

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報告書

令和7年3月25日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻
職 名 准教授
研 究 代 表 者 鈴木 郁夫

下記のとおり令和6年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 24013)

1. 共同研究課題名	ヒト臓器らしさを決定する因子の機能解析				
2. 共同研究目的	生物のカラダを構成する臓器は、それぞれ生命活動に必須な独自の機能を有している。そのため各臓器は進化的に高度に保存されていることが知られているが、動物ごとに臓器の組織構造は大きく異なっている。臓器の形やサイズなどは動物種ごとに緻密に制御されているが、この臓器構造の進化の背景にある遺伝的な機構についてはあまり理解されていない。特にヒトの臓器発生については倫理の問題からほとんどアプローチできていない状況であった。そこで本課題研究では、ヒト臓器をシャーレ上で忠実に再現できるオルガノイド培養法を利用して、進化の過程で獲得したヒト固有遺伝子の機能を明らかにすることを目的とする。本研究では CRISPR/Cas9 等の遺伝子編集技術を利用し、ヒト遺伝子を自在に操作しながら、直接ヒトの臓器発生を理解するという挑戦的なものである。本共同研究の成果は、今後の進化学や発生生物学のみならず、疾患生物学などへ波及する可能性も秘めていることから、重要なマイルストーンとなることが期待される。				
3. 共同研究期間	令和6年4月1日 ～ 令和7年3月31日				
4. 共同研究組織					
氏 名	所属等	職名等	役 割 分 担		
(研究代表者) 鈴木郁夫	東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻	准教授	研究の総括, ヒト固有遺伝子のデータ解析, 細胞生物学的実験		
(分担研究者)					
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	粘膜エコシステム分野	氏 名	佐々木 伸雄	

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

申請者はこれまでヒトにおける大脳皮質の進化の背景にある遺伝的な機構を理解するために、ヒトの進化形等において重複した遺伝子の発現量にもとづくスクリーニングを実施してきた。その結果発見された NOTCH2NLB 遺伝子はヒト以外の生物種に存在せず、ヒトの大脳皮質の前駆細胞において Notch 情報伝達系を活性化するヒト固有の遺伝子であることを明らかにした。申請者はさらに範囲を広げて、この NOTCH2NLB の発現パターンを網羅的に調べたところ、ヒト腸管においても強く発現していることを見出した。そこで本研究では、佐々木教授のもつ腸管オルガノイド培養技術を利用して、ヒト腸管に発現している NOTCH2NLB の機能を明らかにすることを目指す。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

ヒト腸管オルガノイドを用いた、ヒト腸管の恒常性維持のプロセスにおいて NOTCH2NL 遺伝子が重要な役割を担っていることを明らかにすることができた。加えて、佐々木研究室で作成した NOTCH2NL 強制発現マウスシステムを用いた解析により、出産後の脳発達において NOTCH2NL の発現レベルが高くなるとグリア細胞の発生に異常が生じることが確認できた。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文
なし

② この共同研究に基づくとの記載のある論文
なし

③ 学会発表を行った主なものの3件以内(学会名、開催日、演題)

- 1) 25th Biennial Conference of the International Society for Developmental Neuroscience (ISDN) 2024 年 9 月 22 日 “Recent expansion and evolutionary selection of human-specific NOTCH2NLB allele enhancing cortical neurogenesis”
- 2) EMBO | EMBL symposium: Reconstructing the human past: using ancient and modern genomics 2024 年 9 月 17 日 “Recent expansion and evolutionary selection of human-specific NOTCH2NLB allele enhancing cortical neurogenesis”
- 3) 第 47 回日本分子生物学会年会 2024 年 11 月 28 日 “Genomic and molecular mechanisms of human brain evolution”

④ 本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

新たな研究進捗があるたびにメールや slack を用いた情報交換を行なっている。

加えて、JST 創発的研究支援事業の会議や、各種学会を利用し、直接面談し情報交換を実施している。

令和6年は佐々木教授に東京大学理学部生物学科の特別講義をお願いし、その際にも研究代表者の研究室に

お招きし、研究データについての議論を行なった。