



国立大学法人 群馬大学

生体調節研究所 概要

Institute for Molecular and Cellular Regulation
National University Corporation Gunma University

 *Department of Molecular and Cellular Biology*

 *Department of Molecular Medicine*

 *Biosignal Genome Resource Center*

 *Metabolic Signal Research Center*

 *IMCR Joint Usage / Research Support Center*

 *GIAR / IMCR Collaboration (GIC) Laboratory*

2021

生体調節研究所 理念

Idea of the Institute

科学研究の成果は、研究者個々人の独創性の結晶である。

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

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

本研究所は、独自性研究を新生する場となるために次の各項の達成に努める。

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



生体調節研究所

Institute for Molecular and Cellular Regulation

所 長：佐藤 健

Director : SATO Ken

副所長：藤谷 与士夫

Vice-Director : FUJITANI Yoshio

生体情報部門

Department of Molecular and Cellular Biology

細胞構造分野

Laboratory of Molecular Traffic

教授
Professor

佐藤 健
SATO Ken

p12-13

代謝エピジェネティクス分野

Laboratory of Epigenetics and Metabolism

教授
Professor

稲垣 毅
INAGAKI Takeshi

p14-15

生体膜機能分野

Laboratory of Molecular Membrane Biology

教授
Professor

佐藤 美由紀
SATO Miyuki

p16-17

個体代謝生理学分野

Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics

教授
Professor

西村 隆史
NISHIMURA Takashi

p18-19

病態制御部門

Department of Molecular Medicine

遺伝生化学分野

Laboratory of Molecular Endocrinology and Metabolism

教授
Professor

泉 哲郎
IZUMI Tetsuro

p20-21

分子糖代謝制御分野

Laboratory of Developmental Biology and Metabolism

教授
Professor

藤谷 与士夫
FUJITANI Yoshio

p22-23

代謝疾患医科学分野

Laboratory of Diabetes and Metabolic Disorders

教授
Professor

白川 純
SHIRAKAWA Jun

p24-25

粘膜エコシステム制御分野

Laboratory of Mucosal Ecosystem Design

教授
Professor

佐々木 伸雄
SASAKI Nobuo

p26-27

生体情報ゲノムリソースセンター

Biosignal Genome Resource Center

ゲノム科学リソース分野

Laboratory of Genome Science

教授
Professor

畑田 出穂
HATADA Izuho

p28-29

疾患ゲノム研究分野

Laboratory of Medical Genomics

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

教授
Professor

北村 忠弘
KITAMURA Tadahiro

p30-31

トランスレーショナルリサーチ分野

Laboratory of Translational Research

准教授(兼任)
Associate Professor

大山 善昭
OHYAMA Yoshiaki

客員教授
Guest Professor

植木 浩二郎
UEKI Kohjiro

客員教授
Guest Professor

佐藤 孝明
SATO Takaaki

客員教授
Guest Professor

高石 巨澄
TAKAISHI Kiyosumi

客員教授
Guest Professor

荒川 健司
ARAKAWA Kenji

拠点研究支援センター

IMCR Joint Usage / Research Support Center

拠点研究支援センター

IMCR Joint Usage / Research Support Center

p32

未来先端研究機構・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

p33

所長あいさつ

Director's Message

—新時代の内分泌代謝学の創生を目指して—

生体調節研究所は、内分泌・代謝システムの研究を中心として、細胞レベルから動物個体に至るまで多様な研究材料を用いて生体の恒常性を司る分子メカニズムの解明を目指すとともに、その破たんにより引き起こされる疾患、特に糖尿病、脂質異常症、肥満症、ガンなどといった生活習慣病に焦点をあて研究を推進しています。これまでも国内唯一の内分泌代謝学に関する基礎医学研究所として国内外から高い評価を受けて参りましたが、2013年度より、さらに「ゲノム・エピゲノム解析による病態解明や分子標的の探索」を推進する生活習慣病解析センターを設置し、国際的な研究教育拠点としてより一層発展することを目指しております。

本研究所は、1963年に設置された内分泌研究所から改組され、1994年に誕生しました。内分泌研究所が開設された当初は、群馬県内では海藻の摂取不足による甲状腺疾患が多かったため、甲状腺ホルモンとその異常に起因する疾患の研究を中心に研究を行っていました。その結果、甲状腺ホルモンの生成や作用の仕組み、小腸から分泌されるホルモン・モチリンの機能解明など多くの重要な研究成果を挙げてきました。その後、生命科学の進展に伴い、古典的なホルモン研究だけではなく、より幅広い観点から生体内の内分泌や代謝の仕組みを理解するために、生体調節研究所へと改組されました。これに伴い増殖因子、サイトカイン、脂質メディエーターなどについても研究が開始され、さらに糖尿病をはじめとする生活習慣病の病因や病態の解明にも取り組んできました。その結果、2002年度から2006年度にかけては21世紀

COEプログラム「生体情報の受容伝達と機能発現」、また2007年度から2011年度にかけてはグローバルCOEプログラム「生体調節シグナルの統合的研究」の拠点として採択されました。2010年度からは、内分泌・代謝学共同研究拠点として活動を開始し、国内外の研究者との共同研究や研究支援、多様な研究リソースの配布などを通じて、生体を調節するメカニズムの包括的な理解に大学の枠を越えて貢献しています。

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

今後とも、ご支援賜りますようよろしくお願い申し上げます。

研究所長 佐藤 健
Director : SATO Ken



—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 selected as a “Joint/Usage Research Program for Endocrine/Metabolism” center in 2010, 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.

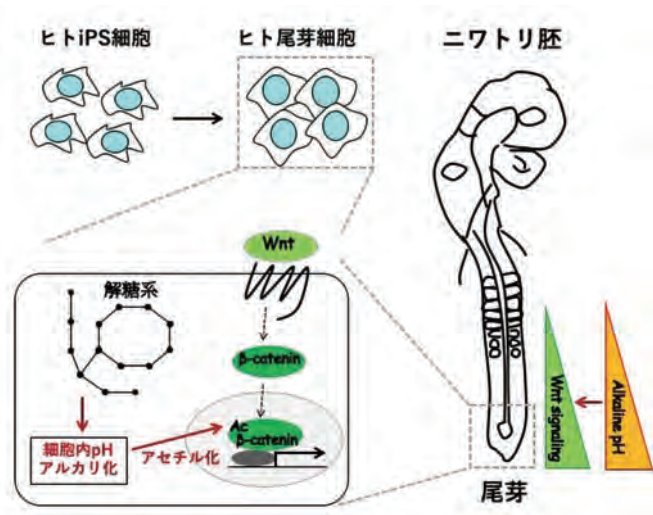
With the remarkable progress of life sciences, our institute is experiencing a change towards a new era. At present, in addition to research on endocrine hormones, such as insulin and glucagon, we are also conducting research on novel physiological functions of adipocytes, which have drawn attention 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.

令和2年度の研究成果

細胞のpHが胚発生を駆動するメカニズムを発見

個体統御システム分野は、ハーバード大学との共同研究により細胞のpHがダイナミックな動物胚発生を支えることを発見しました。

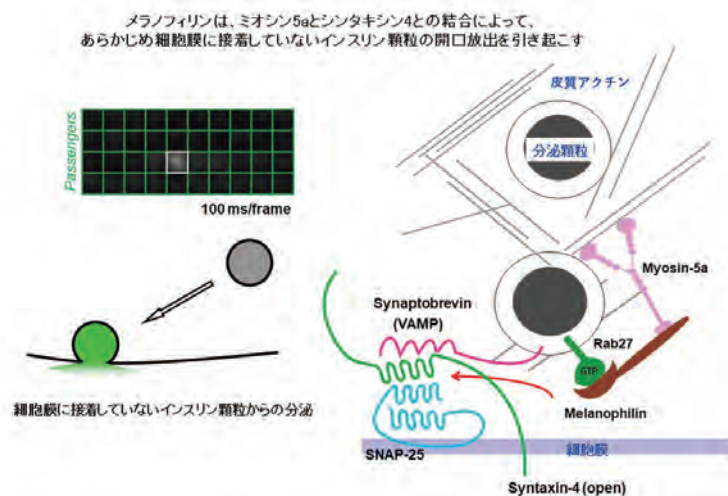
エネルギー代謝は生命現象の中心であり、様々な分野で研究が進んでおります。しかしながら、動物の体づくり（胚発生）におけるエネルギー代謝の役割はほとんど分かっていませんでした。研究チームはこれまで動物胚後端部（尾芽領域）で解糖系が勾配を形成し、Wnt/ β -カテニンシグナル経路の勾配形成を促すことで、胚の後方パターン形成を制御することを明らかにしていましたが、その分子機構は不明でした。そこで本研究では、ニワトリ胚の尾芽領域と、ヒトiPS細胞から分化誘導したヒト尾芽細胞において細胞内pHを測定したところ、解糖系の下流でアルカリ性pHの勾配が形成される事を発見しました。また、細胞内pHのアルカリ化が β -カテニンのアセチル化修飾反応を促進する事で、Wntシグナル経路を制御する事を解明しました。



Intracellular pH controls WNT downstream of glycolysis in amniote embryos. Oginuma M, Harima Y, Tarazona OA, Diaz-Cuadros M, Michaut A, Ishitani T, Xiong F, Pourquie O*. **Nature**. 2020 Aug ; 584(7819):98- 101. doi:10.1038/s41586-020-2428-0. Epub 2020 Jun 24.

インスリンの新たな分泌様式の機序解明

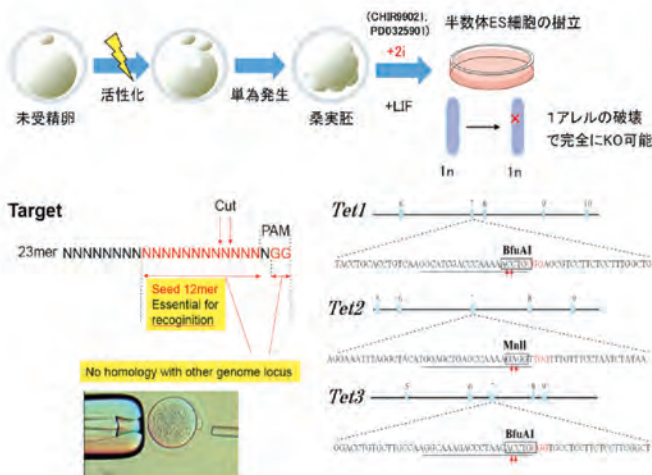
遺伝生化学分野は、北里大学、横浜市立大学、東京大学との共同研究で、インスリン分泌の新しい機序を見出しました。これまでの研究で、あらかじめ細胞膜に接着した分泌顆粒と、糖刺激後、はじめて細胞内から細胞膜近くに輸送される分泌顆粒からの、2つのインスリン分泌様式があることがわかっていました。前者に関わる分子は知られていましたが、後者に関わる分子は知られていませんでした。このたび、Rab27に結合するメラノフィリンという蛋白質が、ミオシン5、シンタキシン4という蛋白質と相互作用することにより、細胞内部にある分泌顆粒からの、持続的なインスリン分泌を引き起こしていることがわかりました。インスリン分泌を継続させる本機構は、特に、肥満などでインスリンが効きにくくなり、インスリンの需要が増した場合に、重要と考えられます。



Melanophilin accelerates insulin granule fusion without predocking to the plasma membrane. Wang H, Mizuno K, Takahashi N, Kobayashi E, Shirakawa J, Terauchi Y, Kasai H, Okunishi K, Izumi T*. **Diabetes**. 2020 Dec;69 (12):2655-2666. doi: 10.2337/db20-0069. Epub 2020 Sep 29.

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



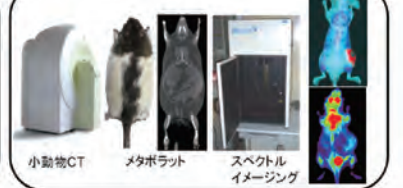
小動物摂食・摂水行動量同時測定システム



遺伝子タンパク質解析システム



生体イメージングシステム

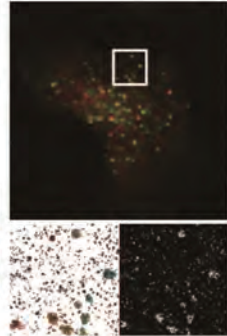


先端顕微鏡を用いた微細構造解析

全反射顕微鏡(右上)で見たインスリン顆粒(緑)と細胞膜ドッキングに関わるグラニューフィリン分子(赤)超解像顕微鏡(下)で見たグラニューフィリン分子(右下)とそのクラスターリング図

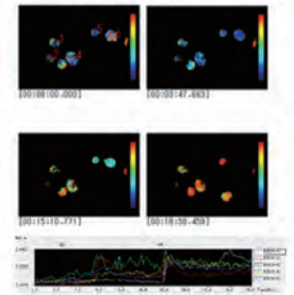
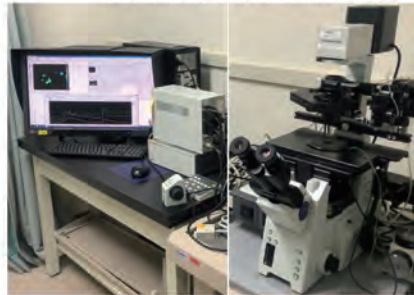


超解像顕微鏡

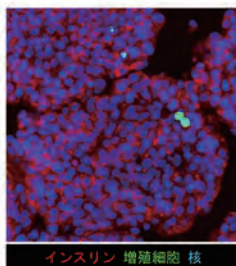


Ca²⁺イメージング

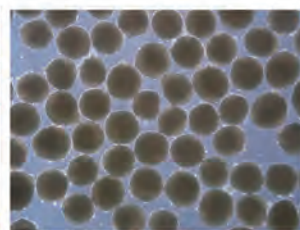
膵β細胞のsub-populationをlineage markerでラベルしながらCa²⁺イメージングを行うことにより、β細胞のfunctional heterogeneityの解析を行います。



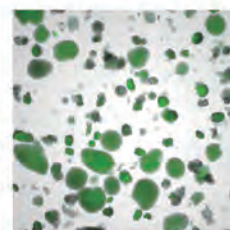
ヒト膵島およびヒト多能性幹細胞由来膵β細胞を用いた膵島機能解析



インスリン 増殖細胞 核
ヒト膵島においてインスリンを産生する膵β細胞(赤)が増殖(緑)している様子



ヒト多能性幹細胞を膵島細胞に分化させ偽膵島(pseudo islets)を形成したオルガノイド



ヒト多能性幹細胞由来膵β細胞におけるインスリン産生を蛍光レポーターで解析している

様々なモデル生物



ショウジョウバエ *D. melanogaster*
動物個体を用いた代謝調節研究

様々な組織幹細胞に由来するオルガノイドを用いた研究

同一個体(患者)の健康組織と疾患組織のペアで作製



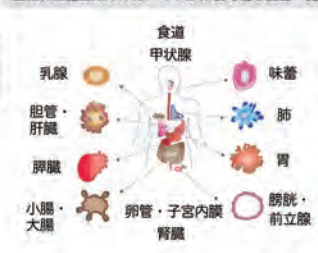
再生医療への応用

- 正常細胞の安定培養
- CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術

個別化医療への応用

- バイオバンク
- 全ゲノムシーケンス解析
- RNA シーケンス解析
- プロテオーム解析
- メチローム解析
- Drug スクリーニング

組織幹細胞由来オルガノイドが作製可能な臓器一覧



蛍光タンパク質を用いた in vivo 解析
(写真: オートファジー活性をモニターできる線虫)

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

背景

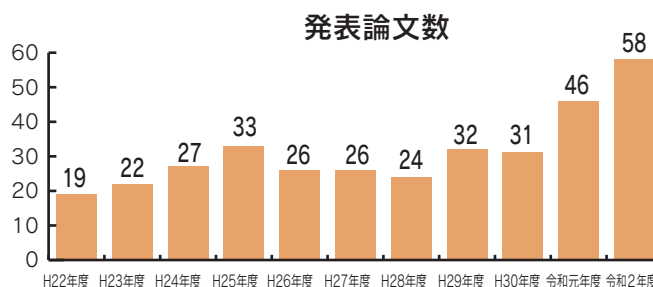
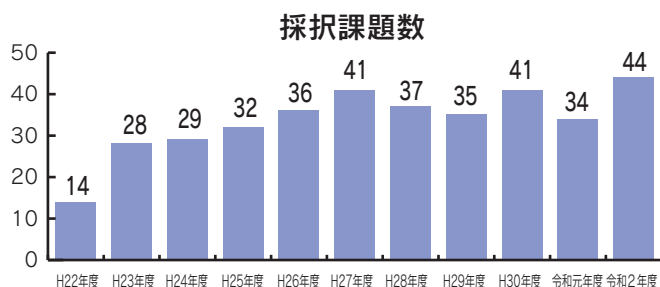
内分泌・代謝学はメタボリック症候群への社会的関心の高まりから、全国で幅広い展開を見せている。
群馬大学生体調節研究所は全国でも唯一、内分泌・代謝学を中心に研究を行っている。

目的

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



平成22～令和2年度「内分泌・代謝学共同研究拠点」成果



平成22～令和2年度に371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2年度に344報の論文を発表した。

●主な論文発表

Nature (2013・2020) IF=42.779
Science (2011) IF=41.846
Cell (2012・2015) IF=38.637
Nature Biotechnology (2016) IF=36.553
Nature Medicine (2011) IF=36.130
Nature Genetics (2012) IF=27.605
Nature Cell Biology (2018) IF=20.042
Nature Commun. (2013・2016・2018・2019・2020) IF=12.121
Am. J. Hum. Genet. (2016) IF=10.502
eLife (2017・2020) IF=7.080
PLOS Genetics (2017・2018・2019) IF=5.175

●内分泌・代謝学研究への貢献 (平成22年度～令和2年度)

Cell Metabolism (IF: 21.567) 1報
Diabetes (IF= 7.720) 7報
Diabetologia (IF= 7.518) 3報
Molecular Metabolism (IF= 6.448) 1報
Traffic (IF= 4.045) 5報
Endocrinology (IF= 3.934) 12報

●独創的な研究リソースの提供

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

●令和3年度の共同研究採択状況

令和3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」6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。

●生体調節研究所・内分泌代謝シンポジウムの開催

研究者コミュニティの結集をはかり、研究情報交換、共同研究、人的交流などの促進を図るため、「生体調節研究所・内分泌代謝シンポジウム」を毎年開催する。また、隔年で国際シンポジウムとすることとした。
令和3年度は、9月に国内シンポジウムとして開催する。

▶ 令和3年度 群馬大学生体調節研究所 内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究一覧（採択）

整理番号	課題番号	所属機関名	部局等名	職名	申請代表者	共同研究課題	新規・継続	研究所担当教員
重点課題（1）「糖尿病肥満関連の研究課題」								
1	20001	京都大学	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	継続	教授・藤谷与士夫
2	21001	静岡県立大学	食品栄養科学部 栄養生命科学科	准教授	細岡 哲也	褐色脂肪組織熱産生における PDK1 経路の意義と分子機構の解明	新規	教授・北村 忠弘
重点課題（2）「若手（学位取得後8年以内）研究者・女性研究者の研究課題」								
3	21002	秋田大学	大学院医学系研究科	助教	前田 深春	ER exit site 形成に対する TANGO1 と Surf4 の関連性の検討	新規	教授・佐藤 健
4	21003	横浜市立大学	大学院医学研究科 分子内分・細胞内科学	助教	奥山 朋子	自己免疫皮膚疾患における糖工ネルギー代謝制御機構の解明	新規	教授・白川 純
5	21004	神戸大学	大学院医学研究科 循環器内科学分野	医学研究員	吉田 尚史	褐色脂肪組織におけるマクロファージが BCAA 代謝に与える影響の解明	新規	教授・稲垣 毅
6	21005	筑波大学	計算科学研究センター	研究員	森田 陸離	プリン合成を制御する細胞内構造体プリノソームの形成機構と役割の解明	新規	助教・高稲 正勝
重点課題（3）「外国研究者の研究課題」								
7	19003	Capital Medical University (中国)	Endocrinology department Beijing Tongren Hospital	Professor	Jinkui Yang	Berberine promotes insulin secretion through KCNH6 potassium channel in pancreatic beta cells.	継続	教授・泉 哲郎
8	20006	Hunan University (中国)	College of Biology	Associate Professor	Hong-Hui Wang	Development of a Glucose-gated DNA-nanodevice for glucose Control in Type II Diabetes.	継続	教授・泉 哲郎
9	21006	Ajou University (韓国)	Department of Applied Biotechnology	Research Professor	Hantaee Jo	ZIP13 regulates the TGF- β signaling in Hepatic stellate cell.	新規	助教・福中 彩子
10	21018	Mahidol University (タイ)	Faculty of Medicine Siriraj Hospital/Research Department	Instructor	Prapaporn Thamtarana	Characterization of candidate genes for autosomal dominant diabetes	新規	教授・白川 純
11	21019	Agency for Science, Technology and Research (A*STAR) (シンガポール)	Institute of Molecular and Cell Biology (IMCB)	Pi Assistant Professor	Adrian Teo	Human stem cell-derived pancreatic beta cells for the treatment of diabetes	新規	教授・白川 純
12	20007	University of Minnesota (米国)	Medical School, Integrative Biology and Physiology, Twin Cities	Assistant Professor	Emilyn Alejandro	Role of nutrient-driven O-GlcNAc-posttranslational modification in pancreatic exocrine and endocrine islet development	継続	教授・藤谷与士夫
重点課題（4）「創薬・イノベーションの研究課題」								
13	20010	順天堂大学	スポーツ健康科学部／ 大学院スポーツ健康科学研究科	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	継続	准教授・佐藤 隆史
14	21007	京都大学	ウイルス・再生医学研究所 幹細胞遺伝学分野	教授	遊佐 宏介	脂肪分化を制御する代謝エピソード因子の CRISPR スクリーニング	新規	教授・稲垣 毅
(5) 通常課題								
15	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	准教授・奥西 勝秀
16	19014	福島県立医科大学	医学部医学生物情報学研究所 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	教授・佐藤 健
17	20002	千葉大学	予防医学センター 栄養代謝医学分野	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	継続	教授・畑田 出穂
18	20008	北海道大学	遺伝子病制御研究所	教授	茂木 文夫	線虫 <i>C. elegans</i> を用いた老化・代謝変化に反応した極性輸送機構の解析	継続	教授・佐藤 健
19	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	継続	教授・藤谷与士夫 教授・畑田 出穂 助教・福中 彩子 准教授・稲垣 紀郎
20	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 の型破りな分泌機構の解明	継続	助教・高稲 正勝
21	20015	東京大学	アイントープ 総合センター	特任研究員	近岡 洋子	脂肪細胞におけるヒストン修飾の質量分析を用いた解析	継続	教授・稲垣 毅
22	20016	群馬大学	大学院理工学府 分子科学部門	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	継続	教授・畑田 出穂
23	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	継続	教授・北村 忠弘
24	20018	新潟大学	大学院医歯学総合研究科	教授	神吉 智文	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	継続	教授・佐藤美由紀
25	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	継続	教授・北村 忠弘
26	20021	九州大学	大学院医学研究科 病態制御内科学分野	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	継続	教授・畑田 出穂
27	20023	大阪大学	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	継続	教授・佐藤 健
28	20024	群馬大学	食健康科学教育センター	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	継続	教授・佐藤 健
29	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	継続	助教・河野 大輔
30	21008	京都府立大学	生命環境科学研究科 分子栄養学研究分野	教授	亀井 康富	DNA メチル化による骨格筋の機能変化と肥満・生活習慣病表現型の解析	新規	教授・畑田 出穂
31	21009	九州大学病院	内分泌代謝・糖尿病内科	講師	宮澤 崇	GLP-1 の炎症細胞を介する抗メタボリックシンドローム作用の解明	新規	教授・北村 忠弘
32	21010	岐阜大学	医学部附属病院	助教	森 一郎	白色脂肪細胞のミトコンドリア機能と肥満の関係解明	新規	教授・稲垣 毅
33	21011	群馬バース大学	大学院保健科学研究科	特任教授	平野 久	ヒト膵島におけるプロテオミクス解析およびリン酸化プロテオミクス解析	新規	教授・白川 純
34	21012	東京医科歯科大学	難治疾患研究所 ゲノム機能多様性分野	教授	高地 雄太	喘息・肥満両疾患共通の発症リスク遺伝子の病原性の解明	新規	准教授・奥西 勝秀
35	21013	国立国際医療 研究センター	難治性疾患研究部 難治性疾患研究室	室長	志村 まり	糖尿病マウスを用いたシンクロトロン X 線顕微鏡による細胞内小分子解析	新規	教授・藤谷与士夫
36	21014	自然科学研究機構	基礎生物学研究所 細胞動態研究部門	教授	上田 貴志	オートファジーによるミトコンドリア分解機構の普遍性・多様性の研究	新規	教授・佐藤美由紀
37	21015	群馬大学	大学院医学系研究科 遺伝発達行動学分野	講師	宮田 茂雄	糖代謝調節機構における膵β細胞由来 GABA の生理作用の解明	新規	教授・藤谷与士夫
38	21016	大阪大学	がんゲノム情報学	准教授	堀江 真史	IL-5/IL-13 高産生性病原性 Th2 細胞の分化誘導機構の解明	新規	准教授・奥西 勝秀
39	21017	大阪大学	大学院生命機能研究科	准教授	岡本 浩二	線虫ミトコンドリアのエネルギー代謝ダイナミクスの解明	新規	教授・佐藤美由紀
40	21020	筑波大学	生命ダイナミクス研究センター 生理ダイナミクス分野	教授	丹羽 隆介	昆虫ステロイドホルモン合成不全個体のホルモン成分解析	新規	教授・西村 隆史
41	21021	理化学研究所	生命機能科学研究センター	チームリーダー	Sa Kan Yoo	ance 変異体のメタボロミクス 解析	新規	教授・西村 隆史
42	20009	群馬大学	大学院理工学府分子科学部門	教授	井上 裕介	非アルコール性脂肪性肝炎と肝細胞癌に与える miR-194/192 の標的遺伝子の同定	継続	教授・藤谷与士夫
43	21022	久留米大学	分子生命科学研究所	教授	齋藤 成昭	細胞外ヘキソース濃度変化に対する細胞適応の仕組み	新規	教授・西村 隆史
44	21023	久留米大学	分子生命科学研究所	講師	佐野 浩子	癌の進行における糖代謝の役割	新規	教授・西村 隆史

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

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

目的

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

生活習慣病解析センター

センター長／北村忠弘

群馬大学

- ・医学系研究科
- ・保健学研究科
- ・理工学府

ゲノム・エピゲノム解析研究ユニット

ユニット長：畑田出穂（生体調節研究所）

代謝機能解析研究ユニット

ユニット長：北村忠弘（生体調節研究所）

事業推進担当者

泉 哲郎（生体調節研究所）
佐藤美由紀（生体調節研究所）
西村 隆史（生体調節研究所）
大山 善昭（医学系研究科）
山田 正信（医学系研究科）
武田 茂樹（理工学府）

藤谷与士夫（生体調節研究所）
稲垣 毅（生体調節研究所）
佐々木伸雄（生体調節研究所）
対馬 義人（医学系研究科）
横山 知行（保健学研究科）
山崎 正和（秋田大学）

佐藤 健（生体調節研究所）
白川 純（生体調節研究所）
高稲 正勝（未来先端研究機構）
村上 正巳（医学系研究科）
井上 裕介（理工学府）
林 良敬（名古屋大学）

生体調節研究所

秋田大学

- ・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2年度の主な成果

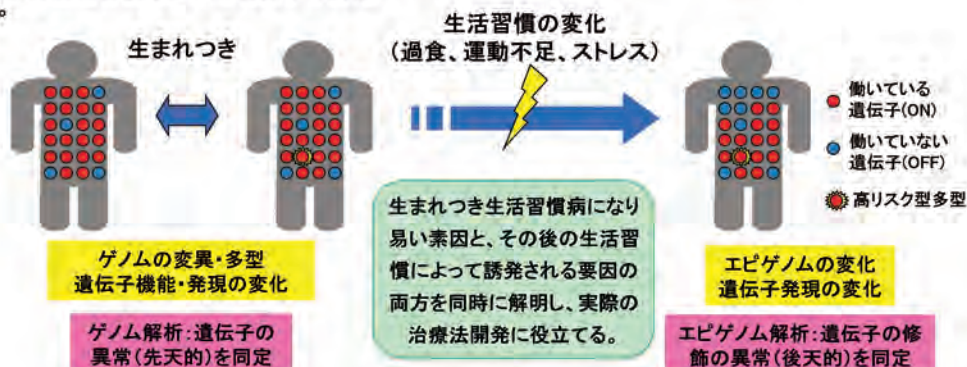
総論文数：703編（インパクトファクター10以上：43編、10～5：138編）、特許成立・出願：8件、トランスレーショナル研究：34件、イノベーション（大学発ベンチャー立ち上げ）：2件

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。

CRISPR/Casで狙いを定めてゲノム編集



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

The 15th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences
The 6th IMCR Symposium on Endocrine and Metabolism
Cutting Edge of Biomedical and Metabolic Sciences

内分泌・代謝学共同研究拠点
第5回 生体調節研究所
若手研究者育成プログラムセミナー



社会・地域貢献

最先端医学研究の現状と研究の面白さを一般市民や高校生へ紹介

WEBツールを活用し、
研究内容の動画配信



群馬
ちびっこ大学

新型コロナウイルス感染拡大のため、
令和2年度は残念ながら開催を見送りました。

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。

出前授業と最先端生命科学セミナー
(施設見学会)



群馬県内の高校へ出前授業と、
高校生を招待して研究所施設見
学や研究者キャリアパスを紹介
しております。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。



まちなか
キャンパス

新型コロナウイルス感染拡大のため、令和2年度は残念ながら開催を見送りました。

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

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3年 4月	ヒト臍島を用いた β 細胞量増大の実現に向けた研究	認定NPO法人日本IDDMネットワークの助成金に採択	白川 純	代謝疾患医科学分野
令和2年 11月	糖尿病病態において分岐鎖アミノ酸の摂取が高グルカゴン血症を惹起する機序の解明	日本アミノ酸学会2020年度奨励賞を受賞	和田 恵梨	代謝シグナル解析分野
令和2年 11月	新規ノックインレポーターマウスを用いた、内分泌前駆細胞としてのPpy-lineage cellの解析	第21回 日本内分泌学会若手研究奨励賞を受賞	深石 貴大	分子糖代謝制御分野
令和2年 10月	線虫における父性ミトコンドリア選択的分解の分子機構	第7回 生殖若手の会ベストプレゼンテーション賞を受賞	佐々木妙子	生 体 膜 機 能 分 野
令和2年 10月	内分泌前駆細胞としてのPpy-lineage cellの解析	第10回 日本糖尿病学会若手研究奨励賞を受賞	深石 貴大	分子糖代謝制御分野
令和2年 10月	インスリンの新たな分泌様式の機序解明	Diabetes, 2020 Dec;69(12):2655-2666. doi: 10.2337/db20-0069).	王 昊 奥西 勝秀 泉 哲郎	遺 伝 生 化 学 分 野
令和2年 9月	The Role of Demethylases during Adipocyte Differentiation of 3T3-L1 Cells.	Keystone Symposia Global Health Award (The Bill and Melinda Gates Foundation)受賞	Diana Vargas	代謝エビジェネティクス分野
令和2年 6月	臍 β 細胞において SFT-4/Surf4 は新生プロインスリンの小胞体からの輸送を制御する	日本細胞生物学会若手優秀発表賞を受賞	三 枝 慶子	細 胞 構 造 分 野
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.	橋 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 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 4月	リボタンパク質が分泌をされる仕組みの一端を解明	Journal of Cell Biology 217(6):2073-2085 (2018)	三枝 慶子 佐藤美由紀 諸岡 信克 佐藤 健	細 胞 構 造 分 野 生 体 膜 機 能 分 野

所長賞・ホープ賞

	受賞内容	研究内容	発表論文など	受賞者	所 属
令和2年度	所長賞	エピゲノム編集による疾患モデル動物の作製	Nat Neurosci. 2020 Nov;23(11):1376-1387. doi: 10.1038/s41593-020-00713-4.	堀居 拓郎	ゲノム科学リソース分野
令和2年度	所長賞	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2年度	ホープ賞	アルドラーゼBを標的とした2型糖尿病および遺伝性フルクトース不耐症の治療法の開発	第94回 日本内分泌学会学術集会 若手研究奨励賞(YIA)	井上 亮太	代謝疾患医科学分野
令和2年度	ホープ賞	新規 Ppy ノックインレポーターマウスを用いた、内分泌前駆細胞としての Ppy lineage cell の解析	第21回 日本内分泌学会若手研究奨励賞(YIA)他2件を受賞	深石 貴大	分子糖代謝制御分野
令和元年度	ホープ賞	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	ホープ賞	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	ホープ賞	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)	三 枝 慶子	細 胞 構 造 分 野
令和元年度	ホープ賞	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)	和田 恵梨	代謝シグナル解析分野

研究活動

Research Activities

研究論文掲載誌の推移

左表は、first author and / or corresponding author が本研究所を主な研究場所としている論文です。右表は本研究所員が他施設主導の研究に加わった論文です。

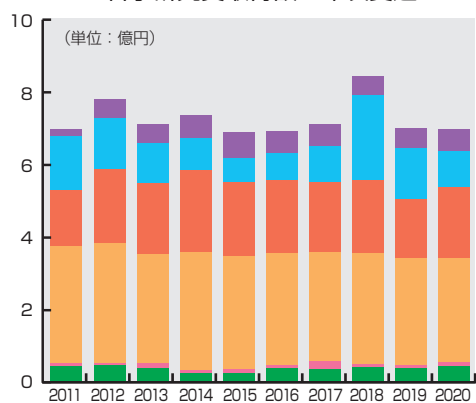
研究所主導の論文	2001 ▼ 2005	2006 ▼ 2010	2011 ▼ 2015	2016 ▼ 2020
Nature	0	1	0	0
Science	0	0	1	0
Nat. Biotechnol.	0	0	0	1
Nat. Rev. Endocrinol.	0	0	1	0
Nat. Cell Biol.	0	0	0	1
Blood	0	3	0	0
Gastroenterology	2	0	0	0
Mol. Cell	0	1	0	0
Nat. Commun.	0	0	0	5
J. Clin. Invest.	1	0	0	1
Genome Biology	0	0	0	1
Dev. Cell	0	0	1	0
EMBO J.	1	1	1	0
Cancer Res.	1	1	0	0
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	1	2	2	0
J. Cell Biol.	1	0	1	2
Cell Reports	0	0	0	1
Oncogene	0	1	0	0
Diabetes	5	3	1	2
Diabetologia	0	0	2	0
eLife	0	0	0	1
Mol. Metab.	0	0	0	1
Metab.-Clin. Exp.	0	0	1	0
Stem Cells	0	1	0	0
J. Bone Miner. Res.	0	1	0	0
EBioMedicine	0	0	0	1
J. Neurosci.	0	2	1	0
Development	0	0	1	0
PLoS Genet.	0	0	0	1
Hum. Mol. Genet.	0	1	0	2
Cancer Sci.	0	0	1	1
J. Immunol.	0	5	2	0
Mol. Brain	0	0	0	2
J. Cell Sci.	0	2	1	4
Int. J. Mol. Sci.	0	0	0	3
Nutrients	0	0	0	1
Cells	0	0	0	1
J. Biol. Chem.	17	3	4	2
J. Neurochem.	0	0	3	0
Traffic	0	1	3	0
J. Endocrinol.	0	0	1	0
Sci Rep	0	0	5	4
Cell. Signal.	0	0	2	0
Endocrinology	0	4	3	0
Mol. Biol. Cell	2	4	4	0
J. Diabetes Investig.	0	0	0	4
Mol. Cell. Biol.	2	1	3	0

他施設主導の論文	2001 ▼ 2005	2006 ▼ 2010	2011 ▼ 2015	2016 ▼ 2020
Nature	1	0	1	2
Science	0	1	0	0
Cell	0	0	2	0
Nat. Med.	0	1	1	0
Nature Genet.	0	1	1	0
Cell Metab.	0	2	0	0
NATURE NEUROSCIENCE	0	0	0	1
Gastroenterology	0	1	1	0
Hepatology	0	0	1	0
Angew Chem Int Ed.	0	0	0	1
Nat. Commun.	0	0	1	5
Nat. Struct. Mol. Biol.	0	0	1	0
J. Clin. Invest.	1	1	0	0
BRAIN	0	0	0	1
Am. J. Hum. Genet.	0	0	0	1
Dev. Cell	0	1	0	0
EMBO JOURNAL	0	0	0	1
Autophagy	0	1	4	1
Cancer Res.	0	1	0	0
Genes Dev.	0	1	0	0
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	3	4	0	3
Mol. Ther.	0	0	0	1
J. Cell Biol.	0	1	1	2
Leukemia	0	0	1	0
Cell Reports	0	0	1	2
Gut Microbes	0	0	0	1
Br. J. Pharmacol.	0	0	1	0
Diabetes	9	1	3	1
Diabetologia	0	0	1	0
Aging Cell	0	0	0	1
J. Invest. Dermatol.	0	1	1	0
eLife	0	0	0	2
J. Dermatol.	0	0	0	1
FOOD CHEMISTRY	0	0	0	1
Cell Death Dis.	0	0	0	2
Cancers.	0	0	0	1
Stem Cell Reports	0	0	0	1
J. Bone Miner. Res.	0	1	0	0
EBioMedicine	0	0	0	2
J. Neurosci.	0	0	2	0
Development	0	0	0	1
Neurobiol. Dis.	0	0	0	1
PLoS Genet.	0	0	0	2
Acta Pharmacol. Sin.	0	0	1	0
Faseb J.	0	1	1	3
Structure	0	2	0	0
Molecular Brain	0	0	0	1

研究費

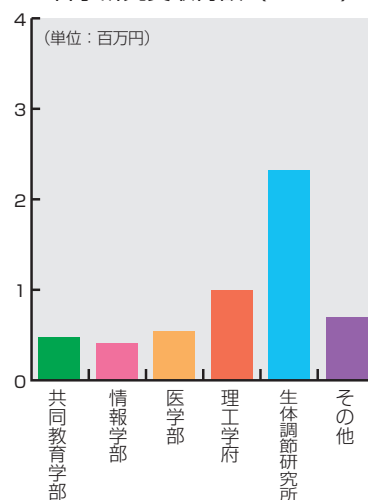
Research Funds

群馬大学における
科学研究費取得額の年次変遷



共同教育学部 医学部 生体調節研究所
情報学部 理工学府 その他

研究者一人当たりの
科学研究費取得額（2020）



競争的資金等受入状況

(単位：千円)

受入区分	年度	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
科学研究費助成事業		193,250	183,170	146,120	113,880	87,875	94,763	110,151	303,740	178,820	125,430
グローバルCOE事業		109,016	—	—	—	—	—	—	—	—	—
最先端・次世代		142,840	80,946	72,280	—	—	—	—	—	—	—
二国間交流事業		1,200	1,000	1,000	400	1,080	—	—	—	—	—
AMED事業		—	—	—	—	—	—	119,497	23,779	56,236	55,530
奨学寄付金		56,800	45,200	45,350	36,500	27,700	41,020	92,280	49,930	38,200	59,700
受託研究		11,527	20,135	6,023	14,160	17,218	53,891	13,000	111,749	31,250	11,000
民間等との共同研究		7,100	3,800	3,300	15,500	13,500	3,700	550	5,867	11,368	8,060

細胞構造分野

Laboratory of Molecular Traffic



教授 Professor

佐藤 健

SATO Ken



研究スタッフ

教授 佐藤 健
准教授 佐藤 裕公
助教 前島 郁子
技術職員 小林 久江
博士研究員 川崎 一郎
博士研究員 三枝 慶子
博士研究員 杉浦 健太
博士研究員 平井 里香
技術補佐員 阿久澤 共子
技術補佐員 瀬戸 真由美
技術補佐員 須藤 俊一
大学院生 小沼 亮介
大学院生 森田 晶人
大学院生 藤田 智
大学院生 建部 貴輝

Staff

Professor SATO Ken
Associate Professor SATOUH Yuhkoh
Assistant Professor MAEJIMA Ikuko
Assistant Technician KOBAYASHI Hisae
Research Fellow KAWASAKI Ichiro
Research Fellow SAEGUSA Keiko
Research Fellow SUGIURA Kenta
Research Fellow HIRAI Rika
Assistant Technician AKUZAWA Tomoko
Assistant Technician SETO Mayumi
Assistant Technician SUTO Shunichi
Graduate Student KONUMA Ryosuke
Graduate Student MORITA Akihito
Graduate Student FUJITA Satoru
Graduate Student TATEBE Takaki

キーワード Keywords

メンブレントラフィック、オルガネラ、受精、発生、オートファジー
Membrane traffic, Organelle biology, Fertilization, Development, Autophagy

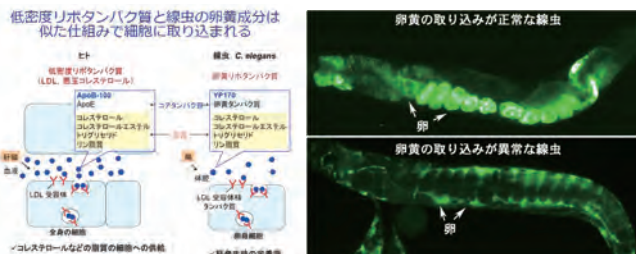


図1. 卵母細胞によるエンドサイトーシスに異常を示すrme変異株
(左) LDLによく似た卵黄タンパク質YP170は腸から体腔に分泌され、その後、卵母細胞によって取り込まれる。(右) 野生株ではYP170-GFPが卵細胞によってエンドサイトーシスされ、卵細胞内に蓄積されるが(上)、rme変異株では卵細胞には取り込まれず、偽体腔に蓄積する(下)。

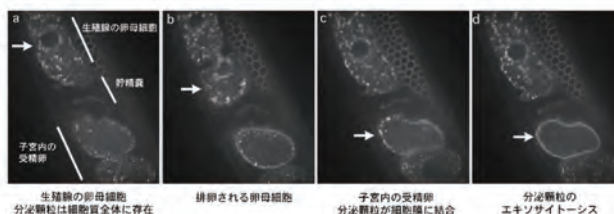


図2. 受精後に同調的に起こる表層顆粒のエキソサイトーシス
卵母細胞において形成された分泌顆粒は受精後に同調的に分泌される。

父性ミトコンドリアは受精依存的なオートファジーによって分解・除去される

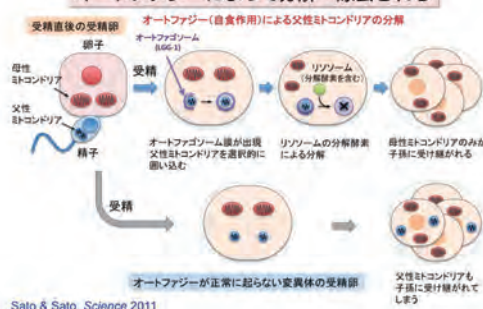


図3. 父性ミトコンドリアのオートファジーによる分解と母性遺伝
精子由来のミトコンドリアは受精後にオートファジーによって分解され、母親由来のミトコンドリアゲノムのみ遺伝する。

複雑な受精前後の諸過程を定量的・包括的に解析することで受精卵の発生能力の予測につなげる

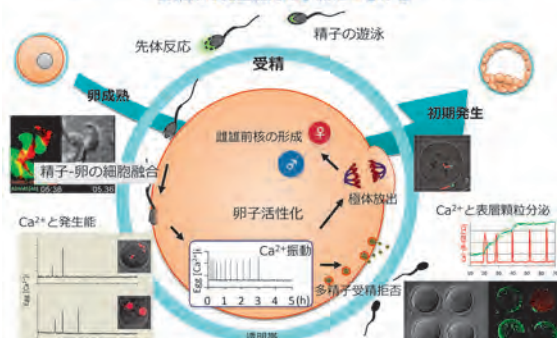


図4. 哺乳類の受精過程と定量イメージング
ライブイメージングやタンパク質の立体構造解析などによって受精の定量的な理解を進めることで、複雑な諸過程の関係や重要性が見えつつある。

【目 標】

細胞内膜トラフィックは、いわゆるタンパク質の分泌や栄養の吸収等における物質輸送だけで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。

▶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、LDL分泌量の増加等により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、これらの仕組みについては不明な点が多く残されています。線虫 *C. elegans* の卵に多く含まれる卵黄成分はこのLDLと非常によく似た性質をしており、腸の細胞から分泌された後、卵母細胞によって取り込まれ、発生の際の栄養素として蓄えられます。私たちは、この卵黄成分の分泌と取り込みの過程に注目し、*C. elegans* を用いてこれらの過程に働く新たな因子の発見および分子メカニズムの解明を目指しています。このようにして線虫研究で発見された新規因子についてノックアウトマウスを作製し、哺乳動物個体における生理機能の解析も進めています。

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. インスリン前駆体の細胞内輸送の分子メカニズム

インスリンは血糖値の上昇に伴い膵臓β細胞から分泌され、血糖調節に働く内分泌ホルモンであり、その分泌機構は古くから研究されています。しかしながら、小胞体内で新規合成された大量のインスリン前駆体を効率的にゴルジ体へと輸出する機構についてはいまだ多く謎が残されています。私達はこのインスリン前駆体等の小胞体輸送機構についても解析を行っています。

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* and mice as model systems.

▶On-going projects

1. Analysis of molecular mechanisms underlying low-density lipoprotein trafficking

Low-density lipoprotein (LDL) consists of core proteins and lipids such as cholesterol. In mammals, LDL is recognized by the LDL receptor on the cell surface and is then taken up by cells via receptor-mediated endocytosis. This process is important for removing LDL from the blood and maintaining a normal level of LDL. Interestingly, the characteristics of *C. elegans* yolk are quite similar to those of mammalian LDL. In *C. elegans*, yolk is secreted from the intestine and taken up by oocytes via receptor-mediated endocytosis. We are studying the molecular mechanism underlying LDL trafficking by utilizing the advanced genetic techniques that are available for *C. elegans*. We are also studying the physiological functions of mammalian homologues of the genes identified by *C. elegans* genetic studies by generating knockout mice.

2. Analysis of physiological functions of membrane trafficking during development

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

3. Analysis of molecular mechanisms underlying intracellular trafficking of insulin precursor

Insulin is a pivotal endocrine hormone that is secreted from pancreatic β cells as the blood glucose level rises and acts to regulate blood glucose. However, it is still largely unknown about the mechanism by which a large amount of newly synthesized insulin precursors in the endoplasmic reticulum (ER) are efficiently exported to the Golgi apparatus. We are studying the molecular mechanisms underlying the ER export mechanism of the insulin precursor.

最近の研究成果

Morita A, Satouh Y, Kosako H, Kobayashi H, Iwase A and Sato K*. Clathrin-mediated endocytosis is essential for the selective degradation of maternal membrane proteins and preimplantation development. *Development* 2021. July 16, 148, dev199461.

Kunii M, Noguchi Y, Yoshimura SI, Kanda S, Iwano T, Avriyanti E, Atik N, Sato T, Sato K, Ogawa M, Harada A*. SNAP23 deficiency causes severe brain dysplasia through the loss of radial glial cell polarity. *J Cell Biol.* 2021 Jan 4;220(1):e201910080.

Yamamoto YH, Kasai A, Omori H, Takino T, Sugihara M, Umemoto T, Hamasaki M, Hatta T, Natsume T, Morimoto RI, Arai R, Waguri S, Sato M, Sato K, Bar-Nun S, Yoshimori T, Noda T*, Nagata K*. ERdj8 governs the size of autophagosomes during the formation process. *J Cell Biol.* 2020 Aug 3;219(8):e201903127.

Umeda R, Satouh Y, Takemoto M, Nakada-Nakura Y, Liu K, Yokoyama T, Shirouzu M, Iwata S, Nomura N, Sato K, Ikawa M, Nishizawa T*, Nureki O*. Structural insights into tetraspanin CD9 function. *Nat Commun.* 2020 Mar 30;11(1):1606.

Hara T, Maejima I, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Tsukamoto S, Tsunoda M, Ono A, Yamakoshi S, Oikawa S, Sato K*. Rer1-mediated quality control system is required for neural stem cell maintenance during cerebral cortex development. *PLoS Genet.* 2018 Sep 27;14(9):e1007647.

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.* 2018 Jun 4;217(6):2073-2085.

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.* 2018 Jan;20(1):81-91.

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)

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

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

代謝エピジェネティクス分野

Laboratory of Epigenetics and Metabolism



教授 Professor

稲垣 毅

INAGAKI Takeshi



キーワード Keywords

エピゲノム、生活習慣病、エネルギー代謝、転写、クロマチン構造
Epigenome, Metabolic diseases, Energy metabolism, Transcription, Chromatin structure

研究スタッフ

Staff

教授	稲垣 毅	Professor	INAGAKI Takeshi
講師	小松 哲郎	Associate Professor	KOMATSU Tetsuro
助教	鈴木 智大	Assistant Professor	SUZUKI Tomohiro
研究員	シルビア ボルツァーニ	Postdoctoral Fellow	Silvia BOLZANI
大学院生 (博士課程)	増田 真之佑	Graduate Student	MASUDA Shinnosuke
研究支援員	林 真友子	Assistant Technical Staff	HAYASHI Mayuko
研究支援員	谷岡 安紀子	Assistant Technical Staff	TANIOKA Akiko
秘書	櫻井 浩美	Secretary	SAKURAI Hiromi

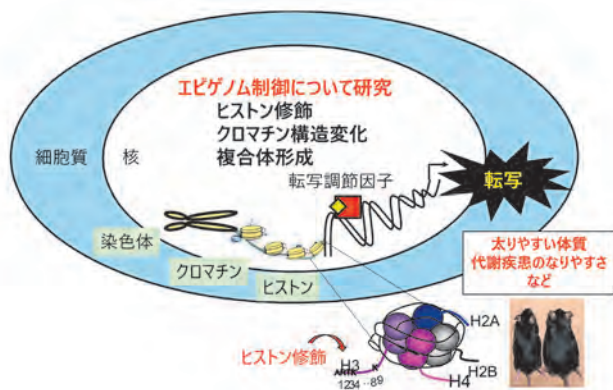


図1.



図2.

エピゲノム酵素の基質や補酵素として代謝物が必要



環境が代謝物を介して記憶される可能性を検討

図3.

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



図4.

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

Specific aims

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

▶On-going projects

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

最近の研究成果

Suzuki T, Hayashi M, Komatsu T, Tanioka A, Nagasawa M, Tanimura-Inagaki K, Rahman MS, Masuda S, Yusa K, Sakai J, Shibata H and Inagaki T*. Measurement of the nuclear concentration of α -ketoglutarate during adipocyte differentiation by using a fluorescence resonance energy transfer-based biosensor with nuclear localization signals. *Endocr J* (in press).

Shiono A, Sasaki H, Sekine R, Abe Y, Matsumura Y, Inagaki T, Tanaka T, Kodama T, Aburatani H, Sakai J, Takagi H. PPAR α activation directly upregulates thrombomodulin in the diabetic retina. *Sci Rep* 10(1);10837 (2020).

Tanimura K, Suzuki T, Vargas D, Shibata H, Inagaki T*. Epigenetic regulation of beige adipocyte fate by histone methylation. *Endocr J* 66(2); 115-125 (2019).

Inagaki T*. Histone demethylases regulate adipocyte thermogenesis. *Diabetol Int* 9(4); 215-223 (2018).

Abe Y, Fujiwara Y, Takahashi H, Matsumura Y, Sawada T, Jiang S, Nakaki S, Uchida A, Nagao N, Naito M, Kajimura S, Kimura H, Osborne TF, Aburatani H, Kodama T, Inagaki T*, Sakai J*. Histone demethylase JMJD1A coordinates acute and chronic adaptation to cold stress via thermogenic phospho-switch. *Nat Commun* 19;9(1);1566 (2018).

Inagaki T*. Regulations of Adipocyte Phenotype and Obesity by IRX3. Positive or Negative? *eBioMedicine* 24;7-8 (2017).

Masubuchi Y, Nakagawa Y, Medina J, Nagasawa M, Kojima I, Rasenick MM, Inagaki T, Shibata H. T1R3 homomeric sweet taste receptor regulates adipogenesis through G α s-mediated microtubules disassembly and Rho activation in 3T3-L1 cells. *Plos One* 4;12(5);e0176841 (2017).

Inagaki T, Sakai J, Kajimura S. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipocyte cell fate and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 17(8);480-95 (2016).

Matsumura Y, Nakaki R, Inagaki T, Yoshida A, Kano Y, Kimura H, Tanaka T, Tsutsumi S, Nakao M, Doi T, Fukami K, Osborne TF, Kodama T, Aburatani H, Sakai J. H3K4/H3K9me3 bivalent chromatin domains targeted by lineage-specific DNA methylation pauses adipocyte differentiation. *Mol Cell* 60;584-596 (2015).

Abe Y, Rozqie R, Matsumura Y, Kawamura T, Nakaki R, Tsurutani Y, Tanimura-Inagaki K, Shiono A, Magoori K, Nakamura K, Ogi S, Kajimura S, Kimura H, Tanaka T, Fukami K, Osborne TF, Kodama T, Aburatani H, Inagaki T*, Sakai J*. JMJD1A is a signal-sensing scaffold that regulates acute chromatin dynamics via SWI/SNF association for thermogenesis. *Nat Commun* 6;7052 (2015).

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*. The FBXL10/KDM2B scaffolding protein associates with novel polycomb repressive complex-1 to regulate adipogenesis. *J Biol Chem* 290 (7);4163-77 (2015).

生体膜機能分野

Laboratory of Molecular Membrane Biology



教授 Professor

佐藤 美由紀

SATO Miyuki

研究スタッフ

Staff

教授

佐藤 美由紀

Professor

SATO Miyuki

助教

関本 隆志

Assistant Professor

SEKIMOTO Takayuki

助教

佐々木 妙子

Assistant Professor

SASAKI Taeko

技術補佐員

寺脇 直美

Assistant Technician

TERAWAKI Naomi

技術補佐員

田島 明

Assistant Technician

TAJIMA Mei

大学院生(博士)

上杉 里瑛

Graduate Student

UESUGI Rie



キーワード Keywords

オートファジー、ミトコンドリア、細胞内分解系、初期発生、線虫 *C. elegans*
Autophagy, Mitochondria, Degradation systems, Development, *C. elegans*

C. elegans の生殖腺を用いた初期発生の *in vivo* 解析

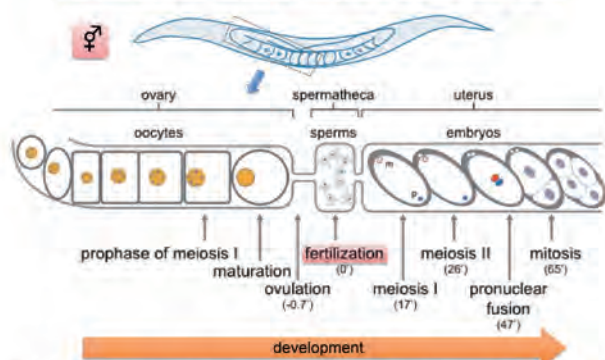


図1 *C. elegans* の生殖腺の構造。雌雄同体で自家受精するため、受精前後や初期胚発生の様子を生きた個体内で容易に観察することができる。

リソソーム分解系の活性化による母性・父性由来成分の分解

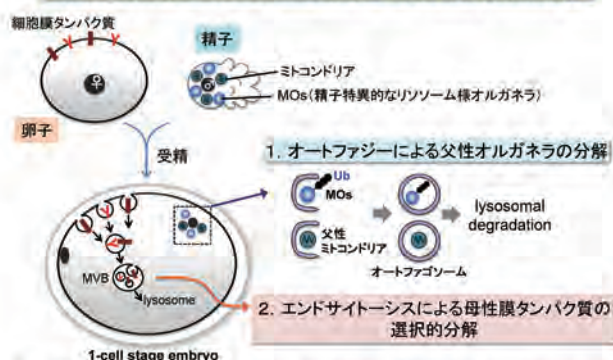


図2 受精後に活性化されるリソソーム分解系。受精直後にはオートファジーとエンドサイトーシスが一過的に活性化され、それぞれ特異的な膜成分の分解を行っている。

オートファジーによる精子由来ミトコンドリアの選択的分解

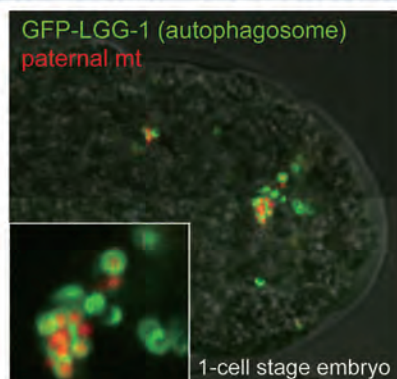


図3 オートファジーによる精子由来ミトコンドリアの選択的分解。侵入した精子ミトコンドリア周囲にオートファゴソーム膜が形成される様子を生きた受精卵で観察した。

K63 結合ユビキチン化を介したエンドサイトーシスの制御

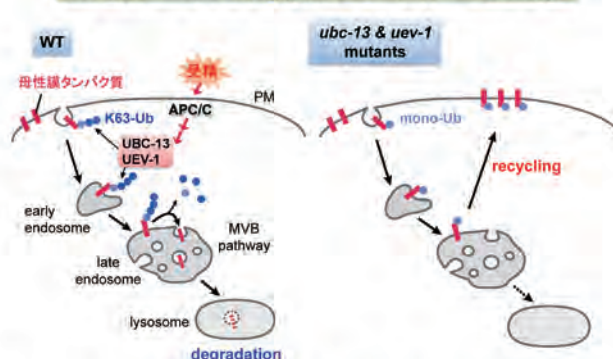


図4 エンドサイトーシスにおけるユビキチン化の関与。受精後には K63 結合ユビキチン化が誘導され、卵子に由来する母性膜タンパク質の分解を制御している。

《目 標》

モデル生物である線虫*C. elegans*を用いてエンドサイトーシスやオートファジー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。現在は父性ミトコンドリアを特異的に認識する分子メカニズムや父性ミトコンドリア分解の生理的・進化的意義の解明を目指している。

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を制御している。我々は線虫受精卵で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、受精がエンドサイトーシスを活性化するシグナル経路にも注目している。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

Using *C. elegans* as a model system, we are interested in the regulation of organelle dynamics during animal development. In particular, we explore the mechanisms and physiological roles of autophagy and endocytosis in fertilized eggs by using genetic and cell biological approaches.

▶On-going projects

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

During the development of multicellular organisms, each cell changes its nature through the remodeling of cellular constituents. In particular, fertilization triggers dramatic cellular remodeling, called the “oocyte-to-zygote (embryo) transition”. 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 (Fig. 3). This autophagic degradation of the paternal mitochondria also explains why mitochondrial DNA is maternally inherited. We are trying to elucidate how paternal organelles are recognized and selectively engulfed by autophagosomes. We are also interested in the physiological and evolutionary significance of this autophagic degradation of paternal organelles.

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

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

最近の研究成果

Sasaki T, Sato M*. Degradation of paternal mitochondria via mitophagy. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1865: 129886 (2021).

Onishi M, Yamano K, Sato M*, Matsuda N*, Okamoto K*. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J* 40: e104705 (2021).

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: 2073-2085 (2018).

Sato M*, Sato K, Tomura K, Kosako H, Sato K*. The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Cell Biol* 20: 81-91 (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: jcs212183 (2018).

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: 211-221 (2015).

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

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

個体代謝生理学分野

Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics



教授 Professor

西村 隆史

NISHIMURA Takashi

研究スタッフ

Staff

教授

西村 隆史

Professor

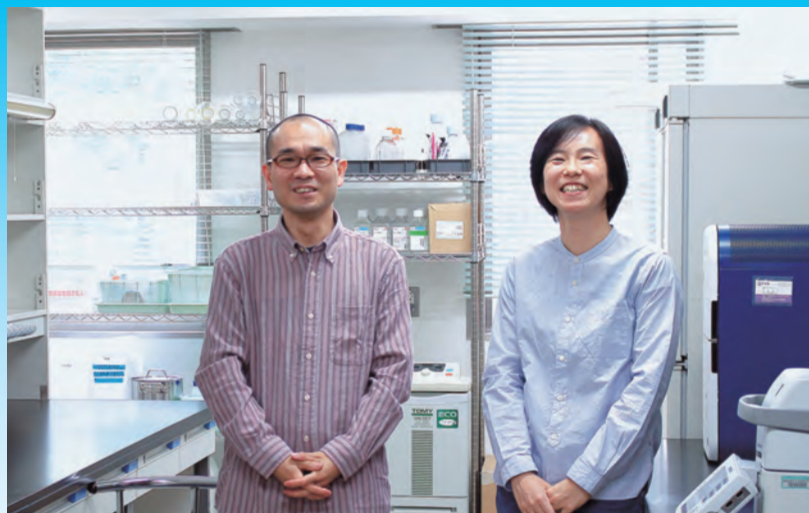
NISHIMURA Takashi

助教

茂木 千尋

Assistant Professor

MOGI Chihiro



キーワード Keywords

ショウジョウバエ、代謝恒常性、栄養応答、インスリン、内分泌ホルモン

Drosophila, Metabolic homeostasis, Nutritional response, Insulin, Endocrine hormone

図1. モデル生物、キロショウジョウバエの生活史

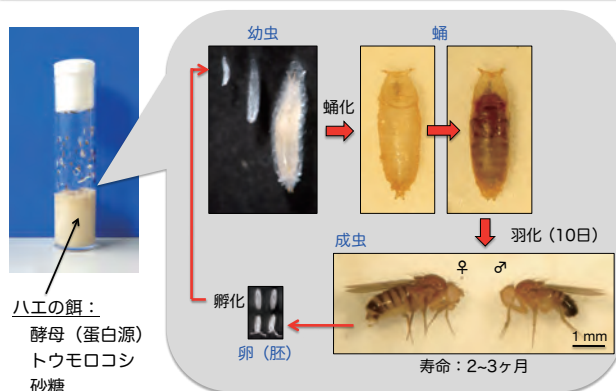


図2. 栄養源にตอบสนองしたインスリンの発現調節と機能調節

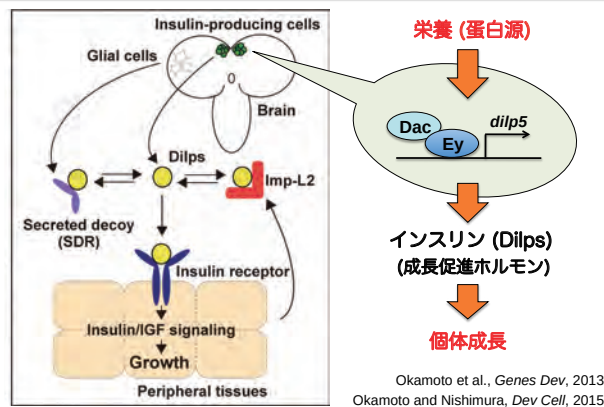


図3. 発達進行を誘導するステロイドホルモンの変動と生活史戦略としてのエネルギー代謝調節

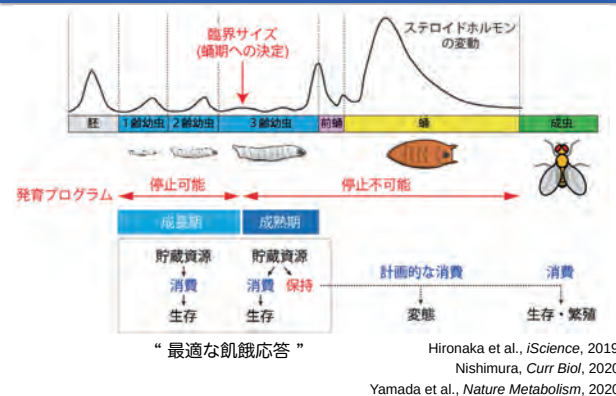
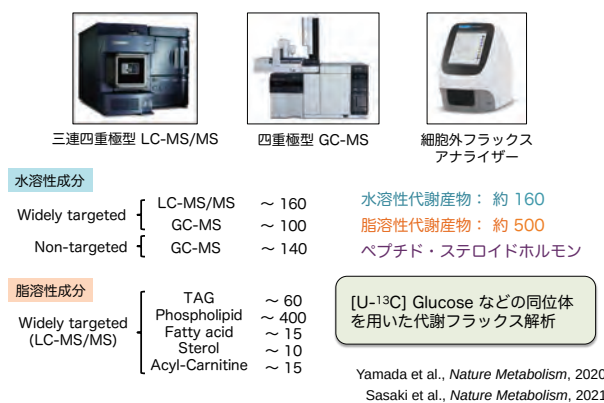


図4. メタボロミクスと細胞代謝測定による代謝生理の理解



《目 標》

適切な食事栄養バランスと代謝調節機構は、生まれてから老化に至る各ライフステージによって異なると考えられます。私たちの研究室では、個体モデル生物としてキショウジョウバエを用いて、生活史を通して代謝恒常性の基本原理の理解を目指しています。特に、生後直後の栄養応答、成長期から性成熟期への移行期に特有の代謝恒常性の変化、さらに老化に伴う生理機能の変遷に着目しています。これらの基礎医学研究を基盤として、内分泌ホルモンや代謝恒常性の機能破綻による疾患の発症メカニズムや病態の理解へ貢献します。

▶現在進行中のプロジェクト

1. インスリン結合タンパク質による局所的なインスリン機能調節の仕組み

キショウジョウバエは、飼育が簡便で遺伝学的解析に優れたモデル生物であると同時に、哺乳類と同様の器官系と代謝内分泌システムを有しています(図1)。以前私たちは、タンパク源に反応してインスリンを発現誘導する仕組みを明らかにしました(Okamoto and Nishimura, *Dev Cell*, 2015)。また、インスリンシグナルを制御する分泌性インスリン結合タンパク質を同定しました(Okamoto et al., *Genes Dev*, 2013)。栄養源の変化に応じて、インスリンシグナルはどのような仕組みで調節されているのか、インスリン結合タンパク質の機能解析を通して、全身性および局所的なインスリン機能調節の仕組みと生理的意義を解明します(図2)。

2. 性成熟期に特有なグリコーゲン代謝と脂質代謝の制御機構の解明

ショウジョウバエの幼虫は、ある一定の体サイズになるとステロイドホルモンの生合成が増加し、成熟期に入ります(図3)。私たちは以前の研究で、ステロイドホルモンが血糖代謝を調節して、栄養環境の変化に対する代謝応答や計画的なエネルギー産生に関わることを報告しました(Hironaka et al., *iScience*, 2019; Nishimura, *Curr Biol*, 2020; Yamada et al., *Nat Metab*, 2020)。哺乳類の肝臓に相当する脂肪組織に貯蔵された多糖グリコーゲンや中枢脳に存在する中性脂肪もまた、成長期と成熟期で異なる代謝制御機構を有していることが明らかになりました。同様に、栄養応答の変遷や代謝調節機能の低下は、老化によっても生じると考えられます。各ライフステージに特有の代謝システムと分子機構の理解を目指しています。

3. 生後直後の代謝適応の分子基盤の解明

卵に貯蔵された栄養源を用いて胚発生が終ると、幼虫が孵化します。このタイミングは、初めて外部栄養環境に晒される時期に相当します(図1)。栄養バランスの変化に対して、生後直後の適応能が低下するインスリン受容体の点変異体を用いて、代謝適応の統合的な理解を目指しています。特に、糖質と必須アミノ酸を含むタンパク源の比率が、生体にどのような代謝ストレスを与えているのか、各種オミクス解析、分子遺伝学的解析、組織学的解析などを組み合わせて研究を進めています。

4. メタボローム解析とホルモン解析のための基盤技術の開発

細胞、組織、個体の生理状態を把握するには、代謝物の変動とホルモン動態の理解が重要になります。私たちは、液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS/MS)とガスクロマトグラフ質量分析計(GC-MS)を用いて、網羅的なメタボローム解析を実施しています(図4)。これまで、自身の研究に加えて(Yamada et al., *Development* 2019; Nishimura, *Curr Biol*, 2020; Yamada et al., *Nat Metab*, 2020)、様々な生物種とサンプルを用いた共同研究を実施してきました(Imura et al., *Curr Biol*, 2020; Sasaki et al., *Nat Metab*, 2021, 他)。今後も共同利用・共同研究拠点の活動として、さらなる基盤技術の開発を行います。また、ペプチド・ステロイドホルモンの解析と同位体ラベル代謝物を用いた代謝フラックス解析の拡充に取り組みます。

Specific aims

Appropriate dietary balance and metabolic regulations vary with each life stage from birth to aging. Using the fruit fly, *Drosophila melanogaster*, as a model organism, our laboratory aims to understand the basic principles of metabolic homeostasis throughout life history. In particular, we are focusing on the nutritional response immediately after birth, metabolic homeostasis specific to the transition from growth to sexual maturity, and changes in physiological functions associated with aging. Based on these basic researches, we will contribute

to the understanding of the pathogenesis and pathophysiology of diseases caused by the breakdown of endocrine hormones and metabolic homeostasis.

▶On-going projects

1. Local regulation of insulin function by insulin-binding proteins.
2. Regulatory mechanisms of glycogen and lipid metabolism specific to maturation
3. Elucidation of the molecular basis of postnatal metabolic adaptation.
4. Technology development for metabolome and hormone analysis using mass spectrometry

最近の研究成果

Sasaki A, Nishimura T, Takano T, Naito S, Yoo SK*. *white* regulates proliferative homeostasis of intestinal stem cells during ageing in *Drosophila*. **Nat Metab** 3: 546-557 (2021).

Yamada T, Hironaka KI, Habara O, Morishita Y, Nishimura T*. A developmental checkpoint directs metabolic remodelling as a strategy against starvation in *Drosophila*. **Nat Metab** 2: 1096-1112 (2020).

Nishimura T*. Feedforward regulation of glucose metabolism by steroid hormones drives a developmental transition in *Drosophila*. **Curr Biol** 30: 3624-3632 (2020).

Matsushita R, Nishimura T*. Trehalose metabolism confers developmental robustness and stability in *Drosophila* by regulating glucose homeostasis. **Commun Biol** 3: 170 (2020).

Hironaka KI*, Fujimoto K, Nishimura T*. Optimal scaling of critical size for metamorphosis in the genus *Drosophila*. **iScience** 20: 348-358 (2019).

Yamada T, Habara O, Yoshii Y, Matsushita R, Kubo H, Nojima Y, Nishimura T*. The role of glycogen in development and adult fitness in *Drosophila*. **Development** 146: 176149 (2019).

Yamada T, Habara O, Kubo H, Nishimura T*. Fat body glycogen serves as a metabolic safeguard for the maintenance of sugar levels in *Drosophila*. **Development** 145: 158865 (2018).

Matsuda H, Yamada T, Yoshida M, Nishimura T*. Flies without trehalose. **J Biol Chem** 290: 1244-1255 (2015).

Okamoto N, Nishimura T*. Signaling from glia and cholinergic neurons controls nutrient-dependent production of an insulin-like peptide for *Drosophila* body growth. **Dev Cell** 35: 295-310 (2015).

Okamoto N, Nakamori R, Murai T, Yamauchi Y, Masuda A, Nishimura T*. A secreted decoy of InR antagonizes insulin/IGF signaling to restrict body growth in *Drosophila*. **Genes Dev** 27: 87-97 (2013).

遺伝生化学分野

Laboratory of Molecular Endocrinology and Metabolism



教授 Professor

泉 哲郎

IZUMI Tetsuro



研究スタッフ

教授
泉 哲郎

准教授
奥西 勝秀

助教
松永 耕一

助教
水野 広一

技術職員
牛込 剛史

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 崑磊

大学院生(博士)
趙 敏

Staff

Professor
IZUMI Tetsuro

Associate Professor
OKUNISHI Katsuhide

Assistant Professor
MATSUNAGA Kohichi

Assistant Professor
MIZUNO Kouichi

Technical Officer
USHIGOME Takeshi

Assistant Technician
NARA Takae

Assistant Technician
KOBAYASHI Eri

Clerical Assistant
SHIGOKA Sachiko

Graduate Student
ZHAO Kunli

Graduate Student
ZHAO Min

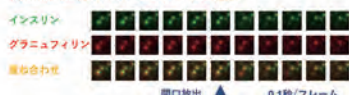
キーワード Keywords

インスリン顆粒開口放出、脂肪蓄積、免疫細胞相互作用、遺伝子変異マウス、生細胞顕微鏡観察
insulin granule exocytosis, fat accumulation, immune cell interaction, genetically mutated mouse, live cell imaging

インスリン顆粒とグラニューフィリンの生細胞観察



開口放出に伴うグラニューフィリン遊離



グラニューフィリンの有無と顆粒運動



グラニューフィリンの超解像観察

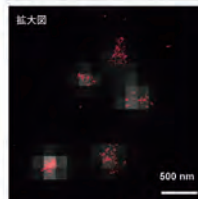
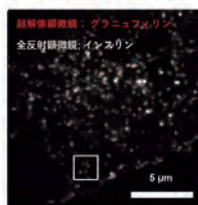


図1. 様々な顕微鏡を用いたインスリン顆粒の開口放出研究

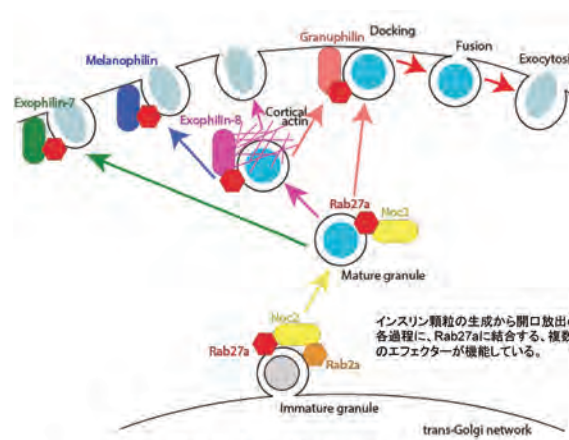


図2. 膵β細胞におけるRab27aとそのエフェクターの役割

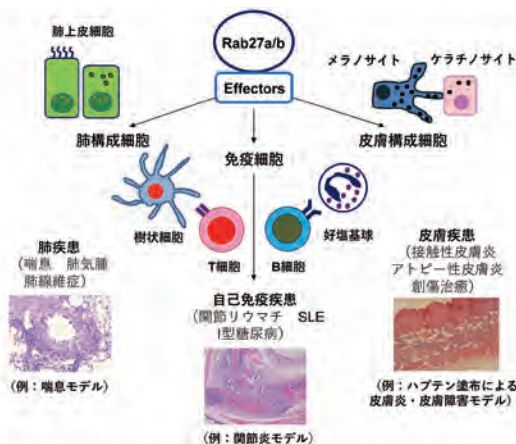


図3. 多種の疾患におけるRab27関連分子の役割の解明

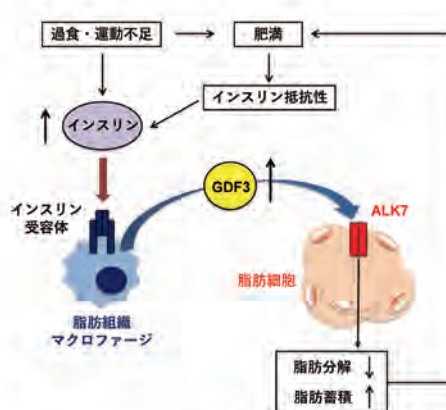


図4. インスリン→GDF3→ALK7経路は、栄養過多時に、生体内の脂肪蓄積を亢進させる

《目 標》

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

▶現在進行中のプロジェクト

1. 膵β細胞におけるインスリン顆粒開口放出機構

インスリン顆粒を蛍光標識し、生きた膵β細胞でリアルタイムに開口放出現象を可視化すると、膜融合直前の顆粒の細胞内動態は様ではなく、細胞膜からの距離や細胞膜近傍での停留時間がさまざまであることを見出した (*Traffic* 2008)。また、インスリン顆粒膜に局在する分子として同定した Granuphilin が、単量体 GTPase Rab27a/b と結合して、インスリン顆粒を細胞膜にドッキングさせるとともに、次の膜融合反応を一時的に抑制すること、さらに、Granuphilinを含むドッキング装置のナノ構造を明らかにした (*J Biol Chem* 1999, 2004, 2011; *Mol Cell Biol* 2002a; *J Cell Biol* 2005; *Sci Rep* 2016; 図1)。また、別のRab27エフェクターが、インスリン顆粒開口放出の様々な過程で機能することを見出した (図2)。具体的には、Noc2が、Rab27のほかにRab2とも結合し、顆粒の成熟と開口放出の連関を調節していること (*J Cell Sci* 2017)、Exophilin-8が、分泌顆粒を皮質アクチン網に捕捉すると同時に、細胞辺縁部で分泌可能な顆粒プールを形成する役割があること (*Mol Biol Cell* 2011; *Elife* 2017)、Exophilin-7および Melanophilin 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; *Diabetes* 2020)、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。また、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おり (図3)、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

私たちは、常染色体優性遺伝様式を示す糖尿病モデルAkitaマウスで、インスリン2のシステイン残基がチロシン残基へ置換され、A7-B7間の分子内ジスルフィド結合が形成されずに、インスリンが分泌されなくなることを発見している (*J Clin Invest*, 1999; *Diabetes* 2003)。この知見は、膵β細胞分泌機能における小胞体品質管理機構や小胞体ストレスの重要性を報告した最初のもので、同様のインスリン遺伝子異常がヒト新生児糖尿病の原因となるという発見の先駆けとなった。また、多因子遺伝性糖尿病・肥満マウスの遺伝学的解析により、その血糖値・体重・インスリン値などを制御する遺伝子の染色体上局在部位を特定し (*Diabetes* 1999; *Mamm Genome* 2006)、TGFβ type I 受容体の1つ、ALK7遺伝子の変異を同定した。本分子は、Smad2-4を介して脂肪細胞の転写因子C/EBPαとPPARγを抑制し、過栄養状態において脂肪分解を抑制し、脂質を脂肪細胞に蓄積する機能を有することを見出した (*Diabetes* 2013;

Adipocyte 2013; 図4)。また、ALK7を活性化するリガンドGDF3を同定し、インスリンがマクロファージにおいてその産生を誘導することを見出した (*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, we focus on 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 in the metabolic and immune systems using genetically engineered mice.
- 2) Genetic analysis of diabetes and obesity in rodent models
By clarifying the genetic alterations responsible for diabetes and obesity in rodent disease models, we investigate the molecular pathogenesis of pancreatic beta-cell dysfunction and abnormal fat accumulation.

▶On-going projects

1. Morphological analyses of secretory granule trafficking, docking, priming, and fusion by confocal, total internal reflection fluorescence, super-resolution, and electron microscopy.
2. In vitro and in vivo functional analyses of the small GTPases, Rab27a/b, and their effectors, exophilins, in regulated exocytosis.
3. Effects of impaired Rab27 systems on the pathogenesis of immune, respiratory, and skin diseases.
4. Molecular mechanism of adipose fat accumulation in obesity, especially focusing on the role of ALK7 and its ligand GDF3.

最近の研究成果

Wang H, Mizuno K, Takahashi N, Kobayashi E, Shirakawa J, Terauchi Y, Kasai H, Okunishi K, Izumi T*. Melanophilin accelerates insulin granule fusion without predocking to the plasma membrane. *Diabetes* 69: 2655-2666 (2020).

Okunishi K*, Wang H, Suzukawa M, Ishizaki R, Kobayashi E, Kihara M, Abe T, Miyazaki JI, 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, 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, and Izumi T*. Granuphilin exclusively mediates functional granule docking to the plasma membrane. *Sci Rep* 6: 23909 (2016).

分子糖代謝制御分野

Laboratory of Developmental Biology and Metabolism



教授 Professor

藤谷 与士夫

FUJITANI Yoshio



研究スタッフ

Staff

教授 藤谷 与士夫

Professor FUJITANI Yoshio

准教授 佐藤 隆史

Associate Professor SATO Takashi

助教 福中 彩子

Assistant Professor FUKUNAKA Ayako

助教 中川 祐子

Assistant Professor NAKAGAWA Yuko

技術補佐員 須田 明日香

Assistant Technician SUDA Asuka

技術補佐員 田村 康子

Assistant Technician TAMURA Yasuko

技術補佐員 深石 亜里紗

Assistant Technician FUKAISHI Arisa

技術補佐員 水谷 和香奈

Assistant Technician MIZUTANI Wakana

技術補佐員 宮崎 友紀子

Assistant Technician MIYAZAKI Yukiko

技術補佐員 根津 はるか

Assistant Technician NETSU Haruka

技術補佐員 鏡 則子

Assistant Technician KAGAMI Noriko

特別研究学生 深石 貴大

Graduate Student FUKAISHI Takahiro

特別研究学生 齋藤 大祐

Graduate Student (D4) SAITO Daisuke

大学院生 ビー・アイ・ブレスリング・オフェジロ

Graduate Student (D2) PEREY Blessing Ofejiro

学生(医学部MD-PhDコース4年) 北村 裕也

Under graduate Student (M4) KITAMURA Yuya

学生(医学部MD-PhDコース2年) 小川 万裕

Under graduate Student (M2) OGAWA Mahiro

キーワード Keywords

代謝、糖尿病、 β 細胞、PP細胞、亜鉛、亜鉛トランスポーター
metabolism, diabetes, β cell, PP cell, Zinc, Zinc transporter

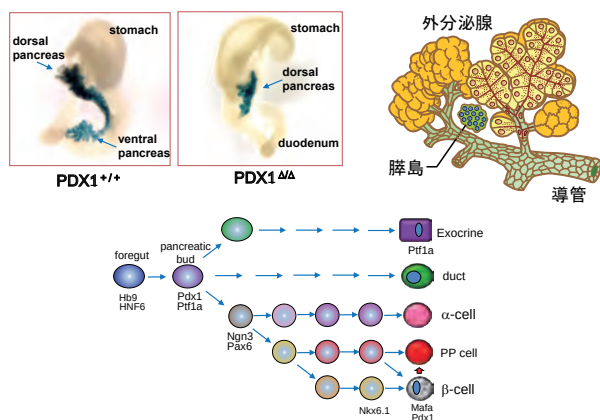


図1. 膵発生・分化機構からみた糖尿病の研究

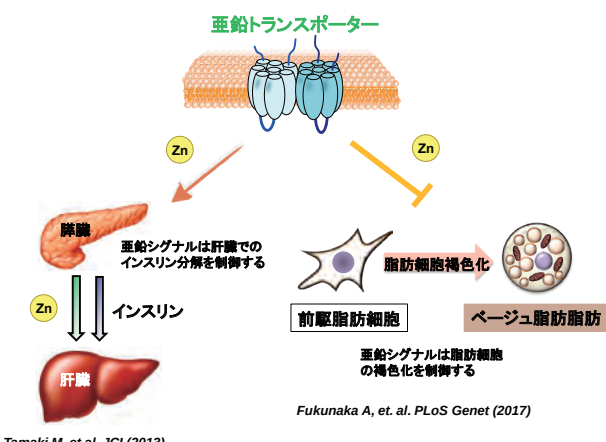


図2. 生活習慣病における亜鉛シグナルの役割

PP特異的抗体

PP特異サンドイッチELISA

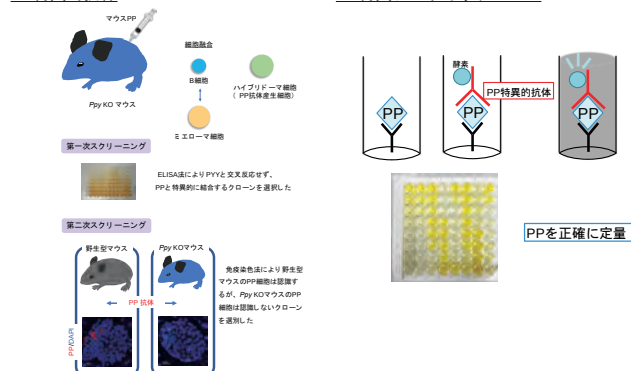


図3. 解析ツールの開発

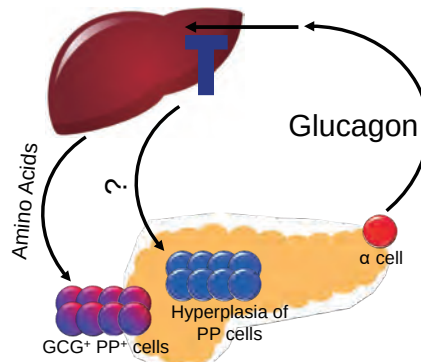


図4. 肝臓でのグルカゴン作用による膵内分泌細胞の増殖および運命維持機構の制御

《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、糖代謝、発生生物学、亜鉛シグナルの観点から、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、疾患の新たな発症メカニズムの解明と革新的な治療法の開発を目指します。

▶現在進行中のプロジェクト

1. 膵β細胞の発生・再生・脱分化からみた糖尿病の研究

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

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. PP細胞の解析を可能にするツールの開発

膵島生物学において解析が遅れているのが Pancreatic Polypeptide (PP) を分泌するPP細胞である。PP細胞の解析を進めるべく、これまでにPP細胞に関する遺伝子改変マウスや系譜追跡を可能にする各種マウスを開発すると共にPPに特異的なモノクローナル抗体を開発し、商品化した (Hara et al. Endocr J 2019)。国際共同研究を通じて、PP細胞の生物学を開拓してゆきたい。

Our research

The dysfunction of pancreatic β cells, white and brown adipocytes, and 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 molecular mechanism of cellular regulation, from a variety of viewpoints, including developmental biology, zinc biology, 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

1. Research on the biology of pancreatic α, β and PP cells
2. Research on the functional heterogeneity of pancreatic β cells
3. Analysis of zinc transporters involved in adipocyte differentiation and function

最近の研究成果

Fukaishi T, Nakagawa Y, Fukunaka A, Sato T, Hara A, Nakao K, Saito M, Kohno K, Miyatsuka T, Tamaki M, Matsuhisa M, Matsuoka TA, Yamada T, Watada H, Fujitani Y*. Characterisation of *Ppy*-lineage cells clarifies the functional heterogeneity of pancreatic beta cells in mice. **Diabetologia** in press.

Perez-Frances M, van Gurp L, Abate MV, Cigliola V, Furuyama K, Bru-Tari E, Oropeza D, Carreaux T, Fujitani Y, Thorel F, Herrera PL*. Pancreatic islet *Ppy*-expressing gamma-cells display mixed phenotypic traits and have the adaptive plasticity to engage insulin production. **Nat Commun** 12:4458. (2021)

Tatsuoka H, Sakamoto S, Yabe D, Kabai R, Kato U, Okumura T, Botagarova A, Tokumoto S, Usui R, Ogura M, Nagashima K, Mukai E, Fujitani Y, Watanabe A, Inagaki N*. Single-Cell transcriptome analysis dissects the replicating process of pancreatic beta cells in partial pancreatectomy model. **iScience** 23:101774. (2020)

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)

Uzawa H, Kohno D, Koga T, Sasaki T, Fukunaka A, Okuno T, Jo-Watanabe A, Kazuno S, Miyatsuka T, Kitamura T, Fujitani Y, Watada H, Saeki K, Yokomizo T*. Leukotriene A 4 hydrolase deficiency protects mice from diet-induced obesity by increasing energy expenditure through neuroendocrine axis. **FASEB J** 34:13949-13958 (2020)

Aoyama S, Nishida Y, Fujitani Y, Fukunaka A, Miyatsuka T, Suzuki L, Himuro M, Yoshimori T, Watada H*. Rubicon in pancreatic beta cells plays a limited role in maintaining glucose homeostasis following increased insulin resistance. **Endocr J** 67:1119-1126 (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)

Himuro M, Miyatsuka T, Suzuki L, Miura M, Katahira T, Goto H, Nishida Y, Sasaki S, Koike M, Shiota C, Gittes GK, Fujitani Y, Watada H*. Cellular autophagy in β cells plays a role in the maintenance of islet architecture. **J Endocr Soc** 3:1979-1992 (2019)

Osonoi Y, Mita T, Azuma K, Nakajima K, Masuyama A, Goto H, Nishida Y, Takeshi Miyatsuka T, Fujitani Y, Koike M, Mitsumata M, Watada H*. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances cell death and atherosclerosis. **Autophagy** 14:1991-2006 (2018)

代謝疾患医科学分野

Laboratory of Diabetes and Metabolic Disorders



教授 Professor

白川 純

SHIRAKAWA Jun



研究スタッフ

教授
白川 純

准教授
佐藤 幸市

助教
井上 亮太

研究員
佐藤 葵

研究員
李 婧禾

博士課程 大学院生(特別研究学生)
西山 邦幸

博士課程 大学院生(特別研究学生)
都野 貴寛

技術補佐員
西山 千寿

学外共同研究員
平野 久

事務補佐員
村井 芙柚実

Staff

Professor
SHIRAKAWA Jun

Associate Professor
SATO Koichi

Assistant Professor
INOUE Ryota

Lab Manager / Postdoctoral Fellow
SATO Aoi

Research Fellow
Li Jinghe

PhD Student
NISHIYAMA Kuniyuki

PhD Student
TSUNO Takahiro

Assistant Technician
NISHIYAMA Chizu

Collaborative Researcher
HIRANO Hisashi

Clerical Assistant
MURAI Fuyumi

キーワード Keywords

膵β細胞、ヒト膵島、糖尿病、代謝異常、臓器連関

Pancreatic beta cells, human islets, diabetes, metabolic disorders, interorgan network

糖尿病・代謝疾患の病態解明および治療法開発に向けたトランスレーショナルリサーチ

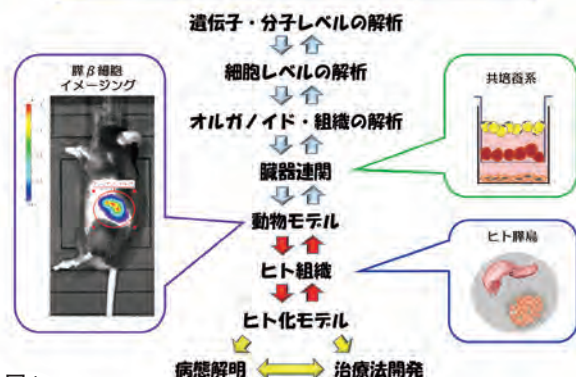


図1.

ヒトの膵島を用いた糖尿病研究

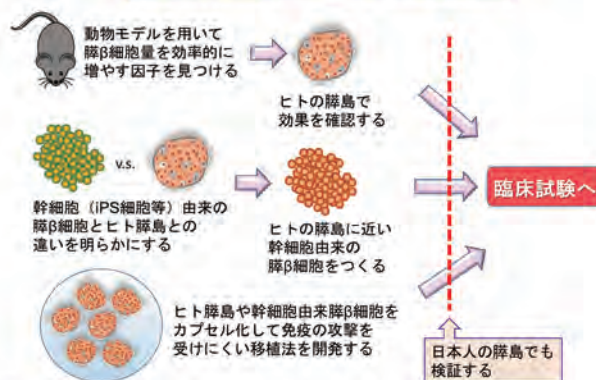
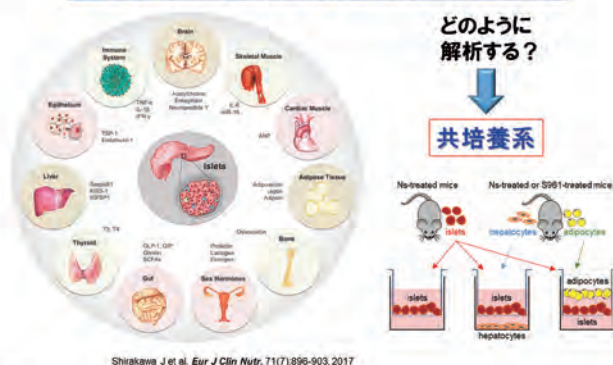


図2.

膵島(膵β細胞)は臓器連関で制御されている



Shirakawa J et al. Eur J Clin Nutr. 71(7):896-903, 2017

図3.

糖尿病治療に向けた統合的アプローチ

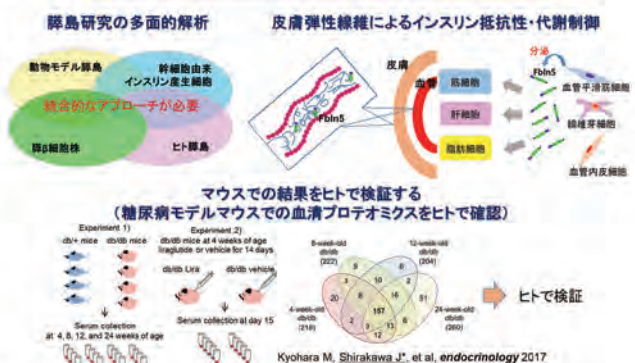


図4.

《目 標》

基礎研究の成果を実際の臨床に応用していくには多くの課題があり、「死の谷」と呼ばれています。特に糖尿病・代謝疾患は、全身の臓器が相互に関与し複雑な病態を形成しています。私たちの研究室は、分子や細胞レベルから病態に迫る「ボトムアップ」のアプローチと、疾患や現象から分子機序を掘り下げていく「トップダウン」のアプローチの双方により、糖尿病・代謝疾患の病態解明および治療法開発へ向けたトランスレーショナルリサーチを目指しています（図1）。

▶現在進行中のプロジェクト

1. ヒト膵島における膵β細胞の機能と量の制御機構の解明

以前は世界中で動物モデルを用いて膵島や膵β細胞の研究が展開されてきましたが、近年ヒトと動物モデルの膵島および膵β細胞は様々な点で異なっていることが明らかになってきました。当分野では、ヒト膵島を用いた研究が可能な環境を確立しており、動物モデルの膵島、ヒト膵島、iPS細胞などのヒト多能性幹細胞由来の膵β細胞を用いて、ヒト膵β細胞の機能と量の制御機構を解明することで、糖尿病の病態解明および治療法開発を推進していきます（図2）。

2. 代謝疾患における炎症や臓器連関の役割の究明

生体内においては、単一の臓器ではなく多数の臓器が相互作用することにより生理機能を構成しています。また、肥満や糖尿病などの代謝疾患においても、組織間の連関や炎症細胞の浸潤などによる細胞間の相互作用が、病態形成に深く関与しています。私たちは、肝臓や脂肪組織が膵島細胞を制御する仕組みや、膵島細胞と炎症細胞の相互作用に関して、組織の共培養系を用いて解析しています。代謝疾患における炎症および臓器連関の意義を明らかにし、新たな治療を開発することを目指しています（図3）。

3. 疾患モデルとヒトにおける代謝臓器の病態形成機構の解明

実際にヒトの病態で生じている現象は、遺伝子改変マウスなどの解析で得られた知見のみでは説明できないこともあります。私たちは、ヒトの検体と疾患モデルを組み合わせた統合的アプローチを展開することにより、病態解明に迫ります。また、代謝疾患の患者血清を用いたプロテオミクスおよび酵素活性の解析と、動物モデルの解析を組み合わせることで、病態形成の分子メカニズムを明らかにします（図4）。

Specific aims

There are many difficulties in applying basic research outcome to clinical medicine. Especially, diabetes and other metabolic diseases are based on interactions of many organs and are consisted of complicated pathophysiology. We are using bottom-up and top-down approaches to identify whole aspect of diabetes and metabolic disorder, finally to elucidate the clues to the development of therapeutic strategies. Areas of interest include islet cell growth factors, cell fate determination in endocrine pancreas, metabolic inflammation, inter-organ communication, plasticity of human islet cells, and diabetes therapy.

▶On-going projects

1. Regulation of beta-cell function and mass in human islets.

The differences in the properties of islets or beta-cells between human and animal models have been reported, and demands for the research using human islets are increasing. We employ an integrated approach that combines human islets, human-pluripotent stem cell-derived beta-like cells, and mouse islets for the translational research on diabetes.

2. Role of inflammation and interorgan networks in the regulation of metabolism.

Inflammation and interorgan interactions play crucial roles in the pathophysiology of diabetes and metabolic diseases. We explore the regulatory mechanisms of beta-cell functions

through the interactions with liver, fat tissue, and inflammatory cells by using tissue co-culture system.

3. Pathophysiology of metabolic disorders in human and animal models.

In addition to analysis of animal models (i.e. transgenic mice or knockout mice), clinical specimens are required to unravel the mechanism of human pathophysiology. We aim to identify key principles of metabolic disorders by forming unified framework that encompasses preclinical experiments and clinical studies.

最近の研究成果

#Takatani T, #Shirakawa J, #Shibue K, Gupta MK, Kim H, Lu S, Hu J, White MF, Kennedy RT, Kulkarni RN. Insulin receptor substrate 1 (IRS1), but not IRS2, plays a dominant role in regulating pancreatic alpha cell function in mice. *J Biol Chem.* in press, 2021

Shirakawa J*, Tajima K, Okuyama T, Kyohara M, Togashi Y, De Jesus DF, Basile G, Kin T, Shapiro AMJ, Kulkarni RN, Terauchi Y. Luseogliflozin increases beta cell proliferation through humoral factors that activate an insulin receptor- and IGF-1 receptor-independent pathway. *Diabetologia.* 63(3):577-587, 2020.

Kyohara M, Shirakawa J*, Okuyama T, Togashi Y, Inoue R, Li J, Miyashita D, Terauchi Y. Soluble EGFR, a hepatokine, and adipon, an adipokine, are biomarkers correlated with distinct aspects of insulin resistance in type 2 diabetes subjects. *Diabetol Metab Syndr.* 12:83, 2020.

Okuyama T, Shirakawa J*, Tajima K, Ino Y, Vethe H, Togashi Y, Kyohara M, Inoue R, Miyashita D, Li J, Goto N, Ichikawa T, Yamasaki S, Ohnuma H, Takayanagi R, Kimura Y, Hirano H, Terauchi Y. Linagliptin Ameliorates Hepatic Steatosis via Non-Canonical Mechanisms in Mice Treated with a Dual Inhibitor of Insulin Receptor and IGF-1 Receptor. *Int J Mol Sci.* 21(21):E7815, 2020.

Jungtrakoon P, Shirakawa J, Buranasupkajorn P, Gupta MK, De Jesus DF, Pezzolesi MG, Panya A, Hastings T, Chanprasert C, Mendonca C, Kulkarni RN, *Doria A. Loss-of-function mutation in thiamine transporter 1 in a family with autosomal dominant diabetes. *Diabetes.* 68(5):1084-1093, 2019.

Inoue H, Shirakawa J*, Togashi Y, Tajima K, Okuyama T, Kyohara M, Tanaka Y, Orime K, Saisho Y, Yamada T, Shibue K, Kulkarni RN, Terauchi Y. Signaling between pancreatic β -cells and macrophages via S100 calcium-binding protein A8 exacerbates β -cell apoptosis and islet inflammation. *J Biol Chem.* 293(16):5934-5946, 2018.

Arai M, *Shirakawa J, Konishi H, Sagawa N, Terauchi Y. Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Disproportionality Analysis Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Diabetes Care.* 41(9):e130-e132, 2018.

Shirakawa J, Fernandez M, Takatani T, El Ouaamari A, Jungtrakoon P, Okawa ER, Zhang W, Yi P, Doria A, Kulkarni RN*. Insulin signaling regulates the FoxM1/PLK1/CENP-A pathway to promote adaptive β -cell proliferation. *Cell Metab.* 25(4):868-882, 2017.

Tajima K, Shirakawa J*, Togashi Y, Yamazaki S, Okuyama T, Kyohara M, Konishi H, Terauchi Y*. Metabolic recovery of lipodystrophy, liver steatosis, and pancreatic β cell proliferation after the withdrawal of OSI-906. *Sci Rep.* 7(1):4119, 2017.

Kyohara M, Shirakawa J*, Okuyama T, Kimura A, Togashi Y, Tajima K, Hirano H, Terauchi Y.: Serum quantitative proteomic analysis reveals soluble EGFR to be a marker of insulin resistance in male mice and humans. *Endocrinology.* 158(12):4152-4164, 2017.

粘膜エコシステム制御分野

Laboratory of Mucosal Ecosystem Design



教授 Professor

佐々木 伸雄

SASAKI Nobuo

研究スタッフ

Staff

教授

佐々木 伸雄

Professor

SASAKI Nobuo

助教

小田 司

Assistant Professor

ODA Tsukasa



キーワード Keywords

腸内細菌、組織幹細胞、オルガノイド、消化管ホルモン、プロバイオティクス、老化、感染症
gut microbiota, adult tissue stem cell, organoid, intestinal hormone, probiotics, aging, infection disease

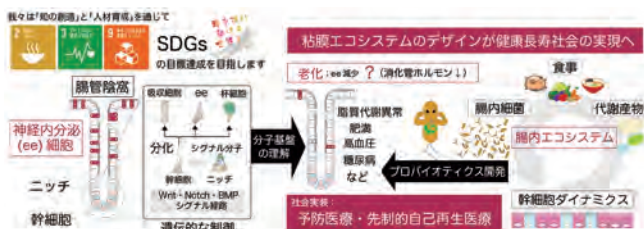


図1. 粘膜エコシステム制御分野が目指す研究の全体図

我々の研究室では宿主-共生細菌の相互作用を明らかにすることで、恒常性維持機構やその破綻に起因する疾患発症メカニズムの理解を図る。現在は特に腸内環境に注目しており、消化管ホルモンを産出する腸管幹細胞ダイナミクスと腸内細菌の関連性について研究を推進している。最終的には、自在に腸内環境を調節（デザイン）できるプロバイオティクスの開発をすることで、本邦の健康長寿社会の実現を目指す。

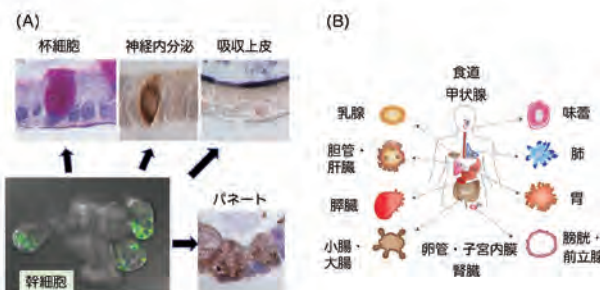


図2. オルガノイド培養法

オルガノイドという単語は、現在の幹細胞学において混沌と使用されているが、我々は成体組織幹細胞から直接作成する adult tissue stem cell (ASC) derived organoid を専門としている。特徴としては、(A) 単一の培地条件で組織幹細胞のみならず各臓器に存在する機能性分化も同時に培養できる。(B) 我々のオルガノイド技術を利用することで培養できる臓器のまとめ。

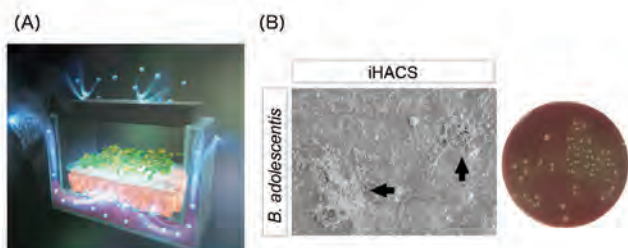


図3. 嫌気性腸内細菌と好気性のヒト正常大腸上皮の共培養システムの開発

(A) 従来のオルガノイド培養法を改良することで、半嫌気条件（上皮細胞の頂端部のみ嫌気）でヒトの腸管上皮細胞を長期間安定的に培養する方法を開発した（iHACS; intestinal Hemi-Anaerobic Coculturing System.特許申請中）。(B) 実際にiHACSを利用すると嫌気性腸内細菌であるビフィズス菌がヒト大腸上皮の表面で生育コロニーを形成する。

階層的な粘膜エコシステムのデザイン戦略



図4. 粘膜エコシステムを自在に操作するデザイン学創出に向けた戦略

我々の研究室ではオルガノイドの利点を最大限に活かしながら、細菌学との学際融合研究を推進していく。その際に様々な共同研究を通じて、多層層のオミックス解析を実施することで宿主-細菌間に存在する分子基盤を紐解いていく。またその理解に基づき、幹細胞を操作できる細菌の探索とプロバイオティクス応用を目指した応用研究を実施する。

《目標》

これまでの腸内細菌研究成果により、腸内細菌叢は宿主と複雑な相互作用の上で共生関係にあり、宿主（ヒト）と一生共存して全身の恒常性維持に重要な役割を果たすことが明らかになってきた。特に腸内細菌が産出する代謝産物は、腸管から吸収され全身をめぐり、局所である消化管だけではなく、神経、内分泌、高次脳機能といった主要な生理機能に影響を与えている。腸内細菌やその代謝物との直接のインターフェースとなる腸管上皮は、それらとの直接作用により多様な生物学的相互作用を引き起こす。そこで我々は、腸内細菌解析系とオルガノイド技術を融合させることで、全く新しい宿主-細菌の相互作用の解析とその疾患への繋がりを含めた腸内細菌の役割の理解を目指す。最終的には組織幹細胞を標的としたシンバイオティクス開発を通し、「腸内環境を自在に制御（デザイン）できる社会の実現」を目指します。

▶現在進行中のプロジェクト

1. 腸内細菌-組織幹細胞間の相互作用に関する研究

腸内細菌と宿主は共生関係にあり、互いに様々な生理機能をもっていることが報告されています。しかし、その相互作用に関する詳細なメカニズムのほとんどは理解されていません。腸内共生細菌の中には種特異性があるため、ヒトから単離された細菌はマウスなど実験動物に定着しません。そこで我々は、ヘビ、マウス、ラット、イス、ブタからヒトの臓器の生体外培養を可能にするオルガノイドを利用したex vivo解析や無菌マウスや遺伝子改変マウスを用いたin vivo解析を組み合わせ、宿主-細菌間に存在する分子基盤の理解を目指しています。近年、我々はヒト大腸と腸内細菌の共培養法の開発に成功したが、さらにマイクロ流体デバイスなど工学との学際融合研究を推進することで、複雑な腸管環境をシャーレ上で再現することを目指しています。これにより、腸エコシステムを生体外で再現することで、自在にコントロールする技術の開発を目指します。

2. 細菌依存的な疾患発症メカニズム

オルガノイド法を利用すると、これまで不可能とされてきたノロウイルスを生体外で培養できるようになります。またオルガノイド法は腸管だけではなく肺も作成することができるため、COVID-19の感染経路や感染後の宿主細胞反応の解明に助長しました。我々の研究室でもオルガノイドの特性を活かし、O-157などの出血性大腸菌による感染症や腸内細菌依存的な大腸癌の悪性転化メカニズムの研究を開始します。

3. オルガノイドを利用したヒト臓器発生学

体内の臓器の形はそれぞれ千差万別であるが、それぞれの構造は個々の器官の能力が最大限に発揮できるように進化してきた結果であります。このような分化した細胞が正しく配置され、機能的な器官が形成される過程は長い間研究されてきたが、ヒトの臓器の発生過程はその複雑性や倫理的な問題などからほとんど理解されていません。オルガノイド培養法の最大の利点の1つは、単一の組織幹細胞（シングルセル）から創られるヒトの臓器の発生を研究できることにあります。我々は、独自に開発したCRISPR/Cas9とオルガノイド培養法組み合わせ、ヒト臓器の発生や修復プロセスの理解を目指しています。

Specific aims

Based on previous findings of microbiology, it has been cleared that gut microbiota has a symbiotic relationship with the host through complex interactions and plays an important role in maintaining homeostasis of the whole body in host. In particular, metabolites derived from gut microbiota are absorbed from the intestinal epithelium and go around the entire body that affect not only the local gastrointestinal tract, but also major physiological functions such as nerve system, endocrine, and higher brain function. The intestinal epithelial cells provide a direct interface with the intestinal bacteria and their metabolites. The direct interaction between host epithelial cells and bacteria/metabolites causes various biological interaction. Therefore, we aim to analyze the completely new mechanism of host-bacteria interaction and understand the function of gut bacteria including their link to the disease employing interdisciplinary research of organoid technology, microbiology, and multi-omics analysis. Our final goal is to realize the society that mucosal ecosystem can be designed freely through finding functional bacteria acted as probiotics manner.

▶On-going projects

1. Analysis of molecular basis underlying interaction between adult tissue stem cells and gut bacteria

It has been known that complex gut bacteria communities help essential nutritional and metabolic contributions for their hosts. However, it is still unclear how those symbiotic host-bacteria relationships are established. We sometimes could not analyze the function of bacteria isolated from human feces using animal models because bacteria have the species specificity. To overcome this problem, we employ not only *in vivo* germfree mouse model but also *ex vivo* organoid model which enables to culture any organs derived from any animals such as mouse, rat, dog, porcine and human as well. Recently, we succeed in establishment of a novel culturing system of organoid together with anaerobic gut bacteria. In this project, we will develop this coculturing system with incorporating microfluidics devises to generate gut-ecosystem on the dish. Using next generation of organ-on-chip system, we establish the methods how to design our gut-ecosystem in free against infection disease or aging.

2. Understanding disease mechanism caused by bacteria infection

Using intestinal organoid enables *in vitro* culture of norovirus which was impossible previously. We could generate not only intestinal organoid, but also the other organ type of organoids such as lung. Using lung organoid helps to understand the infection mechanism of COVID-19 to identify their receptor expressing on the host cells. Therefore, we also address the biological question about infection diseases using the advantage of our organoid culture system, enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) O-157 strain or colorectal cancer related bacteria like *F. nucleatum*.

3. Human organogenesis using organoid culturing system

As the shapes of organs in our body are diverse, each structure is the result of evolution to maximize the function of individual organs. There is a long history to study organ development that the process by which several differentiated cells are properly placed to form functional organ. However, it is still unknown how the human organs are developed due to their complexities or ethical concerns. Recently, we succeed in generating organ in a dish from just an adult tissue stem cell that are also known as organoid culture system. Therefore, we enable to track the dynamics of adult tissue stem cells in human during their developmental procedures. Combined the technologies of organoid-based organ culture system and CRISPR/Cas9-based genome editing, we aim to understand the organ development and repair mechanism in "Human" tissues.

最近の研究成果

Sasaki N*, Miyamoto K, Maslowski KM, Ohno H, Kanai T, Sato T*. Development of a Scalable Coculture System for Gut Anaerobes and Human Colon Epithelium. *Gastroenterology* 159(1): 388-390.e5 (2020)

Nanki K, Fujii M, Shimokawa M, Matano M, Nishikori S, Date S, Takano A, Toshimitsu K, Ohta Y, Takahashi S, Sugimoto S, Ishimaru K, Kawasaki K, Nagai Y, Ishii R, Yoshida K, Sasaki N, Hibi T, Ishihara S, Kanai T, Sato T*. Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium. *Nature* 577 (7789): 254-258 (2020)

Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, Suzuki T, Koda Y, Chu PS, Taniki N, Yamaguchi A, Kanamori M, Kamada N, Hattori M, Ashida H, Sakamoto M, Atarashi K, Narushima S, Yoshimura A, Honda K, Sato T*, Kanai T*. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nature Microbiology* 4(3): 492-503 (2019)

van Es JH, Wiebrands K, López-Iglesias C, van de Wetering M, Zeinstra L, van den Born M, Korving J, Sasaki N, Peters PJ, van Oudenaarden A, Clevers H*. Enterendocrine and tuft cells support Lgr5 stem cells on Paneth cell depletion. *PNAS* 116(52):26599-26605 (2019)

Han S, Fink J, Jörg DJ, Lee E, Yum MK, Chatzeli L, Merker SR, Josseland M, Trendafilova T, Andersson-Rolf A, Dabrowska C, Kim H, Naumann R, Lee JH, Sasaki N, Mort RL, Basak O, Clevers H, Stange DE, Philpott A, Kim JK, Simons BD, Koo BK*. Defining the Identity and Dynamics of Adult Gastric Isthmus Stem Cells. *Cell Stem Cell* 25(3): 342-356 (2019)

Bolhaqueiro ACF, Ponsioen B, Bakker B, Klaasen SJ, Kucukkose E, van Jaarsveld RH, Vivie J, Verlaan-Klink I, Hami N, Spierings DCJ, Sasaki N, Dutta D, Boj SF, Vries RGJ, Lansdorp PM, van de Wetering M, van Oudenaarden A, Clevers H, Kranenburg O, Foijer F, Snippert HJG, Kops GJPL*. Ongoing chromosomal instability and karyotype evolution in human colorectal cancer organoid. *Nature Genetics* 51(5): 824-834 (2019)

Sasaki N, Clevers H*. Studying cellular heterogeneity and drug sensitivity in colorectal cancer using organoid technology. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 52: 117-122 (2018)

Drost J, van Boxtel R, Blokzijl F, Mizutani T, Sasaki N, Sasselli V, de Ligt J, Behjati S, Grolleman JE, van Wezel T, Nik-Zainal S, Kuiper RP, Cuppen E, Clevers H*. Use of CRISPR-modified human stem cell organoids to study the origin of mutational signatures in cancer. *Science* 358(6360): 234-238 (2017)

Sasaki N, Sachs N, Ellenbroek SI, Fumagalli A, Lyubimova A, Begthel H, van den Born M, van Es JH, Karthaus WR, Li VS, López-Iglesias C, Peters PJ, van Rheenen J, van Oudenaarden A, Clevers H. Reg4+ deep crypt secretory cells function as epithelial niche for Lgr5+ stem cells in colon. *Proc Natl Acad Sci USA*. 113(37): E5399-407 (2016)

Huch M, Gehart H, van Boxtel R, Hamer K, Blokzijl F, Verstegen MM, Ellis E, van Wenum M, Fuchs SA, de Ligt J, van de Wetering M, Sasaki N, Boers SJ, Kemperman H, de Jonge J, Ijzermans JN, Nieuwenhuis EE, Hoekstra R, Strom S, Vries RR, van der Laan LJ, Cuppen E, Clevers H. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell* 160 (1-2): 299-312 (2015)

ゲノム科学リソース分野

Laboratory of Genome Science



キーワード Keywords

エピジェネティクス、エピゲノム、ゲノム編集、エピゲノム編集、発生工学
epigenetics, epigenome, genome editing, epigenome editing, developmental engineering



教授 Professor

畑田 出穂

HATADA Izuho

研究スタッフ

教授
畑田 出穂
准教授
堀居 拓郎
助教
森田 純代
博士研究員
小林 良祐
研究支援者技術者
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
研究支援者技術者
飯塚 可織
技術補佐員
中野 澄子
技術補佐員
遠峯 智美
事務補佐員
岩田 浩美

Staff

Professor
HATADA Izuho
Associate Professor
HORII Takuro
Assistant Professor
MORITA Sumiyo
Research Fellow
KOBAYASHI Ryosuke
Assistant Technician
KIMURA Mika
Assistant Technician
SUETOMO Eriko
Assistant Technician
YAMAZAKI Nanase
Assistant Technician
HOSOYA Emi
Assistant Technician
IIZUKA Kaori
Assistant Technician
NAKANO Sumiko
Assistant Technician
TOMINE Tomomi
Clerical Assistant
IWATA Hiromi

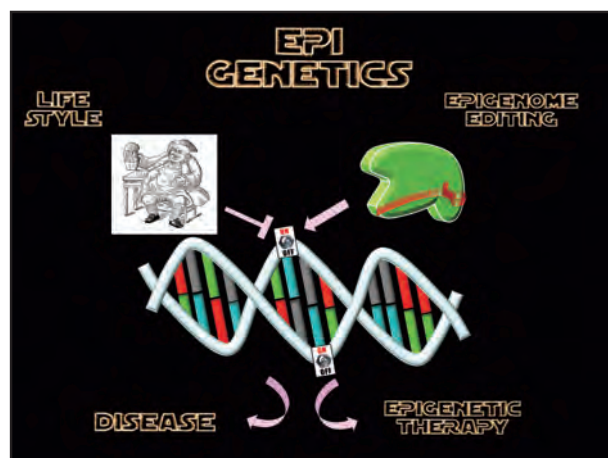


図1.

CRISPR/Casゲノム編集法

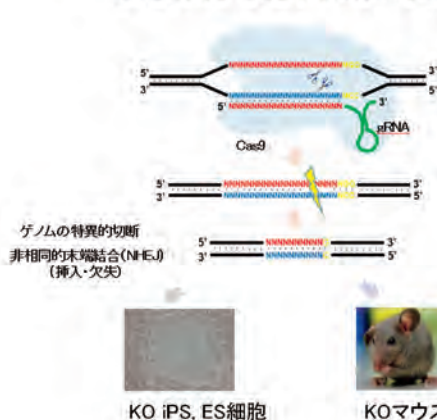


図2.

《目標》(図1)

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

▶現在進行中のプロジェクト

1. エピゲノムの疾患への関与の解明

ゲノムプロジェクトによって遺伝子のことが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。実は遺伝子にはエピジェネティクスあるいはエピゲノム(メチル化など)というスイッチがあります。このスイッチは環境によりそのオン、オフが変化し様々な生活習慣に関係する疾患を引き起こします。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ものと異なり、作製の元になった正常人由来のiPS細胞をコントロールとして研究にもちいれれば遺伝的背景の違いによる表現型の違いがないので非常に有用です。

3. エピゲノム編集への応用

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

Specific aims (Fig. 1)

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

▶On-going projects

1. 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.

2. 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.

3. 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

Kohro Y, Matsuda T, Yoshihara K, Kohno K, Koga K, Katsuragi R, Oka T, Tashima R, Muneta S, Yamane T, Okada S, Momokino K, Furusho A, Hamase K, Oti T, Sakamoto H, Hayashida K, Kobayashi R, Horii T, Hatada I, Tozaki-Saitoh H, Mikoshiba K, Taylor V, Inoue K, Tsuda M. Spinal astrocytes in superficial laminae gate brainstem descending control of mechanosensory hypersensitivity *Nat Neurosci*. 2020 Nov;23(11):1376-1387. doi: 10.1038/s41593-020-00713-4.

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 U S A*. 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.

Gailhouse 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.

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

Laboratory of Metabolic Signal



キーワード Keywords

糖尿病、肥満、グルカゴン、膵α細胞、視床下部

Diabetes, Obesity, Glucagon, Pancreatic alpha cell, Hypothalamus



教授 Professor

北村 忠弘

KITAMURA Tadahiro

研究スタッフ

教授
北村 忠弘
講師
小林 雅樹
助教
河野 大輔
助手
橋本 博美
博士後研究員
菊池 司
博士後研究員
和田 恵梨
博士後研究員
Winda Ariyani
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3年)
池内 佑一
大学院生(博士3年)
常岡 明加
大学院生(博士1年)
田部井 容子
大学院生(修士1年)
吉川 千遥
学内共同研究員(医師)
須賀 孝慶
学外共同研究員(医師)
本澤 訓聖

Staff

Professor
KITAMURA Tadahiro
Associate Professor
KOBAYASHI Masaki
Assistant Professor
KOHNO Daisuke
Research Associate
HASHIMOTO Hiromi
Post Doc fellow
KIKUCHI Osamu
Post Doc fellow
WADA Eri
Post Doc fellow
Winda Ariyani
Research Technician
SUZUKI Hiroko
Research Technician
WATANUKI Yuki
Research Technician
SHIMIZU Mana
Graduate Student
IKEUCHI Yuichi
Graduate Student
TSUNEOKA Haruka
Graduate Student
TABELI Youko
Graduate Student
YOSHIKAWA Chiharu
Joint Research Fellow
SUGA Takayoshi
Joint Research Fellow
HONZAWA Norikiyo

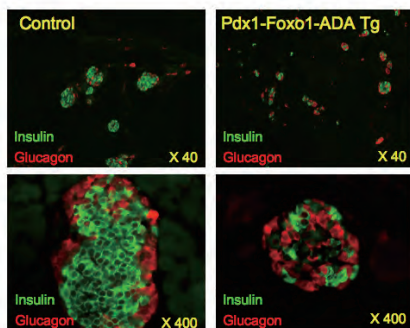


図1. 膵臓特異的FoxO1トランスジェニックマウスのラ氏島
インスリン(緑)とグルカゴン(赤)の二重免疫染色の結果を示す。トランスジェニックマウスではインスリン陽性のβ細胞の量が著明に減少している。

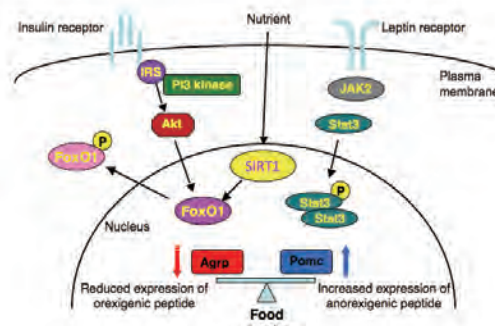


図2. 視床下部におけるインスリン、レプチンシグナリング
インスリンとレプチンは視床下部ニューロンにおけるPI3キナーゼ、Akt、FoxO1の経路とJAK2、Stat3の経路を介してAgrpとPomcの発現を調節し、食欲とエネルギー代謝調節に関わっている。

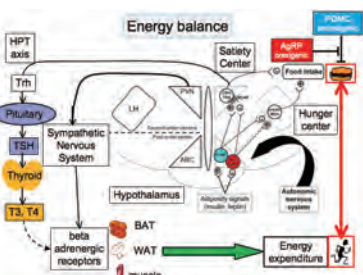


図3. 視床下部が食欲と末梢のエネルギー消費を調節するメカニズム
視床下部の一次中枢である弓状核ニューロンがホルモンや栄養素のシグナルを受けると、二次中枢である室傍核のメラノコルチン受容体ニューロンが活性化され、交感神経を介して末梢の脂肪組織や骨格筋においてエネルギー消費が制御される。また、視床下部、下垂体、甲状腺系を介して甲状腺ホルモンが調節されることでエネルギー消費が制御される。一方、室傍核のニューロンは摂食抑制に作用し、逆に視床下部外側野のニューロンは摂食亢進に作用する。これらの作用が統合されることで、全身のエネルギー代謝が調節されている。

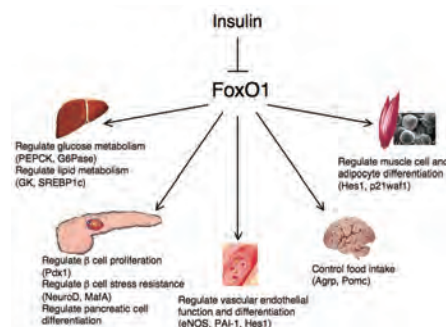


図4. 各種インスリン標的臓器におけるFoxO1の作用
肝臓においてFoxO1は糖代謝と脂質代謝をコントロールしている。膵β細胞においては増殖、分化の調節やストレス抵抗性に関わっている。血管内皮細胞においては血管新生や動脈硬化の進展に、視床下部においては食欲調節や末梢のエネルギー制御に関わっている。また、FoxO1は骨格筋細胞や脂肪細胞の分化調節にも関わっている。

《目 標》

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

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

▶現在進行中のプロジェクト

1. 膵β細胞の新生、分化、増殖調節の分子メカニズムの解明

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

2. 視床下部における食欲とエネルギー消費の制御メカニズムの解明

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

3. 膵α細胞の調節メカニズムの解明

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

4. FoxO1やSirt1のタンパク修飾に関わる新規分子の同定

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

5. 新規高特異性グルカゴン測定系の開発

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

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

Specific aims

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

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

▶On-going projects

1. We are trying to elucidate the molecular mechanism for pancreatic β cell dysfunction in type 2 diabetes by analyzing pancreas-specific genetically manipulated animals (Fig. 1).
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.
4. We are searching for novel target genes and novel interacting proteins for FoxO1 and Sirt1 by mass spectrometry.
5. 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.
6. 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* 12:286-289.(2021)

Kohno D, Furusawa K, Kitamura T*. Anagliptin suppresses diet-induced obesity through enhancing leptin sensitivity and ameliorating hyperphagia in high-fat high-sucrose diet fed mice. *Endocr J* 67:523-529.(2020)

Kobayashi M, Satoh H, Matsuo T, Kusunoki Y, Tokushima M, Watada H, Namba M, Kitamura T*. Plasma glucagon levels measured by sandwich ELISA are correlated with impaired glucose tolerance in type 2 diabetes. *Endocr J* 67:903-922. (2020)

Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Wada E, Kohno D, Sasaki T, Takeuchi K, Kakizaki S, Yamada M, Kitamura T*. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab* 19: 1-12. (2019)

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, Yoshimasa Y, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Kitamura T*. Intraperitoneal injection of D-serine suppresses high-fat diet intake and preference in male mice. *Appetite* 118: 120-128. (2017)

Miyachi A, Kobayashi M, Mieno E, Goto M, Furusawa K, Inagaki T, Kitamura T*. Accurate analytical method for human plasma glucagon levels using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry: Comparison with commercially available immunoassays. *Anal Bioanal Chem* 409: 5911-5918. (2017)

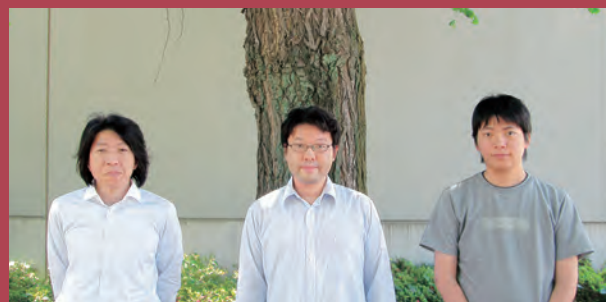
Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti V-Y, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee Y-S, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M and Kitamura T*. Hypothalamic Sirt1 prevents age-associated weight gain by improving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

Susanti V-Y, Sasaki T, Yokota-Hashimoto H, Matsui S, Lee Y-S, Kikuchi O, Shimpuku M, Kim H-J, Kobayashi M and Kitamura T*. Sirt1 reverses the obesity by insulin-resistant constitutively-nuclear FoxO1 in POMC neurons of male mice. *Obesity* 10: 2115-2119(2014)

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

拠点研究支援センター

IMCR Joint Usage / Research Support Center



研究スタッフ

センター長
佐藤 健
副センター長
稲垣 毅
副センター長
白川 純

助教
大橋 一登
技術専門職員
当房 雅之
技術職員
幸丸 純貴

Staff

Director
SATO Ken
Assistant Professor
OHASHI Kazuto
Vice-Director
INAGAKI Takeshi
Technical Officer
TOBO Masayuki
Vice-Director
SHIRAKAWA Jun
Technical Officer
KOHMARU Junki

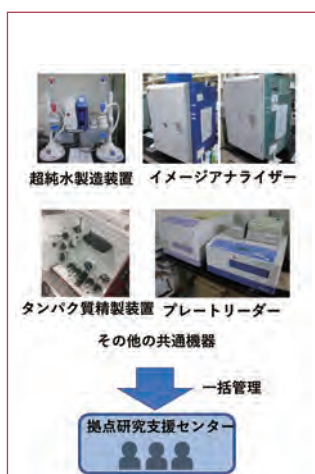


図1. 共通機器の一括管理

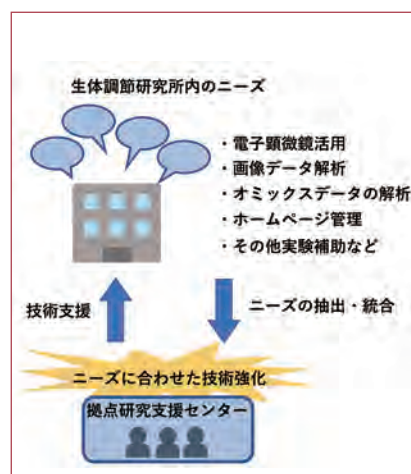


図2. 解析技術の強化と技術支援

《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2)。

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 (Fig. 1). 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

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

2. Facilitation of common equipment usage

We are managing a reservation of common equipment usage in IMCR. Also, we will work on technical supports and experimental assistance for facilitation of common equipment usage (Fig. 2).

3. Technical support on the advanced data analysis

We are developing the foundation to enable technical support in response to the advancement of analysis technology (Fig. 2).

4. Metabolic research in budding yeast

For a research model using our technical support, Ohashi aims to elucidate the molecular mechanism of cellular responses to amino acids and the regulatory mechanism of amino acid metabolism using budding yeast.

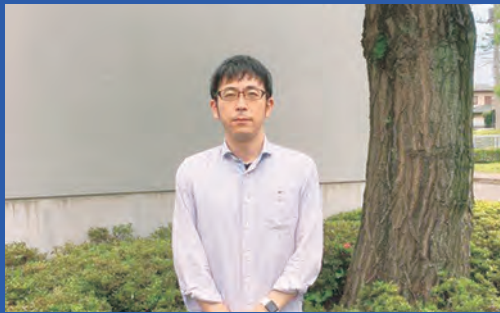
最近の研究成果

Ohashi K*, Chaleckis R, Takaine M, Wheelock CE, Yoshida S. Kynurenine aminotransferase activity of Aro8/Aro9 engage tryptophan degradation by producing kynurenic acid in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sci Rep** 7: 12180 (2017).

Ohashi K, Kawai S, Murata K*. Secretion of Quinolinic Acid, an Intermediate in the Kynurenine Pathway, for Utilization in NAD⁺ Biosynthesis in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Eukaryot Cell** 12: 648-653 (2013).

細胞シグナル分野

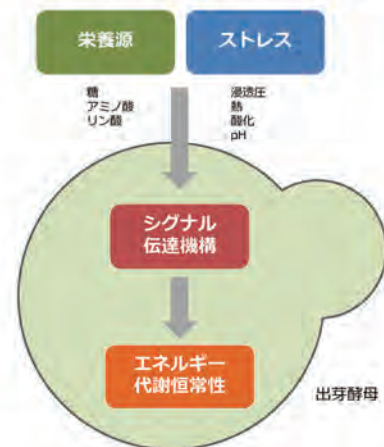
Laboratory of Cell Signaling



研究スタッフ Staff

助教
高稲 正勝Assistant Professor
TAKAINE Masakatsu

細胞は外からの刺激にどう応答するのか？



《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。

▶ 現在進行中のプロジェクト

1. 細胞内ATPおよびGTP動態の解析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も関与し、それらの濃度は厳密に制御される必要がある。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1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機構の解明を目指している。

2. プリン新規合成関連酵素が細胞内顆粒を形成する仕組みと生理的意義

プリン新規合成に関連する酵素群は細胞内でプリノソーム(purinosome)と呼ばれる顆粒を形成するが、その形成機構や生理的機能は未だ不明である。我々はこれまでに酵母のプリノソーム様構造形成が異常になる変異株を複数同定し、プリノソーム形成の分子機構を明らかにしようとしている。またプリノソーム内の基質の動きを分子動力学シミュレーションで解析し、顆粒形成がプリン合成活性に及ぼす作用を検証している。

3. 小胞体-ゴルジ体を介さない「型破り」なタンパク質分泌経路関連因子の機能解析

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

Specific aims

Cells are constantly exposed to various stimuli such as environmental stress and nutrient sources, and if they cannot respond appropriately to such external stimuli, they will be damaged, leading to aging or cell death. Therefore, a detailed

understanding of the cell response mechanism is necessary for the development of treatments for lifestyle-related diseases and aging.

Using the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*, which is an ideal eukaryotic cell model, we would like to clarify the molecular mechanism by which cells maintain homeostasis of energy metabolism while responding to various environmental changes.

▶ On-going projects

1. Deciphering molecular mechanism and biological significance of cellular ATP and GTP homeostasis
2. Mechanisms and physiological roles of granule-like assembly of de novo purine metabolic enzymes
3. Genome-wide screening and analysis of genes involved in unconventional protein secretion in budding yeast

最近の研究成果

Takaine M*, Imamura H, Yoshida S*. High and stable ATP levels prevent aberrant intracellular protein aggregation. **bioRxiv**: 801738 (2021).

Hoshino S, Kanemura R, Kurita D, Soutome Y, Himeno H, Takaine M, Watanabe M, Nameki N*. A stalled-ribosome rescue factor Pth3 is required for mitochondrial translation against antibiotics in *Saccharomyces cerevisiae*. **Commun Biol** 4: 300 (2021).

Morita R, Numata O, Nakano K, Takaine M*. Cell cycle-dependent phosphorylation of IQGAP is involved in assembly and stability of the contractile ring in fission yeast. **Biochem Biophys Res Commun** 534: 1026-1032 (2021).

Ito H, Sugawara T, Shinkai S, Mizukawa S, Kondo A, Senda H, Sawai K, Ito K, Suzuki S, Takaine M, Yoshida S, Imamura H, Kitamura K, Namba T, Tate SI, Ueno M*. Spindle pole body movement is affected by glucose and ammonium chloride in fission yeast. **Biochem Biophys Res Commun** 511: 820-825 (2019).

Takaine M*. QUEEN-based Spatiotemporal ATP Imaging in Budding and Fission Yeast. **Bio Protoc** 9: e3320 (2019).

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).

年表

Brief
History

群馬大学医学部に附属内分泌研究施設を設置

第1部門臓器化学部発足
第1研究棟の新築工事竣工

第2部門形態機能部設置

第3部門生物実験部設置

第2研究棟と第3研究棟の新築工事竣工

第2部門形態機能部は機能部となり、
第4部門形態部設置

第5部門効果検定部設置

群馬大学医学部附属内分泌研究施設が 群馬大学内分泌研究所となる

第1研究部（形態学）、
第2研究部（生理学）、
第3研究部（比較内分泌学）、
第4研究部（物理化学）、
第5研究部（薬学）として発足

第6研究部（化学構造）設置

新研究棟完成

附属研究施設ホルモン測定センター設置

群馬大学生体調節研究所に改組する

附属研究施設ホルモン測定センターは
附属生理活性物質センターとなる

21世紀COEプログラム拠点 「生体情報の受容伝達と機能発現」となる

研究棟増築、改修工事完了

群馬大学生体調節研究所を改組
群馬大学遺伝子実験施設を統合し、
附属生体情報ゲノムリソースセンターとする
附属生理活性物質センターは廃止

群馬大学生体調節研究所の改組
附属代謝シグナル研究展開センターを設置

群馬大学・秋田大学連携 グローバルCOEプログラム拠点 「生体調節シグナルの統合的研究」となる

内分泌・代謝学共同研究拠点として活動を開始する

附属生体情報シグナル研究センターを設置

群馬大学生体調節研究所が50周年を迎える

学長直轄組織である未来先端研究機構の
シグナル伝達研究プログラムと連携

内分泌・代謝学共同研究拠点として 再認定される

附属生体情報シグナル研究センターを廃止

附属拠点研究支援センター設置

昭和26年 3月 1951 March

26年 4月 1951 April

27年 4月 1952 April

28年 4月 1953 April

29年 5月 1954 May

30年 7月 1955 July

32年 4月 1957 April

38年 3月 1963 March

38年 4月 1963 April

41年 4月 1966 April

42年 3月 1967 March

47年 5月 1972 May

平成6年 6月 1994 June

14年10月 2002 October

16年 1月 2004 January

16年12月 2004 December

19年 4月 2007 April

19年 6月 2007 June

22年 4月 2010 April

23年 6月 2011 June

25年11月 2013 November

26年10月 2014 October

28年 4月 2016 April

31年 3月 2019 March

31年 4月 2019 April

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

Second Department (Functional Morphology) was started

Third Department (Experimental Biology) was started

Research Building 2 and 3 were constructed

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

Fifth Department (Physical Biochemistry) was started

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

The Institute consisted of First Research Dept (Morphology), Second Research Dept (Physiology), Third Research Dept (Comparative Endocrinology), Fourth Research Dept (Physical Biochemistry), and Fifth Research Dept (Pharmaceutical Chemistry)

Sixth Research Department (Protein Chemistry) was started

Headquarter Building was constructed

Research Facility (Hormone Assay Center) was started

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

Accepted as a Center for the 21st COE Program

Construction of new building and renovation of old building were completed

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

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

Accepted as a center for the Global COE Program

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

The Research Center for Biosignal was built

IMCR celebrated 50th anniversary

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

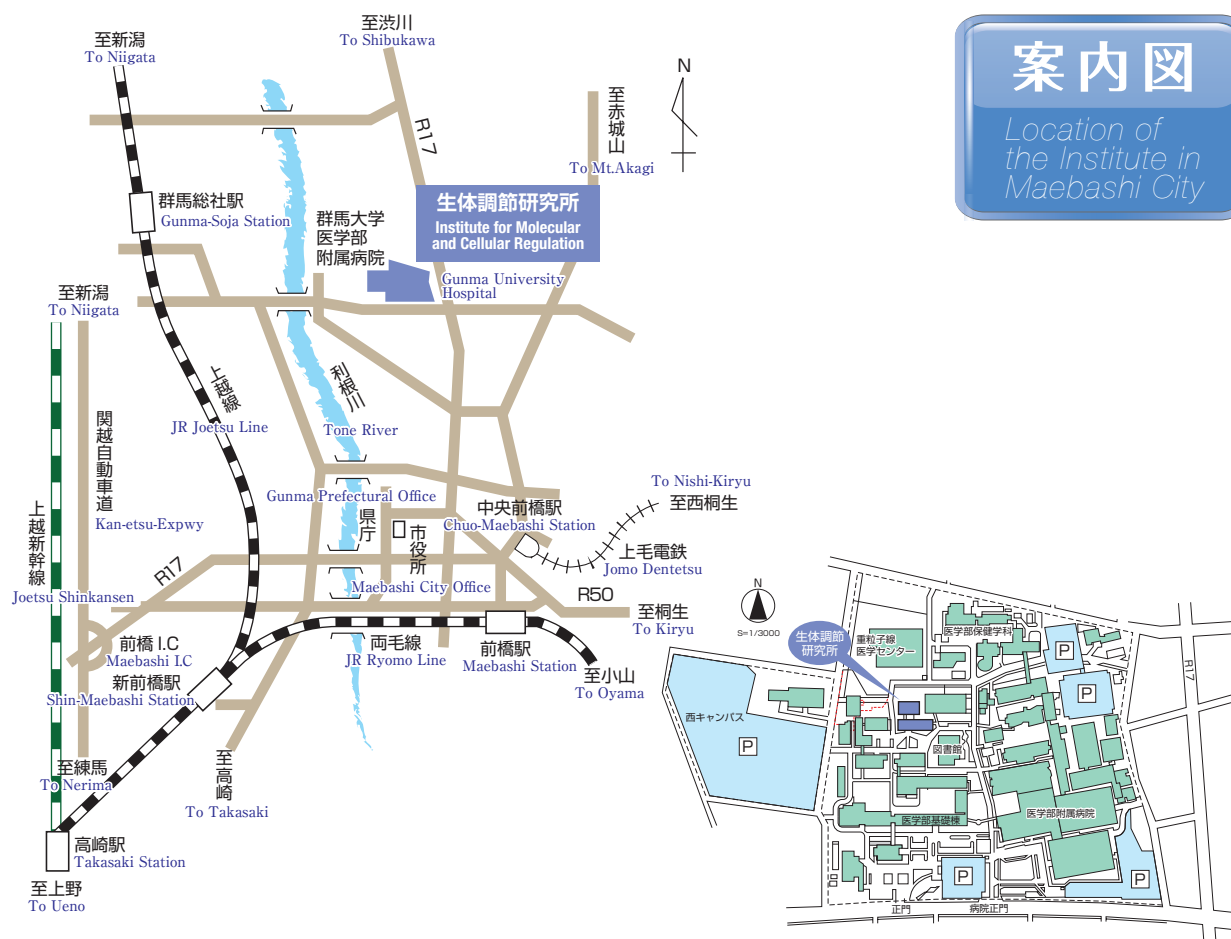
Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed

The Research Center for Biosignal was abolished

IMCR Joint Usage/Research Support Center was built

案内図

Location of
the Institute in
Maebashi City



アクセス

Access

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

建物

Facilities



総面積……………4,763㎡
Total Area

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

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

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



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>