



国立大学法人 群馬大学

生体調節研究所 概要

2014

Institute for Molecular and Cellular Regulation

National University Corporation Gunma University

- Department of Molecular and Cellular Biology
- Department of Molecular Medicine
- Biosignal Genome Resource Center
- Metabolic Signal Research Center
- Biosignal Research Center



目次 / Contents

●理 念	Idea of the institute	2
●組 織	Organization	4
●所長挨拶		5
●研究所の取り組み	Institute Activities	6
●研究部門紹介	Introduction of the Departments	14
○生体情報部門	Department of Molecular and Cellular Biology	14
遺伝子情報分野	Laboratory of Molecular Genetics	14
細胞構造分野	Laboratory of Molecular Traffic	16
シグナル伝達分野	Laboratory of Signal Transduction	18
核内情報制御分野	Laboratory of Nuclear Signaling	20
○病態制御部門	Department of Molecular Medicine	22
細胞調節分野	Laboratory of Cell Physiology	22
遺伝生化学分野	Laboratory of Molecular Endocrinology and Metabolism	24
分子細胞制御分野	Laboratory of Molecular Cell Biology	26
○生体情報ゲノムリソースセンター	Biosignal Genome Resource Center	28
ゲノム科学リソース分野	Laboratory of Genome Sciences	28
○代謝シグナル研究展開センター	Metabolic Signal Research Center	30
代謝シグナル解析分野	Laboratory of Metabolic Signal	30
○生体情報シグナル研究センター	Biosignal Research Center	32
分泌制御分野	Laboratory of Secretion Biology	32
生体膜機能分野	Laboratory of Molecular Membrane Biology	34
●研究活動・研究費	Research Activities / Research Funds	36
●教 員	Academic Staff	37
●年 表	Brief History	38
●案内図・アクセス・建物	Location of the Institute in Maebashi City / Access / Facilities	39

理 念

Idea of the institute

科学研究の成果は研究所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。

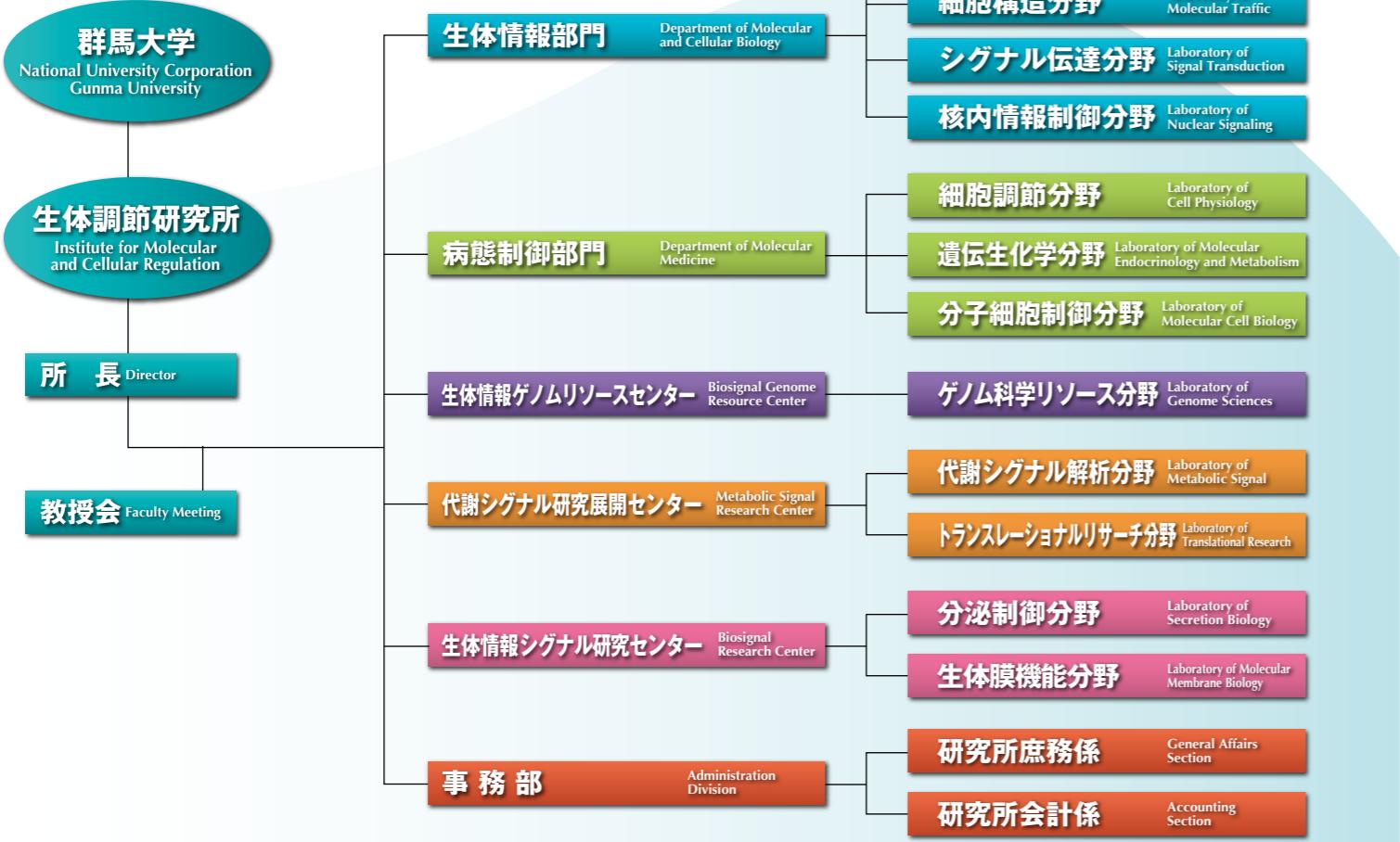
研究所は、このような能力、すなわちセレンディピティが溢れる場として存在しなければならない。

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。



組織 / Organization



所長挨拶 オンリーワンの研究所を目指して

生体調節研究所は1963年に内分泌研究所として設立、昨年(2013年)、50周年を迎えることができました。海無し県で海藻の摂取が少ない群馬県では、当時、甲状腺疾患が多く、設立当初は甲状腺ホルモン研究が中心的なテーマでした。その後、80年代の分子生物学や細胞生物学の飛躍的な発展によって、内分泌研究も大きな変革を迫られました。そこで、1994年、古典的な内分泌研究の枠にとらわれない幅広い生体調節の研究を行うため、教員数34名を擁する生体調節研究所に改組されました。現在は2部門、3センターの11分野からなりたっています。研究対象はホルモンだけではなく、増殖因子、脂質メディエーター、サイトカイン、神経伝達物質に広がっています。また、糖尿病、動脈硬化症、癌などの生活習慣病の病因、病態研究も開始されました(p6図1参照)。

生体調節研究所は全国に95ある国立大学附置研究所・センターの中では医学・生物学のカテゴリーに属する34施設(22研究所と12センター)の研究所の中では小さい方に属しますが、新しい取り組みの研究成果が認められ、2002年から2006年にかけて21世紀COEプログラム「生体情報の受容伝達と機能発現」の研究教育拠点に採択されました。事業終了後は「代謝シグナル研究展開センター」を設置して拠点活動を継続しています。また、2007年から2011年度にかけてグローバルCOEプログラム「生体調節シグナルの統合的研究」に群馬大学医学部、秋田大学医学部との連携で採択されました。このプログラムでは研究所の得意な内分泌・代謝系と神経系、秋田大学の得意な免疫系に関わる生体情報シグナルの統合的研究を目指しました。2011年度には「生体情報シグナル研究センター」を新たに設立して、このプログラム事業を継続推進しています。この間、多くの若手研究者を育成することができました。2010年からは研究者コ

ミュニティーの要望をうけた「内分泌・代謝学の共同利用・共同研究」拠点に認定されています。2010年には全国18機関との14件の共同研究が行われました。以後、2011年には28件、2012年には29件、2013年には32件、2014年には36件の内分泌・代謝学とそれに関連する生体調節に関するユニークな共同研究が展開しております(p8-9図3参照)。このように内分泌・代謝学を中心とした活動は、国内はもとより国際的にも評価されていると考えています。教員数が34名と決して大きな研究所ではありませんが、その反面、まとまりのいい研究所で迅速に行動できるのが強みです。各研究分野の内容を見ていただいても判るように研究動物、アプローチは多彩であり、様々な角度から従来の概念に捕われない新しい発想で研究を行っております。今後も研究所のミッションである「内分泌・代謝系を中心とした生体調節系の制御機構を解明し、この調節系の異常によっておこる生活習慣病をはじめとする各種疾患の病因・病態解析を行う」オンリーワンの研究所で有り続けたいと思います。

研究所長
岡島 史和
Director / Fumikazu Okajima



Aiming at only-one Institute

Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR) was founded in 1963 as "Institute of Endocrinology" and celebrated 50th anniversary last year (2013). In Gunma prefecture, where no surrounding sea and shortage of intake of the seaweed frequently caused thyroid diseases and, therefore, researches on thyroid hormone were main subjects in these days in our Institute. Progress in molecular biology and cell biology in '80 changed the concept of "classical" endocrinology and its experimental approaches. We therefore re-organized our Institute and changed its name to the present one to study not only hormones but also other bioactive substances, including growth factors, lipid mediators, cytokines, and neurotransmitters, using modern biotechnology in 1994. Since then, we are also focusing on pathology and pathophysiology of lifestyle-related diseases, including diabetes, atherosclerosis, and cancers.

Although our institute is situated in smaller in size among the category of "medicine and biology", we were selected as a center of 21st COE program from 2002-2006. In 2007 (to 2011), we were also selected as a center of Global COE program "Signal Transduction in the Regulatory System and its Disorders" in collaboration with Akita University, in which we investigated the signal transduction mechanism in the three major regulatory systems, including endocrine, neuronal, and immune systems, and their cross-talk mechanism among them. Our Institute has been nominated as "Joint Research Center for Endocrine/Metabolism" since 2010, and this year we are performing 36 collaborative researches with participation of more than 40 academic laboratories in Japan. Our institute has only 34 academic staffs but the fact itself is a merit for uniting together to deal with the difficulties. In each laboratory, a variety of researches are on-going by

using model animals, including *C. elegans* and genetically modified mice, and a variety of experimental approaches, including epi-genome analysis, proteomics, molecular imaging, and gene knockdown strategy, to conduct the researches with a mission of "clarification of signal transduction mechanism underlying regulatory systems, including endocrine/metabolic system, and elucidation of pathology and pathophysiology of various disorders, including lifestyle-related diseases, due to the disruption of these systems"





生活習慣病などの生体調節系疾患と所内研究の関わり

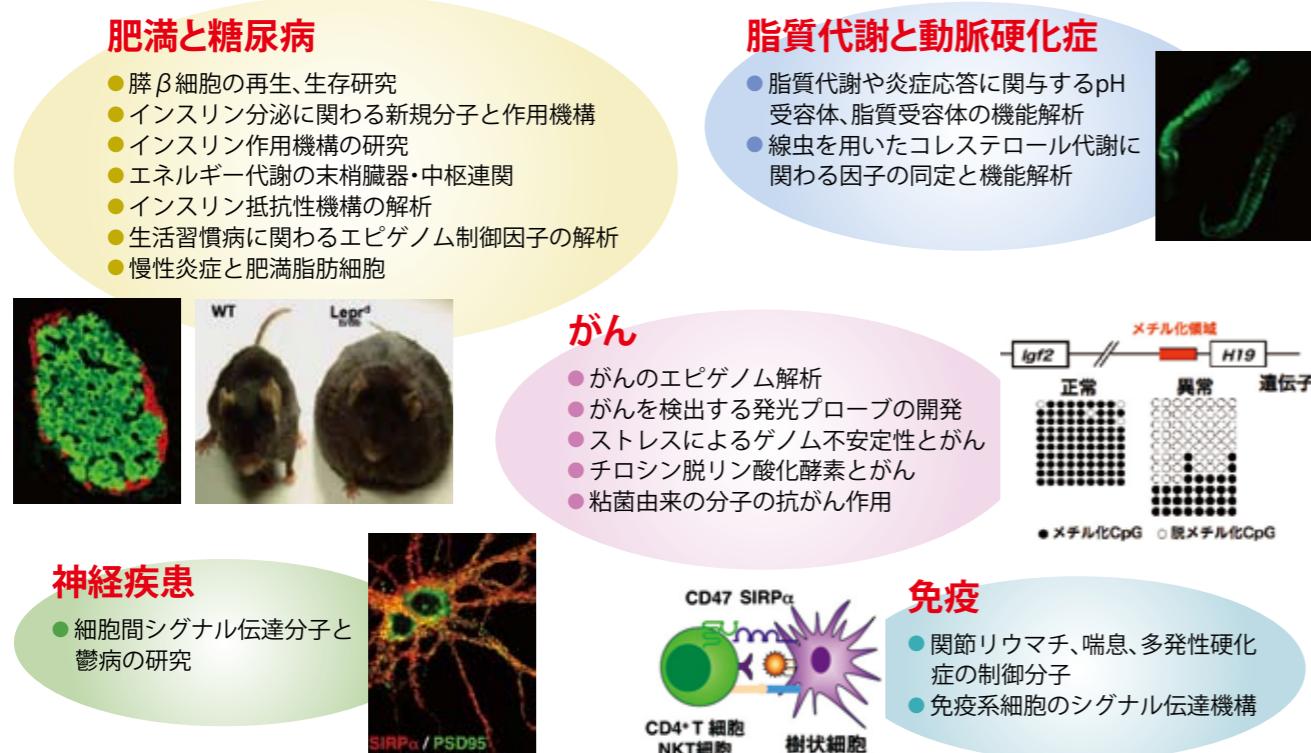


Figure 1
各研究分野は様々なモデル動物（線虫、粘菌、遺伝子改変マウスなど）を用い、様々なアプローチ（エピゲノム解析、プロテオミクス、機能分子イメージング、機能分子ノックダウン）を駆使して研究を行っている。研究内容の詳細は各分野紹介を参照していただきたいが、ここでは研究所の研究成果がどのような疾患研究に関連しているかという観点からまとめた。

In each laboratory, a variety of researches are on-going by using model animals, including *C. elegans*, cellular slime mold, and genetically modified mice, and experimental approaches, including epigenome analysis, proteomics, molecular imaging, and gene knockdown strategy. Please refer to the research projects of each laboratory. Here, it was summarized from the view point how each research is related to disorders, including lifestyle-related diseases.

群馬大学生体調節研究所

Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University
<http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

研究所の概要

所長
岡島 史和
Okajima, Fumikazu

【キーワード】
内分泌・代謝・生活習慣病・エピゲノム

【住所】
〒371-8512
群馬県前橋市昭和町3-39-15

内分泌・代謝を中心とした生体調節機構の解析とその破綻として生活習慣病の病因、病態解析

群馬大学生体調節研究所は、甲状腺を中心とした内分泌系の研究を目的とする内分泌研究所として1963年に設立されました。1994年に改組され、生体調節研究所と名称が変更されました。さらに2004年12月に改組され、現在の組織になっています。内分泌・代謝調節研究を中心として生体調節系の制御機構の研究を行うとともに、その制御機構の異常によって起こる様々な生活習慣病の病因・病態研究を行っています。主な研究テーマは受容体の機能とシグナル産生機構の研究、開口放出・エンドサイトーシスなど細胞内小胞輸送の分子機構の研究、脛β細胞における分泌制御機構や分化誘導機構・再生機構の研究、生活習慣病の病態解析とエピゲノム解析、ゲノム安定化の分子機構の研究等です。2010年度から内分泌代謝研究の共同利用・共同研究拠点に認定されています。

平成25年度の研究活動内容及び成果

長寿遺伝子SIRT1による体重調節中枢の制御機構の解明

視床下部の体重調節中枢には、体重を減らす作用を持つPOMC陽性神経と体重を増やす作用を持つAgRP陽性神経があり、両者のバランスで体重が制御される。SIRT1は前者ではエネルギー消費を増やし、後者では食欲を抑えることで、体重を減らす作用があることが分かった。加齢や不摂生な食事により同部位のSIRT1機能が抑制されることが、体重増加に寄与する可能性が示唆された。

受精卵で起きる膜成分の再編成のメカニズム

受精卵ではエンドサイトーシスやオートファジーといったリソソーム分解系が活性化され、膜成分の分解を介して卵子から接合子への転換を促進している。初期胚では大量のユビキチンが一過的にエンドソームに集積すること、またエンドサイトーシスによる膜タンパク質の分解にはUBC-13を介したK63結合ユビキチン化が関わることを見出した。

体重調節中枢のSIRT1は体重を減らす作用がある

体重調節中枢（視床下部）の協同作用
POMC陽性 神経細胞 AgRP陽性 神経細胞
体重への作用 ↓ ↑
SIRT1の効果
エネルギー消費 ↑ エネルギー摂取 ↓
体重 ↓
加齢 不摂生な食事 → SIRT1を抑制 → 体重↑

父性ミトコンドリア (mt)
MOs (精子特異的
オルガネラ)
精子
受精
エンドサイトーシス
母性膜タンパク質の分解
オートファジー
父性オルガネラの分解
K63Ub
エンドソーム
リソソーム (分解)
受精卵
mt

社会との連携

最先端医学研究の現状と研究の面白さを地元市民、高校生へ紹介

- ▶ **まちなかキャンパス**
年十数回、一般市民を対象に「まちなかキャンパス：ここでしか聞けない医学・科学の話いろいろ」を行い、最先端の医学・薬学研究をわかりやすく90分間程度の講義として提供しています。
- ▶ **出前授業**
群馬県内の高校への出前授業と高校生の研究所施設や研究風景の見学会を開き、理科離れを少しでも解消しようと努力しています。

Figure 2
国立大学の附置研究所・センターは全国に95カ所存在している。3つの部会、理工学系(47)、医学・生物学系(34)、人文・社会科学系(14)に分かれている。生体調節研究所のサイズは医学・生物学系のセンターを除いた研究所の中では小さい方である。図2は毎年、国立大学の附置研究所・センター会議が発行している概要の生体調節研究所のページである。

Figure 2
There are 95 institutes and centers of national university in all over Japan, which are divided into three categories, including science and technology (47), medicine and biology (34), and humanities and social sciences (14). The Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR) is rather smaller in size among the institutes of category of "medicine and biology". The presented figure is from "The outline of institutes and centers of national university" published in 2014.

P6

P7

内分泌・代謝学共同研究拠点

H22~H27(6年計画)

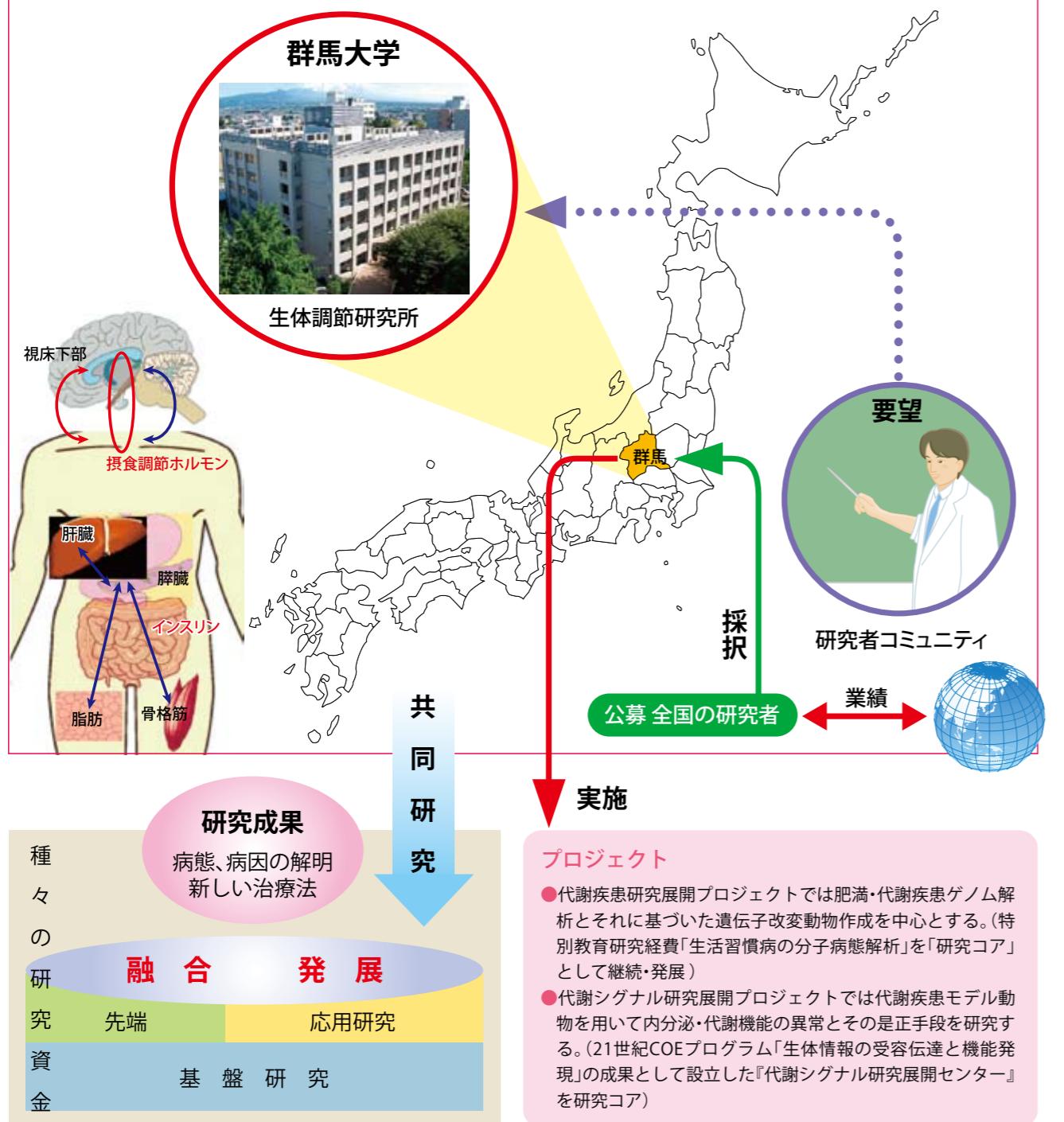
背景

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

目的

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

21世紀COE拠点活動の成果、グローバルCOE事業の推進を基盤



平成26年度「内分泌・代謝学共同研究拠点」共同研究採択一覧

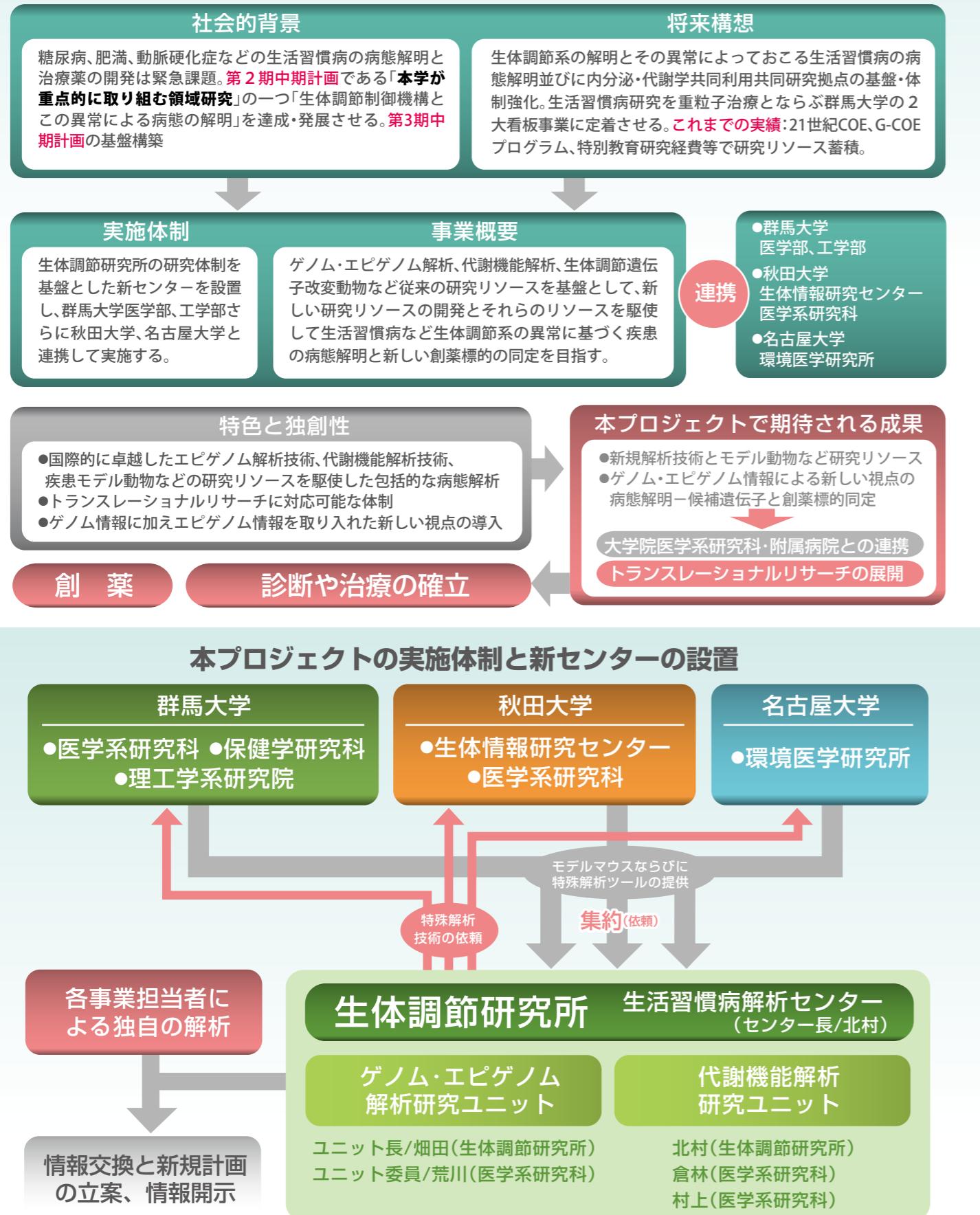
整理番号	課題番号	所属機関名	職名	申請代表者	共同研究課題	新規継続	研究所担当教員
重点課題（1）「糖尿病、肥満関連の研究課題」 2件							
1	14004	信州大学医学部	教授	駒津 光久	インスリン分泌の分子機構	新規	教授 泉 哲郎
2	14007	東京医科歯科大学医学部附属病院	助教	土屋恭一郎	フォークヘッド転写因子の翻訳後修飾に注目した動脈硬化における病態生理的意義の解明	新規	教授 北村 忠弘
重点課題（2）「若手（39歳以下）研究者・女性研究者の研究課題」 4件							
3	14011	独立行政法人放射線医学総合研究所	主任技術員	塚本 智史	マウス生体内における代謝関連オルガネラの選択的分解機構に関する研究	新規	教授 佐藤 健
4	14012	九州大学大学院薬学研究院	准教授	仲矢 道雄	心筋梗塞時におけるプロトン感知性受容体の役割解析	新規	教授 岡島 史和
5	14017	九州大学生体防御医学研究所	助教	西尾 美希	Hippo経路による肥満の制御	新規	教授 北村 忠弘
6	14018	国立病院機構東京病院	室長	鈴川 真穂	Th2型免疫応答におけるRab27エフェクター分子の役割の解明	新規	教授 泉 哲郎
重点課題（3）「外国研究者の研究課題」 3件							
7	13010	Pusan National University (釜山国立大学)	Professor	Dong-Soo Im	Role of OGR1 family GPCRs in inflammation	継続	教授 岡島 史和
8	14022	西安交通大学	教師	侯 妃	脾β細胞における活性酸素種調節機序の研究	新規	准教授 鳥居 征司
9	14023	University of California Davis	Professor	Peter Havel	Postprandial lipoprotein metabolism by lipoprotein lipase and hepatic lipase	新規	教授 岡島 史和
通常課題 27件							
10	14001	群馬大学医学部附属病院	講師	清水 晶	連珠毛形成に関与する変異型デスマグレイン4蛋白の細胞内処理過程	新規	教授 德永 文稔
11	14002	群馬大学大学院医学系研究科	助教	中島 崇仁	76Br標識GLP-1受容体親和性ペプチドを用いたPETイメージング	新規	教授 北村 忠弘
12	13001	独立行政法人国立成育医療研究センター研究所	室長	中林 一彦	子宮内成長不全のDNAメチル化解析	継続	教授 畑田 出穂
13	14005	岐阜大学大学院医学系研究科	講師	梶田 和男	臓器別androgenreceptor(AR)欠損マウスによるandrogen抗肥満効果の機序解明	新規	教授 小島 至
14	13012	九州大学大学院医学研究院	准教授	稻田 明理	脾臍β細胞の分化・増殖に関与する遺伝子の解析	継続	教授 北村 忠弘
15	14008	群馬大学大学院理工学府	准教授	井上 裕介	エビゲノム解析によるHNF4αを介した代謝制御機構の解明	新規	教授 畑田 出穂
16	14009	群馬大学大学院医学系研究科	教授	荒川 浩一	DNAメチル化可視化マウスでの神経細胞におけるメチル化DNAの空間配置変化	新規	教授 畑田 出穂
17	14010	大阪大学医学系研究科	助教	國井 政孝	複数のモデル動物を用いた、上皮細胞の極性や分泌を制御する遺伝子の同定と解析	新規	教授 佐藤 健
18	14013	東北大学大学院薬学研究科	准教授	菊地 晴久	細胞性粘液由来の低分子物質をリード化合物とした新規代謝制御剤および免疫制御剤の開発	新規	准教授 久保原 禅
19	14014	群馬大学大学院医学系研究科	講師	茂木精一郎	皮膚におけるRab27及びそのエフェクター分子の役割の解明	新規	教授 泉 哲郎
20	14015	東京大学医学研究所	准教授	尾山 大明	LKB1遺伝子が制御するリン酸化シグナル伝達経路の網羅的解析	新規	教授 德永 文稔
21	14016	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	助教	堤 理恵	ACE2を介したアミノ酸による心保護作用効果のメカニズムの解明	新規	教授 北村 忠弘
22	12029	群馬大学大学院保健学研究科	教授	嶋田 淳子	トリパノソーマ感染と代謝機能変化	継続	准教授 久保原 禅
23	14020	独立行政法人国立環境研究所	室長	野原 恵子	環境化学物質の胎児期曝露による多世代・継世代影響の機序の探索	新規	教授 畑田 出穂
24	14024	独立行政法人国立がん研究センター研究所	分野長	落谷 孝広	内分泌機能としての分泌型マイクロRNAの意義 -新たな内分泌メカニズムの提唱-	新規	教授 畑田 出穂
25	14025	秋田県立大学生物資源科学部	教授	穂坂 正博	イリジウム錯体の光線力学療法としての可能性を検証する	新規	准教授 鳥居 征司
26	13008	神戸大学大学院医学研究科	教授	的崎 尚	神經・免疫・内分泌系を統合的に制御する細胞間シグナルCD47-SIRPα系の機能と病態	継続	教授 北村 忠弘
27	14027	学習院大学理学部	助教	横井 雅幸	細胞老化と発がんにおける複製ストレス・シグナルとクロマチン動態の解明	新規	教授 山下 孝之
28	14028	広島大学大学院理学研究科	教授	井出 博	DNA-1蛋白架橋と複製ストレス応答	新規	教授 山下 孝之
29	13013	佐賀大学医学部	教授	副島 英伸	エビゲノム・ゲノム解析による間葉性異形形成胎盤(PMD)の原因遺伝子同定	継続	教授 畑田 出穂
30	13002	静岡大学大学院理学研究科	准教授	鈴木 雅一	ヌタウナギ甲状腺高ヨウ素・高ホルモンタンパク質の同定と比較生化学的研究	継続	教授 岡島 史和
31	12026	日本大学生物資源科学部	准教授	五味 浩司	分泌顆粒膜蛋白質フォグリンの消化管における役割の解明	継続	准教授 鳥居 征司
32	14032	群馬大学大学院保健学研究科	教授	大西 浩史	低体温をモデルとした新規代謝制御システムの探索	新規	教授 岡島 史和
33	13015	群馬大学医学部附属病院	講師	佐藤 哲郎	Helz2ノックアウト(KO)マウスにおける高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性の分子機構の更なる解明	継続	教授 北村 忠弘
34	13016	愛媛大学プロテオサイエンスセンター	教授	澤崎 達也	コムギ無細胞タンパク質合成系を用いた網羅的ユビキチン化解析	継続	教授 德永 文稔
35	14035	太田記念病院	医長	青木 史暉	肺線維症に対するコノフィリンの治療効果と病態解析	新規	教授 小島 至
36	14036	群馬大学大学院理工学府	助教	山田 圭一	ホルモン非感受性乳がんに対するペプチド薬剤の細胞死誘導機構の解明	新規	准教授 鳥居 征司

Figure 3
平成22年度から(平成27年度終了予定)内分泌・代謝学共同研究拠点に認定された。平成26年度は全国の40を超える研究グループの参画で36課題について共同研究を実施している。



生活習慣病の病態解明と分子標的探索プロジェクト

H25～H33(9年計画)



■最近のトピックス

	研究内容	発表論文など	主な関係者	所属
平成25年12月	長寿遺伝子SIRT1による体重調節中枢の制御機構の解明	Diabetologia 57: 819-831 (2014)	佐々木努、北村忠弘	代謝シグナル解析分野
平成25年8月	粘菌由来の新しい抗がん剤候補物質の発見	PLoS One 8:e72118 (2013)	久保原禪	遺伝子情報分野
平成25年3月	南米シャーガス病の治療薬候補物質の発見	Biochem Pharmacol 85: 1603-1610 (2013)	嶋田淳子、久保原禪	保健学研究科、遺伝子情報分野
平成24年8月	新しい肥満遺伝子の発見	Diabetes 62: 115-123 (2013)	奥五沢里美、泉哲郎	遺伝生化学分野
平成24年8月	B細胞リンパ腫発症機構の解明	EMBO J 31: 3856-3870 (2012)	徳永文稔	分子細胞制御分野
平成24年6月	受精卵における細胞内リモデリングメカニズムの研究	2012年度（第17回）日本女性科学者の会奨励賞を受賞	佐藤美由紀	細胞構造分野
平成24年4月	小腸の細胞を変化させ、インスリンを作り出すことに成功	Nature Genetics 44: 406-412 (2012)	北村忠弘	代謝シグナル解析分野
平成23年10月	ミトコンドリア・イブ（母性遺伝）の機構解明：精子由来のミトコンドリアは卵子の中で自食作用をうける	Science 334: 1141-1144 (2011)	佐藤美由紀、佐藤健	細胞構造分野
平成23年4月	受精前後における膜ダイナミクスの時空間的制御機構の研究	平成23年度科学技術分野の文部科学大臣表彰「若手科学者賞」の受賞	佐藤美由紀	細胞構造分野
平成22年6月	イリジウム錯体による低酸素病態のイメージング	Cancer Res 70: 4490-4498 (2010)	穂坂正博、竹内利行	分泌制御分野
平成22年8月	うつ様行動を制御する蛋白の発見	J Neurosci 30: 10472-10483 (2010)	大西浩史、的崎尚	バイオシグナル分野
平成22年1月	損傷乗り越えDNA合成に関与する因子の解明	Mol Cell 37: 79-89 (2010)	小田司、関本隆志、山下孝之	遺伝子情報分野
平成21年8月	粘菌から細胞運動制御因子の発見	PLoS One 4: e6658 (2009)	久保原禪	遺伝子情報分野
平成21年4月	脾島における甘味受容体の発現	PLoS One 4: e5106 (2009)	中川祐子、小島至	細胞調節分野

■若手研究最優秀賞

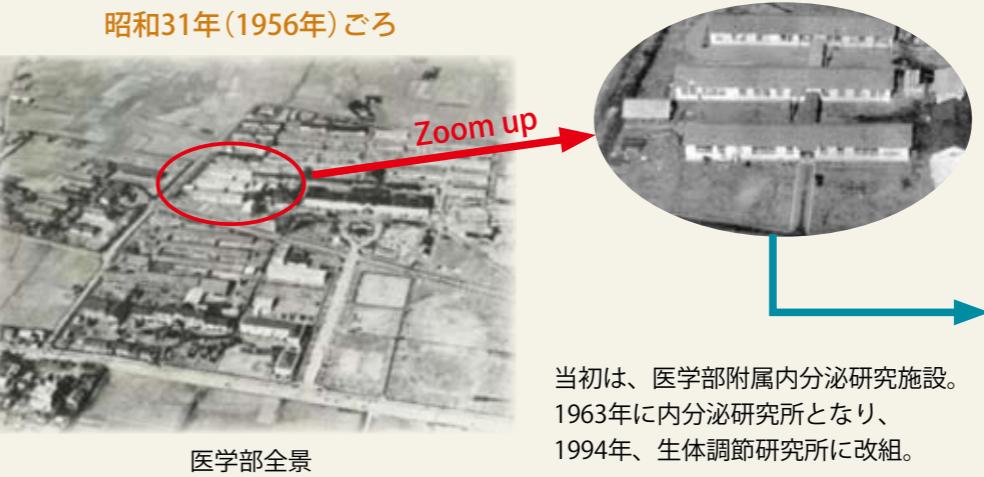
	研究内容	発表論文	受賞者	所属
平成24年度	脂肪蓄積に関わる遺伝子	Diabetes 62: 115-123 (2013)	奥五沢里美	遺伝生化学分野
平成23年度	ミトコンドリアの母性遺伝	Science 334: 1141-1144 (2011)	佐藤美由紀	細胞構造分野

Figure 4
ゲノムエピゲノム解析による生活習慣病とその制御を目指した分子標的探索研究プロジェクト

社会・地域貢献



生体調節研究所は、2013年に設立50周年を迎えました。



当初は、医学部附属内分泌研究施設。
1963年に内分泌研究所となり、
1994年、生体調節研究所に改組。



設立50周年記念式典より



高田 邦昭 群馬大学長



吉田 大輔 文部科学省研究振興局長



東京大学大学院医学系研究科
山内 敏正 先生



久留米大学分子生命科学研究所
児島 将康 先生

【特別講演】

特別講演では、アディポネクチン受容体（山内先生）とグレリン（児島先生）の発見から応用研究に至る話が紹介されました。

研究スタッフ/Staff



教授 山下 孝之
准教授 久保原 禅
助教 小田 司
助教 関本 隆志
博士研究員 倉島 公憲
研究補佐員 富澤 恒子
研究補佐員 鳥居 良子
医学部生 尤 礼佳
医学部生 軽部 隆介
Professor Takayuki Yamashita
Associate Professor Yuzuru Kubohara
Assistant Professor Tsukasa Oda
Assistant Professor Takayuki Sekimoto
Research fellow Kiminori Kurashima
Assistant Technician Kyoko Tomizawa
Assistant Technician Ryoko Torii
Medical Student (MD & PhD course) Ayaka Yu
Medical Student (MD & PhD course) Ryusuke Karube

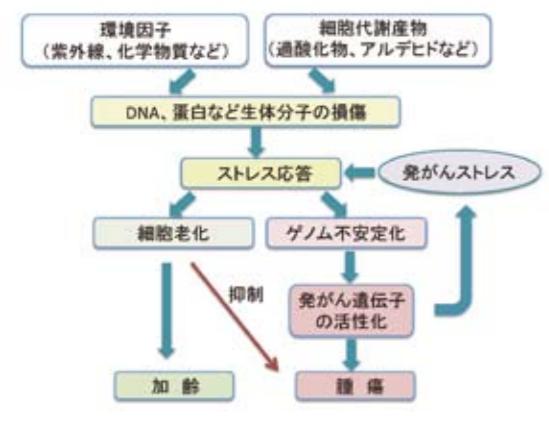


図1 細胞老化、発がんにおけるストレス応答の役割(モデル)

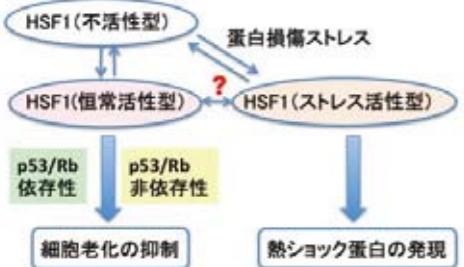


図3 HSF1による細胞老化の制御(仮説モデル)
転写因子HSF1は蛋白損傷ストレスにより、翻訳後修飾や蛋白相互作用の変化を介してストレス活性型となり、熱ショック蛋白の発現を誘導する。一方、非ストレス状態におけるHSF1(恒常活性型)の発現抑制は、熱ショック蛋白には影響せず、細胞老化を促進する。この作用にはp53/Rb依存性、非依存性の複数経路が関与することが示唆される。現在、HSF1恒常活性化のメカニズムや標的の遺伝子の解析を進めている。

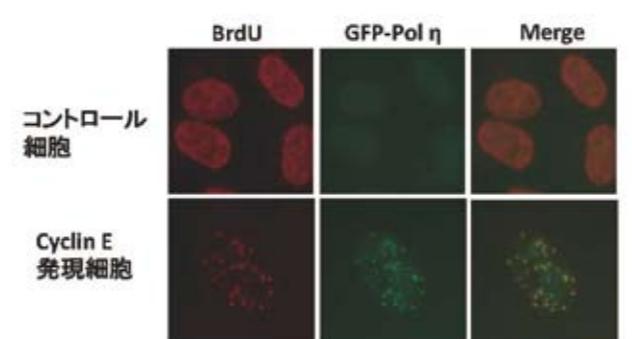


図2 発がん遺伝子によるDNAの異常複製へのYファミリー・ポリメラーゼの関与
ヒト細胞U2OSにおいて発がん遺伝子cyclin Eを過剰発現させると、DNAの異常複製部位(BrdUが局在する核内フォーカス)にYファミリー・ポリメラーゼのひとつPol ηが集積する。一方、コントロール細胞のS期細胞では、そのような集積は見られない。

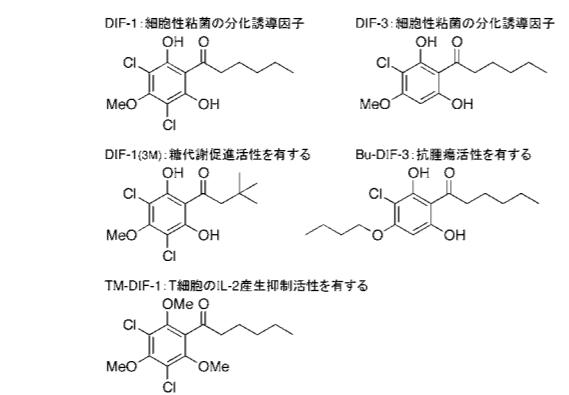


図4 細胞粘菌の分化誘導因子DIF-1とDIF-3、およびそれらの誘導体の構造式

I. 山下教授グループ

《目標》

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

▶現在進行中のプロジェクト

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

① 発がんストレスが誘導するゲノム不安定性

発がん遺伝子が誘起するDNA複製異常がゲノム不安定性の主要な原因として注目されている。しかし、がんゲノムに最も高頻度に見られる変化である一塩基置換の発生機構は十分明らかではない。私達は最近、発がん遺伝子が誘導するDNA複製に「誤った塩基を挿入しやすい」YファミリーDNAポリメラーゼが関与することを見出し(図2)、その役割を追究している。

② Heat Shock Factor (HSF) 1を介する細胞老化の制御

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

II. 久保原准教授グループ

《目標》

- 1) 細胞性粘菌由来の低分子物質をリード化合物とした薬剤開発
- 2) 細胞性粘菌 *D. discoideum* をモデルとした細胞分化および走化性運動の機構解析

▶現在進行中のプロジェクト

細胞性粘菌類は森の落ち葉などの下に生息する土壤(真核)微生物である。久保原らは、細胞性粘菌の一種 *D. discoideum* の分化誘導因子DIF-1とDIF-3、ならびにそれらの誘導体が複数の薬理活性(抗腫瘍活性、糖代謝促進活性、他)を有することを明らかにしてきた(図4)。現在、それらの作用機序解析と、それをリード化合物とした新規抗がん剤、肥満・糖尿病治療薬などの開発を進めている。また、粘菌細胞を用いて、細胞分化と走化性運動の作用機序の解析も進めている。

I. Yamashita Group

Specific aims

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

▶On-going projects

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

tumor suppression, in a paradoxical manner, through the "oncogenic stress response".

① Oncogenic stress-induced genomic instability and cellular senescence

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

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

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

II. Kubohara Group

Specific aims

- 1) Exploitation of medical drugs by the use of cellular slime mold-derived compounds.
- 2) Elucidation of the mechanisms of cell differentiation and chemotaxis in the model organism *D. discoideum*.

▶On-going projects

We have reported that differentiation-inducing factors of the cellular slime mold *D. discoideum*, DIF-1 and DIF-3, and their derivatives possess multiple pharmacological activities. They are now elucidating the mechanisms of the actions of the DIF derivatives and trying to develop DIF-derived drugs against cancer, obesity and diabetes, etc. They are also investigating the mechanisms of cell differentiation and chemotaxis in *D. discoideum*.

●●● 最近の研究成果 ●●●

Nakajima-Shimada J, Hatabu T, Hosoi Y, Onizuka Y, Kikuchi H, Oshima Y, Kubohara Y.: Derivatives of *Dictyostelium discoideum* differentiation-inducing factor-3 suppress the activities of *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 85: 1603-1610 (2013)

Yamada Y, Kubohara Y, Oshima Y, Wang HY, Ross S, Williams JG. The Dictyostelium prestalk inducer DIF-1 directs phosphorylation of a bZIP transcription factor. *Int J Dev Biol* 57: 375-381 (2013)

Yamashita T, Oda T, Sekimoto T.: Translesion DNA Synthesis and Hsp90. *Genes and Environment* 34: 89-93 (2012)

Yabe M, Shimizu T, Morimoto T, Koike T, Takakura H, Tsukamoto H, Muroi K, Oshima K, Asami K, Takata M, Yamashita T, Kato S, Yabe H.: Matched sibling donor stem cell transplantation for Fanconi anemia patients with T-cell somatic mosaicism. *Pediatr Transplant* 16: 340-345 (2012)

Tanaka S, Masuda Y, Honma C, Hosaka K, Takahashi K, Kubohara Y.: Manganese promotes phorbol ester-induced interleukin-2 production via AP-1 activation in Jurkat T-cells. *Toxicol Lett* 211: 312-318 (2012)

細胞構造分野

研究スタッフ/Staff



図3 受精後に同調的に起こる表層顆粒のエキソサイトシス
卵母細胞において形成された表層顆粒(CAV-1 body)は受精後に、同調的にエキソサイトシスされる。

目標》

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高次生命現象における細胞内物質輸送の生理的役割と分子メカニズムの解明を目指しています。

現在進行中のプロジェクト

低密度リポタンパク質の細胞内取り込みの分子メカニズム

密度リポタンパク質 (LDL) はコレステロールを多く含むため悪玉コレステロールとも呼ばれ、血中量が過剰になると高コレステロール血症や動脈硬化などの原因となります。通常は細胞表面にある LDL受容体が血中の LDL を捕らえて細胞内に取り込むことで血中 LDL量が適切に保たれていますが、この分子メカニズムについてはまだ未解明な点が多く残されています。実はこの LDLを細胞内に取り込む仕組みは、線虫などのシンプルな動物から高等哺乳類までよくほどよく似ています。線虫 *C. elegans* の卵に多く含まれる卵黄成分は LDL と非常によく似た性質をしており、卵母細胞によって細胞外から取り込まれ、発生の際の栄養素として蓄えられます。私たちは、この線虫卵による卵黄成分の取り込みの過程に注目し、 LDLを細胞内に取り込む際にはたらくな因子の発見および分子メカニズムの解明を目指しています。

受精における調節性分泌顆粒の形成および分泌の分子メカニズム

線虫 *C. elegans* は雌雄同体で基本的に自家受精によって繁殖するため、一個体の生殖腺内で卵母細胞の成熟、受精、初期発生の過程を継続的に観察できます。私たちは、この生殖腺を用いたライメージングにより、*C. elegans* における表層顆粒を発見し、生じた卵母細胞において表層顆粒の形成、細胞膜との同調的融合などダイナミックに変化する膜動態をリアルタイムで捉えることに成功しています。また、受精後に一群の減数分裂期の細胞膜タンパク質が一斉に細胞内に取り込まれることを見出しています。さらに、受精後に精子由来のミトコンドリアが自食作用によって分解されることが、ミトコンドリアゲノムの母性遺伝に重要であることも発見しています。このように私たちは生きた動物の中で起きていることを観察し、遺伝学的にアプローチすることによって発生によって制御された様々な生命現象に関与する新しい遺伝子を探索しています。

⑩ 哺乳類における研究展開

上述のような線虫研究の強みを活かして得られた新しい遺伝子についてヒトやマウスのホモログを探し、哺乳類における機能解析を進めています。培養細胞を用いての研究に加え、特に興味深い遺伝子についてはノックアウトマウスの作製と解析を行っています。

Specific aims

To understand the molecular mechanisms and physiological functions of membrane trafficking in multicellular organisms, we use the nematode *Caenorhabditis elegans* and mice as model systems.

On-going projects

On-going projects

- Molecular mechanisms of LDL trafficking in *C. elegans*

LDL is a low density lipoprotein consisting of core proteins and lipids such as cholesterol. LDL is recognized by the LDL receptor on the cell surface and then taken up by cells via

receptor-mediated endocytosis. This process is also important to remove LDL from blood and keep a normal level of LDL in the blood. Interestingly, *C. elegans* yolk has a very similar character to mammalian LDL. In *C. elegans*, yolk is taken up by oocytes via receptor-mediated endocytosis. In order to study LDL endocytosis in multicellular organisms, we utilize advanced genetics available in *C. elegans*. We are studying endocytosis-defective mutants of *C. elegans* to identify novel components required for LDL endocytosis.

② Analysis of physiological functions and molecular mechanisms of membrane trafficking during development.

C. elegans is emerging as an amenable model system for the study of oogenesis, fertilization and embryogenesis because all of these processes can be observed easily in a living animal. We have identified a novel type of developmentally-regulated secretory granules in *C. elegans* oocytes. These vesicles undergo synchronous fusion with the plasma membrane just after fertilization as has been reported for cortical granules in other animals. We are trying to clarify the molecular mechanisms of the biogenesis and exocytosis of the cortical granules as a model of the regulated secretion. Recently, we have revealed that fertilization-induced autophagy is responsible for selective degradation of paternal mitochondria and thereby maternal inheritance of mitochondrial DNA. We are now studying the molecular mechanism of paternal mitochondria degradation by fertilization-induced autophagy.

③ Analysis of physiological functions of membrane trafficking in mammal.

To study physiological functions of membrane trafficking in mammal, we are making knockout mice of the genes, which we have identified by *C. elegans* genetics. We are going to investigate the mutants by various cell biological methods.

● 最近の研究成果 ●

- 1) Sato M, Konuma R, Sato K, Tomura K, Sato K.: Fertilization-induced K63-linked ubiquitination mediates clearance of maternal membrane proteins. **Development** 141: 1324-1331 (2014)

2) Tsukamoto S, Hara T, Yamamoto A, Kito S, Minami N, Kubota T, Sato K, Kokubo T.: Fluorescence-based visualization of autophagic activity predicts mouse embryo viability. **Sci Rep** 4: 4533 (2014)

3) Sato M, Sato K.: Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. **BBA Mol Cell Res** 1833: 1979-1984 (2013)

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

5) Tsukamoto S, Hara T, Yamamoto A, Ohta Y, Wada A, Ishida Y, Kito S, Nishikawa T, Minami N , Sato K, Kokubo T.: Functional Analysis of Lysosomes During Mouse Preimplantation Embryo Development. **J Reprod Dev** 59: 33-39 (2013)

6) Sato M, Sato K.: Maternal inheritance of mitochondrial DNA: degradation of paternal mitochondria by allogeneic organelle autophagy, allophagy. **Autophagy** 8: 424-425 (2012)

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

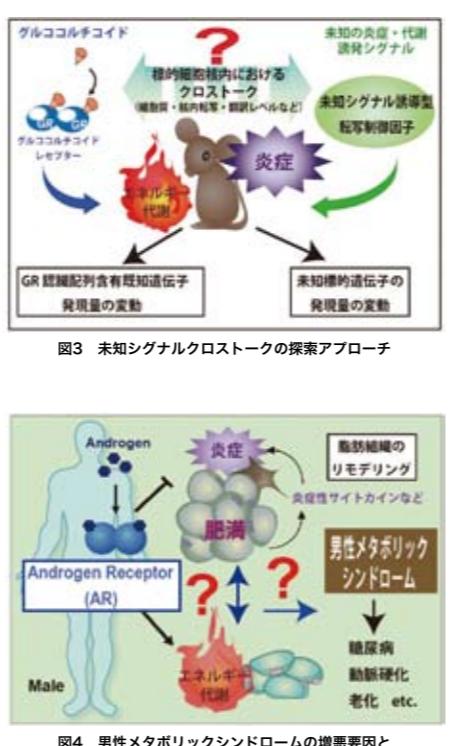
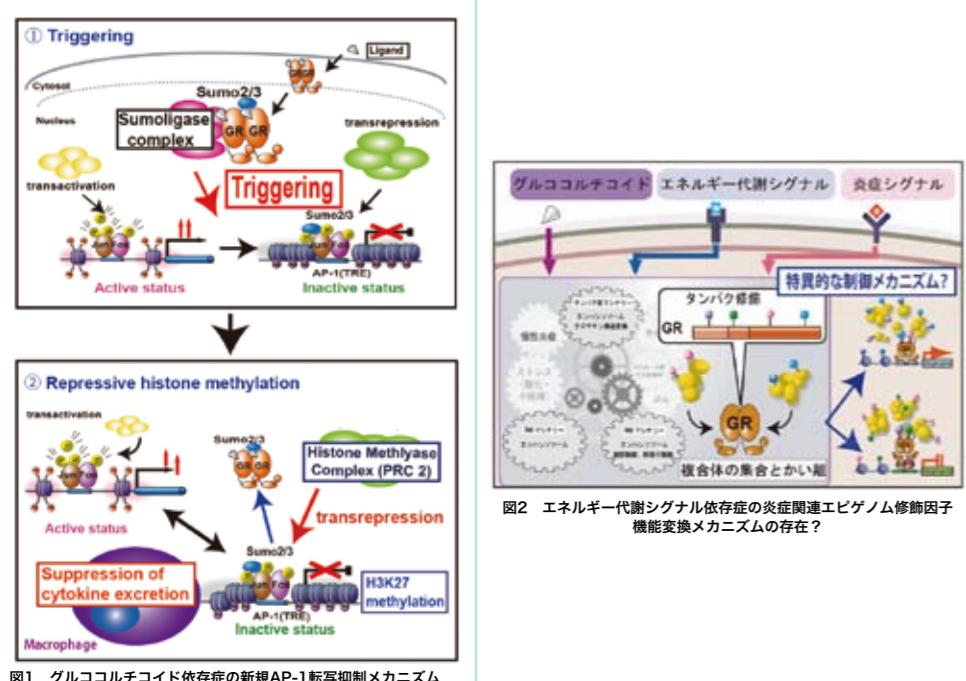
8) Sato M, Saegusa K, Sato K, Hara T, Harada A, Sato K: Caenorhabditis elegans SNAP-29 is required for organellar integrity of the endomembrane system and general exocytosis in intestinal epithelial cells. **Mol Biol Cell** 22: 2579-2587 (2011)

9) Sato M, Yoshimura S, Hirai R, Goto A, Kunii M, Atik N, Sato T, Sato K, Harada R, Shimada J, Hatabu T, Yorifuji H, Harada A.: The role of VAMP7/TI-VAMP in cell polarity and lysosomal exocytosis in vivo. **Traffic** 12: 1383-1393 (2011)

研究スタッフ/Staff



教授 北川 浩史	Professor Hirochika Kitagawa
准教授 佐藤 隆史	Associate Professor Takashi Sato
助教 諸岡 信克	Assistant Professor Nobukatsu Morooka
研究員 イーカーリー カレン	Post-doctoral fellow Yee Kar Lye Karen
事務補佐員 須田 明日香	Secretary Asuka Suda
大学院生 植栗 慧	Graduate Student Kei Ueguri
学生 (医学部 MD & Ph.D.コース5年) 松本 圭志	Student Keiji Matsumoto
学生 (医学部 MD & Ph.D.コース4年) 蔵並 慧	Student Satoshi Kuranami



《研究テーマ》
炎症とエネルギー代謝の接点における未知核内エピゲノム制御メカニズムの探索

《目標》
生活習慣病の原因病態である「慢性炎症」に注目し、その病態を司る核内エピゲノム制御メカニズム解明を目標とする。具体的には未知エピゲノム制御因子を同定し、その機能解析を行うことによって、炎症制御とエネルギー代謝によって制御される様々な病態の解明とその制御法の開発を目指している。

▶現在進行中のプロジェクト

1. グルココルチコイドによる抗炎症作用メカニズムの解析 (図1)
グルココルチコイドの抗炎症作用メカニズムの存在は古くから知られていましたが、その分子機構はなかなか明らかにされていませんでした。最近我々は、そのメカニズムに迫る新しい知見を明らかにすることができました。この過程で核内受容体であるグルココルチコイドレセプター(GR)は、Sumo化リガーゼ(E3)としての役割を果たします。

2. エネルギー代謝依存性のグルココルチコイドレセプターのタンパク修飾と未知エピゲノム制御因子の探索 (図2)

炎症制御とエネルギー代謝制御は密接に関与していることが最近明らかになっています。我々は、その分子機構の究明を目指していますが、特にエネルギー代謝依存性のタンパク質修飾メカニズムとそれを認識して集合・かい離する未知のエピゲノム制御因子複合体に注目して解析しています。

3. 炎症とエネルギー代謝の接点における細胞内シグナルクロストークの探索と核内エピゲノム制御メカニズムのリンクの解析 (図3)

グルココルチコイドレセプターによる抗炎症メカニズムはエピゲノム制御によってのみなされているわけではありません。私たちは、未知の細胞内シグナルとグルココルチコイドシグナルのクロストークを見つけて、個々の病態との関連と突き止めていきたいと思っています。

4. アンドロゲン受容体機能制御メカニズム解析による男性メタボリック症候群の画期的な治療法の開発 (図4)

糖尿病などの生活習慣病には少なからず男女差が存在いたしますが、その分子機構の詳細は明らかではありません。我々は、男性ホルモンレセプター(AR)の機能解析を通じて、この問題にも迫っています。特に慢性炎症とARの関係は、今後注目されるものと確信しています。

Our research concepts
Deciphering the unknown epigenetic regulatory mode which defines the convergence between the inflammatory response and energy metabolism

Specific purposes

1) Identifying unknown epigenome-regulators which work as a inflammatory-responsible transcription factors which are also regulated by intra-cellular signaling related to energy metabolism.

2) Discovering new drug targets for chronic-inflammation-related diseases, such as metabolic syndrome, diabetes, and auto-immune diseases. Uncovering the molecular mechanisms causing the chronic-inflammation might lead to the other inflammation-related diseases such as osteoporosis, neuro-degenerative disease, and cancer.

►Our research projects

1. Molecular mechanism of anti-inflammatory function of Glucocorticoid mediated by Glucocorticoid receptor (GR) (Figure 1)

2. Purification and identification of novel epigenome-regulators recruited by specific protein modifications of GR regulated by the inflammatory signaling and the status of energy metabolism in the cells (Figure 2)

3. Deciphering a convergence between unknown intra-cellular signalings and steroid-stimulatory signalings (by glucocorticoid and Androgen) (Figure 3)

4. Establishing a new strategy for metabolic syndrome-related atherosclerotic status related to sex-difference (Figure 4)

Comments:

Recently the convergence between inflammation and metabolism is one of the hot topics in the clinical medicine. The patients suffering from metabolic diseases such as metabolic syndrome or diabetes are increasing in number even in Japan. But the molecular mechanism, especially in the nucleus of the living cells, underlying these diseases is not well known. We would like to decipher the unknown nuclear regulatory mode of the physiological and pathological conditions by biochemical approach and mouse genetics.

●●● 最近の研究成果 ●●●

Kitagawa H, Fujiki R, Yoshimura K, Oya H, Kato S: Williams syndrome is an epigenome-regulator disease. *Endocr J* 58: 77-85 (2011)

研究スタッフ/Staff



教授 小島 至
准教授 柴田 宏
助教 長澤 雅裕
助教 中川 祐子
教授秘書 小田切 真由美
分野秘書 沼田 俊子
研究員 小暮 公孝
博士研究員 ヨハン・メディナ
大学院生 増渕 洋祐
大学院生 李 龍飛
学外共同研究員 濱野 邦久
学外共同研究員 青木 史曉
学内共同研究員(助教) 大津 義晃

Professor Itaru Kojima
Associate Professor Hiroshi Shibata
Assistant Professor Masahiro Nagasawa
Assistant Professor Yuko Nakagawa
Secretary Mayumi Odagiri
Secretary Toshiko Numata
Research Scientist Kimitaka Kogure
Postdoctoral Fellow Medina
Graduate Student Yosuke Masubuchi
Graduate Student Li Longfei
Research Fellow Kunihisa Hamano
Research Fellow Fumiaki Aoki
Assistant Professor Yoshiaki Ohtsu

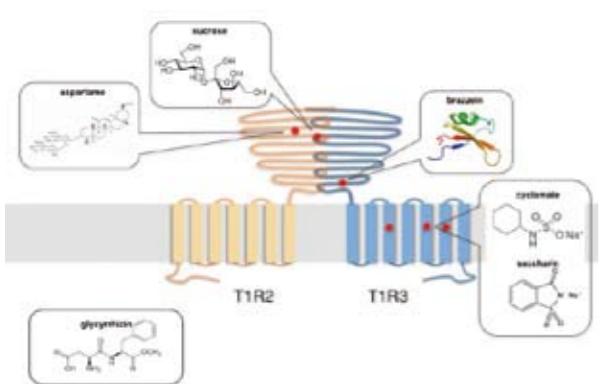
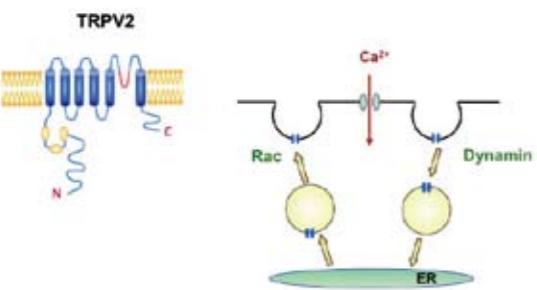


図1 甘味受容体の構造
甘味受容体はT1R2とT1R3のヘテロ二量体により構成され、多様な構造の甘味物質を多くの異なる部位に結合して活性化される。



TRPV2はリガンド刺激や機械刺激により細胞膜に移行する

図3 カルシウム透過性チャネルTRPV2の制御
カルシウム透過性チャネルTRPV2は非刺激には小胞体(ER)に局在するが、リガンド刺激や機械刺激により細胞膜上に移行する。

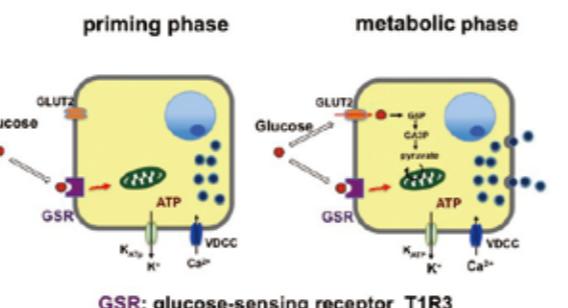


図2 膵β細胞におけるグルコースの作用機構
グルコースはまずβ細胞表面のグルコース感知受容体(glucose-sensing receptor GSR)に作用して細胞内の代謝を促進させる(プライミング相 priming phase)。続いてグルコースは細胞内に取り込まれ、あらかじめブライミングを受けた経路により効率よく代謝されATPが産生され、インスリン分泌が開始される(代謝相 metabolic phase)。

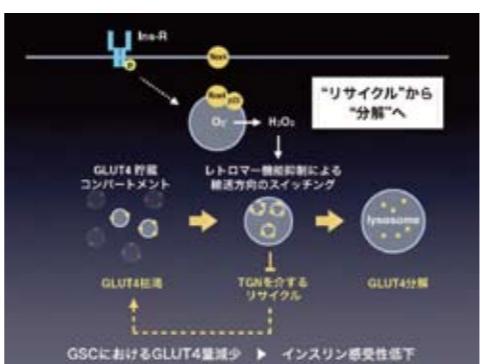


図4 インスリンによる活性酸素を介した小胞輸送の制御モデル
インスリン刺激は活性酸素産生の亢進を介してレトロマーカーの機能を阻害し、GLUT4輸送方向のスイッチングをもたらす。このため長時間のインスリン刺激はGLUT4量の減少とインスリン感受性低下をもたらす。

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

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

(2) Regulation of tissue regeneration and fibrosis:

We have been studying the growth factors and differentiation factors involved in regeneration of pancreatic β -cells. We are now trying to establish a method to promote β -cell regeneration using these factors. We are also studying the factors regulating fibrosis of the pancreas, liver and lung. Using a compound conophylline, we are now trying to establish a method to prevent tissue fibrosis.

(3) Calcium-permeable channel TRPV2:

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

2. Mechanism of action of insulin on glucose transport

Insulin promotes glucose transport in adipocytes and myocytes. To this end, insulin induces translocation of a glucose transporter GLUT4 from an intracellular storage pool to the plasma membrane. We have been studying the trafficking of GLUT4 in adipocytes. Currently, we are studying the mechanism of insulin-induced down-regulation of GLUT4 in adipocytes.

●●● 最近の研究成果 ●●●

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

Nakagawa Y, Ohtsu Y, Nagasawa M, Shibata H, Kojima I.: Glucose promotes its own metabolism by acting on the cell-surface glucose-sensing receptor T1R3. *Endocr J* 61: 119-131 (2014)

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

Nakagawa Y, Nagasawa M, Mogami H, Lohse M, Ninomiya Y, Kojima I.: Multimodal function of the sweet taste receptor expressed in pancreatic β -cells: generation of diverse patterns of intracellular signals by sweet agonists. *Endocr J* 60: 1191-1206 (2013)

Masubuchi Y, Nakagawa Y, Ma J, Sasaki S, Kitamura T, Yamamoto Y, Kurose H, Kojima K, Shibata H.: Novel regulatory function of sweet taste-sensing receptor in adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells. *PLoS One* 8: e54500 (2013)

Nagasawa M, Kojima I.: Translocation of calciumpermeable TRPV2 channel to the podosome: Its role in the regulation of podosome assembly. *Cell Calcium* 51: 186-193 (2012)

Yoshida R, Yamada S, Hara A, Yamamoto Y, Kodera T, Tanaka Y, Kimura F, Takei I, Umezawa K, Kojima I.: Conophylline suppresses pancreatic stellate cells and improves islet fibrosis in Goto-Kakizaki rats. *Endocrinology* 153: 621-630 (2012)

遺伝生化学分野

研究スタッフ/Staff



教授
泉 哲郎
講師
奥西 勝秀
助教
松永 耕一
助教
水野 広一
技術職員
牛込 剛史
JSPS外国人研究員
王 翼
学外共同研究員
石井 宏明
研究支援者
奈良 尊恵
研究支援者
小林 純梨
事務補佐員
戸嶋 順子
大学院生(博士)
范 福順
特別聴講学生
星野 圭司
医学生
青木 周平
医学生
福留 沙由莉

Professor
Tetsuro Izumi
Associate Professor
Katsuhide Okunishi
Assistant Professor
Kohichi Matsunaga
Assistant Professor
Koichi Mizuno
Technical Officer
Takeshi Ushigome
JSPS Postdoctoral Fellow
Hao Wang
Research Fellow
Hiroaki Ishii
Assistant Technician
Takae Nara
Assistant Technician
Eri Kobayashi
Clerical Assistant
Junko Toshima
Graduate Student
Fushun Fan
Special Attendance Student
Keiji Hoshino
MD-PhD Course Student
Shuhei Aoki
MD-PhD Course Student
Sayuri Fukutome

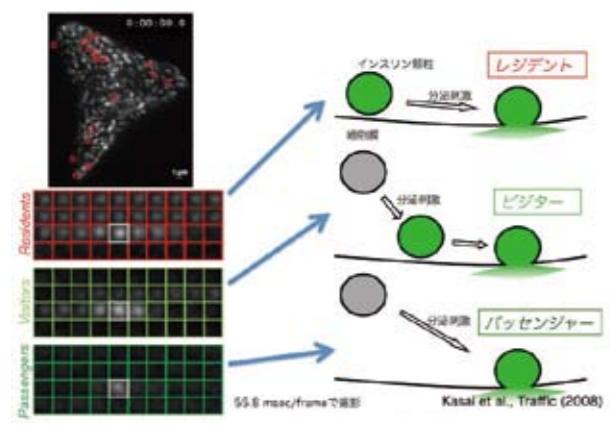


図1 全反射顕微鏡によりインスリン顆粒の分泌には3種類の様式があることを発見

- 研究対象細胞：各種免疫担当細胞（CD4+ヘルパーT細胞、抗原提示細胞、好塩基球、肥満細胞、好酸球）や肺構成性細胞（肺線維芽細胞、気道・肺上皮細胞）。
 - マウス：各分子遺伝子欠損マウス。
 - 疾患モデル：免疫関連疾患（喘息、接触性皮膚炎）や呼吸器関連疾患（肺気腫、肺線維症）。
- ↓
免疫・呼吸器疾患におけるRab27エフェクター分子の役割を解明する。

図3 免疫・呼吸器疾患におけるRab27エフェクターファミリーの新奇の役割の解明

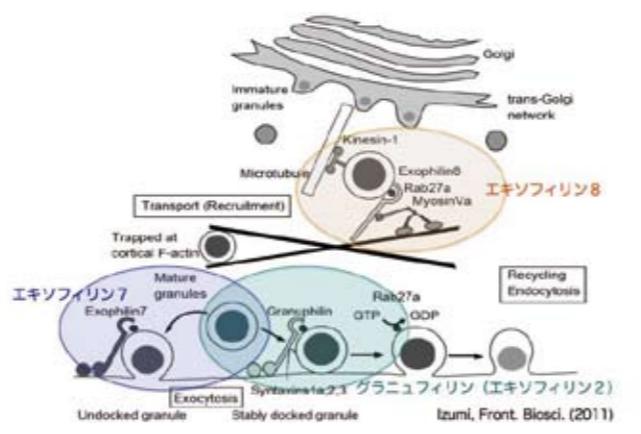


図2 エキソフィリンは、インスリン顆粒輸送の様々なステップで機能している

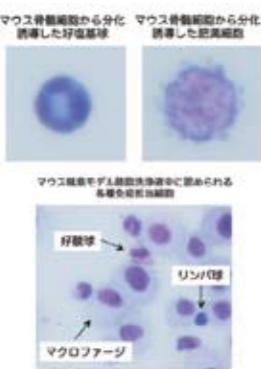
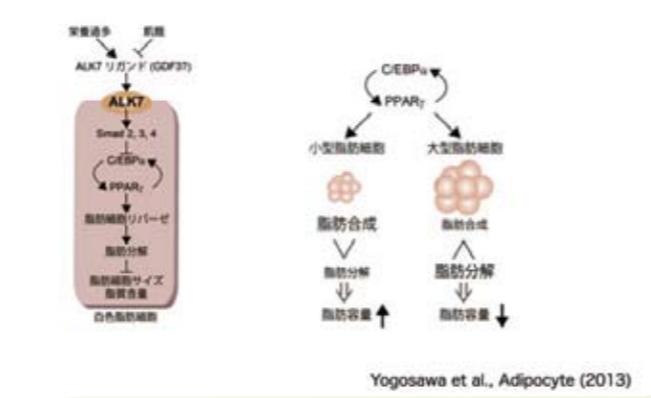


図3 免疫・呼吸器疾患におけるRab27エフェクター分子の役割を解明する。



Yogosawa et al., Adipocyte (2013)

【目標】

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

▶現在進行中のプロジェクト

1. 脇β細胞におけるインスリン顆粒開口放出機構

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

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

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

3. 病態モデル動物を用いた、糖尿病・肥満の成因や病態生理

私たちは、常染色体優性遺伝様式を示す糖尿病モデル Akita マウスでは、インスリン2A鎖第7番目システィン残基がチロシン残基へ置換され、A7-B7間の分子内ジスルフィド結合が形成されず、インスリンが分泌されなくなることを発見している (*J Clin Invest*, 1999; *Diabetes* 2003)。この知見は、小胞体品質管理機構や小胞体ストレスの脇β細胞機能における重要性を報告した最初のもので、同様のインスリン遺伝子異常がヒト新生児糖尿病の原因となるという発見の先駆けとなった。また、多因子遺伝性糖尿病・肥満マウスの遺伝学的解析を行い、その血糖値・体重・インスリン値などを制御する遺伝子の染色体上局在部位を特定し (*Diabetes* 1999; *Mamm Genome* 2006)、第2染色体上にある TGFβ type I 受容体の1つである ALK7 の遺伝子変異を同定した。

本分子は、Smad2-4を介して脂肪細胞の転写因子 C/EBPα と PPARγ を抑制することによって、過栄養状態において脂肪分解を抑制して脂質を脂肪細胞に蓄積する機能を有することを発見した (*Diabetes* 2013; *Adipocyte* 2013; 図4)。ALK7 の機能を抑制すれば、脂肪細胞を小型化することによって、肥満に伴う代謝異常や慢性炎症を軽減できることが期待され、現在、ALK7 を活性化するリガンドに関する研究を行っている。

Specific aims

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

▶On-going projects

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

●●● 最近の研究成果 ●●●

Yogosawa S and Izumi T.: Roles of activin receptor-like kinase 7 signaling and its target, peroxisome proliferator-activated receptor γ, in lean and obese adipocytes. *Adipocyte* 2: 246-250 (2013)

Wang H, Ishizaki R, Xu J, Kasai K, Kobayashi E, Gomi H, Izumi T.: The Rab27a effector exophilin7 promotes fusion of secretory granules that have not been docked to the plasma membrane. *Mol Biol Cell* 24: 319-30 (2013)

Yogosawa S, Mizutani S, Ogawa Y, and Izumi T.: Activin receptor-like kinase 7 suppresses lipolysis to accumulate fat in obesity through downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ and C/EBPα. *Diabetes* 62: 115-123 (2013)

Izumi T.: Adipose cell and lipid turnovers in obesity and insulin resistance. *Diabetol Int* 3: 184-186 (2012)

Xu X, Coats JK, Yang CF, Wang A, Ahmed OM, Alvarado M, Izumi T, Shah NM.: Modular genetic control of sexually dimorphic behaviors. *Cell* 148: 596-607 (2012)

分子細胞制御分野

研究スタッフ/Staff



教授
徳永 文穂
助教
野口 拓也
助教
後藤 栄治
研究員(特任助教)
及川 大輔
研究員
田川 圭介
大学院生
中澤 世誠
医学部学生
熊澤 琢也
医学部学生
片山 雄貴
研究支援員
亀井 希代子
教室事務担当員
川尻 景子

Professor
Fuminori Tokunaga
Assistant Professor
Takuya Noguchi
Assistant Professor
Eiji Goto
Research Fellow (Research Assistant Professor)
Daisuke Oikawa
Research Fellow
Keisuke Tagawa
Graduate Student
Seshiru Nakazawa
Medical Student
Takuya Kumazawa
Medical Student
Yuki Katayama
Research Technician
Kiyoko Kamei
Assistant Technician
Keiko Kawajiri

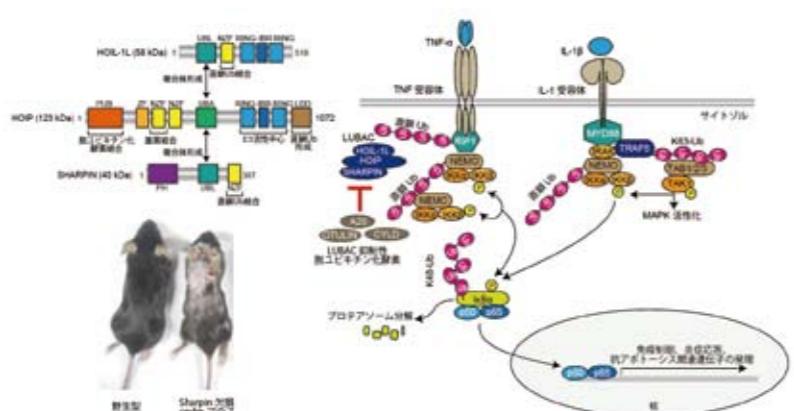


図1 HOIL-1L-HOIP-SHARPINからなるユビキチナーゼ複合体(LUBAC)によるNF-κB制御とSHARPIN欠損によって引き起こされる皮膚炎

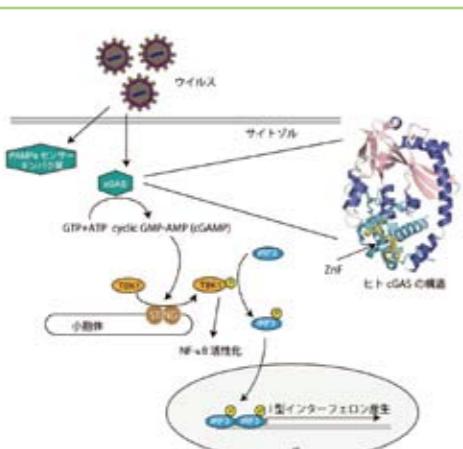


図2 病原体関連分子パターン認識によって惹起されるインターフェロン産生経路活性化機構

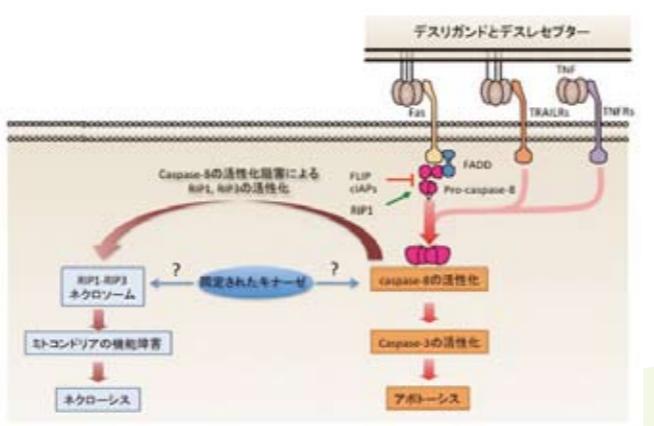


図3 リン酸化シグナルによるプログラム細胞死の制御機構

《目標》

炎症応答や自然・獲得免疫制御に重要なNF-κBシグナルやインターフェロン産生経路をユビキチン化やリン酸化など時空間特異的な翻訳後修飾を中心に細胞機構を解析するとともに、その破綻によって引き起こされるプログラム細胞死や癌、慢性炎症疾患、自己免疫疾患、生活習慣病など病態発症との連関について研究する。

▶現在進行中のプロジェクト

1. 直鎖状ユビキチン鎖形成を介したNF-κB制御と疾患

我々は、HOIL-1L-HOIP-SHARPINからなるLUBACユビキチナーゼ複合体がユビキチンのN末端を介する新規「直鎖状ユビキチン鎖」を形成することでNF-κBシグナルの活性化を導くことを見いたしました(図1)。LUBACサブユニットの欠損は、炎症や免疫不全を引き起します。また、LUBACによるNF-κB活性化を抑制する脱ユビキチン化酵素を同定し、B細胞リンパ腫など疾患と関連することを明らかにしました(図1)。

- (1) LUBACに結合してNF-κB制御を司る新規タンパク質群の同定と生理機能解析
- (2) 各種LUBAC欠損細胞の構築とNF-κBシグナルへの影響
- (3) 直鎖状ユビキチン鎖生成系を標的とする化合物探索

2. 病原体関連分子パターン(PAMPs)認識分子の構造と機能

外来性の非自己である病原体関連分子パターン(PAMPs)を認識するセンサーテンパク質は、自然免疫応答において重要な役割を果たす。近年、細胞表面やサイトソルでPAMPsを認識し、インターフェロン産生経路やNF-κB経路を活性化に導く分子の同定と機能解析が進んできた。我々はヒトcyclic GMP-AMP合成酵素(cGAS)の構造と生理活性連関を明らかにしました(図2)。

- (1) 各種PAMPs認識タンパク質の構造-機能相関の研究

3. リン酸化シグナルによるプログラム細胞死の制御機構

我々は、キナーゼ特異的なRNAiスクリーニングより(kinome-wide siRNA screen)、FasL, TNF, TRAILといったデスリガンドが誘導するアポトーシスに関与するいくつかのキナーゼを同定している。現在、これらのキナーゼによるアポトーシスの分子機構を解析するとともに、最近になって注目され始めたカスパーゼ非依存的プログラム細胞死(ネクロバートーシス)への関与も検討している(図3)。解析中のキナーゼは癌化に深く関与するものや代謝経路を制御していることが解っていることから、これらのキナーゼの解析を介して、癌や代謝性疾病とプログラム細胞死の、より直接的な関わりを理解することを目指している。

Specific aims

The NF-κB is a central transcription factor for inflammatory and immune responses. It is regulated by various post-translational modifications, including phosphorylation and ubiquitination. Moreover, aberrant NF-κB signaling is implicated in programmed cell death and multiple disorders, such as cancer, inflammatory, autoimmune and metabolic diseases. Our laboratory aims to further clarify the NF-κB pathway and its related diseases.

▶On-going projects

1. Linear ubiquitination-mediated NF-κB regulation and its related disorders.

We have identified the LUBAC ubiquitin ligase complex, which composed of HOIL-1L, HOIP, and SHARPIN, generates N-terminal Met1-linked linear ubiquitin chain, and that regulates canonical NF-κB pathway (Fig. 1). Genetic deficiency of LUBAC subunit induces inflammation and immunodeficiency. Moreover, we identified that deubiquitinases, such as A20 and CYLD, down-regulates LUBAC-mediated NF-κB activation pathway, and that B cell lymphomas caused by the genetic ablations of A20 are closely related to the loss of linear ubiquitin-binding ability.

- (1) Identification of novel LUBAC-binding and NF-κB-regulating factors.
- (2) Construction of various LUBAC knockout mammalian cell lines and investigation for a NF-κB signaling.
- (3) Screening for low-molecular weight chemicals for LUBAC-induced NF-κB activation pathway.

2. Structural and functional analyses of PAMPs-sensor proteins.

Recognition of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) is crucial for innate immunity. Recently, various PAMPs-sensor proteins in cell surface and cytoplasm, which induce interferon production and NF-κB activation, are characterized. We revealed structure and function of human cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) (Fig. 2).

- (1) Structural and functional analyses of various PAMPs-sensor proteins.

3. Functional roles of phospho-dependent signaling in programmed cell death.

Deregulation of programmed cell death such as apoptosis contributes to the pathogenesis of various diseases. However, signaling pathways leading to cell death are still incompletely defined. By kinome-wide siRNA screen technology, we identified several kinases whose down-regulation protected against FasL-, TRAIL- and TNF-induced apoptosis. We are therefore searching the mechanisms by which these kinases stimulate death receptor-mediated apoptosis (Fig. 3). Moreover, we are focusing on the possible involvement of these kinases in alternative cell death machinery (necroptosis).

●●● 最近の研究成果 ●●●

Kato K, Ishii R, Goto E, Ishitani R, Tokunaga F, and Nureki O.: Structural and functional analyses of DNA-sensing and immune activation by human cGAS. *PLoS One*, 8: e76983 (2013)

Fujita N, Morita E, Itoh T, Tanaka A, Nakaoka M, Osada Y, Umemoto T, Saitoh T, Nakatogawa H, Kobayashi S, Hataguchi T, Guan J, Iwai K, Tokunaga F, Saito K, Ishibashi K, Akira S, Fukuda M, Noda T, and Yoshimori T.: Recruitment of the autophagic machinery to endosomes during infection is mediated by ubiquitin. *J Cell Biol* 203: 115-128 (2013)

Tokunaga F: Linear ubiquitination-mediated NF-κB regulation and its related disorders. *J Biochem* 154: 313-323 (2013)

Naguro I, Umeda T, Kobayashi Y, Maruyama J, Hattori K, Shimizu Y, Kataoka K, Kim-Mitsuyama S, Uchida S, Vandewalle A, Noguchi T, Nishitoh H, Matsuzawa A, Takeda K, Ichijo T: ASK3 responds to osmotic stress and regulates blood pressure by suppressing WNK1-SPAK/OSR1 signaling in the kidney. *Nat Commun* 3: 1285 (2012)

Tokunaga F, Nishimatsu H, Ishitani R, Goto E, Noguchi T, Mio K, Kamei K, Ma A, Iwai K, Nureki O: Specific recognition of linear polyubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF-κB regulation. *EMBO J* 31: 3856-3870 (2012)

Kensche T, Tokunaga F, Ikeda F, Goto E, Iwai K, Dikic I: Analysis of NF-κB essential modulator (NEMO) binding to linear and lysine-linked ubiquitin chains and its role in the activation of NF-κB. *J Biol Chem* 287: 23626-23634 (2012)

Yagi H, Ishimoto K, Hiromoto T, Fujita H, Mizushima T, Uekusa Y, Yagi-Utsumi M, Kurimoto E, Noda M, Uchiyama S, Tokunaga F, Iwai K, Kato K: Non-canonical UBA-UBL interaction mediates formation of linear ubiquitin chain assembly complex. *EMBO Rep* 13: 462-468 (2012)

Kajikawa M, Li PC, Goto E, Miyashita N, Aoki-Kawasumi M, Ikegaya M, Sugita Y, Ishido S: The intertransmembrane region of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus modulator of immune recognition 2 contributes to B7-2 downregulation. *J Virol* 86: 5288-5296 (2012)

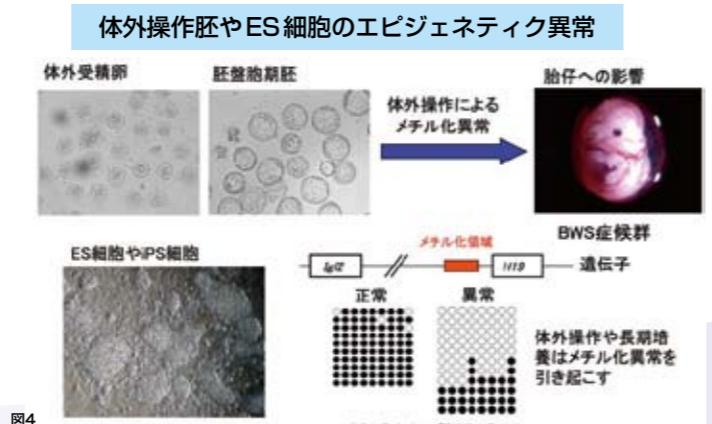
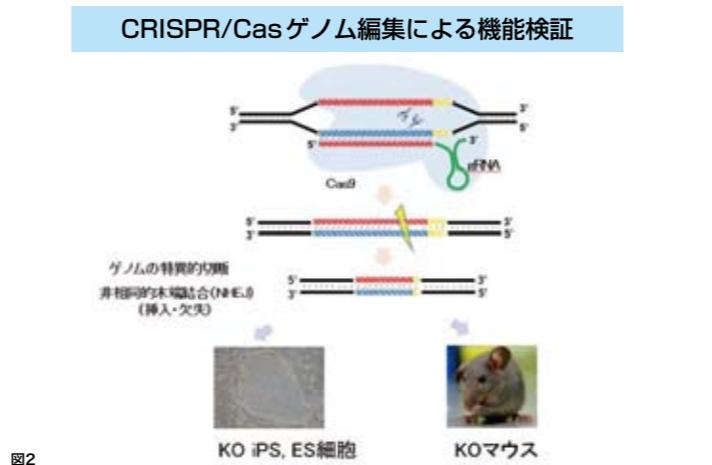
ゲノム科学リソース分野

研究スタッフ/Staff



センター長（兼任）
平井 宏和
教授
畠田 出穂
助教
堀居 拓郎
特任助教
森田 純代
研究支援者技術者
木村 美香
技術補佐員
中野 澄子
技術補佐員
清水 千恵子
技術補佐員
坂場 真紀
事務補佐員
岩田 浩美
大学院生（修士課程）
山崎 美帆
大学院生（修士課程）
小川 正之

Director (concurrent position)
Hirokazu Hirai
Professor
Izuho Hatada
Assistant Professor
Takuro Horii
Research Assistant Professor
Sumiyo Morita
Assistant Technician
Mika Kimura
Assistant Technician
Sumiko Nakano
Assistant Technician
Chieko Shimizu
Assistant Technician
Maki Sakaba
Clerical Assistant
Hiromi Iwata
Graduate Student (M)
Miho Yamazaki
Graduate Student (M)
Masayuki Ogawa



《目標》

疾患におけるエピゲノム制御の役割について解明する。

▶現在進行中のプロジェクト

疾患のエピゲノム解析

ゲノムプロジェクトによって遺伝子のことがよく調べられるようになり遺伝子の塩基配列の変化(変異)が様々な疾患を引き起こすことが調べづくされてきました。しかしながら、塩基配列の変化だけでは説明できない疾患があることがわかっています。実は遺伝子にはエピゲノム(メチル化など)というスイッチがあり、環境によりそのオン、オフが変化し様々な疾患が引き起こされます。当教室では網羅的なエピゲノム解析を用いて生活習慣病などの環境の影響によっておこる肥満、糖尿病、癌などの疾患の原因遺伝子明らかにしようとしています(図1)。このような解析によりみつけた候補遺伝子をCRISPR/Casゲノム編集法を用いてノックアウトマウスやヒトiPS細胞を作製しその機能を検証しています(図2)。

移植しても腫瘍化しにくい多能性幹細胞の開発 -再生医療の新たな選択肢

移植医療で用いられる多能性幹細胞(ES細胞やiPS細胞)は移植後、高頻度で腫瘍化することが問題となっています。原因の1つとして、がん遺伝子のスイッチがONの状態になっていることが挙げられます。この点に注目し、私たちはがん遺伝子のスイッチがオフになりやすい性質をもつ多能性幹細胞を開発し、これが腫瘍化しにくいくことをみいだしました(図3)。

生殖医療や再生医療におけるエピジェネティク異常

高度生殖補助医療(ART)の発展により不妊に悩む多くの夫婦が子供を授かるようになりましたが、体外受精や体外培養により受精卵にDNAのメチル化異常が生じることが分かってきました(図4)。メチル化異常はBeckwith-Wiedemann症候群(BWS)などのエピジェネティク疾患を引き起こすことがあります。また、ES細胞やiPS細胞においても長期間培養すると同様の異常が観察されることが分かりました。私たちは、このような異常がどうして生じるのか、受精卵やES細胞を用いて研究しています。

Specific aims

We are going to clarify the role of epigenetic anomalies in diseases.

▶On-going projects

Epigenome analysis of diseases

It has been long time after starting extensive genetic analysis of human diseases. However, some of the diseases are found not to be caused by genetic changes rather by the alteration of epigenome which is the switch of the genes. Aberrant changes of epigenome caused by environments results in several diseases like diabetes. We are going to clarify the causative genes for diabetes, obese and cancer by massive analysis of the epigenome (Fig. 1). We identified candidate disease genes in these analysis and are making knockout mice and human iPS cells using CRISPR/Cas genome editing technique for functional analysis (Fig. 2).

Development of tumor-free pluripotent stem cells – New choice of regenerative medicine

Differentiated tissues derived from pluripotent stem cells (ES & iPS cells) unfortunately form tumors with considerable frequency after

transplantation therapy. In most cases, oncogenes are epigenetically activated in these tumors. We established new pluripotent stem cells that are resistant to epigenetic activation of oncogenes. These cells do not form tumors after transplantation (Fig. 3).

Epigenetic anomalies in assisted reproductive technology and regenerative medicine

A lot of couples have children by the favor of assisted reproductive technology (ART); however, epigenetic anomalies are often seen in these *in vitro* manipulated embryos (Fig. 4). Methylation anomalies increase the risk of diseases such as Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS). ES cells and iPS cells cultured for a long term *in vitro* also show methylation anomalies. We are now studying why these anomalies occurred *in vitro*.

●●● 最近の研究成果 ●●●

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

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

Horii T, Morita S, Kimura M, Kobayashi R, Tamura D, Takahashi R, Kimura H, Suetake I, Ohata H, Okamoto K, Tajima S, Ochiya T, Abe Y, Hatada I.: Genome engineering of mammalian haploid embryonic stem cells using the Cas9/RNA system. *PeerJ* 1: e230 (2013)

Horii T, Tamura D, Morita S, Kimura M, Hatada I.: Generation of an ICF Syndrome Model by Efficient Genome Editing of Human Induced Pluripotent Stem Cells Using the CRISPR System. *Int J Mol Sci* 14: 19774-19781 (2013)

Morita S, Horii T, Kimura M, Hatada I.: MiR-184 regulates insulin secretion through repression of Slc25a22. *PeerJ* 1: e162 (2013)

Morita S, Horii T, Kimura M, Ochiya T, Tajima S, Hatada I.: miR-29 represses the activities of DNA methyltransferases and DNA demethylases. *Int J Mol Sci* 14: 14647-14658 (2013)

Takahashi M, Kamei Y, Ehara T, Yuan X, Suganami T, Takai-Igarashi T, Hatada I, Ogawa Y.: Analysis of DNA methylation change induced by Dnmt3b in mouse hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 434: 873-878 (2013)

Gailhouste L, Gomez-Santos L, Hagiwara K, Hatada I, Kitagawa N, Kawaharada K, Thirion M, Kosaka N, Takahashi RU, Shibata T, Miyajima A, Ochiya T.: MiR-148a plays a pivotal role in the liver by promoting the hepatospecific phenotype and suppressing the invasiveness of transformed cells. *Hepatology* 58: 1153-1165 (2013)

Deguchi K, Nagamatsu G, Miyachi H, Kato Y, Morita S, Kimura H, Kitano S, Hatada I, Saga Y, Tachibana M, Shinkai Y.: Posttranscriptional Regulation of Histone Lysine Methyltransferase GLP in Embryonic Male Mouse Germ Cells. *Biol Reprod* 88: 3 (2013)

Morita S, Takahashi RU, Yamashita R, Toyoda A, Horii T, Kimura M, Fujiyama A, Nakai K, Tajima S, Matoba R, Ochiya T, Hatada I.: Genome-Wide Analysis of DNA Methylation and Expression of MicroRNAs in Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci* 13: 8259-8272 (2012)

Kobayashi Y, Aizawa A, Yoshizawa C, Gotoh T, Horiguchi H, Souma H, Ikeuchi Y, Kakegawa S, Watanabe T, Maruyama K, Takizawa T, Morikawa A, Hatada I, Arakawa H.: DNA Methylation Changes between Relapse and Remission of Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 27: 2233-2241 (2012)

代謝シグナル解析分野

研究スタッフ/Staff



教授
北村 忠弘
准教授
佐々木 努
助教
小林 雅樹
コニット助教
河野 大輔
助手
橋本 博美
博士後研究員
菊池 司
博士後研究員
松居 翔
研究支援推進員
大澤 千裕
研究支援推進員
橋本 智子
研究支援推進員
鈴木 裕子
研究支援者
大谷 香奈子
大学院生(博士課程)
須賀 孝慶
大学院生(修士課程)
森田 恭輔
医学部学生(6年)
丸山 潤
医学部学生(6年)
平賀 春菜
医学部学生(6年)
黒子 光貴
医学部学生(6年)
今 康晶
医学部学生(5年)
宮崎 彩

Professor
Tadahiro Kitamura
Associate Professor
Tsutomu Sasaki
Assistant Professor
Masaki Kobayashi
Unit Assistant Professor
Daisuke Kohno
Research Associate
Hiromi Hashimoto
Post Doc Fellow
Osamu Kikuchi
Post Doc Fellow
Shou Matsui
Research Promotion Technician
Chihiro Osawa
Research Promotion Technician
Satoko Hashimoto
Research Promotion Technician
Yuko Suzuki
Research Assistant
Kanako Otani
Graduate Student (D)
Takayoshi Suga
Graduate Student (M)
Kyosuke Morita
MD,PhD course student
Jun Maruyama
MD,PhD course student
Haruna Hiraga
MD,PhD course student
Mitutaka Kuroko
MD,PhD course student
Yasumasa Kon
MD,PhD course student
Kei Miyazaki

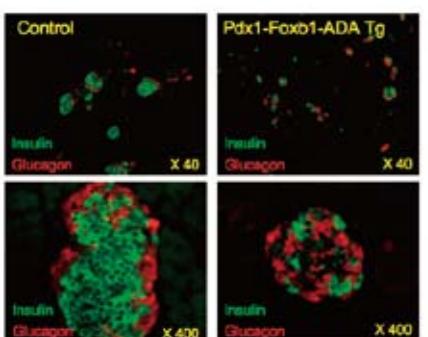
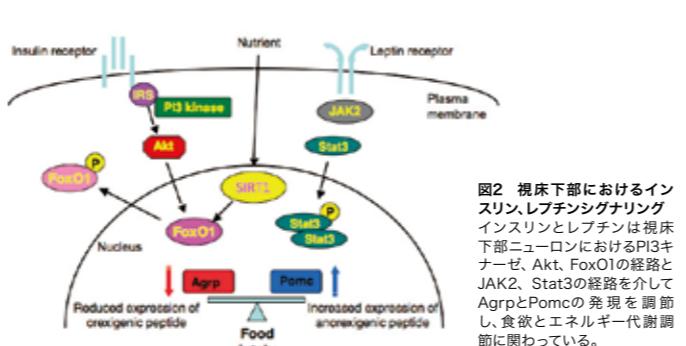


図1 脾臓特異的FoxO1トランジェニックマウスのラ氏島インスリン(緑)とグルカゴン(赤)の二重免疫染色の結果を示す。トランジェニックマウスではインスリン陽性のβ細胞の量が著明に減少している。



《目標》

我々は主に遺伝子改変動物などの解析を通して、以下の2点の解明を目指しています。

- (A)転写制御因子による遺伝子レベルの代謝制御メカニズム
- (B)「代謝シグナル」(ホルモン、自律神経、栄養素)による代謝関連遺伝子の発現制御メカニズム

▶現在進行中のプロジェクト

- ①脾β細胞の新生、分化、増殖調節の分子メカニズムの解明
脾臓特異的、及び脾β細胞特異的にFoxO1、Sirt1、ATF3などの遺伝子改変動物を作製し、それらの表現型を解析することで、脾β細胞量を制御する分子メカニズムを明らかにする(図1)。

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

③脾α細胞の調節メカニズムの解明

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

④FoxO1やSirt1のタンパク修飾に関わる新規分子の同定

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

⑤新規高特異性グルカゴン測定系の開発

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

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

Specific aims

We aim at clarifying the following topics through the use of genetically engineered animal models.

- (A)Mechanisms for metabolic regulation at the molecular level
- (B)Regulation of metabolism-related genes by "metabolic signals", such as hormones, autonomic nervous systems and nutrients

▶On-going projects

- ①We are trying to elucidate the molecular mechanism for pancreatic beta cell dysfunction in type 2 diabetes by analyzing pancreas-specific genetically manipulated animals (Fig. 1).
- ②We are trying to clarify how "metabolic signals" regulate energy homeostasis in the hypothalamus at the molecular level (Fig. 2 and 3).
- ③We are also investigating the molecular mechanism by which plasma glucagon level is increased in type 2 diabetes.

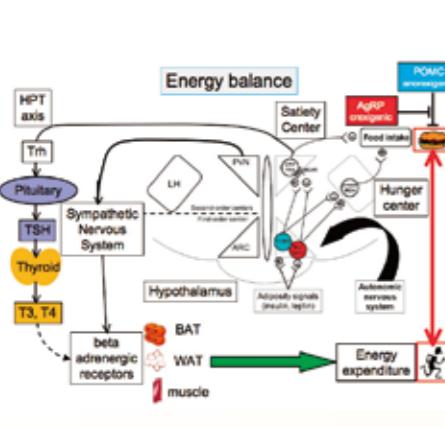
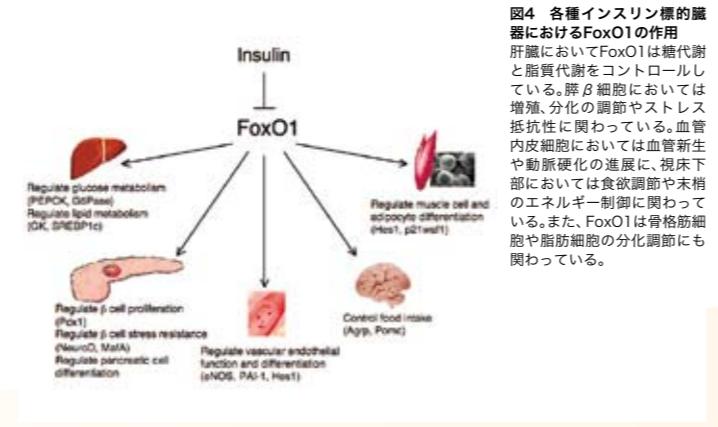


図3 視床下部が食欲と末梢のエネルギー消費を調節するメカニズム
視床下部の一次中枢である弓状核ニューロンがホルモンや栄養素のシグナルを受けると、二次中枢である室傍核のメラノコルチソン受容体ニューロンが活性化され、交感神経を介して末梢の脂肪組織や骨格筋においてエネルギー消費が制御される。また、視床下部、下垂体、甲状腺系を介して甲状腺ホルモンが調節されることでもエネルギー消費が制御される。一方、室傍核のニューロンは摂食抑制に作用し、逆に視床下部外側野のニューロンは摂食亢進に作用する。これらの作用が統合されることで、全身のエネルギー代謝が調節されている。



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

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

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

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

●●● 最近の研究成果 ●●●

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

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

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

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

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

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

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

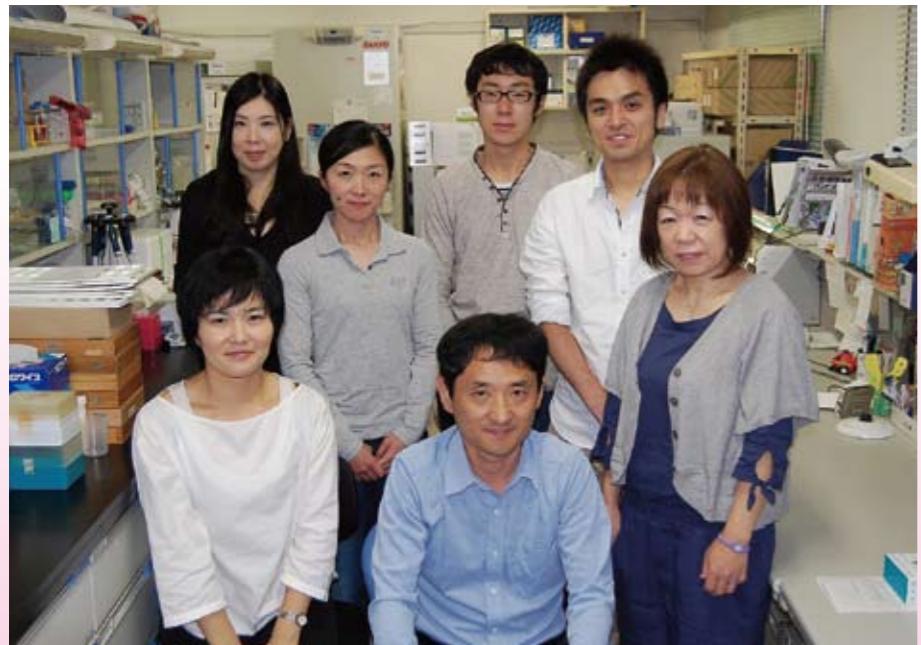
Kikuchi O, Kobayashi M, Amano K, Sasaki T, Kitazumi T, Kim HJ, Lee YS, Yokota-Hashimoto H, Kitamura T, Susanti VY, Kitamura T: FoxO1 Gain of Function in the Pancreas Causes Glucose Intolerance, Polycystic Pancreas, and Islet Hypervascularization. *PLoS One* 7: e32249 (2012)

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

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

分泌制御分野

研究スタッフ/Staff



准教授
鳥居 征司
研究支援員
細井 真理
研究員
村田 知里
研究員
細谷 絵美
事務補佐員
田島 栄子
大学院生
神徳 亮介
医学部5年(MD-PhDコース)
倉持 篤史
学内共同研究員(講師)
行木 信一
学内共同研究員(講師)
山田 圭一
学内共同研究員(講師)
堀内 宏明
学内共同研究員(講師)
吉原 利忠
学外共同研究員
藤沢 知巳
学外共同研究員
堀川 弘吏

Associate Professor
Seiji Torii
Assistant Technician
Mari Hosoi
Research Fellow
Chisato Murata
Research Fellow
Emi Hosoya
Clerical Assistant
Eiko Tajima
Graduate Student
Ryosuke Shintoku
Medical Student
Atsushi Kuramochi
Associate Professor
Nobukazu Nameki
Associate Professor
Keiichi Yamada
Associate Professor
Hiroaki Horiuchi
Associate Professor
Toshitada Yoshihara
Joint Research Fellow
Tomomi Fujisawa
Joint Research Fellow
Hiroshi Horikawa

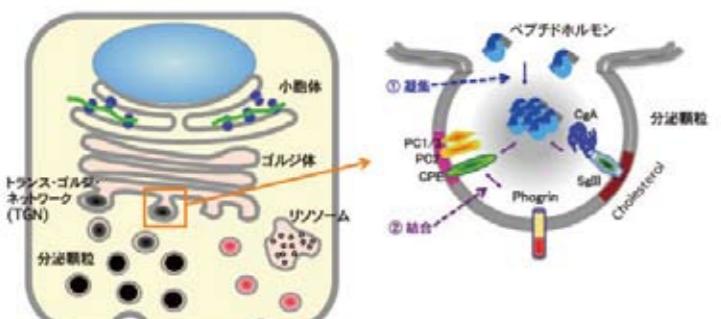


図1 内分泌細胞のホルモン選別輸送と分泌顆粒形成
ペプチドホルモンはTGNあるいは未成熟顆粒においてソーティング(選別輸送)される(左図)。その機構として弱酸性/高カルシウム環境で凝聚する性質や、他の顆粒蛋白質や顆粒膜成分との特異的な相互作用が提唱されている(右図)。

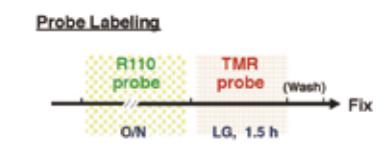
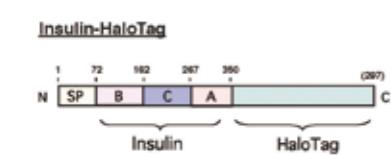


図2 マルチタグ・ラベリング法によるインスリン分泌の解析
胰β細胞株 MIN6 にインスリン-HaloTag(左上図)を発現させ、2種類の蛍光プローブで順次ラベリングした(左下図)。全反射顕微鏡(TIRF)で解析すると、新しく合成されたインスリン-HaloTag(赤)は細胞膜付近ではなく細胞内部に存在することが示された(右図)。

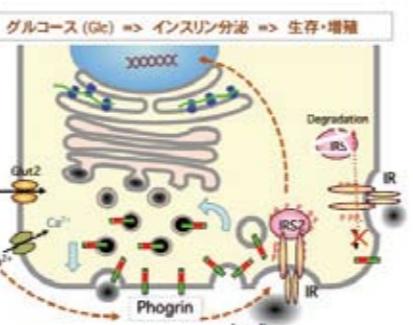


図3 胰β細胞におけるインスリン分泌とオートクライン作用
分泌顆粒タンパク質フォグリンは、インスリン分泌と共に細胞膜に移行し活性化インスリン受容体と結合することで、胰β細胞の生存・増殖を制御している。

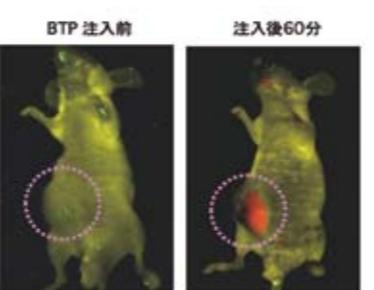


図4 イリジウム錯体 BTP による腫瘍のイメージング
イリジウム錯体の発するリン光は酸素消光するため、低酸素圧下でのみ光を観察できる。腫瘍マウスにBTPを静注したち *in vivo*イメージング装置にて癌を検出した。

region and the cytoplasmic tail, respectively, suggesting that this transmembrane protein has a role in hormone sorting by providing a communication device between the granule lumen and the cytosol. We further investigate the regulatory secretion and degradation of peptide hormones using a recently developed multi-tag imaging system.

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

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

3. Development of fluorescent or luminescent probes for investigating various diseases.

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

●●● 最近の研究成果 ●●●

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

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

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

Yamaguchi R, Hosaka M, Torii S, Hou N, Saito N, Yoshimoto Y, Imai H, Takeuchi T.: Cyclophilin C-associated protein regulation of phagocytic functions via NFAT activation in macrophages. *Brain Res* 1397: 55-65 (2011)

Saito N, Takeuchi T, Kawano A, Hosaka M, Hou N, Torii S.: Luminal interaction of phogrin with carboxypeptidase E for effective targeting to secretory granules. *Traffic* 12: 499-506 (2011)

Specific aims

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

On-going projects

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

Peptide hormones synthesized at the endoplasmic reticulum are transported to the trans-Golgi network (TGN) where they are sorted and specifically targeted to secretory granules in neuroendocrine cells. We found that secretory granule protein, phogrin, binds to CPE and clathrin adaptors through the luminal

生体膜機能分野

研究スタッフ/Staff



准教授
佐藤 美由紀

技術補佐員
佐藤 克哉

Associate Professor
Miyuki Sato
Assistant Technician
Katsuya Sato

C. elegans の生殖腺を用いた初期発生の *in vivo* 解析

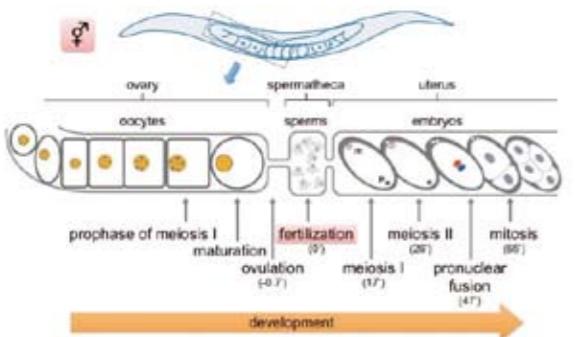


図1 *C. elegans* の生殖腺の構造
雌雄同体で自家受精するため、受精前後や初期胚発生の様子を生きた個体内で容易に観察することができる。

オートファジーによる精子由来ミトコンドリアの選択的分解

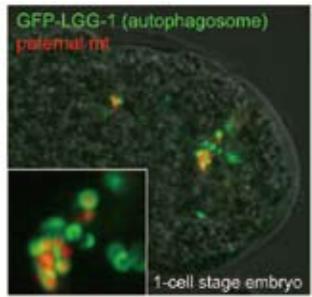


図3 オートファジーによる精子由来ミトコンドリアの選択的分解
侵入した精子ミトコンドリア周囲にオートファゴソーム膜が形成される様子を生きた受精卵で観察した

リソソーム分解系の活性化による母性・父性由来成分の分解

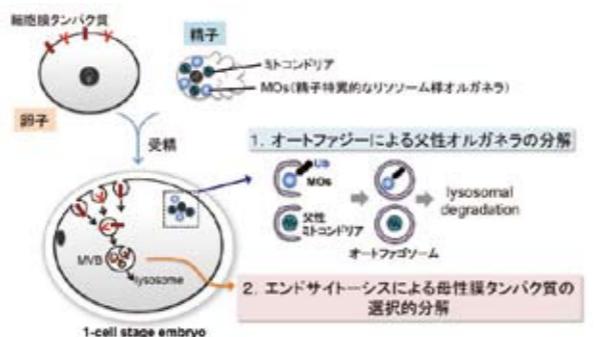


図2 受精後に活性化されるリソソーム分解系
受精直後にはオートファジーとエンドサイトーシスが一過的に活性化され、それぞれ特異的な膜成分の分解を行っている

K63 結合ユビキチン化を介したエンドサイトーシスの制御

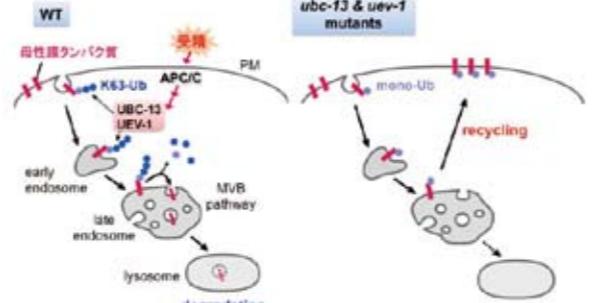


図4 エンドサイトーシスにおけるユビキチン化の関与
受精後には K63 結合ユビキチン化が誘導され、卵子に由来する母性膜タンパク質の分解を制御している

《目標》

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

►現在進行中のプロジェクト

1. オートファジーによる父性ミトコンドリアの分解のメカニズム

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

2. 受精後に誘導されるエンドサイトーシスによる細胞膜成分の分解のメカニズム

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

Specific aims

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

►On-going projects

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

During the development of multicellular organisms, each cell changes its nature through the remodeling of cellular

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

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

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

●●● 最近の研究成果 ●●●

Sato M, Konuma R, Sato K, Tomura K, Sato K.: Fertilization-induced K63-linked ubiquitylation mediates clearance of maternal membrane proteins. *Development* 141: 1324-1331 (2014)

Sato K, Norris A, Sato M, Grant BD.: *C. elegans* as a model for membrane traffic. *WormBook*, ed. The *C. elegans* Research Community, doi: 10.1895/wormbook.1.77.2. (2014)

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

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

Sato M, Sato K.: Maternal inheritance of mitochondrial DNA: Degradation of paternal mitochondria by allogeneic organelle autophagy, allophagy. *Autophagy* 8: 424-425 (2012)

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

Sato M, Saegusa K, Sato K, Hara T, Sato K.: *Caenorhabditis elegans* SNAP-29 is required for organellar integrity of the endomembrane system and general exocytosis in intestinal epithelial cells. *Mol Biol Cell* 22: 2579-2587 (2011)

研究活動 Research Activities

研究論文掲載誌 の推移

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

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

他施設主導の論文	1996 ▼ 2000	2001 ▼ 2005	2006 ▼ 2010	2011 ▼
	2000	2005	2010	2011
Nature	1	1	0	1
Nature Genet.	0	0	1	1
Cell	0	0	0	1
Science	0	0	1	0
Nat. Med.	0	0	1	1
Cell Metab.	-	0	2	0
Dev. Cell	0	0	1	0
Gastroenterology	0	0	1	1
J. Clin. Invest.	0	1	1	0
Gene Dev.	0	0	1	0
Autophagy	-	0	1	2
Hepatology	0	0	0	1
J. Cell Biol.	0	0	1	1
Nat. Commun.	-	0	0	1
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	2	3	4	0
Cancer Res.	0	0	1	0
Diabetes	0	9	1	1
J. Neurosci.	0	0	0	2
Plant Physiol.	0	0	1	0
Diabetologia	0	0	0	1
FASEB J.	0	0	1	1
J. Invest. Dermatol.	0	0	1	0
J. Bone Miner. Res.	0	0	1	0
J. Cell Sci.	0	0	2	0
Structure	0	0	2	0
J. Cell Sci.	0	2	1	1
Mol. Cell. Biol.	0	0	2	0
Br. J. Pharmacol.	0	0	0	1
Mol. Biol. Cell	0	0	2	0
Mol. Endocrinol.	0	0	1	0
Endocrinology	0	0	0	2
Traffic	0	0	1	4
J. Biol. Chem.	11	17	3	2
Biochem. Pharmacol.	0	0	0	1
Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.	0	0	0	1

職 員 Academic Staff

所長 岡島 史和 Director Fumikazu Okajima
副所長 泉 哲郎 Vice Director Tetsuro Izumi
生体情報ゲノムリソースセンター長 平井 宏和 Hirokazu Hirai
代謝シグナル研究展開センター長 北村 忠弘 Tadahiro Kitamura

遺伝子情報分野 Laboratory of Molecular Genetics
教授 山下 孝之 Professor Takayuki Yamashita
准教授 久保原 禅 Associate Professor Yuzuru Kubohara
助教 小田 司 Assistant Professor Tsukasa Oda
助教 関本 隆志 Assistant Professor Takayuki Sekimoto

核内情報制御分野 Laboratory of Nuclear Signaling
教授 北川 浩史 Professor Hirochika Kitagawa
准教授 佐藤 隆史 Associate Professor Takashi Sato
助教 諸岡 信克 Assistant Professor Nobukatsu Morooka

細胞構造分野 Laboratory of Molecular Traffic
教授 佐藤 健 Professor Ken Sato
准教授 原 太一 Associate Professor Taichi Hara
助教 坂口 愛沙 Assistant Professor Aisa Sakaguchi

シグナル伝達分野 Laboratory of Signal Transduction
教授 岡島 史和 Professor Fumikazu Okajima
准教授 佐藤 幸市 Associate Professor Koichi Sato
助教 茂木 千尋 Assistant Professor Chihiro Mogi
助教 青木 悠 Assistant Professor Haruka Aoki

分子細胞制御分野 Laboratory of Molecular Cell Biology
教授 德永 文稔 Professor Fuminori Tokunaga
助教 野口 拓也 Assistant Professor Takuya Noguchi
助教 後藤 栄治 Assistant Professor Eiji Goto

細胞調節分野 Laboratory of Cell Physiology
教授 小島 至 Professor Itaru Kojima
准教授 柴田 宏 Associate Professor Hiroshi Shibata
助教 長澤 雅裕 Assistant Professor Masahiro Nagasawa
助教 中川 祐子 Assistant Professor Yuko Nakagawa

遺伝生化学分野 Laboratory of Molecular Endocrinology and Metabolism
教授 泉 哲郎 Professor Tetsuro Izumi
講師 奥西 勝秀 Associate Professor Katsuhide Okunishi
助教 松永 耕一 Assistant Professor Kohichi Matsunaga
助教 水野 広一 Assistant Professor Koichi Mizuno

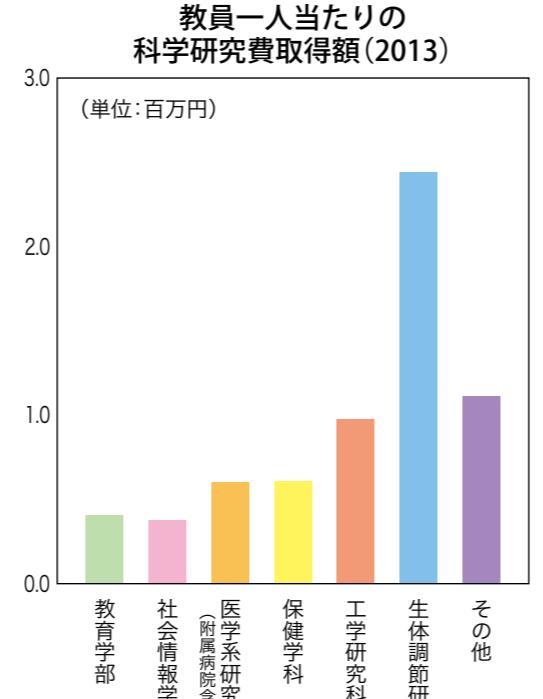
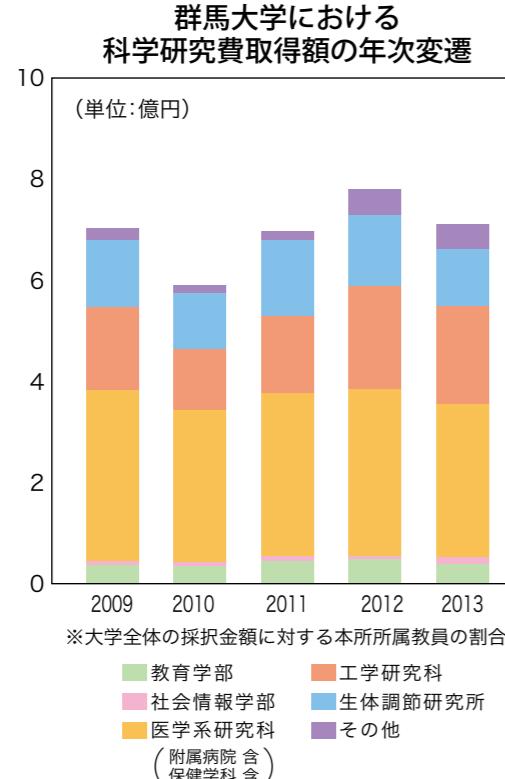
ゲノム科学リソース分野 Laboratory of Genome Sciences
センター長 平井 宏和 Director Hirokazu Hirai
教授 畑田 出穂 Professor Izuho Hatada
助教 堀居 拓郎 Assistant Professor Takuro Horii

代謝シグナル解析分野 Laboratory of Metabolic Signal
教授 北村 忠弘 Professor Tadahiro Kitamura
准教授 佐々木 努 Associate Professor Tsutomu Sasaki
助教 小林 雅樹 Assistant Professor Masaki Kobayashi
助手 橋本 博美 Research Associate Hiromi Hashimoto

トランスレーショナルリサーチ分野 Laboratory of Translational Research
教授(兼任) 倉林 正彦 Professor Masahiko Kurabayashi
教授(客員) 武田 純 Professor Jun Takeda
教授(客員) 植木 浩二郎 Professor Koujiro Ueki

分泌制御分野 Laboratory of Secretion Biology
准教授 鳥居 征司 Associate Professor Seiji Torii

生体膜機能分野 Laboratory of Molecular Membrane Biology
准教授 佐藤 美由紀 Associate Professor Miyuki Sato



受入区分	年度	2009	2010	2011	2012	2013
科学研究費		131,100	110,070	150,500	140,900	136,110
グローバルCOE事業		120,900	120,900	109,016	—	—
最先端・次世代		—	—	142,840	80,946	72,280
二国間交流事業		0	1,186	1,193	996	994
厚生労働科学補助金事業		4,500	11,500	5,000	5,000	50,000
奨学寄付金		32,250	34,780	56,800	45,200	43,650
受託研究		24,910	7,000	11,528	20,136	6,023
民間等との共同研究		10,470	10,470	7,100	3,800	3,300

年表

Brief History

群馬大学医学部に附属内分泌研究施設設置	昭和26年3月 1951 March	The Endocrine Research Facility of medicine was founded in Gunma University School.
第1部門臓器化学部発足 第1研究棟の新築工事竣工	26年4月 1951 April	First Department(Organ Functions) was started. Research Building 1 was constructed.
第2部門形態機能部設置	27年4月 1952 April	Second Department(Functional Morphology) was started.
第3部門生物実験部設置	28年4月 1953 April	Third Department(Experimental Biology) was started.
第2研究棟と第3研究棟の新築工事竣工	29年5月 1954 May	Research Building 2 and 3 were constructed.
第2部門形態機能部は、機能部となり、第4部門形態部設置	30年7月 1955 July	Second Department was shifted to Department of Biological Functions.Forth Department (Morphology) was started.
第5部門効果検定部設置	32年4月 1957 April	Fifth Department(Physical Biochemistry) was started.
群馬大学医学部附属内分泌研究施設が群馬大学内分泌研究所となる	38年3月 1963 March	The Facility was graded up to the Institute of Endocrinology in the Gunma University.
第1研究部(形態学)、第2研究部(生理学)、第3研究部(比較内分泌学)、第4研究部(物理化学)、第5研究部(薬学)として発足	38年4月 1963 April	The Institute consisted of First Research Dept. (Morphology),Second Research Dept.(Physiology), Third Research Dept.(Comparative Endocrinology), Fourth Research Dept.(Physical Biochemistry),and Fifth Research Dept.(Pharmaceutical Chemistry).
第6研究部(化学構造)設置	41年4月 1966 April	Sixth Research Department(Protein Chemistry) was started.
新研究棟完成	42年3月 1967 March	Headquarter Buiding was constructed.
附属研究施設ホルモン測定センター設置	47年5月 1972 May	Research Facility(Hormone Assay Center) was started.
群馬大学生体調節研究所に改組 附属研究施設ホルモン測定センターは附属生理活性物質センターになる	平成6年6月 1994 June	The Institute was renovated to the Institute for Molecular and Cellular Regulation(IMCR), and Hormone Assay Center to the Biosignal Research Center.
21世紀COEプログラム拠点となる	14年10月 2002 October	Accepted as a Center for the 21st COE Program.
研究棟増築:改修工事完了	16年1月 2004 January	Construction of new building and renovation of old building were completed.
群馬大学生体調節研究所を改組 附属生理活性物質センターは附属生体情報ゲノムリソースセンターになる	16年12月 2004 December	Biosignal Research Center is changed to Biosignal Genome Resource Center.
群馬大学生体調節研究所の改組により 附属代謝シグナル研究展開センターを設置	19年4月 2007 April	The Institute for Molecular and Cellular Regulation was reorganized and a new research center, namely the Research Center for Metabolic Signals was built.
グローバルCOEプログラム拠点となる	19年6月 2007 June	Accepted as a center for the Global COE Program
内分泌・代謝学共同研究拠点として認定される	21年6月 2009 June	Accepted as a Collaborative Research Center for endocrinology and metabolism.
群馬大学生体調節研究所が50周年を迎える	25年11月 2013 November	IMCR cerebrated 50th anniversary



アクセス

Access

- JR上越新幹線にて高崎駅下車、タクシーで約30分
Take the Joetsu Shinkansen Line train to Takasaki. From there about 30min 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、タクシーにて約10分
From Maebashi station about 4km in the north direction. About 15min by bus or 10min 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10分
Or take the Joetsu Line train at Takasaki station to Shim-Maebashi station. From there north 5km about 10min 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 Tollway to Maebashi Interchange. From there about 15min on the ordinary road.

建物

Facilities



総面積	4,763m ²
研究棟A(RC5)	1,825m ²
研究棟B(RC5)	2,887m ²
危険薬品庫等(RC.B)	18m ²
車庫(S1)	33m ²

国立大学法人 群馬大学 生体調節研究所

Institute for Molecular and Cellular Regulation
National University Corporation Gunma University

〒371-8512 前橋市昭和町3丁目39番15号
Mailing Address: 39-15 Showamachi 3-chome
Maebashi 371-8512, Japan

TEL.027-220-7111(代表:Operator, Gunma Univ.)
TEL.027-220-8822(直通:Administration of the Institute)
FAX.027-220-8899(直通:Administration of the Institute)
Homepage: <http://www.imcr.gunma-u.ac.jp>