

Institute for Molecular and Cellular Regulation
National University Corporation Gunma University







Biosignal Genome Resource Center

Metabolic Signal Research Center

IMCR Joint Usage / Research Support Center

GIAR / IMCR Collaboration (GIC) Laboratory

2020

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	

理念 Idea of the Institute	2
所長挨拶 Director's Message	4
研究組織&教員 Organization & Academic Staff	5
研究所の取り組み Institute Activities	6
研究活動・研究費 Research Activities/Research Funds	13
研究部門紹介 Introduction of the Departments	
● 生体情報部門 Department of Molecular and Cellular Biology	
遺伝子情報分野 Laboratory of Molecular Genetics	14
細胞構造分野 Laboratory of Molecular Traffic	16
代謝エピジェネティクス分野 Laboratory of Epigenetics and Metabolism	18
生体膜機能分野 Laboratory of Molecular Membrane Biology	20
病態制御部門 Department of Molecular Medicine	
遺伝生化学分野 Laboratory of Molecular Endocrinology and Metabolism	22
個体統御システム分野 Laboratory of Integrated Signaling Systems	24
分子糖代謝制御分野 Laboratory of Developmental Biology and Metabolism	26
● 生体情報ゲノムリソースセンター Biosignal Genome Resource Center	
ゲノム科学リソース分野 Laboratory of Genome Science	28
(代謝シグナル研究展開センター Metabolic Signal Research Center	
代謝シグナル解析分野 Laboratory of Metabolic Signal	30
● 拠点研究支援センター IMCR Joint Usage / Research Support Center	32
表来先端研究機構・生体調節研究所 連携実験室 GIAR/IMCR Collaboration (GIC) Laboratory	
細胞シグナル分野 Laboratory of Cell Signaling	33
年表 Brief History	34
建物 Facilities	35

所長挨拶

-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かったともの質常性を司る分子メル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、れる疾患、特に糖尿病、脂質異常生活で、大力などといったを担害である。これまでも国内を発しています。これまでも国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ーの皆様に貢献するとともに優れた若手研究者の育成にも注力していきたいと思っております。

今後とも、ご支援賜りますようよろしくお願い申し上げます。

-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.

研究組織&教員

所長:**佐藤 健** 副所長:**藤谷 与士夫**

部門・センター	分野	
部门・センター	刀 釘	職名・氏名
	遺伝子情報分野	教 授:山下 孝之 助 教:小田 司 助 教:関本 隆志
生体情報部門	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 講 師:小松 哲郎 助 教:鈴木 智大
	生体膜機能分野	教 授:佐藤美由紀
	遺伝生化学分野	教授:泉哲郎准 教 授:奥西勝秀助教:松永耕一助教:水野広一助教:王昊
病態制御部門	個体統御システム分野	教授:石谷太准教:佐藤幸市助教:茂木千尋助教:荻沼政之助教:干場義生
	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
生体情報ゲノムリソースセンター	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
センター長(兼) 平井 宏和	疾患ゲノム研究分野	
	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
代謝シグナル研究展開センター センター長(兼) 北村 忠弘	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:佐藤 孝明 客員教授:高石 巨澄 客員教授:荒川 健司
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	助数:高稲正勝

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

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、膵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。

令和元年度の研究活動内容及び成果

組織・臓器の発生プロセスのエラー回避機構を発見 〜先天性疾患、がんの発症機構理解に新たな視点〜

個体統御システム分野は、九州大学生体防御医学研究所の大川恭行教授らとオリンパス株式会社との共同研究により、動物組織の健康性が、不良細胞を排除する「モルフォゲン勾配ノイズキャンセリング」というシステムにより支えられていることを突き止めました。このシステムは、動物胚の発生過程で突然生じた不良細胞を、モルフォゲン勾配というセンサーを使って感知し、細胞死によって取り除く=ノイズをキャンセルすることで、胚組織を構成する細胞の質や機能を適切に維持します。その結果、正常に機能し病気になりにくい健康な組織・臓器を作り上げることを支えています。今後、本研究の進展により、先天性疾患やがんなどの発症機構の解明が期待できます。

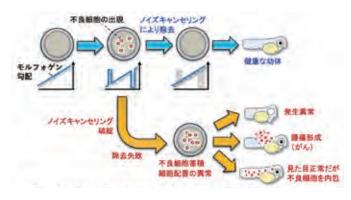


図1. モルフォゲン勾配ノイズキャンセリングは胚に生じた不良 細胞を除去し、胚を構成する細胞の質と機能を適切に維持 することで、健康な個体構築を支える

膵ポリペプチド (PP) に対する 特異的抗体の作製に成功

分子糖代謝制御分野は、順天堂大学、埼玉医科大学との共同研究により膵ポリペプチド(PP)に対する特異的モノクローナル抗体の作製に成功しました。PPは4種類の膵内分泌細胞のひとつとして知られるPP細胞から産生されるホルモンですが、NPYやPYYとの相同性が高いため、これまでPPのみを特異的に認識する抗体はありませんでした。本研究ではまず、PPをコードするPpy遺伝子を欠損するマウスにPPを免疫し、そこからハイブリドーマを得ました。次に、PPとは結合するが、NPY、

PYYとは結合しな いクローンを選び ました。最後に、 野生型膵島は染 めるが、Ppy欠損 マウス膵島組織で はシグナルが消え るクローンを選別 して、目的の抗体 を樹立することが 出来ました。今後、 この抗体を用い て、PPやPP細胞 の未知なる役割を 解明していきたい と考えています。



生体調節研究所の研究リソース

半数体ES細胞の樹立と、CRISPR/Cas9を用いた3遺伝子の同時ノックアウト







小動物摂食・摂水行動量同時測定システム 小動物薬液投与システム









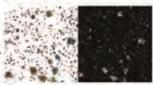
先端顕微鏡を用いた微細構造解析

全反射顕微鏡で見た、インスリン顆粒 (緑)と細胞膜ドッキングに関わる分子 (赤)の局在(右)



超解像顕微鏡で見た、顆粒の細胞膜 ドッキングに関わる分子の局在(右)と、 そのクラスタリング図(左)





線虫C. elegansを用いた細胞内物質輸送と代謝メカニズムの研究





受精器に侵入した精子由来の父性 ミトコンドリア 線虫受精卵に使入した父性ミトコン ドリア(級)はその後オートファジー によって分解される

低密度リポタンパク質の分泌と取り 込みを可視化できる線虫 (左) 低密度リポタンパク質(LDL)様 の野黄成分(繰) を卵に取り込む正 常な線虫 (右) 卵黄成分の取り込 みに異常がある変異株

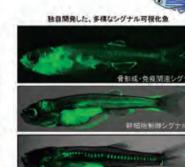


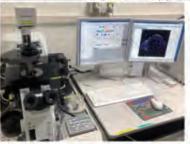
小型魚類を用いた細胞間コミュニケーション、細胞内シグナリングの研究



蛍光実体 イメージングシステム

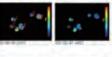


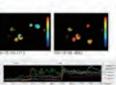




Ca²・イメージング 解析関節のsub-populationをlineage markerでラベルしながらCa²イメージングを 行なうことにより、p細胞のfunctional heterogeneityの解析を行ないます。







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年度から令和3年度

背

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。

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~令和元年度「内分泌・代謝学共同研究拠点」成果





平成22~令和元年度に327件の課題を採択。平成26年度から糖尿病・肥満関連、若手 研究者·女性研究者、外国研究者などの重点課題を設け、重みを付けた助成を行っている。

平成22年度~令和元年度に286報の論文を発表した。

●主な論文発表

Nature Medicine (2011) IF: 36.130 **Science** (2011) IF: 41.845

Nature Genetics (2012) IF: 27.603

Nature (2013) IF: 42.778

Nature Commun. (2013 · 2016 · 2018 · 2019) IF: 12.121

Cell (2012 · 2015) IF: 38.637

Am. J. Hum. Genet. (2016) IF: 10.502 Nature Biotechnology (2016) IF: 36.558

eLife (2017) IF: 7.080

PLOS Genetics (2017 · 2018 · 2019) IF: 5.174

Nature Cell Biology (2018) IF: 20.042

Brain (2018) IF: 11.337

●令和2年度の共同研究採択状況

令和2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」5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44課題を採択し、共 同研究を推進している。

●内分泌・代謝学研究への貢献 (平成22年度) (平成22年度)

Cell Metabolism (IF: 21.567) 1報 Diabetes (IF: 7.720) 6報 Diabetologia (IF: 7.518) 3報 Endocrinology (IF: 3.934) 12報 Traffic (IF: 4.038) 5報

Molecular Metabolism (IF: 6.448) 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

●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ーの結集をはかり、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2年度は、11月に国際シンポジウムとして開催する。

▶ 令和2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	咒所 担当	当教員
<u>重点</u>	課題(1) 20001	「糖尿病肥満関連の研 京都大学	一究課題」 大学院医学研究科	教 授	竹内理	転写後調節による脂肪細胞制御機構の解明	新規	教技	受・藤谷	与士夫
2	20002	千葉大学	予防医学センター	准教授	櫻井 健一	DNAメチル化を介した肥満抵抗性メカニズムの解明	新規		受・畑田	
		「若手(学位取得後8	栄養代謝医学分野 (年以内)研究者・							
3	19007	名古屋大学	大学院理学研究科 生命理学専攻	特任教授	Young-Jai You	The role of nuclear receptors in epigenetic regulation of metabolism	継続	教力	受・稲垣	毅
4	20003	九州大学病院	内分泌代謝· 糖尿病内科	助教	井上 智彰	GLP-1 の臓器間ネットワークを介した代謝調節機構の解明	新規	教力	受・北村	忠弘
5	20004	順天堂大学	大学院医学研究科 代謝内分泌内科学	助 教	氷室 美和	新規レポータマウスを用いた膵α細胞新生・分化機構の解明	新規	教力	受・藤谷	与士夫
6	20005	群馬大学	大学院保健学研究科	助教	後藤 七海	多発性骨髄腫における塩基除去修復の役割の解明	新規	助す	敗・小田	司
重点 7	課題(3) 19003	「外国研究者の研究課 Capital Medical	Endocrinology department,	Professor	Jin-Kui Yang	Berberine promotes insulin secretion through KCNH6 potassium	継続	数 t	受·泉	哲郎
8	19004	University (中国) Ajou University	Beijing Tongren Hospital Department of biological	and Director Professor	Bum-HO Bin	channel in pancreatic beta cells. Targeting ZIP13 prevents fibrosis progression.	継続		x // 数 · 福中	
9	20006	(韓国) Hunan University	Sciences College of Biology	Associate	Hong-Hui Wang	Glucose-gated DNA-nanodevice for glucose uptake in diabetic	新規		受・泉	哲郎
10	20007	(中国) University of Minnesota	Medical School, Integrative Biology and Physiology,	Professor Associate	Emilyn Alejandro	complications Role of nutrient-driven O-GlcNAc-posttranslational modification in	新規		マーバー 受・藤谷	
11	20008	(米国) Temasek Lifesciences	Twin Cities	Professor Senior Principle	Fumio Motegi	pancreatic exocrine and endocrine islet development Polarized sorting and trafficking in response to ageing and metabolic	新規		文	サエス 健
		Laboratory (シンガボール) 「創薬・イノベーショ	ンの研究課題」	Investigator	ruillio wotegi	states in C.elegans	ANIANT	₹X 1	X KTBK	IXE
12	20009	群馬大学	大学院理工学府 分子科学部門	准教授	井上 裕介	非アルコール性脂肪性肝炎と肝細胞癌に関与する miR-194/192 の標的遺伝子の同定	新規	教力	受・藤谷	——— 与士夫
13	20010	順天堂大学	スポーツ健康科学部 /大学院	教 授	久保原 禅	新規肥満・糖尿病治療薬の開発とその作用機序解析	新規	准教技	受・柴田	宏
(5)	通常課題		大学院農学研究院							
14	18003	九州大学	大学院	准教授	Ka Fai William TSE	Triclosan: a risk factor of fatty liver disease	継続		受・石谷	太
15	18007	名古屋大学	環境医学研究所 薬学部	教 授	益谷央豪	発がん遺伝子が生する DNA 損傷応答における PCNA ユビキチン化の役割 骨格筋の形成と萎縮における亜鉛シグナルの役割解明	継続		受・山下	
16	18010	徳島文理大学	病態分子薬理学研究室 大学院医学研究院	教 授	深田俊幸	一亜鉛シグナルの制御による創業と再生医療を目指して一	継続		受・藤谷	
17	18014	北海道大学	大学院医子训九院 医化学教室 大学院理工学府	助教	築山 忠維	糖代謝が個体の恒常性維持に関与するメカニズムの解明 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	継続		受・石谷	太
18	18018	群馬大学	分子科学部門	准教授	行木 信一	MIDTF市時月で生によるミドコンドリア例の例認先現候構の時刊と 治療基盤研究	継続	教力	受・畑田	出穂 ———
19	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	継続	教力	受・北村	忠弘
20	19009	京都府立医科大学	大学院医学研究科 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	継続	助引	教・小田	司
21	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 TBK 1 ファミリーの恒常性維持機能の解明	継続	教力	受・佐藤	美由紀
22	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	継続	教力	受・佐藤	健
23	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	継続	准教技	受・奥西	勝秀
24	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	継続	准教技	受・奥西	勝秀
25	19014	福島県立医科大学	医学部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	継続	教力	受・佐藤	健
26	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	継続	教力	受・北村	忠弘
27	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	継続		受・山下	
28	20011	神戸学院大学	薬学部	助教	平岡 義範	適応熱産生機構におけるインスリン分解酵素の役割	新規		受・藤谷 改・福中	
29	20012	早稲田大学	国際教養学部	教 授	吉田 知史	肥満促進因子ACBPが細胞外に放出される機構の解明	新規	助す	教·高稲	正勝
30	20013	岐阜大学	大学院医学系研究科	助 教	田口 皓一郎	脂肪細胞におけるRE1 – Silencing Transcription Factor(REST)発現の意義	新規	教力	受·稲垣	毅
31	20014	徳島大学	大学院医歯薬学研究部 臨床食管理学分野	助 教	大西 康太	天然フラボノイドによる mTORC1 非依存的なオートファジー活性化機序の解明	新規	助す	敦·大橋	一登
32	20015	東京大学	アイソトーブ 総合センター	特任研究員	近岡 洋子	細胞内エネルギー代謝を反映する新規ヒストン修飾の探索	新規	教力	受·稲垣	· 毅
33	20016	群馬大学	大学院理工学府	助 教	黒沢 綾	植物由来抗酸化物質によるゲノム安定性維持機構への影響の解析	新規	教力	受・山下	孝之
34	20017	神戸医療産業都市推進機構	老化機構研究部	上席研究員	稲田 明理	小腸・膵臓細胞におけるインクレチン産生調節機構の解明	新規	教力	受・北村	忠弘
35	20018	新潟大学	大学院医歯学総合研究科	教 授	神吉 智丈	線虫を用いた新規マイトファジー因子の同定とマイトファジーの生理的意義の解明	新規	教力	受・佐藤	美由紀
36	20019	群馬大学	医学部附属病院 内分泌糖尿病内科	助教	中島康代	MLL (Mixed lineage Leukemia) ノックアウトマウスの耐糖能異常の解析	新規	教力	受・北村	忠弘
37	20020	神戸大学	バイオシグナル 総合研究センター	准教授	横井雅幸	グアニン四重鎖構造に関連する複製ストレスにおける損傷乗り越えDNAポリメラーゼの役割	新規	助す	教・関本	隆志
38	20021	九州大学	大学院医学研究院 病態制御内科学	教 授	小川 佳宏	エピゲノム記憶の担い手としてのDNAメチル化の病態生理学的意義と医学応用	新規	教力	受・畑田	出穂 ———
39	20022	大阪大学	大学院歯学研究科	助教	山本 洋平	小胞体分子シャベロンによる細胞内脂質代謝制御機構の解析	新規	教力	受・佐藤	健
40	20023	大阪大学	大学院医学系研究科	助教	國井 政孝	上皮細胞と神経細胞の極性形成や分泌の分子機構の解明	新規	教力	受・佐藤	健
41	20024	群馬大学	食健康科学 教育研究センター	教 授	鳥居 征司	高齢マウスを使用したフォグリン蛋白質の機能解析	新規	教力	受・佐藤	健
42	20025	横浜市立大学	大学院医学研究科 分子内分泌·糖尿病内科学	講師	白川 純	細胞外弾性線維を介した糖代謝調節機構の解明	新規	教力	受·泉	哲郎
43	20026	明治大学	農学部 生命科学科	教 授	戸村 秀明	ゼブラフィッシュ個体における pH 受容体 O G R 1 の機能解析	新規	助!	教·茂木	千尋
44	20027	群馬大学	大学院保健学研究科 看護学講座基礎看護学	准教授	小澤 厚志	エネルギー代謝調節機構におけるTRHの機能解明: PVN特異的TRHノックアウトマウスの作製と解析	新規	助	敗・河野	大輔

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

特別運営費交付金ブロジェクト/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~令和元年度の主な成果

総論文数:611編(インパクトファクター 10以上:36編、10~5:132編)、 特許成立・出願:8件、トランスレーショナル研究:32件、 イノベーション(大学発ベンチャー立ち上げ):2件

CRISPR/Casゲノム編集技術で、狙いを定め
て迅速かつ効率よく、遺伝子機能を解析したり、
遺伝子治療を行う。 標的DNA

CRISPR/Casで狙い
を定めてゲノム編集 RNA(切断特異性を決定)
変異導入のため
の短い人エDNA

欠失 変異を導入

疾患の発症は、ゲノムの変化(遺伝子変異)

疾患の発症は、ゲノムの変化(遺伝子変異) ではなく、生活習慣などの環境因子の変化に よる。



シンポジウム・セミナー

内分泌・代謝学共同研究拠点 第5回 生体調節研究所 内分泌代謝シンポジウム 一内分泌代謝研究が解き明かす未知の組織恒常性機構一







内分泌・代謝学共同研究拠点 第4回 生体調節研究所 若手研究者育成プログラムセミナー



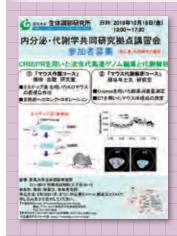


内で大小の会共に 都出京、DA学士研究、東京衛生、上級官、 東京帝学院、大阪科学院、中上学院(「日本社学院 東京、1977年7年17年をデオルで発展です。東京 東京、1977年7年17年をデオルで発展です。 東京、1977年7年17年をデオルで発展です。 東京、1977年7年17年





内分泌・代謝学共同研究拠点 生体調節研究所 講習会







内分泌・代謝学共同研究拠点 生体調節研究所 ワークショップ





群馬 ちびっこ大学

体験的学習を通じて、五感で学問の面白さ、奥深さを 肌で実感してもらい、将来 の日本、世界を担う人材の 若い芽を育むことを目的と して、工夫を凝らし出展し ております。



まちなか

年数十回各 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。



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おります。生命医学分野に興味を持ってもらい、将来の進路候補の一つになるような企画を考えております。





※「最先端生命科学セミナー」は新型コロナウイルス感染拡大のため、残念ながら開催を見送りました。

▶ 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2年 6月	細胞のpHが胚発生を駆動するメカニズムを発見	Nature.2020 Jun 24 doi: 10.1038/s41586-020-2428 -0. Online ahead of print.	荻沼 政之 石谷 太	個体統御システム分野
令和2年 4月	 エキソフィリン5が喘息の重症化を防ぐ 	J Clin Invest. 2020 Jul 1;130 (7):3919-3935.	奥西 勝秀泉 哲郎	遺伝生化学分野
令和2年 4月	特定の遺伝子のスイッチを操作して疾患モ デル動物を作製	Genome Biol. 2020 Apr 1;21 (1):77.	堀居 拓郎 畑田 出穂	ゲノム科学リソース分野
令和2年 1月	糖尿病病態で分岐鎖アミノ酸摂取がグルカ ゴン分泌に与える意義の解明	第23回日本病態栄養学会年次学術 集会 若手研究会長賞(YIA)を受賞	和田 恵梨	代謝シグナル解析分野
令和元年 10月	組織・臓器の発生プロセスのエラー回避機構を発見 〜先天性疾患、がんの発症機構理解に新たな視点〜	Nat Commun. 2019 Oct 17;10(1):4710.	龝枝 佑紀 石谷 太	個体統御システム分野
令和元年 5月	リボ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)を受賞	三枝 慶子	細胞構造分野
平成31年 4月	魚類の背と腹の境界を作るメカニズムを解明	Cell Rep. 2019 Apr 16;27(3): 928-939.e4.	阿部 耕太石谷 太	個体統御システム分野
平成31年 3月	受精における細胞内オルガネラ変換機構な どの発見	第27回(平成30年度)木原記念財 団学術賞を受賞	佐藤 健	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 International 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 太一 前島 郁子 佐藤 健	細胞構造分野
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 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	代謝エピ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

▶ 所長賞・若手研究最優秀賞・優秀賞・ホープ賞

	研 究 内 容	発表論文など	受賞者	所 属
令和2年度	細胞のpHが胚発生を駆動するメカニズムを発見	Nature.2020 Jun 24 doi: 10.1038/s41586-020-2428-0. Online ahead of print.	荻沼 政之	個体統御システム分野
令和元年度	遺伝子改変マウスを駆使したDNA-N6メチルアデ ノシンの発がんにおける生物学的意義の検証	日本学術振興会 特別研究員(PD)採用	小林 良祐	ゲノム科学リソース分野
令和元年度	受精卵における精子ミトコンドリアのライブイメー ジング系の開発による母性遺伝機構の解析	日本学術振興会 特別研究員(PD)採用	佐々木妙子	細 胞 構 造 分 野
令和元年度	リボ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)を受賞	三枝 慶子	細 胞 構 造 分 野
令和元年度	糖尿病病態で分岐鎖アミノ酸摂取がグルカゴン分 泌に与える意義の解明	第23回日本病態栄養学会年次学術 集会 若手研究会長賞(YIA)を受賞	和田 恵梨	代謝シグナル解析分野
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



研究論文掲載誌の推移

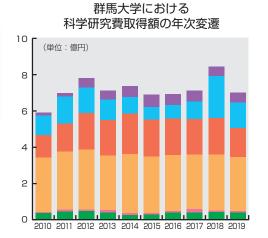
左表は、first author and / or corresponding author が本研究所を主な研究場所としている論文で、インパクトファクターが5以上のものを示してあります。右表は本研究所員が他施設主導の研究に加わった論文です。

他施設主導の論文	2001	2006	2011	2016
Nature Science Cell Nat. Med. Nature Genet. Cell Metab. Gastroenterology Hepatology Angew Chem Int Ed. Nat. Commun. Nat. Struct. Mol. Biol. J. Clin. Invest. BRAIN Am. J. Hum. Genet. Dev. Cell Autophagy Cancer Res. Genes Dev. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. Mol. Ther. J. Cell Biol. Leukemia Cell Reports Br. J. Pharmacol. Diabetes Diabetologia Aging Cell J. Invest. Dermatol. eLife Cell Death Dis. Cancers. J. Bone Miner. Res. EBioMedicine J. Neurosci. Development Neurobiol. Dis. PLoS Genet. Acta Pharmacol. Sin. Faseb J. Structure J. Cell Sci. Int. J. Mol. Sci. iScience Am. J. PhysiolLung Cell. Mol. Physiol. Cells. J. Hepato-Billiary-Pancreat. Sci. J. Biol. Chem.	100000000010000003000000000000000000000	01011210000100111140100010001000000121000001	102110110000400001111310100000200011010000013	10000000140011010021002010101210201120100111101

研究費 Research Funds

教育学部

社会情報学部



医学部

理工学府

研究者一人当たりの 科学研究費取得額(2019) 5 (単位:百万円) 4 3 2 1 (大学院教育学研究科 (対局病院含む) (対局病院含む) (対局病院含む) (対局病院含む)

競争的資金等受入状況

生体調節研究所

その他

(単位:千円)

受入区分	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
科学研究費助成事業	137,421	193,250	183,170	146,120	113,880	87,875	94,763	110,151	303,740	178,820
グローバルCOE事業	120,900	109,016	-	-	_	-	-	-	-	-
最先端・次世代	28,934	142,840	80,946	72,280	_	-	-	-	_	_
二国間交流事業	1,200	1,200	1,000	1,000	400	1,080	-	_	_	_
厚生労働科学研究費補助金	11,500	5,000	5,000	5,000	_	_	_	_	_	_
AMED事業	-	_	-	-	_	_	-	119,497	23,779	56,236
奨学寄付金	33,780	56,800	45,200	45,350	36,500	27,700	41,020	92,280	49,930	38,200
受託研究	8,200	11,527	20,135	6,023	14,160	17,218	53,891	13,000	111,749	31,250
民間等との共同研究	10,470	7,100	3,800	3,300	15,500	13,500	3,700	550	5,867	11,368

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

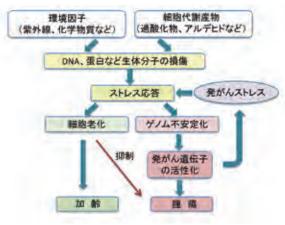


図1. 細胞老化、発がんにおけるストレス応答の役割(モデル)

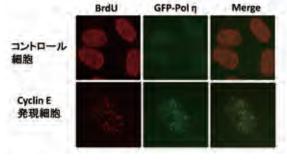


図2. 発がん遺伝子によるDNAの異常複製へのYファミリー・ポリメラーゼの関与 ヒト細胞U2OSにおいて発がん遺伝子cyclin Eを過剰発現させると、 DNAの異常複製部位(BrdUが局在する核内フォーカス)にYファミ リー・ポリメラーゼのひとつPol ŋが集積する。一方、コントロール細 胞のS期細胞では、そのような集積は見られない。

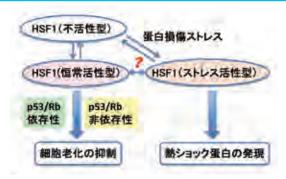


図3. HSF1による細胞老化の制御(仮説モデル)

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

Laboratory of Molecular Genetics

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

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

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

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



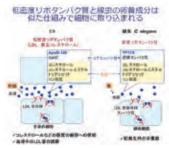
研究スタッフ

佐藤 准教授 **佐藤** 裕公 諸岡信克 技術補佐員 小林 久江 博士研究員 一郎 博士研究員 三枝 慶子 博士研究員 平井 里香 博士研究員 前島 郁子 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 藤田 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 Assistant Technician Hisae Kobayashi Research Fellow Ichiro Kawasaki Research Fellow Keiko Saegusa Research Fellow Rika Hirai Research Fellow Ikuko Maejima Assistant Technician Tomoko Akuzawa Assistant Technician Mayumi Seto Graduate Student Ryosuke Konuma Graduate Student Akihito Morita Graduate Student Satoru Fujita Graduate Student Fmiko Suzuki Medical Student (MD-PhD course)

Inova Isobe



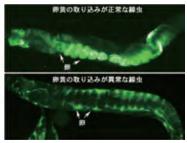


図1. 卵母細胞によるエンドサイトーシスに異常を示すrme変異株

(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)。

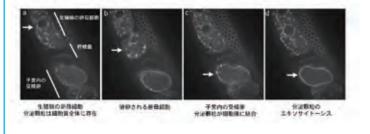


図2. 受精後に同調的に起こる表層顆粒のエキソサイトーシス 卵母細胞において形成された分泌顆粒は受精後に同調的に分泌される。

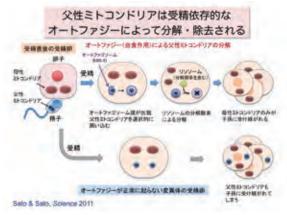
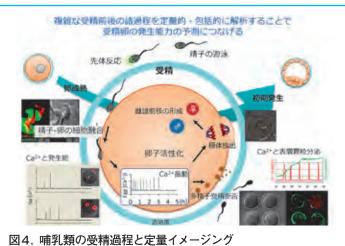


図3. 父性ミトコンドリアのオートファジーによる分解と母性遺伝精子由来のミトコンドリアは受精後にオートファジーによって分解され、母親由来のミトコンドリアゲノムのみ遺伝する。



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。

Laboratory of Molecular Traffic

《目標》

細胞内膜トラフィックは、いわゆるタンパク質の分泌や栄養の吸収等における物質輸送だけではなく動物個体における内分泌・代謝や神経伝達、個体発生のような高次生命機能においても必須の役割を果たしています。私たちの研究室では、線虫 C. elegans やマウスなどのモデル動物を駆使して内分泌代謝や動物の発生などの高次生命現象における細胞内物質輸送の生理的役割とその分子メカニズムの解明を目指しています。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と非常によく似た性質をしており、卵母細胞によって細胞外から取り込まれ、発生の際の栄養素として蓄えられます。私たちは、この線虫卵による卵黄成分の取り込みの過程に注目し、LDLを細胞内に取り込む際に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も進めています。。

② 発生における細胞内物質輸送の新たな生理機能とその分子 機構の解明

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

③ 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

①Analysis 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.

②Analysis 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.

③Analysis 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

- 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)
- 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*. Rerl 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)
- 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, Šato K, Ťomura K, Sato K*. Fertilization-induced K63-linked ubiquitination mediates clearance of maternal membrane proteins. **Development** 141(6):1324-31 (2014)
- 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)
- 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)
- Sato M, Sato K*. Dynamic regulation of Autophagy and Endocytosis for Cell Remodeling During Early Development. Traffic 14(5):479-486 (2013)
- 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

^{講師} 小松 哲郎

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

研究員

ラフマン モハンマド シャリフル

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

Associate Professor

Tetsuro Komatsu

Assistant Professor

Tomohiro Suzuki

Postdoctoral Fellow Vargas Trujillo Diana

Postdoctoral Fellow

Silvia Bolzani

Postdoctoral Fellow

Rahman Mohammad Sharifur

Assistant Technical Staff

Mayuko Hayashi

Assistant Technical Staff

Akiko Tanioka



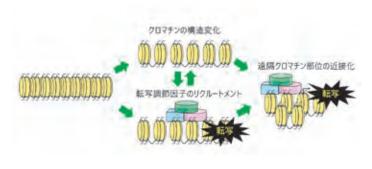


図2.



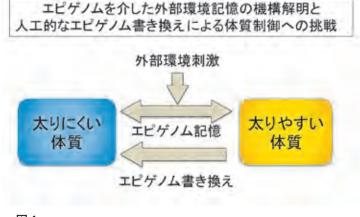


図4.

Laboratory of Epigenetics and Metabolism

《目 標》

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

▶現在進行中のプロジェクト

- ① 脂肪細胞分化、形質転換や外部環境刺激にともなっ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 TF., 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)

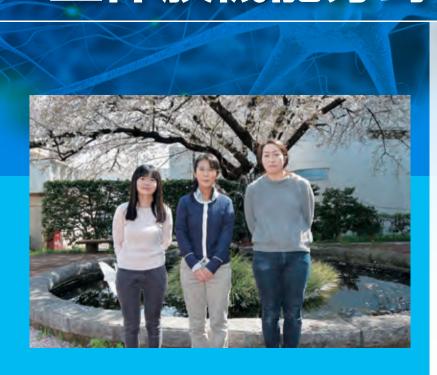
Front. Endocrinol. (Lausanne) 6: 147. (*Corresponding author)

9) Transcriptome Analysis of K-877 (a Novel Selective PPAR α Modulator (SPPARM α))-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

教授

佐藤 美由紀

学振特別研究員(PD)

佐々木 妙子

技術補佐員 寺脇 直美

Staff

Professor

Miyuki Sato

Reseach Fellow
Taeko Sasaki

Assistant Technician

Naomi Terawaki

C. elegans の生殖腺を用いた初期発生の in vivo 解析

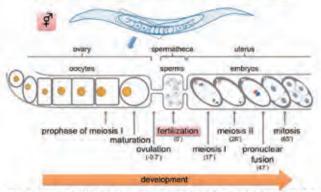


図1 C elegans の生殖線の構造、雌雄同体で自家受精するため、受精前後や初期胚発生の様子を生きた個体内で容易に観察することができる。

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

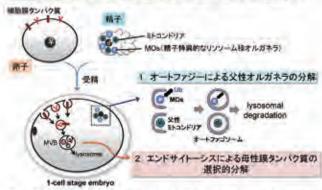


図2 受精後に活性化されるリソソーム分解系、受精度後にはオートファジーとエンドサイトーシスが一適的に活性化され、それぞれ特異的な既成分の分解を行っている。

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

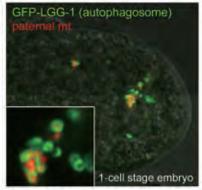


図3 オートファジーによる精子由来ミトコンドリアの選択的分解 侵入した精子ミトコンドリア 周囲にオートファゴソーム腹が形成される様子を生きた受精卵で観察した。

K63 結合ユビキチン化を介したエンドサイトーシスの制御

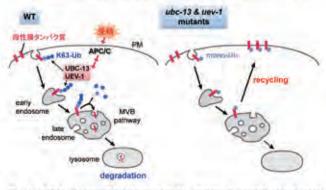


図4 エンドサイトーシスにおけるユビキチン化の関与、受精後には K63 結合ユビキチン化が 誘導され、卵子に由来する母性嫌タンパク質の分解を制御している。

Laboratory of Molecular Membrane Biology

《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

①Autophagy 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 evolutional significance of this autophagic degradation of paternal organelles.

②Endocytic 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)

遺伝生化学分野



研究スタッフ 教授 泉 哲郎 准教授 勝秀 奥西 耕一 松永 助教 水野 広一 助教 王 昊 技術職員 牛込 剛史 研究支援者 奈良 尊恵 研究支援者

アブドゥル ハミード 研究支援者 奈良 尊恵 研究支援者 小林 絵梨 事務補佐員 新後閑 幸子 大学院生(博士)

 趙
 崑荔

 大学院生(博士)

 趙
 敏

Staff

Professor Tetsuro Izumi

Associate Professor Katsuhide Okunishi

Assistant Professor Kohichi Matsunaga

Assistant Professor

Koichi Mizuno

Assistant Professor Hao Wang

Technical Officer
Takeshi Ushigome

Postdoctoral Fellow

Abdul Hameed

Assistant Technician Takae Nara

Assistant Technician Eri Kobayashi

Clerical Assistant Sachiko Shigoka

Graduate Student Kunli Zhao

Graduate Student Min Zhao

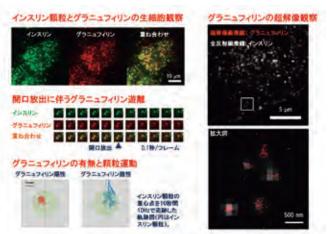


図1. 様々な顕微鏡を用いたインスリン顆粒の開口放出研究

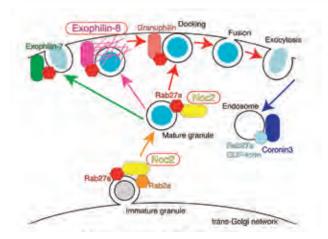


図2. 膵 β 細胞におけるRab27aとそのエフェクターの役割

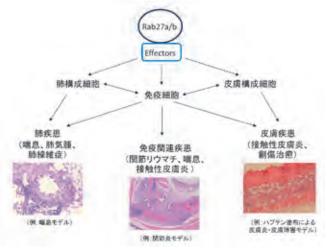


図3. 多種の疾患におけるRab27関連分子の役割の解明

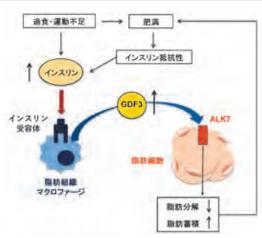


図4. インスリン→GDF3→ALK7経路は、栄養過多時に、生体内の 脂肪蓄積を亢進させる

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一様ではなく、 細胞膜からの距離や細胞膜近傍での停留時間がさまざまであることを見出 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)。そして、Rab27エフェクター分子Exophilin-5 が、IL-33を介した過剰なTh2サイトカイン産生を抑制していることを、明らかにした (J Clin Invest 2020)。

③ 病態モデル動物を用いた、糖尿病・肥満の成因や病態生理

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

- 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.
- In vitro and in vivo functional analyses of the small GTPases, Rab27a/b, and their effectors, exophilins, in regulated exocytosis.
- Effects of impaired Rab27 systems on the pathogenesis of immune, respiratory, and skin diseases.
- 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

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

Bu Y, Okunishi K, Yogosawa S, Mizuno K, Irudayam MJ, Brown CW, 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)

個体統御システム分野



研究スタッフ

教授

石谷 太

准教授

佐藤 幸市

助教

茂木 千尋

助教

荻沼 政之

助教

干場 義生

大学院生

小神野 翔平

Staff

Professor

Tohru Ishitani

Associate Professor

Koichi Sato

Assistant Professor

Chihiro Mogi

Assistant Professor

Masayuki Oginuma

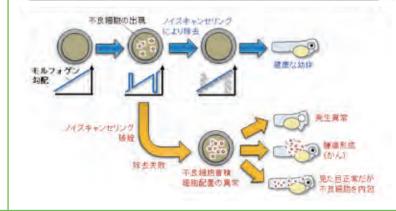
Assistant Professor

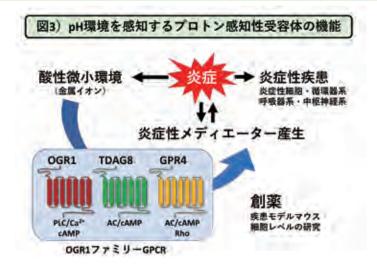
Yoshio Hoshiba

Graduate Student Shohei Ogamino



図2) モルフォゲン勾配ノイズキャンセリングは 胚に生じた不良細胞を除去し、胚を構成する細胞の質を 適切に維持することで、健康な個体構築を支える





Laboratory of Integrated Signaling Systems

《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そ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 非哺乳類モデル動物を用いた、未知の発生制御機構の探索、解明

小型魚類ゼブラフィッシュなどの非哺乳類モデル動物の特性を活かした発生遺伝学解析、イメージング解析(図1)と、ヒト培養細胞を用いた機能解析により、動物種を超えて保存された未知の発生制御機構の探索を行っている。これまでに、線虫の幹細胞の誘導にWnt/ β -cateninシグナルとMAPK経路のクロストークが関わること(Meneghini, Ishitani et al., **Nature** 1999; Ishitani et al., **Mol Cell Biol** 2003a; Ishitani et al., **Mol Cell Biol** 2003a; Ishitani et al., **Mol Cell Biol** 2010)、Wnt/ β -cateninシグナルのリン酸化制御が神経前駆細胞の増殖と脳サイズの成長に関わること(Ota et al., **EMBO J** 2012a)。Wnt/ β -cateninシグナルの構成因子のリン酸化とユビキチン化が動物胚の後方組織の形成に関わることなど(Shimizu et al., **Cell Rep** 2014)を報告してきた。また最近では、個体の一生涯にわたっての背腹パターンを維持する機構(Abe et al., **Cell Rep** 2019)や、pHを介した動物胚後方組織形成機構(Oginuma et al., **Nature** 2020)を共同研究で突き止めた。

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。私たちは最近、ゼブラフィッシュを使ったイメージング解析により、モルフォゲン勾配を介した新たな細胞競合機構を発見してこれを「モルフォゲン勾配ノイズキャンセリングシステム」と名付け、このシステムが動物胚に突発的に生じた不良細胞を感知・除去することで正確な動物発生プログラムの実行を支えることを発見した(図2: Akieda et al., Nature Commun 2019)。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(学名Nothobranchius furzeri、略称キリフィッシュ)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、キリフィッシュを用いて、(I) 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。

④ pH環境を感知するプロトン感知性受容体の機能解析

OGRIファミリー (OGRI、GPR4、TDAG8) は種々の細胞内情報伝達系を活性化するプロトン感知性 (pH $6.0 \sim 8.0$) のGタンパク質共役型受容体 (GPCR) であり、様々な細胞に発現している。細胞外プロトンは生理的な状態でも40nMの濃度で (pH 7.4) 存在し、虚血や炎症部位では1000nM (pH 6.0) にも増加する。これらの受容体の生理機能と病態との関連について、炎症性疾患を中心に疾患モデルマウス、細胞レベルの研究を行っている (図3)。

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) Exploring unknown mechanisms underlying embryogenesis
- 3) Aging Research using small fishes
- Elucidation of the physiological and pathophysiological roles of proton-sensing GPCRs, especially focusing on inflammatory-related disorders.

最近の研究成果

 $\underline{Oginuma~M},$ Harima Y, Tarazona O, Diaz-Cuadros M, Michaut A, $\underline{Ishitani~T},$ Xiong F, *Pourquié O: Intracellular pH controls Wnt signaling downstream of glycolysis in the vertebrate embryo. *Nature* in press (2020)

*Sato K, Mogi C, Mighell AJ, Okajima F: A missense mutation of Leu74Pro of OGR1 found in familial amelogenesis imperfecta actually causes the loss of the pH-sensing mechanism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 26: 920-926 (2020)

<u>Akieda Y, Ogamino S</u>, Furuie H, <u>Ishitani S</u>, Akiyoshi R, Nogami J, Masuda T, Shimizu N, Ohkawa Y, *<u>Ishitani T</u>: Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo. *Nature Commun.* 10, 4710 (2019)

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

Ueda Y, Shimizu Y, Shimizu N, <u>Ishitani T</u>, *Ohshima T: Involvement of Sonic hedgehog and Notch signaling in regenerative neurogenesis in adult zebrafish optic tectum after stab injury. *J. Comp. Neurol.* 526, 2360-2372 (2018)

Watanave M, Hoshino C, Konno A, Fukuzaki Y, Matsuzaki Y, Ishitani \underline{T} , *Hirai H: Pharmacological enhancement of retinoid-related orphan receptor α function mitigates spinocerebellar ataxia type 3 pathology. *Neurobiol. Dis.* 121, 263-273 (2018)

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

Nagasaka A, <u>Mogi C</u>, Ono H, Nishi T, Horii Y, Ohba Y, <u>Sato K</u>, Nakaya M, Okajima F, *Kurose H: The proton-sensing G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 (TDAG8) shows cardioprotective effects against myocardial infarction. *Sci. Rep.* 7: 7812 (2017)

Cho SJ, Cha BS, Kwon OS, Lim J, Shin DM, Han DW, <u>Ishitani T</u>, Jho EH, Fornace AJ, *Cha HJ: Wip1 directly dephosphorylates <u>NLK</u> and increases Wnt activity during germ cell development. *Biochim. Biophys. Acta* 1863, 1013-1022 (2017)

*Leong KH, Mahdzir MA, Din MF, Awang K, Tanaka Y, Kulkeaw K, <u>Ishitani T</u>, 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)

Kim W, Khan SK, Gvozdenovic-Jeremic J, Kim Y, Dahlman J, Kim H, Park O, <u>Ishitani T</u>, Jho EH, 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 \underline{T} : Hipk2 and PP1c cooperate to maintain Dvl protein levels required for Wnt signal transduction. **Cell Rep.** 8, 1391-1404 (2014)

Ota S, Ishitani S, Shimizu N, Matsumoto K, Itoh M, *<u>Ishitani, T</u>: 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 \underline{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

藤谷 与士夫 隆史 佐藤 彩子 福中 中川 祐子 技術補佐員 須田 明日香 田村 康子 技術補佐員 深石 亜里紗 技術補佐員

水谷 和香奈 技術補佐員

宮崎 友紀子 特別研究学生 深石 貴大

特別研究学 齊藤 大祐

大学院生(博士1年) ピーリアイ ブレッシング オフェジロー 学生(医学部MD-PhDコース5年)

西川 陽一郎 学生(医学部5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 Wakana Mizutani Assistant Technician Yukiko Miyazaki Graduate Student (D4) Takahiro Fukaishi Graduate Student (D3) Daisuke Saito Graduate Student (D1) Pereye Blessing Ofejiro Undergraduate Student (M5) Yoichiro Nishikawa Undergraduate Student (M5) Masato Kurokawa

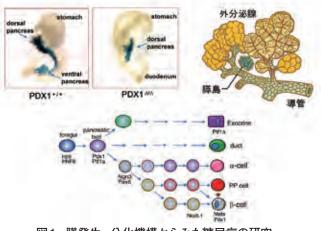


図1. 膵発生・分化機構からみた糖尿病の研究

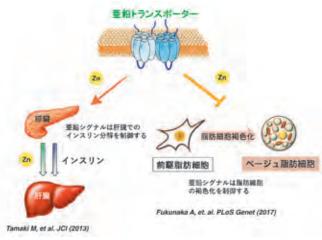


図2. 生活習慣病における亜鉛シグナルの役割

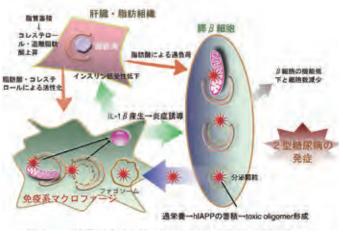


図3. 糖尿病発症におけるオートファジーの役割

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使することにより、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 8 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
- 3 Analysis of zinc transporters involved in the browning of adipocytes

主要論文

- 1) Hara A.et al. (2019) Endocr J. 66(5):459-68
- 2) Fukunaka A.et al. (2017) Plos Genet. 13(8):e1006950
- 3) Shigihara N.et al. (2014) J Clin Invest. 124(8):3634-44.
- 4) Sato T.et al. (2014) J Cell Sci. 127(Pt 2):422-31
- 5) Tamaki M.et al. (2013) J Clin Invest. 123(10):4513-24

最近の研究成果

Takahashi M, Miyatsuka T, Suzuki L, Osonoi S, Himuro M, Miura M, Katahira T, Wakabayashi Y, Fukunaka A, Nishida Y, Fujitani Y, Takeda S, Mizukami H, Itakura A, Watada H. Biphasic changes in β -cell mass around parturition are accompanied by increased serotonin production. **Sci Rep.** 10:4962 (2020)

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)

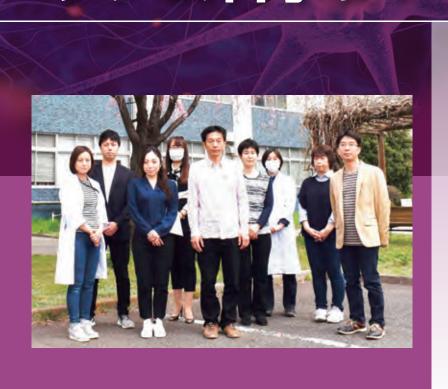
Watada H, Fujitani Y. Minireview: Autophagy in pancreatic β -cells and its implication in diabetes. **Mol Endocrinol** 29: 338-348 (2015)

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)

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)

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 森田 純代 博士研究員 小林 良祐 研究支援者技術者 木村 美香 研究支援者技術者 末友 恵理子 研究支援者技術者 山崎 七瀬 研究支援者技術者 細谷 絵美 大学院生(修士課程) 依田 多加志

技術補佐員

技術補佐員

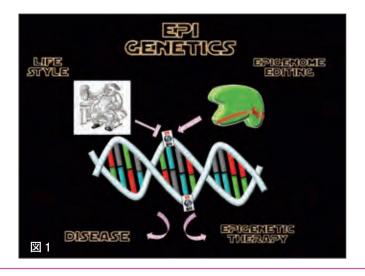
事務補佐員

中野 澄子

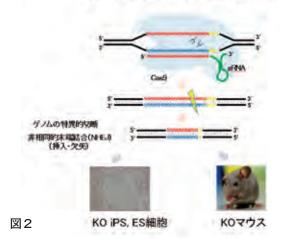
遠峯智美

岩田 浩美

Staff Professor Izuho Hatada Associate Professor Takuro Horii Assistant Professor Sumiyo Morita Research Fellow Ryosuke Kobayashi Assistant Technician Mika Kimura Assistant Technician Eriko Suetomo Assistant Technician Nanase Yamazaki Assistant Technician Emi Hosoya Graduate Student (M) Takashi Yoda Assistant Technician Sumiko Nakano Assistant Technician Tomomi Tomine Clerical Assistant Hiromi Iwata



CRISPR/Casゲノム編集法



Laboratory of Genome Science

《目標》(図1)

Epigenetics(エピジェネティクス)は環境に影響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良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。実は遺伝子にはエビ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を引き起こします。またこれらのスイッチを制御する遺伝子の変異も同様に様々な疾患を引き起こすことがわかってきています。そこで当教室ではこのスイッチに関与する遺伝子のノックアウトマウスを解析することにより、スイッチの異常がどのような影響を及ぼし病態をもたらすかについて研究しています。

② CRISPR/Casゲノム編集技術の開発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のとうといるようにして作製した疾患モデルiPS細胞な出すいら作製しなのた正常人由来のiPS細胞をコントロールとして研究にもち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 aimes (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

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

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

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

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

Hanzawa N, Hashimoto K, Yuan X, Kawahori K, Tsujimoto K, Hamaguchi M, Tanaka T, Nagaoka Y, Nishina H, Morita S, Hatada I, Yamada T, Ogawa Y. Targeted DNA demethylation of the Fgf21 promoter by CRISPR/dCas9-mediated epigenome editing. **Sci Rep.** 2020 Mar 20;10(1):5181. doi: 10.1038/s41598-020-62035-6.

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

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

Wright CB, Uehara H, Kim Y, Yasuma T, Yasuma R, Hirahara S, Makin RD, Apicella I, Pereira F, Nagasaka Y, Narendran S, Fukuda S, Albuquerque R, Fowler BJ, Bastos-Carvalho A, Georgel P, Hatada I, Chang B, Kerur N, Ambati BK, Ambati J, Gelfand BD. Chronic Dicer1 deficiency promotes atrophic and neovascular outer retinal pathologies in mice.

Proc Natl Acad Sci USA. 2020 Feb 4;117(5):2579-2587. doi:10.1073/pnas.1909761117.

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

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

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.

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.

Shibutani M, Horii T, Shoji H, Morita S, Kimura M, Terawaki N, Miyakawa T, Hatada I. Arid 1 b 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.

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

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

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

Hirano H, Gootenberg JS, Horii T, Abudayyeh OO, Kimura M, Hsu PD, Nakane T, Ishitani R, Hatada I, Zhang F, Nishimasu H, Nureki O. Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9.

Cell, 164:950-961 (2016)

代謝シグナル解析分野



研究スタッフ

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 〒

研究補佐員

鈴木 裕子

研究補佐員

綿貫有希

研究補佐員

志水 真菜

大学院生(博士4年) 和田 恵梨

特別研究学生(博士4年)

本澤 訓聖

大学院生(博士2年) **池内 佑一**

大学院生(博士2年)

常岡 明加

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 Doc fellow Osamu Kikuchi

Research Technician

Hiroko Suzuki Research Technician

Yuki Watanuki

Research Technician Mana Shimizu

Graduate Student

Eri Wada

Special Research Student Norikiyo Honzawa

Graduate Student Yuichi Ikeuchi

Graduate Student Haruka Tsuneoka

Joint Research Fellow Takayoshi Suga

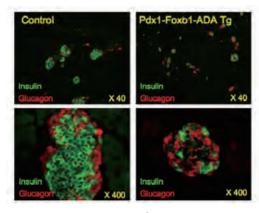


図1 膵臓特異的FoxO1トランスジェニックマウスのラ氏島 インスリン(緑)とグルカゴン(赤)の二重免疫染色の結果を示す。トランスジェニックマウスではインスリン陽性のβ細胞の量が著明に減少している。

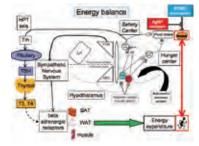


図3 視床下部が食欲と末梢のエネルギー消費を調節するメカニズム

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もエネルギー消費が制御される。一方、室傍核のニューロンは摂食抑制に作用し、逆に視床下部外側野のニューロンは摂食亢進に作用する。これらの作用が統合されることで、全身のエネルギー代謝が調節されている。

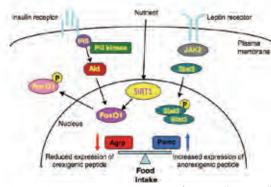


図2 視床下部におけるインスリン、レプチンシグナリング

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

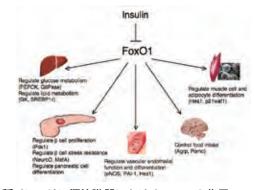


図4 各種インスリン標的臓器におけるFoxO1の作用

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。

Laboratory of Metabolic Signal

《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 aimes

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

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

On-going projects

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

- Kobayashi M, Waki H, Nakayama H, Miyachi A, Mieno E, Hamajima H, Goto M, Yamada K, Yamauchi T, Kadowaki T, Kitamura T. Pseudo-hyperglucagonemia was observed in the pancreatectomized cases when measured by glucagon sandwich ELISA. J Diabetes Investig. in press.
- Kobayashi M, Satoh H, Matsuo T, Kusunoki Y, Tokushima M, Watada H, Namba M, Kitamura T. Plasma glucagon levels measured by sandwich ELISA are correlated with impaired glucose tolerance in type 2 diabetes. Endocr J in press.
- 3. 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 pancreastic a cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. **Mol Metab** 19: 1-12. (2019)
- 4. 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)
- 7. 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. Endcr J 62: 787-796(2015)
- Sasaki T, Hiraga H, Yokota-Hashimoto H, Kitamura T. Miglitol protects against age-dependent weight gain in mice: A potential role of increased UCP1 content in brown adipose tissue. Endcr J 62: 469-473(2015)
- 11. 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)
- 12. 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)
- 13. Kitamura T. The role of FOXO1 in b-cell failure and type 2 diabetes mellitus. **Nat Rev Endo** 9: 615-623(2013)

研究支援センタ-

IMCR Joint Usage / Research Support Center



研究スタッフ

Staff

Directo 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
- Technical support on the advanced data analysis
- 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

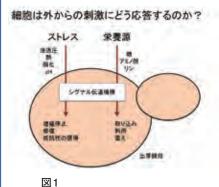
梅林 恭平

Staff

Assistant Professor

Masakatsu Takaine

Post doctoral fellow Kyohei Umebayashi



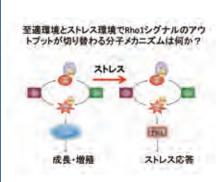


図2

《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応答できなければ細胞は損傷を受け老化、あるいは細胞死にいたる。したがって細胞の応答機構を詳しく理解することは生活習慣病や老化の治療法の開発に必要である。

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

▶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 小胞体ー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ー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

- ①Deciphering molecular mechanism and biological significance of cellular ATP homeostasis
- ②Genome-wide screening and analysis of genes involved in unconventional protein secretion in budding yeast
- ③A 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, <u>Yoshida S.</u>

 $Zds1/Zds2\mbox{-}PP2ACdc55$ complex specifies signaling output from Rho1 GTPase.

J Cell Biol. 212(1).(2016)

<u>Takaine M</u>, 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)

<u>Takaine M</u>, 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 Forth Department (Morphology) was started
第5部門効果検定部設置	32年 4月	1957 April	Fifth Department (Physical Biochemistry) was started
群馬大学医学部附属内分泌研究施設が 群馬大学内分泌研究所となる	38年 3月	1963 March	The Facility was graded up to the Institute of Endocrinology in the Gunma University
第1研究部 (形態学)、 第2研究部 (生理学)、 第3研究部 (比較内分泌学)、 第4研究部 (物理化学)、 第5研究部 (薬学) として発足	38年 4月	1963 April	The Institute consisted of First Research Dept (Morphology), Second Research Dept (Physiology), Third Research Dept (Comparative Endocrinology) Fourth Research Dept (Physical Biochemistry), and Fifth Research Dept (Pharmaceutical Chemistry)
第6研究部(化学構造)設置	41年 4月	1966 April	Sixth Research Department (Protein Chemistry) was started
新研究棟完成	42年 3月	1967 March	Headquerter 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 cerebrated 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

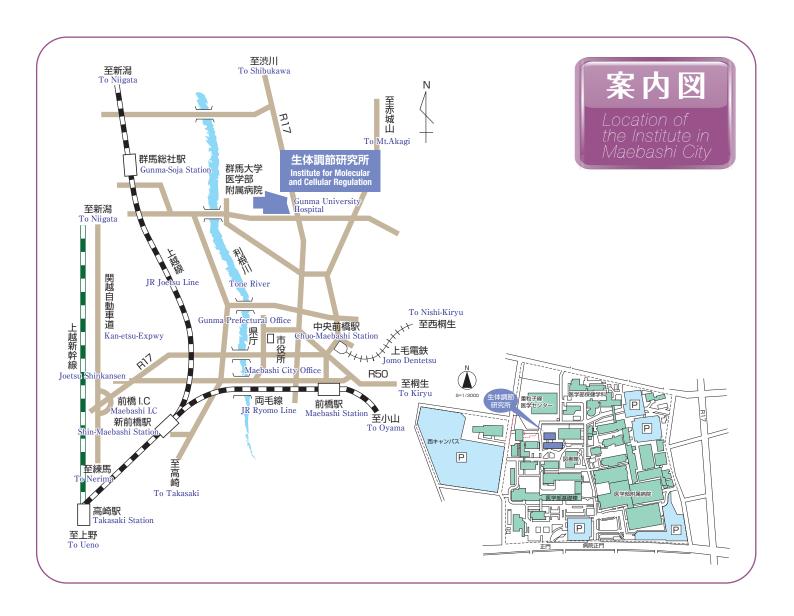


教職員集合写真(令和2年1月6日 研究所玄関前)





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





□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 $5~\rm km$ in the northerly direction about $15~\rm min$ 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