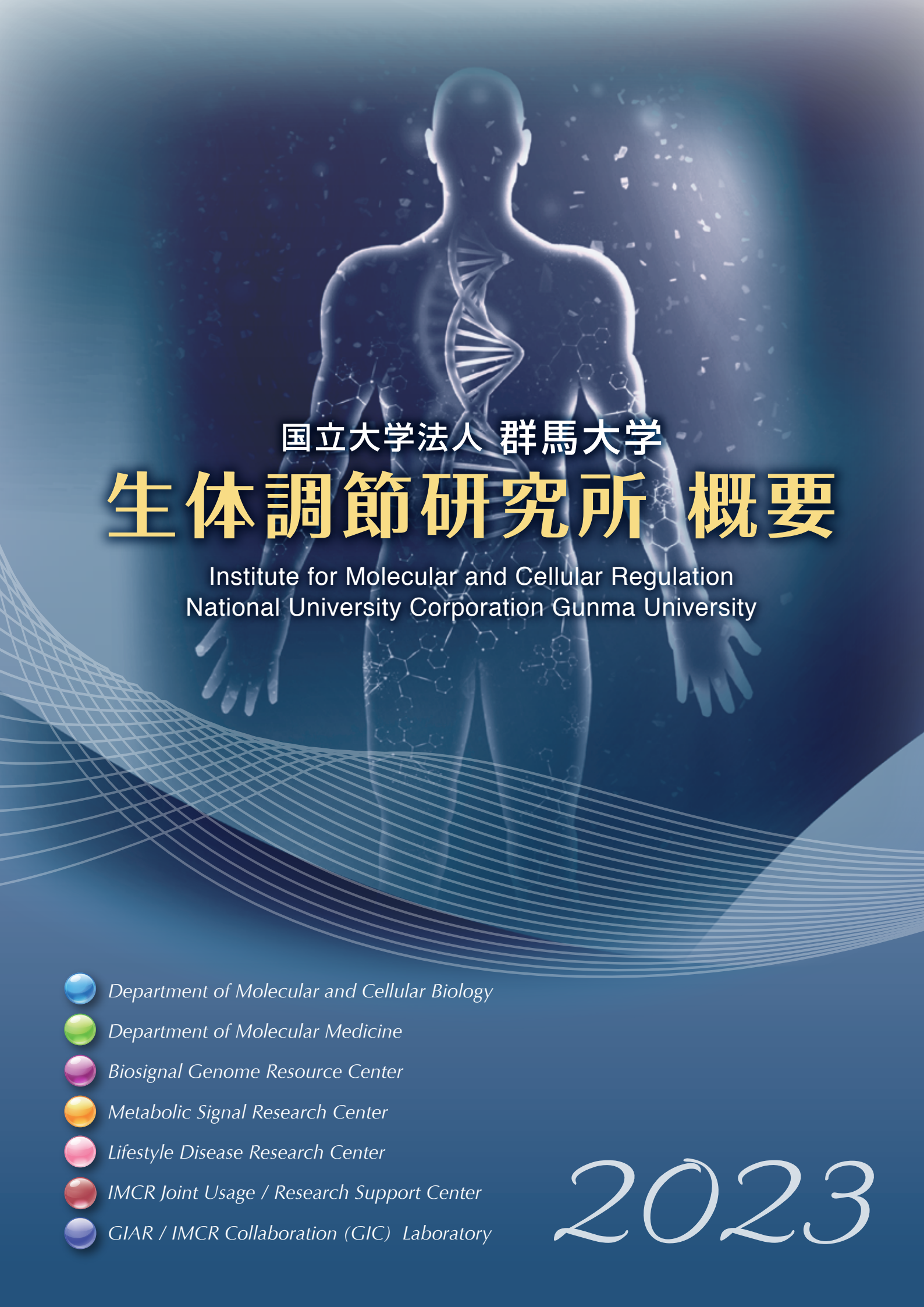




国立大学法人 群馬大学

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 Research Center*
-  *Lifestyle Disease Research Center*
-  *IMCR Joint Usage / Research Support Center*
-  *GIAR / IMCR Collaboration (GIC) Laboratory*

2023

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。



生体調節研究所

Institute for Molecular and Cellular Regulation

所 長：佐藤 健
Director : SATO Ken

副所長：稲垣 毅
Vice-Director : INAGAKI Takeshi

副所長：藤谷 与士夫
Vice-Director : FUJITANI Yoshio

生体情報部門

Department of Molecular and Cellular Biology

細胞構造分野 <i>Laboratory of Molecular Traffic</i>	教授 Professor	佐藤 健 SATO Ken	p12-13
代謝エピジェネティクス分野 <i>Laboratory of Epigenetics and Metabolism</i>	教授 Professor	稲垣 毅 INAGAKI Takeshi	p14-15
生体膜機能分野 <i>Laboratory of Molecular Membrane Biology</i>	教授 Professor	佐藤 美由紀 SATO Miyuki	p16-17
個体代謝生理学分野 <i>Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics</i>	教授 Professor	西村 隆史 NISHIMURA Takashi	p18-19

病態制御部門

Department of Molecular Medicine

分子糖代謝制御分野 <i>Laboratory of Developmental Biology and Metabolism</i>	教授 Professor	藤谷 与士夫 FUJITANI Yoshio	p20-21
代謝疾患医科学分野 <i>Laboratory of Diabetes and Metabolic Disorders</i>	教授 Professor	白川 純 SHIRAKAWA Jun	p22-23
粘膜エコシステム制御分野 <i>Laboratory of Mucosal Ecosystem Design</i>	教授 Professor	佐々木 伸雄 SASAKI Nobuo	p24-25
内分泌・代謝システム制御分野 <i>Laboratory of Endocrine and Metabolic System Regulation</i>			p26-27

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 <i>Laboratory of Genome Science</i>	教授 Professor	畑田 出穂 HATADA Izuho	p28-29
疾患ゲノム研究分野 <i>Laboratory of Medical Genomics</i>			

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 <i>Laboratory of Metabolic Signal</i>	教授 Professor	北村 忠弘 KITAMURA Tadahiro	p30-31
トランスレーショナルリサーチ分野 <i>Laboratory of Translational Research</i>	准教授（兼任） Associate Professor	大山 善昭 OHYAMA Yoshiaki	
	客員教授 Guest Professor	植木 浩二郎 UEKI Kohjiro	
	客員教授 Guest Professor	佐藤 孝明 SATO Takaaki	
	客員教授 Guest Professor	高石 巨澄 TAKAISHI Kiyosumi	
	客員教授 Guest Professor	荒川 健司 ARAKAWA Kenji	

生活習慣病解析センター

Lifestyle Disease Research Center

p8

拠点研究支援センター

IMCR Joint Usage / Research Support Center

拠点研究支援センター <i>IMCR Joint Usage / Research Support Center</i>	p32
---	-----

未来先端研究機構・生体調節研究所 連携実験室

GIAR / IMCR Collaboration (GIC) Laboratory

細胞シグナル分野 <i>Laboratory of Cell Signaling</i>	p33
---	-----

所長あいさつ

Director's Message

—新時代の内分泌・代謝学の創生を目指して—

生体調節研究所は、内分泌・代謝システムの研究を中心として、細胞レベルから動物個体に至るまで多様な研究材料を用いて生体の恒常性を司る分子メカニズムの解明を目指すとともに、その破たんにより引き起こされる疾患、特に糖尿病、脂質異常症、肥満症、ガンなどといった生活習慣病に焦点をあて研究を推進しています。これまでも国内唯一の内分泌・代謝学に関する基礎医学研究所として国内外から高い評価を受けて参りましたが、2013年度より、さらに「ゲノム・エピゲノム解析による病態解明や分子標的の探索」を推進する生活習慣病解析センターを設置し、国際的な研究教育拠点としてより一層発展することを目指しております。

本研究所は、1963年に設置された内分泌研究所から改組され、1994年に誕生しました。内分泌研究所が開設された当初は、群馬県内では海藻の摂取不足による甲状腺疾患が多かったため、甲状腺ホルモンとその異常に起因する疾患の研究を中心に研究を行っていました。その結果、甲状腺ホルモンの生成や作用の仕組み、小腸から分泌されるホルモン・モチリンの機能解明など多くの重要な研究成果を挙げてきました。その後、生命科学の進展に伴い、古典的なホルモン研究だけではなく、より幅広い観点から生体内の内分泌や代謝の仕組みを理解するために、生体調節研究所へと改組されました。これに伴い増殖因子、サイトカイン、脂質メディエーターなどについても研究が開始され、さらに糖尿病をはじめとする生活習慣病の病因や病態の解明にも取り組んできました。その結果、2002年度から2006年度にかけては21世紀COEプログラム「生体情報の受容伝達と機能発現」、また2007年度から2011年度にかけて

はグローバルCOEプログラム「生体調節シグナルの統合的研究」の拠点として採択されました。2010年度からは、内分泌・代謝学共同研究拠点として活動を開始し、国内外の研究者との共同研究や研究支援、多様な研究リソースの配布などを通じて、生体を調節するメカニズムの包括的な理解に大学の枠を越えて貢献しています。

生命科学の目覚ましい進歩とともに、私たちの研究所も新たな時代に向け、変革の時を迎えております。現在、本研究所ではインスリンやグルカゴン等の内分泌ホルモンの研究に加え、最近注目を浴びつつある脂肪細胞の新たな生理機能の研究やゲノム編集を駆使した新たな代謝制御技術の開発なども行っています。また、近年、ヒト臍島を用いた解析や臍島再生研究、腸管オルガノイドを用いた腸内細菌と組織との相互作用による代謝調節機構、個体成長や老化といった様々なライフステージにおける代謝機構等についても研究を推進しています。さらに、様々なモデル生物を用いて生体恒常性を維持する普遍的な分子メカニズムの解明にも取り組んでいます。このように「伝統的な内分泌・代謝研究」と「最先端の基礎医学研究」を2つの柱として有機的に連携することにより、新しい時代の内分泌・代謝学を創生し、変わりゆく社会のニーズに応えていきたいと思っております。また、共同利用・共同研究拠点として研究者コミュニティの皆様に貢献するとともに優れた若手研究者の育成にも注力していきたいと思っております。

今後とも、ご支援賜りますようよろしくお願い申し上げます。



研究所長

佐藤 健

Director : SATO Ken

—Aiming to create next generation endocrinology and metabolism—

Research at the Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR) focuses on the endocrine and metabolic systems and aims at elucidating the molecular mechanisms responsible for homeostasis of the living body using various experimental models, from cell lines to animal models. We also promote the study of diseases that are caused by defects in the endocrine and metabolic systems, particularly lifestyle-related diseases, such as diabetes, dyslipidemia, obesity, and cancer. As the only fundamental medical research institute on the endocrine and metabolic systems in Japan, our institute has been highly esteemed at home and abroad. From 2013, we established a lifestyle disease analysis center for the purpose of “Elucidation of the etiology of lifestyle diseases and search for molecular targets by genome and epigenome analyses” and aim to further develop as an international research and education base.

Our Institute was formed in 1994 from the Institute of Endocrinology, which was originally established in 1963. When the Institute of Endocrinology was established, there were many patients who suffered from thyroid diseases because of insufficient seaweed intake in Gunma Prefecture. At that time, our institute had conducted research focusing on the role of thyroid hormones and related diseases and had revealed the mechanisms of thyroid hormone production and its physiological roles. Moreover, we elucidated the role of a new hormone, motilin, that is secreted from the small intestine. Subsequently, due to remarkable developments in life sciences, our institute was reformed into the Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR) in 1994, in order to understand not only the so-called “hormone research”, but also metabolic and endocrine mechanisms in the living body from a broader viewpoint. Along with this reorganization, we have begun research on other bioactive substances, such as growth factors, cytokines, and lipid mediators, as well as typical hormones. Furthermore, we have made efforts to investigate pathological conditions and pathogenesis of lifestyle-related diseases, such as

diabetes, obesity, cancer, and chronic inflammation. As a result, our institute was selected as the center of the 21st Century COE Program from 2002 to 2006, and thereafter as the center of the Global COE Program from 2007 to 2011. Additionally, since our institute was selected as a “Joint/Usage Research Program for Endocrine/Metabolism” center in 2010, we are promoting research aimed at comprehensive elucidation of molecular mechanisms that regulate endocrine and metabolic systems throughout the body, through active collaboration with domestic and foreign researchers and distribution of our various research resources to them.

With the remarkable progress of life sciences, our institute is experiencing a change towards a new era. At present, in addition to research on endocrine hormones, such as insulin and glucagon, we are also conducting research on novel physiological functions of adipocytes, which have drawn attention recently, and development of new metabolic control technologies using genome editing. Additionally, our institute has initiated the study of β -cell functions in human pancreatic islets and the development of new technologies to regenerate of the pancreatic islets. We are working on molecular basis underlying the interaction between adult tissue stem cells and gut bacteria by using organoid culture system and studying insulin functions in body size control and metabolic homeostasis. We are also working on the elucidation of general molecular mechanisms that maintain homeostasis using various model organisms. Thus, we would like to usher in a new era of endocrinology and metabolism research by organically linking the two pillars of “traditional endocrine and metabolic research” and “leading basic medical research” to meet the needs of society. We would like to contribute to the research community, as well as focus on fostering excellent young scientists as a joint research center.

We appreciate your continued support and cooperation for our research.

令和4年度の研究成果

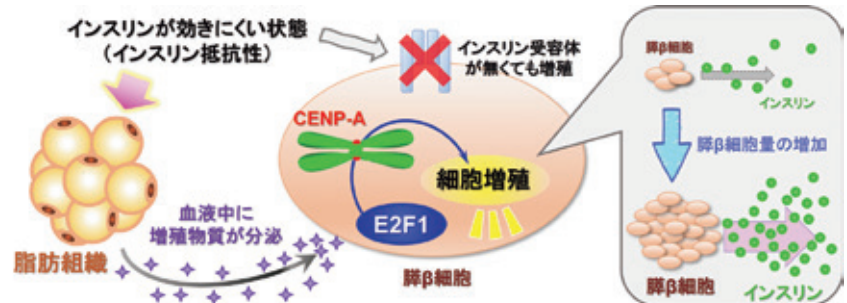
脂肪由来の物質がインスリンを体内で増やすことを発見

代謝疾患医科学分野は、横浜市立大学、ハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センター（アメリカ）、アルバータ大学（カナダ）等との共同研究で、脂肪で作られる物質により、体の中でインスリンを作る膵島の膵β（ベータ）細胞を増殖させ、インスリンを増やすことを明らかにしました。

研究グループは、人工的にインスリンが効きにくくなる状態（インスリン抵抗性）を作り出したときに、血液中に膵β細胞の細胞

分裂を促す物質が分泌されることを明らかにしました。興味深いことに、インスリンが効きにくい状態では内臓脂肪から血液中に膵β細胞を増やす物質が出ていることも見出しました。さらに、これまで膵β細胞を増殖させるために必要であると考えられていたインスリン受容体を介した経路とは別のメカニズムによって、E2F1やCENP-Aというタンパク質が膵β細胞を増殖させるために重要な役割を果たしていることを発見しました。

今回発見された、脂肪から出る物質により膵β細胞を増殖させインスリンを増やす作用は、ヒトの膵島においても認められました。本研究によって、糖尿病患者さんの体の中で、脂肪を利用して膵β細胞を再生させインスリンを作り出す新しい糖尿病の治療法開発に貢献すると思われます。

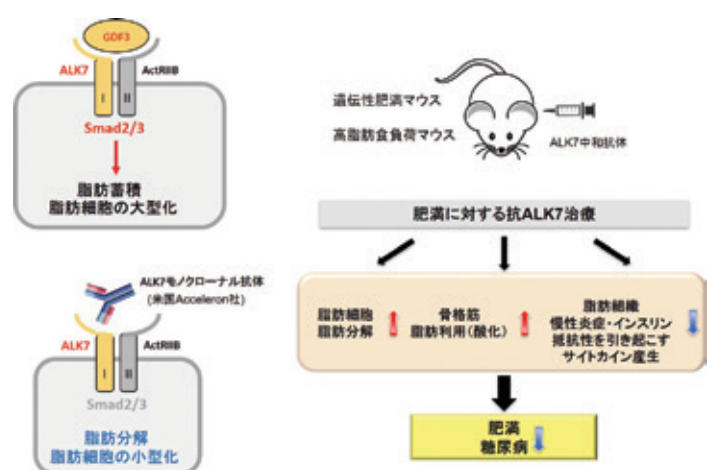


E2F1 transcription factor mediates a link between fat and islets to promote β cell proliferation in response to acute insulin resistance. Shirakawa J*, Togashi Y, Basile G, Okuyama T, Inoue R, Fernandez M, Kyohara M, De Jesus DF, Goto N, Zhang W, Tsuno T, Kin T, Pan H, Dreyfuss JM, Shapiro AMJ, Yi P, Terauchi Y, Kulkarni RN*. *Cell Rep.* 2022 Oct 4;41(1):111436.

doi: 10.1016./j.celrep.2022.111436. Epub 2022 Oct 4.

肥満やそれに伴って起きる糖尿病に対する新奇治療法につながる知見

遺伝生化学分野は、代謝シグナル解析分野との共同研究で、肥満やそれに伴って起きる糖尿病に対する、新奇治療法につながる知見を見出しました。肥満は、脂肪細胞に脂質が過剰にたまった状態で、これを効率よく分解することができれば、原因に依らない肥満治療法となる可能性があります。私たちは、これまでの研究で、脂肪細胞に高発現するALK7という受容体の機能が喪失したマウスでは、肥満状態の時のみ脂肪分解を促進し、脂肪重量を軽減させることを示してきました。今回、ALK7に対する中和抗体を、遺伝性肥満マウスあるいは高脂肪食を負荷した食餌誘導性肥満マウスに投与したところ、脂肪重量が半減し、肥満に伴う耐糖能、インスリン感受性の低下が改善することがわかりました。また、本抗体の投与により脂肪細胞のALK7の機能を抑制すると、そのリガンド（受容体に特異的に結合して活性化させる物質）である、脂肪組織マクロファージから産生されるGDF3の発現・分泌も低下することがわかり、その分子メカニズムも明らかにしました。本研究によって、肥満や糖尿病を有するヒト患者に対する抗ALK7治療法への応用につながるものが期待されます。



Targeting activin receptor-like kinase 7 ameliorates adiposity and associated metabolic disorders. Zhao M, Okunishi k, Bu Y, Kikuchi O, Wang H, Kitamura T, Izumi T*. *JCI Insight.* 2023 Feb 22;8(4):e161229. doi: 10.1172/jci.insight.161229. Epub 2023 Feb 22.

研究リソース

生体調節研究所では学内外の研究者に対し共通機器の利用を広く受け入れており、拠点研究支援センターが管理および技術支援を行っています。また、各研究室との共同研究を通じて様々な技術提供も行っています。詳細は生体調節研究所HPにて公開しております。

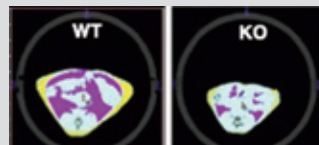
■ 小動物代謝行動解析システム



マウスの呼吸代謝・摂食行動を測定できます。運動負荷試験や低温実験も可能です。

■ 小動物CT

マウスの体組成を解析



■ 遺伝子改変マウス作製支援

- CRISPR/Cas9を用いた高速ノックアウトマウス作製
- エピゲノム編集マウス作製

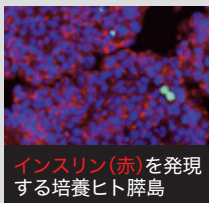
エピゲノム編集で作製したマウス
(例: シルバーラッセル症候群の疾患モデルマウス)



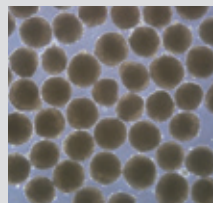
「生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)」(AMED)の支援を受けています

生後4週目

■ ヒト膵島および多能性幹細胞由来膵β細胞を用いた膵島機能解析



インスリン(赤)を発現する培養ヒト膵島



非糖尿病ドナー、2型糖尿病ドナー、1型糖尿病ドナー由来の新鮮培養ヒト膵島を用いた研究の技術支援

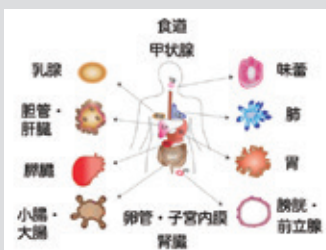
ヒト多能性幹細胞を膵島細胞に分化させ、偽膵島(pseudo islets)を形成したオルガノイド

■ 代謝関連解析

- LC-MS/MSおよびGC-MSを用いたメタボローム解析
- 安定同位体標識を用いた代謝フラックス解析
- 細胞外フラックスアナライザーによるエネルギー代謝解析
- α-ケトグルタル酸測定 など



■ 様々な幹細胞由来オルガノイドを用いた解析



組織幹細胞由来オルガノイドが作製可能な臓器



同一個体(患者)の健康組織と疾患組織のペアで作製
⇒ 再生医療、個別化医療への利用

■ 様々な生物種を用いた解析



マウス



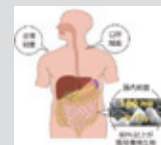
ショウジョウバエ



線虫

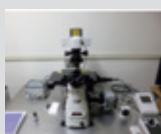


酵母



腸内細菌

■ 顕微鏡



超解像顕微鏡



電子顕微鏡



共焦点顕微鏡



オールインワン顕微鏡

■ 各種汎用機器・共用実験室

- ミクロトーム
- クライオスタット
- 自動包埋装置
- ウルトラミクロトーム
- FACS
- 超遠心機
- 細胞破碎装置
- リアルタイムPCR
- 遺伝子解析装置 等



貸出用細胞培養室



貸出用SPFマウス飼育室

■ 抗体供与プロジェクト

当研究所は独自に作製した各種生理活性物質に関連する抗体を保有しています。これら抗体は依頼に応じて外部研究者に無償(輸送費のみ自己負担)で供与しています。

リストはHPにて公開しています。

抗体名	抗原	種別	濃度	単位	備考
Anti-IL-1β	IL-1β	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-6	IL-6	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-17A	IL-17A	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-18	IL-18	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-22	IL-22	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-23	IL-23	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-27	IL-27	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-30	IL-30	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-31	IL-31	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-32	IL-32	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-33	IL-33	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-34	IL-34	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-35	IL-35	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-36	IL-36	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-37	IL-37	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-38	IL-38	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-39	IL-39	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-40	IL-40	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-41	IL-41	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-42	IL-42	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-43	IL-43	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-44	IL-44	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-45	IL-45	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-46	IL-46	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-47	IL-47	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-48	IL-48	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-49	IL-49	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-50	IL-50	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-51	IL-51	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-52	IL-52	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-53	IL-53	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-54	IL-54	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-55	IL-55	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-56	IL-56	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-57	IL-57	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-58	IL-58	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-59	IL-59	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-60	IL-60	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-61	IL-61	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-62	IL-62	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-63	IL-63	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-64	IL-64	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-65	IL-65	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-66	IL-66	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-67	IL-67	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-68	IL-68	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-69	IL-69	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-70	IL-70	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-71	IL-71	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-72	IL-72	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-73	IL-73	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-74	IL-74	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-75	IL-75	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-76	IL-76	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-77	IL-77	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-78	IL-78	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-79	IL-79	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-80	IL-80	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-81	IL-81	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-82	IL-82	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-83	IL-83	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-84	IL-84	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-85	IL-85	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-86	IL-86	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-87	IL-87	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-88	IL-88	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-89	IL-89	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-90	IL-90	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-91	IL-91	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-92	IL-92	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-93	IL-93	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-94	IL-94	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-95	IL-95	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-96	IL-96	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-97	IL-97	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-98	IL-98	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-99	IL-99	マウス	100 μg/ml	100 μl	
Anti-IL-100	IL-100	マウス	100 μg/ml	100 μl	



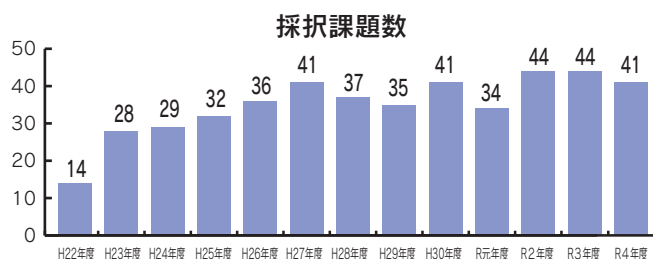
内分泌・代謝学共同研究拠点

共同利用・共同研究拠点／平成22年度から令和5年度

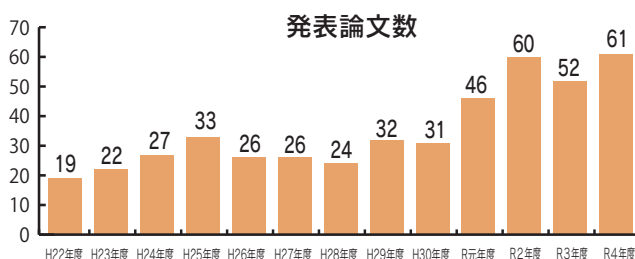
近年の高齢化社会において糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防・克服は解決すべき重要な課題であり、そのためには内分泌・代謝システムの理解が必須です。群馬大学生体調節研究所は国内唯一の「内分泌・代謝学」に関する基礎医学研究所であり、半世紀以上もの間、当該分野を先導する国際的研究拠点として活動してきました。2009年からは文部科学省より共同利用・共同研究拠点として認定されました。生体調節研究所ではこれまでに蓄積した糖尿病やその他内分泌・代謝関連疾患に関する研究リソースに加え、エピゲノム編集・オルガノイド・多様なモデル生物など特色ある技術を国内外の研究者と積極的に共有することで、内分泌・代謝学を牽引する国際イノベーションハブとなることを目指しています。



■ 平成22～令和4年度の「内分泌・代謝学共同研究拠点」成果



平成22～令和4年度に456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～令和4年度に459報の論文を発表した。

■ 主な論文発表

Nature Reviews Immunology (IF=108.555) 1報
Nature (IF= 69.504) 2報
Science (IF= 63.832) 1報
Cell (IF= 66.850) 2報
Nature Biotechnology (IF=68.164) 1報
Nature Cell Biology (IF=28.213) 1報
Nature Commun. (IF=17.694) 10報
eLife (IF= 8.713) 5報
Science Advances (IF=14.980) 1報
EMBO J. (IF=13.783) 2報
Cell Reports (IF=9.995) 8報
PLOS Biology (IF=9.593) 2報

■ 内分泌・代謝学研究への貢献 (平成22年度～令和4年度)

Cell Metabolism (IF= 31.373) 3報
Diabetes (IF= 9.305) 9報
Diabetologia (IF= 10.460) 4報
Molecular Metabolism (IF= 8.568) 2報
Endocrinology (IF= 5.051) 12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

■ 令和5年度の共同研究採択状況

令和5年度は、「糖尿病肥満関連」2件、「若手（学位取得後8年以内）研究者・女性研究者」4件、「外国研究者」6件、「創薬・イノベーション」2件、「拠点ネットワーク推進」2件の重点課題を含む47課題を採択し、共同研究を推進しています。

■ 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」を毎年開催しています。また、隔年で国際シンポジウムとすることとしています。令和5年度は、9月に国内シンポジウムとして開催します。

令和5年度 群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究一覧（採択）

整理番号	課題番号	所属機関名	部局等名	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	23001	京都大学	大学院生命科学研究所	助 教	大植 隆司	中鎖脂肪酸受容体 GPR84 を介した消化管ホルモン分泌機構の解明	新規	教 授・佐々木伸雄
2	23002	京都大学	医生物学研究所	教 授	伊藤 貴浩	分岐鎖アミノ酸代謝が糖代謝・血糖維持に与える作用に関する研究	新規	教 授・北村 忠弘
重点課題（2）「若手（学位取得後8年以内）研究者・女性研究者の研究課題」								
3	21002	秋田大学	大学院医学系研究科	助 教	前田 深春	ER exit site 形成に対する TANGO1 と Surf4 の関連性の検討	継続	教 授・佐藤 健
4	22009	神戸大学	大学院医学研究科 循環器内科学分野	医学研究員	江本 拓央	大動脈弁狭窄症を引き起こすマクロファージのエピゲノム制御を1細胞レベルで捉える	継続	教 授・稲垣 毅
5	23003	徳島文理大学	薬学部 病態分子薬理学研究室	日本学術振興会 特別研究員 PRD	吉開 会美	骨格筋の形成と再生における亜鉛トランスポーター ZIP13 の役割解明・筋サテライト細胞に着目した研究・	新規	教 授・藤谷と士夫
6	23004	群馬大学	医学部附属病院 産科婦人科	助 教	森田 晶人	初期胚発生におけるエンドサイトーシス関連タンパク質の網羅的解析	新規	教 授・佐藤 健
重点課題（3）「外国研究者の研究課題」								
7	21018	Mahidol University (タイ)	Faculty of Medicine Siriraj Hospital Research Department	Assistant Professor	Prapaporn Thamarana	Characterization of Dnajc3, a candidate gene for autosomal dominant diabetes	継続	教 授・白川 純
8	21019	Agency for Science, Technology and Research (A*STAR) (シンガポール)	Institute of Molecular and Cell Biology (IMCB)	PI, Assistant Professor	Adrian Teo	Protein translation in human insulin gene mutated beta cells	継続	教 授・白川 純
9	22003	The Hong Kong University (香港)	Science and Technology, Division of Life Science	Assistant Professor	Yukinori Hirano	Study of the link between metabolome and age-related sleep dysfunction in Drosophila	継続	教 授・西村 隆史
10	22005	Capital Medical University (中国)	Beijing Diabetes Institute, Beijing Tongren Hospital	Professor	Jinkui Yang	Berberine promotes GLP-1 secretion through hERG potassium channel in enteroendocrine L-cells	継続	准教授・奥西 勝秀
11	23005	Shanghai Institute for Endocrine and Metabolism (中国)	Shanghai Institute for Endocrine and Metabolism	Professor	Yanyun Gu	The role of Fxr in pancreatic islet PP cells during postnatal endocrine pancreas maturation	新規	教 授・藤谷と士夫
12	23006	山東大学 (中国)	健康医療ビッグデータ研究院	講 師	何 曉東	To study the immune response mechanism of osteoporosis	新規	教 授・畑田 出穂
重点課題（4）「創薬・イノベーションの研究課題」								
13	22008	神戸大学	医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科	助 教	浅原俊一郎	膵β細胞の GCN2 制御による糖尿病治療法開発	継続	教 授・白川 純
14	23007	慶應義塾大学	薬学部創薬研究センター	教 授	金 倫基	腸内細菌利用糖による実験的腸炎抑制メカニズムの解明	新規	教 授・佐々木伸雄
重点課題（5）「拠点ネットワーク推進課題」								
15	21014	自然科学研究機構 基礎生物学研究所	細胞動態研究部門	教 授	上田 貴志	オートファジーによるミトコンドリア分解機構の普遍性・多様性の研究	継続	教 授・佐藤美由紀
16	23008	自然科学研究機構 基礎生物学研究所	定量生物学研究部門	教 授	青木 一洋	細胞増殖因子の蛍光バイオセンサーの開発	新規	教 授・佐藤美由紀
(6) 通常課題								
17	21003	横浜市立大学	大学院医学研究科分子 内分泌・糖尿病内科	助 教	奥山 朋子	自己免疫皮膚疾患における糖エネルギー代謝制御機構の解明	継続	教 授・白川 純
18	21010	岐阜大学	大学院医学系研究科 総合診療科・総合内科	准 教 授	森 一郎	白色脂肪細胞における油滴周囲ミトコンドリアの役割	継続	教 授・稲垣 毅
19	21012	東京医科歯科大学	難治疾患研究所 ゲノム機能多様性分野	教 授	高地 雄太	喘息・肥満両疾患共通の発症リスク遺伝子の病原性の解明	継続	准教授・奥西 勝秀
20	21013	国立国際医療研究センター	難治性ウイルス感染症研究部	室 長	志村 まり	糖尿病マウスを用いたシンクロトロン X 線顕微鏡による細胞内小分子解析	継続	教 授・藤谷と士夫
21	21016	金沢大学	医薬保健研究域医学系 分子細胞病理学	准 教 授	堀江 真史	IL-5/IL-13 高産生性病原性 Th2 細胞の分化誘導機構の解明	継続	准教授・奥西 勝秀
22	21017	大阪大学	大学院生命機能研究科	准 教 授	岡本 浩二	線虫ミトコンドリアの代謝動態の定量画像解析	継続	教 授・佐藤美由紀
23	21021	理化学研究所	生命機能科学研究センター	チームリーダー	Sa Kan Yoo	長寿変異体のメタボロミクス解析	継続	教 授・西村 隆史
24	22001	熊本大学	生命資源研究支援センター	教 授	南 敬	ダウン症・動脈硬化病態モデルを用いた in vivo 血管エピゲノム動態解析	継続	教 授・稲垣 毅
25	22002	大阪大学	微生物病研究所 生体統御分野	特任助教	阿部 耕太	生殖細胞を起点とする老化速度制御ホルモンの解析	継続	教 授・西村 隆史
26	22010	北里大学	薬学部生化学教室	教 授	奥脇 暢	NPM1 による統合的な転写因子結合制御機構の解析	継続	講 師・小松 哲郎
27	22011	群馬大学	大学院保健学研究科 生体情報検査科学講座	助 教	後藤 七海	造血器腫瘍における塩基除去修復の役割の解明	継続	助 教・小田 司
28	22012	国立国際医療研究センター研究所	細胞組織再生医学研究部	部 長	大河内仁志	アルゲン酸ファイバーを用いた膵β細胞の生存・増殖メカニズムの解明	継続	教 授・白川 純
29	22013	島根大学	医学部附属病院 内分泌代謝内科	助 教	川北 恵美	マグネシウムが糖代謝およびインスリン分泌制御機構に演じる役割の解明	継続	助 教・井上 亮太
30	23009	東京医科歯科大学	難治疾患研究所	准 教 授	山野 晃史	線虫のミトコンドリアアクリランスにおける新規オートファジー因子の生理機能解析	新規	教 授・佐藤美由紀
31	23010	東京工業大学	科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター	准 教 授	藤田 尚信	オートファジーによる栄養供給のメカニズムと生体機能の解明	新規	教 授・西村 隆史
32	23011	筑波大学	国際統合睡眠医学 研究機構	助 教	戸田 浩史	キロシヨウジョウバ工の低温耐性を実現する糖代謝メタボローム解析	新規	教 授・西村 隆史
33	23012	慶應義塾大学	薬学部生化学講座	准 教 授	木村 俊介	ヒト腸管上皮における経上皮輸送機構を介した物質透過性機構の解明	新規	教 授・佐々木伸雄
34	23013	理化学研究所	生命科学研究センター	チームリーダー	大野 博司	多発性硬化症悪化に関わる腸内細菌の探索	新規	准教授・宮内 栄治
35	23014	国立感染症研究所	寄生動物部	主任研究官	下川 周子	アニサキスアレルギーの新規治療・予防戦略に向けた基盤研究	新規	准教授・宮内 栄治
36	23015	群馬大学	医学系研究科 附属生物資源センター	助 教	佐々木恵亮	高品質な卵の産生を実現するマウス高度体外卵作出系の開発	新規	教 授・佐藤 健
37	23016	和歌山県立医科大学	第一内科	講 師	森田 修平	ヒト IAPP の膵β細胞免疫防御機構に対する影響	新規	教授・藤谷と士夫ほか
38	23017	東京大学	大学院農学生命 科学研究科	特任准教授	小林 彰子	二次胆汁酸産生腸内細菌と代謝疾患に関する研究	新規	教 授・佐々木伸雄
39	23018	滋賀医科大学	解剖学講座 生体機能形態学部門	特任准教授	内村 康寛	SLC22a23 遺伝子ノックアウトラットの基礎代謝量の測定	新規	助 教・河野 大輔
40	23019	京都大学	大学院医学研究科 生体環境応答学講座	特定教授	川内 健史	Rab11 活性制御因子が脳の形成・機能および内分泌代謝に果たす影響の解析	新規	教 授・佐藤 健
41	23020	順天堂大学	大学院医学研究科	講 師	杉浦 歩	マウス初期胚発生におけるペロオキシソームを中心としたオルガネラネットワーク	新規	教 授・佐藤 健
42	23021	情報通信研究機構 未来 ICT 研究所	神戸フロンティア研究センター 神経網 ICT 研究室	研 究 員	原 佑介	食性変化による環境適応を司る神経内分泌機構の解明	新規	教 授・西村 隆史
43	23022	麻布大学	獣医学部 部在動物学研究室	教 授	菊木 健史	イヌ飼育がもたらす心身の変化における腸内細菌の役割	新規	准教授・宮内 栄治
44	23023	東京大学	大学院薬学系研究科	助 教	檜尾宗志朗	ゲノムワイド関連解析を用いたショウジョウバ工感覚大剛毛の発生頑強性を制御する体内環境の分子基盤探索	新規	教 授・西村 隆史
45	23024	信州大学	医学部附属病院 糖尿病・内分泌代謝内科	助 教	関戸 貴志	新規の慢性腎臓病 risk 因子による epigenetic dysregulation	新規	教 授・稲垣 毅
46	23025	麻布大学	獣医学部 伴動物学研究室	教 授	茂木 一孝	腸内細菌叢が社会適応性発達に与える影響	新規	准教授・宮内 栄治
47	23026	群馬大学	大学院医学系 研究科血液内科学分野	准 教 授	半田 寛	多発性骨髄腫の治療標的の同定と機能解明	新規	助 教・小田 司

生活習慣病解析センター

現在、国内には糖尿病患者が約900万人、高脂血症が約2200万人、高血圧は約4000万人、肥満度25以上の肥満者は2000万人以上おり、1億3000万人の人口を考えると、非常に深刻な生活習慣病大国となっています。

これらの生活習慣病は心筋梗塞や脳卒中といった血管の病気のみならず、癌や認知症の発症頻度も増加させ、国民の生活の質（QOL）や寿命に影響しています。

生活習慣病はライフスタイルの変化に伴い増加してきましたが、その罹り易さには個人差があり、原因をゲノム（先天的）とエピゲノム（後天的）の両面から解明する必要があります。

2000年にヒト・ゲノムのドラフトが完成後、21世紀に入り、エピゲノムの研究は盛んに行われています。当研究所においても、2013年度より「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」（略称名：生活習慣病の病態解明と分子標的探索）というプロジェクトを、9年計画で行ってきました。このプロジェクトは、当研究所を中心に、本学の医学系研究科、保健学研究科、理工学府の研究者が参画しました。また、長年当研究所と合同シンポジウムを行ってきた名古屋大学環境医学研究所、2011年度までグローバルCOE拠点として連携した秋田大学医学部の研究者も加わり、合同で生活習慣病の成因・病態の解明を行いました。これらの研究成果は、創薬のための標的や疾患マーカーの同定など、トランスレーショナル研究への応用にもつながりました。このプロジェクトは2021年度をもって終了いたしましたが、群馬大学内に設置された生活習慣病解析センターでは研究活動を継続し、今後も引き続き、学内外の生活習慣病研究に携わる研究者が横断的、かつ有機的に融合し、その研究リソースを共有することで効率的に研究成果を生み出し、生活習慣病対策への貢献を目指します。将来の健康長寿社会の実現に向けて、努力して参ります。



センター長
北村 忠弘

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
医学系研究科

名古屋大学
環境医学研究所

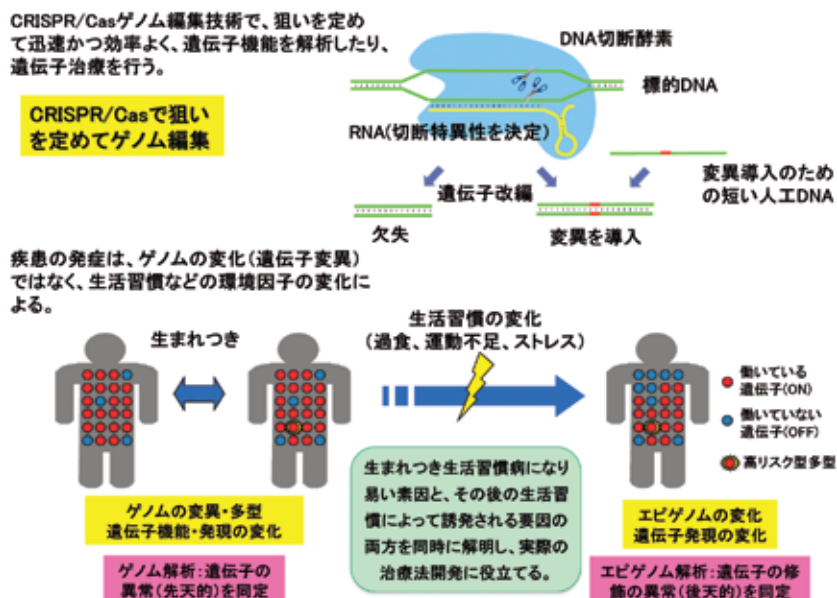
ゲノム・エピゲノム解析による生活習慣病の病態解明とその制御を目指した分子標的の探索研究プロジェクト

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年度から令和3年度

■ 平成25～令和3年度までの主な成果

総論文数：827編（インパクトファクター 10以上：52編、10～5：166編）、
特許成立・出願：8件、トランスレーショナル研究：38件、
イノベーション（大学発ベンチャー立ち上げ）：2件

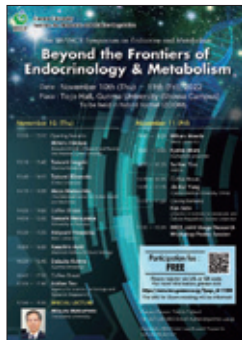
臨床に応用可能なトランスレーショナル研究の推進、新規研究リソース開発、知財獲得



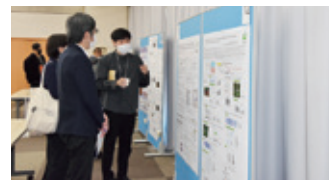
シンポジウム・セミナー

研究者コミュニティの結集、人的・研究交流の促進と研究技術の向上を図る

第8回内分泌代謝シンポジウム



国内外の研究者13名をお招きし、現地参加とオンラインとのハイブリッド形式で国際シンポジウムを開催しました。2日間で延べ226名が参加し、コロナ禍においても活発な人的及び研究交流を推進しました。



令和4年度 国立大学附置研究所・センター会議 第2部会シンポジウム



「新時代を切り拓く内分泌・代謝学研究 糖尿病・肥満研究最前線」と題し、研究の最先端を広く一般に紹介することを目的として、国立大学附置研究所・センター会議第2部会シンポジウムを開催しました。

第7回若手研究者育成プログラムセミナー



若手研究者主催で著名な研究者をお招きし若手研究者育成プログラムセミナーをハイブリッド形式で開催。75人が参加し、有意義な啓蒙の機会となりました。



社会・地域貢献

最先端医学研究の現状と研究の面白さを一般市民や高校生へ紹介

WEBツールを活用し、研究内容を動画配信中



出前授業と最先端生命科学セミナー



群馬県内外の高校へ出前授業を実施。また、高校生を招待し、施設見学や研究者キャリアパスを紹介し、生命医科学分野への進路選択が視野に入る企画を実施しています。



群馬ちびっこ大学



体験的学習を通じて、五感で学問の面白さ、奥深さを肌で実感してもらい、将来の日本、世界を担う人材の若い芽を育むことを目的としています。自宅でも体験学習ができる動画を配信中。



まちなかキャンパス

年10数回、各90分程度、一般市民を対象に「まちなかキャンパス」を実施。最先端の医学知見をわかりやすく提供しています。(令和4年度は新型コロナウイルス感染拡大の影響で開催を見送りました)

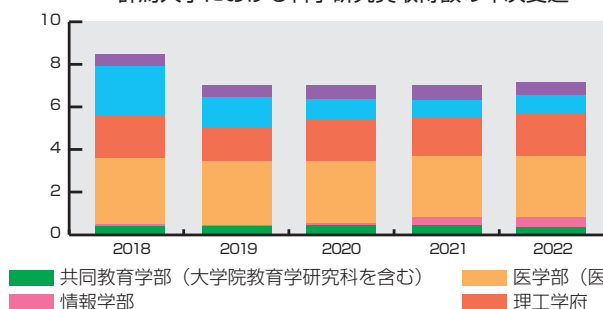
研究活動・受賞

研究活動

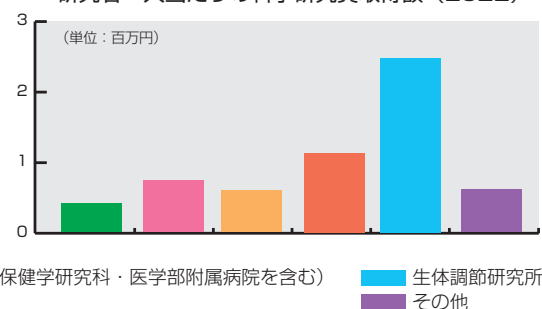
	研究内容	発表論文	主な関係者	所属
令和5年3月	SPring-8で糖尿病進行に伴う鉄・亜鉛の変動を解明	Sci Rep. 2023 Mar 15;13(1):3484. doi: 10.1038/s41598-023-30498-y.	福中 彩子 藤谷 与士夫	分子糖代謝制御分野
令和5年2月	多経路から成るインスリン分泌様式の全体像解明	eLife. 2023 Feb 21;12:e82821. doi: 10.7554/eLife.82821.	趙 崑 泉 哲郎	遺伝生化学分野
令和5年2月	肥満やそれに伴って起きる糖尿病に対する新奇治療法につながる知見	JCI Insight. 2023 Feb 22;8(4):e161229. doi: 10.1172/jci.insight.161229.	趙 敏 泉 哲郎	遺伝生化学分野
令和5年1月	老化細胞の発生に関わるタンパク質の同定に成功	Cell Prolif. 2023 Jan 15:e13398. doi: 10.1111/cpr.13398. Online ahead of print.	小田 司 佐々木 伸雄	粘膜工コシステム制御分野
令和4年11月	子宮内膜がんモデルマウス作製の迅速化に成功	Int J Cancer. 2023 Jun 1;152(11):2331-2337. doi: 10.1002/ijc.34342. Epub 2022 Nov 15.	畑田 出穂 小林 良祐	ゲノム科学リソース分野
令和4年10月	脂肪由来の物質がインスリンを体内でふやすことを発見	Cell Rep. 2022 Oct 4;41(11):111436. doi: 10.1016/j.celrep.2022.11143	白川 純	代謝疾患医科学分野
令和4年6月	糖尿病でインスリンが出にくくなる新たな原因を解明	iScience. 2022 Jun 14;25(7):104603. doi: 10.1016/j.isci.2022.104603.eCollection 2022 Jul 15	井上 亮太 白川 純	代謝疾患医科学分野
令和4年5月	インスリン分泌を促進する新たな因子の発	Commun Biol. 2022 May 13;5(1):458. doi: 10.1038/s42003-022-03417-6.	佐藤 健 三枝 慶子	細胞構造分野
令和3年10月	VATER症候群に類似する新規モデルマウスの作製に成功	Commun Biol. 2021 Oct 20;4(1):1204. doi: 10.1038/s42003-021-02734-6.	畑田 出穂	ゲノム科学リソース分野
令和3年9月	ヒトβ細胞の新たな保護メカニズムを解明	Diabetes. 2022 Mar 1;71(3):424-439. doi: 10.2337/db21-0123.	白川 純	代謝疾患医科学分野
令和3年9月	中国古来抗糖尿病薬のインスリン分泌促進作用とその分子機序の解明	Nat Commun. 2021 Sep 23;12(1):5616. doi: 10.1038/s41467-021-25952-2.	泉 哲郎 趙 苗妙	遺伝生化学分野
令和3年9月	糖尿病の悪化のカギを握る新たなタイプのβ細胞を発見	Diabetologia. 2021 Dec 6;64(12):2803-2816. doi: 10.1007/s00125-021-05560-x. Epub 2021 Sep 9.	深石 貴大 藤谷 与士夫	分子糖代謝制御分野
令和3年7月	受精卵表層の再構築システムの発見	Development. 2021 Jul 15;148(14):dev199461. doi: 10.1242/dev.199461. Epub 2021 Jul 16.	森田 晶裕 佐藤 公健	細胞構造分野
令和2年9月	インスリンの新たな分泌様式の機序解明	Diabetes. 2020 Dec 6;69(12):2655-2666. doi: 10.2337/db20-0069. Epub 2020 Sep 29.	王 昊 奥西 勝秀 泉 哲郎	遺伝生化学分野
令和2年6月	細胞のpHが胚発生を駆動するメカニズムを発見	Nature. 2020 Aug 5;584(7819):98-101. doi: 10.1038/s41586-020-2428-0. Epub 2020 Jun 24.	荻沼 政之 石谷 太	個体統御システム分野
令和2年4月	エキソフィリン5が喘息の重症化を防ぐ	J Clin Invest. 2020 Jul 1;130(7):3919-3935. doi: 10.1172/JCI127839.	奥西 勝秀 泉 哲郎	遺伝生化学分野
令和2年4月	特定の遺伝子のスイッチを操作して疾患モデル動物を作製	Genome Biol. 2020 Apr 1;21(1):77. doi: 10.1186/s13059-020-01991-8.	堀居 拓郎 畑田 出穂	ゲノム科学リソース分野

研究費

群馬大学における科学研究費取得額の年次変遷



研究者一人当たりの科学研究費取得額（2022）



競争的資金等受入状況

(単位：千円)

受入区分	年度	2018	2019	2020	2021	2022
科学研究費助成事業		303,740	178,820	125,430	111,910	118,424
AMED事業		23,779	56,236	55,530	143,014	170,564
奨学寄付金		49,930	38,200	59,700	59,200	73,549
受託研究		111,749	31,250	11,000	12,350	26,130
上記の受託研究のうちJST創発的研究支援事業（内数）		0	0	0	0	8,450
民間等との共同研究		5,867	11,368	8,060	8,290	9,402

Hot Topics

粘膜エコシステム制御分野 **佐々木 伸雄 教授**



「G7群馬高崎デジタル・技術大臣会合」の展示会「デジタル技術展」に出展しました。また、Clarivate・Analytics（旧：トムソン・ロイター）社の分子生物学・遺伝学分野における“高被引用論文著者（Highly Cited Researchers）”として選出されました。

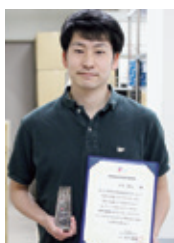
代謝疾患医科学分野 **白川 純 教授**



アジア糖尿病学会（AASD）The Masato Kasuga Award for Outstanding Scientific Achievementを受賞しました。また、特に顕著な研究業績があったと認められ「生体調節研究所表彰」を受けました。

受賞

	研究内容	受賞内容	主な関係者	所属
令和5年5月	In vivoゲノム編集による子宮内膜がんモデルマウスの迅速作製	第70回日本実験動物学会総会 優秀発表賞	小林 良祐	ゲノム科学リソース分野
令和5年4月	糖毒性下におけるUCP2およびアルドラーゼBを介した膵β細胞障害機構の解明	第58回日本臨床分子医学会学術集会 学術奨励賞	井上 亮太	代謝疾患医科学分野
令和5年2月	からだのに残された膵β細胞を再び増やす研究	認定NPO法人日本IDDMネットワークの助成金に採択	白川 純	代謝疾患医科学分野
令和4年12月	神経伝達物質および消化管ホルモンによる生殖とエネルギー代謝の制御に関する研究	第39回井上研究奨励賞	吉成 祐人	個体代謝生理学分野
令和4年12月	視床下部室傍核ドーパミンニューロンの摂食行動における役割	JASSO/JSTO in OKINAWA 会長表彰	河野 大輔	代謝シグナル解析分野
令和4年12月	A gut-derived hormone regulates high protein-diet dependent behavior and metabolic responses in <i>Drosophila melanogaster</i>	第45回日本分子生物学会年会 Science Pitch Award	吉成 祐人	個体代謝生理学分野
令和4年5月	膵β細胞におけるUCP2およびアルドラーゼBを介したインスリン分泌障害機構の解明	日本糖尿病・肥満動物学会 若手研究奨励賞	井上 亮太	代謝疾患医科学分野
令和4年3月	Exophilin-5 regulates allergic airway inflammation by controlling IL-33-mediated Th2 responses. The Journal of Clinical Investigation 2020;130:3919-3935.	日本アレルギー学会 サノフィ優秀論文賞	奥西 勝秀	遺伝生化学分野
令和4年3月	クロマチンアクセシビリティを指標とした網羅的スクリーニングによる脂肪細胞分化制御因子探索	群馬大学大学院医学系研究科 第11回大学院生によるワークショップ優秀賞	増田 真之佑	代謝エビデンス分野
令和3年5月	膵α細胞における分岐鎖アミノ酸代謝異常は糖尿病のグルカゴン過剰分泌に関与する	第11回 日本糖尿病学会若手研究奨励賞を受賞	和田 恵梨	代謝シグナル解析分野
令和3年5月	ヒトの膵β細胞量増大による糖尿病治療を目指した基礎的研究	日本糖尿病学会 学会賞 リリー賞を受賞	白川 純	代謝疾患医科学分野
令和3年4月	膵β細胞でのUCP2を介したアルドラーゼB発現上昇が2型糖尿病におけるインスリン分泌障害を惹起する	第22回日本内分泌学会若手研究奨励賞を受賞	井上 亮太	代謝疾患医科学分野
令和3年4月	ヒト膵島を用いた膵β細胞量増大の実現に向けた研究	認定NPO法人日本IDDMネットワークの助成金に採択	白川 純	代謝疾患医科学分野



第45回 日本分子生物学会年会 Science Pitch Awardを受賞

個体代謝生理学分野
吉成 祐人 助教



第58回日本臨床分子医学会学術集会 学術奨励賞を受賞

代謝疾患医科学分野
井上 亮太 助教



第70回日本実験動物学会総会 優秀発表賞を受賞

ゲノム科学リソース分野
小林 良祐 研究員

令和4年度研究所内表彰

年度	受賞内容	研究内容	受賞内容	受賞者	所属
令和4年度	若手優秀賞	生体内ゲノム編集による子宮内膜がん治療的の高速スクリーニング	Int J Cancer. 2022 Nov;152(11):2331-2337.	小林 良祐	ゲノム科学リソース分野
令和4年度	若手優秀賞	GDF3産生肥満促進性マクロファージの分化誘導機構の解明	JCI Insight. 2023 Feb; 8(4):e161229. 研究活動活性化プログラムに採択（学内）	趙 敏	遺伝生化学分野
令和4年度	ホープ賞	線虫卵の受精ゾーン形成メカニズムと卵-精子融合機構の解明	日本学術振興会 特別研究員（PD）採用 日本分子生物学会にて発表	杉浦 健太	細胞構造分野

細胞構造分野

Laboratory of Molecular Traffic



キーワード Keywords

メンブレントラフィック、オルガネラ、受精、発生、オートファジー
Membrane traffic, Organelle biology, Fertilization, Development, Autophagy



教授 Professor

佐藤 健

SATO Ken

研究スタッフ

教授 佐藤 健

准教授 佐藤 裕公

助教 前島 郁子

博士研究員 川崎 一郎

博士研究員 平井 里香

学振特別研究員(PD) 杉浦 健太

研究支援者 阿久澤 共子

研究支援者 角田 裕子

研究支援者 瀬戸 真由美

大学院生(博士課程) 小神野 翔平

大学院生(博士課程) 須藤 俊一

大学院生(博士課程) 道崎 護

Staff

Professor SATO Ken

Associate Professor SATOUH Yuhkoh

Assistant Professor MAEJIMA Ikuko

Postdoctoral Fellow KAWASAKI Ichiro

Postdoctoral Fellow HIRAI Rika

JSPS Research Fellow SUGIURA Kenta

Technical Assistant AKUZAWA Tomoko

Technical Assistant TSUNODA Yuko

Technical Assistant SETO Mayumi

Graduate Student OGAMINO Shohei

Graduate Student SUTO Shunichi

Graduate Student MICHIZAKI Mamoru

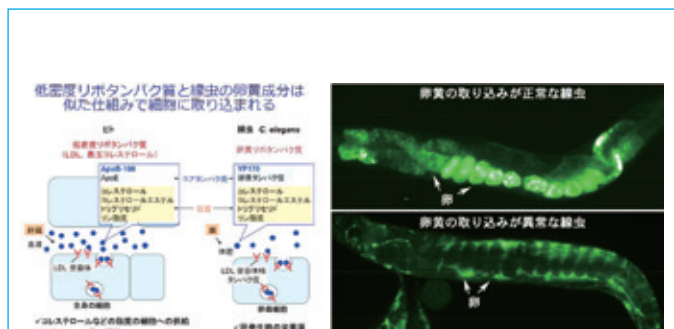


図1. 卵母細胞によるエンドサイトーシスに異常を示す rme 変異株
(左) LDLによく似た卵黄タンパク質YP170は腸から体腔に分泌され、その後、卵母細胞によって取り込まれる。(右) 野生株ではYP170-GFPが卵細胞によってエンドサイトーシスされ、卵細胞内に蓄積されるが(上)、 rme 変異株では卵細胞には取り込まれず、偽体腔に蓄積する(下)。

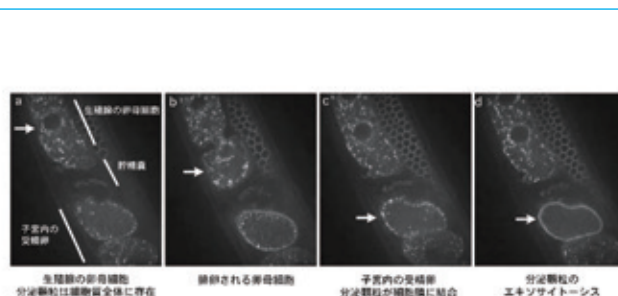


図2. 受精後に同調的に起こる表層顆粒のエキソサイトーシス
卵母細胞において形成された分泌顆粒は受精後に同調的に分泌される。

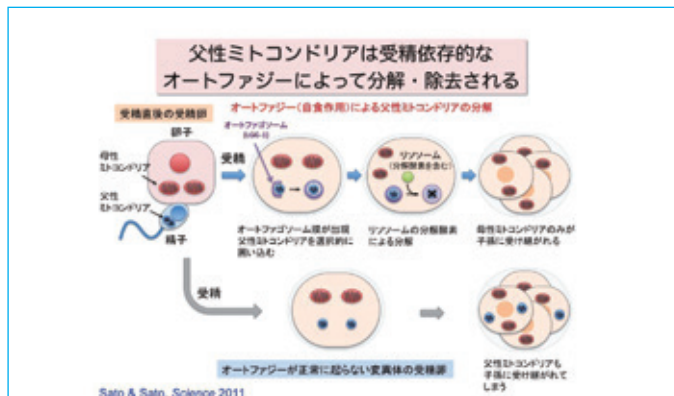


図3. 父性ミトコンドリアのオートファジーによる分解と母性遺伝
精子由来のミトコンドリアは受精後にオートファジーによって分解され、母親由来のミトコンドリアゲノムのみ遺伝する。

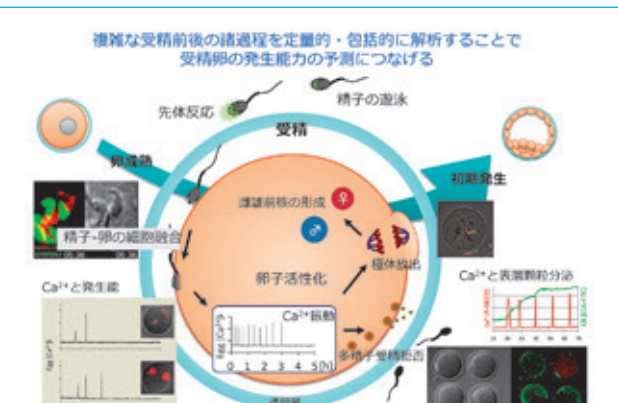


図4. 哺乳類の受精過程と定量イメージング
ライブイメージングやタンパク質の立体構造解析などによって受精の定量的な理解を進めることで、複雑な諸過程の関係や重要性が見えつつある。

《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。

▶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、LDL分泌量の増加等により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、これらの仕組みについては不明な点が多く残されています。線虫 *C. elegans* の卵に多く含まれる卵黄成分はこのLDLと非常によく似た性質をしており、腸の細胞から分泌された後、卵母細胞によって取り込まれ、発生の際の栄養素として蓄えられます。私たちは、この卵黄成分の分泌と取り込みの過程に注目し、*C. elegans* を用いてこれらの過程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。このようにして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生理機能の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. インスリン前駆体の細胞内輸送の分子メカニズム

インスリンは血糖値の上昇に伴い膵臓β細胞から分泌され、血糖調節に働く内分泌ホルモンであり、その分泌機構は古くから研究されています。しかしながら、小胞体内で新規合成された大量のインスリン前駆体を効率的にゴルジ体へと輸出する機構についてはいまだ多く謎が残されています。私達はこのインスリン前駆体等の小胞体輸送機構についても解析を行っています。

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.

▶On-going projects

1. Analysis of molecular mechanisms underlying low-density lipoprotein trafficking

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.

2. Analysis 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.

3. Analysis of molecular mechanisms underlying intracellular trafficking of insulin precursor

Insulin is a pivotal endocrine hormone that is secreted from pancreatic β cells as the blood glucose level rises and acts to regulate blood glucose. However, it is still largely unknown about the mechanism by which a large amount of newly synthesized insulin precursors in the endoplasmic reticulum (ER) are efficiently exported to the Golgi apparatus. We are studying the molecular mechanisms underlying the ER export mechanism of the insulin precursor.

最近の研究成果

Maejima I, Hara T, Tsukamoto S, Koizumi H, Kawauchi T, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Isobe I, Emoto K, Kosako H, Sato K*. RAB35 is required for murine hippocampal development and functions by regulating neuronal cell distribution. **Commun Biol.** 2023 Apr 21; 6(1):440.

Saegusa K, Matsunaga K, Maeda M, Saito K, Izumi T, and Sato K*. Cargo receptor Surf4 regulates endoplasmic reticulum export of proinsulin in pancreatic β-cells. **Commun Biol.** 2022 May 13; 5(1):458.

Morita A, Satouh Y, Kosako H, Kobayashi H, Iwase A, and Sato K*. Clathrin-mediated endocytosis is essential for the selective degradation of maternal membrane proteins and preimplantation development. **Development** 2021 July 15; 148 (14):dev199461.

Kunii M, Noguchi Y, Yoshimura SI, Kanda S, Iwano T, Avriyanti E, Atik N, Sato T, Sato K, Ogawa M, Harada A*. SNAP23 deficiency causes severe brain dysplasia through the loss of radial glial cell polarity. **J Cell Biol.** 2021 Jan 4; 220(1):e201910080.

Umeda R, Satouh Y, Takemoto M, Nakada-Nakura Y, Liu K, Yokoyama T, Shirouzu M, Iwata S, Nomura N, Sato K, Ikawa M, Nishizawa T*, Nureki O*. Structural insights into tetraspanin CD9 function. **Nat Commun.** 2020 Mar 30; 11(1):1606.

Hara T, Maejima I, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Tsukamoto S, Tsunoda M, Ono A, Yamakoshi S, Oikawa S, Sato K*. Rer1-mediated quality control system is required for neural stem cell maintenance during cerebral cortex development. **PLoS Genet.** 2018 Sep 27; 14(9):e1007647.

Saegusa K, Sato M, Morooka N, Hara T, Sato K*. SFT-4/Surf4 control ER export of soluble cargo proteins and participate in ER exit site organization. **J Cell Biol.** 2018 Jun 4; 217(6):2073-2085.

Sato M, Sato K, Tomura K, Kosako H, Sato K*. The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. **Nat Cell Biol.** 2018 Jan; 20(1):81-91.

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** 2015 Oct 26; 35(2):211-21.

Sato M, Sato K*. Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. **Science** 2011 Nov 11; 334:1141-1144.

代謝エピジェネティクス分野

Laboratory of Epigenetics and Metabolism



教授 Professor

稲垣 毅

INAGAKI Takeshi



キーワード Keywords

エピゲノム、生活習慣病、エネルギー代謝、転写、クロマチン構造

Epigenome, Metabolic diseases, Energy metabolism, Transcription, Chromatin structure

研究スタッフ

Staff

教授	稲垣 毅	Professor	INAGAKI Takeshi
講師	小松 哲郎	Associate Professor	KOMATSU Tetsuro
助教	鈴木 智大	Assistant Professor	SUZUKI Tomohiro
研究支援者	林 真友子	Technical Assistant	HAYASHI Mayuko
研究支援者	谷岡 安紀子	Technical Assistant	TANIOKA Akiko
研究支援者	櫻井 浩美	Technical Assistant	SAKURAI Hiromi
研究支援者	小田切 真由美	Technical Assistant	ODAGIRI Mayumi
大学院生(博士課程)	増田 真之佑	Graduate Student	MASUDA Sinnosuke
大学院生(博士課程)	アハメド モハンマド セリム	Graduate Student	AHAMED Mohammad Selim

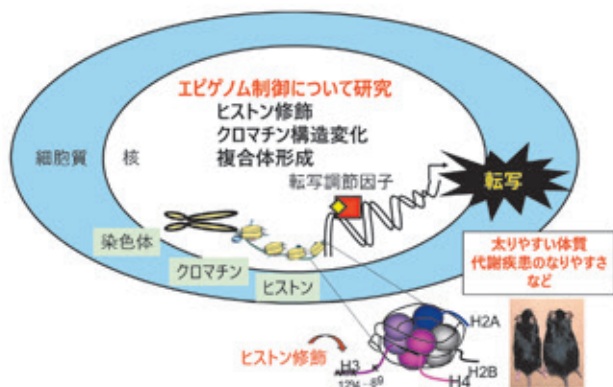


図1.

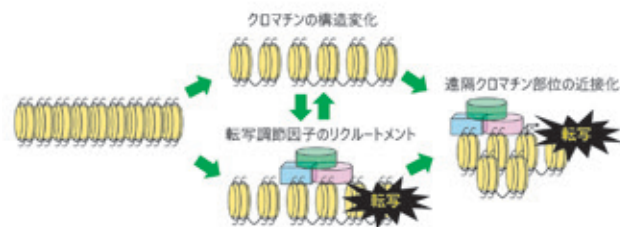


図2.

エピゲノム酵素の基質や補酵素として代謝物が必要



環境が代謝物を介して記憶される可能性を検討

図3.

エピゲノムを介した外部環境記憶の機構解明と人工的なエピゲノム書き換えによる体質制御への挑戦



図4.

《目 標》

私たちの研究室は「環境」がどのように細胞の中に記憶され、「太りやすい」とか「病気になりやすい」といった「体質」を決めているのかについて、その分子構造をエピゲノムに注目して研究しています。個体の細胞内で起こる「ゲノムの転写を制御するエピゲノム機構」を、手に取るように解明することを目指しています(図1、図2)。

▶現在進行中のプロジェクト

1. 脂肪細胞分化、形質転換や外部環境刺激にともなうて変化するエピゲノム暗号文章の解読。
2. 細胞内の解糖系や脂肪酸 β 酸化などで生じる代謝産物を介して、栄養状態がエピゲノムとして記憶される機構の解明(図3)。
3. エピゲノム(ヒストン修飾)を人工的に書き換え、細胞の性質を変化させる技術の確立(図4)。

Specific aims

We seek to understand the molecular mechanisms which will provide novel approaches for the treatment of lifestyle-related diseases such as obesity and diabetes mellitus. Transcription factors and epigenetic factors are the two main focuses of our study. These factors regulate gene expression in response to chronic changes of environmental conditions as well as acute stimuli from outside of the body. We try to elucidate how lifestyle affects future development of metabolic diseases through epigenetic memory of environmental changes.

▶On-going projects

One of our on-going projects is translating multivalent histone codes written in adipocytes in response to extracellular stimuli or differentiation. We speculate that some of extracellular stimuli result in the changes of concentration of intra-cellular metabolites, which affect the enzyme activity of histone modifiers. Thus, the certain metabolic state is memorized as physical constitution through modulating histone marks. We seek to establish a new technique to re-write epigenetic memory and reduce the risk of future development of metabolic diseases.

最近の研究成果

Suzuki T[†], Komatsu T[†], Shibata H[†], Tanioka A, Vargas D, Kawabata-Iwakawa R, Miura F, Masuda S, Hayashi M, Tanimura-Inagaki K, Morita S, Kohmaru J, Adachi K, Tobo M, Obinata H, Hirayama T, Kimura H, Sakai J, Nagasawa H, Itabashi H, Hatada I, Ito T, and Inagaki T*. Crucial role of iron in epigenetic rewriting during adipocyte differentiation mediated by JMJD1A and TET2 activity. **Nucleic Acids Res.** 2023 May 9;gkad342.

Suzuki T[†], Hayashi M[†], Komatsu T, Tanioka A, Nagasawa M, Tanimura-Inagaki K, Rahman MS, Masuda S, Yusa K, Sakai J, Shibata H and Inagaki T*. Measurement of the nuclear

concentration of α -ketoglutarate during adipocyte differentiation by using a fluorescence resonance energy transfer-based biosensor with nuclear localization signals. **Endocr J** 68(12):1429-1438 (2021).

Tanimura K, Suzuki T, Vargas D, Shibata H, Inagaki T*. Epigenetic regulation of beige adipocyte fate by histone methylation. **Endocr J** 66(2); 115-125 (2019).

Inagaki T*. Histone demethylases regulate adipocyte thermogenesis. **Diabetol Int** 9(4); 215-223 (2018).

Abe Y[†], Fujiwara Y[†], Takahashi H, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, Nakaki S, Uchida A, Nagao N, Naito M, Kajimura S, Kimura H, Osborne TF, Aburatani H, Kodama T, Inagaki T*, Sakai J*. Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. **Nat Commun** 19;9(1);1566 (2018).

Inagaki T*. Regulations of Adipocyte Phenotype and Obesity by IRX3. Positive or Negative? **eBioMedicine** 24;7-8 (2017).

Inagaki T, Sakai J, Kajimura S*. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipocyte cell fate and function. **Nat Rev Mol Cell Biol** 17(8);480-95 (2016).

Matsumura Y*, Nakaki R, Inagaki T, Yoshida A, Kano Y, Kimura H, Tanaka T, Tsutsumi S, Nakao M, Doi T, Fukami K, Osborne TF, Kodama T, Aburatani H, Sakai J*. H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage-specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation. **Mol Cell** 60;584-596 (2015).

Abe Y[†], Rozqie R[†], Matsumura Y, Kawamura T, Nakaki R, Tsurutani Y, Tanimura-Inagaki K, Shiono A, Magoori K, Nakamura K, Ogi S, Kajimura S, Kimura H, Tanaka T, Fukami K, Osborne TF, Kodama T, Aburatani H, Inagaki T*, Sakai J*. JMJD1A is a signal-sensing scaffold that regulates acute chromatin dynamics via SWI/SNF association for thermogenesis. **Nat Commun** 6;7052 (2015).

Inagaki T[†],*, Iwasaki S[†], Matsumura Y, Kawamura T, Tanaka T, Abe Y., Yamasaki A, Tsurutani Y, Yoshida A, Chikaoka Y, Nakamura K, Magoori K, Nakaki R, Osborne TF, Fukami K, Aburatani H, Kodama T, Sakai J*. The FBXL10/KDM2B scaffolding protein associates with novel polycomb repressive complex-1 to regulate adipogenesis. **J Biol Chem** 290(7);4163-77 (2015).

生体膜機能分野

Laboratory of Molecular Membrane Biology



教授 Professor

佐藤 美由紀

SATO Miyuki



研究スタッフ

Staff

教授

佐藤 美由紀

Professor

SATO Miyuki

助教

関本 隆志

Assistant Professor

SEKIMOTO Takayuki

助教

佐々木 妙子

Assistant Professor

SASAKI Taeko

技術専門職員

牛込 剛史

Technical Officer

USHIGOME Takeshi

学振特別研究員(PD)

法月 拓也

JSPS Research Fellow

NORIZUKI Takuya

研究支援者

小池 統子

Technical Assistant

KOIKE Noriko

大学院生(博士課程)

上杉 里瑛

Graduate Student

UESUGI Rie

教育研究等補助者(学部生)

中澤 沙綾

Technical Assistant

NAKAZAWA Saya

教育研究等補助者(学部生)

増田 音々

Technical Assistant

MASUDA Nene

キーワード Keywords

オートファジー、ミトコンドリア、細胞内分解系、初期発生、線虫 *C. elegans*
Autophagy, Mitochondria, Degradation systems, Development, *C. elegans*

C. elegans の生殖腺を用いた初期発生の *in vivo* 解析

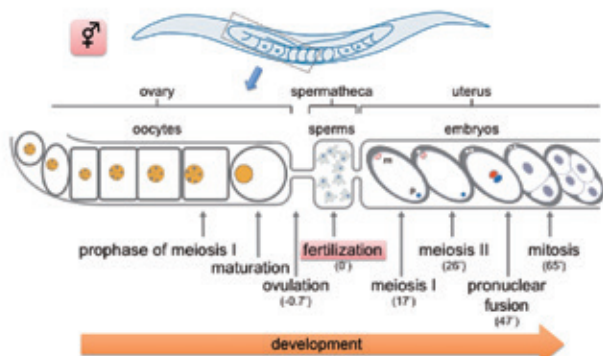


図1 *C. elegans* の生殖腺の構造。雌雄同体で自家受精するため、受精前後や初期胚発生の様子を生きた個体内で容易に観察することができる。

リソソーム分解系の活性化による母性・父性由来成分の分解

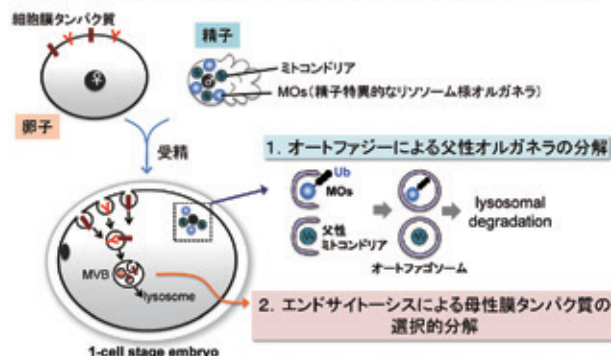


図2 受精後に活性化されるリソソーム分解系。受精直後にはオートファジーとエンドサイトーシスが一般的に活性化され、それぞれ特異的な膜成分の分解を行っている。

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

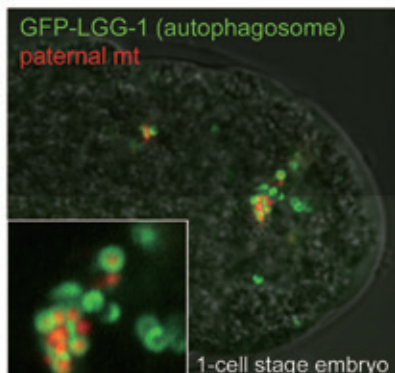


図3 オートファジーによる精子由来ミトコンドリアの選択的分解。侵入した精子ミトコンドリア周囲にオートファゴソーム膜が形成される様子を生きた受精卵で観察した。

K63 結合ユビキチン化を介したエンドサイトーシスの制御

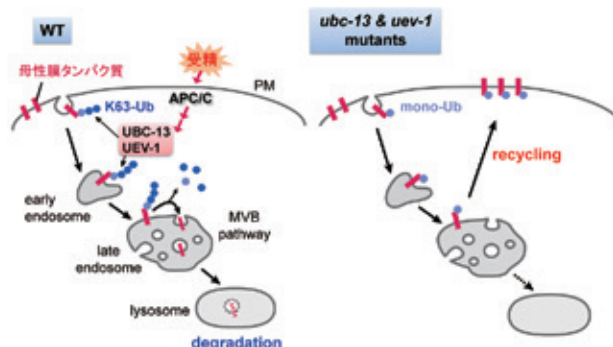


図4 エンドサイトーシスにおけるユビキチン化の関与。受精後には K63 結合ユビキチン化が誘導され、卵子由来の母性膜タンパク質の分解を制御している。

《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やオートファジー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。現在は父性ミトコンドリアを特異的に認識する分子メカニズムや父性ミトコンドリア分解の生理的・進化的意義の解明を目指している。

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を制御している。我々は線虫受精卵で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、受精がエンドサイトーシスを活性化するシグナル経路にも注目している。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

Using *C. elegans* as a model system, we are interested in the regulation of organelle dynamics during animal development. In particular, we explore the mechanisms and physiological roles of autophagy and endocytosis in fertilized eggs by using genetic and cell biological approaches.

▶On-going projects

1. Autophagy 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 triggers dramatic cellular remodeling, called the “oocyte-to-zygote (embryo) transition”. 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 (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 evolutionary significance of this autophagic degradation of paternal organelles.

2. Endocytic 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

Norizuki T, Minamino N, Sato M, Tsukaya H, Ueda T*. Dynamic rearrangement and autophagic degradation of mitochondria during spermiogenesis in the liverwort *Marchantia polymorpha*. **Cell Rep**. 39:110975 (2022).

Sasaki T, Sato M*. Degradation of paternal mitochondria via mitophagy. **Biochim Biophys Acta Gen Subj** 1865: 129886 (2021).

Onishi M, Yamano K, Sato M*, Matsuda N*, Okamoto K*. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. **EMBO J** 40: e104705 (2021).

Saegusa K, Sato M, Morooka N, Hara T, Sato K*. SFT-4/Surf4 control ER export of soluble cargo proteins and participate in ER exit site organization. **J Cell Biol** 217: 2073-2085 (2018).

Sato M*, Sato K, Tomura K, Kosako H, Sato K*. The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. **Nat Cell Biol** 20: 81-91 (2018).

Kurashima K, Sekimoto T, Oda T, Kawabata T, Hanaoka F, Yamashita T*. Pol η, a Y-family translesion synthesis polymerase, promotes cellular tolerance of Myc-induced replication stress. **J Cell Sci** 131:jcs212183 (2018).

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: 211-221 (2015).

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

個体代謝生理学分野

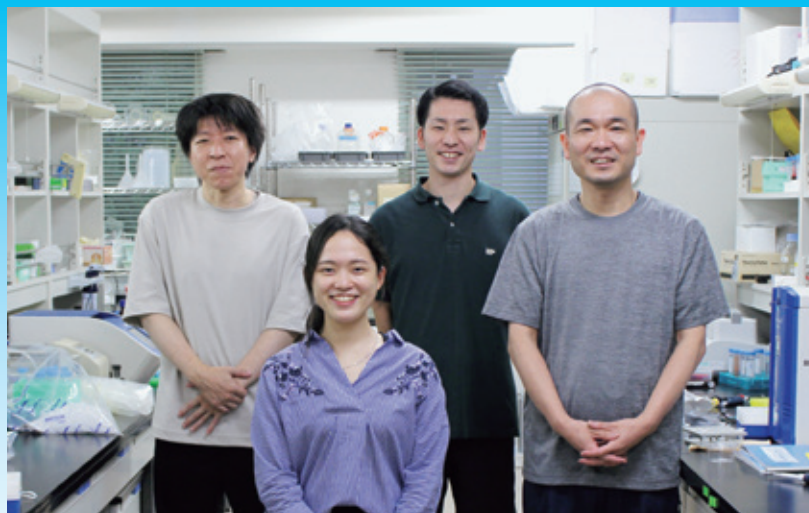
Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics



教授 Professor

西村 隆史

NISHIMURA Takashi



研究スタッフ

Staff

教授

西村 隆史

Professor

NISHIMURA Takashi

助教

吉成 祐人

Assistant Professor:

YOSHINARI Yuto

技術専門職員

当房 雅之

Technical Officer

TOBO Masayuki

学部生(MD-PhDコース)

荒川 智成

Undergraduate Student

ARAKAWA Chisei

キーワード Keywords

ショウジョウバエ、代謝恒常性、栄養応答、インスリン、内分泌ホルモン

Drosophila, Metabolic homeostasis, Nutritional response, Insulin, Endocrine hormone

図1. モデル生物、キロショウジョウバエの生活史

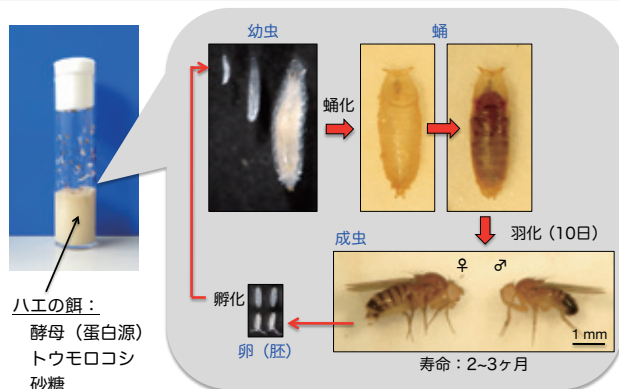


図2. 栄養源に反応したインスリンの発現調節と機能調節

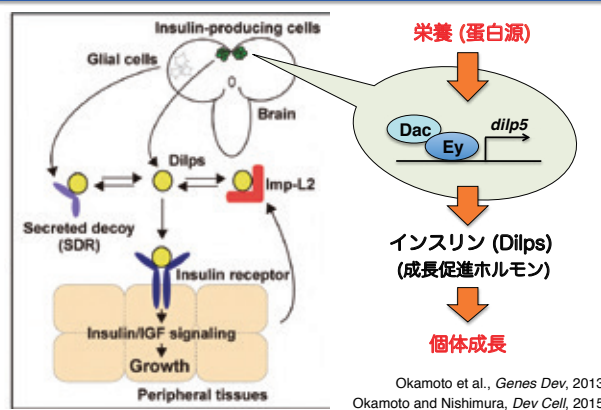


図3. 発達進行を誘導するステロイドホルモンの変動と生活史戦略としてのエネルギー代謝調節

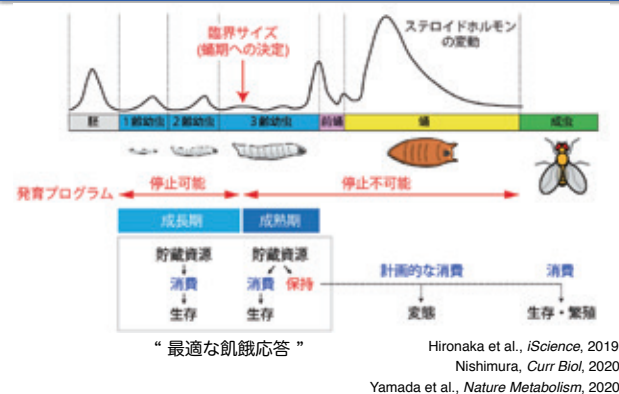
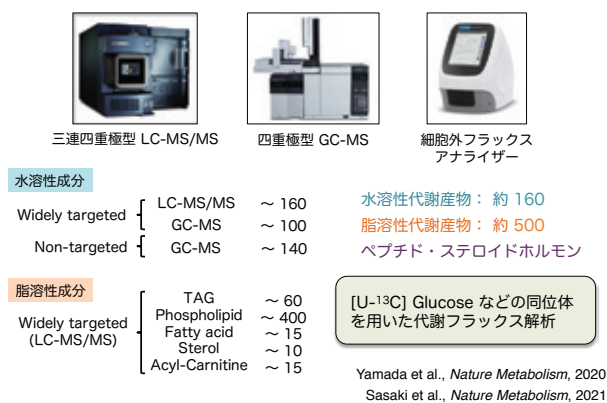


図4. メタボロミクスと細胞代謝測定による代謝生理の理解



《目 標》

適切な食事栄養バランスと代謝調節機構は、生まれてから老化に至る各ライフステージによって異なると考えられます。私たちの研究室では、個体モデル生物としてキショウジョウバエを用いて、生活史を通して代謝恒常性の基本原理の理解を目指しています。特に、生後直後の栄養応答、成長期から性成熟期への移行期に特有の代謝恒常性の変化、さらに老化に伴う生理機能の変遷に着目しています。これらの基礎医学研究を基盤として、内分泌ホルモンや代謝恒常性の機能破綻による疾患の発症メカニズムや病態の理解へ貢献します。

▶現在進行中のプロジェクト

1. インスリン結合タンパク質による局所的なインスリン機能調節の仕組み

キショウジョウバエは、飼育が簡便で遺伝学的解析に優れたモデル生物であると同時に、哺乳類と同様の器官系と代謝内分泌システムを有しています(図1)。以前私たちは、タンパク源に応答してインスリンを発現誘導する仕組みを明らかにしました (Okamoto and Nishimura, *Dev Cell*, 2015)。また、インスリンシグナルを制御する分泌性インスリン結合タンパク質を同定しました (Okamoto et al., *Genes Dev*, 2013)。新規に同定したインスリン受容体の温度感受性変異体 (Banzai et al., *Development*, 2023) などを用いて、栄養源の変化に応じた全身性および局所的なインスリン機能調節の仕組みと生理的意義を解明します (図2)。

2. 性成熟期に特有なグリコーゲン代謝と脂質代謝の制御機構の解明

ショウジョウバエの幼虫は、ある一定の体サイズになるとステロイドホルモンの生合成が増加し、成熟期に入ります(図3)。私たちは以前の研究で、ステロイドホルモンが血糖代謝を調節して、栄養環境の変化に対する代謝応答や計画的なエネルギー産生に関わることを報告しました (Hironaka et al., *iScience*, 2019; Nishimura, *Curr Biol*, 2020; Yamada et al., *Nat Metab*, 2020)。哺乳類の肝臓に相当する脂肪組織に貯蔵された多糖グリコーゲンや中枢脳に存在する中性脂肪もまた、成長期と成熟期で異なる代謝制御機構を有していることが明らかになりました。同様に、栄養応答の変遷や代謝調節機能の低下は、老化によっても生じると考えられます。各ライフステージに特有の代謝システムと分子機構の理解を目指しています。

3. 代謝や行動を制御する臓器連環機構の解明

生物の代謝や行動は、体内の各臓器が綿密にやり取りをすることにより制御されています。ショウジョウバエはこういった臓器間のコミュニケーション(臓器連環)を調べる上で非常に有用なモデル生物です。私たちは、特に神経系や腸、脂肪組織、さらには生殖器官といった臓器に着目しています。これらの臓器がどのようにして他の臓器とコミュニケーションを取りながら、摂取した栄養に合わせた代謝や摂食行動を調節しているのか、私たちはその意義を明らかにしようとしています。

4. メタボローム解析とホルモン解析のための基盤技術の開発

細胞、組織、個体の生理状態を把握するには、代謝物の変動とホルモン動態の理解が重要になります。私たちは、液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS/MS)とガスクロマトグラフ質量分析計(GC-MS)を用いて、網羅的なメタボローム解析を実施しています(図4)。これまで、自身の研究に加えて (Yamada et al., *Development* 2019; Nishimura, *Curr Biol*, 2020; Yamada et al., *Nat Metab*, 2020)、様々な生物種とサンプルを用いた共同研究を実施してきました (Imura et al., *Curr Biol*, 2020; Sasaki et al., *Nat Metab*, 2021; Hoshino et al., *Sci Adv*, 2023)。今後も共同利用・共同研究拠点の活動として、さらなる基盤技術の開発を行います。また、ペプチド・ステロイドホルモンの解析と同位体ラベル代謝物を用いた代謝フラックス解析の拡充に取り組みます。

Specific aims

Appropriate dietary balance and metabolic regulations vary with each life stage from birth to aging. Using the fruit fly, *Drosophila melanogaster*, as a model organism, our laboratory aims to understand the basic principles of metabolic homeostasis throughout life history. In particular, we are focusing on the nutritional response immediately after birth, metabolic homeostasis specific to the transition from growth to sexual maturity, and changes in physiological functions associated with aging. Based on these fundamental researches, we will

contribute to understanding the pathogenesis and pathophysiology of diseases caused by the breakdown of endocrine hormones and metabolic homeostasis.

▶On-going projects

1. Local regulation of insulin function by insulin-binding proteins.
2. Regulatory mechanisms of glycogen and lipid metabolism specific to maturation
3. Investigation of interorgan communication regulating behavior and metabolism
4. Technology development for metabolome and hormone analysis using mass spectrometry

最近の研究成果

Hoshino R, Sano H, Yoshinari Y, Nishimura T, Niwa R*. Circulating fructose regulates a germline stem cell increase via gustatory receptor-mediated gut hormone secretion in mated *Drosophila*. *Sci Adv* 9: eadd5551 (2023).

Banzai K, Nishimura T*. Isolation of a novel missense mutation in insulin receptor as a spontaneous revertant of ImpL2 mutants in *Drosophila*. *Development* 150: dev201248 (2023).

Sasaki A, Nishimura T, Takano T, Naito S, Yoo SK*. white regulates proliferative homeostasis of intestinal stem cells during ageing in *Drosophila*. *Nat Metab* 3: 546-557 (2021).

Yamada T, Hironaka KI, Habara O, Morishita Y, Nishimura T*. A developmental checkpoint directs metabolic remodelling as a strategy against starvation in *Drosophila*. *Nat Metab* 2: 1096-1112 (2020).

Nishimura T*. Feedforward regulation of glucose metabolism by steroid hormones drives a developmental transition in *Drosophila*. *Curr Biol* 30: 3624-3632 (2020).

Matsushita R, Nishimura T*. Trehalose metabolism confers developmental robustness and stability in *Drosophila* by regulating glucose homeostasis. *Commun Biol* 3: 170 (2020).

Hironaka KI*, Fujimoto K, Nishimura T*. Optimal scaling of critical size for metamorphosis in the genus *Drosophila*. *iScience* 20: 348-358 (2019).

Yamada T, Habara O, Kubo H, Nishimura T*. Fat body glycogen serves as a metabolic safeguard for the maintenance of sugar levels in *Drosophila*. *Development* 145: dev158865 (2018).

Okamoto N, Nishimura T*. Signaling from glia and cholinergic neurons controls nutrient-dependent production of an insulin-like peptide for *Drosophila* body growth. *Dev Cell* 35: 295-310 (2015).

Okamoto N, Nakamori R, Murai T, Yamauchi Y, Masuda A, Nishimura T*. A secreted decoy of InR antagonizes insulin/IGF signaling to restrict body growth in *Drosophila*. *Genes Dev* 27: 87-97 (2013).

分子糖代謝制御分野

Laboratory of Developmental Biology and Metabolism



キーワード Keywords

代謝、糖尿病、 β 細胞、 γ 細胞、亜鉛、亜鉛トランスポーター
Metabolism, Diabetes, β cell, γ cell, Zinc, Zinc transporter



教授 Professor

藤谷 与士夫

FUJITANI Yoshio

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

助教
中川 祐子

研究支援者
須田 明日香

研究支援者
田村 康子

研究支援者
水谷 和香奈

研究支援者
宮崎 友紀子

大学院生 (博士課程)

ピーリアイ ブレッシング オフェジロー

大学院生 (博士課程)

島田 正晴

学部生 (MD-PhDコース)

北村 裕也

学部生 (MD-PhDコース)

小川 万裕

Staff

Professor
FUJITANI Yoshio

Associate Professor
SATO Takashi

Assistant Professor
FUKUNAKA Ayako

Assistant Professor
NAKAGAWA Yuko

Technical Assistant
SUDA Asuka

Technical Assistant
TAMURA Yasuko

Assistant Technician
MIZUTANI Wakana

Technical Assistant
MIYAZAKI Yukiko

Graduate Student

PEREYE Blessing Ofejiro

Graduate Student

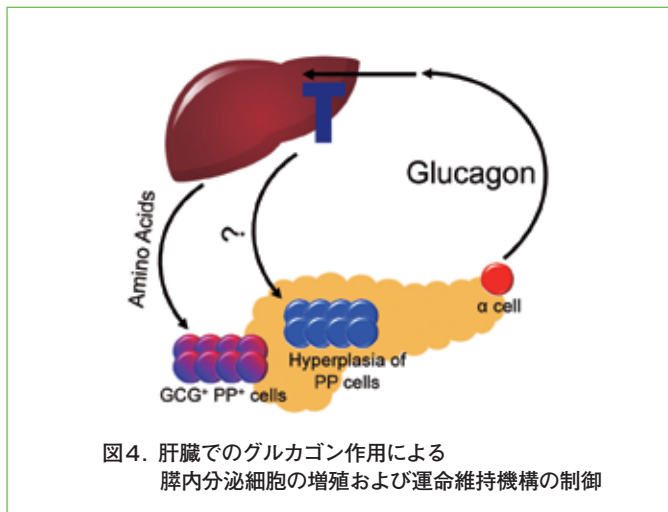
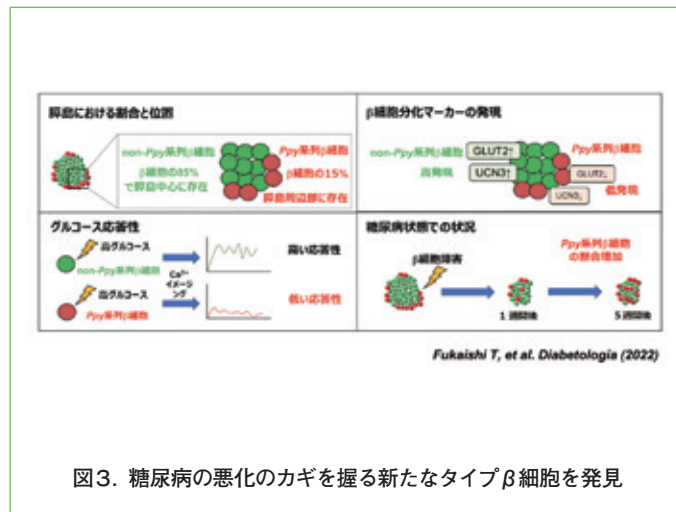
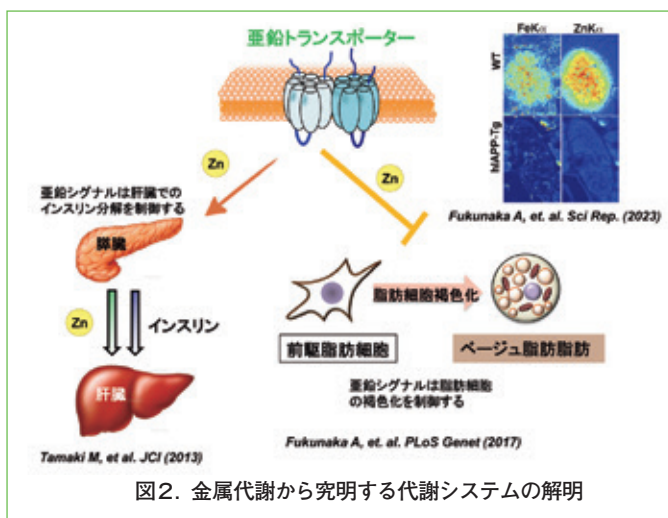
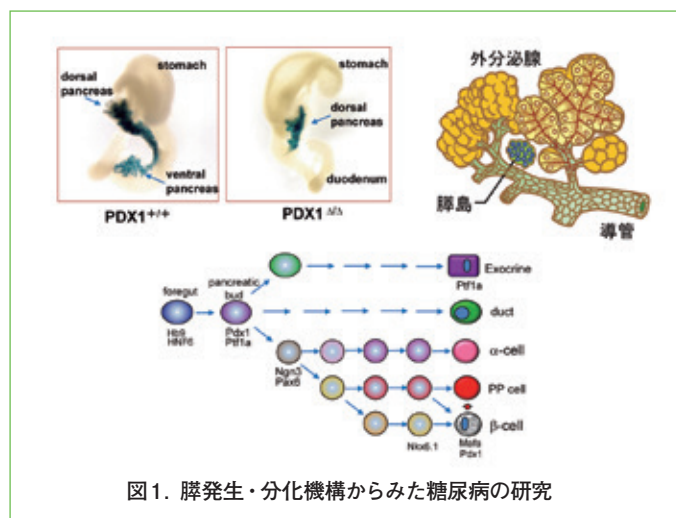
SHIMADA Masaharu

Under graduate Student

KITAMURA Yuya

Under graduate Student

OGAWA Mahiro



《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細胞や脂肪細胞の機能異常は、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、糖代謝、発生生物学、亜鉛シグナルの観点から、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、疾患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します。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ります。β細胞のみならず、α細胞、γ細胞の発生・運命維持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と考えています。

2. 金属代謝から究明する代謝システムの解明

わたしたちは亜鉛トランスポーターの糖・脂質代謝における役割を解明してきました(Tamaki M, J Clin Invest. 2013, Fukunaka A, PLoS Genet. 2017)。さらに、最近肥満や糖尿病の生活習慣病の病態組織に金属代謝の変化を発見し、細胞機能の異常と関連していることを突き止めました(Fukunaka A, Sci Rep. 2023)。現在、治療法の開発が急務とされている肥満や糖尿病において、金属代謝という新たな切り口から代謝疾患を捉え直すことに挑戦しています。

3. γ細胞の解析を可能にするツールの開発

膵島生物学において解析が遅れているのがPancreatic Polypeptide (PP) を分泌するγ細胞です。γ細胞の解析を進めるべく、これまでにγ細胞に関する遺伝子改変マウスや系譜追跡を可能にする各種マウスを開発すると共にPPに特異的なモノクローナル抗体を開発し、商品化しました(Hara et al. Endocr J 2019)。国際共同研究を通じて、γ細胞の生物学を開拓してゆきたいと考えています。

Our research

The dysfunction of pancreatic β cells, white and brown adipocytes, and 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 molecular mechanism of cellular regulation, from a variety of viewpoints, including developmental biology, zinc biology, autophagy, 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

1. Research on the biology of pancreatic α, β and γ cells
2. Research on the functional heterogeneity of pancreatic β cells
3. Elucidation of the role of the metals and metal-related proteins in metabolism

最近の研究成果

Fukunaka A, Shimura M, Ichinose T, Pereye OB, Nakagawa Y, Tamura Y, Mizutani W, Inoue R, Inoue T, Tanaka Y, Sato T, Saitoh T, Fukada T, Nishida Y, Miyatsuka T, Shirakawa J, Watada H, Matsuyama S, Fujitani Y. Zinc and iron dynamics in human islet amyloid polypeptide-induced diabetes mouse model. **Sci Rep** 15;13 (1):3484 (2023)

Aoyama S, Nishida Y, Uzawa H, Himuro M, Kanai A, Ueki K, Ito M, Iida H, Tanida I, Miyatsuka T, Fujitani Y, Matsumoto M, Watada H. Monitoring autophagic flux in vivo revealed its physiological response and significance of heterogeneity in pancreatic beta cells. **Cell Chem Biol** 16;S2451-9456 (23) 00060-0 (2023)

Kasano-Camones CI, Takizawa M, Ohshima N, Saito C, Iwasaki W, Nakagawa Y, Fujitani Y, Yoshida R, Saito Y, Izumi T, Terawaki SI, Sakaguchi M, Gonzalez FJ, Inoue Y. PPARα activation partially drives NAFLD development in liver-specific Hnf4a-null mice. **J Biochem** mvad005 (2023)

Wong A, Pritchard S, Moore M, Akhaphong B, Avula N, Beetch M, Fujitani Y, Alejandro EU. Overexpression of Pdx1, reduction of p53, or deletion of CHOP attenuates pancreas hypoplasia in mice with pancreas-specific O-GlcNAc transferase deletion. **J Biol Chem** 299 (2):102878. (2023)

Wakabayashi Y, Miyatsuka T, Miura M, Himuro M, Taguchi T, Iida H, Nishida Y, Fujitani Y, Watada H. STAT3 suppression and β-cell ablation enhance α-to-β reprogramming mediated by Pdx1. **Sci Rep** 10;12(1):21419. (2022)

Saito D, Nakagawa Y, Sato T, Fukunaka A, Pereye OB, Maruyama N, Watada H, Fujitani Y. Establishment of an enzyme-linked immunosorbent assay for mouse pancreatic polypeptide clarifies the regulatory mechanism of its secretion from pancreatic γ cells. **PLoS One** 17(8):e0269958. (2022)

Perez-Frances M, Abate MV, Baronnier D, Scherer PE, Fujitani Y, Thorel F, Herrera PL. Adult pancreatic islet endocrine cells emerge as fetal hormone-expressing cells. **Cell Rep** 38(7):110377 (2022)

Suzuki L, Miyatsuka T, Himuro M, Wakabayashi Y, Osonoi S, Miura M, Katahira T, Fujitani Y, Iida H, Mizukami H, Nishida Y, Watada H. Cumulative autophagy insufficiency in mice leads to progression of β-cell failure. **Biochem Biophys Res Commun** 611:38-45. (2022)

Okada A, Yamada-Yamashita M, Tominaga Y, Jo K, Mori H, Suzuki R, Ishizu M, Tamaki M, Akehi Y, Takashi Y, Koga D, Shimokita E, Tanihara F, Kurahashi K, Yoshida S, Mitsui Y, Masuda S, Endo I, Aihara KI, Kagami S, Abe M, Ferreri K, Fujitani Y, Matsuhisa M, Kuroda A. Novel method utilizing bisulfite conversion with dual amplification-refractory mutation system polymerase chain reaction to detect circulating pancreatic β-cell cfDNA. **J Diabetes Investig** 1140-1148. (2022)

Fukaishi T, Nakagawa Y, Fukunaka A, Sato T, Hara A, Nakao K, Saito M, Kohno K, Miyatsuka T, Tamaki M, Matsuhisa M, Matsuoka T, Yamada T, Watada H and Fujitani Y. Characterisation of Ppy-lineage cells clarifies the functional heterogeneity of pancreatic beta cells in mice. **Diabetologia** doi: 10.1007/s00125-021-05560-x. (2021)

代謝疾患医科学分野

Laboratory of Diabetes and Metabolic Disorders



教授 Professor

白川 純

SHIRAKAWA Jun



研究スタッフ

教授
白川 純
准教授
佐藤 幸市
助教
井上 亮太
研究支援者
西山 千寿
研究支援者
福島 説子
事務補佐員
村井 芙柚実
大学院生(修士課程)
鶴本 明日香
特別研究学生(博士課程大学院生)
西山 邦幸
特別研究学生(博士課程大学院生)
都野 貴寛
学部生(MD-PhDコース)
酒井 智里
学部生(MD-PhDコース)
小幡 裕介
学部生(MD-PhDコース)
松村 あんず
学外共同研究員
平野 久
学外共同研究員
小山内 達也

Staff

Professor
SHIRAKAWA Jun
Associate professor
SATO Koichi
Assistant professor
INOUE Ryota
Technical Assistant
NISHIYAMA Chizu
Technical Assistant
FUKUSHIMA Setsuko
Administrative Assistant
MURAI Fuyumi
Graduate Student
TSURUMOTO Asuka
Graduate Student
NISHIYAMA Kuniyuki
Graduate Student
TSUNO Takahiro
Undergraduate Student
SAKAI Chisato
Undergraduate Student
OBATA Yusuke
Undergraduate Student
MATSUMURA Anzu
Visiting Researcher
HIRANO Hisashi
Visiting Researcher
OSANAI Tatsuya

キーワード Keywords

膵β細胞、ヒト膵島、糖尿病、代謝異常、臓器連関

Pancreatic beta cells, human islets, diabetes, metabolic disorders, interorgan network

糖尿病・代謝疾患の病態解明および治療法開発に向けたトランスレーショナルリサーチ



図1.

ヒトの膵島を用いた糖尿病研究

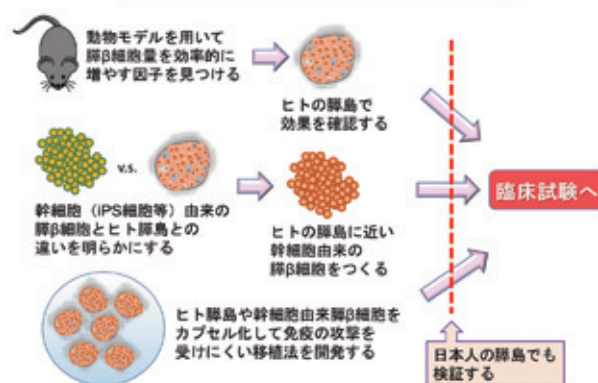


図2.

膵島(膵β細胞)は臓器連関で制御されている

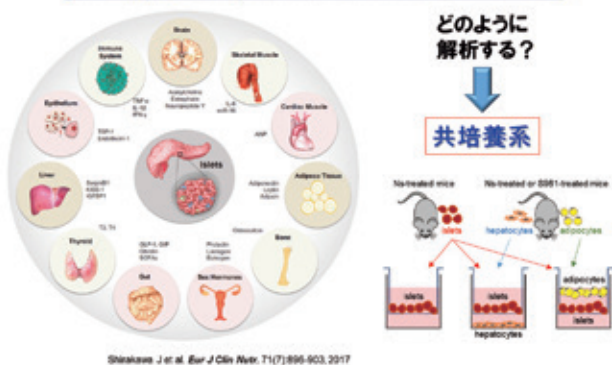


図3.

糖尿病治療に向けた統合的アプローチ

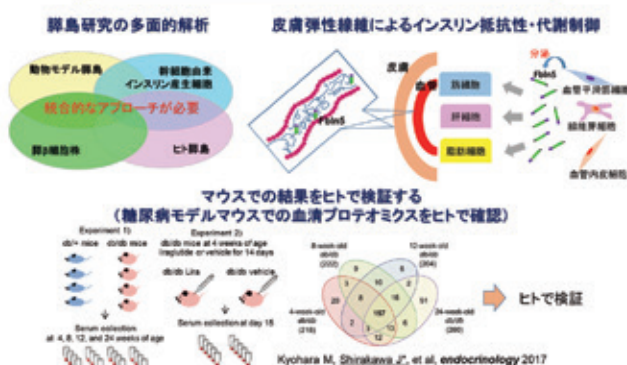


図4.

《目 標》

基礎研究の成果を実際の臨床に応用していくには多くの課題があり、「死の谷」と呼ばれています。特に糖尿病・代謝疾患は、全身の臓器が相互に関与し複雑な病態を形成しています。私たちの研究室は、分子や細胞レベルから病態に迫る「ボトムアップ」のアプローチと、疾患や現象から分子機序を掘り下げていく「トップダウン」のアプローチの双方により、糖尿病・代謝疾患の病態解明および治療法開発へ向けたトランスレーショナルリサーチを目指しています（図1）。

▶現在進行中のプロジェクト

1. ヒト膵島における膵β細胞の機能と量の制御機構の解明

以前は世界中で動物モデルを用いて膵島や膵β細胞の研究が展開されてきましたが、近年ヒトと動物モデルの膵島および膵β細胞は様々な点で異なっていることが明らかになってきました。当分野では、ヒト膵島を用いた研究が可能な環境を確立しており、動物モデルの膵島、ヒト膵島、iPS細胞などのヒト多能性幹細胞由来の膵β細胞を用いて、ヒト膵β細胞の機能と量の制御機構を解明することで、糖尿病の病態解明および治療法開発を推進していきます（図2）。

2. 代謝疾患における炎症や臓器連関の役割の究明

生体内においては、単一の臓器ではなく多数の臓器が相互作用することにより生理機能を構成しています。また、肥満や糖尿病などの代謝疾患においても、組織間の連関や炎症細胞の浸潤などによる細胞間の相互作用が、病態形成に深く関与しています。私たちは、肝臓や脂肪組織が膵島細胞を制御する仕組みや、膵島細胞と炎症細胞の相互作用に関して、組織の共培養系を用いて解析しています。代謝疾患における炎症および臓器連関の意義を明らかにし、新たな治療を開発することを目指しています（図3）。

3. 疾患モデルとヒトにおける代謝臓器の病態形成機構の解明

実際にヒトの病態で生じている現象は、遺伝子改変マウスなどの解析で得られた知見のみでは説明できないこともあります。私たちは、ヒトの検体と疾患モデルを組み合わせた統合的アプローチを展開することにより、病態解明に迫ります。また、代謝疾患の患者血清を用いたプロテオミクスおよび酵素活性の解析と、動物モデルの解析を組み合わせることで、病態形成の分子メカニズムを明らかにします（図4）。

Specific aims

There are many difficulties in applying basic research outcome to clinical medicine. Especially, diabetes and other metabolic diseases are based on interactions of many organs and are consisted of complicated pathophysiology. We are using bottom-up and top-down approaches to identify whole aspect of diabetes and metabolic disorder, finally to elucidate the clues to the development of therapeutic strategies. Areas of interest include islet cell growth factors, cell fate determination in endocrine pancreas, metabolic inflammation, inter-organ communication, plasticity of human islet cells, and diabetes therapy.

▶On-going projects

1. Regulation of beta-cell function and mass in human islets.

The differences in the properties of islets or beta-cells between human and animal models are have been reported, and demands for the research using human islets are increasing. We employ an integrated approach that combines human islets, human-pluripotent stem cell-derived beta-like cells, and mouse islets for the translational research on diabetes.

2. Role of inflammation and interorgan networks in the regulation of metabolism.

Inflammation and interorgan interactions play crucial roles in the pathophysiology of diabetes and metabolic diseases. We explore the regulatory mechanisms of beta-cell functions

through the interactions with liver, fat tissue, and inflammatory cells by using tissue co-culture system.

3. Pathophysiology of metabolic disorders in human and animal models.

In addition to analysis of animal models (i.e. transgenic mice or knockout mice), clinical specimens are required to unravel the mechanism of human pathophysiology. We aim to identify key principles of metabolic disorders by forming unified framework that encompasses preclinical experiments and clinical studies.

最近の研究成果

Shirakawa J*, Togashi Y, Basile G, Okuyama T, Inoue R, Fernandez M, Kyohara M, De Jesus DF, Goto N, Zhang W, Tsuno T, Kin T, Pan H, Dreyfuss JM, Shapiro AMJ, Yi P, Terauchi Y, Kulkarni RN*. E2F1 transcription factor mediates a link between fat and islets to promote β -cell proliferation in response to acute insulin resistance. *Cell Rep.* 41(1):111436, 2022.

Inoue R, Tsuno T, Togashi Y, Okuyama T, Sato A, Nishiyama K, Kyohara M, Li J, Fukushima S, Kin T, Miyashita D, Shiba Y, Atobe Y, Kiyonari H, Bando K, Shapiro AMJ, Funakoshi K, Kulkarni RN, Terauchi Y, Shirakawa J*. Uncoupling protein 2 and aldolase B impact insulin release by modulating mitochondrial function and Ca^{2+} release from the ER. *iScience.* 25(7):104603, 2022.

Miyashita D, Inoue R, Tsuno T, Okuyama T, Kyohara M, Nakahashi-Oda C, Nishiyama K, Fukushima S, Inada Y, Togashi Y, Shibuya A, Terauchi Y, Shirakawa J*. Protective effects of S100A8 on sepsis mortality: links to sepsis risk in obesity and diabetes. *iScience.* 25(12):105662, 2022.

Li J, Inoue R, Togashi Y, Okuyama T, Satoh A, Kyohara M, Nishiyama K, Tsuno T, Miyashita D, Kin T, Shapiro AMJ, Chew RSE, Teo AKK, Oyadomari S, Terauchi Y, Shirakawa J*. Irglamin ameliorates β -cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway. *Diabetes.* 71(3):424-439, 2022.

Shirakawa J*, Tajima K, Okuyama T, Kyohara M, Togashi Y, De Jesus DF, Basile G, Kin T, Shapiro AMJ, Kulkarni RN, Terauchi Y. Luseogliflozin increases beta cell proliferation through humoral factors that activate an insulin receptor- and IGF-1 receptor-independent pathway. *Diabetologia.* 63(3):577-587, 2020.

Kyohara M, Shirakawa J*, Okuyama T, Togashi Y, Inoue R, Li J, Miyashita D, Terauchi Y. Soluble EGFR, a hepatokine, and adiponectin, an adipokine, are biomarkers correlated with distinct aspects of insulin resistance in type 2 diabetes subjects. *Diabetol Metab Syndr.* 12:83, 2020.

Okuyama T, Shirakawa J*, Tajima K, Ino Y, Vethe H, Togashi Y, Kyohara M, Inoue R, Miyashita D, Li J, Goto N, Ichikawa T, Yamasaki S, Ohnuma H, Takayanagi R, Kimura Y, Hirano H, Terauchi Y. Linagliptin Ameliorates Hepatic Steatosis via Non-Canonical Mechanisms in Mice Treated with a Dual Inhibitor of Insulin Receptor and IGF-1 Receptor. *Int J Mol Sci.* 21(21):E7815, 2020.

Jungtrakoon P, Shirakawa J, Buranasupkajorn P, Gupta MK, De Jesus DF, Pezzolesi MG, Panya A, Hastings T, Chanprasert C, Mendonca C, Kulkarni RN, *Doria A. Loss-of-function mutation in thiamine transporter 1 in a family with autosomal dominant diabetes. *Diabetes.* 68(5):1084-1093, 2019.

Arai M, Shirakawa J*, Konishi H, Sagawa N, Terauchi Y. Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Disproportionality Analysis Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Diabetes Care.* 41(9):e130-e132, 2018.

Shirakawa J, Fernandez M, Takatani T, El Ouaamari A, Jungtrakoon P, Okawa ER, Zhang W, Yi P, Doria A, Kulkarni RN*. Insulin signaling regulates the FoxM1/PLK1/CENP-A pathway to promote adaptive β -cell proliferation. *Cell Metab.* 25(4):868-882, 2017.

粘膜エコシステム制御分野

Laboratory of Mucosal Ecosystem Design



教授 Professor

佐々木 伸雄

SASAKI Nobuo

研究スタッフ

教授 佐々木 伸雄
准教授 宮内 栄治
助教 小田 司
助教 茂木 千尋
博士研究員 今井 淳稀
研究支援者 佐々木 風姫
研究支援者 高木 若菜
事務補佐員 高橋 悦子
大学院生(修士課程) 清水 俊輔
学部生(MD-PhDコース) 内山 皓太
学内共同研究員(医学系研究科助教) 後藤 七海
学内共同研究員(医学系研究科大学院生) 内田 真太郎
学内共同研究員(保健学研究科大学院生) 青柳 瑞南
学内共同研究員(保健学研究科大学院生) 柳澤 宏太
学内共同研究員(保健学研究科大学院生) 白石 菜月
学内共同研究員(保健学科学部生) 木村 郁也
学内共同研究員(保健学科学部生) 酒井 優菜
学内共同研究員(保健学科学部生) 坂尾 彩文
学外共同研究員 宣 旭
学外共同研究員 黒部(高島)優季
学外共同研究員 石原 頌

Staff

Professor SASAKI Nobuo
Associate Professor MIYAUCHI Eiji
Assistant Professor ODA Tsukasa
Assistant Professor MOGI Chihiro
Postdoctoral Fellow IMAI Atsuki
Technical Assistant SASAKI Fuki
Technical Assistant TAKAGI Wakana
Administrative Assistant TAKAHASHI Etsuko
Graduate student SHIMIZU Syunsuke
Undergraduate student UCHIYAMA Kota
Collaborative Researcher GOTO Nanami
Collaborative Researcher UCHIDA Shintaro
Collaborative Researcher AOYAGI Runa
Collaborative Researcher YANAGISAWA Kota
Collaborative Researcher SHIRAIISHI Natsuki
Collaborative Researcher KIMURA Fumiya
Collaborative Researcher SAKAI Yuuna
Collaborative Researcher SAKAO Ai
Visiting Researcher SEN Akira
Visiting Researcher KUROBE-TAKASHIMA Yuki
Visiting Researcher ISHIHARA Rei



キーワード Keywords

腸内細菌、組織幹細胞、オルガノイド、消化管ホルモン、プロバイオティクス、老化、感染症
gut microbiota, adult tissue stem cell, organoid, intestinal hormone, probiotics, aging, infection disease



図1. 粘膜エコシステム制御分野が目指す研究の全体図

我々の研究室では宿主-共生細菌の相互作用を明らかにすることで、恒常性維持機構やその破綻に起因する疾患発症メカニズムの理解を図る。現在は特に腸内環境に注目しており、消化管ホルモンを産出する腸管幹細胞ダイナミクスと腸内細菌の関連性について研究を推進している。最終的には、自在に腸内環境を調節(デザイン)できるプロバイオティクスの開発をすることで、本邦の健康長寿社会の実現を目指す。

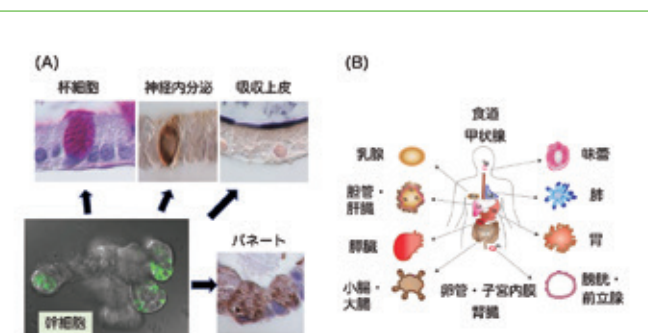


図2. オルガノイド培養法

オルガノイドという単語は、現在の幹細胞学において混沌と使用されているが、我々は成体組織幹細胞から直接作成する adult tissue stem cell (ASC) derived organoid を専門としている。特徴としては、(A) 単一の培地条件で組織幹細胞のみならず各臓器に存在する機能性分化も同時に培養できる。(B) 我々のオルガノイド技術を利用することで培養できる臓器のまとめ。

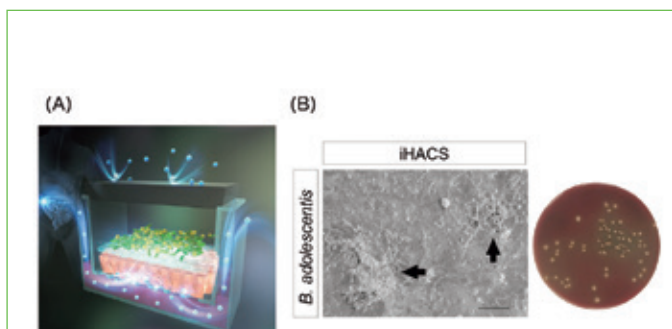


図3. 嫌気性腸内細菌と好気性のヒト正常大腸上皮の共培養システムの開発

(A) 従来のオルガノイド培養法を改良することで、半嫌気条件(上皮細胞の頂端部のみ嫌気)でヒトの腸管上皮細胞を長期間安定的に培養する方法を開発した(iHACS; intestinal Hemi-Anaerobic Coculturing System, 特許申請中)。(B) 実際にiHACSを利用すると嫌気性腸内細菌であるビフィズス菌がヒト大腸上皮の表面で生育コロニーを形成する。

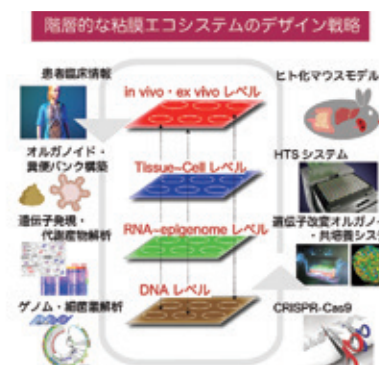


図4. 粘膜エコシステムを自在に操作するデザイン学創出に向けた戦略

我々の研究室ではオルガノイドの利点を最大限に活かしながら、細菌学との学際融合研究を推進していく。その際に様々な共同研究を通じて、多層層のオミックス解析を実施することで宿主-細菌間に存在する分子基盤を紐解いていく。またその理解に基づき、幹細胞を操作できる細菌の探索とプロバイオティクス応用を目指した応用研究を実施する。

《目標》

これまでの腸内細菌研究成果により、腸内細菌叢は宿主と複雑な相互作用の上で共生関係にあり、宿主（ヒト）と一生共存して全身の恒常性維持に重要な役割を果たすことが明らかになってきた。特に腸内細菌が産出する代謝産物は、腸管から吸収され全身をめぐり、局所である消化管だけでなく、神経、内分泌、高次脳機能といった主要な生理機能に影響を与えている。腸内細菌やその代謝物との直接のインターフェースとなる腸管上皮は、それらとの直接作用により多様な生物学的相互作用を引き起こす。そこで我々は、腸内細菌解析系とオルガノイド技術を融合させることで、全く新しい宿主-細菌の相互作用の解析とその疾患への繋がりを含めた腸内細菌の役割の理解を目指す。最終的には組織幹細胞を標的としたシンバイオティクス開発を通し、「腸内環境を自在に制御（デザイン）できる社会の実現」を目指します。

▶現在進行中のプロジェクト

1. 腸内細菌-組織幹細胞間の相互作用に関する研究

腸内細菌と宿主は共生関係にあり、互いに様々な生理機能をもっていることが報告されています。しかし、その相互作用に関する詳細なメカニズムのほとんどは理解されていません。腸内共生細菌の中には種特異性があるため、ヒトから単離された細菌はマウスなど実験動物に定着しません。そこで我々は、ヘビ、マウス、ラット、イス、ブタからヒトの臓器の生体外培養を可能にするオルガノイドを利用したex vivo解析や無菌マウスや遺伝子改変マウスを用いたin vivo解析を組み合わせ、宿主-細菌間に存在する分子基盤の理解を目指しています。近年、我々はヒト大腸と腸内細菌の共培養法の開発に成功したが、さらにマイクロ流体デバイスなど工学との学際融合研究を推進することで、複雑な腸管環境をシャーレ上で再現することを目指しています。これにより、腸エコシステムを生体外で再現することで、自在にコントロールする技術の開発を目指します。

2. 細菌依存的な疾患発症メカニズム

オルガノイド法を利用すると、これまで不可能とされてきたノロウイルスを生体外で培養できるようになります。またオルガノイド法は腸管だけではなく肺も作成することができるため、COVID-19の感染経路や感染後の宿主細胞反応の解明に助長しました。我々の研究室でもオルガノイドの特性を活かし、O-157などの出血性大腸菌による感染症や腸内細菌依存的な大腸癌の悪性転化メカニズムの研究を開始します。

3. オルガノイドを利用したヒト臓器発生学

体内の臓器の形はそれぞれ千差万別であるが、それぞれの構造は個々の器官の能力が最大限に発揮できるように進化してきた結果であります。このような分化した細胞が正しく配置され、機能的な器官が形成される過程は長い間研究されてきたが、ヒトの臓器の発生過程はその複雑性や倫理的な問題などからほとんど理解されていません。オルガノイド培養法の最大の利点の1つは、単一の組織幹細胞（シングルセル）から創られるヒトの臓器の発生を研究できることにあります。我々は、独自に開発したCRISPR/Cas9とオルガノイド培養法組み合わせ、ヒト臓器の発生や修復プロセスの理解を目指しています。

Specific aims

Based on previous findings of microbiology, it has been cleared that gut microbiota has a symbiotic relationship with the host through complex interactions and plays an important role in maintaining homeostasis of the whole body in host. In particular, metabolites derived from gut microbiota are absorbed from the intestinal epithelium and go around the entire body that affect not only the local gastrointestinal tract, but also major physiological functions such as nerve system, endocrine, and higher brain function. The intestinal epithelial cells provide a direct interface with the intestinal bacteria and their metabolites. The direct interaction between host epithelial cells and bacteria/metabolites causes various biological interaction. Therefore, we aim to analyze the completely new mechanism of host-bacteria interaction and understand the function of gut bacteria including their link to the disease employing interdisciplinary research of organoid technology, microbiology, and multi-omics analysis. Our final goal is to realize the society that mucosal ecosystem can be designed freely through finding functional bacteria acted as probiotics manner.

▶On-going projects

1. Analysis of molecular basis underlying interaction between adult tissue stem cells and gut bacteria

It has been known that complex gut bacteria communities help essential nutritional and metabolic contributions for their hosts. However, it is still unclear how those symbiotic host-bacteria relationships are established. We sometimes could not analyze the function of bacteria isolated from human feces using animal models because bacteria have the species specificity. To overcome this problem, we employ not only *in vivo* germfree mouse model but also *ex vivo* organoid model which enables to culture any organs derived from any animals such as mouse, rat, dog, porcine and human as well. Recently, we succeed in establishment of a novel culturing system of organoid together with anaerobic gut bacteria. In this project, we will develop this coculturing system with incorporating microfluidics devises to generate gut-ecosystem on the dish. Using next generation of organ-on-chip system, we establish the methods how to design our gut-ecosystem in free against infection disease or aging.

2. Understanding disease mechanism caused by bacteria infection

Using intestinal organoid enables *in vitro* culture of norovirus which was impossible previously. We could generate not only intestinal organoid, but also the other organ type of organoids such as lung. Using lung organoid helps to understand the infection mechanism of COVID-19 to identify their receptor expressing on the host cells. Therefore, we also address the biological question about infection diseases using the advantage of our organoid culture system, enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) O-157 strain or colorectal cancer related bacteria like *F. nucleatum*.

3. Human organogenesis using organoid culturing system

As the shapes of organs in our body are diverse, each structure is the result of evolution to maximize the function of individual organs. There is a long history to study organ development that the process by which several differentiated cells are properly placed to form functional organ. However, it is still unknown how the human organs are developed due to their complexities or ethical concerns. Recently, we succeed in generating organ in a dish from just an adult tissue stem cell that are also known as organoid culture system. Therefore, we enable to track the dynamics of adult tissue stem cells in human during their developmental procedures. Combined the technologies of organoid-based organ culture system and CRISPR/Cas9-based genome editing, we aim to understand the organ development and repair mechanism in "Human" tissues.

最近の研究成果

Sasaki N*, Miyamoto K, Maslowski KM, Ohno H, Kanai T, Sato T*. Development of a Scalable Coculture System for Gut Anaerobes and Human Colon Epithelium. *Gastroenterology* 159(1): 388-390.e5 (2020)

Nanki K, Fujii M, Shimokawa M, Matano M, Nishikori S, Date S, Takano A, Toshimitsu K, Ohta Y, Takahashi S, Sugimoto S, Ishimaru K, Kawasaki K, Nagai Y, Ishii R, Yoshida K, Sasaki N, Hibi T, Ishihara S, Kanai T, Sato T*. Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium. *Nature* 577 (7789): 254-258 (2020)

Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, Suzuki T, Koda Y, Chu PS, Taniki N, Yamaguchi A, Kanamori M, Kamada N, Hattori M, Ashida H, Sakamoto M, Atarashi K, Narushima S, Yoshimura A, Honda K, Sato T*, Kanai T*. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nature Microbiology* 4(3): 492-503 (2019)

van Es JH, Wiebrands K, López-Iglesias C, van de Wetering M, Zeinstra L, van den Born M, Korving J, Sasaki N, Peters PJ, van Oudenaarden A, Clevers H*. Enterendocrine and tuft cells support Lgr5 stem cells on Paneth cell depletion. *PNAS* 116(52):26599-26605 (2019)

Han S, Fink J, Jörg DJ, Lee E, Yum MK, Chatzeli L, Merker SR, Josseland M, Trendafilova T, Andersson-Rolf A, Dabrowska C, Kim H, Naumann R, Lee JH, Sasaki N, Mort RL, Basak O, Clevers H, Stange DE, Philpott A, Kim JK, Simons BD, Koo BK*. Defining the Identity and Dynamics of Adult Gastric Isthmus Stem Cells. *Cell Stem Cell* 25(3): 342-356 (2019)

Bolhaqueiro ACF, Ponsioen B, Bakker B, Klaasen SJ, Kucukkose E, van Jaarsveld RH, Vivie J, Verlaan-Klink I, Hami N, Spierings DCJ, Sasaki N, Dutta D, Boj SF, Vries RGJ, Lansdorp PM, van de Wetering M, van Oudenaarden A, Clevers H, Kranenburg O, Foijer F, Snippert HJG, Kops GJPL*. Ongoing chromosomal instability and karyotype evolution in human colorectal cancer organoid. *Nature Genetics* 51(5): 824-834 (2019)

Sasaki N, Clevers H*. Studying cellular heterogeneity and drug sensitivity in colorectal cancer using organoid technology. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 52: 117-122 (2018)

Drost J, van Boxtel R, Blokzijl F, Mizutani T, Sasaki N, Sasselli V, de Ligt J, Behjati S, Grolleman JE, van Wezel T, Nik-Zainal S, Kuiper RP, Cuppen E, Clevers H*. Use of CRISPR-modified human stem cell organoids to study the origin of mutational signatures in cancer. *Science* 358(6360): 234-238 (2017)

Sasaki N, Sachs N, Ellenbroek SI, Fumagalli A, Lyubimova A, Begthel H, van den Born M, van Es JH, Karthaus WR, Li VS, López-Iglesias C, Peters PJ, van Rheenen J, van Oudenaarden A, Clevers H. Reg4+ deep crypt secretory cells function as epithelial niche for Lgr5+ stem cells in colon. *Proc Natl Acad Sci USA*. 113(37): E5399-407 (2016)

Huch M, Gehart H, van Boxtel R, Hamer K, Blokzijl F, Verstegen MM, Ellis E, van Wenum M, Fuchs SA, de Ligt J, van de Wetering M, Sasaki N, Boers SJ, Kemperman H, de Jonge J, Ijzermans JN, Nieuwenhuis EE, Hoekstra R, Strom S, Vries RR, van der Laan LJ, Cuppen E, Clevers H. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell* 160 (1-2): 299-312 (2015)

内分泌・代謝システム制御分野

Laboratory of Endocrine and Metabolic System Regulation



研究スタッフ

准教授
奥西 勝秀
助教
松永 耕一

Staff

Associate Professor
OKUNISHI Katsuhide
Assistant Professor
MATSUNAGA Kohichi

キーワード Keywords

インスリン顆粒開口放出、脂肪蓄積、免疫細胞相互作用、遺伝子変異マウス、生細胞顕微鏡観察
insulin granule exocytosis, fat accumulation, immune cell interaction, genetically mutated mouse, live cell imaging

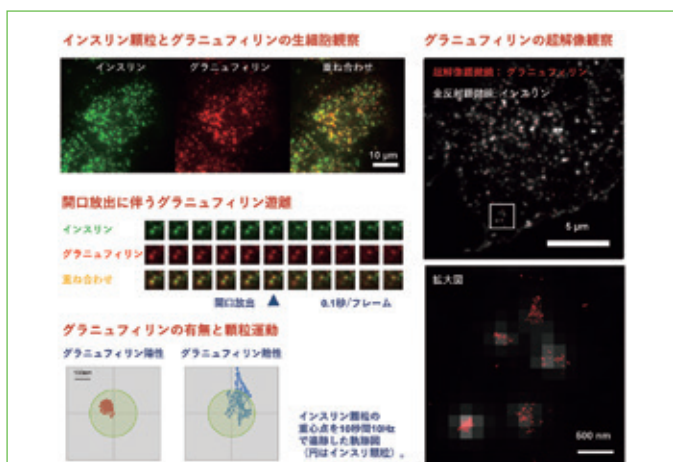


図1. 様々な顕微鏡を用いたインスリン顆粒の開口放出研究

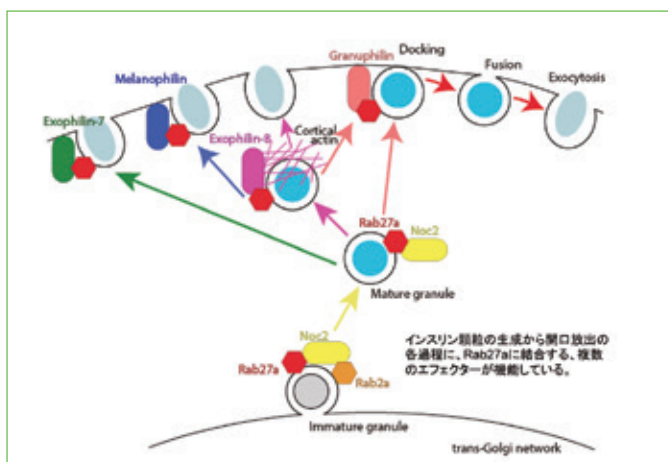


図2. 膵β細胞におけるRab27aとそのエフェクターの役割

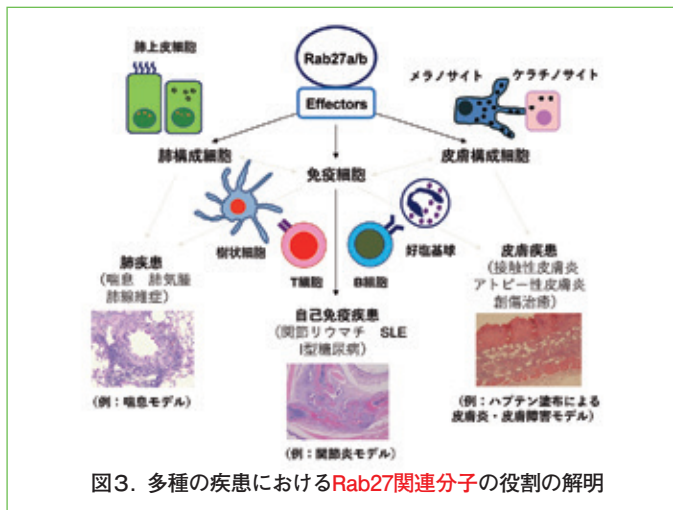


図3. 多種の疾患におけるRab27関連分子の役割の解明

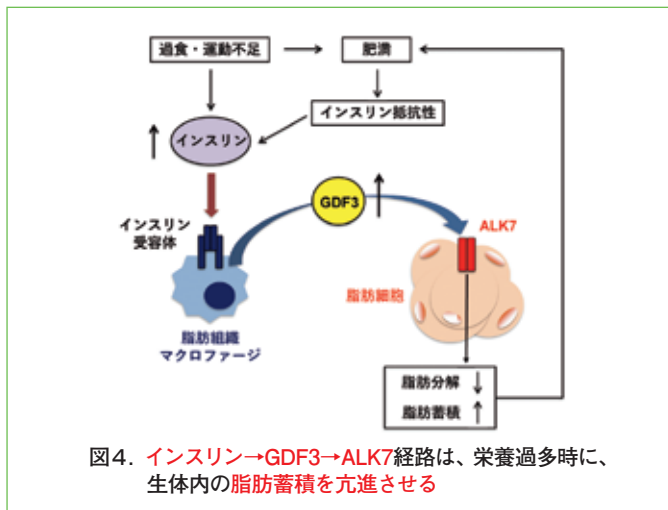


図4. インスリン→GDF3→ALK7経路は、栄養過多時に、生体内の脂肪蓄積を亢進させる

《目 標》

本分野は、糖尿病・肥満症など内分泌代謝疾患や喘息など免疫疾患の成因・発症機構や病態生理を、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通して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であることを見出した (*Traffic* 2008)。また、インスリン顆粒膜に局在する分子として同定した Granuphilin が、単量体 GTPase Rab27a/b と結合して、インスリン顆粒を細胞膜にドッキングさせるとともに、次の膜融合反応を一時的に抑制すること、さらに、Granuphilinを含むドッキング装置のナノ構造を明らかにした (*J Biol Chem* 1999, 2004, 2011; *Mol Cell Biol* 2002a, 2002b; *J Cell Biol* 2005; *Sci Rep* 2016; 図1)。また、別のRab27エフェクターが、インスリン顆粒開口放出の様々な過程で機能することを見出した (図2)。具体的には、Noc2が、Rab27のほかにRab2とも結合し、顆粒の成熟と開口放出の連関を調節していること (*J Cell Sci* 2017)、Exophilin-8が、分泌顆粒を皮質アクチン網に捕捉すると同時に、細胞辺縁部で分泌可能な顆粒プールを形成する役割があること (*Mol Biol Cell* 2011; *Elife* 2017)、Exophilin-7および Melanophilin 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 (*Mol Biol Cell* 2013; *Diabetes* 2020)、などである (*Elife* 2023)。これら分子や関連分子をインスリン顆粒とともに多色蛍光標識し、生細胞での全反射顕微鏡観察により、作用機構を可視化して解析している。また、インスリン分泌を調節する化合物の探索とその作用点の解析も行っている (*Nat Commun* 2021)。

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 Exophilinの役割

私たちは、Rab27a/bおよびそのエフェクター Exophilinファミリー分子が、多様な分泌細胞に発現し、調節性分泌経路で機能していることを明らかにしている (*FEBS Lett* 2002; *Mol Biol Cell* 2007a)。実際、Rab27aおよび Granuphilinは、膵β細胞における栄養素によるインスリン分泌シグナルの作用点であり、視床下部において性特異的な行動を制御すること (*J Clin Invest* 2005; *Cell Metab* 2006; *Cell* 2012)、Exophilin-4は、グルコース刺激に対して膵β細胞とは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)、などがわかった。また、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、皮膚などの生理機構や疾患病態に及ぼす影響を調べており (図3)、Exophilin-5 が、IL-33を介した過剰なTh2サイトカイン産生を抑制していることを明らかにした (*J Clin Invest* 2020)。

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、インスリン2の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に、インスリンが分泌されなくなることを見出している (*J Clin Invest*, 1999; *Diabetes* 2003)。この知見は、膵β細胞分泌機能における小胞体品質管理機構や小胞体ストレスの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により、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)、TGFβ type I 受容体の1つ、ALK7遺伝子の変異を同定した。本分子は、Smad2-4を介して脂肪細胞の転写因子 C/EBPαとPPARγを抑制し、過栄養状態において脂肪分解を抑制し、脂質を脂肪細胞に蓄積する機能を有することを見出した (*Diabetes* 2013; *Adipocyte* 2013; 図4)。また、ALK7を活性化するリガンドGDF3を同定

し、インスリンがマクロファージにおいてその産生を誘導することを見出した (*Diabetes* 2018)。ALK7シグナル系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る。実際我々は、ALK7中和抗体が、脂肪重量を著減させ、耐糖能を改善することを肥満マウスで確認している (*JCI Insight* 2023)。

Specific aims

1) Physiological mechanism of regulated exocytosis and its disorders

We investigate the roles of the small GTPase, Rab27a/b, and its effector proteins, exophilin family members, in regulated exocytosis. Particularly, we focus on the molecular mechanism of insulin granule exocytosis by multiple ways using biochemical, physiological, genetic, and morphological approaches. We also study in vivo function of Rab27 and its effectors in the metabolic and immune systems using genetically engineered mice.

2) Genetic analysis of diabetes and obesity in rodent models

Based on the genetic alterations in rodent diabetes and obesity models, we investigate the molecular pathogenesis of pancreatic beta-cell dysfunction and abnormal fat accumulation.

▶On-going projects

1. Morphological analyses of secretory granule trafficking, docking, priming, and fusion by several kinds of microscopy.
2. In vitro and in vivo functional analyses of the small GTPases, Rab27a/b, 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 GDF3.

最近の研究成果

Zhao K, Matsunaga K, Mizuno K, Wang H, Okunishi K, Izumi T*. Functional hierarchy among different Rab27 effectors involved in secretory granule exocytosis. *Elife* 12:e82821 (2023)

Zhao M, Okunishi K, Bu Y, Kikuchi O, Wang H, Kitamura T, Izumi T*. Targeting activin receptor-like kinase 7 ameliorates adiposity and associated metabolic disorders. *JCI Insight* 8:e161229 (2023).

Zhao M-M, Lu J, Li S, Wang H, Cao X, Li Q, Shi T-T, Matsunaga K, Chen C, Huang H, Izumi T, and Yang J-K*. Berberine is an insulin secretagogue targeting the KCNH6 potassium channel. *Nat Commun* 12:5616 (2021).

Wang H, Mizuno K, Takahashi N, Kobayashi E, Shirakawa J, Terauchi Y, Kasai H, Okunishi K, Izumi T*. Melanophilin accelerates insulin granule fusion without predocking to the plasma membrane. *Diabetes* 69: 2655-2666 (2020).

Okunishi K*, Wang H, Suzukawa M, Ishizaki R, Kobayashi E, Kihara M, Abe T, Miyazaki JI, Horie M, Saito A, Saito H, Nakae S, Izumi T*. Exophilin-5 regulates allergic airway inflammation by controlling IL-33-mediated Th2 responses. *J Clin Invest* 130: 3919-3935 (2020).

Bu Y, Okunishi K*, Yogosawa S, Mizuno K, Irudayam MJ, Brown CW, Izumi T*. Insulin regulates lipolysis and fat mass in adipocytes by upregulating growth/differentiation factor 3 in adipose macrophages. *Diabetes* 67: 1761-1772 (2018).

Fan F, Matsunaga K, Wang H, Ishizaki R, Kobayashi E, Kiyonari H, Mukumoto Y, Okunishi K, Izumi T*. Exophilin-8 assembles secretory granules for exocytosis in the actin cortex via interaction with RIM-BP2 and myosin-VIIa. *Elife* 6: e26174 (2017).

ゲノム科学リソース分野

Laboratory of Genome Science



教授 Professor

畑田 出穂

HATADA Izuho



キーワード Keywords

エピジェネティクス、エピゲノム、ゲノム編集、エピゲノム編集、発生工学
epigenetics, epigenome, genome editing, epigenome editing, developmental engineering

研究スタッフ

教授
畑田 出穂
准教授
堀居 拓郎
助教
森田 純代
博士研究員
小林 良祐
研究支援者
木村 美香
研究支援者
飯塚 可織
研究支援者
山崎 七瀬
研究支援者
岡崎 裕子
研究支援者
島 詢子
研究支援者
中野 澄子
研究支援者
遠峯 智美
事務補佐員
岩田 浩美

Staff

Professor
HATADA Izuho
Associate Professor
HORII Takuro
Assistant Professor
MORITA Sumiyo
Research Fellow
KOBAYASHI Ryosuke
Technical Assistant
KIMURA Mika
Technical Assistant
IIZUKA Kaori
Technical Assistant
YAMAZAKI Nanase
Technical Assistant
OKAZAKI Yuko
Technical Assistant
SHIMA Junko
Technical Assistant
NAKANO Sumiko
Technical Assistant
TOMINE Tomomi
Administrative Assistant
IWATA Hiromi



図1.

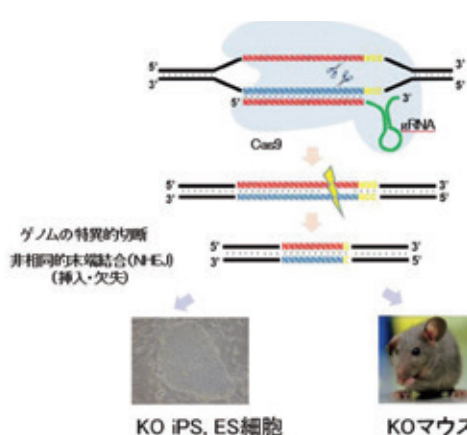


図2. CRISPR/Casゲノム編集法

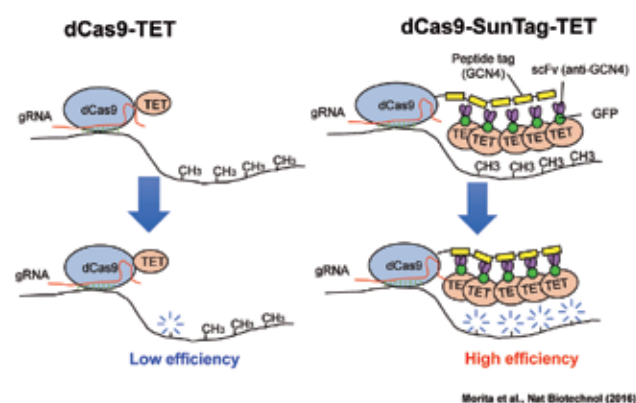
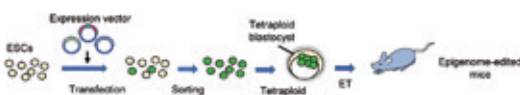


図3. エピゲノム編集：効率的なDNA脱メチル化法を開発

① ES細胞由来個体 (vector transfection)



② 初期胚での一過性発現 (RNA injection)



③ 初期胚での安定発現 (transgenic)

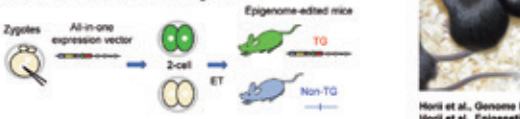


図4. エピゲノム編集マウス作製法

《目 標》(図1)

Epigenetics(エピジェネティクス)は環境により影響を受ける遺伝子のスイッチです。私達は(1)生活習慣(Lifestyle)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、(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)を開発することを目指します。

▶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塩基配列の変化(変異)が様々な疾患を引き起こすことが明らかになってきました。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(DNAのメチル化など)というスイッチがあります。このスイッチは環境によりオン、オフが変化し、様々な生活習慣に係る疾患を引き起こします。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

最近、CRISPR/Casという簡便で効率のよい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ゲノムのスイッチに関連する遺伝子について疾患モデル動物を作製(Horii et al. 2014)、あるいはiPS細胞を用いて(Horii et al. 2013)解析を行っています。

3. エピゲノム編集への応用

これまで特定の遺伝子のDNA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でした。そのため、本当に特定のメチル化が疾患の発症に関与しているかを証明することはできませんでした。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でした。そこで当研究室では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できる技術を開発し(Morita et al. 2016, 図3)、このような用途に利用することが可能となりました。さらにこの技術を用いて特定の遺伝子のスイッチ(DNAメチル化)を効率的にオンにすることにより、シルバーラッセル症候群の疾患モデルマウスの作製に成功しました(Horii et al. 2020, 2022, 図4)。この新たな技術は、シルバーラッセル症候群をはじめ遺伝子のスイッチの異常により発症するがんや代謝疾患、免疫疾患などの基礎研究や治療研究への応用に、大きく広がることが期待されます。

Specific aims (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

1. 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 lifestyle 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.

2. 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.

3. 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 developed the epigenome editing technology using Cas9 deficient for nuclease activity (Fig.3). Furthermore, by using this epigenome editing technology, we have succeeded in creating a mouse model of the Silver-Russell syndrome disease (Fig.4).

最近の研究成果

Kobayashi R, Kawabata-Iwakawa R, Sugiyama M, Oyama T, Ohtsuka M, Horii T, Morita S, Nishiyama M, Hatada I. Multiplexed genome editing by in vivo electroporation of Cas9 ribonucleoproteins effectively induces endometrial carcinoma in mice.

Int J Cancer. 2023 Jun 1;152(11):2331-2337. doi: 10.1002/ijc.34342.

Horii T, Morita S, Kimura M, Hatada I. Efficient generation of epigenetic disease model mice by epigenome editing using the piggyBac transposon system.

Epigenetics Chromatin. 2022 Dec 16;15(1):40. doi: 10.1186/s13072-022-00474-3.

Kohro Y, Matsuda T, Yoshihara K, Kohno K, Koga K, Katsuragi R, Oka T, Tashima R, Muneta S, Yamane T, Okada S, Momokino K, Furusho A, Hamase K, Oti T, Sakamoto H, Hayashida K, Kobayashi R, Horii T, Hatada I, Tozaki-Saitoh H, Mikoshiba K, Taylor V, Inoue K, Tsuda M. Spinal astrocytes in superficial laminae gate brainstem descending control of mechanosensory hypersensitivity.

Nat Neurosci. 2020 Nov;23(11):1376-1387. doi: 10.1038/s41593-020-00713-4.

Horii T, Kobayashi R, Kimura M, Morita S, Hatada I. Calcium-Free and Cytochalasin B Treatment Inhibits Blastomere Fusion in 2-Cell Stage Embryos for the Generation of Floxed Mice via Sequential Electroporation.

Cells 2020 Apr 28;9(5). pii: E1088. doi: 10.3390/cells9051088.

Horii T, Morita S, Hino S, Kimura M, Hino Y, Kogo H, Nakao M & Hatada I. Successful generation of epigenetic disease model mice by targeted demethylation of the epigenome.

Genome Biology 2020 Apr 1;21(1):77. doi: 10.1186/s13059-020-01991-8.

Morita S, Horii T, Kimura M, Hatada I. Synergistic Upregulation of Target Genes by TET1 and VP64 in the dCas9-SunTag Platform.

Int J Mol Sci. 2020 Feb 25;21(5). pii: E1574. doi: 10.3390/ijms21051574.

Hirano S, Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Horii T, Ishitani R, Hatada I, Zhang F, Nishimasu H, Nureki O. Structural basis for the promiscuous PAM recognition by Corynebacterium diphtheriae Cas9.

Nat Commun. 2019 Apr 29;10(1):1968. doi:10.1038/s41467-019-09741-6.

Horii T, Morita S, Kimura M, Terawaki N, Shibutani M, Hatada I.

Efficient generation of conditional knockout mice via sequential introduction of lox sites.

Scientific Reports 2017 Aug 11;7(1):7891. doi: 10.1038/s41598-017-08496-8.

Morita S, Noguchi H, Horii T, Nakabayashi K, Kimura M, Okamura K, Sakai A, Nakashima H, Hata K, Nakashima K, Hatada I.

Targeted DNA demethylation in vivo using dCas9-peptide repeat and scFv-TET1 catalytic domain fusions.

Nature Biotechnology 2016 Oct;34(10):1060-1065. doi: 10.1038/nbt.3658.

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 2016 Feb 25;164(5):950-61. doi:10.1016/j.cell.2016.01.039.

代謝シグナル解析分野

Laboratory of Metabolic Signal



キーワード Keywords

糖尿病、肥満、グルカゴン、膵α細胞、視床下部

Diabetes, Obesity, Glucagon, Pancreatic alpha cell, Hypothalamus



教授 Professor

北村 忠弘

KITAMURA Tadahiro

研究スタッフ

教授
北村 忠弘
講師
小林 雅樹
助教
河野 大輔
助手
橋本 博美
博士研究員
菊池 司
学振外国人特別研究員
Winda ARIYANI
研究支援者
鈴木 裕子
研究支援者
志水 真菜
大学院生(博士課程)
池内 佑一
大学院生(博士課程)
田部井 容子
大学院生(博士課程)
吉川 千遥
学内共同研究員(医学科)
須賀 孝慶
学内共同研究員(保健学科)
中嶋 真奈美

Staff

Professor
KITAMURA Tadahiro
Associate Professor
KOBAYASHI Masaki
Assistant Professor
KOHNO Daisuke
Research Associate
HASHIMOTO Hiromi
Postdoctoral Fellow
KIKUCHI Osamu
JSPS Postdoctoral Fellow
Winda ARIYANI
Technical Assistant
SUZUKI Hiroko
Technical Assistant
SHIMIZU Mana
Graduate Student
IKEUCHI Yuichi
Graduate Student
TABEL Youko
Graduate Student
YOSHIKAWA Chiharu
Collaborative Researcher
SUGA Takayoshi
Collaborative Researcher
NAKAJIMA Manami

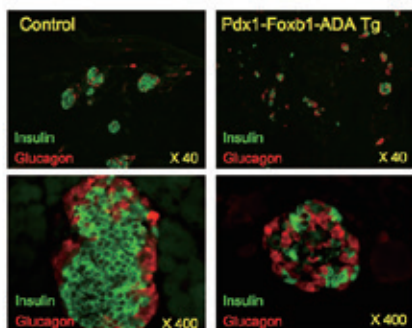


図1. 膵臓特異的FoxO1トランスジェニックマウスのラ氏島
インスリン(緑)とグルカゴン(赤)の二重免疫染色の結果を示す。トランスジェニックマウスではインスリン陽性のβ細胞の量が著明に減少している。

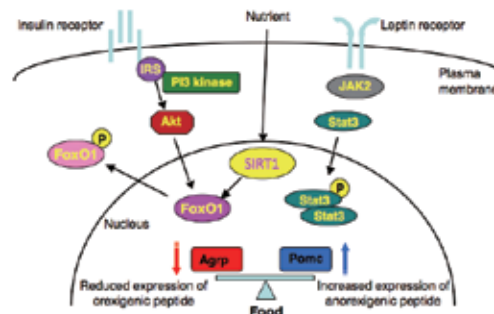


図2. 視床下部におけるインスリン、レプチンシグナリング
インスリンとレプチンは視床下部ニューロンにおけるPI3キナーゼ、Akt、FoxO1の経路とJAK2、Stat3の経路を介してAgRPとPomcの発現を調節し、食欲とエネルギー代謝調節に関わっている。

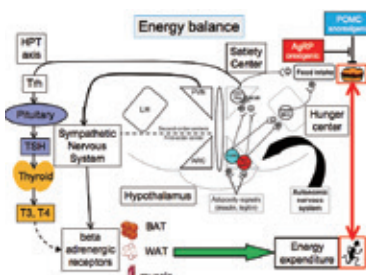


図3. 視床下部が食欲と末梢のエネルギー消費を調節するメカニズム
視床下部の一次中枢である弓状核ニューロンがホルモンや栄養素のシグナルを受けると、二次中枢である室傍核のメラノコルチン受容体ニューロンが活性化され、交感神経を介して末梢の脂肪組織や骨格筋においてエネルギー消費が制御される。また、視床下部、下垂体、甲状腺系を介して甲状腺ホルモンが調節されることでエネルギー消費が制御される。一方、室傍核のニューロンは摂食抑制に作用し、逆に視床下部外側野のニューロンは摂食亢進に作用する。これらの作用が統合されることで、全身のエネルギー代謝が調節されている。

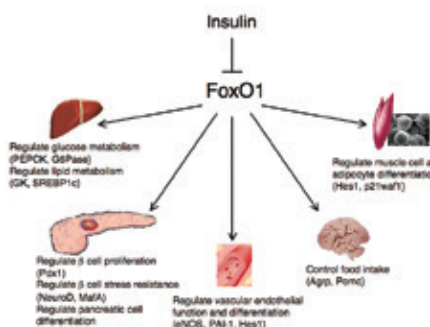


図4. 各種インスリン標的臓器におけるFoxO1の作用
肝臓においてFoxO1は糖代謝と脂質代謝をコントロールしている。膵β細胞においては増殖、分化の調節やストレス抵抗性に関わっている。血管内皮細胞においては血管新生や動脈硬化の進展に、視床下部においては食欲調節や末梢のエネルギー制御に関わっている。また、FoxO1は骨格筋細胞や脂肪細胞の分化調節にも関わっている。

《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 aims

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 β 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

Kobayashi M, Maruyama N, Yamamoto Y, Togawa T, Ida T, Yoshida M, Miyazato M, Kitada M, Hayashi Y, Kashiwagi A, Kitamura T. A newly developed glucagon sandwich ELISA is useful for more accurate glucagon evaluation than the currently used sandwich ELISA in subjects with elevated plasma proglucagon-derived peptide levels. *J Diabetes Investig* 14: 648-658.(2023)

Wada E, Kobayashi M, Khno D, Kikuchi O, Suga T, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Honzawa N, Ikeuchi Y, Tsuneoka H, Hirano T, Obinata H, Sasaki T, Kitamura T*. Disordered branched chain amino acid catabolism in pancreatic islet is associated with postprandial hypersecretion of glucagon in diabetic mice. *J Nutri Biochem* 97:108811.(2021)

Kobayashi M, Waki H, Nakayama H, Miyachi A, Mieno E, Hamajima H, Goto M, Yamada K, Yamauchi T, Kadowaki T, Kitamura T*. Pseudo-hyperglucagonemia was observed in the pancreatectomized cases when measured by glucagon sandwich ELISA. *J Diabetes Investig* 12:286-289.(2021)

Kobayashi M, Satoh H, Matsuo T, Kusunoki Y, Tokushima M, Watada H, Namba M, Kitamura T*. Plasma glucagon levels measured by sandwich ELISA are correlated with impaired glucose tolerance in type 2 diabetes. *Endocr J* 67:903-922. (2020)

Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Wada E, Kohno D, Sasaki T, Takeuchi K, Kakizaki S, Yamada M, Kitamura T*. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab* 19: 1-12. (2019)

Matsui S, Sasaki T, Kohno D, Yaku K, Inutsuka A, Yokota-Hashimoto H, Kikuchi O, Suga T, Kobayashi M, Yamana A, Harada A, Nakagawa T, Onaka T, Kitamura T*. Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signaling in mice. *Nat Communi* 9: 4604-4620. (2018)

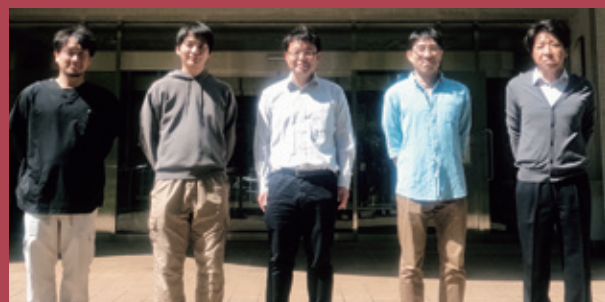
Sasaki T, Yoshimasa Y, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Kitamura T*. Intraperitoneal injection of D-serine suppresses high-fat diet intake and preference in male mice. *Appetite* 118: 120-128. (2017)

Miyachi A, Kobayashi M, Mieno E, Goto M, Furusawa K, Inagaki T, Kitamura T*. Accurate analytical method for human plasma glucagon levels using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry: Comparison with commercially available immunoassays. *Anal Bioanal Chem* 409: 5911-5918. (2017)

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 and Kitamura T*. Hypothalamic Sirt1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. *Diabetologia* 57: 819-831(2014)

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

拠点研究支援センター



研究スタッフ

センター長 佐藤 健	技術専門職員 当房 雅之	Director SATO Ken	Technical Officer TOBO Masayuki
副センター長 白川 純	技術専門職員 牛込 剛史	Vice-Director SHIRAKAWA Jun	Technical Officer USHIGOME Takeshi
西村 隆史	技術職員 幸丸 純貴	NISHIMURA Takashi	Technical Officer KOHIMARU Junki
助教 大橋 一登	技術職員 萩原 慶彦	Assistant Professor OHASHI Kazuto	Technical Officer HAGIWARA Yoshihiko



図1. 共通機器の一括管理

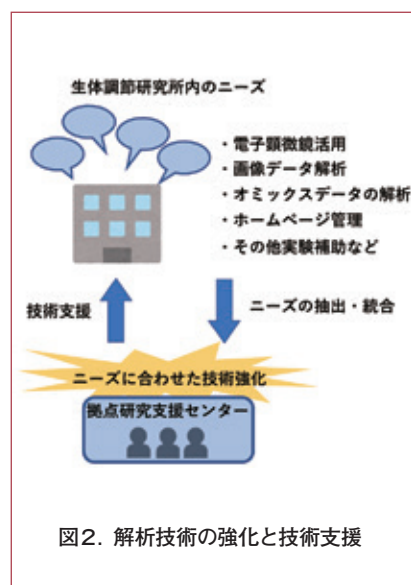


図2. 解析技術の強化と技術支援

《目 標》

拠点研究支援センターでは、生体調節研究所内の共通機器の一括管理と技術面での研究支援や実験補助を目標としています(図1、2)。また、高度な情報処理を伴うデータ解析の基盤の強化を図っています。技術支援や実験補助を通じて、研究の加速や活性化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. 共通機器の一括管理の推進

研究環境の一層の充実と便宜のために、生体調節研究所内の共通機器の一括管理を進めています(図1)。

2. 共通機器利用の円滑化と実験補助

生体調節研究所内の共通機器の利用を円滑に行う事を目的として、機器予約の管理を行っています。共通機器の利用を促進するため、実験補助も行います(図2)。

3. データ解析の基盤強化と技術支援

解析技術の高度化に応じた技術支援を可能にするため、データ解析技術の基盤強化に取り組んでいます(図2)。

4. モデル生物を用いた代謝研究

拠点研究支援センターの技術の一部を活用し、技術支援のモデルとなる研究にも取り組みます。大橋は真核細胞のモデル生物である出芽酵母を用いて、アミノ酸への細胞応答とアミノ酸代謝の制御機構の解明を目指しています。

Specific aims

The Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR) Joint Usage/Research Support Center aims to facilitate the collective management of common equipment and technical support in IMCR (Fig. 1, 2). Also, we are working on the research assistance for the data analysis with advanced information processing, which is increasingly in demand. We would like to contribute to the acceleration of the research through technical support and experimental assistance in IMCR.

▶On-going projects

1. Collective management of common equipment

We are promoting collective management of common equipment in IMCR for further convenience (Fig. 1).

2. Facilitation of common equipment usage

We are managing a reservation of common equipment usage in IMCR. Also, we will work on technical supports and experimental assistance for facilitation of common equipment usage (Fig. 2).

3. Technical support on the advanced data analysis

We are developing the foundation to enable technical support in response to the advancement of analysis technology (Fig. 2).

4. Metabolic research in budding yeast

For a research model using our technical support, Ohashi aims to elucidate the molecular mechanism of cellular responses to amino acids and the regulatory mechanism of amino acid metabolism using budding yeast.

最近の研究成果

Ohashi K*, Chaleckis R, Takaine M, Wheelock CE, Yoshida S. Kynurenine aminotransferase activity of Aro8/Aro9 engage tryptophan degradation by producing kynurenic acid in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sci Rep** 7: 12180 (2017).

Ohashi K, Kawai S, Murata K*. Secretion of Quinolinic Acid, an Intermediate in the Kynurenine Pathway, for Utilization in NAD⁺ Biosynthesis in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Eukaryot Cell** 12: 648-653 (2013).

細胞シグナル分野

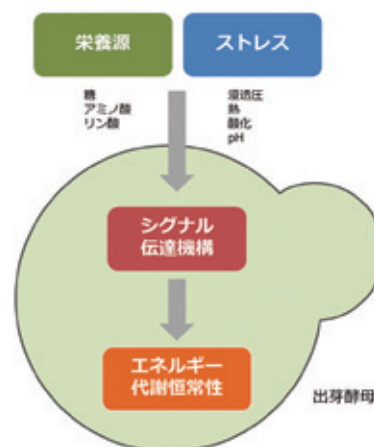


研究スタッフ

Staff

助教
高稲 正勝Assistant Professor
TAKAINE Masakatsu

細胞は外からの刺激にどう応答するのか？



《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要である。

我々は理想的な真核細胞のモデルである出芽酵母を使用し、細胞が様々な環境変化に応答しながらエネルギー代謝恒常性を保ち、適応する分子機構を細胞レベルで明らかにしたいと考えている。

▶現在進行中のプロジェクト

1. 細胞内ATPおよびGTP動態の解析と恒常性制御機構の解明

ATPやGTPは細胞内のエネルギー通貨であると同時にシグナル伝達にも関与し、それらの濃度は厳密に制御される必要がある。ATPやGTP濃度制御の破綻は代謝異常疾患やガンを引き起こす。我々は1細胞レベルでのATPやGTPの動態を解析するとともに、それらの濃度を恒常的に維持する分子機構の解明を目指している。

2. プリン新規合成関連酵素が細胞内顆粒を形成する仕組みと生理的意義

プリン新規合成に関連する酵素群は細胞内でプリノソーム(purinosome)と呼ばれる顆粒を形成するが、その形成機構や生理的機能は未だ不明である。我々はこれまでに酵母のプリノソーム様構造形成が異常になる変異株を複数同定し、プリノソーム形成の分子機構を明らかにしようとしている。またプリノソーム内の基質の動きを分子動力学シミュレーションで解析し、顆粒形成がプリン合成活性に及ぼす作用を検証している。

Specific aims

Cells are constantly exposed to various stimuli such as environmental stress and nutrient sources, and if they cannot respond appropriately to such external stimuli, they will be damaged, leading to aging or cell death. Therefore, a detailed understanding of the cell response mechanism is necessary for the development of treatments for lifestyle-related diseases and aging.

Using the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*, which is an ideal eukaryotic cell model, we would like to clarify the molecular mechanism by which cells maintain homeostasis of energy metabolism while responding to various environmental changes.

▶On-going projects

1. Deciphering molecular mechanism and biological significance of cellular ATP and GTP homeostasis
2. Mechanisms and physiological roles of granule-like assembly of de novo purine metabolic enzymes

最近の研究成果

Hayakawa Y[†], Takaine M[†], Ngo KX[†], Imai T, Yamada MD, Behjat AB, Umeda K, Hirose K, Yurtsever A, Kodera N, Tokuraku K, Numata O, Fukuma T, Ando T, Nakano K*, Uyeda TQ*. Actin-binding domain of Rng2 sparsely bound on F-actin strongly inhibits actin movement on myosin II. **Life Sci Alliance** 6: e202201469 (2022).

Takaine M*, Imamura H, Yoshida S*. High and stable ATP levels prevent aberrant intracellular protein aggregation in yeast. **eLife** 11: e67659(2022).

Hoshino S, Kanemura R, Kurita D, Soutome Y, Himeno H, Takaine M, Watanabe M, Nameki N*. A stalled-ribosome rescue factor Pth3 is required for mitochondrial translation against antibiotics in *Saccharomyces cerevisiae*. **Commun Biol** 4: 300 (2021).

Morita R, Numata O, Nakano K, Takaine M*. Cell cycle-dependent phosphorylation of IQGAP is involved in assembly and stability of the contractile ring in fission yeast. **Biochem Biophys Res Commun** 534: 1026-1032 (2021).

Ito H, Sugawara T, Shinkai S, Mizukawa S, Kondo A, Senda H, Sawai K, Ito K, Suzuki S, Takaine M, Yoshida S, Imamura H, Kitamura K, Namba T, Tate SI, Ueno M*. Spindle pole body movement is affected by glucose and ammonium chloride in fission yeast. **Biochem Biophys Res Commun** 511: 820-825 (2019).

Takaine M*. QUEEN-based Spatiotemporal ATP Imaging in Budding and Fission Yeast. **Bio Protoc** 9: e3320 (2019).

Takaine M*, Ueno M, Kitamura K, Imamura H, Yoshida S*. Reliable imaging of ATP in living budding and fission yeast. **J Cell Sci** 132 (2019).

年 表

Brief History

群馬大学医学部に附属内分泌研究施設を設置

第1部門臓器化学部発足
第1研究棟の新築工事竣工

第2部門形態機能部設置

第3部門生物実験部設置

第2研究棟と第3研究棟の新築工事竣工

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

第5部門効果検定部設置

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

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

第6研究部（化学構造）設置

新研究棟完成

附属研究施設ホルモン測定センター設置

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

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

研究棟増築、改修工事完了

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

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

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

内分泌・代謝学共同研究拠点として活動を開始する

附属生体情報シグナル研究センターを設置

群馬大学生体調節研究所が50周年を迎える

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

内分泌・代謝学共同研究拠点として 再認定される

附属生体情報シグナル研究センターを廃止

附属拠点研究支援センター設置

内分泌・代謝学共同研究拠点として 再認定される

昭和26年 3月 1951 March

The Endocrine Research Facility of Medicine was founded in Gunma University School
First Department (Organ Functions) was started
Research Building 1 was constructed

26年 4月 1951 April

27年 4月 1952 April

Second Department (Functional Morphology) was started

28年 4月 1953 April

Third Department (Experimental Biology) was started

29年 5月 1954 May

Research Building 2 and 3 were constructed

30年 7月 1955 July

Second Department was shifted to Department of Biological Functions Forth Department (Morphology) was started

32年 4月 1957 April

Fifth Department (Physical Biochemistry) was started

38年 3月 1963 March

The Facility was graded up to the Institute of Endocrinology in the Gunma University

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)

41年 4月 1966 April

Sixth Research Department (Protein Chemistry) was started

42年 3月 1967 March

Headquarter Building was constructed

47年 5月 1972 May

Research Facility (Hormone Assay Center) was started

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

14年10月 2002 October

Accepted as a Center for the 21st COE Program

16年 1月 2004 January

Construction of new building and renovation of old building were completed

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

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

19年 6月 2007 June

Accepted as a center for the Global COE Program

22年 4月 2010 April

Selected as a Joint/Usage Research Program for Endocrine /Metabolism

23年 6月 2011 June

The Research Center for Biosignal was built

25年11月 2013 November

IMCR celebrated 50th anniversary

26年10月 2014 October

Associated with the Gunma University Initiative for Advanced Research (Research Program for Signal Transduction)

28年 4月 2016 April

Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed

31年 3月 2019 March

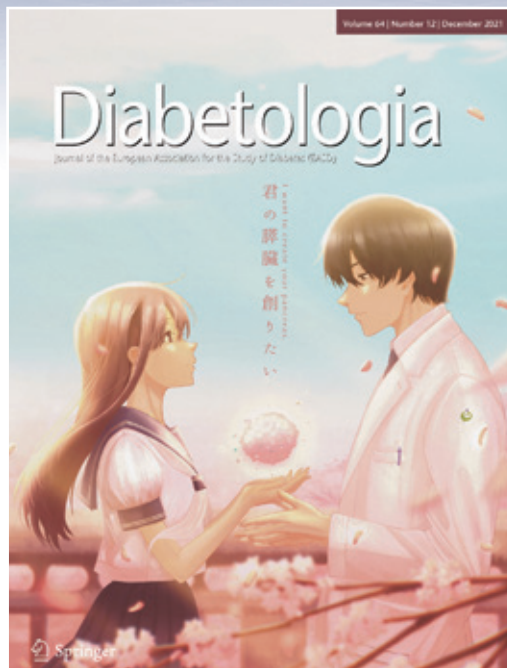
The Research Center for Biosignal was abolished

31年 4月 2019 April

IMCR Joint Usage/Research Support Center was built

令和4年 4月 2022 April

Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed



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.

【お問い合わせ】

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

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



<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp>



<https://www.facebook.com/imcr>



https://twitter.com/Gunma_univ_



<https://www.youtube.com/chann>

