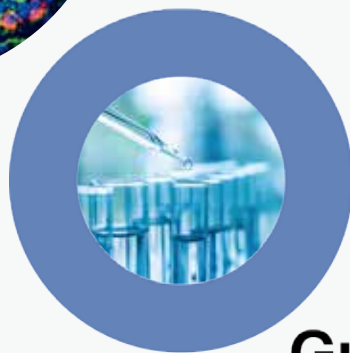
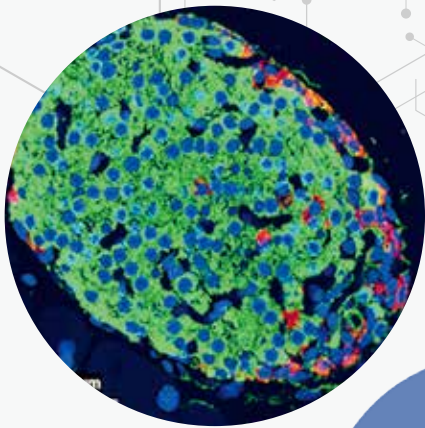




国立大学法人 群馬大学

生体調節研究所概要

Institute for Molecular and Cellular Regulation
National University Corporation Gunma University

Gunma Univ.



2026

Department of Biological Sciences

Department of Genomics and Epigenetics

Department of Endocrine and Metabolic Diseases

生体調節研究所 *Institute for Molecular and Cellular Regulation*

所 長：藤谷 与士夫

Director : FUJITANI Yoshio

副所長：稲垣 毅

Vice-Director : INAGAKI Takeshi

基盤研究部門 *Department of Biological Sciences*

細胞構造分野

Laboratory of Molecular Traffic

教授

Professor

佐藤 健

SATO Ken

生体膜機能分野

Laboratory of Molecular Membrane Biology

教授

Professor

佐藤 美由紀

SATO Miyuki

個体代謝生理学分野

Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics

教授

Professor

西村 隆史

NISHIMURA Takashi

拠点研究支援センター

IMCR Joint Usage/Research Support Center

ゲノム・エピゲノム解析部門 *Department of Genomics and Epigenetics*

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

疾患ゲノム解析分野

Laboratory of Medical Genomics

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

Laboratory of Genome Science

教授

Professor

畑田 出穂

HATADA Izuho

内分泌・代謝疾患解析部門 *Department of Endocrine and Metabolic Diseases*

予防対策グループ

Preventive Medical Science Group

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

治療対策グループ

Therapeutic Medical Science Group

代謝疾患医科学分野

Laboratory of Diabetes and Metabolic Disorders

教授

Professor

白川 純

SHIRAKAWA Jun

分子糖代謝制御分野

Laboratory of Developmental Biology and Metabolism

教授

Professor

藤谷 与士夫

FUJITANI Yoshio

代謝システム制御分野

Laboratory of Integrative Metabolic Regulation

教授

Professor

服部 奈緒子

HATTORI Naoko

トランスレーショナルリサーチグループ

Translational Research Group

ヒト膵島解析ユニット

Human Islet Research Unit

助教

Assistant Professor

都野 貴寛

TSUNO Takahiro

全世代代謝解析ユニット

Metabolomics Research Unit

助教

Assistant Professor

伊藤 道俊

ITO Doshun

分子標的・薬剤探索ユニット

Molecular Medicine Research Unit

生活習慣病解析センター

Lifestyle Disease Research Center

代謝シグナル解析分野

Laboratory of Metabolic Signal

教授

Professor

北村 忠弘

KITAMURA Tadahiro

非常勤講師

Part-time Lecturer

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

荒川 健司

ARAKAWA Kenji

客員准教授

Guest Associate Professor

丸山 順裕

MARUYAMA Nobuhiro

内分泌代謝研究の最前線から、生活習慣病の克服へ



研究所長

藤谷 与士夫

Director : FUJITANI Yoshio

生体調節研究所は、内分泌・代謝システムの解明を中核に据え、細胞から個体、さらにはヒトに至るまで、多層的な研究アプローチを通じて、生体恒常性を支える分子基盤の理解に取り組んでいます。とりわけ、その破綻により生じる糖尿病、脂質異常症、肥満症、がんといった生活習慣病に焦点を当て、基礎から応用へとつながる研究を推進しています。本研究所の源流は、1963年に設立された内分泌研究所に遡ります。当時の群馬県では、海藻摂取の不足に起因する甲状腺疾患が多く見られたことから、甲状腺機能に関する研究が精力的に展開されました。その成果として、甲状腺ホルモンの生成機構や作用の解明、さらには小腸由来ホルモン「モチリン」の機能解明など、内分泌学の発展に寄与する重要な知見が数多く創出されました。

その後、社会的要請の変化に応えるべく、1994年に

内分泌研究所は改組され、「生体調節研究所」として新たな歩みを開始しました。現在では、内分泌代謝学を専門とする国立大学附置研究所として独自の地位を確立し、長年にわたり培ってきた研究リソースを国内外の研究者に提供するとともに、共同研究を通じて顕著な成果を挙げてきました。こうした実績が評価され、2010年度より全国共同利用・共同研究拠点として活動しています。

研究所には、インスリンやグルカゴンなどの膵島ホルモン、脂肪細胞といった生活習慣病に直結する研究を担う研究者に加え、多様なモデル生物を用いて最先端の基礎生命科学を探究する研究者が集結しています。ゲノム・エピゲノム制御や腸内細菌叢による代謝制御など、研究領域は時代とともに広がり、深化を続けています。

さらに2023年度には、ヒト膵島研究および全世代型代謝研究を加速する新たな研究ユニットの整備が採択されました。これにより、これまで蓄積してきた基礎研究の成果を、よりトランスレーショナルな研究へと展開し、臨床応用への橋渡しを一層強化していきます。今後、生体調節研究所の果たす役割はますます重要性を増していくと考えています。本拠点を核として、機関や国境を越えた研究者の連携を促進し、生活習慣病の病態解明と治療法開発を加速させるとともに、新たな研究ネットワークの創出にも貢献してまいります。生体恒常性の本質的理解と疾患克服に向け、引き続き挑戦を続けてまいります。

今後とも、皆様の一層のご支援とご協力を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。

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。



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
附属生活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
附属生活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設立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 再認定により活動を開始する

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を設置

内分泌・代謝学共同研究拠点として 再認定により活動を開始する

組織整備により3部門を設置
基盤研究部門
ゲノム・エピゲノム解析部門
内分泌・代謝疾患解析部門

附属代謝シグナル研究展開センターは
附属生活習慣病解析センターとなる

昭和26年 3月 1951 March

26年 4月 1951 April

27年 4月 1952 April

28年 4月 1953 April

29年 5月 1954 May

30年 7月 1955 July

32年 4月 1957 April

38年 3月 1963 March

38年 4月 1963 April

41年 4月 1966 April

42年 3月 1967 March

47年 5月 1972 May

平成6年 6月 1994 June

14年10月 2002 October

16年 1月 2004 January

16年12月 2004 December

19年 4月 2007 April

19年 6月 2007 June

22年 4月 2010 April

23年 6月 2011 June

25年11月 2013 November

26年10月 2014 October

28年 4月 2016 April

31年 3月 2019 March

31年 4月 2019 April

令和4年 4月 2022 April

6年 4月 2024 April

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

Second Department (Functional Morphology) was started

Third Department (Experimental Biology) was started

Research Building 2 and 3 were constructed

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

Fifth Department (Physical Biochemistry) was started

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

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)

Sixth Research Department (Protein Chemistry) was started

Headquarter Building was constructed

Research Facility (Hormone Assay Center) was started

The Institute was renovated to the Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR), and Hormone Assay Center to the Biosignal Research Center

Accepted as a Center for the 21st COE Program

Construction of new building and renovation of old building were completed

The Institute was reorganized to unite Gene Research Center with IMCR, and to change Biosignal Research Center into Biosignal Genome Resource Center

The Institute for Molecular and Cellular Regulation was reorganized and a new research center, namely the Research Center for Metabolic Signals was built

Accepted as a center for the Global COE Program

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

The Research Center for Biosignal was built

IMCR celebrated 50th anniversary

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

Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed

The Research Center for Biosignal was abolished

IMCR Joint Usage/Research Support Center was built

Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed

Three departments was built
Department of Biological Sciences
Department of Genomics and Epigenetics
Department of Endocrine and Metabolic Diseases

Metabolic Signal Research Center was merged with Lifestyle Disease Research Center

細胞構造分野

Laboratory of Molecular Traffic

教授 Professor

佐藤 健

SATO Ken

キーワード
Keywordsメンブレントラフィック、オルガネラ、内分泌、発生、モデル生物
Membrane traffic, Organelle, Endocrine system, Development, Model organisms

研究室HP



オリジナルHP

高次生命現象における細胞内物質輸送の生理機能と分子機構の解明

細胞内メンブレントラフィックは、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。

低密度リポタンパク質の細胞内輸送機構

低密度リポタンパク質 (LDL) は、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。*C. elegans* の卵に多く含まれる卵黄成分はこの LDL と非常に似た性質をしており、腸細胞から分泌された後、卵母細胞によって取り込まれます (図1)。私たちは、この現象に注目し、*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機能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。

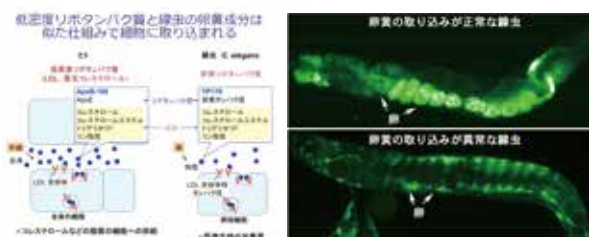


図1. 卵母細胞によるエンドサイトーシスに異常を示す *rme* 変異株 (左) LDL によく似た卵黄タンパク質 YP170 は腸から体腔に分泌され、その後、卵母細胞によって取り込まれる。(右) 野生株では YP170-GFP が卵細胞によってエンドサイトーシスされ、卵細胞内に蓄積されるが (上)、*rme* 変異株では卵細胞には取り込まれず、偽体腔に蓄積する (下)。

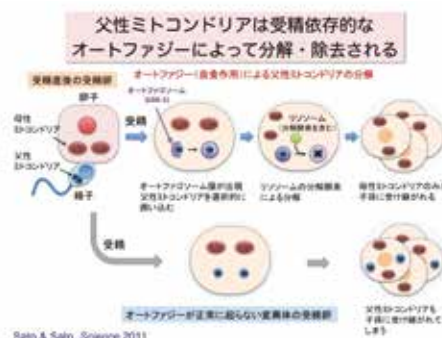


図3. 父性ミトコンドリアのオートファジーによる分解と母性遺伝
精子由来のミトコンドリアは受精後にオートファジーによって分解され、母親由来のミトコンドリアゲノムのみ遺伝する。

インスリン前駆体の細胞内輸送機構

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。

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 (図2)。私たちは、*C. elegans* をモデルとして卵母細胞や精子由来のオルガネラが受精を機にどのように代謝回転され、各配偶子から新たな生命が誕生するのか、研究しています (図3)。現在、マウス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行っています (図4)。

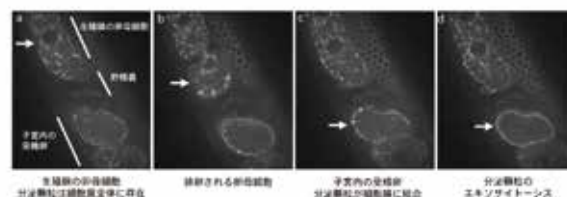


図2. 受精後に同調的に起こる表層顆粒のエクソサイトーシス
卵母細胞において形成された分泌顆粒は受精後に同調的に分泌される。

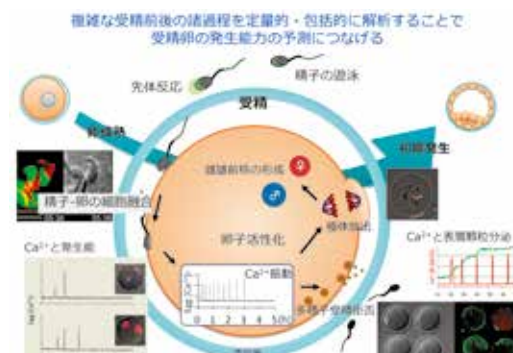


図4. 哺乳類の受精過程と定量イメージング
ライブイメージングやタンパク質の立体構造解析などによって受精の定量的な理解を進めることで、複雑な諸過程の関係や重要性が見えつつある。

Membrane traffic 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.

Analysis of molecular mechanisms underlying low-density lipoprotein trafficking

Low-density lipoprotein (LDL) consists of core proteins and lipids such as cholesterol in mammals. In *C. elegans*, yolk has characteristics similar to lipoproteins, which 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.

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.

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 are investigating how organelles derived from oocytes and sperm undergo metabolic turnover during early development, leading to the emergence of new life from each gamete. We are also studying intracellular membrane remodeling during early mammalian development and brain development.

最近の研究成果

Sugiura K, Kawasaki I, Kosako H, Sato K*. Transmembrane ROOM proteins ensure rooms for germ cells by maintaining intercellular bridges. **Proc Natl Acad Sci U S A** 123(19):e2522264123 (2026)

Satouh Y*, Tatebe T, Tanida I, Yamaguchi J, Uchiyama Y, Sato K*. Endosomal-lysosomal organellar assembly (ELYSA) structures coordinate lysosomal degradation systems through mammalian oocyte-to-embryo transition. **Elife** 13:RP99358 (2025)

Kawasaki I*, Sugiura K*, Sasaki T, Matsuda N, Sato M*, Sato K*. MARC-3, a membrane-associated ubiquitin ligase, is required for fast polyspermy block in *Caenorhabditis elegans*. **Nat Commun** 15(1):792 (2024)

Sasaki T*, Kushida Y*, Norizuki T, Kosako H, Sato K*, Sato M*. ALLO-1- and IKKE-1-dependent positive feedback mechanism promotes the initiation of paternal mitochondrial autophagy. **Nat Commun** 15:1460 (2024)

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** 6(1):440 (2023)

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** 5(1):458 (2022)

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** 148 (14):dev199461 (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(6):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(1):81-91 (2018)

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

メンバー

准教授

佐藤 裕公
SATOUH Yuhkoh

助教

前島 郁子
MAEJIMA Ikuko

博士研究員

平井 里香
HIRAI Rika

協力研究員

川崎 一郎
KAWASAKI Ichiro

研究支援者

阿久澤共子
AKUZAWA Tomoko

関口 萌美
SEKIGUCHI Megumi

宮澤 典子
MIYAZAWA Noriko

大学院生(博士課程)

道崎 護
MICHIZAKI Mamoru

相川 崇
AIKAWA Takashi

和田 綾
WADA Aya



生体膜機能分野

Laboratory of Molecular Membrane Biology



教授 Professor

佐藤 美由紀

SATO Miyuki

オートファジーによる父性ミトコンドリア選択的分解の謎に迫る

キーワード
Keywords

オートファジー、ミトコンドリア、母性遺伝、エンドサイトーシス、線虫 *C. elegans*
Autophagy, Mitochondria, Maternal inheritance, Endocytosis, C. elegans



研究室HP



オリジナルHP

モデル生物である線虫 *C. elegans* を用いて、オートファジーやエンドサイトーシスといったリソソーム分解系の膜動態の制御メカニズムを明らかにするとともに、これら分解系が動物個体において果たす生理機能の解明を目指しています。

オートファジーによる父性ミトコンドリアの選択的分解

オートファジーは、細胞質の一部をオートファゴソームで囲い込み、リソソームと融合させることで内容物を分解する大規模な分解システムです。私たちは線虫の受精卵において、精子由来の父性ミトコンドリアとその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ました。この現象は、ミトコンドリアDNAが母方からのみ遺伝する「母性遺伝」を成立させるメカニズムでもあります。さらに、この選択的分解を制御する鍵因子として ALLO-1 と IKKE-1 を同定し、その機能解析を行っています。父性ミトコンドリアのみが選択的にオートファゴソームに取り込まれるメカニズムや、この現象の生理的・進化的意義を明らかにしたいと考えています。

また、ミトコンドリアはエネルギーを作り出す重要な細胞小器官

です。オートファジーによる不要なミトコンドリアの分解「マイトファジー」は、ミトコンドリアを健康に保つ品質管理機構としても働いており、この仕組みの異常は病気や老化にもつながります。私たちはさまざまな細胞におけるマイトファジーの役割にも注目して研究を行っています。

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

エンドサイトーシスは、細胞外から栄養素を取り込むとともに、細胞外からのシグナル伝達を制御する仕組みでもあります。私たちは、線虫の受精卵では受精直後にエンドサイトーシスが一過的に活性化し、母方由来の細胞膜タンパク質群が積極的に分解される現象を発見しました。また、この分解にはK63結合ユビキチン化という標識が必要であることを明らかにし、関与するユビキチンリガーゼなどを同定してきました。現在は、受精のシグナルがユビキチン化経路を活性化する仕組みや、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解析を進めています。

C. elegans の生殖腺を用いた初期発生の in vivo 解析

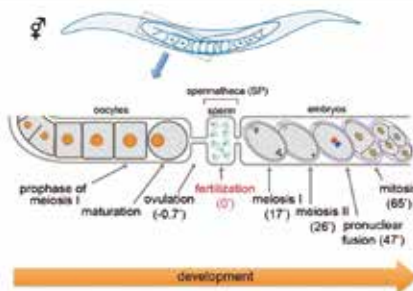


図1. *C. elegans* の生殖腺の構造。雌雄同体で自家受精するため、受精前後や初期胚発生の様子を生きた個体内で容易に観察することができる。

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

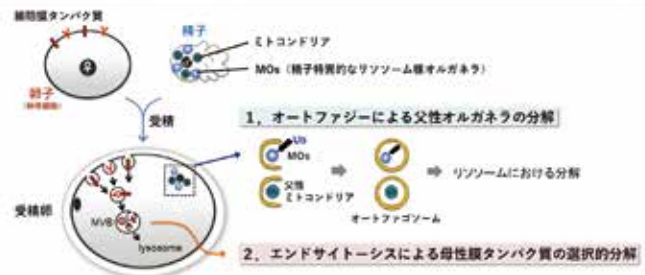


図2. 受精直後にはオートファジーとエンドサイトーシスが一過的に活性化され、それぞれ特異的な膜成分の分解を行う。それにより、胚発生に向けて細胞内成分が再編成される。

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

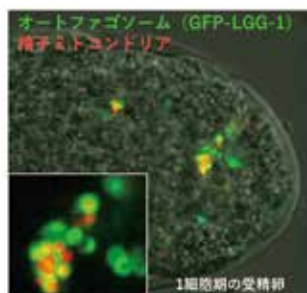


図3. 受精した精子ミトコンドリア周囲にオートファゴソーム膜が形成される様子を生きた受精卵で観察することができる。

精子ミトコンドリア選択的オートファジーのメカニズム

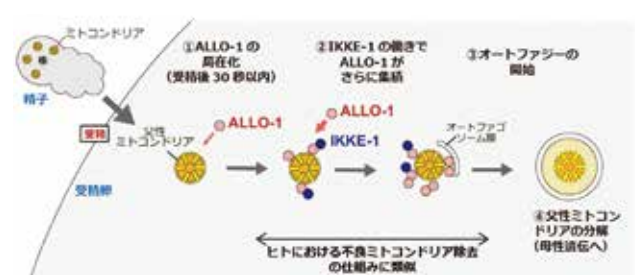


図4. ALLO-1とIKKE-1は精子ミトコンドリアを認識し、その周囲にオートファゴソーム膜形成を誘導する。

Using the model organism *Caenorhabditis elegans*, our lab aims to uncover the regulatory mechanisms underlying the membrane dynamics of lysosomal degradation pathways, such as autophagy and endocytosis. We also seek to understand the physiological functions these degradation systems play in the context of a whole animal.

Selective Degradation of Paternal Mitochondria via Autophagy

Autophagy is a large-scale intracellular degradation system that sequesters portions of the cytoplasm within autophagosomes and delivers them to lysosomes for degradation. In *C. elegans* zygotes, we discovered that sperm-derived paternal mitochondria and their DNA are selectively targeted and eliminated by autophagy. This phenomenon constitutes the molecular mechanism establishing "maternal inheritance," where mitochondrial DNA is transmitted solely from the maternal side. Our goal is to elucidate how paternal mitochondria are exclusively recognized and engulfed by autophagosomes, as well as to determine the physiological and evolutionary significance of this process.

Additionally, because mitochondria are vital organelles for energy production, their selective clearance via autophagy (termed "mitophagy") serves as a critical quality control mechanism. Disruption of mitophagy is implicated in pathogenesis and aging. We are extending our investigation to study the broader roles of mitophagy in various cell types.

Degradation of Plasma Membrane Components via Fertilization-Induced Endocytosis

We demonstrated that endocytosis is transiently upregulated following fertilization in *C. elegans* zygotes, resulting in the active degradation of a subset of oocyte-derived plasma membrane proteins. Furthermore, we revealed that this pathway depends on K63-linked ubiquitination, and we have identified several factors involved in this cascade. Current research focuses on the mechanisms by which fertilization signals activate the ubiquitination pathway, along with the functional roles of endocytosis in intercellular communication during development.

最近の研究成果

Norizuki T[†], Sasaki T[†], Suehiro Y, Mitani S, Kojima W, Yamano K, Matsuda N, Sato M*. BCAS-3 is required for progression of autophagosome formation to degrade paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. **iScience** 29:116345 (2026)

Suto S[†], Teraoka K[†], Kawasaki I[†], Sugiura K, Sasaki T, Maejima I, Kosako H, Sato M*, Sato K*. Germ granule components regulate endosomal switching during the oocyte-to-embryo transition in *Caenorhabditis elegans*. **Commun Biol** in press (2026)

Norizuki T[†], Kushida Y[†], Sekimoto T, Sasaki T, Yamano K, Matsuda N, Sasaki R, Noda NN*, Sato K*, Sato M*. ALLO-1a is a ubiquitin-binding adaptor for allopahy in *Caenorhabditis elegans*. **J Cell Sci** 138:jcs264252 (2025)

Sasaki T, Kushida Y, Norizuki T, Kosako H, Sato K*, Sato M*. ALLO-1- and IKKE-1-dependent positive feedback mechanism promotes the initiation of paternal mitochondrial autophagy. **Nat Commun** 15:1460 (2024)

Kawasaki I[†], Sugiura K[†], Sasaki T, Matsuda N, Sato M*, Sato K*. MARC-3, a membrane-associated ubiquitin ligase, is required for fast polyspermy block in *Caenorhabditis elegans*. **Nat Commun** 15:792 (2024)

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)

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)

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

メンバー

助教

関本 隆志
SEKIMOTO Takayuki

佐々木 妙子
SASAKI Taeko

博士研究員

法月 拓也
NORIZUKI Takuya

研究支援者

山下 悠
YAMASHITA Haruka

平林 優
HIRABAYASHI Yu

大学院生(博士課程)

丸山 琴音
MARUYAMA Kotone

教育研究等補助者(学部生)

小澤 来望
OZAWA Kurumi



個体代謝生理学分野

Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics



教授 Professor

西村 隆史

NISHIMURA Takashi

生物が栄養や環境の変化に適応して生きるための原理を解き明かす

キーワード
Keywords

ショウジョウバエ、代謝恒常性、栄養応答、内分泌ホルモン、メタボローム解析
Drosophila, Metabolic homeostasis, Nutritional response, Endocrine hormone, Metabolomics



研究室HP



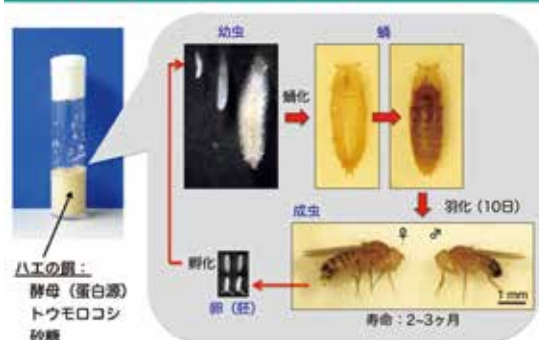
オリジナルHP

生物は、栄養状態の変化に応じて、代謝だけでなく成長、成熟、老化、行動などを柔軟に調節しながら生きています。私たちの研究室では、キョロショウジョウバエをモデル生物として用い、栄養の情報がどのようにホルモンや臓器同士のコミュニケーションを通じて全身に伝わり、個体の適応を支えているのかを研究しています。特に、成長や成熟など生活史の各段階に特有の代謝の仕組みや、脳、腸、脂肪組織、生殖器官などが連携して代謝や行動を制御する仕組みに注目しています。

生活史に特有の代謝システムと栄養応答の解明

ショウジョウバエは小さな昆虫ですが、哺乳類と共通する器官や代謝内分泌システムをもち、遺伝学的な解析にも優れた実験動物です（図1）。私たちは、生活史の中でステロイドホルモンが時期特異的に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（Nishimura, 2020, Yamada et al., 2020）。また、成熟期への進行に伴い脂肪組織の細胞死を引き起こす変異体を見いだしました（Yamada et al., 2023）。今後も、各ライフステージに特有の代謝システムと栄養応答の分子機構の解明に取り組めます（図2）。

図1. モデル生物、キョロショウジョウバエの生活史



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。私たちは、神経系や腸、脂肪組織といった臓器に着目し、栄養摂取の変化に応じた臓器連環の仕組みを報告しました（Yoshinari et al., 2024, Nishimura et al., 2026）。栄養や飢餓などのあらゆる代謝変化に対して、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、生体の反応を調節しているのか、私たちはその意義を明らかにしていきます（図3）。

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）。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。

図2. 発育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

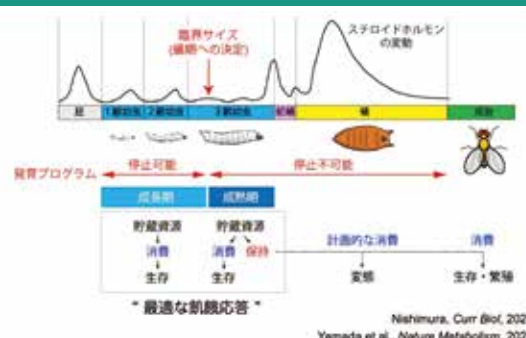


図3. 代謝や行動を制御する臓器連環機構の解明

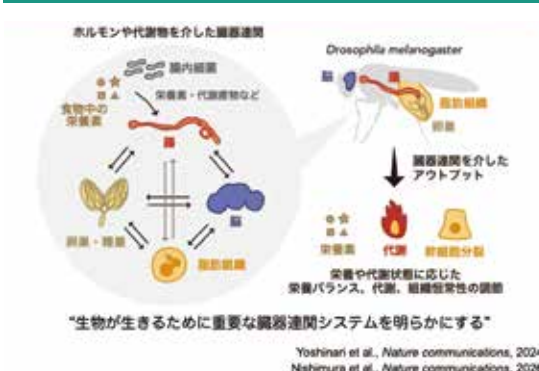


図4. メタボロミクスと細胞代謝測定による代謝生理の理解



Living organisms adapt to changing nutritional environments by coordinating metabolism, growth, maturation, aging, and behavior. Our laboratory uses the fruit fly *Drosophila melanogaster* as a model organism to understand how nutritional information is sensed and translated into systemic responses through endocrine hormones and inter-organ communication. We aim to uncover the basic principles by which organisms maintain metabolic homeostasis and adapt to nutritional changes throughout the life cycle. These studies will provide insights into diseases caused by defects in nutritional responses, endocrine regulation, and organ communication.

Elucidation of life stage-specific metabolic systems and nutritional responses

Drosophila is a powerful model for this research because it is genetically tractable and possesses organ systems and metabolic endocrine pathways that are well conserved with mammals. We have shown that steroid hormones regulate glucose metabolism in a stage-specific manner and contribute to metabolic responses to nutrition and programmed energy production during development. We also identified a mutant that induces adipose tissue cell death during the transition to maturity. Building on these findings, we continue to investigate molecular mechanisms underlying life stage-specific metabolic regulation and nutritional responses.

Elucidation of inter-organ communication mechanisms that regulate metabolism and behaviour

We also study how organs communicate to regulate metabolism and behavior. By focusing on the nervous system, intestine, adipose tissue, and reproductive organs, we seek to clarify how these tissues coordinate whole-body responses to nutritional and starvation signals.

Development of fundamental technologies for metabolomic and hormone analyses

In addition, we develop analytical platforms for metabolome and hormone analyses. Using LC-MS/MS and GC-MS, we perform comprehensive metabolome profiling to understand physiological states at the cellular, tissue, and organismal levels. Through these approaches, our laboratory aims to reveal how nutritional adaptation is achieved and how its failure leads to disease.

最近の研究成果

Nishimura T*, Arakawa C†, Yoshinari Y†. Inter-organ metabolic feedback via BCAA catabolism regulates glucagon-like hormone secretion in *Drosophila*. **Nat Commun** (2026)

Yoshinari Y*, Nishimura T*, Yoshii T, Kondo S, Tanimoto H, Kobayashi T, Matsuyama M, Niwa R*. A high-protein diet-responsive gut hormone regulates behavioral and metabolic optimization in *Drosophila melanogaster*. **Nat Commun** 15:10819 (2024)

Yamada T, Yoshinari Y, Tobo M, Habara O, Nishimura T*. Naca protects the larval fat body from cell death by maintaining cellular proteostasis in *Drosophila*. **Nat Commun** 14:5328 (2023)

Banzai K, and 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)

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)

メンバー

助教

吉成 祐人
YOSHINARI Yuto

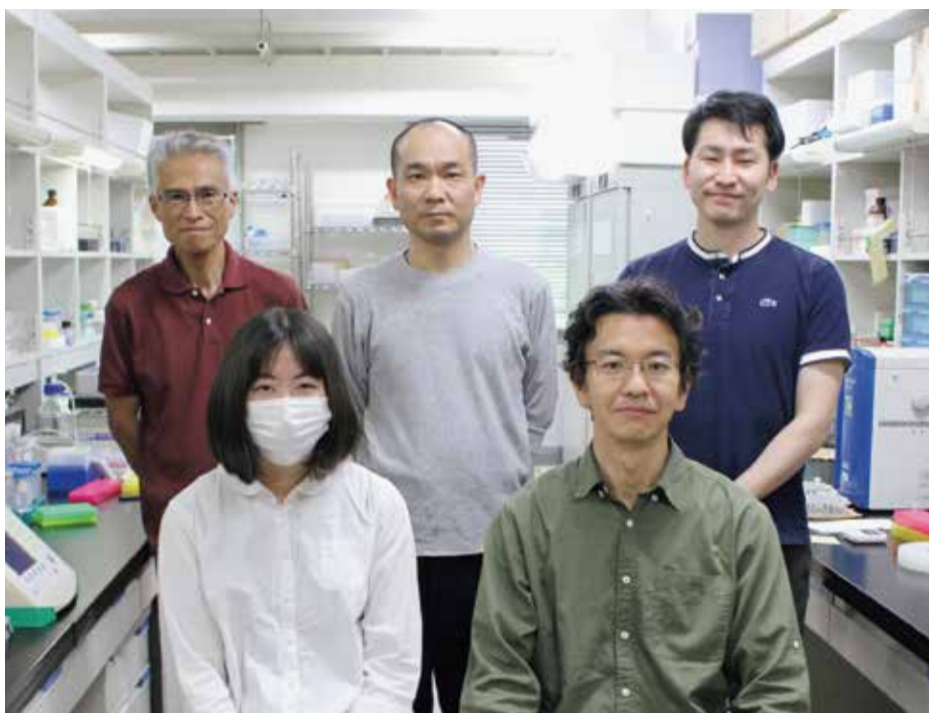
博士研究員

不破 尚志
FUWA Takashi

吉井 悠華
YOSHII Yuka

研究支援者

武 倫夫
TAKE Michio



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

代謝状態がクロマチン制御に反映される仕組みを解明し、細胞記憶の分子基盤を明らかにする

キーワード
Keywordsエピゲノム、鉄、代謝、脂肪細胞分化、クロマチン
Epigenome, Iron, Metabolism, Adipocyte Differentiation, Chromatin

研究室HP



オリジナルHP

栄養環境や代謝環境の情報が細胞内へ伝達され、エピゲノム情報として記録されることで、遺伝子発現や細胞の状態が変化し、肥満・糖尿病をはじめとする生活習慣病の発症に至る分子機構の解明を目指しています。

環境情報を記憶するエピゲノム

私たちの研究室では、栄養状態や代謝状態などの環境情報がどのように細胞へ伝達され、長期的な遺伝子発現や細胞機能の変化につながるのかを研究しています。私たちは、その分子基盤の一つとしてエピゲノムに着目しています。エピゲノムとは、DNA配列そのものを変化させることなく遺伝子の動きを制御する仕組みであり、細胞が環境変化に応答し、その状態を維持するための重要な機構です。私たちは、環境情報がどのようにエピゲノムへ反映され、遺伝子発現や細胞機能の変化につながるのかを分子レベルで理解することを目指しています（図1、図2）。

代謝状態をエピゲノムへ伝える鉄シグナル

肥満や糖尿病などの生活習慣病の発症リスクは、遺伝的要因だけでなく、栄養状態や生活環境の影響を強く受けます。しかし、こうした環境情報がどのように細胞内へ伝達され、長期的な生体応答を

形成するののかについては、未解明な点が多く残されています。私たちは脂肪細胞分化をモデルとして、鉄と α -ケトグルタル酸に着目しています。これらはエピゲノム脱メチル化酵素の活性に必須の因子であり、ヒストン修飾やクロマチン構造を変化させることで遺伝子発現を制御します。特に鉄は、ヒストン、DNA、RNAの脱メチル化酵素群に共通する必須因子であり、細胞のエピゲノム状態や遺伝子発現プログラムを規定する重要な役割を担っています。私たちは、細胞内の鉄代謝や代謝産物の変化がエピゲノム制御へどのように結びつくのかを解析し、代謝状態と遺伝子発現制御をつなぐ分子機構の解明を進めています。

研究テーマと将来展望

現在、脂肪細胞分化や環境変化に伴うヒストン修飾・クロマチン構造の解析、鉄および α -ケトグルタル酸を介したエピゲノム制御機構の解明（図3）、さらにエピゲノム編集技術の開発によるエピゲノムと細胞機能の因果関係の解析（図4）に取り組んでいます。これらの研究を通じて、代謝とエピゲノムを結ぶ制御原理を明らかにするとともに、代謝疾患や加齢関連疾患の理解につながる新たな知見の創出を目指しています。

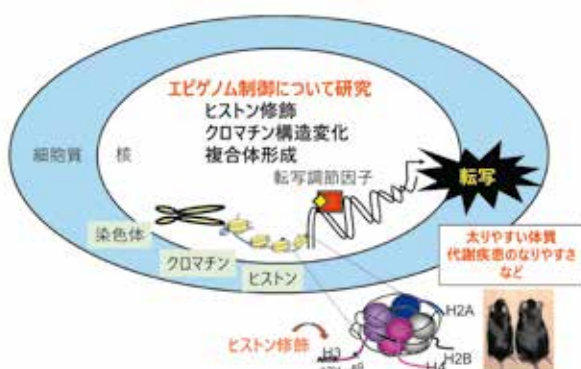


図1.



図2.

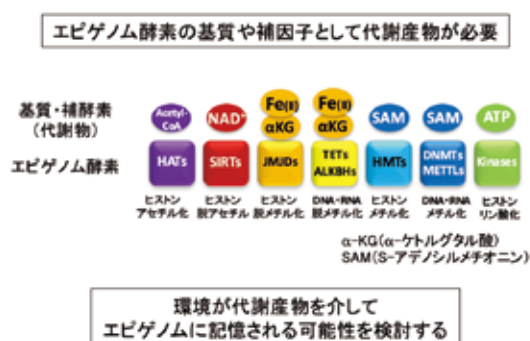


図3.

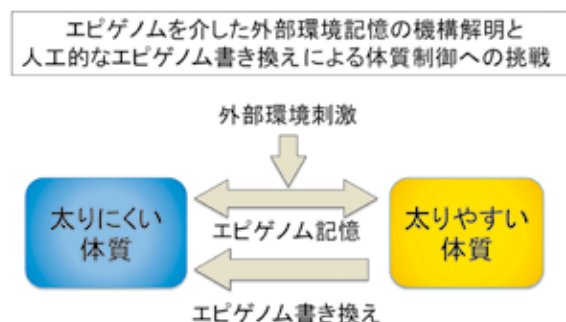


図4.

Our laboratory investigates how environmental and metabolic information is recorded in the epigenome and contributes to the development of metabolic disorders such as obesity and diabetes.

Environment and the Epigenome

Our laboratory investigates how environmental information, including nutritional and metabolic states, is transmitted to cells and leads to long-term changes in gene expression and cellular function. We focus on the epigenome as one of the key molecular systems underlying these processes. The epigenome refers to regulatory mechanisms that control gene expression without altering the underlying DNA sequence and plays an important role in enabling cells to respond to environmental changes and maintain cellular states. Our goal is to understand how environmental information is translated into epigenomic changes that influence gene expression and cellular function (Figs. 1 and 2).

Iron and Epigenomic Regulation

The risk of metabolic disorders such as obesity and diabetes is influenced not only by genetic factors but also by nutritional status and environmental conditions. However, the molecular mechanisms by which such environmental information is transmitted into cells and produces long-lasting biological responses remain poorly understood. Using adipocyte differentiation as a model system, we focus on iron and α -ketoglutarate, two essential cofactors for epigenomic demethylases. These metabolites regulate gene expression by influencing histone modifications and chromatin organization. In particular, iron serves as a common cofactor for histone, DNA, and RNA demethylases and plays a central role in linking metabolic states to epigenomic regulation. We investigate how intracellular iron metabolism and metabolic changes are coupled to epigenomic regulation, with the aim of elucidating molecular mechanisms that connect metabolic states to gene regulatory programs.

Research Directions

Our current research focuses on three major areas: epigenomic regulation during adipocyte differentiation and environmental adaptation; metabolic regulation of the epigenome through iron and α -ketoglutarate (Fig. 3); and development of epigenome-editing technologies to examine causal relationships between epigenomic states and cellular functions (Fig. 4). Through these studies, we aim to uncover fundamental principles linking metabolism and epigenomic regulation and to generate new insights into metabolic and age-related diseases.

最近の研究成果

Yang C[†], Arai M[†], Ariyanto EF[†], Zhang J[†], Lubis DM[†], Ito R[†], Xie S, Nitta M, Kawashima F, Ishitsuka T, Yang C, Suzuki T, Komatsu T, Sagae H, Jin H, Takahashi H, Kobayashi E, Wei Y, Liu B, Choi H, Wada Y, Tanaka T, Osawa T, Kimura H, Kodama T, Aburatani H, Tachibana M, Shinkai Y, Inagaki T, Soga T, Osborne TF, Yoneshiro T*, Matsumura Y*, Sakai J*. Glucose-activated JMJD1A drives visceral adipogenesis via α -ketoglutarate-dependent chromatin remodeling. **Cell Rep** 44:116060 (2025)

Masuda S[†], Komatsu T[†], Atia S, Suzuki T, Hayashi M, Toyoda A, Kimura H, Inagaki T*. Iron-dependent JMJD1A-mediated demethylation of H3K9me2 regulates gene expression during adipogenesis in a spatial genome organization-dependent manner. **Genes Cells** 30:e70023 (2025)

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, Inagaki T*. Crucial role of iron in epigenetic rewriting during adipocyte differentiation mediated by JMJD1A and TET2 activity. **Nucleic Acids Res** 51:6120-6142 (2023)

Abe Y[†], Fujiwara Y[†], Takahashi H, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, Nakaki R, 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** 9:1566 (2018)

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)

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)

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)

Inagaki T[†], Tachibana M[†], Magoori K, Kudo H, Tanaka T, Okamura M, Naito M, Kodama T, Shinkai Y, Sakai J*. Obesity and metabolic syndrome in histone demethylase JHDM2a-deficient mice. **Genes Cells** 14:991-1001 (2009)

Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, Mohammadi M, Finck BN, Mangelsdorf DJ, Klier SA, Burgess SC*. FGF21 induces PGC-1 α and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. **Proc Natl Acad Sci USA** 106:10853-10858 (2009)

Inagaki T[†], Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SC, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Klier SA*. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. **Cell Metab** 5:415-425 (2007)

メンバー

講師

小松 哲郎
KOMATSU Tetsuro

助教

鈴木 智大
SUZUKI Tomohiro

博士研究員

加藤 拓
KATO Taku

学振外国人特別研究員

王 帥
WANG Shuai

研究員

アティア サフィヤ
ATIA Safiya

研究支援者

林 真友子
HAYASHI Mayuko

須賀 絵美
SUGA Emi

谷岡安紀子
TANIOKA Akiko

大学院生(博士課程)

アハメド モハンマド セリム
AHAMED Mohammad Selim

余 海
YU Hai

ハッサン タレク
HASAN Tarek

朱 柠航
ZHU Ninghang

セングプタ スチャリタ
SENGUPTA Sucharita

ゲノム科学リソース分野

Laboratory of Genome Science



教授 Professor

畑田 出穂

HATADA Izuho

エピゲノム記憶の操作と継承から、生命現象と疾患の因果を解く

キーワード
Keywords

エピゲノム、DNAメチル化、エピゲノム編集、ゲノムインプリンティング、継世代影響
 Epigenome, DNA methylation, Epigenome editing, Genomic imprinting, Intergenerational epigenetic inheritance



研究室HP



オリジナルHP

エピゲノムから生命のしくみを読む

私たちの体では、すべての細胞がほぼ同じDNA配列を持ちながら、細胞ごとに異なる遺伝子を働かせています。この遺伝子の使い分けを支えるしくみがエピゲノムです。ゲノム科学リソース分野では、DNAメチル化やヒストン修飾などのエピゲノム情報が、発生、成長、代謝、疾患、そして次世代への影響をどのように制御するのかを研究しています。

エピゲノム編集で因果関係に迫る

従来のエピゲノム研究では、疾患や環境曝露に伴って変化したエピゲノムを観察することが中心でした。しかし、エピゲノムの変化が原因なのか結果なのかを見分けることは容易ではありません。私たちは CRISPR/dCas9 を基盤とするエピゲノム編集技術を開発し、狙ったゲノム領域のDNAメチル化状態を、DNA配列を変えずに操作することで、特定のエピゲノム異常が表現型を引き起こすことを直接検証しています。この技術により、H19-DMRのDNAメチル化低下を再現することで、シルバーラッセル症候群様の疾患モデルマウスを作製しました。

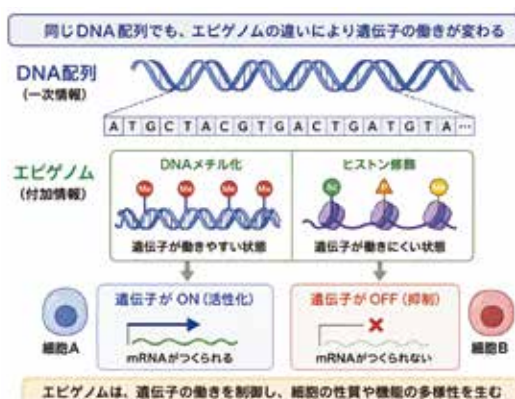


図1：DNA配列とエピゲノム制御の模式図

親から子へ伝わる記憶

近年、親のストレス、病気、加齢、環境曝露などが精子や卵子のエピゲノム情報を変化させ、子の体質や病気のなりやすさに影響する可能性が注目されています。しかし、DNA配列以外の情報が本当に子へ伝わり、体の特徴を変えるのかについては、直接的な証拠が十分ではありませんでした。私たちは、DNA配列を変えずに精子のH19-DMRのDNAメチル化だけを操作するエピゲノム編集技術を用いて、父親の精子に生じたエピゲノム変化が受精後の子に受け継がれ、シルバー・ラッセル症候群に類似した低出生体重や成長障害を引き起こすことを明らかにしました。これは、親から子へ伝わる情報がDNA配列だけではなく、エピゲノム記憶も子の発生や健康に影響し得ることを示す成果です。今後は、こうしたエピゲノム記憶がどのような条件で子に伝わるのかを解明し、環境要因や疾患リスクの次世代影響を理解することで、診断・予防・治療につながる基盤技術の確立を目指します。

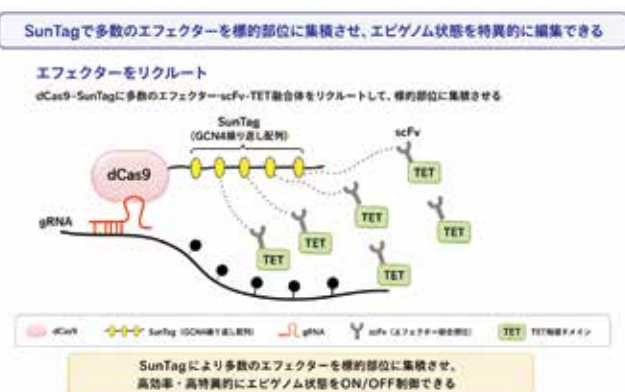
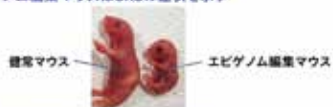


図2：CRISPR/dCas9を用いたエピゲノム編集

エピゲノム編集マウスはSRSの症状を示す



エピゲノム編集マウスは成長障害を示す

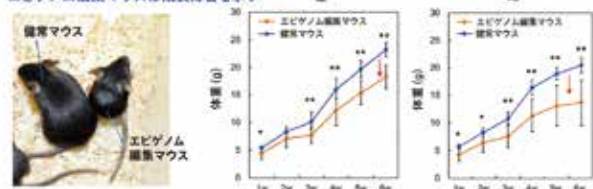


図3：H19-DMR低メチル化による疾患モデルマウス

父親の生殖細胞に生じたDNA配列以外の変化が受精後も子に伝わり、体質や病気のリスクに影響する可能性がある



図4：親から子へ伝わる記憶

Reading life through the epigenome

Although almost all cells in the body share the same DNA sequence, each cell type uses a distinct set of genes. This selective use of genetic information is controlled by the epigenome, including DNA methylation and histone modifications. Our division studies how epigenomic information regulates development, growth, metabolism, disease, and the transmission of biological information to the next generation.

Testing causality by epigenome editing

Many epigenomic studies have identified changes associated with disease or environmental exposure. However, it is often difficult to determine whether these changes are causes or consequences. To overcome this limitation, we develop and apply CRISPR/dCas9-based epigenome editing technologies that modify DNA methylation or chromatin states at specific genomic loci without changing the underlying DNA sequence. This approach enables us to directly test whether a particular epigenomic abnormality can induce a phenotype in vivo. Using this strategy, we generated mouse models of epigenetic diseases, including Silver-Russell syndrome-like phenotypes caused by targeted demethylation of the H19 differentially methylated region.

Parental epigenomic memory transmitted to offspring

Recent studies have suggested that parental stress, disease, aging, and environmental exposure may alter epigenomic information in sperm and oocytes, thereby influencing the traits and disease susceptibility of offspring. However, direct evidence that information other than the DNA sequence is transmitted to the next generation and affects offspring phenotypes has been limited. We used epigenome editing to manipulate DNA methylation at the H19-DMR in sperm without changing the DNA sequence. This approach demonstrated that an epigenomic alteration in paternal sperm can be transmitted after fertilization and cause offspring phenotypes resembling Silver-Russell syndrome, including low birth weight and postnatal growth retardation. These findings show that inherited information is not limited to the DNA sequence, and that parental epigenomic memory can influence embryonic development and health. We aim to clarify the conditions under which such epigenomic memory is transmitted to offspring and to understand how environmental factors and disease-associated epigenomic changes affect the next generation. Through this work, we seek to establish a foundation for future diagnosis, prevention, and therapy.

最近の研究成果

Morita S, Horii T, Hatada I*. Epigenome editing strategies: technological progress and in vivo applications. **BMC Methods** 3:69 (2026)

Horii T, Morita S, Hino S, Hino Y, Fukushima HS, Kobayashi R, Kimura M, Nakao M, Mizukami Y, Inoue A, Hatada I*. Germline epigenome editing identifies H3K9me3 as a mediator of intergenerational DNA methylation recovery in mice. **Nat Commun** 16:11200 (2025)

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** 152:2331-2337 (2023)

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** 15:40 (2022)

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 Biol** 21:77 (2020)

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. **Nat Biotechnol** 34:1060-1065 (2016)

メンバー

准教授

堀居 拓郎
HORII Takuro

事務補佐員

岩田 浩美
IWATA Hiromi

研究所講師

森田 純代
MORITA Sumiyo

研究支援者

木村 美香
KIMURA Mika

末友恵理子
SUETOMO Eriko

福田 理絵
FUKUDA Rie

石川まりえ
ISHIKAWA Marie

中野 澄子
NAKANO Sumiko

遠峯 智美
THOMINE Tomomi

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

「腸内細菌x食事」で生体内組織をデザインし健康維持法や新規治療法開発に挑む

キーワード
Keywords

腸内細菌、オルガノイド、ヒト疾患生物学、代謝学、食事栄養学
Gut microbes, Organoid, Human Disease Biology, Metabolome, Nutritional Science



研究室HP



オリジナルHP

生体臓器3次元培養法オルガノイドを用いた次世代の腸内細菌研究

私たちの研究室では、ヒトの手術検体から樹立した腸管オルガノイド（ミニ臓器）を用い、生体外で複雑な腸内環境を再現することに挑戦しています。特に、腸管オルガノイドと腸内細菌を共に培養可能な独自の共培養装置の開発に力を入れており、従来は困難であった「ヒト腸内環境の再構築」を実現しようとしています。本研究の大きな特徴は、動物モデルに依存せず、実際の患者由来のヒト細胞を用いる点にあります。これにより、ヒトの臓器機能を高い精度で再現し、ヒトの疾患を直接的に解析できる点が強みです。このような独自技術を基盤として、これまでブラックボックスであった「個人ごとに異なる腸内細菌叢がどのように形成・決定されるのか」という根本的な問いに取り組んでいます。さらに、腸内細菌と宿主細胞との相互作用を詳細に解析することで、細菌依存的な疾患の発症メカニズムの解明を目指しています。私たちは、細胞と細菌の相互作用というミクロな現象の理解から出発し、ヒト疾患の本質に迫ることで、新たな治療戦略の創出につながる研究を推進しています。

母子間相互作用による子の腸内細菌叢と疾患感受性の制御

ヒトの腸内細菌叢は乳児期に形成され、生涯にわたる健康を左右することが知られています。私たちは、母乳に含まれる免疫因子が乳児期の腸内細菌叢の成熟、さらにはその後のライフステージにおける疾患感受性を制御することをマウスモデルで見出しました。この機序を解明することで、腸内細菌叢への早期介入を介した新たな疾患予防戦略の開発を目指しています。

腸内細菌による運動パフォーマンスの制御

腸内細菌は宿主の代謝や生理機能に多面的に作用することが知られ、近年では運動能力への影響も注目されています。私たちはアスリートと一般人の腸内細菌叢を比較し、アスリートで増加している菌や代謝産物を明らかにしました。マウス実験でも腸内細菌が作る代謝物が持久力を高めることを確認しており、腸内細菌を介した運動パフォーマンス向上や健康増進への応用を目指しています。



図1.

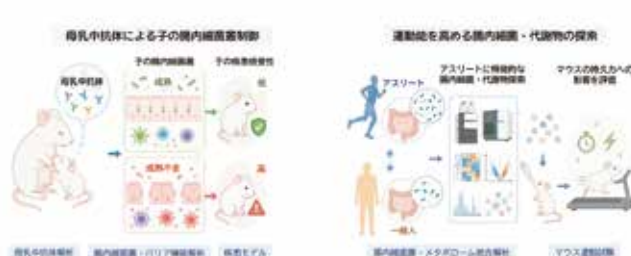


図2.

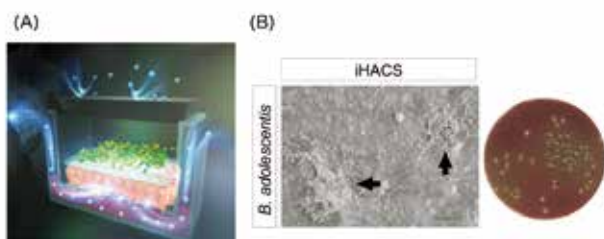


図3. 嫌気性腸内細菌と好気性のヒト正常大腸上皮の共培養システムの開発

(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。

階層的な粘膜エコシステムのデザイン戦略

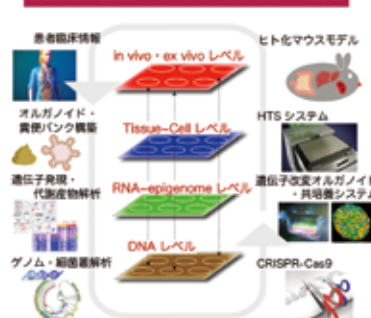


図4. 粘膜エコシステムを自在に操作するデザイン学創出に向けた戦略

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、多階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。

Next-Generation Gut Microbiome Research Using Organoid-Culturing System

In our laboratory, we are tackling the challenge of recreating the complex intestinal environment in vitro using intestinal organoids ("mini-organs") established from human surgical specimens. We focus on developing a proprietary co-culture system that enables the simultaneous cultivation of intestinal organoids and gut microbiota, with the goal of reconstructing the human gut environment—something that has traditionally been difficult to achieve. A key feature of our research is the use of patient-derived human cells rather than animal models. This approach represents a major strength, allowing us to faithfully recapitulate human organ function and directly investigate human diseases. Building on these unique technologies, we address a fundamental question that has long remained a black box: how individualized gut microbiomes are formed and determined. Furthermore, by dissecting the interactions between gut bacteria and host cells, we aim to elucidate the mechanisms underlying microbiota-dependent diseases. Starting from a microscopic understanding of cell–bacteria interactions, we seek to uncover fundamental principles of human disease and advance research that will lead to the development of novel therapeutic strategies.

Regulation of the Infant Gut Microbiota and Disease Susceptibility through Mother–Infant Interactions

The human gut microbiota is established during infancy and is known to influence health throughout life. We have demonstrated, using a mouse model, that immune factors present in breast milk regulate the maturation of the infant gut microbiota, as well as disease susceptibility at later stages of life. By elucidating this mechanism, we aim to develop novel strategies for disease prevention through early-life intervention targeting the gut microbiota.

Regulation of Exercise Performance by the Gut Microbiota

The gut microbiota is known to exert multifaceted effects on host metabolism and physiological functions, and in recent years, its impact on exercise capacity has attracted increasing attention. We compared the gut microbiota of athletes and non-athletes and identified bacterial species and metabolites that are enriched in athletes. Furthermore, our mouse experiments confirmed that metabolites produced by gut bacteria enhance endurance. We aim to apply these findings to improve exercise performance and promote health through modulation of the gut microbiota.

最近の研究成果

Miyauchi E[†], Taida T, Uchiyama K, Nakanishi Y, Kato T, Koido S, Sasaki N, Ohkusa T, Sato N, Ohno H*. Smoking affects gut immune system of patients with inflammatory bowel diseases by modulating metabolomic profiles and mucosal microbiota. **Gut** 75(1):46-56 (2025)

Takeuchi T[†], Miyauchi E, Nakanishi Y, Ito Y, Kato T, Yaguchi K, Kawasumi M, Tachibana N, Ito A, Shimamoto S, Matsuyama A, Sasaki N, Kimura I, Ohno H*. **Cell Metab** 37(8):1682-1697.e6 (2025)

Miyauchi E[†], Yamazaki K, Tsuboi Y, Nakajima T, Ono S, Mizuno K, Takahashi N, Imamura K, Morita H, Miura N, Okuda S, Kikuchi J, Sasaki N, Ohno H, Yamazaki K*. Patients with periodontitis exhibit persistent dysbiosis of the gut microbiota and distinct serum metabolome. **J Oral Microbiol** 17(1):2499284 (2025)

Gotoh N[†], Oda T, Kitamura Y, Shiraishi N, Aoyagi R, Omori A, Yanagisawa K, Iida M, Itoi Y, Negishi H, Matsumura I, Kasamatsu T, Miyauchi E, Sasaki N, Takada S, Yokohama A, Handa H, Murakami H, Saitoh T*. APEX1 Polymorphisms Affect Acute Myeloid Leukemia Risk, and Its Expression Is Involved in Cell Proliferation and Differentiation. **Int J Lab Hematol** 47(2):276-287 (2025)

Sen A[†], Imai A[†], Miyauchi E, Yanagisawa K, Oda T, Sasaki F, Uchida S, Okada T, Yokobori T, Saeki H, Odamaki T, Sasaki N*. Comprehensive gene expression analysis of organoid-derived healthy human colonic epithelium and cancer cell line stimulated with live probiotic bacteria. **Sci Rep** 15(1):22325 (2025)

Miyauchi E[†], Yamaoka M, Kamimura I, Mizuta M, Takenaka M, Akiyama U, Kawasumi M, Sasaki N, Ohno H, Ando S, Yamasaki S, Nishida A, Mogi K, Nagasawa M, Kikusui T*. Dog ownership during adolescence alters the microbiota and improves mental health. **iScience** 28(12):113948 (2025)

Matsumura I[†], Oda T, Kasamatsu T, Murakami Y, Ishihara R, Ohmori A, Matsumoto A, Gotoh N, Kobayashi N, Miyazawa Y, Ogawa Y, Yokohama A, Sasaki N, Saitoh T, Handa H*. Role of Rac1 in p53-Related Proliferation and Drug Sensitivity in Multiple Myeloma. **Cancers** (Basel). 17(3):461 (2025)

Oda T[†], Gotoh N, Kasamatsu T, Handa H, Saitoh T, Sasaki N*. DNA damage-induced cellular senescence is regulated by 53BP1 accumulation in the nuclear foci and phase separation. **Cell Prolif** 56(6):e13398 (2023)

Ishihara R[†], Oda T, Murakami Y, Matsumura I, Watanabe S, Asao Y, Masuda Y, Gotoh N, Kasamatsu T, Takei H, Kobayashi N, Sasaki N, Saitoh T, Murakami H, Handa H*. Myeloma Microenvironmental TIMP1 Induces the Invasive Phenotype in Fibroblasts to Modulate Disease Progression. **Int J Mol Sci** 24(3):2216 (2023)

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 (2020)

メンバー

准教授

宮内 栄治
MIYAUCHI Eiji

助教

小田 司
ODA Tsukasa

助教(全世代代謝解析ユニット)

伊藤 道俊
ITO Doshun

研究支援者

高木 若菜
TAKAGI Wakana
福沢 舞子
FUKUZAWA Maiko
佐藤 香代子
SATO Kayoko

事務補佐員

高橋 悦子
TAKAHASHI Etsuko
宮下 夕紀
MIYASHITA Yuki

大学院生(博士課程)

柳澤 宏太
YANAGISAWA Kota
近藤 望映
KONDO Moe
松崎 萌笑
MATSUZAKI Moemi
前島 由佳
MAEJIMA Yuka

大学院生(修士課程)

長谷川深織
HASEGAWA Miori
海東 美咲
KAITO Misaki
澤瀬 理子
SAWASE Riko
高野 楓
KONO Kaede

学部生(MD-PhDコース)

内山 皓太
UCHIYAMA Kota
森 亮多郎
MORI Ryotaro

中村 真輝志

NAKAMURA Makishi

学部生(理工学部)

木村 桃子
KIMURA Momoko

学内共同研究員(保健学科・助教)

後藤 七海
GOTO Nanami

学内共同研究員(保健学研究科大学院生)

二宮 佳凜
NINOMIYA Karin

学内共同研究員(学部生)

尾島 稜河
OJIMA Ryoga
細谷 孝輝
HOSOYA Koki
野本 奈央
NOMOTO Nao
杉本 咲空
SUGIMOTO Sakura
中山 美樹
NAKAYAMA Miki

代謝疾患医科学分野

Laboratory of Diabetes and Metabolic Disorders



教授 Professor

白川 純

SHIRAKAWA Jun

ヒト膵島を基盤とした糖尿病治療のトランスレーショナルリサーチ

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



研究室HP



オリジナルHP

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）。

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）。

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）。

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）。



図1.

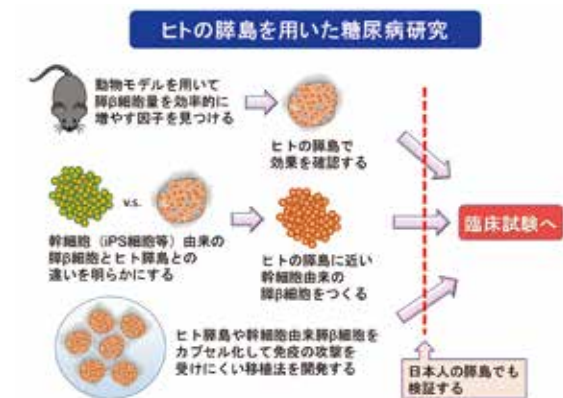


図2.

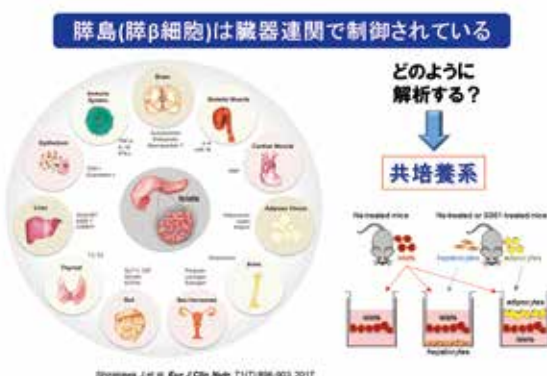


図3.

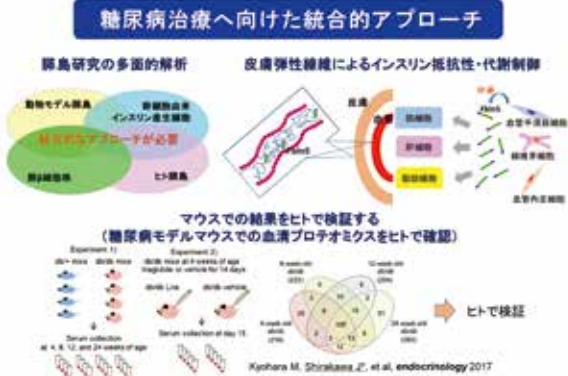


図4.

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.

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 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.

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.

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

Inoue R, Tajima K, Okuyama T, Sakai C, Kanno T, Zou M, Kyohara M, Matsunaga K, Tsuno T, Luo J, Ishida E, Horike SI, Hirano T, Arakawa N, Kin T, Shapiro AMJ, Terauchi Y, Obinata H, Hirano H, Shirakawa J*. Metformin suppresses β -cell apoptosis under ER stress by inhibiting protein translation. **Metabolism** 180:156607 (2026)

Shirakawa J*, De Jesus DF, Tsuno T, Basile G, Inoue R, Takatani T, Nishiyama A, Okawa ER, Tamura T, Terauchi Y, Kulkarni RN. Regulatory roles of IGF2R in insulin secretion and adaptive β -cell proliferation. **Diabetes** 74(12):2351-2364 (2025)

Tsuno T, Li J, Nishiyama K, Kawasaki YI, Inoue R, Ong Yajima E, Nishiyama A, Yabe SG, Kin T, Okochi H, Tamura T, Shapiro AMJ, Oyadomari S, Kitamura T, Terauchi Y, Shirakawa J*. Igeglimin suppresses glucagon secretion and induces a loss of α -cell identity. **Cell Rep Med** 6(8):102254 (2025)

Inoue R, Tsuno T, Nishimura T, Fukushima S, Hirai S, Shimoda M, Yoshinari Y, Sakai C, Kin T, Lim EXH, Teo AKK, Matsumoto S, Shapiro AMJ, Shirakawa J*. Adenylosuccinate mediates imeglimin-induced proliferative and antiapoptotic effects in β -cells. **Diabetes** 74(9):1589-1602 (2025)

Okuyama T, Tsuno T, Inoue R, Fukushima S, Kyohara M, Matsumura A, Miyashita D, Nishiyama K, Takano Y, Togashi Y, Meguro-Horike M, Horike S, Kin T, Shapiro AMJ, Yanagisawa H, Terauchi Y, Shirakawa J*. The matricellular protein Fibulin-5 regulates β -cell proliferation in an autocrine/paracrine manner. **iScience** 28(2):111856 (2025)

Nishiyama K, Ono M, Tsuno T, Inoue R, Fukunaka A, Okuyama T, Kyohara M, Togashi Y, Fukushima S, Atsumi T, Sato A, Tsurumoto A, Sakai C, Fujitani Y, Terauchi Y, Ito S, Shirakawa J*. Protective effects of imeglimin and metformin combination therapy on β -cells in db/db male mice. **Endocrinology** 164(8):bqad095 (2023)

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

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)

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)

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)

メンバー

准教授

佐藤 幸市
SATO Koichi

石田 恵美
ISHIDA Emi

助教

井上 亮太
INOUE Ryota

松永 耕一
MATSUNAGA Koichi

助教(ヒト膵島解析ユニット)

都野 貴寛
TSUNO Takahiro

博士研究員

Meng Zou

研究支援者

福島 説子
FUKUSHIMA Setsuko

青木 典子
AOKI Noriko

細谷 絵美
HOSOYA Emi

今泉 琴葉
IMAZUMI Kotoha

村井美柚実
MURAI Fuyumi

大学院生(博士課程)

Junyu Luo
Esther Ong Yajima

Shunan Fan

Baoyi Huang

大学院生(修士課程)

大澤 瑚桃
OSAWA Komomo

学部生(MD-PhDコース)

松村あんず
MATSUMURA Anzu

王 嘩子
OU Hanako

朝海 美加
ASAKAI Mika

村上 陽萌
MURAKAMI Harumo

教育研究等補助者(学部生)

岩田慎之介
IWATA Sinosuke

学外共同研究員

山元 理功
YAMAMOTO Riku

平野 久
HIRANO Hisashi



分子糖代謝制御分野

Laboratory of Developmental Biology and Metabolism



教授 Professor

藤谷 与士夫

FUJITANI Yoshio

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

キーワード
Keywords

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



研究室HP



オリジナルHP

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などの代謝疾患の発症に深く関与しています。私たちの研究室では、糖代謝制御の中心的役割を担うこれらの高次機能細胞に着目し、その恒常性維持機構を分子レベルで理解することを目指しています。特に、遺伝子改変マウスを用いた解析を基盤として、糖代謝、発生生物学、金属代謝・亜鉛シグナルの観点から、細胞機能維持のしくみを包括的に解明しようとしています。これらの基礎研究を通じて、代謝疾患の新たな発症機構の解明と革新的治療法の開発につなげることを目標としています。

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。

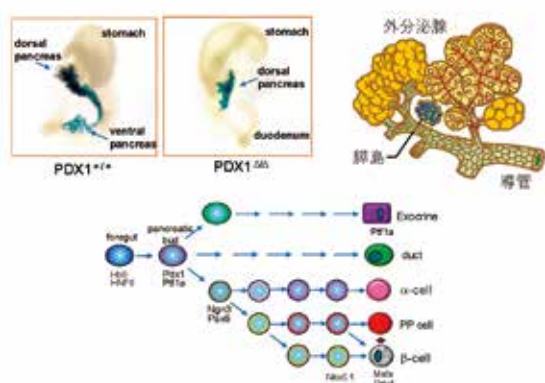


図1. 膵発生・分化機構からみた糖尿病の研究

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。

糖尿病・加齢に伴うβ細胞異常を起点とした膵癌発症機構の解明

わたしたちは、糖尿病と膵癌をつなぐ病態基盤の解明を目指して研究を進めています。これまでに、膵内分泌細胞PP細胞系譜を起源とする膵癌形成の可能性を報告しました (Ofejiro P., et al. J Pathol 2024)。さらに現在、障害を受けたβ細胞が膵微小環境を変化させ、周囲細胞に異常増殖やゲノム不安定性を誘導する可能性に着目しています。本研究を通じて、「β細胞異常が膵癌発症基盤を形成する」という新たな概念の確立を目指しています。

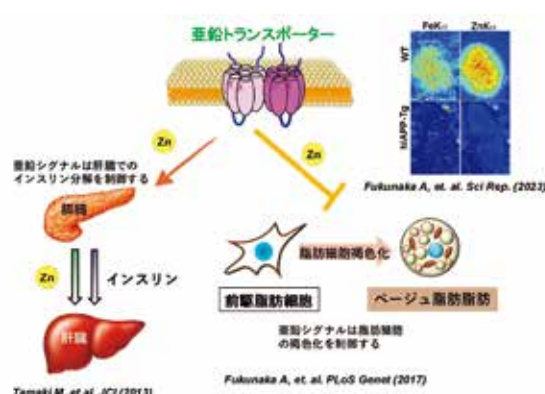


図2. 金属代謝から究明する代謝システムの解明

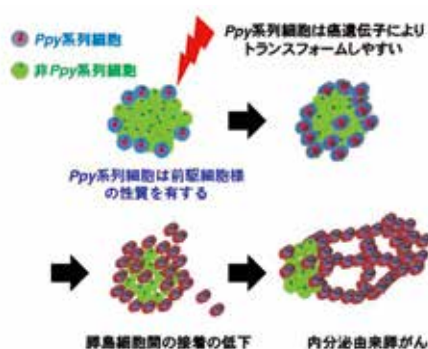


図3. 膵島のPpy細胞が膵臓がんの新たな起源になることを発見

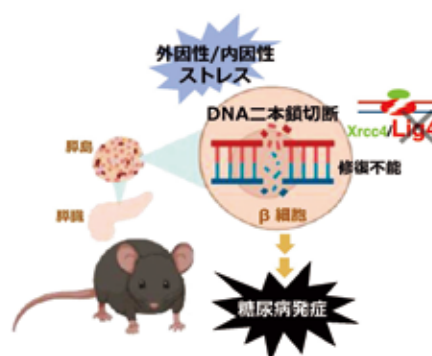


図4. DNA修復異常によるβ細胞障害機構の解明

Dysfunction of pancreatic β cells, as well as white and brown adipocytes, can lead to diabetes and metabolic syndrome. Our goal is to elucidate the molecular mechanisms that maintain the homeostasis of these highly specialized cells, which play a central role in glucose metabolism. We investigate cellular and molecular mechanisms from multiple perspectives, including developmental biology and zinc biology using genetically engineered mouse models. Furthermore, building on insights from basic medical research, we aim to develop innovative therapeutic strategies for diabetes and obesity.

Research on diabetes from the perspectives of pancreatic β -cell development, regeneration, and dedifferentiation

The pancreatic islets comprise four major endocrine cell types whose coordinated functions are essential for glucose homeostasis. The proper function of these cells is linked to mechanisms governing endocrine cell development and differentiation. By investigating the developmental pathways and fate-maintenance mechanisms of β , α , and γ cells, we aim to elucidate diabetes pathogenesis and contribute to regenerative therapies.

Role of zinc transporters in metabolic diseases

We have demonstrated important roles of zinc transporters in glucose and lipid metabolism (Tamaki M., J Clin Invest., 2013; Fukunaka A., PLoS Genet., 2017). More recently, we identified alterations in metal metabolism in tissues affected by obesity and diabetes and revealed their association with cellular dysfunction (Fukunaka A., Sci Rep., 2023). Given the need for novel therapies, we are investigating the roles of metal homeostasis in metabolic diseases to elucidate the mechanisms underlying metabolic regulation and disease progression.

Elucidating the role of endocrine cell dysfunction in pancreatic cancer development

Our research aims to elucidate the pathological mechanisms linking diabetes and pancreatic cancer. We previously reported the potential involvement of pancreatic γ -cell lineage of endocrine cells in pancreatic tumorigenesis (Pereye OB. et al., J Pathol., 2024). We are currently investigating whether β cell-damage alters the pancreatic microenvironment, thereby inducing aberrant proliferation and genomic instability in neighboring cells.

最近の研究成果

Suga T[†], Tabei Y[†], Kikuchi O, Kohno D, Ikeuchi Y, Kobayashi M, Nakagawa Y, Tojima H, Yamazaki Y, Sato K, Kakizaki S, Nishimura T, Fujitani Y, Takizawa T, Uraoka T, Kitamura T*. Sodium-glucose cotransporter-specific substrate alphaMG stimulates endogenous glucagon secretion and ameliorates obesity-associated metabolic disorders in mice. **Mol Metab** 105:102324 (2026)

Fukunaka A, Isozaki A, Fujitani Y, Fukada T*. Metal transporter ZIP13 at the crossroads of intracellular zinc and iron homeostasis. **Biosci Biotechnol Biochem** 90:483–490 (2026)

Fukunaka A, Fujitani Y*. Role of zinc homeostasis in the pathophysiology of Diabetes. In: *Zinc in Biology: Molecular Structures, Cellular Processes and Living Systems*. Coordination Chemistry Perspectives. Edited by Hiroyuki Yasui and Taiho Kambe (2025)

Nakagawa Y, Horii T, Fukunaka A, Sato T, Zhang Z, Kobayashi M, Kitamura T, Hayashi Y, Nishimura T, Hatada I, Fujitani Y*. Liver-specific glucagon dysfunction promotes PP-cell hyperplasia and formation of glucagon and PP double-positive cells. **PLoS One** 20:e0329094 (2025)

Fukunaka A, Tanaka G, Kimura T, Hengphasatporn K, Saito D, Shigeta M, Shibata H, Ichinose T, Abe I, Shimura M, Sato T, Nakagawa Y, Horii T, Hatada I, Kajimura S, Kiyonari H, Sakurai H, Shigeta Y, Watada H, Fukada T, Fujitani Y*. ZIP13 regulates lipid metabolism by changing intracellular iron and zinc balance. **bioRxiv** 07.03.601606 (2024)

Pereye OB, Nakagawa Y, Sato T, Fukunaka A, Aoyama S, Nishida Y, Mizutani W, Kobayashi N, Morishita Y, Oyama T, Kawabata R, Watada H, Mizukami H, Fukuda A, Fujitani Y*. Identification of Ppy lineage cells as a novel origin of pancreatic ductal adenocarcinoma. **J Pathol** 263:429–441 (2024)

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** 13:3484 (2023)

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:e0269958 (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, Fujitani Y*. Characterisation of Ppy-lineage cells clarifies the functional heterogeneity of pancreatic beta cells in mice. **Diabetologia** 64:2803–2816 (2021)

Fukunaka A, Fukada T, Bhin J, Suzuki L, Tsuzuki T, Takamine Y, Bin BH, Yoshihara T, Ichinoseki-Sekine N, Naito H, Miyatsuka T, Takamiya S, Sasaki T, Inagaki T, Kitamura T, Kajimura S, Watada H, Fujitani Y*. Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP- β expression. **PLoS Genet** 13:e1006950 (2017)

メンバー

准教授

佐藤 隆史
SATO Takashi

助教

福中 彩子
FUKUNAKA Ayako
中川 祐子
NAKAGAWA Yuku

研究支援者

須田明日香
SUDA Asuka
田村 康子
TAMURA Yasuko
水谷和香奈
MIZUTANI Wakana
石坂 朋美
ISHIZAKA Tomomi

大学院生(博士課程)

張 哲豪
ZHANG Zhehao

大学院生(修士課程)

磯崎 亜寿
ISOZAKI Azu

学部生(MD-PhDコース)

小林ななみ
KOBAYASHI Nanami

馬 映竹
MA Yingzhu

学外共同研究員

安藤 悠
ANDO Haru



代謝システム制御分野

Laboratory of Integrative Metabolic Regulation



教授 Professor

服部 奈緒子

HATTORI Naoko

細胞の「運命」から病気の謎を解き明かす

キーワード
Keywords

エピジェネティクス、がん、肥満・糖尿病、脂肪酸代謝、薬剤感受性
Epigenetics, cancer, obesity/diabetes, fatty acid metabolism, drug sensitivity



研究室HP



オリジナルHP

細胞が決められた役割（運命）から逸脱し、生体の恒常性が破綻することが病気の原因と考えられます。私たちは、細胞の運命を決める仕組みである『エピゲノム』に注目し、エピゲノムがどのようにして、がんなどの病気の発症につながるのかを研究しています。また、エピゲノム変化を元に戻して細胞運命を正常化する治療法の開発にも取り組んでいます。

疾患に関わるエピゲノム異常の同定と治療法の開発

エピゲノムには環境要因にどれだけ曝露されたかという経験が記憶されており、将来の疾患につながる事が知られています（図1）。私達は、エピゲノム変化を誘発する環境要因の同定とその分子機構、疾患発症につながる機構の解明を行っています。また、疾患に関わるエピゲノム変化を標的とし、細胞運命の正常化を目指した治療法の開発も行っています（図2）。



図1. エピゲノム変化と疾患の発症

代謝疾患の治療法開発に向けた新たな代謝制御機構の探索

代謝疾患の発症機序の解明や治療法の開発のためには、代謝制御の根幹を理解することが重要です。興味深いことに、一部の非モデル動物ではヒトと異なるグルコース恒常性の仕組みが存在し、柔軟な代謝を行なっていることが明らかになってきました（図3）。私達は、マウスなどのモデル動物に加え、非モデル動物を活用して新たな代謝制御系を探索し、代謝疾患の新規治療法の開発につなげることを目指しています。

脂肪酸代謝による細胞膜変化を介した薬剤感受性機構の解明

細胞表面にある膜受容体は、細胞の増殖シグナルを伝える重要な因子であり、分子標的薬のターゲットです。私達は膜受容体HER2に対する標的薬の感受性に、脂肪酸代謝酵素が関与していることを見出し、その分子機構の一部を明らかにしました（図4）。現在は、脂肪酸代謝によって細胞膜の性質がどのように変化し、その結果として膜受容体標的薬の感受性にどのように影響するのかについて詳細な解析を進めています。これにより、新たな治療戦略の開発につながる事が期待されます。



図2. エピゲノム異常の同定と治療法の開発

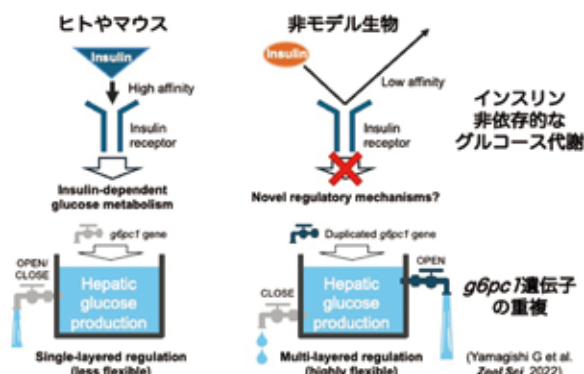


図3. 代謝疾患の治療法開発に向けた新たな代謝制御機構の探索

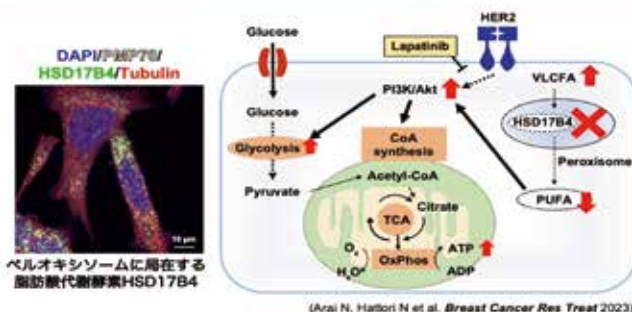


図4. 脂肪酸代謝による細胞膜変化を介した薬剤感受性機構の解明

Dysregulation of cell identity leads to disruption of homeostasis, becoming an underlying cause of disease development. We focus on epigenetics, which plays crucial roles in cell fate determination, and aim to unravel the pathological mechanisms underlying various diseases, including cancer and diabetes. Through an integrative analysis of molecules, cultured cells, and mouse models, we are investigating the molecular basis of disease onset and developing novel therapeutic strategies.

Identification of epigenomic alterations involved in disease onset and development of epigenetic therapy

Epigenomic alteration, which is a form of cellular memory reflecting past environmental exposure, can have long-lasting effects on disease development (Fig. 1). We aim to identify the environmental factors that trigger epigenomic alterations and to investigate how these epigenomic alterations occur at the molecular level and contribute to disease development. By targeting these epigenomic changes, we aim to develop novel strategies for normalizing cell identity (Fig. 2).

Exploration of novel metabolic regulatory mechanisms for therapeutic development

Unveiling the principle underlying metabolic processes is crucial for elucidating the mechanisms of disease onset and for developing therapeutic strategy for metabolic diseases. Interestingly, some non-model organisms possess distinct mechanisms of glucose homeostasis compared to humans, suggesting more flexible metabolic regulation (Fig. 3). Building on these insights, we aim to develop novel therapeutic strategies for metabolic diseases.

Regulation of drug sensitivity by fatty acid metabolism through alterations in cellular membrane composition

Membrane proteins play crucial roles in translating extracellular signals into cellular responses. Therapies targeting these membrane proteins constitute a major strategy for cancer treatment. We found that an enzyme involved in fatty acid metabolism affects cancer cell sensitivity to HER2-targeted therapy (Fig. 4). We are currently investigating how fatty acid metabolism influences the composition of the cellular membrane and, consequently, the sensitivity of membrane receptor-targeted therapy.

最近の研究成果

Yasukawa Y, Hattori N*, Liu YY, Toba M, Yamagishi G, Irie T, Sekine S, Kiyono T, Yamashita S, Yamagata Y, Yoshikawa T, Seto Y, Ushijima T*. Super-enhancer formation in scirrhous gastric CAFs, and the presence of a stromal field in non-cancerous tissues. **Cancer Sci** 117:1894-1906 (2026)

Okano S†, Yoshizawa Y†, Nobuchi S, Takeda Y, Miyazaki K, Akashi H, Toyota K, Yamagishi G, Miyagawa S*. Gonadal development and gene expression in the leopard gecko during temperature-dependent sex determination. **Dev Biol** 533:121-132 (2026)

Hattori N*, Takamatsu H, Iida N, Asano N, Yamashita S, Oba GM, Kimura K, Yoshida A, Kobayashi E, Nakayama R, Matsumoto M, Nakamura M, Kawai A, Ushijima T*. Epigenetic disruption of adipogenic gene enhancers in dedifferentiated liposarcomas and its therapeutic value. **Front Oncol** 15:1419877 (2025)

Mori Y, Akizuki Y, Honda R, Takao M, Tsuchimoto A, Hashimoto S, Iio H, Kato M, Kaiho-Soma A, Saeki Y, Hamazaki J, Murata S, Ushijima T, Hattori N, Ohtake F*. Intrinsic signaling pathways modulate targeted protein degradation. **Nat Commun** 5:5379 (2024)

Yamagishi G*, Miyagawa S. Neuroendocrinology of reproduction and social behaviors in reptiles: advances made in the last decade. **Zool Sci** 41:87-96 (2023)

Shimomura K, Hattori N, Iida N, Muranaka Y, Sato K, Shiraishi Y, Arai Y, Hama N, Shibata T, Narushima D, Kato M, Takamaru H, Okamoto K, Takeda H*. Sleeping Beauty transposon mutagenesis identified genes and pathways involved in inflammation-associated colon tumor development. **Nat Commun** 14:6514 (2023)

Arai N, Hattori N, Yamashita S, Liu Y-Y, Ebata T, Takeuchi C, Takeshima H, Fujii S, Kondo H, Mukai H, Ushijima T*. HSD17B4 methylation enhances glucose dependence of BT-474 breast cancer cells and increases lapatinib sensitivity. **Breast Cancer Res Treat** 201:317 (2023)

Yamagishi G*, Park MK, Miyagawa S. Phylogeny of *g6pc1* genes and their functional divergence among sarcopterygian vertebrates: implications for thermoregulatory strategies. **Zool Sci** 39:419-430 (2022)

Hattori N*, Asada K, Miyajima N, Mori A, Nakanishi Y, Kimura K, Wakabayashi M, Takeshima H, Nitani C, Hara J, Ushijima T*. Combination of a synthetic retinoid and a DNA demethylating agent induced differentiation of neuroblastoma through retinoic acid signal reprogramming. **Br J Cancer** 125:1647 (2021)

メンバー

助教

山岸 弦記
YAMAGISHI Genki

研究支援者

井澤 侑美
IZAWA Yumi

大畠 陽子
OHATA Yoko

学部生 (MD-PhDコース)

木村 梢
KIMURA Kozue

教育研究等補助者 (学部生)

原 あいら
HARA Aira



代謝シグナル解析分野

Laboratory of Metabolic Signal



教授 Professor

北村 忠弘

KITAMURA Tadahiro

糖尿病・肥満を克服！グルカゴンで挑む次世代の診断と治療 視床下部のエピジェネティック修飾を介した肥満発症機構の解明

キーワード
Keywords

グルカゴン、糖尿病、肥満症、視床下部、膵臓
Glucagon, Diabetes, Obesity, Hypothalamus, Pancreas



研究室HP



オリジナルHP

糖尿病や肥満症におけるグルカゴンの病態生理的意義を解明、および新規病態診断法と新規治療法の開発に向けたトランスレーショナル研究の推進

グルカゴンは膵臓ランゲルハンス島のα細胞から分泌される血糖上昇ホルモンであり、糖尿病の高血糖の一因ですが、正確な測定系がなく、病態診断への利用が遅れていました。私たちは高精度グルカゴンサンドイッチELISAの開発に成功し、臨床検査における信頼性の高いグルカゴン測定を可能にしました。今後は糖尿病患者の病態との関連を明らかにすることで、個別化医療への応用を目指します。

一方、グルカゴンには脂肪分解やエネルギー消費を促進する作用もあり、体重減少や脂肪肝の改善が期待されています。この作用を活かし、糖尿病や肥満症、脂肪肝といった代謝性疾患に対する新規治療法の開発を進めています。

視床下部のエピジェネティック修飾を介した肥満発症機構の解明

近年、世界的に肥満者が増加しており、主に環境要因によるものと考えられています。そこで生体内の環境応答機構であるエピジェネティクスに注目し、視床下部摂食中枢におけるその役割を研究しています。特に、DNAやRNAのメチル化修飾に焦点を当て、摂食行動やエネルギー代謝調節に与える影響を解析しています。これまでにDNAメチル化酵素のDNMT3Aが視床下部室傍核ドーパミンニューロンでドーパミン合成の律速酵素のチロシン水酸化酵素(Th)遺伝子を標的としていることや、このドーパミンニューロン群が摂食時間の延長や肥満の悪化に働いていることを明らかにしました。また、RNAメチル化修飾の脱メチル化酵素であるFTOがAgRPニューロンでKif1aの選択的スプライシングを介して体重増加を促進することも明らかにしました。エピジェネティック修飾を標的とした治療法の開発にも取り組んでおり、新たな予防・治療戦略の創出を目指しています。

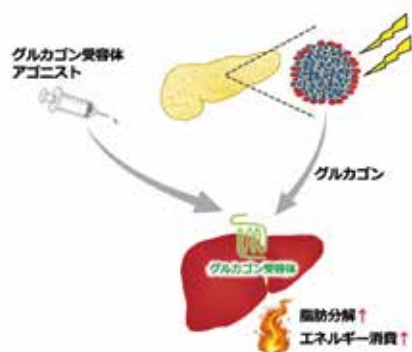


図1. グルカゴン受容体を刺激する糖尿病治療の開発

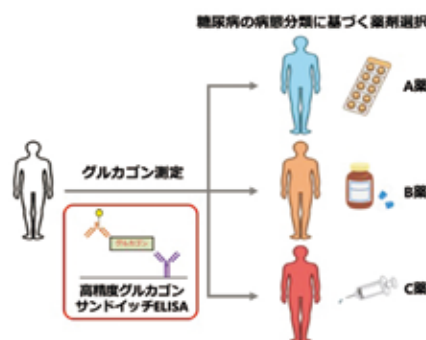


図2. 高精度グルカゴン測定系を利用した新しい糖尿病診断法の開発

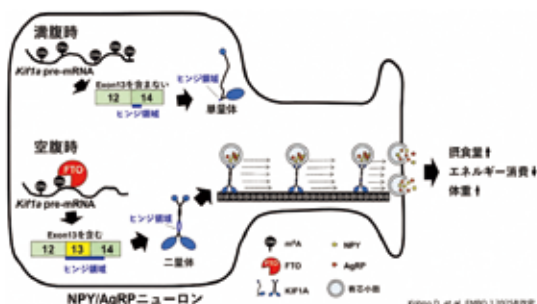


図3. 視床下部のFTOによる体重調節機構

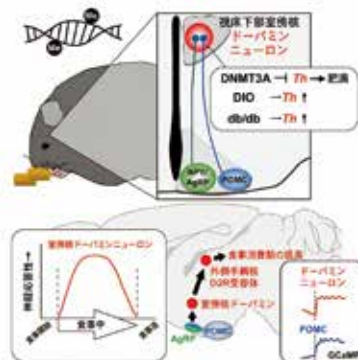


図4. 視床下部のDNAメチル化修飾制御を介した肥満の悪化機構

We aim to elucidate the pathophysiological significance of glucagon in diabetes and obesity, and to promote translational research toward the development of novel diagnostic and therapeutic strategies. We also aim to promote translational research toward the development of novel therapeutic strategies for obesity by elucidating the mechanism of feeding and body weight regulation through hypothalamic epigenetic modification.

Elucidating the pathophysiological significance of glucagon in diabetes and obesity, and promoting the translational research to develop novel diagnostic and therapeutic methods for these diseases

Glucagon is a blood glucose-raising hormone secreted from pancreatic α cells, and its excessive secretion is known to lead to hyperglycemia. However, accurate measuring system for plasma glucagon has not been established, and therefore not used in clinical examinations. Recently, we have succeeded to develop the most accurate glucagon sandwich ELISA, enabling reliable glucagon measurement in clinical examinations. By elucidating the relationship between plasma glucagon levels and the state of metabolic diseases, we aim to apply glucagon measurement to personalized medicine. On the other hand, because glucagon has the effects of promoting lipolysis and energy expenditure, it is expected to contribute to weight loss and improvement of fatty liver. We aim to develop novel therapeutic strategies for metabolic diseases, such as diabetes, obesity, and fatty liver by enhancing glucagon action.

Hypothalamic Epigenetic Regulation of Obesity

In recent years, the number of obese people has been increasing worldwide, mainly due to environmental factors. Therefore, we are focusing on epigenetics, the environmental response mechanism in the body, and studying its role in the hypothalamic feeding center. In particular, we focus on methylation of DNA and RNA, analyzing their effects on feeding behavior and energy metabolism regulation using genetic methods, fiber photometry, and behavioral and metabolic analysis in mice. To date, we have revealed that the DNA methyltransferase DNMT3A targets the tyrosine hydroxylase (Th) gene, the rate-limiting enzyme in dopamine synthesis, in dopamine neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus, and that this group of dopamine neurons contributes to prolonged feeding time and worsening obesity. We have also revealed that FTO, a demethylase of RNA methylation modifications, promotes weight gain in AgRP neurons via alternative splicing of Kif1a. We are also working on therapeutic methods targeting epigenetic modifications, and aiming to create new preventive and therapeutic strategies.

最近の研究成果

Suga T[†], Tabei Y[†], Kikuchi O, Kohno D, Ikeuchi Y, Kobayashi M, Nakagawa Y, Tojima H, Yamazaki Y, Sato K, Kakizaki S, Nishimura T, Fujitani Y, Takizawa T, Uraoka T, Kitamura T*. Sodium-glucose cotransporter-specific substrate α MG stimulates endogenous glucagon secretion and ameliorates obesity-associated metabolic disorders in mice. *Mol Metab* 105:102324 (2026)

Ikeuchi Y[†], Kikuchi O, Kobayashi M, Tabei Y, Hashimoto H, Kobayashi R, Horii T, Hatada I, Miyatsuka T, Kitamura T*. Pancreatic α -cell sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT1) does not appear to contribute to hyperglucagonemia and glucose intolerance in diabetic mice. *Endocr J* 73: 471-482 (2026)

Kohno D[†], Kawabata-Iwakawa R, Ichinose S, Suyama S, Ohashi K, Ariyani W, Sadakata T, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi R, Horii T, Susanti VY, Konno A, Tsuneoka H, Yoshikawa C, Matsui S, Harada A, Yada T, Hatada I, Hirai H, Nishiyama M, Sasaki T, Kitamura T. FTO promotes weight gain via altering Kif1a splicing and axonal vesicle trafficking in AgRP neurons. *EMBO J* 44(18):4919-4961 (2025)

Ariyani W[†], Yoshikawa C[†], Tsuneoka H[†], Amano I, Imayoshi I, Ichinose H, Sumi-Ichinose C, Koibuchi N, Kitamura T and Kohno D*. Dopaminergic neurons in the paraventricular hypothalamus extend the food consumption phase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 122 (13) e2411069122 (2025)

Kikuchi O[†], Ikeuchi Y, Kobayashi M, Tabei Y, Yokota-Hashimoto H, Kitamura T*. Imeglimin enhances glucagon secretion through an indirect mechanism and improves fatty liver in high-fat, high-sucrose diet-fed mice. *J Diabetes Investig* 15:1177-1190 (2024)

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, Kohno 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)

メンバー

講師

小林 雅樹
KOBAYASHI Masaki

研究所講師

河野 大輔
KOHNO Daisuke

助手

橋本 博美
HASHIMOTO Hiromi

博士研究員

池内 佑一
IKEUCHI Yuichi

田部井 容子
TABELI Yoko

学振特別研究員(PD)

吉川 千遥
YOSHIKAWA Chiharu

研究支援者

鈴木 裕子
SUZUKI Hiroko

深井 蓉子
FUKAI Yoko

学部長(MD-PhDコース)

大谷 くるみ
OHTANI Kurumi

学内共同研究員(医学科)

須賀 孝慶
SUGA Takayoshi

学内共同研究員(保健学科)

中嶋 真奈美
NAKAJIMA Manami



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。

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）。

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）。

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）。

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。

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.

Collective management of common equipment

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

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).

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).

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.



図1. 共通機器の一括管理

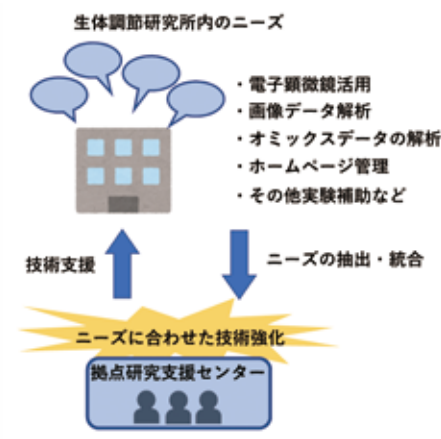


図2. 解析技術の強化と技術支援

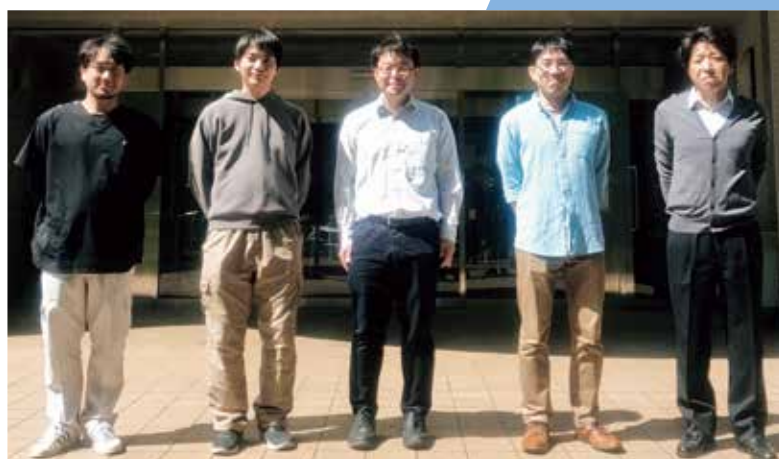
最近の研究成果

Ohashi K*, Chaleckis R. High levels of Tryptophan reduce cell wall or membrane stress tolerance in *Saccharomyces cerevisiae*. **Biosci Biotechnol Biochem** 85(10): 2131-2136 (2021)

Ohashi K*, Chaleckis R, Takaine M, Wheelock CE, Yoshida S. Kynurenine aminotransferase activity of Aro8/Aro9 engage tryptophan degradation by producing kynurenine 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)

メンバー



センター長

藤谷 与士夫
FUJITANI Yoshio

副センター長

佐藤 健
SATO Ken
佐々木 伸雄
SASAKI Nobuo

助教

大橋 一登
OHASHI Kazuto

技術専門職員

当房 雅之
TOBO Masayuki

牛込 剛史
USHIGOME Takeshi

技術職員

幸丸 純貴
KOHMARU Junki

萩原 慶彦
HAGIWARA Yoshihiko

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

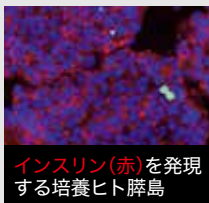


■ 遺伝子改変マウス作製支援

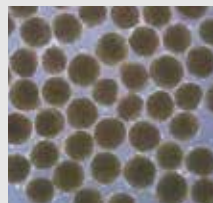
- CRISPR/Cas9を用いた高速ノックアウトマウス作製
- エピゲノム編集マウス作製



■ 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



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-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-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	



ゲノムリソースセンター

センター長 平井 宏和

副センター長 畑田 出穂

人類が新たに手にした遺伝子操作技術を駆使してのゲノムの解析が怒濤のように進む時代の熱気の中で、群馬大学遺伝子実験施設は全学共同利用施設として1997年に新設されました。2004年には機構改革に伴い、群馬大学の附置研である生体調節研究所のセンターとして新たに生体情報ゲノムリソースセンターとなりました。この間一貫して群馬大学における遺伝子関連研究の支援とともに、独自の研究・開発・教育を行ってきました。シークエンサーやFACSをはじめとする様々な機器を備え、それらを広く開放して遺伝子関連研究の推進を図りました。さらにAMED BINDSプロジェクトに参画し遺伝子改変動物の作製支援も行い、文字通り分子レベルから個体レベルまで、幅広く遺伝子関連研究の支援を行ってきました。

ゲノム情報が明らかになっ



てみると、設計図を手にしただけでは生命の秘密には迫れないことが改めて実感されることになりました。生命体の細胞内では、設計図であるDNAやその周囲にあるヒストン等に様々な修飾が施され、その発現が調節されることにより複雑な調節が行われています。このエピジェネティックスの時代をむかえ、エピゲノムを基盤とした医学生物学の研究は新しい局面に入りつつあります。生体情報ゲノムリソースセンターは、このゲノム新時代においてもエピゲノム研究推進に貢献するよう努力しております。



生活習慣病解析センター

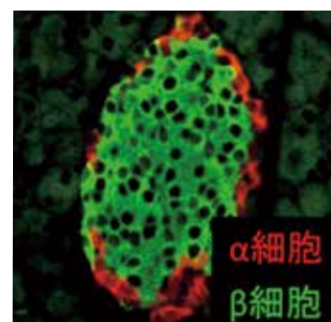
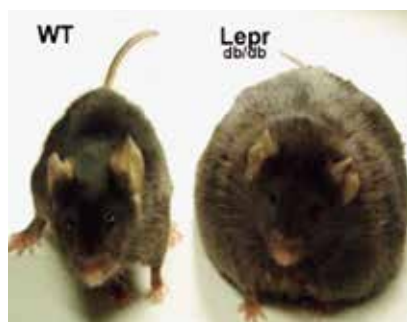
センター長 北村 忠弘

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、1億2000万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）や寿命に大きく影響しています。

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、真の成因や病態については不明なことばかりです。現在行われている対症療法（血糖値や血圧を下げるだけの治療）ではな

く、病気の原因から改善する、いわゆる根本治療を行い、世界から生活習慣病をなくし、将来の健康長寿社会に貢献すべく、生活習慣病解析センターでは疾患の成因、病態の解明を目指した基礎研究を行っています。



トランスレーショナルリサーチグループ

本グループは、これまでの基礎研究の積み重ねで得られた成果を「ヒト」を対象にした研究に展開することを目的に、2024年度に設置されました。これにより、内分泌・代謝疾患の病態解明から予防、治療までをシームレスに解析できる研究教育拠点を目指します。

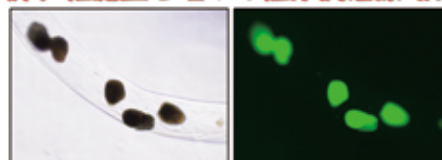
■ヒト膵島解析ユニット



助教
都野 貴寛
Assistant Professor
TSUNO Takahiro

1型糖尿病でも2型糖尿病でも膵臓の膵島にあるインスリンを産生する膵β細胞の量そのものが低下していることが示されており、機能的な膵β細胞の量を回復させることが糖尿病治療の手段となります。一方で、マウスなどの動物モデルとヒトの膵島は、構造や機能など様々な点で異なっており、糖尿病治療研究にはヒト膵島を用いた解析が重要であることが唱えられています。そこで、動物モデルを用いた研究とドナー由来のヒト膵島を用いた研究を組み合わせたハイブリッド研究を推進し、ヒトの膵β細胞をはじめ膵島細胞の機能や量を調節することによる糖尿病治療法の開発を目指します。

ドナー由来ヒト膵島を用いた機能的な膵β細胞量を増やす糖尿病治療研究



アルギン酸ファイバー内の膵島

最近の研究成果

Shirakawa J, De Jesus DF, Tsuno T, Basile G, Inoue R, Takatani T, Nishiyama A, Okawa ER, Tamura T, Terauchi Y, Kulkarni RN. Regulatory Roles of IGF2R in Insulin Secretion and Adaptive β -Cell Proliferation. **Diabetes** 74(12):2351-2364 (2025)

Tsuno T, Li J, Nishiyama K, Kawasaki YI, Inoue R, Ong Yajima E, Nishiyama A, Yabe SG, Kin T, Okochi H, Tamura T, Shapiro AMJ, Oyadomari S, Kitamura T, Terauchi Y, Shirakawa J. Imeglimin suppresses glucagon secretion and induces a loss of a cell identity. **Cell Rep Med** 6(8):102254 (2025)

Inoue R, Tsuno T, Nishimura T, Fukushima S, Hirai S, Shimoda M, Yoshinari Y, Sakai C, Kin T, Lim EXH, Teo AKK, Matsumoto S, Shapiro AMJ, Shirakawa J. Adenylosuccinate Mediates Imeglimin-Induced Proliferative and Antiapoptotic Effects in β -Cells. **Diabetes** 74(9): 1589-1602 (2025)

■全世代代謝解析ユニット



助教
伊藤 道俊
Assistant Professor
ITO Doshun

一般的に、糖尿病や肥満などの代謝疾患は加齢に伴って発症リスクが高まることが知られています。しかし、1型糖尿病は小児期に多く発症したり、脂肪性肝疾患は近年若年層で増加していたりすることから、代謝疾患発症機序の根本的な理解には、全世代を対象に幅広く研究する必要があります。そこで本ユニットでは、モデル動物のみならず大学病院やクリニックなどと連携し、壮年～高齢者のみならず小児や青年のヒト患者検体（組織、血液、便など）の代謝物を網羅的に解析します。本研究成果は、発症に伴う生体内の代謝変動の全体図を把握することで、新規の治療・創薬ターゲットの同定につながることを期待されます。



最近の研究成果

Ito K, Ito D, Goto M, Suzuki S, Masuda S, Iba K, Kusumi K*. Regulation of ppGpp Synthesis and Its Impact on Chloroplast Biogenesis during Early Leaf Development in Rice. **PCP** 63:919-931 (2022)

Ito D, Kawamura H, Oikawa A, Ihara Y, Shibata T, Nakamura N, Asano T, Kawabata S, Suzuki T, Masuda S*. PpGpp functions as an alarmone in metazoa. **Commun. Biol** 3:671 (2020)

■分子標的・薬剤探索ユニット

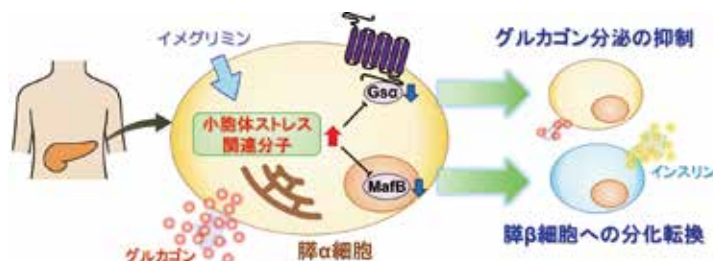
分子標的・薬剤探索ユニットでは、これまでの内分泌・代謝研究で得られた基礎医学的知見や、研究所が持つ数多くの疾患モデルマウス、その他のモデル生物、オルガノイド、iPS細胞など多彩なリソースを活用し、druggableな分子を探索します。さらに、それら

の分子を制御する化合物スクリーニングやドラッグリポジショニング等により、肥満、糖尿病をはじめとした生活習慣病の治療薬開発にむけた研究を行います。

令和7年度の研究成果

糖尿病に関わるグルカゴンの新たな制御メカニズムを発見 ～膵α細胞を活用した治療法への手がかり～

代謝疾患医科学分野は、横浜市立大学、国立国際医療研究センター研究所、アルバータ大学（カナダ）、徳島大学等との共同研究で、糖尿病の発症や進行に深く関わるホルモン「グルカゴン」を作り出す膵α（アルファ）細胞において、グルカゴンの分泌を抑える新しい仕組みや、膵α細胞が未熟な状態に変化する「脱分化」という現象を引き起こし、最終的にはインスリンを作り出す膵β（ベータ）細胞へと性質が変わる分化転換（細胞運命の変換）する新しい仕組みを発見しました。



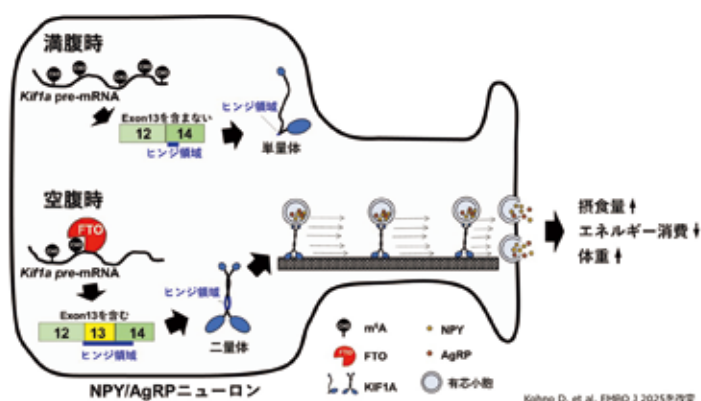
本研究では、1細胞RNAシーケンシング（single-cell RNA-sequencing）という手法を用いて、糖尿病治療薬であるイメグリミンが、膵α細胞において小胞体ストレス関連の分子を誘導し、その結果、グルカゴンの分泌を抑制するとともに膵β細胞への分化転換を促進するメカニズムを詳細に明らかにしました。この成果は、グルカゴンや膵α細胞を標的とした新たな糖尿病治療法の開発につながることを期待されます。

Imeglimin suppresses glucagon secretion and induces a loss of α-cell identity.

Tsuno T, Li J, Nishiyama K, Kawasaki YI, Inoue R, Ong Yajima E, Nishiyama A, Yabe SG, Kin T, Okochi H, Tamura T, Shapiro AMJ, Oyadomari S, Kitamura T, Terauchi Y, Shirakawa J*. *Cell Reports Medicine*. 2025 Aug 19; 6(8): 102254.
doi: 10.1016/j.xcrm.2025.102254.

神経伝達物質の輸送促進による体重増加機構の発見 ～摂食中枢AgRPニューロンにおけるFTOを介した新たな体重調節メカニズム～

代謝シグナル解析分野は、群馬大学医学系研究科、慶應義塾大学、京都大学、大阪大学、岐阜大学等との共同研究で脳の摂食中枢において、神経伝達物質の輸送を担う軸索輸送機構が体重増加を制御する仕組みを明らかにしました。RNA脱メチル化酵素FTOは、これまで肥満との関連が知られていましたが、摂食中枢における役割は不明でした。今回、研究チームは、摂食中枢のニューロン群の中でもAgRPニューロンにおいて、FTOが体重増加を促進することを見いだしました。FTOは、RNAのメチル化修飾であるm6A修飾を脱メチル化することにより、神経伝達物質輸送に関わるKIF1Aの選択的スプライシングを変化させ、KIF1Aを活性化型である二量体へと誘導することが分かりました。その結果、AgRPなどを含む有芯小胞の軸索輸送が促進され、体重増加につながるが示されました。本成果は、摂食中枢におけるRNA修飾と軸索輸送がエネルギーバランス制御に直結することを示したものであり、肥満の発症機構の理解に新たな視点を与えるものです。



FTO promotes weight gain via altering Kif1a splicing and axonal vesicle trafficking in AgRP neurons.

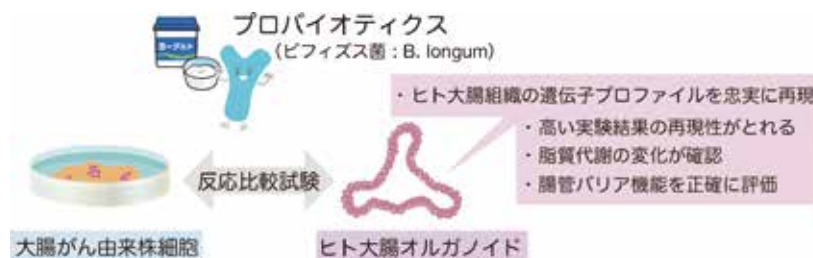
Kohno D*, Kawabata-Iwakawa R, Ichinose S, Suyama S, Ohashi K, Ariyani W, Sadakata T, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi R, Horii T, Vina Yanti Susanti, Konno A, Tsuneoka H, Yoshikawa C, Matsui S, Harada A, Yada T, Hatada I, Hirai H, Nishiyama M, Sasaki T & Kitamura T. *EMBO Journal*. 2025 Sep;44(18):4919-4961.

doi: 10.1038/s44318-025-00503-3

ヒト腸管環境を再現した実験系でプロバイオティクスの真の効果を解明！ 健康食品・医薬品開発に新たな指針 ～従来の細胞モデルとの違いを的確にし、より生体に迫る評価系の有用性を示唆～

粘膜エコシステム制御分野は、群馬大学総合外科学講座消化管外科学分野、群馬大学未来先端研究機構、森永乳業株式会社等との共同研究で、健康成人由来の「大腸オルガノイド」とプロバイオティクスとして知られるビフィズス菌の一種 (*Bifidobacterium longum*) を共培養し、その生理機能を詳細に解析しました。

これまでのビフィズス菌や乳酸菌などのプロバイオティクスの研究では、がん細胞由来の細胞株が用いられてきましたが、本研究では「正常なヒト腸管」に近い大腸オルガノイドを用いることで、ビフィズス菌のより生理的な反応を確認することに成功しました。この成果は、プロバイオティクスや腸内細菌が私達の健康に与える影響をより正確に理解するための、画期的な評価系の有用性を示すものであり、今後の健康食品や医療分野における機能性評価の新しい指針となると期待されます。



プロバイオティクスに反応するヒト大腸オルガノイドの特徴

Comprehensive gene expression analysis of organoid-derived healthy human colonic epithelium and cancer cell line stimulated with live probiotic bacteria.

Sen A, Imai A, Miyauchi E, Yanagisawa K, Oda T, Sasaki F, Uchida S, Okada T, Yokobori T, Saeki H, Odamaki T & Sasaki N*. *Scientific Reports*. 2025 Jul 1;15(1):22325.

doi: 10.1038/s41598-025-07391-x.

父親の精子に生じたDNA配列以外の変化が子に影響することを 世界で初めて証明

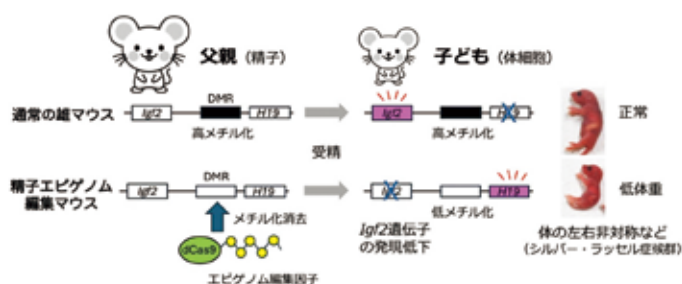
ゲノム科学リソース分野は、熊本大学、理化学研究所、山口大学との共同研究で、父親の精子に生じた「DNA配列以外の変化」が子どもに受け継がれ、体質や病気の発症リスクに影響することを世界で初めて証明しました。

従来、子どもの特徴は親から受け継いだDNA配列のみで決まると考えられていました。しかし近年、親のストレスや病気、加齢などが精子や卵子の遺伝子機能に関わる情報を変化させ、次世代に影響する可能性が指摘されていましたが、直接的な証拠はありませんでした。

今回、研究チームはDNA配列を変えずに精子の特定領域の遺伝子機能を調節する新技術を開発し、マウスの精子でシルバー・ラッセル症候群に類似した状態を再現。その結果、この変化は受精後も子に受け継がれ、成長や体の特徴に異常が生じることを確認しました。

この成果は、精子を介した病気の次世代への影響のメカニズム解明に貢献し、将来的には精子の異常を正常化する新たな治療法開発につながることで期待されます。

精子で誘導したエピゲノム異常は、子どもに伝わり、病気を引き起こす



Germline epigenome editing identifies H3K9me3 as a mediator of intergenerational DNA methylation recovery in mice.

Horii T*, Morita S, Hino S, Hino Y, Fukushima HS, Kobayashi R, Kimura M, Nakao M, Mizukami Y, Inoue A, Hatada I*. *Nature Communications*. 2025 Dec 25;16(1):11200.

doi:10.1038/s41467-025-67488-9.

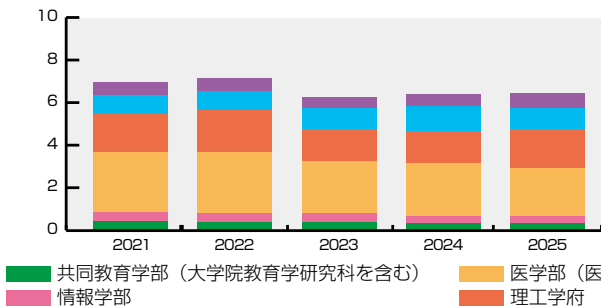
研究活動・受賞

研究活動

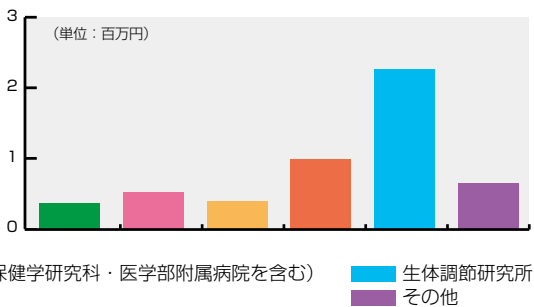
	研究内容	発表論文	主な関係者	所属
令和7年12月	父親の精子に生じたDNA配列以外の変化が子に影響することを世界で初めて証明	Nat Commun. 2025 Dec 25;16(1):11200. doi: 10.1038/s41467-025-67488-9.	堀 居 拓 郎 畑 田 出 穂	ゲノム科学リソース分野
令和7年12月	受精後に精子由来オルガネラを見分けて分解へ導く仕組み	J Cell Sci. 2025 Dec 15;138(24):jcs264252. doi: 10.1242/jcs.264252.	法 月 拓 也 佐 藤 美 由 紀	生 体 膜 機 能 分 野
令和7年12月	イヌを飼育する児童の幸福度の上昇には細菌叢の変化が関与	iScience. 2025 Dec 3;28(12):113948. doi: 10.1016/j.isci.2025.113948.	宮 内 栄 治	粘膜エコシステム制御分野
令和7年10月	プロトン感知性受容体OGR1およびHIFによる金属イオン誘発性冠動脈平滑筋細胞炎症反応の制御機構	J Biol Chem. 2025 Dec;301(12):110842. doi: 10.1016/j.jbc.2025.110842.	佐 藤 幸 市 白 川 純	代謝疾患医科学分野
令和7年10月	インスリン産生β細胞を調節する受容体の役割を解明	Diabetes. 2025 Dec 1;74(12):2351-2364. doi: 10.2337/db25-0215.	白 川 純	代謝疾患医科学分野
令和7年8月	喫煙による潰瘍性大腸炎の症状緩和の成因を解明	Gut. 2025 Dec 5;75(1):46-56. doi: 10.1136/gutjnl-2025-334922.	宮 内 栄 治	粘膜エコシステム制御分野
令和7年8月	ヒト腸モデルで明らかになった次世代プロバイオティクスのムチン応答性	Biosci Biotechnol Biochem. 2025 Oct 24;89(11):1649-1657. doi: 10.1093/bbb/zbaf121.	宮 内 栄 治 松 崎 萌 笑	粘膜エコシステム制御分野
令和7年7月	糖尿病に関わるグルカゴンの新たな制御メカニズムを発見	Cell Rep Med. 2025 Aug 19;6(8):102254. doi: 10.1016/j.xcrm.2025.102254.	白 川 純 都 野 貴 寛	代謝疾患医科学分野
令和7年7月	インスリンをつくる細胞を増やす重要な「代謝産物」を発見	Diabetes. 2025 Sep 1;74(9):1589-1602. doi: 10.2337/db24-1090.	白 川 純 井 上 亮 太	代謝疾患医科学分野
令和7年7月	神経伝達物質の輸送促進による体重増加機構の発見	EMBO J. 2025 Sep;44(18):4919-4961. doi: 10.1038/s44318-025-00503-3.	河 野 大 輔 北 村 忠 弘	代謝シグナル解析分野
令和7年7月	ヒト腸管環境を再現した実験系でプロバイオティクスの真の効果を解明	Sci Rep. 2025 Jul 1;15(1):22325. doi: 10.1038/s41598-025-07391-x.	佐 々 木 伸 雄 宣 旭	粘膜エコシステム制御分野
令和7年5月	口腔細菌叢の乱れは腸内細菌叢の乱れ	J Oral Microbiol. 2025 May 8;17(1):2499284. doi: 10.1080/20002297.2025.2499284.	宮 内 栄 治	粘膜エコシステム制御分野
令和7年3月	食事中にさらに食べたい神経細胞を特定	Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Apr;122(13):e2411069122. doi: 10.1073/pnas.2411069122.	河 野 大 輔 Winda Ariyani	代謝シグナル解析分野

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（2025）



競争的資金等受入状況

(単位：千円)

受入区分	年度	2021	2022	2023	2024	2025
科学研究費助成事業		111,910	118,424	128,290	154,684	129,350
AMED事業		143,014	170,564	40,450	40,128	40,416
奨学寄付金		59,200	73,549	59,974	48,600	52,050
受託研究		12,350	26,130	9,750	12,973	26,905
上記の受託研究のうちJST創発的研究支援事業（内数）		0	8,450	8,450	11,348	19,755
民間等との共同研究		8,290	9,402	6,705	19,130	16,035

Hot Topics

生体調節研究所のロゴマークを制定しました

生体調節研究所のロゴマークを制定しました。このロゴマークは今後の研究所主催のイベントのチラシやホームページ、広報活動等に活用してまいります。
皆様に末永く愛される存在になれば幸いです。



【ロゴマークのコンセプト】

- ・ダイアベティスの世界的シンボルのブルーサークルに縦棒を加えることでInstituteの“i”を表すとともに、分子から生体まで一気通貫に“観察する＝虫眼鏡”をデザインしました。
- ・朱色を使うことで肝臓などの代謝組織を想像できるような配色にもしてみました。
- ・ホルモン分泌されるまでの細胞内小器官のネットワークをつなげた文字のデザインです。

受賞

	研究内容	受賞内容	受賞者	所属
令和8年3月	腸内細菌と宿主の相互作用に関わる分子機構の解明	日本農芸化学会 農芸化学奨励賞	宮内 栄治	粘膜工コシステム制御分野
令和8年2月	グルコースと成長因子による膵島細胞の可塑性制御機構	日本肥満・糖尿病動物学会 研究賞	白川 純	代謝疾患医科学分野
令和7年12月	ショウジョウバエにおけるグルカゴン様ホルモンの乾燥ストレスに対する生理機能の解析	第48回日本分子生物学会年会 Poster Award 2025	荒川 智成	個体代謝生理学分野
令和7年12月	Change in host gene expression in human intestinal organoids co-culture with <i>Akkermansia muciniphila</i>	日本動物細胞工学会 Outstanding Poster Presentation Award	松崎 萌笑	粘膜工コシステム制御分野
令和7年8月	筋間質Pdgfr α 陽性細胞における金属トランスポーターZIP13の筋機能維持機構の解明	第30回日本亜鉛栄養治療研究会学術総会 優秀ポスター賞	馬 映竹	分子糖代謝制御分野
令和7年8月	腸内細菌依存的な腸管上皮バリア恒常性維持機構の解明	東日本研究医養成コンソーシアム 「第15回夏のリトリート」口頭発表優秀賞	内山 皓太	粘膜工コシステム制御分野
令和7年7月	視床下部室傍核ドーパミンニューロンは、餌の消費行動を促進する	第43回内分泌代謝学サマーセミナー ポスター賞	吉川 千遥	代謝シグナル解析分野
令和7年6月	小胞体ストレス関連分子を介した膵 α 細胞の機能と可塑性の制御機構解明	第98回日本内分泌学会学術総会 若手研究奨励賞 (YIA)	都野 貴寛	代謝疾患医科学分野
令和7年5月	小胞体ストレス関連分子による膵 α 細胞の機能および可塑性制御の分子基盤解明	第68回日本糖尿病学会年次学術集会 若手研究奨励賞 (YIA)	都野 貴寛	代謝疾患医科学分野

若手優秀賞およびホープ賞



生体膜機能分野
法月 拓也さん (研究員)
ヒト膵島解析ユニット
(代謝疾患医科学分野)
都野 貴寛さん (助教)
代謝シグナル解析分野
吉川 千遥さん (大学院生)

第68回日本糖尿病学会年次学術集会若手研究奨励賞 (YIA)



ヒト膵島解析ユニット
(代謝疾患医科学分野)
都野 貴寛さん (助教)

研究所内表彰

年度	受賞内容	研究課題	研究成果	受賞者	所属
令和7年度	若手優秀賞	膵 α 細胞における小胞体ストレス関連分子の病態学的意義の解明	Cell Rep Med. 2025 Aug 19;6(8):102254.	都野 貴寛	ヒト膵島解析ユニット (代謝疾患医科学分野)
令和7年度	若手優秀賞	新規摂食調節ニューロンの栄養素摂取における役割の解明	Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Apr;122(13):e2411069122.	吉川 千遥	代謝シグナル解析分野
令和7年度	ホープ賞	線虫受精卵における精子由来オルガネラの認識機構の解析	J Cell Sci. 2025 Dec 15;138(24):jcs264252.	法月 拓也	生体膜機能分野

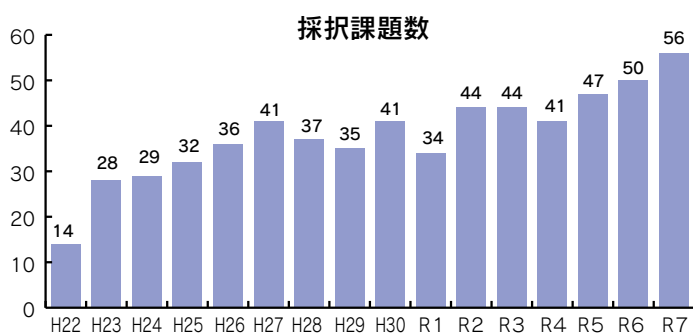
内分泌・代謝学共同研究拠点

共同利用・共同研究拠点／平成22年度から令和7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、エビゲノム編集・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。



「内分泌・代謝学共同研究拠点」採択課題数



平成22～令和7年度に609件の課題を採択。また、平成26年度から糖尿病肥満関連、若手・女性研究者、外国研究者、平成28年度から創薬・イノベーション、令和4年度から拠点ネットワーク推進、令和7年度から異分野融合の重点課題を設け、重み付けた助成を行っている。



令和8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 共同研究採択課題一覧

整理番号	課題番号	所属機関名	職名	申請代表者	共同研究課題	新規・継続	研究所担当教員
重点課題（1）「糖尿病肥満関連の研究課題」							
1	25001	秋田大学	教授	松村 欣宏	代謝促進と生活習慣病予防に向けた脂肪組織のエビゲノム解析	継続	教授・稲垣 毅
2	26001	大阪大学	特任教授	中里 雅光	質量分析によるペプチドの網羅的解析で同定した新規膵島ペプチドの機能と糖尿病との関連解析	新規	教授・白川 純
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	24019	横浜国立大学	助教	京原 麻由	膵島と膵臓細胞の相互作用による GLP-1 を介した膵β細胞増殖制御機構の解析	継続	教授・白川 純
4	25002	国立がん研究センター東病院	研究員	飯田 直子	精密医療に向けた遺伝子増幅・変異頻度の同時測定法の確立	継続	教授・服部奈緒子
5	26002	千葉大学	助教	今田 寛	シルバーラッセル症候群モデルマウスを用いた、SGAの俊約型体質の分子学的基盤の解明	新規	教授・畑田 出穂 准教授・堀居 拓郎
6	26003	筑波大学	研究員	本村 香織	老化抵抗性を持つ小腸細胞がLPS誘導性致死回避に果たす役割の解明	新規	教授・佐々木伸雄
重点課題（3）「外国研究者の研究課題」							
7	24005	Academia Sinica, Taiwan (台湾)	Associate Research Fellow	Yi-Ching Lee	Regulation and Interplay Between Iron and Ascorbic Acid in Epigenetic Rewriting During Brown Adipocyte Differentiation	継続	教授・稲垣 毅
8	24006	Ziauddin University (パキスタン)	Associate Professor	Abdul Hameed	Roles of Hispidulin as Potent Insulin Secretagogue and its Mechanisms(s)	継続	助教・松永 耕一
9	25004	Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University (中国)	Associate Professor	Hao Wang	Novel roles of Rab27 effectors in chronic inflammatory and metabolic diseases in mice	継続	教授・藤谷与士夫
10	26004	The Hong Kong University of Science and Technology (香港)	Assistant Professor	Yukinori Hirano (平野 恭敬)	Study of the link between metabolome and age-related sleep dysfunction in Drosophila	新規	教授・西村 隆史
11	26005	University of California Los Angeles (アメリカ合衆国)	Professor	Atsushi Nakano (中野 敦)	The impact of innate immune system in the metabolic landscape of aged heart	新規	教授・藤谷与士夫

整理番号	課題番号	所属機関名	職名	申請代表者	共同研究課題	新規・継続	研究所担当教員
重点課題（４）「創薬・イノベーションの研究課題」							
12	24007	早稲田大学	教 授	合田 亘人	肝臓由来のニューレグリン1を標的とした新しい糖尿病治療法の開発	継続	教 授・白川 純
13	26006	京都大学	准 教 授	上地 浩之	タンパク質相分離を調節する生体内代謝産物の研究	新規	教 授・西村 隆史
重点課題（５）「拠点ネットワーク推進課題」							
14	26007	東京科学大学	教 授	諸石 寿朗	鉄代謝による慢性炎症制御の分子基盤解明	新規	教 授・稲垣 毅
15	26008	東京科学大学	教 授	豊島 文子	妊娠期の生理的ストレスが母体臓器リモデリングに与える影響：メタボローム解析による代謝基盤の解明	新規	教 授・西村 隆史
重点課題（６）「異分野融合の研究課題」							
16	25006	国立国際医療研究センター	研 究 員	志村 まり	シンクロトロンX線顕微鏡による細胞内変性タンパク質イメージング	継続	教 授・藤谷与士夫
17	25007	群馬大学	准 教 授	島 孟留	低糖質・高タンパク質食による作業記憶機能の低下への脳腸相関の関与	継続	教 授・佐々木伸雄
18	25008	岐阜大学	教 授	多喜 正泰	蛍光プローブを用いた膵島細胞における脂肪滴・糖鎖修飾の可視化	継続	教 授・白川 純
通常課題							
19	24001	東京都医学総合研究所	主 席 研 究 員	平林 哲也	リン脂質分解を介したトリグリセリドとグルコースの代謝制御	継続	教 授・白川 純
20	24004	東北大学	助 教	椎葉 一心	ミトコンドリアによる褐色脂肪組織の代謝調節機構の解明	継続	教 授・藤谷与士夫
21	24012	筑波大学	教 授	丹羽 隆介	進化的に保存された新規ホルモンの代謝に対する影響の解明	継続 助 教・吉成 祐人	教 授・西村 隆史
22	24013	大阪大学	教 授	鈴木 郁夫	ヒト臓器らしさを決定する因子の機能解析	継続	教 授・佐々木伸雄
23	24015	同志社大学	准 教 授	角田 伸人	動脈硬化症モデルマウスを活用した早期アルツハイマー病病態抑制剤の探索	継続	教 授・畑田 出穂
24	24016	杏林大学	助 教	田中 弦	金属トランスポーター ZIP13の輸送基質の検討	継続	教 授・藤谷与士夫
25	24021	慶應義塾大学	特 任 講 師	大西 伸幸	マウス組織幹細胞におけるビタミンC/Eの役割	継続	教 授・佐々木伸雄
26	24023	奈良女子大学	教 授	福田 明理	骨格筋細胞における消化管ホルモンの作用機序	継続	教 授・北村 忠弘
27	24024	久留米大学	教 授	齋藤 成昭	分裂酵母の CRISPRi を用いた産業価値の高い代謝物質の生産	継続	教 授・西村 隆史
28	25005	山口大学	講 師	田口 昭彦	体内時計の調和による新たな糖尿病治療戦略の確立	継続	教 授・藤谷与士夫
29	25010	群馬大学	講 師	薩山 俊	環境変容に応答した線虫個体の代謝リプログラミング機構の解明	継続	教 授・佐藤美由紀
30	25011	金沢大学	准 教 授	亀井 宏泰	ゼブラフィッシュの追いつき成長モデルを用いて神経堤細胞のエピゲノム変化に生活習慣病の潜在的成因を探索	継続	教 授・服部奈緒子
31	25012	昭和医科大学	准 教 授	茶谷 昌宏	重力変化がエピゲノムに及ぼす影響	継続	教 授・服部奈緒子
32	25014	酪農学園大学	講 師	小林 良祐	エピゲノム恒常性破綻が駆動するがん悪性化機構の解明と創薬スクリーニング基盤の樹立	継続	教 授・畑田 出穂
33	25015	産業技術総合研究所	研 究 員	矢部 茂治	ヒト多能性幹細胞由来グルカゴン産生細胞を用いた小胞体ストレス応答による膵α細胞の機能および可塑性制御機構の解明	継続	助 教・都野 貴寛
34	25016	県立広島大学	准 教 授	岡田 守弘	宿主の代謝変容に着目したがん悪液質の分子機構の解明	継続	教 授・西村 隆史
35	25017	広島大学	教 授	鈴木 卓弥	腸管炎症および肥満の制御における腸管上皮タフト細胞の役割に関する研究	継続	教 授・畑田 出穂
36	25019	国立循環器病研究センター	特 任 部 長	山本 正道	生活習慣病由来心不全の新規治療薬の開発	継続	教 授・畑田 出穂
37	25020	徳島大学	准 教 授	岸本 幸治	がん幹細胞に脆弱性を誘導する新規代謝阻害によるがん幹細胞排除法の検討	継続	教 授・白川 純
38	25021	群馬大学	教 授	鳥居 征司	揮発性阻害剤による糖尿病関連腎臓病の抑制効果	継続	教 授・北村 忠弘
39	25022	群馬大学	助 教	鬼塚 陽子	創薬研究を拡大する細胞内寄生原虫のユニークな脂質代謝経路の解明	継続	教 授・白川 純
40	25023	栃木県立がんセンター	プロジェクトリーダー	佐々木一樹	腸内細菌で誘導される抗菌ペプチドのペプチドミクスによる探索と機能解析	継続	教 授・佐々木伸雄
41	25025	奈良県立医科大学	准 教 授	金子 涼輔	肥満の神経変性疾患に与える影響	継続	教 授・畑田 出穂
42	25026	岡山大学	教 授	徳光 浩	細胞老化におけるCaMKKの役割の解明	継続	助 教・小田 司
43	25027	東京都医学総合研究所	主 席 研 究 員	北島 健二	Brca2制御型造血幹細胞株を用いたゲノム安定性維持機構とp53依存的細胞運命の解析	継続	助 教・小田 司
44	26009	徳島大学	助 教	和泉 優奈	骨格筋-褐色脂肪組織間臓器連関による体温・代謝調節機構の解明	新規	教 授・北村 忠弘
45	26010	神戸学院大学	助 教	平岡 義範	適応熱産生機構におけるインスリン分解酵素の役割	新規	教 授・藤谷与士夫 助 教・福中 彩子
46	26011	滋賀医科大学	教 授	久米 真司	腎グルカゴン受容体のネフロンセグメント特異的役割と糖尿病性腎障害への関与	新規	教 授・北村 忠弘 教 授・藤谷与士夫
47	26012	東京理科大学	教 授	宮川 信一	性決定の柔軟性と頑健性を司るエピゲノム分子機構の解明	新規	教 授・服部奈緒子 助 教・山岸 弦記
48	26013	秋田大学	教 授	齋藤 康太	細胞種特異的分泌を担うER exit site制御機構の解明	新規	教 授・佐藤 健
49	26014	京都大学	特 定 教 授	川内 健史	細胞膜局所における膜タンパク質量の調節と脳脊髄液の代謝制御が生体恒常性の維持に果たす役割の解明	新規	教 授・佐藤 健
50	26015	岐阜大学	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	新規	教 授・稲垣 毅
51	26016	群馬大学	助 教	黒沢 綾	フラボノイドによるDNA損傷誘発機構の解析	新規	教 授・服部奈緒子
52	26017	前橋工科大学	教 授	山下 聡	代謝関連遺伝子による大腸がん細胞の脆弱性解析	新規	教 授・服部奈緒子
53	26018	北里大学	教 授	奥脇 暢	転写因子の標的遺伝子指向性の変動によるがん悪性化の分子基盤	新規	講 師・小松 哲郎
54	26019	群馬大学	准 教 授	久留島 潤	腸管上皮オルガノイド共培養系を用いた腸内細菌の時空間的遺伝子発現動態の可視化と機能解析	新規	教 授・佐々木伸雄
55	26020	金沢医科大学	准 教 授	逆井 良	トポイソメラーゼ-DNA架橋体に対する転写ストレス細胞応答の解析	新規	助 教・関本 隆志

シンポジウム・セミナー・講習会

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11回内分泌代謝シンポジウム



国際的にも活躍する著名な研究者を招へいし国内シンポジウムを開催しました。グローバルに研究者コミュニティの結集をはかり、人的及び研究交流を推進しました。

■ 研究成果報告会・ワークショップ



学外研究者に研究成果を発表していただきました。研究成果発表へのアプローチや共同利用共同研究拠点事業の展開を軸に、活発な人的・研究交流をはかりました。

■ 技術講習会



「マウス作製コース」と「オルガノイド培養コース」の2コースの技術講習会を実施しました。技術提供を含めた共同研究への展開が期待されます。

■ 第10回若手研究者育成プログラムセミナー



若手研究者が主体となり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。大学院生や学部生も参加し、有意義な啓蒙の機会となりました。

社会・地域貢献

最先端生命医科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

■ 夏休みのオープンラボ



群馬県内のSSH指定校の生徒を対象に、高校生の夏休み期間中に研究室を開放し、講義と実験実習を行いました。研究現場の深層部まで触れていただき、研究職の魅力を伝えました。



■ まちなかキャンパス



一般市民を対象に、前橋商工会議所が主催する「まちなかキャンパス」と連携し、本研究所で行っている最先端研究についてわかりやすくお話ししました。対面式での開催は参加者の熱意を身近に感じることができ、一般市民、研究者の双方にとって有意義な企画となりました。

■ WEB ツールを活用し、研究内容を動画配信中

研究室や研究者紹介の動画を作成・配信し、最新の研究成果をわかりやすく解説。研究所の英知を幅広く社会に還元できるよう情報発信をしています。

■ 最先端生命科学セミナー



群馬県内の高校生を招待し、施設見学や若手研究者から自身の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。



■ 群馬県内の高校へ出前授業



群馬県内の高校へ出前授業を実施。研究内容をわかりやすく解説し、講師自身の体験も披露し進路選択の一助となる講義を実施しました。

■ 群馬ちびっこ大学

体験学習を通じて、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。



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.gunma>



https://x.com/Gunma_univ_IMCR



<https://www.youtube.com/channel/UCLRt-rxsBJYBESHZLa28gxw>

