






国立大学法人 群馬大学

生体調節研究所 概要

Institute for Molecular and Cellular Regulation
National University Corporation Gunma University



-  *Department of Molecular and Cellular Biology*
-  *Department of Molecular Medicine*
-  *Biosignal Genome Resource Center*
-  *Metabolic Signal Reseach Center*
-  *IMCR Joint Usage / Research Support Center*
-  *GIAR / IMCR Collaboration (GIC) Laboratory*

2019

生体調節研究所 理念

Idea of the Institute

科学研究の成果は、研究者個々人の独創性の結晶である。

独創性は、前人が気付かなかった事実を独自の観察力と統合力により必然的、偶然的に新発見する力、あるいは新理論とする力である。

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

本研究所は、独自性研究を新生する場となるために次の各項の達成に努める。

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



目次

Contents

理念 <i>Idea of the Institute</i>	2
所長挨拶 <i>Director's Message</i>	4
研究組織&教員 <i>Organization & Academic Staff</i>	5
研究所の取り組み <i>Institute Activities</i>	6
研究活動・研究費 <i>Research Activities/Research Funds</i>	15

研究部門紹介 *Introduction of the Departments*

 生体情報部門 <i>Department of Molecular and Cellular Biology</i>	
遺伝子情報分野 <i>Laboratory of Molecular Genetics</i>	16
細胞構造分野 <i>Laboratory of Molecular Traffic</i>	18
代謝エピジェネティクス分野 <i>Laboratory of Epigenetics and Metabolism</i>	20
生体膜機能分野 <i>Laboratory of Molecular Membrane Biology</i>	22
 病態制御部門 <i>Department of Molecular Medicine</i>	
遺伝生化学分野 <i>Laboratory of Molecular Endocrinology and Metabolism</i>	24
個体統御システム分野 <i>Laboratory of Integrated Signaling Systems</i>	26
分子糖代謝制御分野 <i>Laboratory of Developmental Biology and Metabolism</i>	28
脳病態制御分野 <i>Laboratory of Medical Neuroscience</i>	30
 生体情報ゲノムリソースセンター <i>Biosignal Genome Resource Center</i>	
ゲノム科学リソース分野 <i>Laboratory of Genome Science</i>	32
 代謝シグナル研究展開センター <i>Metabolic Signal Research Center</i>	
代謝シグナル解析分野 <i>Laboratory of Metabolic Signal</i>	34
 拠点研究支援センター <i>IMCR Joint Usage / Research Support Center</i>	36
 生体調節研究所連携研究室 <i>GIAR / IMCR Collaboration (GIC) Laboratory</i>	
細胞シグナル分野 <i>Laboratory of Cell Signaling</i>	37

年表 *Brief History*

建物 *Facilities*



—新時代の内分泌代謝学の創生を目指して—



研究所長 **佐藤 健**
Director/Ken Sato

生体調節研究所は、内分泌・代謝システムの研究を中心として、細胞レベルから動物個体に至るまで多様な研究材料を用いて生体の恒常性を司る分子メカニズムの解明を目指すとともに、その破たんにより引き起こされる疾患、特に糖尿病、脂質異常症、肥満症、ガンなどといった生活習慣病に焦点をあて研究を推進しています。これまでも国内唯一の内分泌代謝学に関する基礎

医学研究所として国内外から高い評価を受けて参りましたが、2013年度より、さらに「ゲノム・エピゲノム解析による病態解明や分子標的の探索」を推進する生活習慣病解析センターを設置し、国際的な研究教育拠点としてより一層発展することを目指しております。

本研究所は、1963年に設置された内分泌研究所から改組され、1994年に誕生しました。内分泌研究所が開設された当初は、群馬県内では海藻の摂取不足による甲状腺疾患が多かったため、甲状腺ホルモンとその異常に起因する疾患の研究を中心に研究を行っていました。その結果、甲状腺ホルモンの生成や作用の仕組み、小腸から分泌されるホルモン・モチリンの機能解明など多くの重要な研究成果を挙げてきました。その後、生命科学の進展に伴い、古典的なホルモン研究だけではなく、より幅広い観点から生体内の内分泌や代謝の仕組みを理解するために、生体調節研究所へと改組されました。これに伴い増殖因子、サイトカイン、脂質メディエーターなどに

ついても研究が開始され、さらに糖尿病をはじめとする生活習慣病の病因や病態の解明にも取り組んできました。その結果、2002年度から2006年度にかけては21世紀COEプログラム「生体情報の受容伝達と機能発現」、また2007年度から2011年度にかけてはグローバルCOEプログラム「生体調節シグナルの統合的研究」の拠点として採択されました。2009年度からは、内分泌・代謝学共同研究拠点として認定され、国内外の研究者との共同研究や研究支援、多様な研究リソースの配布などを通じて、生体を調節するメカニズムの包括的な理解に大学の枠を越えて貢献しています。

生命科学の目覚ましい進歩とともに、私たちの研究所も新たな時代に向け、変革の時を迎えております。現在、本研究所ではインスリンやグルカゴン等の内分泌ホルモンの研究に加え、最近注目を浴びつつある脂肪細胞の新たな生理機能の研究やゲノム編集を駆使した新たな代謝制御技術の開発なども行っています。また、脳が食物の嗜好性や摂食量を決定する仕組みや生活習慣病と脳疾患の関連性等についても研究を開始しています。さらに、様々なモデル生物を用いて生体恒常性を維持する普遍的な分子メカニズムの解明にも取り組んでいます。このように「伝統的な内分泌・代謝研究」と「最先端の基礎医学研究」を2つの柱として有機的に連携することにより、新しい時代の内分泌・代謝学を創生し、変わりゆく社会のニーズに応えていきたいと思っております。また、共同利用・共同研究拠点として研究者コミュニティの皆様にご貢献するとともに優れた若手研究者の育成にも注力していきたいと思っております。

今後とも、ご支援賜りますようよろしくお願い申し上げます。

—Aiming to create next generation endocrinology and metabolism—

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

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

well as typical hormones. Furthermore, we have made efforts to investigate pathological conditions and pathogenesis of lifestyle-related diseases, such as diabetes, obesity, cancer, and chronic inflammation. As a result, our institute was selected as the center of the 21st Century COE Program from 2002 to 2006, and thereafter as the center of the Global COE Program from 2007 to 2011. Additionally, since our institute was nominated as a “Joint/Usage Research Program for Endocrine/Metabolism” center in 2009, we are promoting research aimed at comprehensive elucidation of molecular mechanisms that regulate endocrine and metabolic systems throughout the body, through active collaboration with domestic and foreign researchers and distribution of our various research resources to them.

With the remarkable progress of life sciences, our institute is experiencing a change towards a new era. At present, in addition to research on endocrine hormones, such as insulin and glucagon, we are also conducting research on novel physiological functions of adipocytes, which have drawn attention recently, and development of new metabolic control technology using genome editing. Additionally, our institute has initiated the study of the relationship between brain function and food preference and food intake, as well as the relationship between lifestyle-related diseases and brain diseases. We are also working on the elucidation of general molecular mechanisms that maintain homeostasis using various model organisms. Thus, we would like to usher in a new era of endocrinology and metabolism research by organically linking the two pillars of “traditional endocrine and metabolic research” and “leading basic medical research” to meet the needs of society. We would like to contribute to the research community, as well as focus on fostering excellent young scientists as a joint research center. We appreciate your continued support and cooperation for our research.

所長：佐藤 健

副所長：藤谷 与士夫

部門・センター	分野	職名・氏名
生体情報部門	遺伝子情報分野	教授：山下 孝之 助教：小田 司 助教：関本 隆志
	細胞構造分野	教授：佐藤 健 准教授：佐藤 裕公 助教：諸岡 信克
	代謝エピジェネティクス分野	教授：稲垣 毅 准教授：柴田 宏 助教：鈴木 智大
	生体膜機能分野	准教授：佐藤美由紀
病態制御部門	遺伝生化学分野	教授：泉 哲郎 講師：奥西 勝秀 助教：松永 耕一 助教：水野 広一 助教：王 昊
	個体統御システム分野	教授：石谷 太 助教：茂木 千尋 助教：荻沼 政之 特任助教：石谷 閑
	分子糖代謝制御分野	教授：藤谷与士夫 准教授：佐藤 隆史 助教：福中 彩子 助教：中川 祐子
	脳病態制御分野	准教授：佐藤 幸市 助教：干場 義生
生体情報ゲノムリソースセンター センター長(兼) 平井 宏和	ゲノム科学リソース分野	教授：畑田 出穂 准教授：堀居 拓郎 助教：森田 純代
	疾患ゲノム研究分野	客員教授：石野 史敏 客員教授：佐々木裕之
代謝シグナル研究展開センター センター長(兼) 北村 忠弘	代謝シグナル解析分野	教授：北村 忠弘 講師：小林 雅樹 助教：河野 大輔 助手：橋本 博美
	トランスレーショナルリサーチ分野	兼任教授：倉林 正彦 客員教授：植木浩二郎 客員教授：古澤 研一 客員教授：佐藤 孝明 客員教授：高石 巨澄
拠点研究支援センター センター長(兼) 佐藤 健		助教：大橋 一登
未来先端研究機構	細胞シグナル分野	助教：高稻 正勝

研究所の概要



所長
佐藤 健
Ken Sato

【キーワード】

内分泌・代謝、生活習慣病、細胞生物学、ゲノム・エピゲノム解析

【住所】

〒371-8512
群馬県前橋市昭和町3-39-15

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

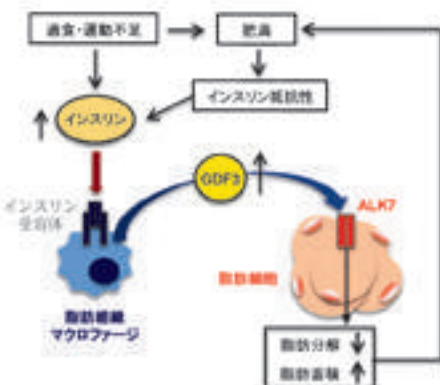
当研究所は、1963年に内分泌研究所として設立され、1994年に生体調節研究所と名称が変更されました。内分泌・代謝を中心に、生体を統合的に調節する系の分子機構と、その破綻によって起こる疾患の成因・病態生理の研究を行っています。主なテーマは、受容体と細胞内・細胞間シグナル伝達、開口放出・エンドサイトーシスなど細胞内膜輸送、 β 細胞や脂肪細胞などの分化・高次機能、生体における代謝制御、糖尿病・肥満症をはじめとする生活習慣病の成因・病態生理、エピゲノム制御、神経系・免疫系を含む多臓器円環、DNA・タンパク質損傷ストレス応答などです。2009年度から内分泌代謝学の共同利用・共同研究拠点に認定されています。

平成30年度の研究活動内容及び成果

インスリンを介した新しい脂肪蓄積機構を解明

肥満すなわち脂肪の増大は、糖尿病やメタボリック症候群を発症させる最重要の危険因子であることは、良く知られています。脂肪が蓄積する機序を明らかにし、その結果、肥満に対する新しい治療方法が開発されることが望まれています。

今回、遺伝生化学分野は、米国テネシー大学との共同研究により、インスリンと脂肪織マクロファージの、新奇の脂肪蓄積亢進作用を解明しました。インスリンは、これまで、脂肪細胞に直接的に作用して、脂肪分解を抑制すると考えられていました。一方、当分野は今回、インスリンが脂肪織マクロファージに作用すると、脂肪織マクロファージからのGDF3という蛋白質の分泌が亢進し、このGDF3が脂肪細胞上にある受容体ALK7に結合し活性化する結果、脂肪分解が抑制され、脂肪蓄積が亢進することを明らかにしました。将来、この作用経路を標的とした、肥満に対する新しい対処法、治療法の開発が期待されます。

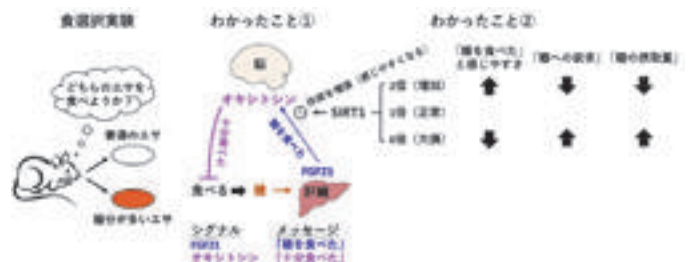


インスリン→マクロファージ→GDF3→ALK7経路を介した脂肪重量増悪の悪性サイクル

長寿遺伝子が「糖への欲求」を抑えるしくみを解明

代謝シグナル解析分野は富山大学、名古屋大学、大阪大学、自治医科大学との共同研究により、意識下で起こる「糖を食いたいと思うメカニズム」の解明を進め、「糖への欲求」を意識下でコントロールするしくみを、新たに2つ解明しました。

1. 糖分をとった時に、FGF21というホルモンが肝臓から分泌され、「糖を食った」という情報を脳の視床下部にあるオキシトシン神経に伝えて、活性化させます。オキシトシンは、脳の中ではたいてい「糖を十分に食った」と思わせることにより、「糖への欲求」を抑えます。
2. オキシトシン神経細胞にある長寿遺伝子SIRT1は、FGF21に対する感度を高めることで、「糖を十分に食った」と感じやすくさせることにより、「糖への欲求」を抑えます。「甘いものの食べ過ぎ」が起こるような病態（例えば、糖尿病や肥満症の患者さん）において、解明されたメカニズムの意義を今後明らかにしていく予定です。



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30年度

背景

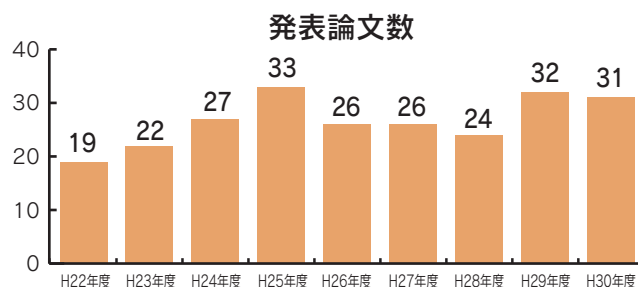
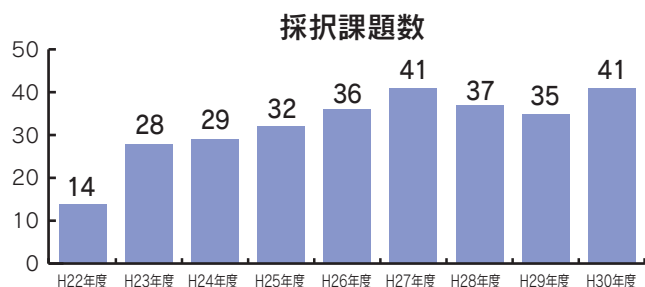
内分泌・代謝学はメタボリック症候群への社会的関心の高まりから、全国で幅広い展開を見せている。
群馬大学生体調節研究所は全国でも唯一、内分泌・代謝学を中心に研究を行っている。

目的

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



平成22～30年度「内分泌・代謝学共同研究拠点」成果



平成22～30年度に293件の課題を採択。平成26年度から糖尿病・肥満関連、若手研究者・女性研究者、外国研究者などの重点課題を設け、重みを付けた助成を行っている。

平成22年度～30年度に240報の論文を発表した。

●主な論文発表

Nature Medicine (2011) IPF=30.641
Science (2011) IPF=41.037
Nature Genetics (2012) IPF=25.455
Nature (2013) IPF=43.070
Nature Commun. (2013・2016・2018) IPF=11.878
Cell (2012・2015) IPF=36.216
Am .J. Hum. Genet. (2016) IPF=9.924
Nature Biotechnology (2016) IPF=31.864
eLife (2017) IPF=7.551
PLOS Genetics (2017・2018) IPF=5.224
Nature Cell Biology (2018) IPF=17.728
Brain (2018) IPF=11.814

●内分泌・代謝学研究への貢献 (平成22年度～30年度)

Cell Metabolism (IPF=22.415) 1報
Diabetes (IPF=7.199) 6報
Diabetologia (IPF=7.113) 3報
Endocrinology (IPF=3.800) 11報
Traffic (IPF=3.951) 5報
Molecular Metabolism (IPF= 6.181) 1報

●独創的な研究リソースの提供

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

●令和元年度の共同研究採択状況

令和元年度は、「糖尿病・肥満関連」2件、「若手研究者・女性研究者」4件、「外国研究者」4件、「創薬・イノベーションの研究課題」2件の重点課題を含む34課題を採択し、共同研究を推進している。

●生体調節研究所・内分泌代謝シンポジウムの開催

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

▶ 2019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	部局等名	職名	申請代表者	共同研究課題	新規・継続	研究所担当教員
重点課題(1)「糖尿病肥満関連の研究課題」								
1	17001	東京大学	アイントープ総合センター	准教授	川村 猛	脂肪細胞を用いたマルチバレントヒストン解析	継続	教授・稲垣 毅
2	17002	順天堂大学	大学院医学研究科代謝内分泌内科学	准教授	宮塚 健	膵β細胞特異的・時期特異的オートファジー不全モデルマウスの作製とその機能解析 -オートファジー不全のバイオマーカー探索にむけて-	継続	教授・藤谷と士夫
重点課題(2)「若手(39歳以下)研究者・女性研究者の研究課題」								
3	17006	埼玉医科大学	医学部生理学	専任講師	中尾 啓子	膵島β細胞への電気穿孔遺伝子導入法の開発と糖尿病発症機構の解明	継続	教授・藤谷と士夫
4	18002	大阪府立病院機構	大阪母子医療センター研究科代謝部門	研究技術員	細木 華奈	ゲノム編集による遺伝性肥満モデルマウスの作成	継続	教授・畑田 出穂
5	19001	大阪大学	口腔科学フロンティアセンター	助教	山本 洋平	ERdj8による小胞体カルシウムを介したオートファジーのサイズ制御機構の解析	新規	教授・佐藤 健
6	19002	筑波大学	生体ダイナミクス研究センター	助教	西村(佐田)亜衣子	超短命タウコイズキリフィッシュを用いた幹細胞老化関連代謝因子の探索	新規	教授・石谷 太政之 助教・荻沼
重点課題(3)「外国研究者の研究課題」								
7	17007	Hunan University (中国)	College of Biology	Associate Professor	Hong-Hui Wang	The role of guanine exchange factor(GEF)domain of Girdin in pancreatic islets to control insulin secretion.	継続	教授・泉 哲郎
8	19003	Capital Medical University (中国)	Endocrinology department, Beijing Tongren Hospital	Professor and Director	Jin-Kui Yang	Berberine promotes insulin secretion through KCNH6 potassium channel in pancreatic beta cells.	新規	教授・泉 哲郎
9	19004	Ajou University (韓国)	Department of Molecular Science and Technology	Professor	Bum-HO Bin	Study of ZIP13's functions in connective tissue homeostasis	新規	助教・福中 彩子
10	19005	Brigham and Women's Hospital (USA)	Department of Pathology	Research Fellow	Fengzhu Xiong	Interplay between cellular metabolism and tissue mechanics during vertebrate morphogenesis	新規	教授・石谷 太政之 助教・荻沼
重点課題(4)「創薬・イノベーションの研究課題」								
11	18012	自然科学研究機構	アストロバイオロジーセンター	特任研究員	小松 勇	糖化ストレスを標的としたAI創薬ストラテジーの創出	継続	助教・干場 義生
12	18013	University of Karachi (パキスタン)	International Center for Chemical and Biological Sciences (ICCBS)	Associate Professor	Dr. M. Hafizur Rahman	Exploring the Insulin Secretory Mechanisms of Hymecromone and Eupatorin <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	継続	教授・泉 哲郎
(5) 通常課題								
13	17014	東京医科歯科大学	大学院歯学総合研究科メタボ先制医療講座	寄附講座准教授	橋本 貢士	Fibroblast Growth Factor (FGF)21 遺伝子の DNA メチル化状態の機能的意義の解明	継続	教授・畑田 出穂
14	17017	群馬大学	大学院理工学府	助教	黒沢 綾	非相同末端連結因子を特異的に阻害する新規化合物のスクリーニング	継続	教授・山下 孝之
15	18003	kyushu University	Faculty of Agriculture	Associate Professor	Ka Fai William TSE	Triclosan : a risk factor of fatty liver disease	継続	教授・石谷 太
16	18007	名古屋大学	環境医学研究所	教授	益谷 央豪	発がん遺伝子が生ずる DNA 損傷応答における PCNA コピキチン化の役割	継続	教授・山下 孝之
17	18009	量子科学技術研究開発機構	放射線医学総合研究所技術安全部生物研究推進課	主幹研究員	塚本 智史	初期胚発生におけるミトコンドリアダイナミクスと炎症シグナルのクロストーク解析	継続	教授・佐藤 健
18	18010	徳島文理大学	薬学部病態分子薬理学	教授	深田 俊幸	亜鉛シグナルによる骨筋筋の形成と機能制御の機序解明 -患者由来 iPSC細胞を用いた新しい治療戦略の開発-	継続	教授・藤谷と士夫
19	18014	北海道大学	大学院医学研究科医化学教室	助教	築山 忠維	糖代謝が Wnt シグナルによる恒常性維持に及ぼす影響の検討	継続	教授・石谷 太
20	18016	岐阜大学	大学院医学系研究科総合病態内科学	准教授	梶田 和男	褐色脂肪細胞における RE1-Silencing Transcription Factor (REST) 発現の意義	継続	教授・稲垣 毅
21	18018	群馬大学	大学院理工学府分子科学部門	准教授	行木 信一	翻訳停滞解消不全によるミトコンドリア病の病態発現機構の解明と治療基盤研究	継続	教授・畑田 出穂
22	18020	徳島大学	先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター	准教授	黒田 暁生	循環血中脂肪細胞特異的 DNA の検出とその臨床的意義の検討	継続	教授・藤谷と士夫
23	19006	徳島大学	大学院医歯薬学研究部代謝栄養学分野	特任助教	黒田 雅士	熱産生機構に対するアミノ酸代謝の意義熱産生機構に対するアミノ酸代謝の意義	新規	教授・北村 忠弘
24	19007	Nagoya University	Graduate School of Science/Division of Biological Science	Designated Professor	Youngjai You	The role of nuclear receptors in epigenetic regulation of feeding	新規	教授・稲垣 毅
25	19008	東京大学	大学院総合文化研究科相関基礎科学系	助教	中岡 秀憲	細胞老化過程におけるエネルギー代謝活性変化のシングルセル解析	新規	助教・高橋 正勝
26	19009	京都府立医科大学	医学研究科分子診断・治療医学	助教	奥田 恵子	ARG チロシンキナーゼによる白血病発症機構の解明	新規	助教・小田 司
27	19010	徳島大学	先端酵素学研究所細胞情報学分野	教授	小迫 英尊	線虫と哺乳類細胞を用いた TBK1 ファミリーの恒常性維持機能の解明	新規	准教授・佐藤美由紀
28	19011	秋田大学	大学院医学系研究科	教授	齋藤 康太	巨大分子カイロミクロンの分泌機構	新規	教授・佐藤 健
29	19012	埼玉医科大学	呼吸器内科	准教授	中込 一之	抗原特異的 Th2 応答の成立における Rab27 関連分子の機能解析	新規	教授・泉 哲郎
30	19013	東京大学	医学部附属病院東京大学アレルギー・リウマチ内科	助教	原田 広顕	上皮細胞におけるサイトカイン分泌機構の解明	新規	教授・泉 哲郎
31	19014	福島県立医科大学	医学部附属生体情報伝達研究所細胞科学研究部門	准教授	井上 直和	哺乳類の配偶子融合における顆粒分泌と膜タンパク質代謝メカニズムの解析	新規	教授・佐藤 健
32	19015	国立循環器病研究センター	国立循環器病研究センター研究所	上級研究員	迫 圭輔	初期胚発生で細胞内外の pH が果たす役割の解析	新規	教授・石谷 太政之 助教・荻沼
33	19016	金沢医科大学	総合医学研究所細胞医学研究分野	教授	岩脇 隆夫	小胞体ストレス応答反応の解析から挑む「過食」の分子メカニズム	新規	教授・北村 忠弘
34	19017	聖マリアンナ医科大学	大学院医学系研究科	教授	太田 智彦	グアニン四重鎖構造の形成と機能	新規	教授・山下 孝之

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

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

目的

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

群馬大学

- ・医学系研究科
- ・保健学研究科
- ・理工学府

生活習慣病解析センター
センター長/北村

ゲノム・エピゲノム解析研究ユニット

ユニット長：畑田 (生体調節研究所)
ユニット委員：稲垣 (生体調節研究所)

代謝機能解析研究ユニット

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

生体調節研究所

秋田大学

- ・生体情報研究センター
- ・医学系研究科

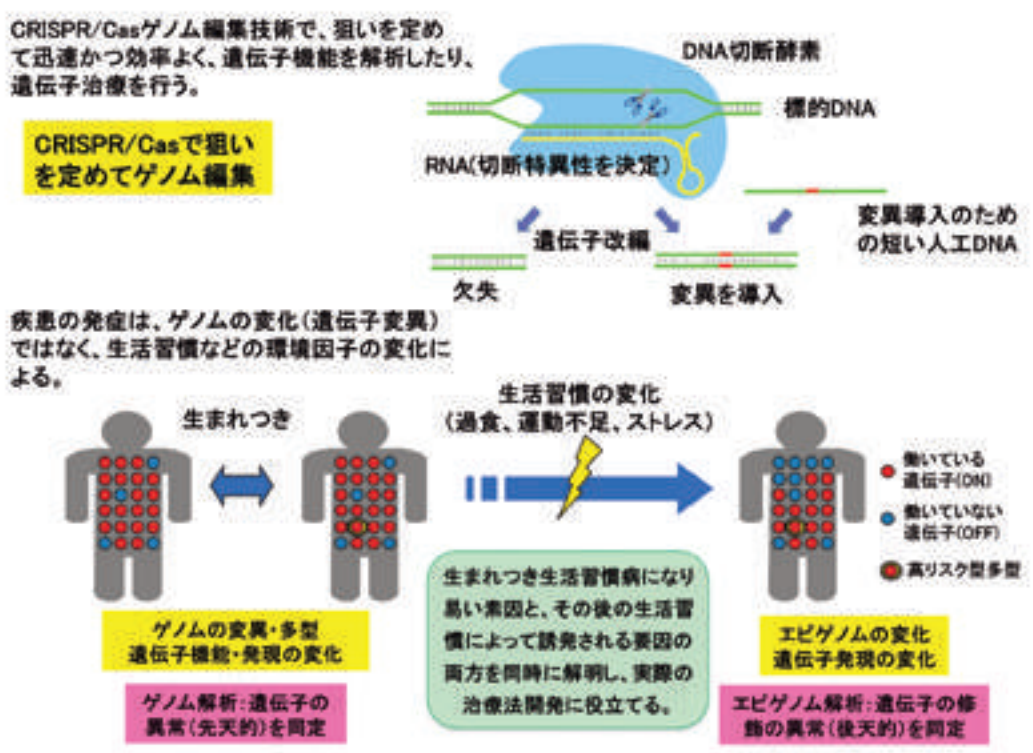
臨床に応用可能なトランスレーショナル研究の推進、新規研究リソース開発、知財獲得

名古屋大学

- ・環境医学研究所

●平成25～30年度の主な成果

総論文数：515編 (インパクトファクター 10以上：30編、10～5：117編)、
特許成立：出願：8件、トランスレーショナル研究：28件、
イノベーション (大学発ベンチャー立ち上げ)：2件



The 4th IMCR Symposium on Endocrine and Metabolism: At the Cutting Edge of Metabolic Regulation Research

**The 4th IMCR Symposium on Endocrine and Metabolism:
At the Cutting Edge of Metabolic Regulation Research**

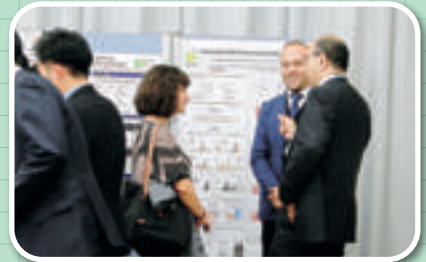
Nov 8 (Thu) 13:00 - 21:00 / Nov 9 (Fri) 9:00 - 12:00, 2018
Toyo Imai Gakuen University Shizuoka Campus
5-10-12 Shizuoka-shi, Shizuoka

Nov 8 (Thu)	Nov 9 (Fri)
13:00-13:30 Opening Remarks	9:00-9:30 Welcome Reception
13:30-14:00 Akira Fukuhara (Toyo Imai Gakuen University)	9:30-10:00 Yinglu Zhang (Peking University, China)
14:00-14:30 Masaru Mori (Toyo Imai Gakuen University)	10:00-10:30 Takahiro Kojima (Toyo Imai Gakuen University)
14:30-14:55 Mikiko Matsuda (Toyo Imai Gakuen University)	10:30-10:55 Toshiro Inoue (Toyo Imai Gakuen University)
14:55-15:15 Coffee Break	10:55-11:15 Masahito Moriguchi (Toyo Imai Gakuen University)
15:15-15:40 Masaru Mori (Toyo Imai Gakuen University)	11:15-11:40 Akira Inoue (Toyo Imai Gakuen University)
15:40-16:05 Mikiko Matsuda (Toyo Imai Gakuen University)	11:40-12:00 Jack Kalish (The University of New South Wales, Australia)
16:05-16:30 Coffee Break	12:00-12:30 Closing Remarks
16:30-16:55 Mikiko Matsuda (Toyo Imai Gakuen University)	
16:55-17:15 Coffee Break	
17:15-17:40 Masaru Mori (Toyo Imai Gakuen University)	
17:40-18:15 Masaru Mori (Toyo Imai Gakuen University)	

Keynote Speakers:
 Masaru Mori (Toyo Imai Gakuen University)
 Mikiko Matsuda (Toyo Imai Gakuen University)
 Yinglu Zhang (Peking University, China)
 Takahiro Kojima (Toyo Imai Gakuen University)
 Toshiro Inoue (Toyo Imai Gakuen University)
 Masahito Moriguchi (Toyo Imai Gakuen University)
 Akira Inoue (Toyo Imai Gakuen University)
 Jack Kalish (The University of New South Wales, Australia)

Registration Fee:
 All members: 10,000 JPY
 Non-member: 15,000 JPY
 Student: 5,000 JPY
 (Registration fee includes lunch and materials)

Registration:
 http://www.timgu.ac.jp



群馬大学 理工学府・生体調節研究所 第25回 生命科学セミナー



**群馬大学 理工学府・生体調節研究所
第25回 生命科学セミナー**

日時: 2018年11月22日(木) 13:00-17:00
 会場: 群馬大学 理工学府 生体調節研究所 101号室
 講師: 竹市雅保先生 (東京大学 理学部 生体調節学)

講演題目: 細胞間接着の謎を解く

細胞間接着は、細胞同士が物理的に結合し、情報を伝達するための重要なプロセスです。本講演では、細胞間接着の分子メカニズムと、その異常が引き起こす疾患について詳しく紹介します。

講演者: 竹市雅保先生 (東京大学 理学部 生体調節学)

講演題目: 細胞間接着の謎を解く

細胞間接着は、細胞同士が物理的に結合し、情報を伝達するための重要なプロセスです。本講演では、細胞間接着の分子メカニズムと、その異常が引き起こす疾患について詳しく紹介します。



第3回 生体調節研究所 内分泌代謝学共同利用共同研究拠点 若手研究者育成プログラムセミナー



**第3回 生体調節研究所 内分泌代謝学共同利用共同研究拠点
若手研究者育成プログラムセミナー**

日時: 2018年11月22日(木) 13:00-17:00
 会場: 群馬大学 理工学府 生体調節研究所 101号室
 講師: 竹市雅保先生 (東京大学 理学部 生体調節学)

講演題目: 細胞間接着の謎を解く

細胞間接着は、細胞同士が物理的に結合し、情報を伝達するための重要なプロセスです。本講演では、細胞間接着の分子メカニズムと、その異常が引き起こす疾患について詳しく紹介します。

講演者: 竹市雅保先生 (東京大学 理学部 生体調節学)

講演題目: 細胞間接着の謎を解く

細胞間接着は、細胞同士が物理的に結合し、情報を伝達するための重要なプロセスです。本講演では、細胞間接着の分子メカニズムと、その異常が引き起こす疾患について詳しく紹介します。



社会・地域貢献

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

出前授業と 最先端生命科学セミナー (施設見学会)

群馬県内の高校への出前授業と、高校生を招待して、研究所施設見学や研究者キャリアパスを紹介しています。



群馬大学
最先端生命科学セミナー

2018年
3月2日 14:00-17:00

会場 生命科学部 11号館 404号 405号 406号
群馬大学 生命科学部 11号館 404号 405号 406号

第一日 最先端生命科学セミナー「最先端生命科学の今と未来」
「最先端生命科学の今と未来」
14:00-15:00
15:00-16:00
16:00-17:00

第二日 最先端生命科学セミナー「最先端生命科学の今と未来」
「最先端生命科学の今と未来」
14:00-15:00
15:00-16:00
16:00-17:00

第三日 最先端生命科学セミナー「最先端生命科学の今と未来」
「最先端生命科学の今と未来」
14:00-15:00
15:00-16:00
16:00-17:00

群馬大学 生命科学部 11号館 404号 405号 406号

群馬大学 生命科学部 11号館 404号 405号 406号

群馬大学 生命科学部 11号館 404号 405号 406号



まちなか キャンパス

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



群馬 ちびっこ大学

子ども達が身近なところから科学に興味を持ってもらうような企画を考えて出展しています。



生体調節研究所 学部間協定 国際交流協定校一覧

海外の研究機関と学術交流及び協力に関する協定を結び、外国人研究者並びに外国人留学生を受け入れ、研究者間交流を図り、国際的な研究活動を推進している。

- ①内蒙古大学生命科学学部（中華人民共和国）
- ②湖南大学生物学部（中華人民共和国）
- ③首都医科大学附属北京同仁医院（中華人民共和国）

※釜山国立大学（薬学部）→ 大学間協定へ移行。



平成30年度 開催セミナー 一覧

開催日	タイトル		講師			
H30. 4.24	未病社会に必要なプレジジョン・メディスン	ゲノム科学リソース分野	佐藤 孝明	島津製作所	フェロー・ライフサイエンス研究所	所 長
H30. 5. 9	二価鉄イオンの蛍光イメージング	代謝エピジェネティクス分野	平山 祐	岐阜薬科大学	薬科学科	准 教 授
H30. 6.29	Falling asleep after a big meal : Satiety quiescence in <i>C. elegans</i>	代謝エピジェネティクス分野	YOU Young-Jai	国立大学法人名古屋大学	大学院理学研究科	特任准教授
H30. 7. 2	ステロールの合成不全が引き起こす細胞内の代謝異常：遺伝学を活用した標的的同定	細胞シグナル分野	梅林 恭平	Univ.of Genevs, Switzerland		
H30. 7.30	Mechanisms of Brain Aging and Rejuvenation	脳病態制御分野	Saul A Villeda	Department of Anatomy, University of California, San Francisco		准 教 授
H30. 7.30	脳神経回路の修復における臓器間連関の意義	脳病態制御分野	村松里衣子	国立精神・神経医療研究センター	神経研究所 神経薬理研究部	部 長
H30. 9.19	「見えてきたゲノム編集技術の医療応用」	ゲノム科学リソース分野	花園 豊	自治医科大学	先端医療技術開発センター	センター長
H31. 2.20	研究内容、基礎生物学研究を始めた動機、どのように考えて研究を進めてきたか	分子糖代謝制御分野	竹市 雅俊	理化学研究所	先端医療技術開発センター	チームリーダー
H30. 9.14	炎症を制御する脂肪酸アミド	脳病態制御分野	柴田 貴広	国立大学法人名古屋大学	大学院生命農学研究科	准 教 授
H30.10.10	多様な機能から見えてきた中枢神経系における概日時計の新たな役割	脳病態制御分野	早坂 直人	国立大学法人名古屋大学	環境医学研究所	特任准教授
H30.11.12	Udu/GON4L is required for DNA Replication by Regulating CDC6 Expression	個体統御システム分野	Dr. Yun-Jin Jiang ユンジン・ジャン	National Health Research Institutes (NI-RI) Institute of Molecular and Genomic Medicine (IMGM)		Associate Investigator
H30.11.12	Zebrafish Core Facility-Services and research	個体統御システム分野	Dr. May-Su You メイスイ・ユー	National Health Research Institutes (NI-RI) Institute of Molecular and Genomic Medicine (IMGM)		Associate Investigator
H30.11.12	Zebrafish Core Facility-Services and research	個体統御システム分野	Ka Fai William TSE (謝 家暉)	国立大学法人九州大学	大学院農学研究院	准 教 授
H30.11.22	栄養発生生物学 (Nutri-developmental biology) —動物の発生を調節する栄養環境への応答機構—	個体統御システム分野	上村 匡	国立大学法人京都大学	大学院生命科学研究科	教 授
H30.11. 8	11/8・9の2日間で14名の講演者 学外：11名、学内：3名	開催分野担当分野 分子糖代謝制御分野				
H30.11. 9	11/8・9の2日間で14名の講演者 学外：11名、学内：3名	開催分野担当分野 分子糖代謝制御分野				
H30.11.30	Dancing with lysosomes : Degradation and Maintenance	細胞構造分野	Xiaochen Wang	Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences		Principal Investigator
H30.12.21	ヒト疾患とモデルマウスから究明する亜鉛恒常性システムの重要性—創薬および再生医療研究による治療戦略の構築—	分子糖代謝制御分野	深田 俊幸	徳島文理大学	薬学部薬学科	教 授
H31. 1.22	RNA kinase の機能破綻による神経変性疾患の発症機構	個体統御システム分野	花田 俊勝	国立大学法人大分大学	医学部医学科	教 授
H31. 1.17	糖尿病におけるNASH・肝癌の発症機構	遺伝生化学分野	植木浩二郎	国立研究開発法人国立国際医療研究センター	糖尿病研究センター	センター長
H31. 2. 4	遺伝子改変マウスにおけるシナプスの電子顕微鏡を用いた超微形態学的解析	脳病態制御分野	深澤 有吾	国立大学法人福井大学 学術研究院	医学系部門	教 授
H31. 2.17	脳の計算論：物質と情報	脳病態制御分野	甘利 俊一	理化学研究所	脳神経科学研究センター	特別顧問
H31. 2.17	iPS細胞技術と遺伝子改変霊長類を用いた神経科学	脳病態制御分野	岡野 栄之	慶応義塾大学	医学部	教 授

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
令和元年 5月	リポタンパク質の分泌を制御するSFT-4/Surf4ファミリータンパク質の発見とその機能解析	第92回 日本内分泌学会学術総会 若手研究奨励賞(YIA)	三枝 慶子	細胞構造分野
平成31年 1月	糖尿病病態におけるアミノ酸のグルカゴン分泌亢進作用	第22回 日本病態栄養学会 若手研究独創賞を受賞	和田 恵梨	代謝シグナル解析分野
平成30年 11月	長寿遺伝子が「糖への欲求」を抑えるしくみを解明	Nature Communications 9 (1):4604 (2018).	松居 翔 佐々木 努 北村 忠弘	代謝シグナル解析分野
平成30年 10月	視床下部のFTOによるm6A修飾を介した体重調節機構	第39回 日本肥満学会Kobe Internaional Awardを受賞	河野 大輔	代謝シグナル解析分野
平成30年 9月	神経幹細胞の増殖に働く因子を発見 ~細胞内品質管理システムの新たな役割~	PLoS Genet. 2018 Sep 27;14 (9):e1007647. doi: 10.1371/journal.pgen.1007647. eCollection 2018 Sep.	原前島 太一 島 郁子 佐藤 健	細胞構 分 野
平成30年 8月	生活習慣病における亜鉛の役割解明~亜鉛トランスポーターの制御で~体質は改善できるか?	日本体質医学会研究奨励賞を受賞	福中 彩子	分子糖代謝制御分野
平成30年 7月	生活習慣病における亜鉛の役割解明~亜鉛トランスポーター ZIP13による脂肪褐色化制御機構の解明~	第11回 資生堂 女性研究者サイエンスグラントを受賞	福中 彩子	分子糖代謝制御分野
平成30年 6月	インスリンを介した新しい脂肪蓄積機構を解明	Diabetes doi: 10.2337/db17-1201	奥西 勝秀 泉 哲郎	遺伝生化学分野
平成30年 5月	高脂肪食を食べるとなぜ食のリズムが乱れるのか、そのメカニズムを解明	Mol Brain 11:28, 2018	佐々木 努 北村 忠弘	代謝シグナル解析分野
平成30年 5月	がん遺伝子が誘導する複製ストレスへの耐性機構の一端を解明	J Cell Sci. 2018 May 18. doi: 10.1242/jcs.212183 (2018)	倉島 公憲 山下 孝之	遺伝子情報分野
平成30年 4月	リポタンパク質が分泌をされる仕組みの一端を解明	Journal Cell Biology 217 (6):2073-2085 (2018)	三枝 慶子 佐藤美由紀 諸岡信克 佐藤 健	細胞構造分野 生体膜機能分野
平成30年 4月	熱ショック因子HSF1による細胞老化の制御機構に新知見	Journal of Cell Science 131(9), jcs210724.doi: 10.1242/jcs.210724(2018)	小田 司 山下 孝之	遺伝子情報分野
平成30年 2月	ヒストン修飾酵素と核内受容体による糖・脂質代謝制御機構の解明	平成30年度 一般財団法人日本糖尿病学会の学会賞 リリー賞を受賞	稲垣 毅	代謝エビジェネティクス分野
平成30年 1月	受精卵で父親由来のミトコンドリアのみがオートファジーにより消去される仕組みを発見	Nature Cell Biology 20(1):81-91(2018)	佐藤美由紀 佐藤 健	生体膜機能分野 細胞構造分野
平成29年 8月	亜鉛トランスポーターを介する、脂肪細胞褐色化の新たな制御機構の解明	PLoS Genetics 13(8): e1006950. (2017)	福中 彩子 藤谷与士夫	分子糖代謝制御分野
平成29年 7月	インスリンを効率良く分泌させる仕組みを発見	eLife 6:26174(2017)	松永 耕一 泉 哲郎	遺伝生化学分野
平成28年 10月	ねらった遺伝子のスイッチをオンにする技術開発	Nature Biotechnology 34 (10)1060-1065(2016)	森田 純代 畑田 出穂	ゲノム科学リソース分野
平成28年 8月	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 発症の仕組みの一端を解明	Nature Communications 7:12547(2016)	中澤 世識 及川 大輔 徳永 文稔	分子細胞制御分野
平成28年 4月	分泌顆粒の細胞膜ドッキングの機能的意義と分子装置のナノ構造を解明	Sci Rep 6:23909(2016)	水野 広一 泉 哲郎	遺伝生化学分野

所長賞・若手研究最優秀賞・優秀賞

	研究内容	発表論文	受賞者	所属
平成30年度	リポタンパク質が分泌される仕組みの一端を解明 ~悪玉コレステロールの量を調節する仕組み~	JOURNAL OF CELL BIOLOGY4:217 (6)2073-2085	三枝 慶子	細胞構造分野
平成30年度	長寿遺伝子が「糖への欲求」を抑えるしくみを解明	Nature Communications 9(1): 4604(2018).	松居 翔	代謝シグナル解析分野
平成29年度	受精卵で父親由来のミトコンドリアのみがオートファジーにより消去される仕組みを発見	Nature Cell Biology 20(1):81-91(2018)	佐藤美由紀	生体膜機能分野
平成28年度	ねらった遺伝子のスイッチをオンにする技術開発	Nature Biotechnology:34(10) 1060-1065 (2017)	森田 純代	ゲノム科学リソース分野
平成26年度	腸上皮細胞の極性形成機構	MBC 25: 3095-3104 (2014)	三枝 慶子	細胞構造分野
平成24年度	脂肪蓄積に関わる遺伝子	Diabetes 62: 115-123 (2013)	與五沢里美	遺伝生化学分野
平成23年度	ミトコンドリアの母性遺伝	Science 334: 1141-1144 (2011)	佐藤美由紀	細胞構造分野

研究活動

Research Activities

研究論文掲載誌の推移

左表は、first 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。

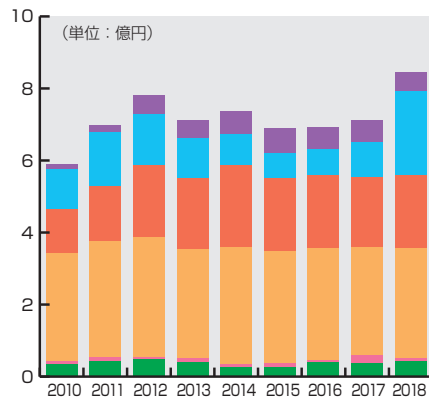
研究所主導の論文	2001 ▼ 2005	2006 ▼ 2010	2011 ▼ 2015	2016 ▼
Nature	0	1	0	0
Science	0	0	1	0
Nat. Biotechnol.	0	0	0	1
Nat. Rev. Endocrinol.	0	0	1	0
Gastroenterology	2	0	0	0
Nat. Cell Biol.	0	0	0	1
Trends Cell Biol.	0	1	0	0
Blood	0	3	0	0
Hepatology	1	0	0	0
Mol. Cell	0	1	0	0
J. Clin. Invest.	1	0	0	0
Nat. commun.	0	0	0	3
EMBO J.	1	1	1	0
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	1	2	2	0
Dev. Cell	0	0	1	0
J. Cell Biol.	1	0	1	2
Cancer Res.	1	1	0	0
eLife	0	0	0	1
Diabetes	5	3	1	1
Diabetologia	0	0	2	0
EBioMedicine	0	0	0	1
Oncogene	0	1	0	0
Metab.-Clin. Exp.	0	0	1	0
Mol. Metab.	0	0	0	1
J. Neurosci.	0	2	1	0
Development	0	0	1	0
J. Bone Miner. Res.	0	1	0	0
Stem Cells	0	1	0	0
PLoS Genet.	0	0	0	1
J. Neurochem.	0	0	3	0
Cancer Sci.	0	0	1	1
J. Immunol.	0	5	2	0
Hum. Mol. Genet.	0	1	0	0
J. Cell Sci.	0	2	1	4
J. Endocrinol.	0	0	1	0
Int. J. Mol. Sci.	0	0	0	1
Nutrients	0	0	0	1
Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.	0	0	1	0
J. Biol. Chem.	17	3	4	2
Mol. Brain	0	0	0	1
Sci Rep	0	0	5	3
Traffic	0	1	3	0
Mol. Biol. Cell	2	4	4	0

他施設主導の論文	2001 ▼ 2005	2006 ▼ 2010	2011 ▼ 2015	2016 ▼
Nature	1	0	1	1
Science	0	1	0	0
Cell	0	0	2	0
Nat. Med.	0	1	1	0
Nature Genet.	0	1	1	0
Cell Metab.	0	2	0	0
Gastroenterology	0	1	1	0
Hepatology	0	0	1	0
J. Clin. Invest.	1	1	0	0
Nat. Struct. Mol. Biol.	0	0	1	0
Nat. Commun.	0	0	1	3
Brain	0	0	0	1
Autophagy	0	1	4	1
Leukemia	0	0	1	0
Am. J. Hum. Genet.	0	0	0	1
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	3	4	0	1
Dev. Cell	0	1	0	0
Genes Dev.	0	1	0	0
J. Cell Biol.	0	0	1	0
Mol. Ther.	0	1	0	1
Cancer Res.	0	1	0	0
Cell Reports	0	0	1	1
eLife	0	0	0	1
Aging Cell	0	0	0	1
Diabetes	9	1	3	1
Diabetologia	0	0	1	0
EBioMedicine	0	0	0	1
Br. J. Pharmacol.	0	0	1	0
J. Invest. Dermatol.	0	1	1	0
J. Neurosci.	0	0	2	0
Cell Death Dis.	0	0	0	1
J. Bone Miner. Res.	0	1	0	0
Faseb J.	0	1	1	0
PLoS Genet.	0	0	0	1
Neurobiol. Dis.	0	0	0	1
J. Neurochem.	0	0	1	0
Structure	0	2	0	0
J. Cell Sci.	2	1	1	0
Biochem. J.	0	1	0	1
J. Biol. Chem.	17	1	3	0
Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Sci Rep	0	0	3	3
Acta Pharmacol. Sin.	0	0	1	0
Traffic	0	1	1	0
Mol. Biol. Cell	0	2	0	0

研究費

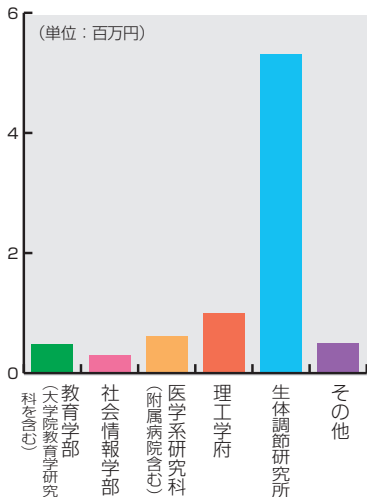
Research Funds

群馬大学における
科学研究費取得額の年次変遷



■ 教育学部 ■ 医学部 ■ 生体調節研究所
■ 社会情報学部 ■ 理工学部 ■ その他

研究者一人当たりの
科学研究費取得額 (2018)



競争的資金等受入状況

(単位：千円)

受入区分	年度	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
科学研究費助成事業		193,250	183,170	146,120	113,880	87,875	94,763	110,151	303,740
グローバルCOE事業		109,016	-	-	-	-	-	-	-
最先端・次世代		142,840	80,946	72,280	-	-	-	-	-
二国間交流事業		1,200	1,000	1,000	400	1,080	-	-	-
厚生労働科学研究費補助金		5,000	5,000	5,000	-	-	-	-	-
AMED事業		-	-	-	-	-	-	119,497	23,779
奨学寄付金		56,800	45,200	45,350	36,500	27,700	41,020	92,280	49,930
受託研究		11,527	20,135	6,023	14,160	17,218	53,891	13,000	111,749
民間等との共同研究		7,100	3,800	3,300	15,500	13,500	3,700	550	5,867

遺伝子情報分野



研究スタッフ

教授
山下 孝之

助教
小田 司

助教
関本 隆志

事務補佐員
松田 志津子

医学部生 (MD&PhDコース)
板垣 由宇也

医学部生 (MD&PhDコース)
鈴木 智裕

Staff

Professor
Takayuki Yamashita

Assistant Professor
Tsukasa Oda

Assistant Professor
Takayuki Sekimoto

Secretary
Shizuko Matsuda

Medical student (MD&PhD course)
Yuya Itagaki

Medical student (MD&PhD course)
Chihiro Suzuki

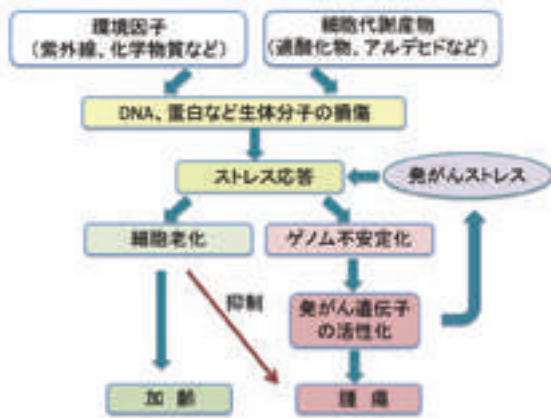


図1. 細胞老化、発がんにおけるストレス応答の役割 (モデル)

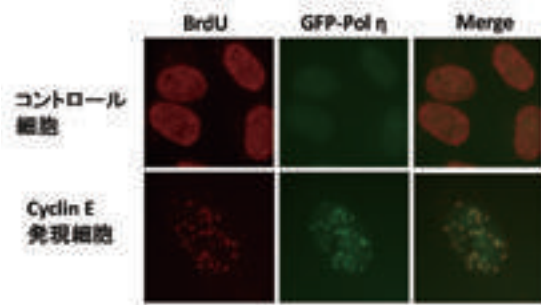


図2. 発がん遺伝子によるDNAの異常複製へのYファミリー・ポリメラーゼの関与
ヒト細胞U2OSにおいて発がん遺伝子cyclin Eを過剰発現させると、DNAの異常複製部位 (BrdUが局在する核内フォーカス) にYファミリー・ポリメラーゼのひとつPol ηが集積する。一方、コントロール細胞のS期細胞では、そのような集積は見られない。

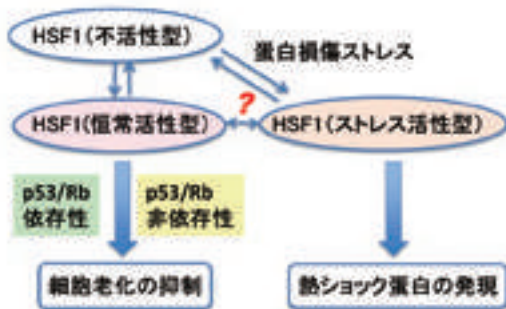


図3. HSF1による細胞老化の制御 (仮説モデル)

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

《目 標》

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

▶現在進行中のプロジェクト

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

① 発がん遺伝子が誘導する複製ストレスによるゲノム不安定性

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

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

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

Specific aims

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

▶On-going projects

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

①Oncogenic stress-induced genomic instability and cellular senescence

Oncogene-induced abnormal DNA replication and subsequent DNA damage promote these processes through poorly understood mechanisms. We previously reported that

the “cancer chaperone” Hsp90 activates error-prone Y-family DNA polymerases, potentially promoting genomic instability in tumor cells. Our recent findings suggest that these polymerases participate in the oncogene-induced aberrant replication.

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

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

最近の研究成果

Oda T, Sekimoto T, Kurashima K, Fujimoto M, Nakai A, Yamashita T. Acute HSF1 depletion induces cellular senescence through the MDM2-p53-p21 pathway in human diploid fibroblasts. **J Cell Sci** 131: doi:10.1242/jcs.210724 (2018)

Kurashima K, Sekimoto T, Oda T, Kawabata T, Hanaoka F, Yamashita T. Pol η , a Y-family translesion synthesis polymerase, promotes cellular tolerance of Myc-induced replication stress. **J Cell Sci** 131: doi: 10.1242/jcs.212183 (2018)

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

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

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

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

細胞構造分野



研究スタッフ

教授
佐藤 健
准教授
佐藤 裕公
助教
諸岡 信克
博士研究員
前島 郁子
博士研究員
佐々木 妙子
博士研究員
三枝 慶子
技術補佐員
小林 久江
技術補佐員
平井 里香
技術補佐員
阿久澤 共子
技術補佐員
瀬戸 真由美
大学院生
小沼 亮介
大学院生
森田 晶人
大学院生
鈴木 絵美子
医学部 (MD-PhDコース)
磯部 いの八

Staff

Professor
Ken Sato
Associate Professor
Yuhkoh Satouh
Assistant Professor
Nobukatsu Morooka
Research Fellow
Ikuko Maejima
Research Fellow
Taeko Sasaki
Research Fellow
Keiko Saegusa
Assistant Technician
Hisae Kobayashi
Assistant Technician
Rika Hirai
Assistant Technician
Tomoko Akuzawa
Assistant Technician
Mayumi Seto
Graduate Student
Ryosuke Konuma
Graduate Student
Akihito Morita
Graduate Student
Emiko Suzuki
Medical Student (MD-PhD course)
Inoya Isobe

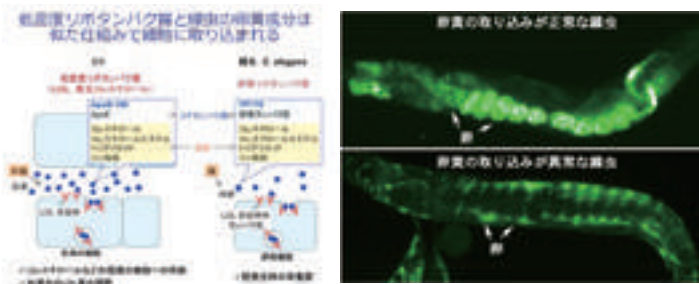


図1. 卵母細胞によるエンドサイトーシスに異常を示すrme変異株
(左) LDLによく似た卵黄タンパク質YP170は腸から体腔に分泌され、その後、卵母細胞によって取り込まれる。(右) 野生株ではYP170-GFPが卵細胞によってエンドサイトーシスされ、卵細胞内に蓄積されるが (WT)、rme変異株では卵細胞には取り込まれず、偽体腔に蓄積する (rme)。

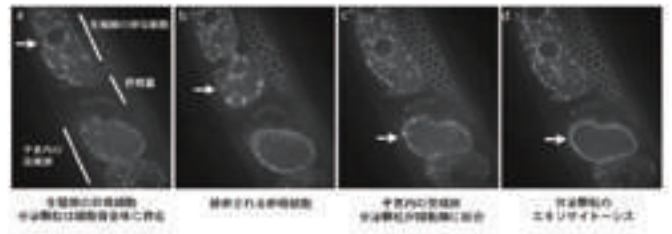


図2. 受精後に同調的に起こる表層顆粒のエキソサイトーシス
卵母細胞において形成された分泌顆粒は受精後に同調的に分泌される。

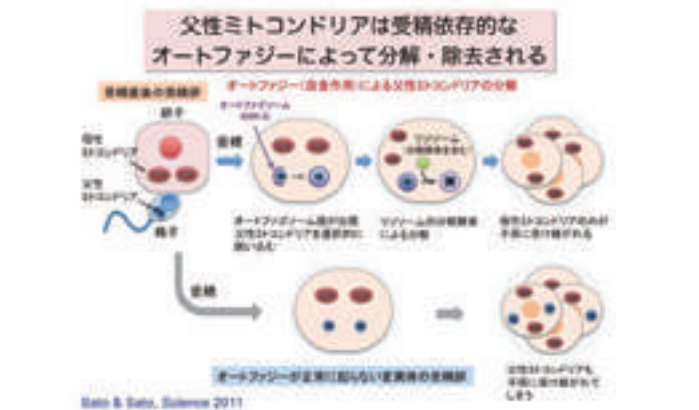


図3. 父性ミトコンドリアのオートファジーによる分解と母性遺伝
精子由来のミトコンドリアは受精後にオートファジーによって分解され、母親由来のミトコンドリアゲノムのみ遺伝する。

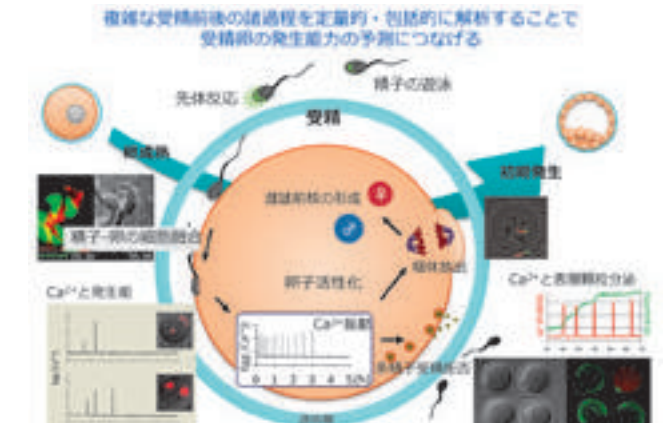


図4. 哺乳類の受精過程と定量イメージング
ライブイメージングやタンパク質の立体構造解析などによって受精の定量的な理解を進めることで、複雑な諸過程の関係や重要性が見えつつある。

《目標》

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

▶ 現在進行中のプロジェクト

① 低密度リポタンパク質 (LDL) の細胞内輸送の分子メカニズム

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

② 発生における細胞内物質輸送の新たな生理機能とその分子機構の解明

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

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

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

Specific aims

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

▶ On-going projects

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

Low-density lipoprotein (LDL) consists of core proteins and lipids such as cholesterol. In mammals, LDL is recognized by the LDL receptor on the cell surface and is then taken up by cells via receptor-mediated endocytosis. This process is important for removing LDL from the blood and maintaining a normal level of LDL. Interestingly, the characteristics of *C. elegans* yolk are

quite similar to those of mammalian LDL. In *C. elegans*, yolk is secreted from the intestine and taken up by oocytes via receptor-mediated endocytosis. We are studying the molecular mechanism underlying LDL trafficking by utilizing the advanced genetic techniques that are available for *C. elegans*. We are also studying the physiological functions of mammalian homologues of the genes identified by *C. elegans* genetic studies by generating knockout mice.

② Analysis of physiological functions of membrane trafficking during development

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

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

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

最近の研究成果

- 1) 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):2073-85 (2018)
- 2) 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)
- 3) Sakaguchi A, Sato M, Sato K, Gengyo-Ando K, Yorimitsu T, Nakai J, Hara T, Sato K, Sato K*. REI-1 Is a Guanine Nucleotide Exchange Factor Regulating RAB-11 Localization and Function in *C. elegans* Embryos. **Dev Cell** 35(2):211-21 (2015)
- 4) Hara T, Hashimoto Y, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Sato K*. Rer1 and calnexin regulate endoplasmic reticulum retention of a peripheral myelin protein 22 mutant that causes type 1A Charcot-Marie-Tooth disease. **Sci Rep** 4:6992 (2014)
- 5) Saegusa K, Sato M, Sato K, Nakajima-Shimada J, Harada A*, Sato K*. *C. elegans* chaperonin CCT/TRIC is required for actin and tubulin biogenesis and microvillus formation in intestinal epithelial cells. **Mol Biol Cell** 25(20):3095-104 (2014)
- 6) Yamasaki A, Hara T, Maejima I, Sato M, Sato K, Sato K*. Rer1p regulates the ER retention of immature rhodopsin and modulates its intracellular trafficking. **Sci Rep** 4:5973 (2014)
- 7) Sato M, Konuma R, Sato K, Tomura K, Sato K*. Fertilization-induced K63-linked ubiquitination mediates clearance of maternal membrane proteins. **Development** 141(6):1324-31 (2014)
- 8) 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)
- 9) Sato M, Sato K*. Maternal inheritance of mitochondrial DNA by diverse mechanisms to eliminate paternal mitochondrial DNA. **Biochim Biophys Acta** 1833(8):1979-84 (2013)
- 10) Sato M, Sato K*. Dynamic regulation of Autophagy and Endocytosis for Cell Remodeling During Early Development. **Traffic** 14(5):479-486 (2013)
- 11) Sato M, Sato K*. Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. **Science** 334(6059):1141-4 (2011)
- 12) 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(14):2579-87 (2011)

代謝エピジェネティクス分野



研究スタッフ

教授
稲垣 毅

准教授
柴田 宏

助教
鈴木 智大

研究員
バルガス トゥルウヒロ ディアナ

研究員
シルビア ボルツァーニ

秘書
高橋 真希

研究支援員
林 真友子

研究支援員
谷岡 安紀子

Staff

Professor
Takeshi Inagaki

Associate Professor
Hiroshi Shibata

Assistant Professor
Tomohiro Suzuki

Postdoctoral Fellow
Vargas Trujillo Diana

Postdoctoral Fellow
Silvia Bolzani

Secretary
Maki Takahashi

Assistant Technical Staff
Mayuko Hayashi

Assistant Technical Staff
Akiko Tanioka

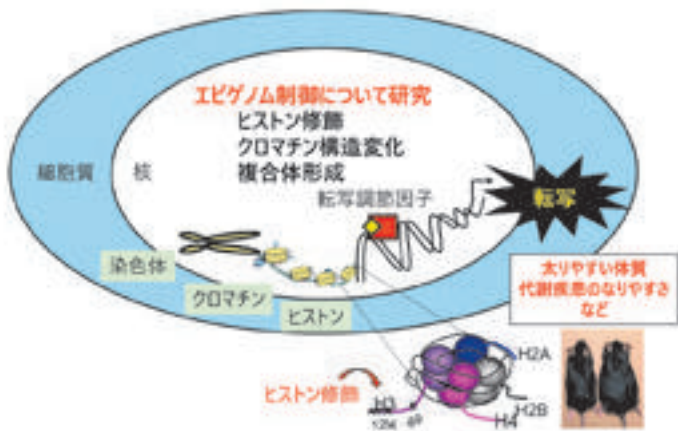


図1.

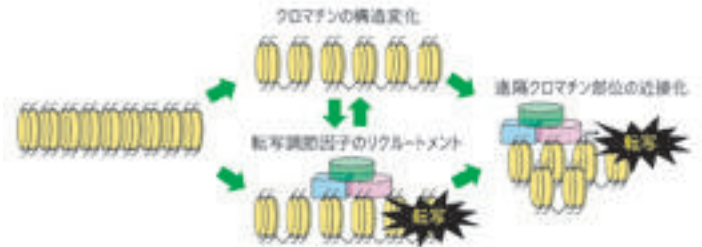


図2.

エピゲノム酵素の基質や補酵素として代謝物が必要



環境が代謝物を介して記憶される可能性を検討

図3.

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



図4.

《目 標》

私たちの研究室は2016年10月に始まった新しい研究室です。「環境」がどのように細胞の中に記憶され、「太りやすい」とか「病気になるやすい」といった「体質」を決めているのかについて、その分子構造をエピゲノムに注目して研究しています。個体の細胞内で起こる「ゲノムの転写を制御するエピゲノム機構」を、手に取るように解明することを目指しています (図1、図2)。

▶現在進行中のプロジェクト

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

Specific aims

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

▶On-going projects

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

最近の研究成果

- 1) Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch.
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 T.F., Aburatani H., Kodama T., Inagaki T.*, Sakai J.* (2018)
Nature Communications 19;9(1):1566. (*Corresponding author)

- 2) Regulations of Adipocyte Phenotype and Obesity by IRX3. Positive or Negative?
Inagaki T.* (2017)
eBioMedicine 24:7-8.
- 3) T1R3 homomeric sweet taste receptor regulates adipogenesis through Gαs-mediated microtubules disassembly and Rho activation in 3T3-L1 cells.
Masubuchi Y., Nakagawa Y., Medina J., Nagasawa M., Kojima I., Rasenick M.M., Inagaki T., Shibata H. (2017)
PLoS One. 4;12(5):e0176841.
- 4) Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipocyte cell fate and function.
Inagaki T., Sakai J., Kajimura S. (2016)
Nature Reviews Molecular Cell Biology 17(8):480-95.
- 5) H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage-specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation.
Matsumura Y., Nakaki R., Inagaki T., Yoshida A., Kano Y., Kimura H., Tanaka T., Tsutsumi S., Nakao M., Doi T., Fukami K., Osborne T.F., Kodama T., Aburatani H., Sakai J. (2015)
Molecular Cell 60, 584-596.
- 6) JMJD1A is a signal-sensing scaffold that regulates acute chromatin dynamics via SWI/SNF association for thermogenesis.
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 T.F., Kodama T., Aburatani H., Inagaki T.*, Sakai J.* (2015)
Nature Communications 7;6:7052. (*Corresponding author)
- 7) The FBXL10/KDM2B scaffolding protein associates with novel polycomb repressive complex-1 to regulate adipogenesis.
Inagaki T.*, Iwasaki S., Matsumura Y., Kawamura T., Tanaka T., Abe Y., Yamasaki A., Tsurutani Y., Yoshida A., Chikaoka Y., Nakamura K., Magoori K., Nakaki R., Osborne T.F., Fukami K., Aburatani H., Kodama T., Sakai J.* (2015).
J. Biol. Chem. 290(7):4163-77. (*Corresponding author)
- 8) Research perspectives on the regulation and physiological functions of FGF21 and its association with NAFLD.
Inagaki T.* (2015)
Front. Endocrinol. (Lausanne) 6: 147. (*Corresponding author)
- 9) Transcriptome Analysis of K-877 (a Novel Selective PPARα Modulator (SPPARMα))-Regulated Genes in Primary Human Hepatocytes and the Mouse Liver.
Raza-Iqbal S., Tanaka T., Anai M., Inagaki T., Matsumura Y., Ikeda K., Taguchi A., Gonzalez F.J., Sakai J., Kodama T. (2015)
J Atheroscler Thromb. 22(8):754-72.

生体膜機能分野



研究スタッフ

准教授
佐藤 美由紀

技術補佐員
寺脇 直美

Staff

Associate Professor
Miyuki Sato

Assistant Technician
Naomi Terawaki

C. elegans の生殖腺を用いた初期発生の in vivo 解析

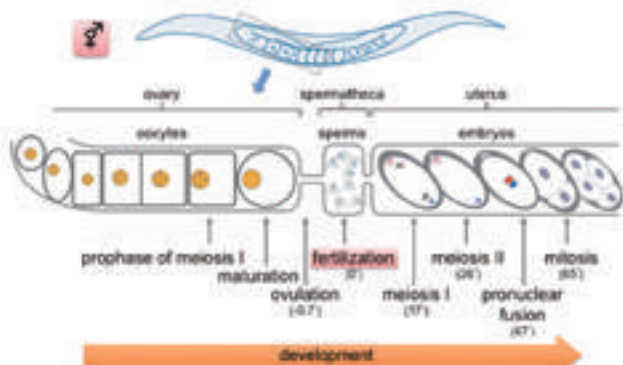


図1 C. elegans の生殖腺の構造。雌雄同体で自家受精するため、受精前後や初期胚発生の様子を生きた個体内で容易に観察することができる。

リソソーム分解系の活性化による母性・父性由来成分の分解

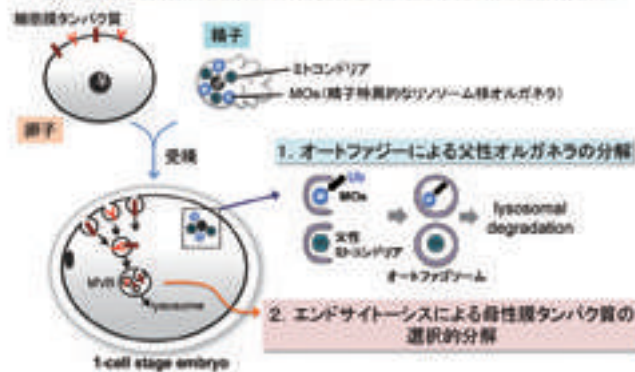


図2 受精後に活性化されるリソソーム分解系。受精直後にはオートファジーとエンドサイトーシスが一般的に活性化され、それぞれ特異的な膜成分の分解を行っている。

オートファジーによる精子由来ミトコンドリアの選択的分解

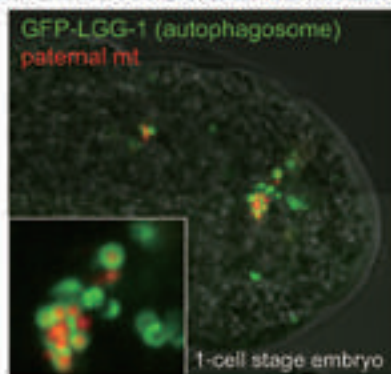


図3 オートファジーによる精子由来ミトコンドリアの選択的分解。侵入した精子ミトコンドリア周囲にオートファゴソーム膜が形成される様子を生きた受精卵で観察した。

K63 結合ユビキチン化を介したエンドサイトーシスの制御

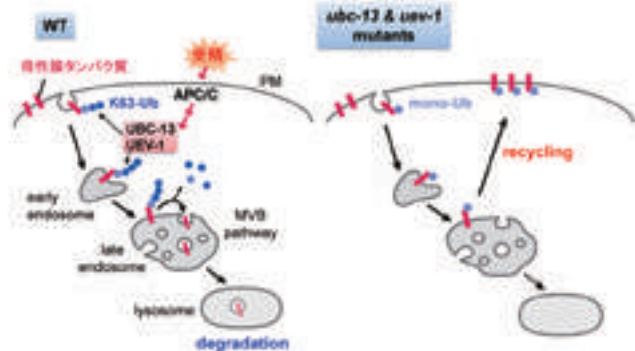


図4 エンドサイトーシスにおけるユビキチン化の関与。受精後には K63 結合ユビキチン化が誘導され、精子に由来する母性膜タンパク質の分解を制御している。

《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”のメカニズムでもあった。現在はどうのようにして精子由来ミトコンドリアのみが選択的に認識されオートファゴソーム膜にリクルートされるのかに注目し、そこに関わる因子の探索を行っている。また、このオートファジーによる精子ミトコンドリアの分解の生理的・進化的意義の理解も目指している。

② 受精後に誘導されるエンドサイトーシスによる細胞膜成分の分解のメカニズム

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

Specific aims

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

▶On-going projects

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

Miyuki Sato, Katsuya Sato, Kotone Tomura, Hidetaka Kosako, Ken Sato.

The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. **Nature Cell Biol.** 20:81-91 (2018)

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

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

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

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

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

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

Laboratory of Molecular Endocrinology and Metabolism

《目 標》

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

▶ 現在進行中のプロジェクト

① 膵β細胞におけるインスリン顆粒開口放出機構

インスリン顆粒を蛍光標識し、生きた膵β細胞でリアルタイムに開口放出現象を可視化すると、膜融合直前の顆粒の細胞内動態は様ではなく、細胞膜からの距離や細胞膜近傍での停留時間がさまざまであることを見出した (*Traffic* 2008)。また、インスリン顆粒膜に局在する分子として同定した Granuphilin が、単量体 GTPase Rab27a/b と結合して、インスリン顆粒を細胞膜にドッキングさせるとともに、次の膜融合反応を一時的に抑制すること、さらに、Granuphilinを含むドッキング装置のナノ構造を明らかにした (*J Biol Chem* 1999, 2004, 2011; *Mol Cell Biol* 2002a; *J Cell Biol* 2005; *Sci Rep* 2016; 図1)。また、別のRab27エフェクターが、インスリン顆粒開口放出の様々な過程で機能することを見出した (図2)。具体的には、Noc2が、Rab27のほかにRab2とも結合し、顆粒の成熟と開口放出の連関を調節していること (*J Cell Sci* 2017)、Exophilin-8が、分泌顆粒を皮質アクチン網に捕捉すると同時に、細胞辺縁部で分泌可能な顆粒プールを形成する役割があること (*Mol Biol Cell* 2011; *Elife* 2017)、Exophilin-7が、細胞膜にドッキングしていない分泌顆粒の開口放出に関与すること (*Mol Biol Cell* 2013)、などである。今後、これら分子や関連分子をインスリン顆粒とともに多色蛍光標識し、生細胞での全反射顕微鏡観察により、作用機構を可視化して解析する。また、インスリン分泌を調節する化合物の探索とその作用点の解析も行っている。

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

私たちは、Rab27a/bおよびそのエフェクター Exophilinファミリー分子が、多様な分泌細胞に発現し、調節性分泌経路で機能していることを明らかにしている (*FEBS Lett* 2002; *Mol Cell Biol* 2002b; *Mol Biol Cell* 2007a)。実際、Rab27aおよびGranuphilinは、膵β細胞における栄養素によるインスリン分泌シグナルの作用点であり、視床下部において性特異的な行動を制御すること (*J Clin Invest* 2005; *Cell Metab* 2006; *Cell* 2012)、Exophilin-4は、グルコース刺激に対して膵β細胞とは逆の分泌反応を示す膵α細胞でグルカゴン顆粒の細胞膜ドッキングに関与すること (*Mol Biol Cell* 2007b)、などがわかった。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、インスリン2のシステイン残基がチロシン残基へ置換され、A7-B7間の分子内ジスルフィド結合が形成されず、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、膵β細胞分泌機能における小胞体品質管理機構や小胞体ストレスの重要性を報告した最初のもので、同様のインスリン遺伝子異常がヒト新生児糖尿病の原因となるという発見の先駆けとなった。また、多因子遺伝性糖尿病・肥満マウスの遺伝学的解析により、その血糖値・体重・インスリン値などを制御する遺伝子の染色体上局在部位を特定し (*Diabetes* 1999; *Mamm Genome* 2006)、TGFβ type I 受容体の1つ、ALK7遺伝子の変異を同定した。本分子は、Smad2-4を介して脂肪細胞の転写因子C/EBPαとPPARγを抑制し、過栄養状態において脂肪分解を抑制し、脂質を脂肪細胞に蓄積する機能を有することを見出した (*Diabetes* 2013; *Adipocyte* 2013; 図4)。また、ALK7を活性化するリガンドの同定や、その産生細胞や発現誘導因子を同定した (*Diabetes* 2018)。ALK7シグナル系の機能を抑制すれば、脂肪細胞を小型化することによって、肥満に伴う

代謝異常や慢性炎症を軽減できることが期待される。

Specific aims

- 1) Physiological mechanism of regulated exocytosis and its disorders
We investigate the roles of the small GTPase, Rab27a/b, and its effector proteins, exophilin family members, in regulated exocytosis, particularly that of insulin granules in pancreatic beta cells. We are investigating the molecular mechanism of insulin granule exocytosis by multiple ways using biochemical, physiological, genetic, and morphological approaches. We also study in vivo function of Rab27 and its effectors using genetically engineered mice, focusing on the metabolic and immune systems.
- 2) Genetic analysis of diabetes and obesity in rodent models
By clarifying the genetic alterations that are responsible for diabetes and obesity in rodent disease models, we investigate the molecular pathogenesis of pancreatic β-cell dysfunction and abnormal fat accumulation.

▶ On-going projects

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

最近の研究成果

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

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

Matsunaga K, Taoka M, Isobe T, Izumi T.: Rab2a and Rab27a cooperatively regulate the transition from granule maturation to exocytosis through the dual effector Noc2. *J Cell Sci* 130: 541-550 (2017)

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

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: 319-330 (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)

個体統御システム分野

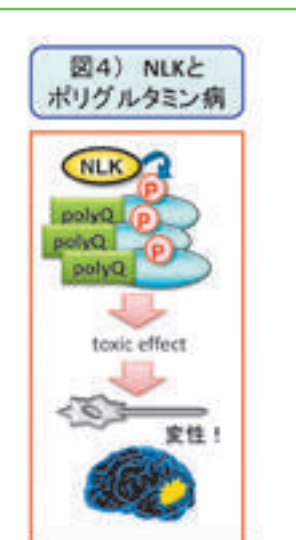
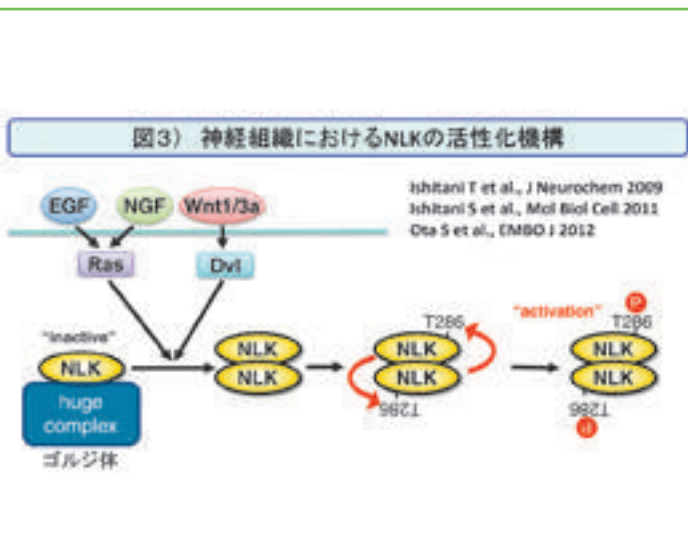
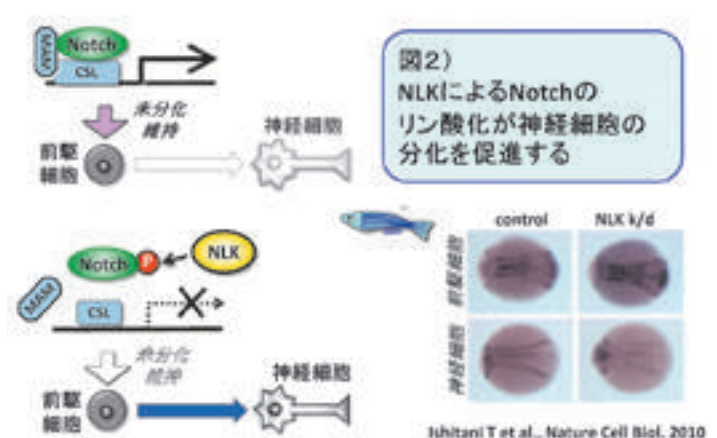
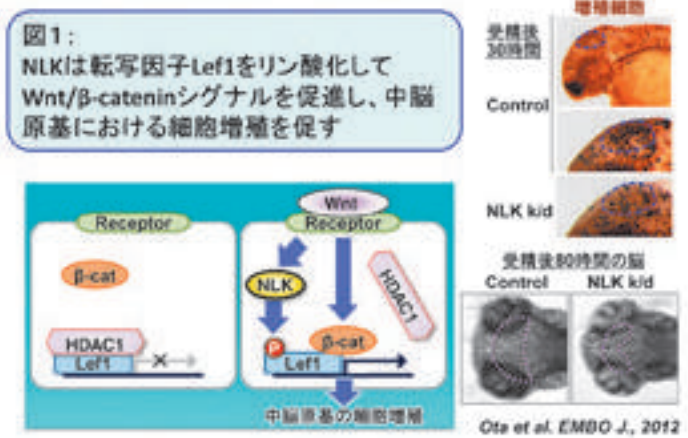


研究スタッフ

教授 石谷 太
 助教 茂木 千尋
 助教 荻沼 政之
 特任助教 石谷 閑
 大学院生 小神野 翔平
 技術補佐員 富宇加 英里
 技術補佐員 花崎 日奈子
 技術補佐員 宮崎 友紀子
 技術補佐員 宇治川 美枝
 技術補佐員 加藤 まどか
 学外研究員 樺枝 佑紀
 学外研究員 阿部 耕太
 学外研究員 原岡 由喜也
 学外研究員 Zou Juqi

Staff

Professor Tohru Ishitani
 Assistant Professor Chihiro Mogi
 Assistant Professor Masayuki Oginuma
 Specially Appointed Assistant Professor Shizuka Ishitani
 Graduate Student Shohei Ogamino
 Assistant Technician Eri Tomiuka
 Assistant Technician Hinako Hanasaki
 Assistant Technician Yukiko Miyazaki
 Assistant Technician Yoshie Ujigawa
 Assistant Technician Madoka Kato
 Guest Research Fellow Yuki Akieda
 Guest Research Fellow Kota Abe
 Guest Research Fellow Yukinari Haraoka
 Guest Research Fellow Zou Juqi



【目 標】

私たちのからだは無数の細胞から構成されているが、これらの細胞はレゴブロックのような「ただのからだの一部品」ではない。細胞は互いに情報交換し合い、種々の情報を統合処理することで各自に組織内における位置や役割を認識し、これにより適切な機能を発揮する。このような細胞の状況に応じた振る舞いによって、からだの形態や機能が保たれており、その破綻は、組織形態異常のみならず、がんや糖尿病など種々の疾患の発症に関わる。本分野では、このような「動物個体内における細胞の状況把握とこれに応じた振る舞い」を支える、未知の分子システムの探索・解析を行っている、また、この研究を基盤とした新規疾患法の開発も目指している。

▶現在進行中のプロジェクト

① 神経変性疾患、代謝疾患、がんにおけるリン酸化酵素NLKの機能解明と、それを基盤とした治療法の開発

Nemo-like kinase (NLK)は、動物種を超えて保存されたタンパク質リン酸化酵素である。私たちは、線虫と培養細胞を用いた解析によりWnt/ β -cateninシグナルの制御因子としてNLKを発見し (Meneghini, Ishitani et al., Nature 1999a; Ishitani et al., Nature 1999; Ishitani et al., Mol Cell Biol 2003a; Ishitani et al., Mol Cell Biol 2003b)。以来20年近く継続してNLKの研究を継続している。特に、神経細胞の形成におけるNLKの役割を重点的に解析し、NLKがWnt/ β -cateninシグナルを促進して神経前駆細胞の増殖を促すこと (図1: Ota et al., EMBO J 2012a) や、Notchシグナルを抑制して神経前駆細胞の神経細胞分化を促すこと (図2; Ishitani et al., Nat Cell Biol 2010; 投稿準備中)、NLKが細胞骨格関連因子であるPaxillinやMAP1Bをリン酸化して神経突起伸長を促すことを明らかにした (Ishitani et al., J Neurochem 2009)。また、NLKの活性制御機構の解析を行い、NLKがNGFやEGF、Wnt-3aの刺激によって活性化することや、NLKがホモダイマー形成とそれに伴う自己リン酸化を経て活性化することを明らかにした (図3; Ishitani et al., Mol Biol Cell 2011; Ota et al., EMBO J 2012)。関連する国際共同研究も多数実行中であり、現在までに、NLKの新たな活性制御因子DPI、Wip1を見つけ (Kim et al., EMBO J 2012b; Cho et al., BBA 2017)、また、NLKが脳腫瘍の悪性化に関わることも発見した (Sa et al., Oncotarget 2015)。

近年、NLKががんの悪性化や神経変性疾患 (ポリグルタミン病) の発症を性に制御することが明らかになりつつある (図4)。また、NLKは代謝関連分子Foxoをリン酸化して活性抑制することも明らかにされており、NLKの代謝疾患の関連が期待されている。しかしながら、これら疾患におけるNLKの機能の詳細は未解明である。また、NLKの活性の人為的制御によりがんやポリグルタミン病を治療できる可能性があるが、そのような技術は未確立である。そこで本分野では、ポリグルタミン病、代謝疾患、がんにおけるNLKの機能解明と、NLK活性制御技術とそれを使った新規疾患治療法の開発を進めている。

② 発生ロバストネスを支え、がん発生を抑制する「異常細胞排除システム (細胞競合)」の解析

動物組織において細胞は互いに競合することが知られており、組織に対して適応度の高い「勝者」細胞は、より適応度の低い「敗者」細胞を除去できる。実際、上皮組織にRas活性化細胞などがんの源となる異常細胞を少数誘導すると、これらは正常細胞と競合して敗者となって組織から排除される。このようなことから、細胞競合は、免疫細胞を介さずに異常細胞を除去する、新たな組織恒常性維持システムと考えられている。しかしながら、細胞競合は「がん細胞と正常細胞の争い」という観点での研究は進んでいるが、「生理的な動物発生における細胞競合」はあまり解析が進んでいない。私たちは、ゼブラフィッシュを使ったイメージング解析により、細胞競合が動物発生プログラムのロバストネス (頑強性) を支えていることを発見し、現在その詳細なメカニズムを調べている。また一方で、細胞競合の破綻とがん発生の関係についても解析している。

③ 個体老化プログラムの解明と、それを活用した健康寿命延伸技術の開発

ターコイズキリフィッシュ (*Nothobranchius furzeri*) (図5) は飼育可能な脊椎動物の中で最も短命 (最も短命なGRZ系統で寿命3ヶ月) であり、老化研究の新たなモデルとして近年注目されつつある。私たちは、ターコイズキリフィッシュを用いて、(1) 脊椎動物の寿命の長さを規定

する未知の細胞、分子の同定や、それを基盤とした (II) 健康寿命延伸技術の開発を目指している。

Specific aims

In our body, cells recognize its position and roles via cell-cell communication and behave appropriately. Such cell behavior supports tissue morphogenesis and homeostasis, and its dysregulation is involved in a variety of diseases, including cancer and diabetes. We investigate the molecular basis of cell-cell communication and behavior in animal body, using *in vivo* imaging, molecular genetics, molecular and cell biology, and biochemistry.

▶On-going projects

- 1) Cell competition and its roles in animal development and cancer.
- 2) Function and regulation of nemo-like kinase (NLK) in cancer, metabolic diseases, and neurodegenerative disease.
- 3) Aging Research using small fishes.

最近の研究成果

Abe K, Shimada A, Tayama S, Nishikawa H, Kaneko T, Tsuda S, Karaiwa A, Matsui T, Ishitani T and *Takeda H, Horizontal Boundary Cells, a Special Group of Somitic Cells, Play Crucial Roles in the Formation of Dorsoroventral Compartments in Teleost Somite. **Cell Rep.** 2019;27:928-939.

Ueda Y, Shimizu Y, Shimizu N, Ishitani T and *Ohshima T, Involvement of Sonic hedgehog and Notch signaling in regenerative neurogenesis in adult zebrafish optic tectum after stab injury. **J.Comp. Neurol.** 2018;526:2360-72.

Watanabe M, Hoshino C, Konno A, Fukuzaki Y, Matsuzaki Y, Ishitani T and *Hirai H, Pharmacological enhancement of retinoid-related orphan receptor α function mitigates spinocerebellar ataxia type 3 pathology. **Neurobiol Dis.** 2018;121:263-73.

Kulkeaw, K., Inoue, T., Ishitani, T., Nakanishi, Y., Zon, L.I., & *Sugiyama, D.: Purification of zebrafish erythrocytes as a means of identifying a novel regulator of haematopoiesis. **Br J Haematol.** 180, 420-431. (2018)

*Leong, K.H., Mahdizir, M.A., Din, M.F., Awang, K., Tanaka, Y., Kulkeaw, K., Ishitani, T., & Sugiyama, D.: Induction of intrinsic apoptosis in leukaemia stem cells and in vivo zebrafish model by betulonic acid isolated from *Walsura pinnata* Hassk (Meliaceae). **Phytomedicine.** 26, 11-21. (2017)

Cho, S.J., Cha, B.S., Kwon, O.S., Lim, J., Shin, D.M., Han, D.W., Ishitani, T., Jho, E.H., Fornace, A.J., & *Cha, H.J.: Wip1 directly dephosphorylates NLK and increases Wnt activity during germ cell development. **Biochim. Biophys. Acta.** 1863, 1013-1022. (2017)

Kim, W., Khan, S.K., Gvozdenovic-Jeremic, J., Kim, Y., Dahlman, J., Kim, H., Park, O., Ishitani, T., Jho, E.H., Gao, B., & *Yang, Y.: Wnt/ β -catenin and Notch signaling repress liver tumorigenesis. **J. Clin. Invest.** 127, 137-152. (2017)

Masuda, T., & *Ishitani, T.: Context-dependent regulation of the β -catenin transcriptional complex supports diverse functions of Wnt/ β -catenin signaling. **J. Biochem.** 161, 9-17. (2017)

Shimizu, N., Ishitani, S., Sato, A., Shibuya, H., & *Ishitani, T.: Hipk2 and Pp1c cooperate to maintain Dvl protein levels required for Wnt signal transduction. **Cell Rep.** 8, 1391-1404 (2014)

Delgado, E., Yang, J., So, J., Leimgruber, S., Kahn, M., Shin, D., Ishitani, T., Wilson, G.M., & *Monga, S.P.: Identification and characterization of a novel small molecule inhibitor of β -catenin signaling. **Am. J. Pathol.** 184, 2111-2122. (2014)

*Wada, H., Ghysen, A., Asakawa, K., Abe, G., Ishitani, T., & Kawakami, K.: Wnt/Dkk Negative Feedback Regulates Sensory Organ Size in Zebrafish. **Curr. Biol.** 23, 1-7. (2013)

Ota, S., Ishitani, S., Shimizu, N., Matsumoto, K., Itoh, M., & *Ishitani, T.: NLK positively regulates Wnt/ β -catenin signalling by phosphorylating LEF1 in neural progenitor cells. **EMBO J.** 31, 1904-1915. (2012)

Shimizu, N., Kawakami, K., & *Ishitani, T.: Visualization and exploration of Tcf/Lef function using a highly responsive Wnt/ β -catenin signaling-reporter transgenic zebrafish. **Dev. Biol.** 370: 71-85, 2012

分子糖代謝制御分野



研究スタッフ

教授
藤谷 与士夫
准教授
佐藤 隆史
助教
福中 彩子
助教
中川 祐子
技術補佐員
須田 明日香
技術補佐員
田村 康子
技術補佐員
深石 亜里沙
技術補佐員
藤枝 みちる
特別研究生
深石 貴大
特別研究学生
齊藤 大祐
学生(医学部MD-PhDコース4年)
西川 陽一郎
学生(医学部4年)
馬場 達也
学生(医学部4年)
黒川 真登

Staff

Professor
Yoshio Fujitani
Associate Professor
Takashi Sato
Assistant Professor
Ayako Fukunaka
Assistant Professor
Yuko Nakagawa
Assistant Technician
Asuka Suda
Assistant Technician
Yasuko Tamura
Assistant Technician
Arisa Fukaishi
Assistant Technician
Michiru Fujieda
Graduate Student (D3)
Takahiro Fukaishi
Graduate Student (D2)
Daisuke Saito
Undergraduate Student (M4)
Yoichiro Nishikawa
Undergraduate Student (M4)
Tatsuya Baba
Undergraduate Student (M4)
Masato Kurokawa

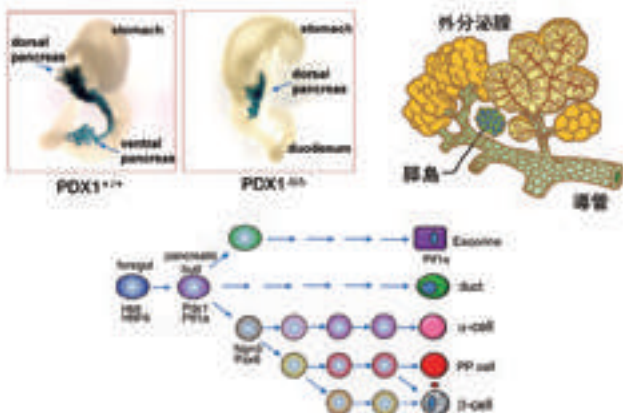


図1. 膵発生・分化機構からみた糖尿病の研究

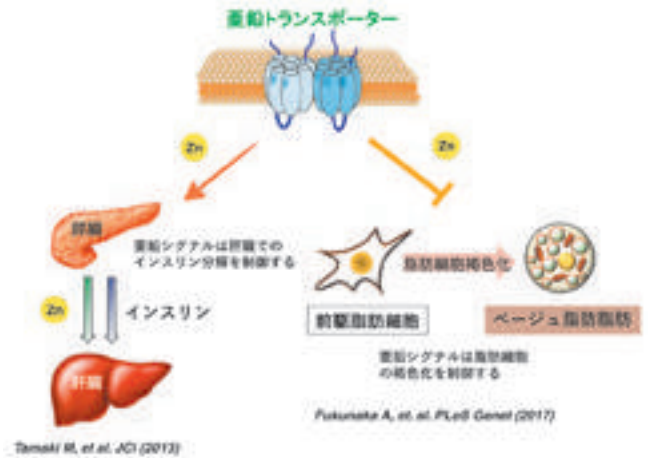


図2. 生活習慣病における亜鉛シグナルの役割

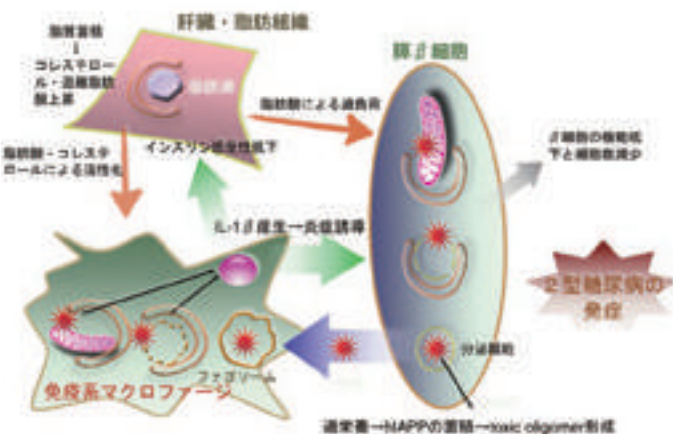


図3. 糖尿病発症におけるオートファジーの役割

Laboratory of Developmental Biology and Metabolism

《研究テーマ》

生活習慣病の新たな発症メカニズムの解明と治療法の開発

《目標》

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

▶現在進行中のプロジェクト

①膵β細胞の発生・再生・脱分化からみた糖尿病の研究

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

②生活習慣病における亜鉛シグナルの役割解明

亜鉛トランスポーターを介して細胞内外に転送される亜鉛イオンは、様々な細胞機能を調節するシグナルとして機能することが明らかになってきた。我々は最近、エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子として報告されているZip13が脂肪細胞の褐色化を負に制御することを見出し(Fukunaka et al. PLoS Genet 2017)、その制御メカニズムの解明に取り組んでいる。亜鉛トランスポーターを切り口に、生活習慣病における亜鉛シグナルの役割解明に挑みたい。

③生活習慣病におけるオートファジーの機能解析

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

Our research

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

▶On-going projects

- ①Research on the developmental biology of the endocrine pancreas
- ②Functional analysis of autophagy in lifestyle-associated diseases
- ③Analysis of zinc transporters involved in the browning of adipocytes

主要論文

- 1) Fukunaka A. et al. PLoS Genet. 13(8):e1006950. (2017)
- 2) Shigihara N. et al. J Clin Invest. 124: 3634-3644 (2014)
- 3) Sato T. et al. J Cell Sci. 127: 422-431 (2014)
- 4) Tamaki M. et al. J Clin Invest. 123: 4513-4524 (2013)
- 5) Ebato C. et al. Cell Metab. 8:325-332 (2008)

最近の研究成果

Hara A, Nakagawa Y, Nakao K, Tamaki M, Ikemoto T, Shimada M, Matsuhisa M, Mizukami H, Maruyama N, Watada H, Fujitani Y. Development of monoclonal mouse antibodies that specifically recognize pancreatic polypeptide. **Endocr J.** 66:459-468 (2019)

Miura M, Miyatsuka T, Katahira T, Sasaki S, Suzuki L, Himuro M, Nishida Y, Fujitani Y, Matsuoka TA, Watada H. Suppression of STAT3 signaling promotes cellular reprogramming into insulin-producing cells induced by defined transcription factors. **EBioMedicine** 36:358-366 (2018)

Fukunaka A, Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. **Int J Mol Sci.** 19(2). pii: E476 (2018)

Uesato T, Ogihara T, Hara A, Iida H, Miyatsuka T, Fujitani Y, Takeda S, Watada H. Enhanced Expression of the Key Mitosis Regulator Cyclin B1 Is Mediated by PDZ-Binding Kinase in Islets of Pregnant Mice. **J Endocr Soc.** 2:207-219 (2018)

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(8):e1006950. (2017)

Yamaguchi H, Arakawa S, Kanaseki T, Miyatsuka T, Fujitani Y, Watada H, Tsujimoto Y, Shimizu S. Golgi membrane-associated degradation pathway in yeast and mammals. **EMBO J.** 35:1991-2007 (2016)

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

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

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

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

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

脳病態制御分野



研究スタッフ

准教授
佐藤 幸市

助教
干場 義生

研究員
鈴木 紀光

研究員
白井 福寿

研究員
天間 雄祐

技術補佐員
高橋 香

技術補佐員
水谷 和香奈

技術補佐員
杉 順子

技術補佐員
松本 未樹

大学院生(博士課程3年,MD-PhDコース,学振DC2)
小尾 紀翔

医学部生(MD-PhDコース)
三宅 隆平

Staff

Associate Professor
Koichi Sato

Assistant Professor
Yoshio Hoshiba

Research Fellow
Norimitsu Suzuki

Research Fellow
Fukutoshi Shirai

Research Fellow
Yusuke Tenma

Assistant Technician
Kaori Takahashi

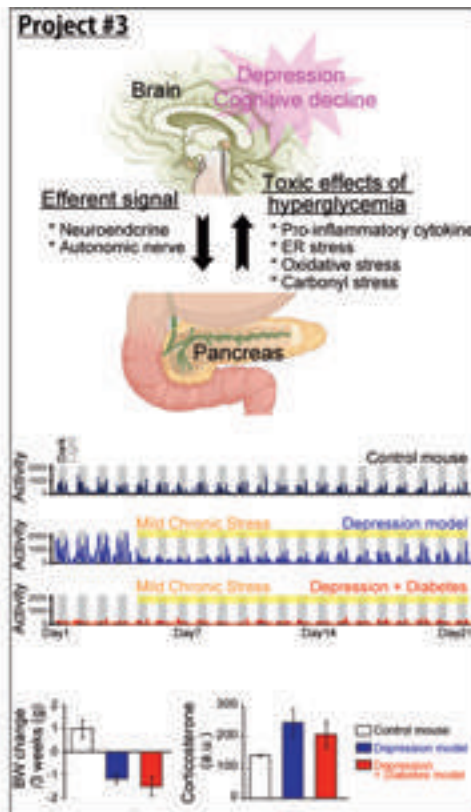
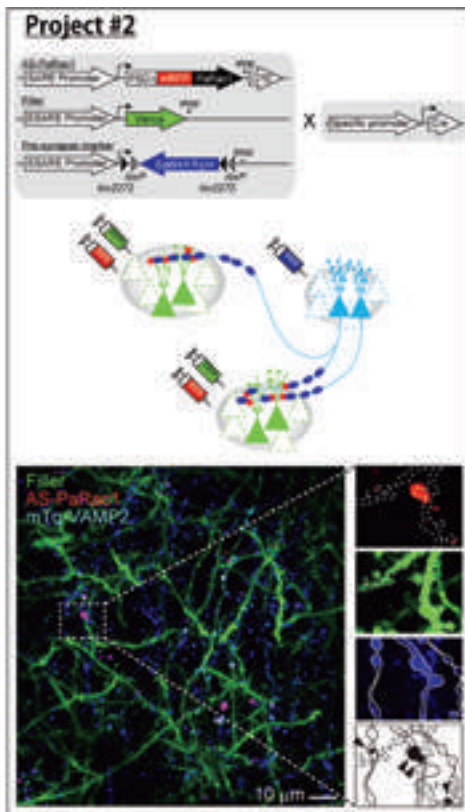
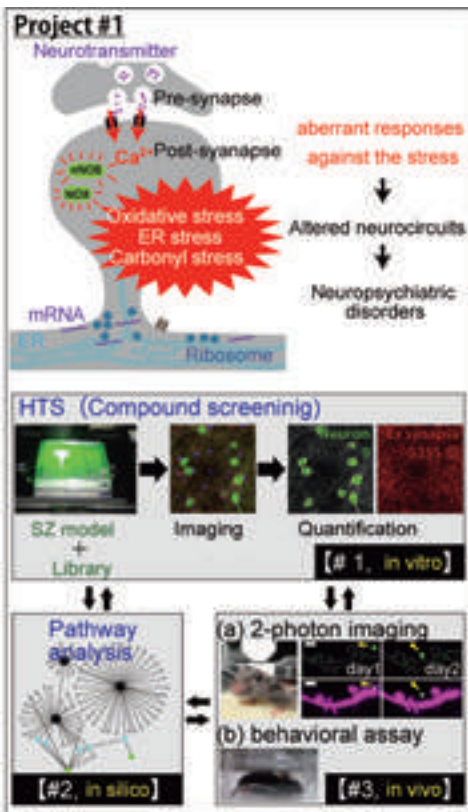
Assistant Technician
Wakana Mizutani

Assistant Technician
Junko Sugi

Assistant Technician
Miki Matsumoto

Graduate Student (D3, JSPS DC2)
Kisho Obi

Undergraduate Student (M2)
Ryuhei Miyake



《目 標》

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

▶現在進行中のプロジェクト

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

【Project 2】シナプス光遺伝学などの最先端イメージング技術を用いた精神疾患モデルマウスにおける疾患関連神経回路の可視化: 我々の強みである in vivo 2光子励起顕微鏡による生体脳シナプスイメージングは非常に有力な方法ですが、シナプスと行動の相関は模索出来ても、因果関係まで踏み込むのは困難です。そこで長期増強したシナプス後部を特異的に標識・退縮させる新規光感受性シナプスプローブの開発を行っています。このプローブによるシナプスマッピングを行い関連回路を可視化すること、さらにマッピングされたシナプスを光刺激特異的に書き換えることで、高次脳機能とシナプスとの関連について因果律に迫れる研究に挑戦しています (Hayashi-Takagi A et al, Nature, 2015)。現在は、この AS-PaRac1 を改良し、さらにはシナプス前部(青)・後部(赤)、シナプス後部神経細胞(緑)の3色で染め上げ、全脳レベルの機能的コネクティクス法の開発に着手しています。

【Project 3】糖尿病と精神疾患の病態連関を制御する分子基盤の解明: 糖尿病と精神疾患の併存症も超高齢化社会を迎える現在において重要な問題です。そこで多臓器連関より捉えた次世代の脳研究も進行しています。これは縦断的・多軸的にマウスの行動・代謝状態を24時間モニターし、脳と膵島機能の双方の相互作用に着目した新しいタイプの研究です。最後にはお家芸の2光子励起顕微鏡で徹底したイメージングを行います。

Specific aims

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

▶On-going projects

【Project 1】Examination of neuronal stress response for the drug

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

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

【Project 3】Diabetes in the elderly is having a strong impact on medical and economical aspects of our aging society. Psychiatric disorders play important roles in the complexity of the pathological conditions of elderly patients with diabetes. Although the importance of organ interactions, such as between the pancreas and the central nervous system (CNS) in the pathogenesis of diabetes has long been recognized, no basic medical research has been performed to date that aims to elucidate the molecular mechanisms involved in these organ interactions. Therefore, in this project, we aim to elucidate the molecular mechanisms regulating the inter-organ communication between the pancreas and the CNS during the progress of diabetes, and to establish strategies to overcome this problem.

最近の研究成果 (下線、現および旧所属者)

(1) Hoshiba Y, Wada T, Hayashi-Takagi A. Synaptic Ensemble Underlying the Selection and Consolidation of Neuronal Circuits during Learning. (2017) **Front Neural Circuits** 11, 1-12.

(2) Shirai F, Hayashi-Takagi A. Optogenetics: Applications in psychiatric research. (2017) **Psychiatry Clin Neurosci** 71, 363-372.

(3) Hayashi-Takagi A. Synapse pathology and translational applications for schizophrenia (2017) **Neurosci Res** 114, 3-8.

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

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

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

ゲノム科学リソース分野

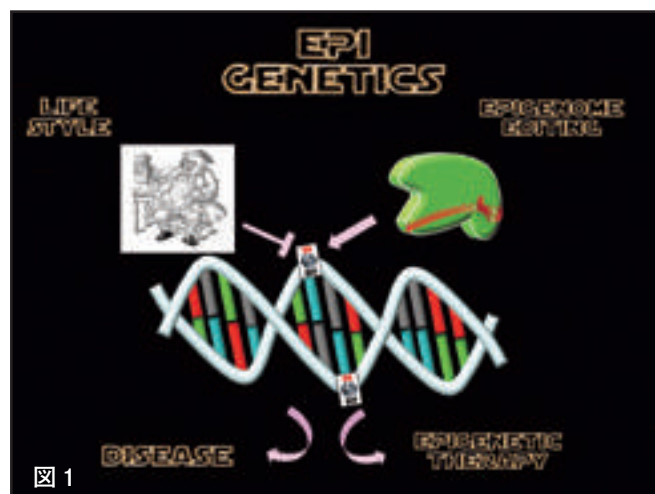


研究スタッフ

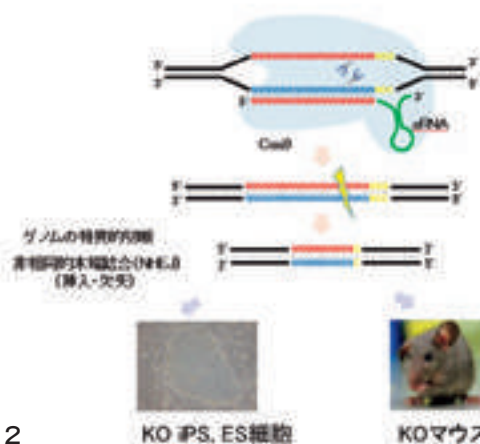
教授
畑田 出穂
准教授
堀居 拓郎
助教
森田 純代
博士研究員
小林 良祐
研究支援者
木村 美香
研究支援者
川田 結花
研究支援者
末友 恵理子
技術補佐員
中野 澄子
技術補佐員
遠峯 智美
事務補佐員
岩田 浩美
大学院生(修士課程)
依田 多加志

Staff

Professor
Izuho Hatada
Associate Professor
Takuro Horii
Assistant Professor
Sumiyo Morita
Research Fellow
Ryosuke Kobayashi
Assistant Technician
Mika Kimura
Assistant Technician
Yuika Kawata
Assistant Technician
Eriko Suetomo
Assistant Technician
Sumiko Nakano
Assistant Technician
Tomomi Thomine
Clerical Assistant
Hiromi Iwata
Graduate Student (M)
Takashi Yoda



CRISPR/Casゲノム編集法



《目標》(図1)

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

▶ 現在進行中のプロジェクト

① エピゲノムの疾患への関与の解明

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

② CRISPR/Casゲノム編集技術の開発とエピゲノム編集への応用

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

③ エピゲノム編集への応用

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

Specific aims (Fig. 1)

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

▶ On-going projects

Epigenome and diseases

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

Improvement of CRISPR/Cas genome editing technology

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

this technology. And the other is to make iPS model from normal iPS cells. This iPS model is useful for disease research because it can exclude the genetic variances.

Development of epigenome editing using CRISPR/Cas

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

最近の研究成果

- Gailhouste L, Liew LC, Yasukawa K, Hatada I, Tanaka Y, Nakagama H, Ochiya T. Differentiation Therapy by Epigenetic Reconditioning Exerts Antitumor Effects on Liver Cancer Cells. *Mol Ther*. 2018 Apr 26. pii: S1525-0016(18)30191-6. doi:10.1016/j.ymthe.2018.04.018.
- Gailhouste L, Liew LC, Hatada I, Nakagama H, Ochiya T. Epigenetic reprogramming using 5-azacytidine promotes an anti-cancer response in pancreatic adenocarcinoma cells. *Cell Death Dis*. 2018 Apr 27;9(5):468. doi: 10.1038/s41419-018-0487-z.
- Gailhouste L, Liew LC, Yasukawa K, Hagiwara K, Iwazaki N, Yamada Y, Hatada I, Ochiya T. Epigenetic Reprogramming of Human Hepatoma Cells: A Low-Cost Option for Drug Metabolism Assessment. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov 22;5(3):454-457.e1. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.11.006.
- Yuan X, Tsujimoto K, Hashimoto K, Kawahori K, Hanzawa N, Hamaguchi M, Seki T, Nawa M, Ehara T, Kitamura Y, Hatada I, Konishi M, Itoh N, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Kamei Y, Ogawa Y. Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood. *Nat Commun*. 2018 Feb 12;9(1):636. doi: 10.1038/s41467-018-03038-w.
- Kobayashi Y, Aizawa A, Takizawa T, Igarashi K, Hatada I, Arakawa H. Changes in DNA methylation in naive T helper cells regulate the pathophysiological state in minimal-change nephrotic syndrome. *BMC Res Notes*. 2017 Sep 15;10(1):480. doi: 10.1186/s13104-017-2719-1.
- Shibutani M, Horii T, Shoji H, Morita S, Kimura M, Terawaki N, Miyakawa T, Hatada I. Arid1b Haploinsufficiency Causes Abnormal Brain Gene Expression and Autism-Related Behaviors in Mice. *Int J Mol Sci*. 2017 18. pii: E1872. doi: 10.3390/ijms18091872.
- Horii T, Morita S, Kimura M, Terawaki N, Shibutani M, Hatada I. Efficient generation of conditional knockout mice via sequential introduction of lox sites. *Scientific Reports* 2017 Aug 11;7(1):7891. doi: 10.1038/s41598-017-08496-8.
- Hasei J, Teramura T, Takehara T, Onodera Y, Horii T, Olmer M, Hatada I, Fukuda K, Ozaki T, Lotz MK, Asahara H. TWIST1 induces MMP3 expression through up-regulating DNA hydroxymethylation and promotes catabolic responses in human chondrocytes. *Scientific Reports* 2017 Feb 21;7:42990. doi: 10.1038/srep42990.
- Morita S, Noguchi H, Horii T, Nakabayashi K, Kimura M, Okamura K, Sakai A, Nakashima H, Hata K, Nakashima K, Hatada I. Targeted DNA demethylation in vivo using dCas9-peptide repeat and scFv-TET1 catalytic domain fusions. *Nature Biotechnology* 2016 Oct;34(10):1060-1065. doi: 10.1038/nbt.3658.
- Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, Ishitani R, Kamei K, Takeyoshi I, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, Sawasaki T, Ito H, Nureki O, Tokunaga F. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. PMID: 27552911
- Nat Commun*. 2016 Aug 24;7:12547. doi: 10.1038/ncomms12547.
- Rumbajan JM, Yamaguchi Y, Nakabayashi K, Higashimoto K, Yastuki H, Nishioka K, Matsuoka K, Aoki S, Toda S, Takeda S, Seki H, Hatada I, Hata K, Soejima H, Joh K. The HUSB promoter is hypomethylated in the placentas of low-birth-weight infants. *Gene*. 583:141-16 (2016).
- Hirano H, Gootenberg JS, Horii T, Abudayyeh OO, Kimura M, Hsu PD, Nakane T, Ishitani R, Hatada I, Zhang F, Nishimasu H, Nureki O. Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9. *Cell*. 164:950-961 (2016)
- Morita S, Nakabayashi K, Kawai T, Hayashi K, Horii T, Kimura M, Kamei Y, Ogawa Y, Hata K, Hatada I. Gene expression profiling of white adipose tissue reveals paternal transmission of proneness to obesity. *Scientific Reports*. 6:21693 (2016)
- Kafer GR, Li X, Horii T, Suetake I, Tajima S, Hatada I, Carlton PM. 5-Hydroxymethylcytosine Marks Sites of DNA Damage and Promotes Genome Stability. *Cell Rep*. 14:1283-1292 (2016)

代謝シグナル解析分野



研究スタッフ

教授
北村 忠弘

講師
小林 雅樹

助教
河野 大輔

助手
橋本 博美

博士後研究員
菊池 司

研究補佐員
鈴木 裕子

研究補佐員
綿貫 有希

大学院生(博士課程)3年
和田 恵梨

特別研究学生(博士課程)3年
本澤 訓聖

大学院生(博士課程)1年
池内 佑一

大学院生(博士課程)1年
常岡 明加

医学部6年(MD-PhDコース)
沼田 友理

学内共同研究員(医師)
須賀 孝慶

Staff

Professor
Tadahiro Kitamura

Associate Professor
Masaki Kobayashi

Assistant Professor
Daisuke Kohno

Research Associate
Hiromi Hashimoto

Post doctoral fellow
Osamu Kikuchi

Research Assistant
Hiroko Suzuki

Research Assistant
Yuki Watanuki

Graduate Student (D)
Eri Wada

Graduate Student (D)
Norikiyo Honzawa

Graduate Student (D)
Yuichi Ikeuchi

Graduate Student (D)
Haruka Tsuneoka

Medical Student
Yuri Numata

Joint Research Fellow
Takayoshi Suga

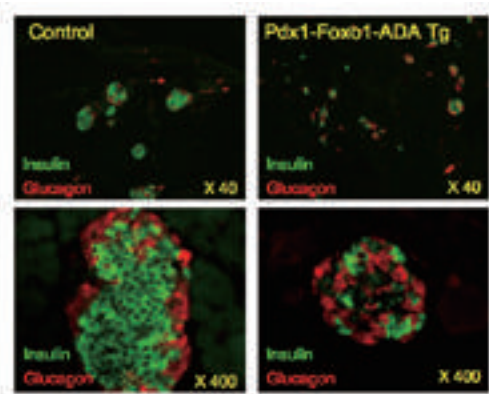


図1 膵臓特異的FoxO1トランスジェニックマウスのラ氏島
インスリン(緑)とグルカゴン(赤)の二重免疫染色の結果を示す。トランスジェニックマウスではインスリン陽性のβ細胞の量が著明に減少している。



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



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

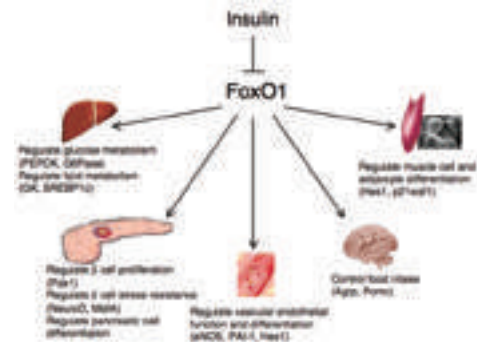


図4 各種インスリン標的臓器におけるFoxO1の作用
肝臓においてFoxO1は糖代謝と脂質代謝をコントロールしている。膵β細胞においては増殖、分化の調節やストレス抵抗性に関わっている。血管内皮細胞においては血管新生や動脈硬化の進展に、視床下部においては食欲調節や末梢のエネルギー制御に関わっている。また、FoxO1は骨格筋細胞や脂肪細胞の分化調節にも関わっている。

《目 標》

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

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

▶現在進行中のプロジェクト

① 膵β細胞の新生、分化、増殖調節の分子メカニズムの解明

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

② 視床下部における食欲とエネルギー消費の制御メカニズムの解明

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

③ 膵α細胞の調節メカニズムの解明

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

④ FoxO1やSirt1のタンパク修飾に関わる新規分子の同定

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

⑤ 新規高特異性グルカゴン測定系の開発

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

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

Specific aims

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

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

▶On-going projects

- We are trying to elucidate the molecular mechanism for pancreatic β cell dysfunction in type 2 diabetes by analyzing pancreas-specific genetically manipulated animals (Fig. 1).
- We are trying to clarify how “metabolic signals” regulate energy homeostasis in the hypothalamus at the molecular level (Fig. 2 and 3).
- We are also investigating the molecular mechanism by which plasma glucagon level is increased in type 2 diabetes.
- We are searching for novel target genes and novel interacting proteins for FoxO1 and Sirt1 by mass spectrometry.
- We are developing a new glucagon sandwich ELISA system and by using this method we are also re-evaluating plasma glucagon levels in various conditions.
- We are also investigating molecular mechanism for the extra beneficial effects of anti-diabetes drugs toward controlling body weight and glucagon secretion.

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

最近の研究成果

- Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Wada E, Kohno D, Sasaki T, Takeuchi K, Kakizaki S, Yamada M, Kitamura T. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab* 19: 1-12. (2019)
- Matsui S, Sasaki T, Kohno D, Yaku K, Inutsuka A, Yokota-Hashimoto H, Kikuchi O, Suga T, Kobayashi M, Yamanaka A, Harada A, Nakagawa T, Onaka T, Kitamura T. Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signaling in mice. *Nat Communi* 9: 4604-4620. (2018)
- Sasaki T, Numano R, Yokota-Hashimoto H, Matsui S, Kimura N, Takeuchi H, Kitamura T. A central-acting connexin inhibitor, INI-0602, prevents high-fat diet-induced feeding pattern disturbances and obesity in mice. *Mol Brain* 11: 28. (2018)
- Sasaki T, Yoshimasa Y, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Kitamura T. Intraperitoneal injection of D-serine suppresses high-fat diet intake and preference in male mice. *Appetite* 118: 120-128. (2017)
- Miyachi A, Kobayashi M, Mieno E, Goto M, Furusawa K, Inagaki T, Kitamura T. Accurate analytical method for human plasma glucagon levels using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry: Comparison with commercially available immunoassays. *Anal Bioanal Chem* 409: 5911-5918. (2017)
- Sasaki T, Kinoshita Y, Matsui S, Kakuta S, Yokota-Hashimoto H, Kinoshita K, Iwasaki Y, Kinoshita T, Yada T, Amano N, Kitamura T. N-methyl D-aspartate receptor co-agonist D-serine suppresses intake of high-preference food. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309: R561-575(2015)
- Sasaki T, Kuroko M, Sekine S, Matsui S, Kikuchi O, Susanti VY, Kobayashi M, Tanaka Y, Yuasa T, Kitamura T. Overexpression of insulin receptor partially improves obese and diabetic phenotype in db/db mice. *Endocr J* 62: 787-796(2015)
- Sasaki T, Hiraga H, Yokota-Hashimoto H, Kitamura T. Miglitrol protects against age-dependent weight gain in mice: A potential role of increased UCP1 content in brown adipose tissue. *Endocr J* 62: 469-473(2015)
- Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti V-Y, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee Y-S, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M and Kitamura T. Hypothalamic Sirt1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. *Diabetologia* 57: 819-831(2014)
- Susanti V-Y, Sasaki T, Yokota-Hashimoto H, Matsui S, Lee Y-S, Kikuchi O, Shimpuku M, Kim H-J, Kobayashi M and Kitamura T. Sirt1 reverses the obesity by insulin-resistant constitutively-nuclear FoxO1 in POMC neurons of male mice. *Obesity* 10: 2115-2119(2014)
- Kitamura T. The role of FOXO1 in β-cell failure and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endo* 9: 615-623(2013)
- Lee Y-S, Sasaki T, Kobayashi M, Kikuchi O, Kim H-J, Yokota-Hashimoto H, Shimpuku M, Susanti V-Y, Ido-Kitamura Y, Kimura K, Inoue H, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Miyoshi J, Ohya S, Tanaka Y, Kitajima S and Kitamura T. Hypothalamic ATF3 is involved in regulating glucose and energy metabolism. *Diabetologia* 56: 1383-1393(2013)
- Talchai C, Xuan S, Kitamura T, Depinho RA, Accili D. Generation of functional insulin-producing cells in the gut by Foxo1 ablation. *Nat Genet* 44: 406-412. (2012)

拠点研究支援センター

IMCR Joint Usage / Research Support Center



研究スタッフ

センター長
佐藤 健
副センター長
稲垣 毅
助教
大橋 一登

技術専門職員
当房 雅之
技術職員
幸丸 純貴

Staff

Director
Ken Sato
Sub Director
Takeshi Inagaki
Assistant Professor
Kazuto Ohashi
Technical Officer
Masayuki Tobo
Technical Officer
Junki Kohmaru

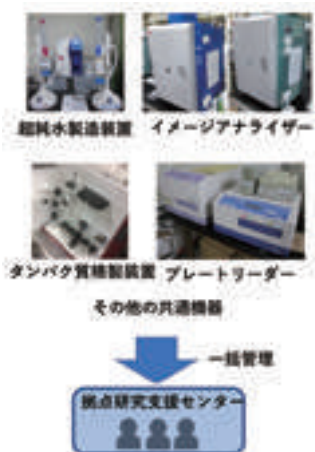


図1. 共通機器の一括管理



図2. 解析技術の強化と技術支援

《目 標》

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

▶ 現在進行中のプロジェクト

① 共通機器の一括管理の推進

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

② 共通機器利用の円滑化と実験補助

生体調節研究所内の共通機器の利用を円滑に行う事を目的として、機器予約の管理を行っています。共通機器の利用を促進するため、実験補助も行います（図1）。

③ データ解析の基盤強化と技術支援

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

④ モデル生物を用いた代謝研究

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

Specific aims

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

▶ On-going projects

- 1) Collective management of common equipment
- 2) Facilitation of common equipment usage
- 3) Technical support on the advanced data analysis
- 4) Metabolic research in budding yeast

Selected Publication

- 1) Kazuto Ohashi, Romanas Chaleckis, Masak Takaine, Craig E. Wheelock, and Satoshi Yoshida
Kynurenine aminotransferase activity of Aro8/Aro9 engage tryptophan degradation by producing kynurenic acid in *Saccharomyces cerevisiae*. **Scientific Reports**, 7, 12180 (2017)
- 2) Kazuto Ohashi, Shigeyuki Kawai, and Kousaku Murata
Secretion of Quinolinic Acid, an Intermediate in the Kynurenine Pathway, for Utilization in NAD⁺ Biosynthesis in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Eukaryotic Cell**, 12, 648-653 (2013)

細胞シグナル分野

Laboratory of Cell Signaling



研究スタッフ

助教
高稲 正勝

研究員
梅林 恭平

Staff

Assistant Professor
Masakatsu Takaine

Post doctoral fellow
Kyohei Umabayashi

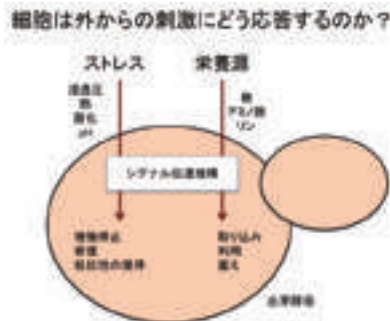


図1

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



図2

《研究目標》

細胞は常に環境からのストレスや栄養源等の様々な刺激にさらされており、このような外的刺激に適切に反応できなければ細胞は損傷を受け老化、あるいは細胞死にいたる。したがって細胞の応答機構を詳しく理解することは生活習慣病や老化の治療法の開発に必要である。

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

▶研究テーマ

① 細胞内ATPあるいはGTP動態の可視化と恒常性制御機構の解明

ATPやGTPは細胞内のエネルギー通貨であると同時に、シグナル伝達に関与する分子であり、それらの濃度は厳密にコントロールされている必要がある。ATPやGTP濃度制御の破綻は代謝異常疾患やガンを引き起こす。我々は細胞レベルでのATPやGTPの動態を解析するとともにそれらの濃度を恒常的に維持する分子メカニズムの実態を解明したいと考えている。

② 小胞体-ゴルジ体を介さない「型破り」なタンパク質分泌経路 (UPS) 関連因子の網羅的同定と機能解析

分泌シグナル配列を持たないタンパク質が古典的な小胞体-ゴルジ経路とは異なる分泌様式で細胞外へと放出される Unconventional protein secretion (UPS) は自己免疫疾患や糖尿病との関連が示唆され、近年注目を集めている。しかしUPS自体の分子機構はほとんど解明されていない。我々は高感度なUPSレポーターを開発し、UPSに関連する遺伝子群を出芽酵母を利用した網羅的スクリーニング解析により同定し、UPSの作動機序の解明を試みている。

③ 膜損傷時にmTORC2-Akt経路がRho1を活性化するメカニズムの解明

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

Specific aims

Our lab aims to understand molecular mechanism by which cells respond to extracellular and intracellular

signals. We take multifaceted approach combining Biochemistry, Genetics and Imaging to reveal mechanisms of action of key signaling molecules such as small GTPases, protein kinases and phosphatases.

▶ On-going projects

- ① Deciphering molecular mechanism and biological significance of cellular ATP homeostasis
- ② Genome-wide screening and analysis of genes involved in unconventional protein secretion in budding yeast
- ③ A mechanism by which mTORC2 activates Rho1 GTPase upon membrane stress

最近の研究成果

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

Hatakeyama R, Kono K, Yoshida S. Ypk1 and Ypk2 kinases maintain Rho1 at the plasma membrane by flippase-dependent lipid remodeling after membrane stresses **J Cell Sci** 130 (6), 1169-1178 (2017)

Jonasson EM, Rossio V, Hatakeyama R, Abe M, Ohya Y, Yoshida S. Zds1/Zds2-PP2A/Cdc55 complex specifies signaling output from Rho1 GTPase. **J Cell Biol.** 212(1).(2016)

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

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

年表

Brief History

群馬大学医学部に附属内分泌研究施設を設置	昭和26年 3月	1951 March	The Endocrine Research Facility of Medicine was founded in Gunma University School
第1部門臓器化学部発足 第1研究棟の新築工事竣工	26年 4月	1951 April	First Department (Organ Functions) was started Research Building 1 was constructed
第2部門形態機能部設置	27年 4月	1952 April	Second Department (Functional Morphology) was started
第3部門生物実験部設置	28年 4月	1953 April	Third Department (Experimental Biology) was started
第2研究棟と第3研究棟の新築工事竣工	29年 5月	1954 May	Research Building 2 and 3 were constructed
第2部門形態機能部は機能部となり、 第4部門形態部設置	30年 7月	1955 July	Second Department was shifted to Department of Biological Functions Fourth 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 Building was constructed
附属研究施設ホルモン測定センター設置	47年 5月	1972 May	Research Facility (Hormone Assay Center) was started
群馬大学生体調節研究所に改組する 附属研究施設ホルモン測定センターは 附属生理活性物質センターとなる	平成6年 6月	1994 June	The Institute was renovated to the Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR), and Hormone Assay Center to the Biosignal Research Center
21世紀COEプログラム拠点 「生体情報の受容伝達と機能発現」となる	14年10月	2002 October	Accepted as a Center for the 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 群馬大学遺伝子実験施設を統合し、 附属生体情報ゲノムリソースセンターとする 附属生理活性物質センターは廃止	16年12月	2004 December	The Institute was reorganized to unite Gene Research Center with IMCR, and to change Biosignal Research Center into Biosignal Genome Resource Center
群馬大学生体調節研究所の改組 附属代謝シグナル研究展開センターを設置	19年 4月	2007 April	The Institute for Molecular and Cellular Regulation was reorganized and a new research center, namely the Research Center for Metabolic Signals was built
群馬大学・秋田大学連携 グローバルCOEプログラム拠点 「生体調節シグナルの統合的研究」となる	19年 6月	2007 June	Accepted as a center for the Global COE Program
内分泌・代謝学共同研究拠点として認定される	21年 6月	2009 June	Accepted as a Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism
附属生体情報シグナル研究センターを設置	23年 6月	2011 June	The Research Center for Biosignal was built
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 celebrated 50th anniversary
学長直轄組織である未来先端研究機構の シグナル伝達研究プログラムと連携	26年10月	2014 October	Associated with the Gunma University Initiative for Advanced Research (Research Program for Signal Transduction)
内分泌・代謝学共同研究拠点として 再認定される	28年 4月	2016 April	Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed
附属生体情報シグナル研究センターを廃止	31年 3月	2019 March	The Research Center for Biosignal was abolished
附属拠点研究支援センター設置	31年 4月	2019 April	IMCR Joint Usage/Research Support Center was built



教職員集合写真（平成31年1月4日 研究所玄関前）

建物

Facilities



総面積……………4,763㎡
Total Area

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

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

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

案内図

Location of
the Institute in
Maebashi City



アクセス Access

- JR上越新幹線あるいは北陸新幹線にて高崎駅下車、タクシーで約30分
Take the JR Joetsu or Hokuriku Shinkansen Line to Takasaki Station. From there about 30 min by taxi.
- JR両毛線にて前橋駅下車、北方へ4km、バス（群大病院行）にて約15分、
あるいはタクシーにて約10分
Take the JR Ryomo Line train to Maebashi Station. From there about 4 km in the northerly direction.
About 15 min by bus or 10 min by taxi.
- JR上越線にて新前橋駅下車、北方へ5km、タクシーにて約15分
Take the JR Joetsu Line train to Shin-Maebashi Station. From there about 5 km in the northerly
direction about 15 min by taxi.
- 関越自動車道にて前橋インターで一般道へ下り約15分
By car : Take the Kan-Etsu Expressway to Maebashi Interchange.
From there about 15 min on the ordinary road.

国立大学法人
群馬大学 生体調節研究所

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

Institute for Molecular and Cellular Regulation
National University Corporation Gunma University

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