the OGR1 family members triggers the diverse downstream signaling, which robustly regulates cellular manifestations. By utilizing the gene engineering techniques and pharmacological intervention with novel GPCR antagonists, we challenge to elucidate the role of OGR1 family in physiological and pathophysiological conditions (Fig 3).

最近の研究成果（下線、現および旧所属者）

(1) Hayashi-Takagi A, Yagishita S, Nakamura M, Shirai F, Wu YI, Loshbaugh AL, Kuhlman B, Hahn KM, Kasai H. Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex.(2015) **Nature** 525(7569):333-8

(2) Hayashi-Takagi A, Araki Y, Nakamura M, Vollrath B, Duron SG, Yan Z, Kasai H, Huganir RL, Campbell DA, Sawa A. PAKs inhibitors ameliorate schizophrenia-associated dendritic spine deterioration in vitro and in vivo during late adolescence.(2014) **Proc Natl Acad Sci USA** 111(17):6461-6

(3) Jin Y, Sato K, Tobo A, Mogi C, Tobo M, Murata N, Ishii S, Im DS, Okajima F. Inhibition of interleukin-1β production by extracellular acidification through the TDAG8/cAMP pathway in mouse microglia. (2014) **J Neurochem** 129:683-695

(4) Hayashi-Takagi A, Takaki M, Graziane N, Seshadri S, Murdoch H, Dunlop AJ, Makino Y, Seshadri AJ, Ishizuka K, Srivastava DP, Xie Z, Baraban JM, Houslay MD, Tomoda T, Brandon NJ, Kamiya A, Yan Z, Penzes P, Sawa A. Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) regulates spines of the glutamate synapse via Rac1.(2010) **Nat Neurosci.** 13 (3):327-32

(5) Mogi C, Tobo M, Tomura H, Murata N, He XD, Sato K, Kimura T, Ishizuka T, Sasaki T, Sato T, Kihara Y, Ishii S, Harada A, Okajima F. Involvement of proton-sensing TDAG8 in extracellular acidification-induced inhibition of proinflammatory cytokine production in peritoneal macrophages.(2009) **J Immunol.** 182(5):3243-51

ゲノム科学リソース分野

研究スタッフ

教授
畑田　出穂

助教
堀居　拓郎

博士研究員
森田　純代

博士研究員
澁谷　海大

研究支援者技術者
木村　美香

研究支援者技術者
寺脇　直美

大学院生(修士課程)
依田　多加志

技術補佐員
中野　澄子

技術補佐員
清水　千恵子

事務補佐員
岩田　浩美

Staff

Professor
Izuho Hatada

Assistant Professor
Takuro Horii

Research Fellow
Sumiyo Morita

Research Fellow
Mihiro Shibuya

Assistant Technician
Mika Kimura

Assistant Technician
Naomi Terawaki

Graduate Student (M)
Takashi Yoda

Assistant Technician
Sumiko Nakano

Assistant Technician
Chieko Shimizu

Clerical Assistant
Hiromi Iwata

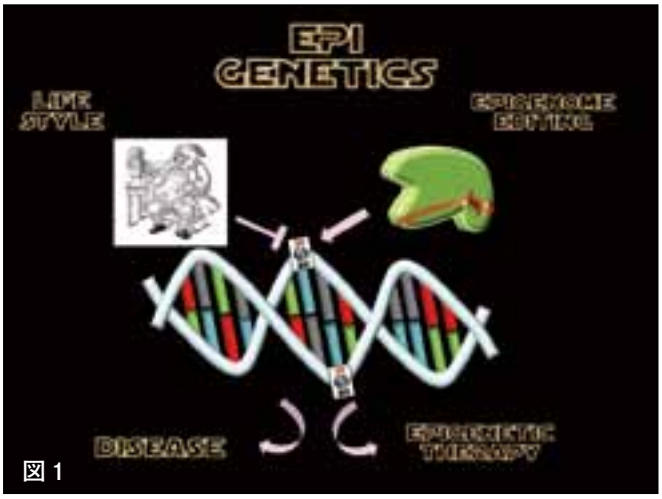


図１

図２

《目　標》（図1）

Epigenetics（エピジェネティクス）は環境に影響受ける遺伝子のスイッチです。我々が目指すところは（1）生活習慣（Life style）によりこのスイッチがどのような影響を受け疾患（Disease）を引き起こすのかを明らかにすること、（2）遺伝子のスイッチのメカニズムの解明（3）エピゲノム編集（Epigenome editing）により遺伝子のスイッチを操作する治療原理（Epigenetic therapy）を開発することです。

▶現在進行中のプロジェクト

① エピゲノムの疾患への関与の解明

ゲノムプロジェクトによって遺伝子のことが良く調べられるようになり遺伝子の塩基配列の変化（変異）が様々な疾患を引き起こすことが調べつくされていきました。しかしながら、塩基配列の変化だけでは説明できない疾患があることがわかってきています。実は遺伝子にはエピジェネティクスあるいはエピゲノム（メチル化など）というスイッチがあります。このスイッチは環境によりそのオン、オフが変化し様々な生活習慣に関係する疾患が引き起こします。またこれらのスイッチを制御する遺伝子の変異も同様に様々な疾患を引き起こすことがわかってきています。そこで当教室ではこのスイッチに関与する遺伝子のノックアウトマウスを解析することにより、スイッチの異常がどのような影響を及ぼし病態をもたらすかについて研究しています。

② CRISPR/Casゲノム編集技術の開発とエピゲノム編集への応用

最近、CRISPR/Casという効率がよく簡便なゲノム編集システムが開発されました（図2）。このシステムではガイドRNAというゲノム中の標的と相補的な短いRNAとCas9というDNA切断酵素の複合体が標的を切断することにより高効率にノックアウト細胞を作製することができます。当教室では、このシステムの改良をおこなうとともに、このシステムを用いてエピジェネティクス関連遺伝子が関与する疾患モデルを作製し、研究をおこなっています。方法には２通りあり、その１つはCRISPR/Casゲノム編集で疾患モデル動物を作製する方法です（Horii et al. 2014）。またヒト細胞における表現型を調べたいときはiPS細胞の遺伝子を改変することにより疾患モデルiPS細胞を作製して研究に用いています（Horii et al. 2013）。このようにして作製した疾患モデルiPS細胞は患者から作製したものと異なり、作製の元になった正常人由来のiPS細胞をコントロールとして研究にもちいれば遺伝的背景の違いによる表現型の違いがないので非常に有用です。

③ エピゲノム編集への応用

現在、特定の遺伝子のメチル化などの遺伝子のスイッチを自在に制御する方法はありません。そのため、特定のメチル化が本当に疾患を発症しているかを本当に証明することはできませんし、また特定の遺伝子のメチル化を変化させることで治療をおこなうこともできません。そこでDNA切断活性のないCRISPR/Casが特定の配列に結合することを利用して遺伝子のメチル化を自在に制御する技術を開発して、このような用途に利用できるようにしようと試みています。

Specific aimes (Fig. 1)

Epigenetics works as a gene switch which is affected by life style. We aims to clarify; (1) How life style affects this gene switch and cause diseases (2) mechanisms of gene switches (3) Development of epigenome editing for epigenetic therapy.

▶On-going projects

Epigenome and diseases

It has been long time after starting extensive genetic analysis of human diseases. However, some of the diseases are found not to be caused by genetic changes rather by the alteration of epigenome which is the switch of the genes. Aberrant changes of epigenome caused by life style results in several diseases like diabetes. It was also found that mutations of genes involved in the gene switch also cause these diseases. Therefore, we study knockout mice of these genes to analyze the effect of anomaly of the switches.

Improvement of CRISPR/Cas genome editing technology

Recently, a new technology called CRISPR/Cas for efficient genome editing system has been developed（Fig. 2）. In this system, an endonuclease called Cas9 cleaves the target site with a short RNA（guide RNA）complementary to the target. Knockout mice can be efficiently made by using this system. We are improving this technology and also use it for making disease model. There are two ways for this purpose. One way is to just make knockout mouse with this technology. And the other is to make iPS model from normal iPS cells. This iPS model is useful for disease research because it can exclude the genetic variances.

Development of epigenome editing using CRISPR/Cas

There is no efficient method for regulating DNA methylation of specific genes. Therefore, it is impossible to demonstrate the role of specific methylation in diseases and there is no epigenome therapy for a specific gene. We are developing the epigenome editing using Cas9 deficient for nuclease activity.

最近の研究成果

Rumbajan JM, Yamaguchi Y, Nakabayashi K, Higashimoto K, Yastuki H, Nishioka K, Matsuoka K, Aoki S, Toda S, Takeda S, Seki H, Hatada I, Hata K, Soejima H, Joh K.
The HUS1B promoter is hypomethylated in the placentas of low-birth-weight infants.
Gene, 583:141-16(2016).

Hirano H, Gootenberg JS, Horii T, Abudayyeh OO, Kimura M, Hsu PD, Nakane T, Ishitani R, Hatada I, Zhang F, Nishimasu H, Nureki O. Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9. **Cell**, 164:950-961(2016)

Morita S, Nakabayashi K, Kawai T, Hayashi K, Horii T, Kimura M, Kamei Y, Ogawa Y, Hata K, Hatada I. Gene expression profiling of white adipose tissue reveals paternal transmission of proneness to obesity. **Scientific Reports**, 6:21693(2016)

Kafer GR, Li X, Horii T, Suetake I, Tajima S, Hatada I, Carlton PM. 5- Hydroxymethylcytosine Marks Sites of DNA Damage and Promotes Genome Stability.
Cell Rep., 14:1283-1292(2016)

Hattori M, Yokoyama Y, Hattori T, Motegi SI, Amano H, Hatada I, Ishikawa O. Global DNA hypomethylation and hypoxia-induced expression of the ten eleven translocation (TET) family, TET1, in scleroderma fibroblasts. **Exp Dermatol.**, 24:841-846(2015)

Horii T, Yamamoto M, Morita S, Kimura M, Nagao Y, Hatada I. p53 Suppresses Tetraploid Development in Mice. **Scientific Reports**, 5:8907(2015)

Ehara T, Kamei Y, Yuan X, Takahashi M, Kanai S, Tamura E, Tsujimoto K, Tamiya T, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Hatada I, Suganami T, Hashimoto K, Ogawa Y. Ligand-Activated PPARα-Dependent DNA Demethylation Regulates the FattyAcid β-Oxidation Genes in the Postnatal Liver. **Diabetes**, 64:775-784(2015)

Horii T, Arai Y, Yamazai M, Morita S, Kimura M, Itoh M, Abe Y, Hatada I.: Validation of microinjection methods for generating knockout mice by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. **Sci Rep** 4: 4513(2014)

Morita S, Horii T, Kimura M, Arai Y, Kamai Y, Ogawa Y, Hatada I.: Paternal Allele Influences High Fat Diet-Induced Obesity. **PLoS One** 9: e85477(2014)

代謝シグナル解析分野

研究スタッフ

教授
北村　忠弘
准教授
佐々木　努
助教
小林　雅樹
ユニット助教
河野　大輔
助手
橋本　博美
博士後研究員
菊池　　司
博士後研究員
松居　　翔
研究支援推進員
大澤　千裕
研究支援推進員
橋本　智子
研究支援推進員
鈴木　裕子
大学院生(博士課程)
須賀　孝慶
医学部学生(４年)
藤川　尚子
医学部学生(３年)
沼田　友理

Staff

Professor
Tadahiro Kitamura
Associate Professor
Tsutomu Sasaki
Assistant Professor
Masaki Kobayashi
Unit Assistant Professor
Daisuke Kohno
Research Associate
Hiromi Hashimoto
Post Doc Fellow
Osamu Kikuchi
Post Doc Fellow
Shou Matsui
Research Promotion Technician
Chihiro Osawa
Research Promotion Technician
Satoko Hashimoto
Research Promotion Technician
Hiroko Suzuki
Graduate Student (D)
Takayoshi Suga
MD,PhD course student
Shouko Fujikawa
MD,PhD course student
Yuri Numata

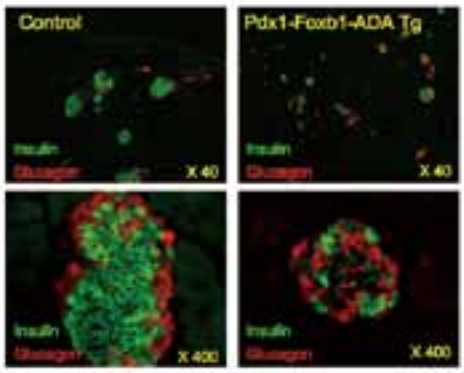


図1　膵臓特異的FoxO1トランスジェニックマウスのラ氏島
インスリン（緑）とグルカゴン（赤）の二重免疫染色の結果を示す。トランスジェニックマウスではインスリン陽性のβ細胞の量が著明に減少している。

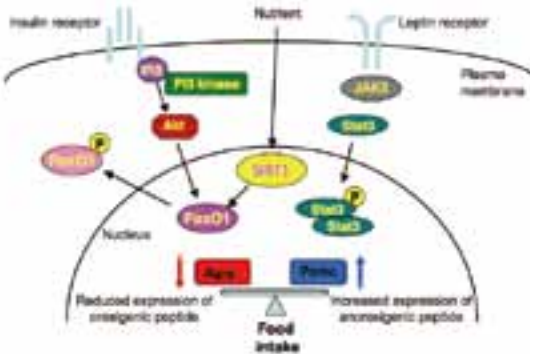


図2　視床下部におけるインスリン、レプチンシグナリング
インスリンとレプチンは視床下部ニューロンにおけるPI3キナーゼ、Akt、FoxO1の経路とJAK2、Stat3の経路を介してAgrpとPomcの発現を調節し、食欲とエネルギー代謝調節に関わっている。

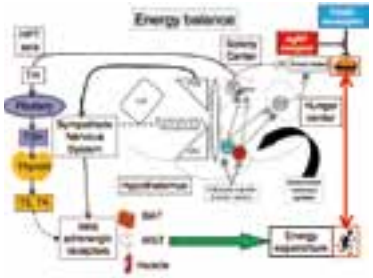


図3　視床下部が食欲と末梢のエネルギー消費を調節するメカニズム
視床下部の一次中枢である弓状核ニューロンがホルモンや栄養素のシグナルを受けると、二次中枢である室傍核のメラノコルチン受容体ニューロンが活性化され、交感神経を介して末梢の脂肪組織や骨格筋においてエネルギー消費が制御される。また、視床下部、下垂体、甲状腺系を介して甲状腺ホルモンが調節されることでもエネルギー消費が制御される。一方、室傍核のニューロンは摂食抑制に作用し、逆に視床下部外側野のニューロンは摂食亢進に作用する。これらの作用が統合されることで、全身のエネルギー代謝が調節されている。

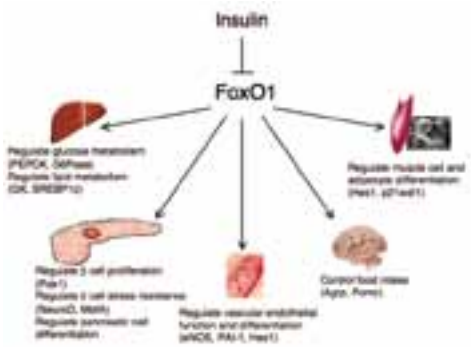


図4　各種インスリン標的臓器におけるFoxO1の作用
肝臓においてFoxO1は糖代謝と脂質代謝をコントロールしている。膵β細胞においては増殖、分化の調節やストレス抵抗性に関わっている。血管内皮細胞においては血管新生や動脈硬化の進展に、視床下部においては食欲調節や末梢のエネルギー制御に関わっている。また、FoxO1は骨格筋細胞や脂肪細胞の分化調節にも関わっている。

《目　標》

我々は主に遺伝子改変動物などの解析を通して、以下の２点の解明を目指しています。
（A）転写制御因子による遺伝子レベルの代謝制御メカニズム
（B）「代謝シグナル」（ホルモン、自律神経、栄養素）による代謝関連遺伝子の発現制御メカニズム

▶現在進行中のプロジェクト

① 膵β細胞の新生、分化、増殖調節の分子メカニズムの解明

膵臓特異的、及び膵β細胞特異的にFoxO1、Sirt1、ATF3などの遺伝子改変動物を作製し、それらの表現型を解析することで、膵β細胞量を制御する分子メカニズムを明らかにする（図1）。

② 視床下部における食欲とエネルギー消費の制御メカニズムの解明

転写因子FoxO1とNAD依存性脱アセチル化酵素Sirt1を発現するアデノウイルスを視床下部にマイクロインジェクションすることで、さらに、摂食調節ニューロン特異的なFoxO1とSirt1のノックアウトマウスとノックインマウスを作製し、解析することで、視床下部におけるこれらの分子の生理的役割を明らかにする（図2、図3）。

③ 膵α細胞の調節メカニズムの解明

膵α細胞特異的FoxO1、Sirt1の遺伝子改変マウスを作製し、解析することで、これらの分子のα細胞における役割を明らかにし、２型糖尿病においてグルカゴン分泌制御機構が破綻する理由を明らかにする。

④ FoxO1やSirt1のタンパク修飾に関わる新規分子の同定

これらの分子の特異抗体を用いた免疫沈降、生化学的手法、及び質量分析を用いた解析を行っている。

⑤ 新規高特異性グルカゴン測定系の開発

グルカゴンのN末抗体とC末抗体の両方を用いた新規サンドイッチELISA系の開発と、それを用いた血中グルカゴン値の再評価を行っている。

⑥ 糖尿病治療薬の抗肥満効果、及びグルカゴン分泌抑制効果の分子メカニズムの解明

Specific aimes

We aim at clarifying the following topics through the use of genetically engineered animal models.
（A）Mechanisms for metabolic regulation at the molecular level
（B）Regulation of metabolism-related genes by “metabolic signals”, such as hormones, autonomic nervous systems and nutrients

▶On-going projects

① We are trying to elucidate the molecular mechanism for pancreatic βeta cell dysfunction in type 2 diabetes by analyzing pancreas-specific genetically manipulated animals (Fig. 1).

② We are trying to clarify how “metabolic signals” regulate energy homeostasis in the hypothalamus at the molecular level (Fig. 2 and 3).

③ We are also investigating the molecular mechanism by which plasma glucagon level is increased in type 2 diabetes.

④ We are searching for novel target genes and novel interacting proteins for FoxO1 and Sirt1 by mass spectrometry.

⑤ We are developing a new glucagon sandwich ELISA system and by using this method we are also re-evaluating plasma glucagon levels in various conditions.

⑥ We are also investigating molecular mechanism for the extra beneficial effects of anti-diabetes drugs toward controlling body weight and glucagon secretion.

We believe that these studies will lead to new strategies to treat or prevent metabolic syndrome.

最近の研究成果

Ghanem S, Heinrich G, Lester S, Pfeiffer V, Bhattacharya S, Patel P, DeAngelis A, Dai T, Ramakrishnan S, Smiley Z, Jung D, Lee Y, Kitamura T, Ergun S, Kulkarni R, Kim J, Giovannucci D, Najjar S. Increased glucose-induced secretion of glucagon-like peptide-1 in mice lacking the carcino-embryonic antigen-related cell adhesion molecule 2. **J Biol Chem** 291:980-988(2016)

Sasaki T, Kinoshita Y, Matsui S, Kakuta S, Yokota-Hashimoto H, Kinoshita K, Iwasaki Y, Kinoshita T, Yada T, Amano N, Kitamura T. N-methyl D-aspartate receptor co-agonist D-serine suppresses intake of high-preference food. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 309:R561-575(2015)

Sasaki T, Kuroko M, Sekine S, Matsui S, Kikuchi O, Susanti VY, Kobayashi M, Tanaka Y, Yuasa T, Kitamura T. Overexpression of insulin receptor partially improves obese and diabetic phenotype in db/db mice. **Endcr J** 62:787-796(2015)

Sasaki T, Hiraga H, Yokota-Hashimoto H, Kitamura T. Miglitol protects against age-dependent weight gain in mice: A potential role of increased UCP1 content in brown adipose tissue. **Endcr J** 62:469-473(2015)

Cook JR, Matsumoto M, Banks AS, Kitamura T, Tsuchiya K, Accili D. A mutant allele encoding DNA-binding-deficient Foxo1 differentially regulates hepatic glucose and lipid metabolism. **Diabetes** 64:1951-1965(2015)

Kohno D, Lee S, Harper MJ, Kim KW, Sone H, Sasaki T, Kitamura T, Fan G, Elmquist JK. Dnmt3a in Sim1 neurons is necessary for normal energy homeostasis. **J Neurosci** 34:15288-15296(2014)

Yoshino S, Satoh T, Yamada M, Hashimoto K, Tomaru T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Okada S, Shimizu H, Ozawa A, Tuchiya T, Ikota H, Nakazato Y, Mori M, Matozaki T, Sasaki T, Kitamura T, Mori M. Protection against high-fat diet-induced obesity in Helz2-deficient male mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor. **Endocrinology** 155:3459-3472(2014)

Takamoto I, Kubota N, Nakaya K, Kumagai K, Hashimoto S, Kubota T, Inoue M, Kajiwara E, Katsuyama H, Obata A, Sakurai Y, Iwamoto M, Kitamura T, Ueki K and Kadowaki T. TCF7L2 in pancreatic beta cells plays crucial roles in glucose homeostasis by regulating beta-cell mass. **Diabetologia** 57:542-553(2014)

Susanti V-Y, Sasaki T, Yokota-Hashimoto H, Matsui S, Lee Y-S, Kikuchi O, Shimpuku M, Kim H-J, Kobayashi M and Kitamura T. Sirt1 reverses the obesity by insulin-resistant constitutively-nuclear FoxO1 in POMC neurons of male mice. **Obesity** 10:2115-2119(2014)

Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti V-Y, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee Y-S, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M ,Kitamura T.: Hypothalamic Sirt1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. **Diabetologia** 57:819-831(2014)

Lee Y-S, Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, Kim H-J, Yokota-Hashimoto H, Susanti V-Y, Ido-Kitamura Y, Kitamura T.: ATF3 expression is induced by low glucose in pancreatic alpha and beta cells and regulates glucagon but not insulin gene transcription. **Endocr J** 61:85-90(2014)

Kitamura T.: The role of FOXO1 in b-cell failure and type 2 diabetes mellitus. **Nat Rev Endocrinol** 9:615-623(2013)

Sasaki T, Shimpuku M, Kitazumi T, Hiraga H, Nakagawa Y, Shibata H, Okamatsu-Ogura Y, Kikuchi O, Kim HJ, Fujita Y, Maruyama J, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Saito M, Kitamura T.: Miglitol prevents diet-induced obesity by stimulating brown adipose tissue and energy expenditure independent of preventing the digestion of carbohydrates. **Endocr J** 60: 1117-1129(2013)

Lee Y-S, Sasaki T, Kobayashi M, Kikuchi O, Kim H-J, Yokota-Hashimoto H, Shimpuku M, Susanti V-Y, Ido-Kitamura Y, Kimura K, Inoue H, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Miyoshi J, Ohya S, Tanaka Y, Kitajima S, Kitamura T.: Hypothalamic ATF3 is involved in regulating glucose and energy metabolism. **Diabetologia** 56:1383-1393(2013)

Kitamura YI, Sasaki T, Kobayashi M, Kim H-J, Lee Y-S, Kikuchi O, Yokota-Hashimoto H, Iizuka K, Accili D, Kitamura T.: Hepatic FoxO1 Integrates Glucose Utilization and Lipid Synthesis Through Regulation of Chrebp O-glycosylation. **PLoS One** 7:e47231 (2012)

Talchai C, Xuan S, Kitamura T, Depinho RA, Accili D.: Generation of functional insulin-producing cells in the gut by Foxo1 ablation. **Nature Genet** 44:406-412(2012)

Kikuchi O, Kobayashi M, Amano K, Sasaki T, Kitazumi T, Kim HJ, Lee YS, Yokota-Hashimoto H, Kitamura YI, Kitamura T.: FoxO1 Gain of Function in the Pancreas Causes Glucose Intolerance, Polycystic Pancreas, and Islet Hypervascularization. **PLoS One** 7:e32249(2012)

Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, Kim HJ, Yokota-Hashimoto H, Lee YS, Amano K, Kitazumi T, Susanti VY, Kitamura YI, Kitamura T.: FoxO1 as a Double-edged Sword in the Pancreas: Analysis of Pancreas and β Cell-specific FoxO1 Knockout Mice. **Am J Physiol -Endocrinol Metab** 302: E603-613(2012)

Kim HJ, Kobayashi M, Sasaki T, Kikuchi O, Amano K, Kitazumi T, Lee YS, Yokota-Hashimoto H, Susanti VY, Ido-Kitamura Y, Nakae J, Kitamura T.: Over-expression of FoxO1 in the Hypothalamus and Pancreas Causes Obesity and Glucose Intolerance. **Endocrinology** 153:659-671(2012)

分泌制御分野

研究スタッフ

准教授
鳥居　征司

博士研究員
久保田　知里

大学院生(博士4年)
神徳　亮介

学内共同研究員(講師)
行木　信一

学内共同研究員(講師)
山田　圭一

学内共同研究員(講師)
堀内　宏明

学内共同研究員(講師)
吉原　利忠

学内共同研究員
金子　伊樹

学外共同研究員
藤沢　知巳

学外共同研究員
堀川　弘吏

Staff

Associate Professor
Seiji Torii

Research Fellow
Chisato Kubota

Graduate Student
Ryosuke Shintoku

Associate Professor
Nobukazu Nameki

Associate Professor
Keiichi Yamada

Associate Professor
Hiroaki Horiuchi

Associate Professor
Toshitada Yoshihara

Joint Research Fellow
Yoshiki Kaneko

Joint Research Fellow
Tomomi Fujisawa

Joint Research Fellow
Hiroshi Horikawa

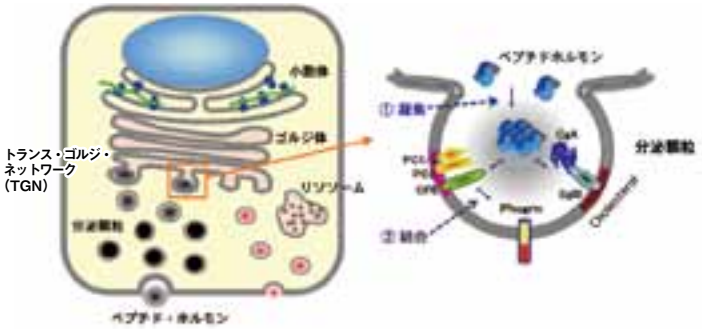


図1　内分泌細胞のホルモン選別輸送と分泌顆粒形成
ペプチドホルモンは TGN あるいは未成熟顆粒においてソーティング（選別輸送）される（左図）。その機構として弱酸性／高カルシウム環境で凝集する性質や、他の顆粒蛋白質や顆粒膜成分との特異的な相互作用が提唱されている（右図）。

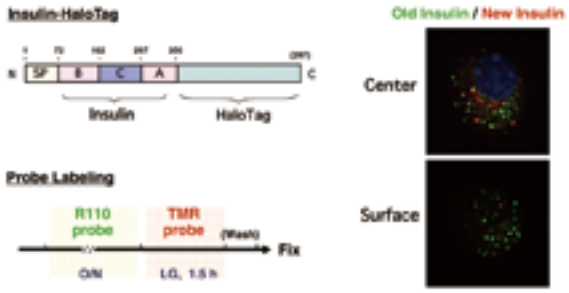


図2　マルチタグ・ラベリング法によるインスリン分泌の解析
膵β細胞株 MIN6 にインスリン-HaloTag（左上図）を発現させ、2種類の蛍光プローブで順次ラベリングした（左下図）。共焦点顕微鏡で細胞内部(Center)と細胞表面(Surface)を観察すると、新しく合成されたインスリン-HaloTag（赤）は主に細胞内部に存在することが分かった。

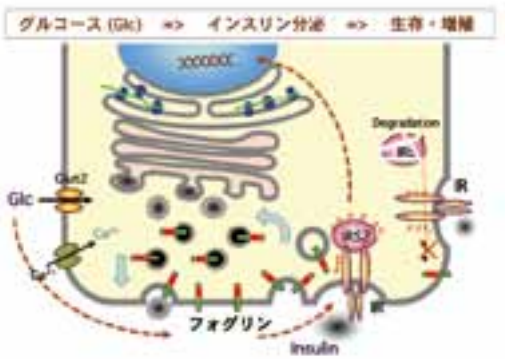


図3　膵β細胞におけるインスリン分泌とオートクライン作用
分泌顆粒膜タンパク質フォグリンは、インスリン分泌と共に細胞膜に移行し活性化インスリン受容体と結合することで、膵β細胞の生存・増殖を制御している。

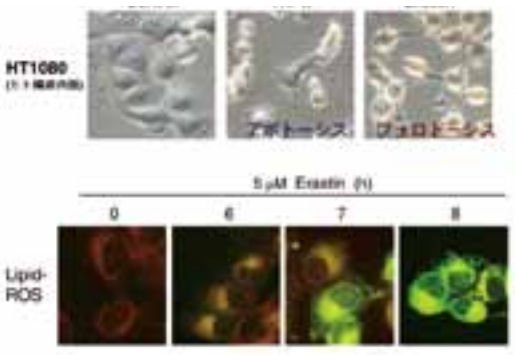


図4　ヒトがん細胞のフェロトーシスの解析
ヒト線維肉腫HT1080細胞に TNFα または Erastin を処理して、それぞれアポトーシスとフェロトーシスを誘導した（上図）。　特異的な蛍光プローブを使い、Erastin処理した細胞の脂質酸化を検出した（過酸化脂質に反応し赤色から緑色へシフトする）（下図）。

Laboratory of Secretion Biology

《目　標》

膵β細胞、脳神経細胞などを研究対象として、その高次機能構築機序を分子生物学的、細胞生物学的手法を用いて解析し、その機能不全あるいは細胞障害によって生じる病態を感知、制御する方法を開発する。

▶現在進行中のプロジェクト

① 内分泌細胞のホルモン分泌顆粒の形成、維持、放出機構の研究

分泌蛋白質や膜蛋白質は粗面小胞体で生合成されたのち、小胞輸送機構によりゴルジ体以降のオルガネラに輸送される。そのうちホルモンやその修飾酵素はトランス・ゴルジ・ネットワーク（TGN）において他の蛋白質と選別され、内分泌細胞に特有の分泌顆粒へと移行し貯留される。私たちは分泌顆粒に特異的な蛋白質であるフォグリン、セクレトグラニンIII、そして分泌顆粒を構成する膜成分のコレステロールに注目し、その機能解析を通じてホルモン選別輸送と分泌顆粒形成のしくみを明らかにしようとしている（図1）。私たちはまた、蛍光を使った新しい解析システムを立ち上げ、ホルモン分泌能の維持機構の研究を進めている（図2）。

② 膵β細胞、神経細胞の生存増殖と細胞死シグナルの研究

グルコース（高血糖）は膵β細胞からのインスリン分泌を促すだけでなく、細胞増殖を誘導することが知られ、この連関機構の解明は糖尿病の病態を理解するために重要である。分泌顆粒蛋白質フォグリンは、分泌されたインスリンによるオートクライン作用を制御することでβ細胞の増殖に関与している（図3）。現在、糖尿病の病態との関連を調べている。

私たちは以前、低血糖持続が引き起こす膵β細胞の細胞死は、活性酸素種や脱リン酸化酵素MKP1などが関わる複合型の細胞死であることを明らかにした。また虚血性の神経細胞死に、ミトコンドリアに加えてリリソソーム由来の活性酸素種が関与することを見出した。さまざまな病態に関わると予想される新規細胞死フェロトーシスの機構解明にも取り組んでいる（図4）。

③ 低分子化合物を利用した細胞機能および疾患病態の解析

連携する理工学部において新しく開発された発光プローブを使用し、生体情報を可視化するイメージング研究を行っている。また共同研究者が開発した新規低分子化合物について、抗腫瘍活性測定などを行っている。

Specific aims

To elucidate formation mechanisms for highly integrated functions of differentiated cells such as pancreatic β-cells and neuronal cells with use of molecular and cellular technical approaches.

▶On-going projects

①Mechanisms on peptide hormones secretion and secretory granule formation in endocrine cells.

Peptide hormones synthesized at the endoplasmic reticulum are transported to the trans-Golgi network (TGN) where they are sorted and specifically targeted to secretory granules in neuroendocrine cells. We found that secretory granule protein, phogrin, binds to CPE and clathrin adaptors through the luminal region and the cytoplasmic tail, respectively, suggesting that this transmembrane protein has a role in hormone sorting by providing a communication device between the granule lumen and the cytosol. We further investigate the regulatory secretion and degradation of peptide hormones using a recently developed multi-tag imaging system.

②Mechanisms on growth, survival, and cell death in pancreatic β-cells and neuronal cells.

We have discovered that phogrin functions as a regulatory mediator bridging between glucose/insulin secretion and autocrine insulin signaling in the growth of pancreatic β-cells. We are analyzing its physiological role with use of the gene-targeted mouse. In addition, we investigate the signaling pathway of novel necrotic cell death such as necroptosis and ferroptosis with tumor cells or neuronal cells.

③Development of fluorescent probes or anti-tumor compounds for investigating various diseases.

In a collaborative study with some engineering groups, we are developing fluorescent or luminescent probes to dissect molecular mechanisms of dysfunction in cancer, diabetes, and other diseases. We demonstrated previously that reactive oxygen species are localized at autophagosomes/lysosomes in a basal state and they are eventually implicated to neuronal cell death by cerebral ischemia.

最近の研究成果

Aoyagi K, Ohara-Imaizumi M, Itakura M, Torii S, Akimoto Y, Nishiwaki C, Nakamichi Y, Kishimoto T, Kawakami H, Harada A, Takahashi M, Nagamatsu S.: VAMP7 regulates autophagy to maintain mitochondrial homeostasis and to control insulin secretion in pancreatic β-cells. **Diabetes** 65:1648-1659(2016)

Torii S, Shintoku R, Kubota C, Yaegashi M, Torii R, Sasaki M, Suzuki T, Mori M, Yoshimoto Y, Takeuchi T. Yamada K.: An essential role for functional lysosomes in ferroptosis of cancer cells. **Biochem J** 473:769-777(2016)

Gomi H, Morikawa S, Shinmura N, Moki H, Yasui T, Tsukise A, Torii S, Watanabe T, Maeda Y, Hosaka M.: Expression of secretogranin III in chicken endocrine cells: Its relevance to the secretory granule properties of peptide prohormone processing and bioactive amine contents. **J Histochem Cytochem** 63:350-366(2015)

Sun M, Watanabe T, Bochimoto H, Sakai Y, Torii S, Takeuchi T, Hosaka M.: Multiple sorting systems for secretory granules ensure the regulated secretion of peptide hormones. **Traffic** 14:205-218(2013)

Gomi H, Kubota-Murata C, Yasui T, Tsukise A, Torii S.: Immunohistochemical analysis of IA-2 family of protein tyrosine phosphatases in rat gastrointestinal endocrine cells. **J Histochem Cytochem** 61:156-168(2013)

Hou N, Mogami H, Kubota-Murata C, Sun M, Takeuchi T, Torii S.: Preferential release of newly synthesized insulin assessed by a multi-label reporter system using pancreatic β-cell line MIN6. **PLoS One** 7:e47921(2012)

生体膜機能分野

研究スタッフ

准教授
佐藤　美由紀

技術補佐員
佐藤　克哉

Staff

Associate Professor
Miyuki Sato

Assistant Technician
Katsuya Sato

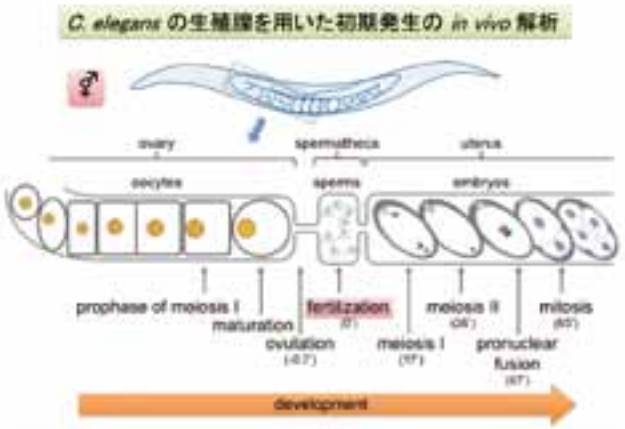


図1　*C. elegans* の生殖腺の構造．雌雄同体で自家受精するため，受精前後や初期胚発生の様子を生きた個体内で容易に観察することができる

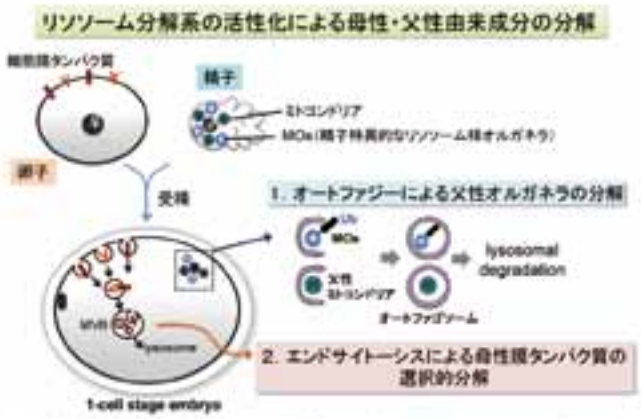


図2　受精後に活性化されるリソソーム分解系．受精直後にはオートファジーとエンドサイトーシスが一過的に活性化され，それぞれ特異的な膜成分の分解を行っている

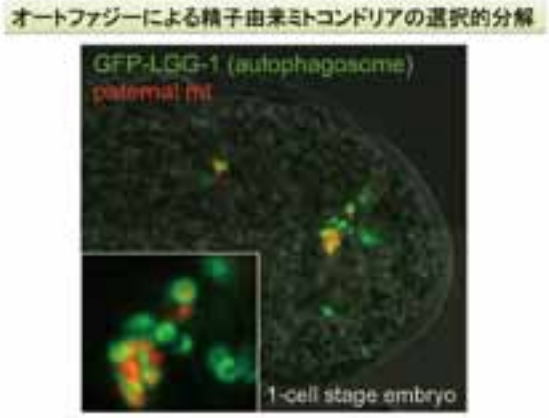


図3　オートファジーによる精子由来ミトコンドリアの選択的分解．侵入した精子ミトコンドリア周囲にオートファゴソーム膜が形成される様子を生きた受精卵で観察した．

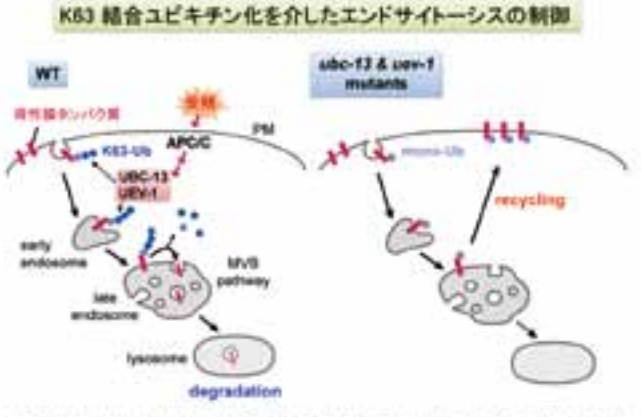


図4　エンドサイトーシスにおけるユビキチン化の関与．受精後には K63 結合ユビキチン化が誘導され，卵子に由来する母性膜タンパク質の分解を制御している

Laboratory of Molecular Membrane Biology

《目　標》

モデル生物である線虫*C. elegans*を用いてエンドサイトーシス・オートファジーの膜動態の制御メカニズムを解明するとともに、これらリソソーム分解系の動物個体における生理機能を明らかにする。

▶現在進行中のプロジェクト

① オートファジーによる父性ミトコンドリアの分解のメカニズム

オートファジーは細胞質の成分（タンパク質やオルガネラ）を二重膜で囲い込んでオートファゴソームを形成し、リソソームと融合することで内容物を分解する大規模分解システムである。我々は線虫受精卵において、受精によって持ち込まれた精子由来ミトコンドリアとそこに含まれるミトコンドリアDNAがオートファジーによって選択的に捕捉・分解される現象を見出した（図2、3）。また、この分解はミトコンドリアDNAが母方からのみ伝わる“母性遺伝”のメカニズムでもあった。現在はどのようにして精子由来ミトコンドリアのみが選択的に認識されオートファゴソーム膜にリクルートされるのかに注目し、そこに関わる因子の探索を行っている。また、このオートファジーによる精子ミトコンドリアの分解の生理的・進化的意義の理解も目指している。

② 受精後に誘導されるエンドサイトーシスによる細胞膜成分の分解のメカニズム

エンドサイトーシスは環境からの栄養素やシグナル因子の取り込みを行うメカニズムであるとともに、細胞膜上の受容体の量を調節することで、細胞外からのシグナル伝達の強度やタイミングも制御している。我々は線虫の受精卵では受精直後にエンドサイトーシスが一過的に活性化し、卵子に由来する一群の細胞膜タンパク質が積極的に分解されていることを見出した（図2）。また、この分解には基質タンパク質のK63結合ユビキチン化が必要であり、K63結合ユビキチン化に特異的に働くユビキチン結合タンパク質複合体UBC-13・UEV-1によって制御されていることを明らかにした（図4）。現在は特異的ユビキチンリガーゼの探索を行うとともに、受精のシグナルがどのようにしてユビキチン化経路を活性化するのか、そのシグナリングのメカニズムの解明を進めている。また、エンドサイトーシスを阻害すると胚性致死となることから、発生過程の細胞間コミュニケーションにおけるエンドサイトーシスの役割についても解析を行っている。

Specific aims

Eukaryotic cells are composed of many membrane-bound organelles、and shapes, compositions and functions of these organelles are dynamically regulated under various situations. Membrane trafficking mediates transport between them and determines the identity of each organelle, which bases organellar dynamics. The aim of our research is to understand the molecular mechanisms and physiological roles of membrane trafficking during animal development.

▶On-going projects

①Autophagy of paternal mitochondria in *C. elegans* embryos

During the development of multicellular organisms, each cell changes its nature through the remodeling of cellular constituents. In particular, fertilization, as the start of a new life, triggers dramatic cellular remodeling, called the “oocyte-to-zygote (embryo) transition”. Using *C. elegans* as a model system, we have shown that lysosomal pathways are transiently activated in this period and promote selective turnover of maternally and paternally-inherited proteins and organelles (Fig. 2). Upon fertilization, autophagy is locally induced around penetrating sperm and selectively degrades paternal mitochondria and MOs (sperm-specific organelles) (Fig. 3). This autophagic degradation of the paternal mitochondria also explains why mitochondrial DNA is maternally inherited. We are trying to elucidate how paternal organelles are recognized and selectively engulfed by autophagosomes. We are also interested in the physiological and evolutional significance of this autophagic degradation of paternal organelles.

②Endocytic degradation of maternal membrane proteins in *C. elegans* embryos

In addition to autophagy, endocytosis is also upregulated after fertilization and downregulates maternal membrane proteins through the multivesicular body (MVB) pathway (Fig. 2). We found that K63-linked ubiquitination of the substrates is involved in these processes (Fig. 4). We are trying to elucidate molecular mechanisms of this selective endocytosis and the signaling pathway that induces ubiquitination after fertilization.

最近の研究成果

Aisa Sakaguchi, Miyuki Sato, Katsuya Sato, Keiko Gengyo-Ando, Tomohiro Yorimitsu Junichi Nakai, Taichi Hara, Ken Sato, Ken Sato. REI-1 is a guanine nucleotide exchange factor regulating RAB-11 localization and function in *C. elegans* Embryos. **Dev. Cell** 35:211-221(2015)

Miyuki Sato, Ryosuke Konuma, Katsuya Sato, Kotone Tomura, and Ken Sato. Fertilization-induced K63-linked ubiquitylation mediates clearance of maternal membrane proteins. **Development** 141:1324-1331(2014)

Keiko Saegusa, Miyuki Sato, Katsuya Sato, Junko Nakajima-Shimada, Akihiro Harada, Ken Sato. *Caenorhabditis elegans* chaperonin CCT/TRiC is required for actin and tubulin biogenesis and microvillus formation in intestinal epithelial cells. **Mol Biol Cell**. 25:3095-104(2014).

Miyuki Sato and Ken Sato. Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. BBA Mol. **Cell Res**. 833: 1979-1984(2013)

Miyuki Sato and Ken Sato. Dynamic regulation of autophagy and endocytosis for cell remodeling during early development. **Traffic** 14:479-486(2013)

Miyuki Sato and Ken Sato. Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. **Science** 334:1141-1144(2011)

テニュアトラック

研究スタッフ
助教
大橋　一登

Staff
Assistant Professor
Kazuto Ohashi

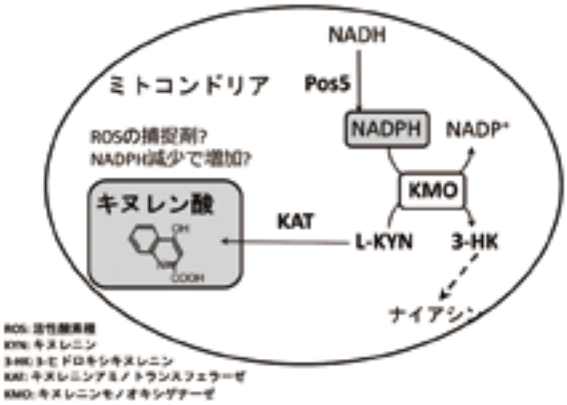


図1. 既知の代謝経路と期待される細胞内キヌレン酸の機能

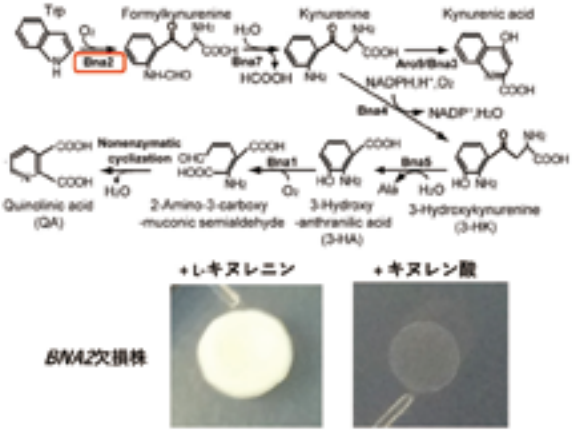


図2. 出芽酵母を用いたキヌレン酸の生理機能解析

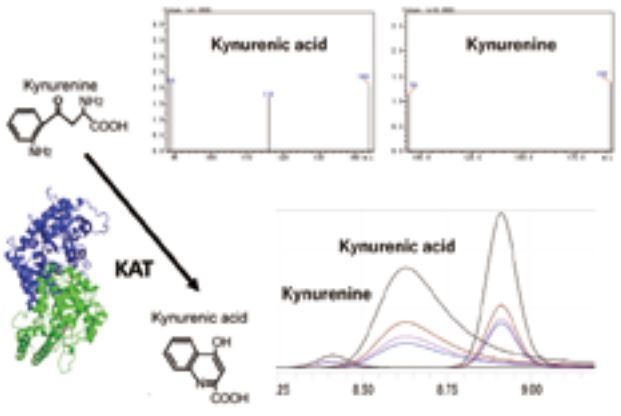


図3. キヌレニンアミノトランスフェラーゼ（KAT）の解析

Tenure-track Assistant Professor

《目　標》

モデル生物である出芽酵母を用いて、トリプトファン代謝物であるキヌレン酸の細胞内における生理機能およびその代謝の解明を目指しています（図1）。
高等動物においてキヌレン酸は細胞表面の受容体に作用し、摂食調節、抗炎症、抗潰瘍などの作用を示すと報告されており、キヌレン酸およびその代謝は生体機能を調節するうえで重要な役割を担っていると考えられます。キヌレン酸は二型糖尿病やうつ病などで増加することも知られており、本研究で得られた知見をもって、これらの病態の理解に貢献したいと考えています。

▶現在進行中のプロジェクト

① キヌレン酸の細胞内における生理機能の解析

キヌレン酸は単細胞生物である出芽酵母でも生合成されていますが、細胞内における生理機能は不明です。そこで、出芽酵母の遺伝学的にキヌレン酸を生合成できない株を利用して、細胞内でキヌレン酸が果たす役割の解明に取り組んでいます（図2）。

② キヌレン酸合成酵素の解析

キヌレン酸は生体機能の調節に関わる化合物であり、その合成は厳密に制御されているはずです。そこで、キヌレン酸を合成するキヌレニンアミノトランスフェラーゼの活性制御機構を明らかにするために、本酵素を単離精製し、その生化学的解析を行います（図3）。

主要論文

1) Kazuto Ohashi, Shigeyuki Kawai, and Kousaku Murata
Secretion of Quinolinic Acid, an Intermediate in the Kynurenine Pathway, for Utilization in NAD^+ Biosynthesis in the Yeast Saccharomyces cerevisiae.
Eukaryotic Cell, 12, 648-653(2013)

Specific aims

Kynurenic acid (KA) is a tryptophan metabolite and is produced by kynurenine aminotransferases (KATs). KA interacts with cell surface receptors (GPR35 and N-methyl-D-aspartate receptor). Altered level of KA is associated with type2 diabetes and depression. I aim to elucidate an intracellular function and metabolism of KA. Also, I expect that my findings may contribute to understanding of these diseases.

▶On-going projects

1) Physiological roles of KA

KA is produced from bacteria to human. However, its physiological function remains poorly understood. I will study the importance of KA in cell metabolism and physiology using engineered yeast cells deleted for KATs.

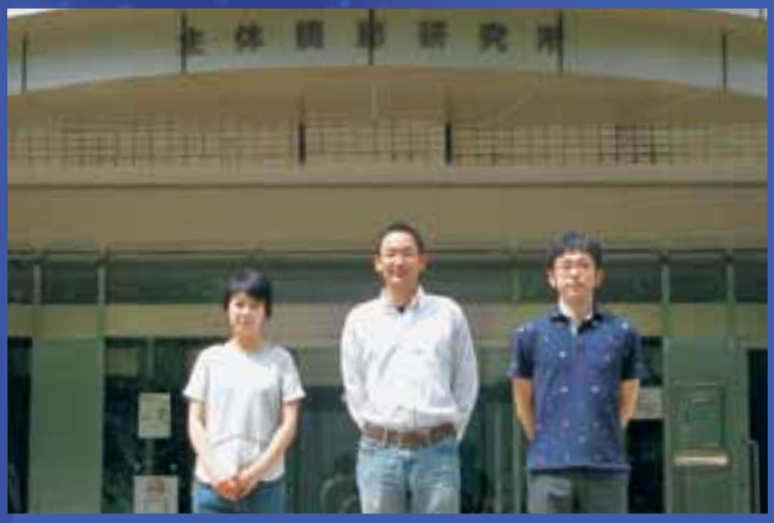
2) Regulation mechanisms of KATs

Considering the bioregulatory functions of KA, the activity of KATs should be controlled strictly. I investigate the enzymatic properties of KATs to understand the regulation mechanisms of KA synthesis.

Selected Publication

1) Kazuto Ohashi, Shigeyuki Kawai, and Kousaku Murata
Secretion of Quinolinic Acid, an Intermediate in the Kynurenine Pathway, for Utilization in NAD^+ Biosynthesis in the Yeast Saccharomyces cerevisiae.
Eukaryotic Cell, 12, 648-653(2013)

細胞シグナル分野



研究スタッフ

准教授
吉田　知史

助教
高稲　正勝

技術補佐員
北山　美代子

Staff

Associate Professor
Satoshi Yoshida

Assistant Professor
Masakatsu Takaine

Assistant Technician
Miyoko Kitayama

細胞は外からの刺激にどう応答するのか？

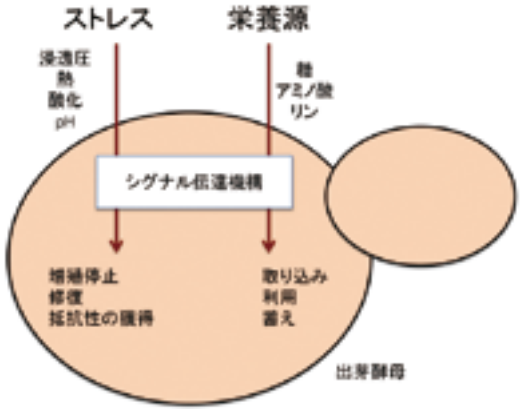


図1

至適環境とストレス環境でRho1シグナルのアウトプットが切り替わる分子メカニズムは何か？

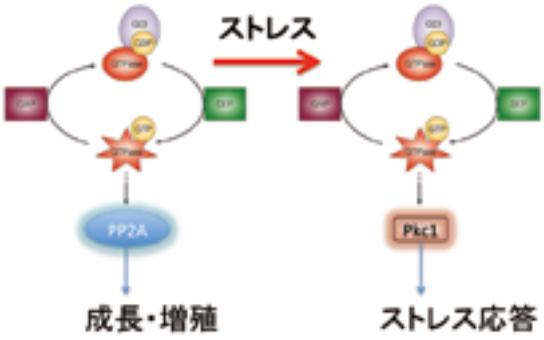


図2

細胞内リン酸濃度を感知するセンサー分子の正体は何か？

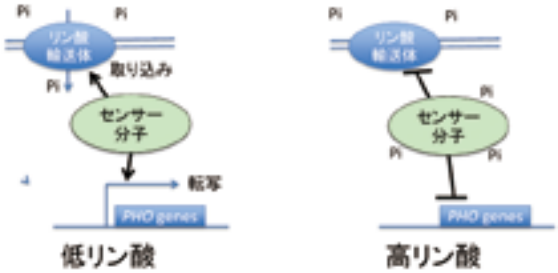


図3

出芽酵母を用いた遺伝学と細胞生物学

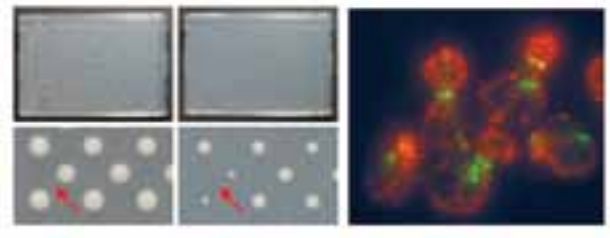


図4

Laboratory of Cell Signaling

《研究目標》

細胞は常に環境からのストレスや栄養源等の様々な刺激にさらされており、このような外的刺激に適切に応答できなければ細胞は損傷を受け老化、あるいは細胞死にいたる。したがって細胞のストレス応答機構を詳しく理解することは生活習慣病や老化の治療法の開発に必須である。
我々はモデル細胞として出芽酵母を用い細胞が様々な環境変化に応答しながら恒常性を保ち適応する分子機構を明らかにしたいと考えている。

▶研究テーマ

① 膜損傷時にmTORC2-Akt経路がRho1を活性化するメカニズムの解明

細胞膜ストレス応答に必須なシグナル伝達分子であるRho GTPaseが細胞膜の脂質分子および恒常性調節タンパク質mTORC2に活性化される分子機構を解析し、細胞膜にストレスがかかった状態と平常状態で細胞内シグナル伝達系の出力（アウトプット）が変化するメカニズムを明らかにしようとしている。

② 栄養源に応答するPP2Aホスファターゼの活性制御機構の解析

ストレス応答時には様々なキナーゼが活性化されるが同時にホスファターゼの不活性化も必須である。我々は主要なホスファターゼであるPP2Aが不活性化される分子機構をその制御因子であるZds1との関係から解析している。

③ 細胞内のリン酸濃度センサーの同定とポリリン酸の生体エネルギー調節における役割

リンはDNAやRNAなどの核酸の必須構成因子であるだけでなくATPやGTPなどの細胞内エネルギー通貨の必須構成因子であり細胞内のリン酸濃度は厳密にコントロールされている必要があります。我々は細胞内でリン酸やポリリン酸が生体エネルギー調節に果たす役割を調べるとともに細胞内リン酸濃度を感知する分子メカニズムの実態を解き明かしたいと考えている。

Specific aims

Our lab aims to understand molecular mechanism by which cells respond to extracellular and intracellular signals. We take multifaceted approach combining Biochemistry, Genetics and Imaging to reveal mechanisms of action of key signaling molecules such as small GTPases, protein kinases and phosphatases.

▶On-going projects

①A mechanism by which mTORC2 activates Rho1 GTPase upon membrane stress
②How does Zds1 protein inactivate PP2A phosphatase upon stress?
③Identification of a sensor molecule for intracellular phosphate concentration and defining a role of polyphosphates in cellular energetics.

最近の研究成果

Jonasson EM, Rossio V, Hatakeyama R, Abe M, Ohya Y, Yoshida S.
Zds1/Zds2-PP2ACdc55 complex specifies signaling output from Rho1 GTPase.
J Cell Biol. 212(1).(2016)

Takaine M, Numata O, Nakano K. An actin–myosin-II interaction is involved in maintaining the contractile ring in fission yeast
J Cell Sci. 128(15).(2015)

Takaine M, Imada K, Numata O, Nakamura T, Nakano K. The meiosis-specific nuclear passenger protein is required for proper assembly of forespore membrane in fission yeast.
J Cell Sci 127.(2014)

Rossio V, Michimoto T, Sasaki T, Ohbayashi I, Kikuchi Y, Yoshida S. Nuclear PP2A-Cdc55 prevents APC-Cdc20 activation during the Spindle assembly checkpoint(SAC)
J Cell Sci. 126.(2013)

Atkins BD, Yoshida S, Saito K, Wu CF, Lew DJ, Pellman D. Inhibition of Cdc42 during mitotic exit is required for cytokinesis.
J Cell Biol. July 22;202(2).(2013)

Dotiwala F, Eapen VV, Harrison JC, Arbel-Eden A, Ranade V, Yoshida S, Haber JE. The DNA damage checkpoint triggers autophagy to regulate the initiation of anaphase.
PNAS.110(1).(2013)

Kono K, Saeki Y, Yoshida S, Tanaka K, Pellman D.Proteasomal Degradation Resolves Competition between Cell Polarization and Cellular Wound Healing
Cell. 150(1).(2012)

Ikui AE, Rossio V, Schroeder L, Yoshida S. A yeast GSK-3 kinase Mck1 promotes Cdc6 degradation to inhibit DNA re-replication.
PLoS Genet. 8(12).(2012)

Rossio V, Yoshida S.
Spatial regulation of Cdc55-PP2A by Zds1/Zds2 controls mitotic entry and mitotic exit in budding yeast.
J Cell Biol. 2;193(3).(2011)

年表

Brief History

群馬大学医学部に附属内分泌研究施設を設置	昭和26年 3月	1951 March	The Endocrine Research Facility of Medicine was founded in Gunma University School.
第1部門臓器化学部発足 第1研究棟の新築工事竣工	26年 4月	1951 April	First Department (Organ Functions) was started. Research Building 1 was constructed.
第2部門形態機能部設置	27年 4月	1952 April	Second Department (Functional Morphology) was started.
第3部門生物実験部設置	28年 4月	1953 April	Third Department (Experimental Biology) was started.
第2研究棟と第3研究棟の新築工事竣工	29年 5月	1954 May	Research Building 2 and 3 were constructed.
第2部門形態機能部は機能部となり、 第4部門形態部設置	30年 7月	1955 July	Second Department was shifted to Department of Biological Functions. Forth Department (Morphology) was started.
第5部門効果検定部設置	32年 4月	1957 April	Fifth Department (Physical Biochemistry) was started.
群馬大学医学部附属内分泌研究施設が群馬大学内分泌研究所となる	38年 3月	1963 March	The Facility was graded up to the Institute of Endocrinology in the Gunma University.
第1研究部（形態学）、 第2研究部（生理学）、 第3研究部（比較内分泌学）、 第4研究部（物理化学）、 第5研究部（薬学）として発足	38年 4月	1963 April	The Institute consisted of First Research Dept. (Morphology) ,Second Research Dept. (Physiology), Third Research Dept. (Comparative Endocrinology) Fourth Research Dept. (Physical Biochemistry),and Fifth Research Dept. (Pharmaceutical Chemistry).
第6研究部（化学構造）設置	41年 4月	1966 April	Sixth Research Department (Protein Chemistry) was started.
新研究棟完成	42年 3月	1967 March	Headquerter Building was constructed.
附属研究施設ホルモン測定センター設置	47年 5月	1972 May	Research Facility (Hormone Assay Center) was started.
群馬大学生体調節研究所に改組する 附属研究施設ホルモン測定センターは 附属生理活性物質センターとなる	平成6年 6月	1994 June	The Institute was renovated to the Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR), and Hormone Assay Center to the Biosignal Research Center.
21世紀COEプログラム拠点「生体情報の受容伝達と機能発現」となる	14年10月	2002 October	Accepted as a Center for the 2lst COE Program.
研究棟増築、改修工事完了	16年 1月	2004 January	Construction of new building and renovation of old building were completed.
群馬大学生体調節研究所を改組 群馬大学遺伝子実験施設を統合し、 附属生体情報ゲノムリソースセンターとする 附属生理活性物質センターは廃止	16年12月	2004 December	The Institute was reorganized to unite Gene Research Center with IMCR, and to change Biosignal Research Center into Biosignal Genome Resource Center.
群馬大学生体調節研究所の改組 附属代謝シグナル研究展開センターを設置	19年 4月	2007 April	The Institute for Molecular and Cellular Regulation was reorganized and a new research center, namely the Research Center for Metabolic Signals was built.
群馬大学・秋田大学連携グローバルCOEプログラム拠点「生体調節シグナルの統合的研究」となる	19年 6月	2007 June	Accepted as a center for the Global COE Program
内分泌・代謝学共同研究拠点として認定される	21年 6月	2009 June	Accepted as a Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism.
群馬大学生体調節研究所が50周年を迎える	25年11月	2013 November	IMCR cerebrated 50th anniversary
学長直轄組織である未来先端研究機構の シグナル伝達研究プログラムと連携	26年10月	2014 October	Associated with the Gunma University Initiative for Advanced Research (Research Program for Signal Transduction).
内分泌・代謝学共同研究拠点として再認定される	28年 4月	2016 April	Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed.

教職員集合写真（平成28年１月４日　研究所玄関前）

建 物

Facilities

総面積……4,763㎡
Total Area

研究棟A（RC5）……1,825㎡
Laboratory Building A

研究棟B（RC5）……2,887㎡
Laboratory Building B

危険薬品倉庫（RC.B）…… 18㎡
Dangerous Drug Store etc

車庫（S1）…… 33㎡
Garage

案内図
Location of the Institute in Maebashi City

アクセス
Access

□JR上越新幹線あるいは北陸新幹線にて高崎駅下車、タクシーで約30分
Take the JR Joetsu or Hokuriku Shinkansen Line to Takasaki Station. From there about 30 min by taxi.

□JR両毛線にて前橋駅下車、北方へ4km、バス（群大病院行）にて約15分、あるいはタクシーにて約10分
Take the JR Ryomo Line train to Maebashi Station.From there about 4 km in the northerly direction. About 15 min by bus or 10 min by taxi.

□JR上越線にて新前橋駅下車、北方へ5km、タクシーにて約15分
Take the JR Joetsu Line train to Shin-Maebashi Station. From there about 5 km in the northerly direction about 15 min by taxi.

□関越自動車道にて前橋インターで一般道へ下り約15分
By car : Take the Kan-Etsu Expressway to Maebashi Interchange. From there about 15 min on the ordinary road.

国立大学法人
群馬大学 生体調節研究所

〒371-8512　前橋市昭和町三丁目 39 番 15 号
TEL: 027-220-8822
FAX: 027-220-8899
URL: http://www.imcr.gunma-u.ac.jp

Institute for Molecular and Cellular Regulation
National University Corporation Gunma University

3-39-15 Showa-machi,Maebashi,Gunma,371-8512 Japan
TEL: +81-27-220-8822
FAX: +81-27-220-8899
URL: http://www.imcr.gunma-u.ac.jp