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 Biological Sciences*
- *Department of Genomics and Epigenetics*
- *Department of Endocrine and Metabolic Diseases*
- *Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR)*

2024

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

所　長：藤谷　与士夫　　副所長：稲垣　毅
Director：FUJITANI Yoshio　　*Vice-Director：INAGAKI Takeshi*

基盤研究部門 *Department of Biological Sciences*

細胞構造分野 *Laboratory of Molecular Traffic*	教授 *Professor*	佐藤　健 *SATO Ken*
生体膜機能分野 *Laboratory of Molecular Membrane Biology*	教授 *Professor*	佐藤　美由紀 *SATO Miyuki*
個体代謝生理学分野 *Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics*	教授 *Professor*	西村　隆史 *NISHIMURA Takashi*

拠点研究支援センター *IMCR Joint Usage/Research Support Center*

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

代謝エピジェネティクス分野 *Laboratory of Epigenetics and Metabolism*	教授 *Professor*	稲垣　毅 *INAGAKI Takeshi*
疾患ゲノム解析分野 *Laboratory of Medical Genomics*		

生体情報ゲノムリソースセンター *Biosignal Genome Resource Center*

ゲノム科学リソース分野 *Laboratory of Genome Science*	教授 *Professor*	畑田　出穂 *HATADA Izuho*

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

予防対策グループ *Preventive Medical Science Group*

粘膜エコシステム制御分野 *Laboratory of Mucosal Ecosystem Design*	教授 *Professor*	佐々木　伸雄 *SASAKI Nobuo*

治療対策グループ *Therapeutic Medical Science Group*

代謝疾患医科学分野 *Laboratory of Diabetes and Metabolic Disorders*	教授 *Professor*	白川　純 *SHIRAKAWA Jun*
分子糖代謝制御分野 *Laboratory of Developmental Biology and Metabolism*	教授 *Professor*	藤谷　与士夫 *FUJITANI Yoshio*
代謝システム制御分野 *Laboratory of Integrative Metabolic Regulation*	教授 *Professor*	服部　奈緒子 *HATTORI Naoko*

トランスレーショナルリサーチグループ *Translational Research Group*

ヒト膵島解析ユニット *Human Islet Research Unit*	助教 *Assistant Professor*	都野　貴寛 *TSUNO Takahiro*
全世代代謝解析ユニット *Metabolomics Research Unit*		
分子標的・薬剤探索ユニット *Moleclular Medicine Research Unit*		

生活習慣病解析センター *Lifestyle Disease Research Center*

代謝シグナル解析分野 *Laboratory of Metabolic Signal*	教授 *Professor*	北村　忠弘 *KITAMURA Tadahiro*
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*
	客員准教授 *Guest AssociateProfessor*	丸山　順裕 *MARUYAMA Nobuhiro*

未来先端研究機構・生体調節研究所　連携実験室 *Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR)*

細胞シグナル分野 *Laboratory of Cell Signaling*		

所長あいさつ

Director's Message

ー内分泌代謝学の深化と生活習慣病の根治を目指してー

研究所長

藤谷 与士夫

Director : FUJITANI Yoshio

生体調節研究所は、内分泌・代謝システムの研究を中心に、細胞レベルから動物個体、ヒト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しています。また、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。本研究所は、1963 年に設置された内分泌研究所に起源を有します。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ことを背景に、甲状腺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、変化した時代のニーズに応えるべく 1994 年には、内分泌研究所は生活習慣病をターゲットとする、「生体調節研究所」へと改組されました。現在では内分泌代謝学研究を専攻する唯一の国立大学附置研究所として活動しています。これまで長きに亘り、国内外の関連研究者に対し、独自の研究リソースを提供し、様々な共同研究を通じてサポートすることにより、数多くの研究成果を挙げてきました。その貢献が認められ、生体調節研究所は 2010 年度より全国共同利用・共同研究拠点としての認定を受けています。生体調節研究所では、インスリンやグルカゴンなどの膵島ホルモンや脂肪細胞など、糖尿病や肥満症などの生活習慣病に直結する研究を専攻する研究者に加えて、さまざまなモデル生物を駆使して最先端の基礎生命科学を探求する研究者たちが結集し、日々深化・複雑化する内分泌代謝学のニーズに応えるべく、次世代の生活習慣病研究の開拓と疾病対策に向けた研究に取り組んでいます。対象とする研究分野もゲノム・エピゲノム制御や腸内細菌による生活習慣病制御など時代の進歩とともに多様化しています。

2023 年度には、ヒト膵島研究や全世代での代謝研究を加速する研究ユニットの設置を盛り込んだ組織整備事業が採択され、これまで研究所が培ってきた基礎研究の成果を、よりトランスレーショナルな方向に発展させることが期待されています。生体調節研究所が果たす役割は今後益々大きくなると考えられ、この拠点活動を通じて、多くの関連研究者が研究機関・国を越えて連携することにより、生活習慣病の病態解明・治療開発とともに、新たな研究者ネットワークの構築が加速することを期待しております。生体の恒常性の理解や疾患の病態解明に加えて、肥満症や糖尿病の根本治療に向けた取り組みにも、力を入れていきたいと考えています。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。

生体調節研究所　理念

Idea of the Institute

科学研究の成果は、研究者個々人の独創性の結晶である。
独創性は、前人が気付かなかった事実を独自の観察力と統合力により必然的、偶然的に新発見する力、あるいは新理論とする力である。
研究所は、このような能力、すなわちセレンディピティが溢れる場として存在しなければならない。
本研究所は、独自性研究を新生する場となるために次の各項の達成に努める。

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

年表

Brief History

群馬大学医学部に附属内分泌研究施設を設置	**昭和26年 3月**	**1951 March**	The Endocrine Research Facility of Medicine was founded in Gunma University School
第１部門臓器化学部発足 第１研究棟の新築工事竣工	**26年 4月**	**1951 April**	First Department (Organ Functions) was started Research Building 1 was constructed
第２部門形態機能部設置	**27年 4月**	**1952 April**	Second Department (Functional Morphology) was started
第３部門生物実験部設置	**28年 4月**	**1953 April**	Third Department (Experimental Biology) was started
第２研究棟と第３研究棟の新築工事竣工	**29年 5月**	**1954 May**	Research Building 2 and 3 were constructed
第２部門形態機能部は機能部となり、 第４部門形態部設置	**30年 7月**	**1955 July**	Second Department was shifted to Department of Biological Functions Forth Department (Morphology) was started
第５部門効果検定部設置	**32年 4月**	**1957 April**	Fifth Department (Physical Biochemistry) was started
群馬大学医学部附属内分泌研究施設が群馬大学内分泌研究所となる	**38年 3月**	**1963 March**	The Facility was graded up to the Institute of Endocrinology in the Gunma University
第１研究部（形態学）、 第２研究部（生理学）、 第３研究部（比較内分泌学）、 第４研究部（物理化学）、 第５研究部（薬学）として発足	**38年 4月**	**1963 April**	The Institute consisted of First Research Dept (Morphology) ,Second Research Dept (Physiology), Third Research Dept (Comparative Endocrinology) Fourth Research Dept (Physical Biochemistry),and Fifth Research Dept (Pharmaceutical Chemistry)
第６研究部（化学構造）設置	**41年 4月**	**1966 April**	Sixth Research Department (Protein Chemistry) was started
新研究棟完成	**42年 3月**	**1967 March**	Headquerter Building was constructed
附属研究施設ホルモン測定センター設置	**47年 5月**	**1972 May**	Research Facility (Hormone Assay Center) was started
群馬大学生体調節研究所に改組する 附属研究施設ホルモン測定センターは 附属生理活性物質センターとなる	**平成６年 6月**	**1994 June**	The Institute was renovated to the Institute for Molecular and Cellular Regulation (IMCR), and Hormone Assay Center to the Biosignal Research Center
21世紀COEプログラム拠点「生体情報の受容伝達と機能発現」となる	**14年10月**	**2002 October**	Accepted as a Center for the 21st COE Program
研究棟増築、改修工事完了	**16年 1月**	**2004 January**	Construction of new building and renovation of old building were completed
群馬大学生体調節研究所を改組 群馬大学遺伝子実験施設を統合し、 附属生体情報ゲノムリソースセンターとする 附属生理活性物質センターは廃止	**16年12月**	**2004 December**	The Institute was reorganized to unite Gene Research Center with IMCR, and to change Biosignal Research Center into Biosignal Genome Resource Center
群馬大学生体調節研究所の改組 附属代謝シグナル研究展開センターを設置	**19年 4月**	**2007 April**	The Institute for Molecular and Cellular Regulation was reorganized and a new research center, namely the Research Center for Metabolic Signals was built
群馬大学・秋田大学連携グローバルCOEプログラム拠点「生体調節シグナルの統合的研究」となる	**19年 6月**	**2007 June**	Accepted as a center for the Global COE Program
内分泌･代謝学共同研究拠点として活動を開始する	**22年 4月**	**2010 April**	Selected as a Joint/Usage Research Program for Endocrine /Metabolism
附属生体情報シグナル研究センターを設置	**23年 6月**	**2011 June**	The Research Center for Biosignal was built
群馬大学生体調節研究所が設立50周年を迎える	**25年11月**	**2013 November**	IMCR cerebrated 50th anniversary
学長直轄組織である未来先端研究機構の シグナル伝達研究プログラムと連携	**26年10月**	**2014 October**	Associated with the Gunma University Initiative for Advanced Research (Research Program for Signal Transduction)
内分泌・代謝学共同研究拠点として再認定により活動を開始する	**28年 4月**	**2016 April**	Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed
附属生体情報シグナル研究センターを廃止	**31年 3月**	**2019 March**	The Research Center for Biosignal was abolished
附属拠点研究支援センターを設置	**31年 4月**	**2019 April**	IMCR Joint Usage/Research Support Center was built
内分泌・代謝学共同研究拠点として再認定により活動を開始する	**令和４年 4月**	**2022 April**	Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed
組織整備により３部門を設置 基盤研究部門 ゲノム・エピゲノム解析部門 内分泌・代謝疾患解析部門	**6年 4月**	**2024 April**	Three departments was built Department of Biological Sciences Department of Genomics and Epigenetics Department of Endocrine and Metabolic Diseases
附属代謝シグナル研究展開センターは 附属生活習慣病解析センターとなる			Metabolic Signal Research Center was merged with Lifestyle Disease Research Center

細胞構造分野

Laboratory of Molecular Traffic

教授 *Professor*

佐藤　健

SATO Ken

研究スタッフ　*Staff*

教授 **佐藤　健**	*Professor SATO Ken*
准教授 **佐藤　裕公**	*Associate Professor SATOUH Yuhkoh*
助教 **前島　郁子**	*Assistant Professor MAEJIMA Ikuko*
博士研究員 **川崎　一郎**	*Postdoctoral Fellow KAWASAKI Ichiro*
博士研究員 **平井　里香**	*Postdoctoral Fellow HIRAI Rika*
学振特別研究員(PD) **杉浦　健太**	*JSPS Research Fellow SUGIURA Kenta*
研究支援者 **阿久澤　共子**	*Technical Assistant AKUZAWA Tomoko*
研究支援者 **関口　萌美**	*Technical Assistant SEKIGUCHI Megumi*
大学院生(博士課程) **須藤　俊一**	*Graduate Student SUTO Shunichi*
大学院生(博士課程) **道﨑　護**	*Graduate Student MICHIZAKI Mamoru*
大学院生(博士課程) **相川　崇**	*Graduate Student AIKAWA Takashi*

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*

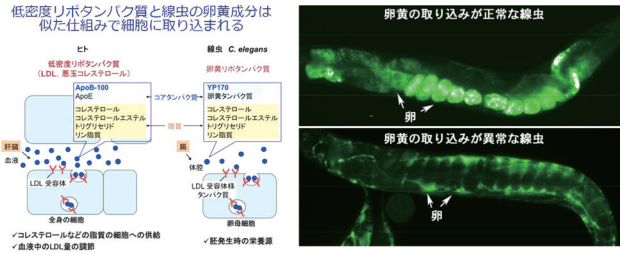


図1. 卵母細胞によるエンドサイトーシスに異常を示す*rme*変異株
(左) LDLによく似た卵黄タンパク質YP170は腸から体腔に分泌され、その後、卵母細胞によって取り込まれる。(右) 野生株ではYP170-GFPが卵細胞によってエンドサイトーシスされ、卵細胞内に蓄積されるが (上)、*rme*変異株では卵細胞には取り込まれず、偽体腔に蓄積する (下)。

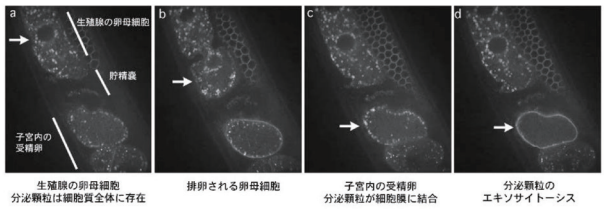


図2. 受精後に同調的に起こる表層顆粒のエキソサイトーシス
卵母細胞において形成された分泌顆粒は受精後に同調的に分泌される。

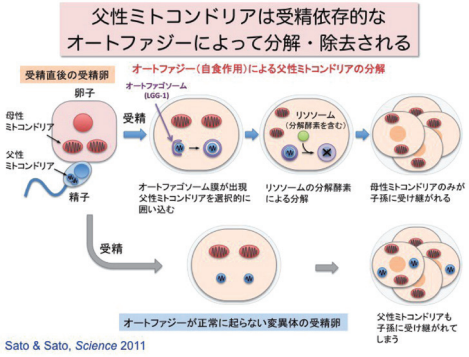


図3. 父性ミトコンドリアのオートファジーによる分解と母性遺伝
精子由来のミトコンドリアは受精後にオートファジーによって分解され、母親由来のミトコンドリアゲノムのみ遺伝する。

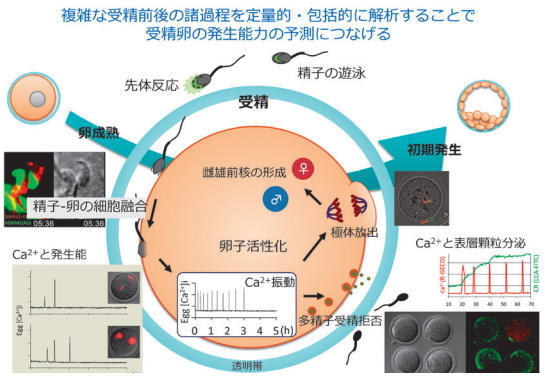


図4. 哺乳類の受精過程と定量イメージング
ライブイメージングやタンパク質の立体構造解析などによって受精の定量的な理解を進めることで、複雑な諸過程の関係や重要性が見えつつある。

《目　標》

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

Kawasaki I, Sugiura K, Sasaki T, Matsuda N, Sato M*, Sato K*. MARC-3, a membrane-associated ubiquitin ligase, is required for fast polyspermy block in *Caenorhabditis elegans*. ***Nat Commun***. 2024 Jan 26;15 (1):792.

Sasaki T, Kushida Y, Norizuki T, Kosako H, Sato K*, Sato M*. ALLO-1- and IKKE-1-dependent positive feedback mechanism promotes the initiation of paternal mitochondrial autophagy. ***Nat Commun***. 2024 Feb 17;15 (1):1460.

Maejima I, Hara T, Tsukamoto S, Koizumi H, Kawauchi T, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Isobe I, Emoto K, Kosako H, Sato K*. RAB35 is required for murine hippocampal development and functions by regulating neuronal cell distribution. ***Commun Biol***. 2023 Apr 21; 6 (1):440.

Saegusa K, Matsunaga K, Maeda M, Saito K, Izumi T, and Sato K*. Cargo receptor Surf4 regulates endoplasmic reticulum export of proinsulin in pancreatic β-cells. ***Commun Biol***. 2022 May 13; 5(1):458.

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 15; 148 (14):dev199461.

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.

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 aut ophagy 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*** 2015 Oct 26; 35 (2):211-21.

Sato M, Sato K*. Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. ***Science*** 2011 Nov 11; 334:1141-1144.

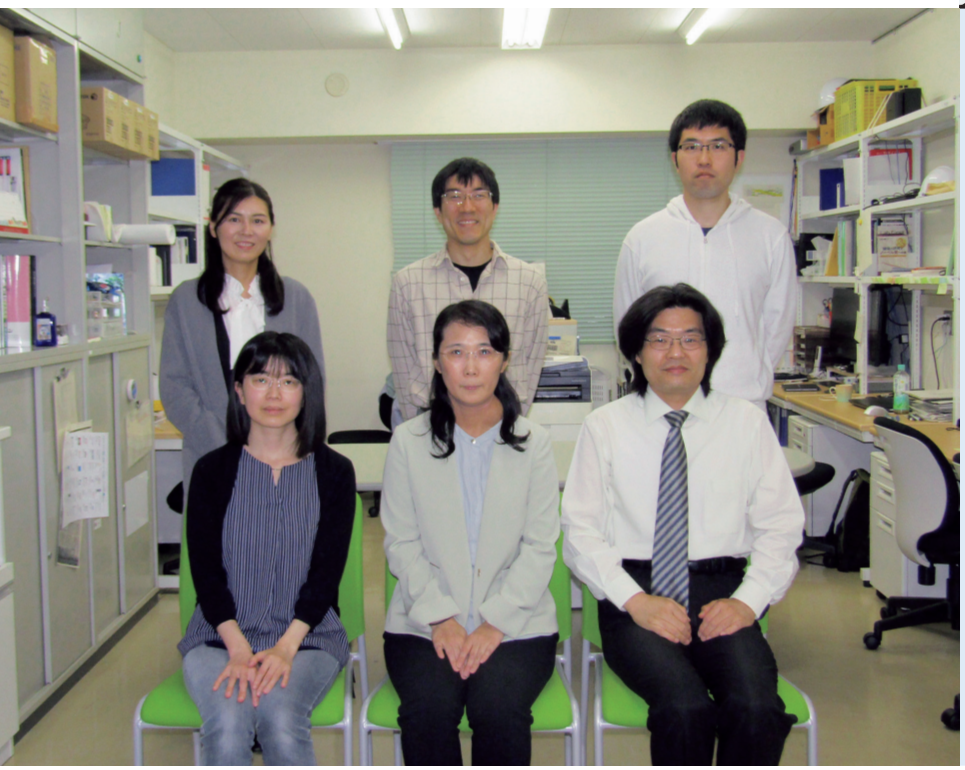
生体膜機能分野

Laboratory of Molecular Membrane Biology

教授 *Professor*

佐藤　美由紀

SATO Miyuki



研究スタッフ　*Staff*

教授	*Professor*
佐藤　美由紀	*SATO Miyuki*
助教	*Assistant Professor*
関本　隆志	*SEKIMOTO Takayuki*
助教	*Assistant Professor*
佐々木　妙子	*SASAKI Taeko*
学振特別研究員(PD)	*JSPS Research Fellow*
法月　拓也	*NORIZUKI Takuya*
研究支援者	*Technical Assistant*
山下　悠	*YAMASHITA Haruka*
教育研究等補助者(学部生)	*Technical Assistant*
中澤　沙綾	*NAKAZAWA Saya*

キーワード　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*
Keywords　*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

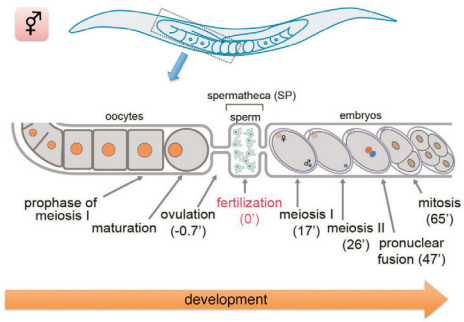


図1. *C. elegans*の生殖腺の構造。雌雄同体で自家受精するため、受精前後や初期胚発生の様子を生きた個体内で容易に観察することができる。

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

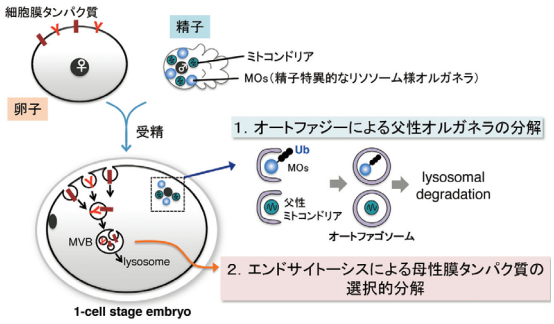


図2. 受精後に活性化されるリソソーム分解系. 受精直後にはオートファジーとエンドサイトーシスが一過的に活性化され、それぞれ特異的な膜成分の分解を行っている。

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

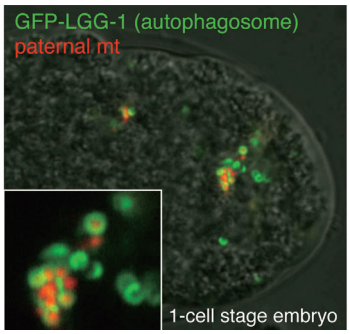


図3. 受精した精子ミトコンドリア周囲にオートファゴソーム膜が形成される様子を生きた受精卵で観察することができる。

精子ミトコンドリア選択的オートファジーのメカニズム

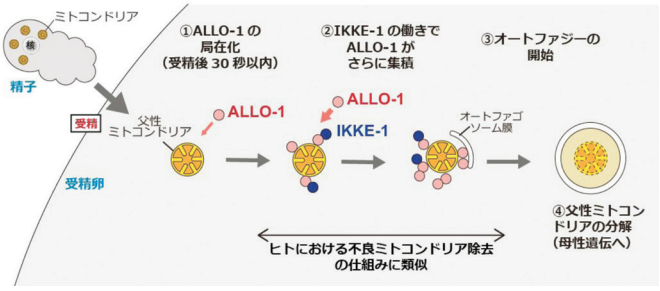


図4. ALLO-1とIKKE-1は精子ミトコンドリアを認識し、その周囲にオートファゴソーム膜形成を誘導する。

《目　標》

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

▶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す。私たち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ました。また、この選択的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”のメカニズムとしても働きます。さらにこの分解を制御する鍵因子としてALLO-1とIKKE-1を同定し、その機能解析を行っています。それにより、どのように精子由来ミトコンドリアのみが選択的に認識されオートファゴソームに取り込まれるのか、さらには精子ミトコンドリア分解の生理的・進化的意義を明らかにしたいと考えています。加えて、受精卵以外の細胞でのオートファジーによるミトコンドリア品質管理機構にも注目して解析を行っています。

2．受精後に誘導されるエンドサイトーシスによる細胞膜成分の分解のメカニズム

エンドサイトーシスは環境からの栄養素やシグナル因子の取り込みを行うメカニズムであるとともに、細胞膜上の受容体の量を調節することで、細胞外からのシグナル伝達の強度やタイミングも制御しています。私たちは線虫の受精卵では受精直後にエンドサイトーシスが一過的に活性化し、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、またこの分解にはUBC-13・UEV-1複合体によって制御されるK63結合ユビキチン化が必要であることを明らかにしてきました。現在は特異的ユビキチンリガーゼの探索を行うとともに、受精のシグナルがどのようにしてユビキチン化経路を活性化するのか、そのシグナリングのメカニズムの解明を進めています。また、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しています。

Specific aims

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

▶On-going projects

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

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

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. We found that K63-linked ubiquitination of the substrates is involved in these processes. 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, Kushida Y, Norizuki T, Kosako H, Sato K*, Sato M*. ALLO-1- and IKKE-1-dependent positive feedback mechanism promotes the initiation of paternal mitochondrial autophagy. ***Nat Commun***. 15:1460 (2024).

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

Norizuki T, Minamino N, Sato M, Tsukaya H, Ueda T*. Dynamic rearrangement and autophagic degradation of mitochondria during spermiogenesis in the liverwort *Marchantia polymorpha*. ***Cell Rep***. 39:110975 (2022).

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

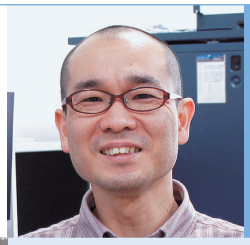
Onishi M, Yamano K, Sato M*, Matsuda N*, Okamoto K*. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. ***EMBO J*** 40: e104705 (2021).

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

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

個体代謝生理学分野

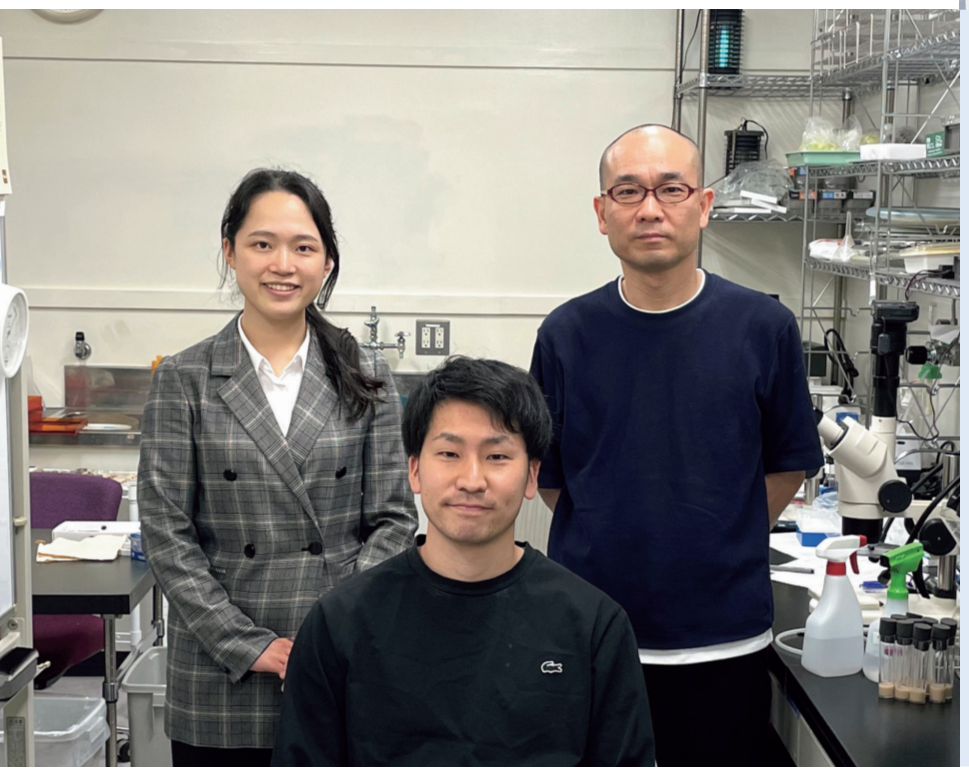
Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics



教授 *Professor*

西村　隆史

NISHIMURA Takashi



研究スタッフ　*Staff*

教授	*Professor*
西村　隆史	*NISHIMURA Takashi*
助教	*Assistant Professor*
吉成　祐人	*YOSHINARI Yuto*
学部生(MD-PhDコース)	*Undergraduate Student*
荒川　智成	*ARAKAWA Chisei*

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、キイロショウジョウバエの生活史

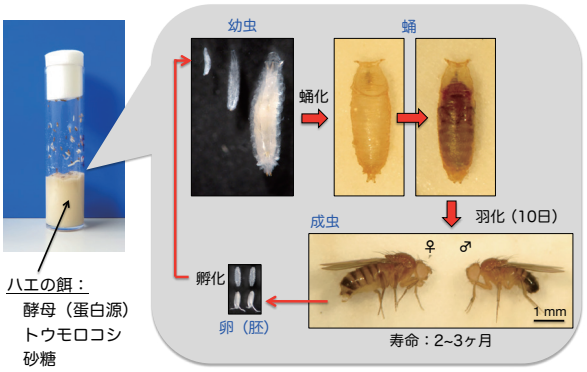
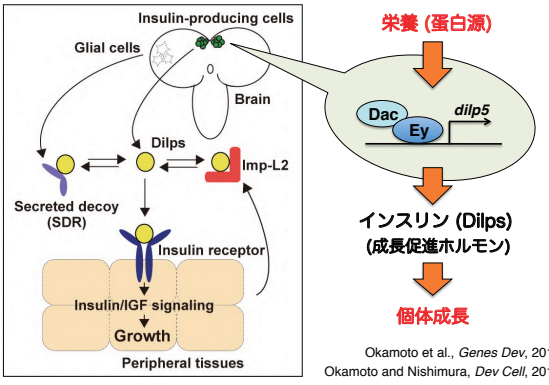
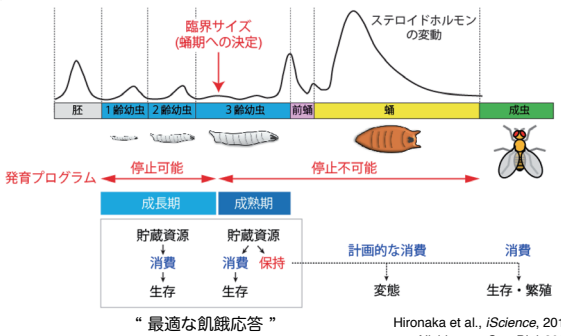


図2．栄養源に応答したインスリンの発現調節と機能調節



Okamoto et al., *Genes Dev*, 2013
Okamoto and Nishimura, *Dev Cell*, 2015

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



Hironaka et al., *iScience*, 2019
Nishimura, *Curr Biol*, 2020
Yamada et al., *Nature Metabolism*, 2020

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

三連四重極型 LC-MS/MS　四重極型 GC-MS　細胞外フラックス アナライザー

水溶性成分

Widely targeted	LC-MS/MS	~ 160
Non-targeted	GC-MS	~ 100
	GC-MS	~ 140

脂溶性成分

Widely targeted (LC-MS/MS)	TAG	~ 60
	Phospholipid	~ 400
	Fatty acid	~ 15
	Sterol	~ 10
	Acyl-Carnitine	~ 15

水溶性代謝産物： 約 160
脂溶性代謝産物： 約 500
ペプチド・ステロイドホルモン

[U-^{13}C] Glucose などの同位体を用いた代謝フラックス解析

Yamada et al., *Nature Metabolism*, 2020
Sasaki et al., *Nature Metabolism*, 2021

《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イロショウジョウバエを用いて、生活史を通した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. 栄養源の変化に応じたインスリン機能調節の仕組み

キイロ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、タンパク源に応答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）。新規に同定したインスリン受容体の温度感受性変異体（Banzai et al., *Development*, 2023）などを用いて、栄養源の変化に応じた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. ライフステージに特有の代謝システムと栄養応答の解明

ショウジョウバエの幼虫は、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）。また、哺乳類の肝臓に相当する脂肪組織において、成熟期への進行に伴い細胞死を引き起こす変異体を新たに取得しました（Yamada et al., *Nat Commun*, 2023）。今後も、各ライフステージに特有の代謝システムと栄養応答の分子機構の解明に取り組みます。

3. 代謝や行動を制御する臓器連環機構の解明

生物の代謝や行動は、体内の各臓器が綿密にやり取りをすることにより制御されています。ショウジョウバエはこういった臓器間のコミュニケーション（臓器連環）を調べる上で非常に有用なモデル生物です。私たちは、特に神経系や腸、脂肪組織、さらには生殖器官といった臓器に着目しています。これらの臓器がどのようにして他の臓器とコミュニケーションを取りながら、摂取した栄養に合わせた代謝や摂食行動を調節しているのか、私たちはその意義を明らかにしようとしています。

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、Hoshino et al., *Sci Adv*, 2023）。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

Our laboratory uses the fruit fly, *Drosophila melanogaster*, as a model organism to understand the fundamental principles of metabolic homeostasis throughout different life stages, from birth to aging. We specifically focus on the nutritional responses immediately after birth, the maintenance of metabolic homeostasis during the transition from growth to sexual maturity, and the changes in physiological functions associated with aging. Through this research, we aim to contribute to a deeper understanding of the pathogenesis and pathophysiology of diseases caused by disruptions in endocrine hormones and metabolic homeostasis.

▶On-going projects

1. Regulation of insulin function in response to nutrition.
2. Exploration of metabolism and nutritional responses specific to various life stages.
3. Investigation of interorgan communication regulating behavior and metabolism.
4. Technology development for analyzing metabolomes and hormones using mass spectrometry.

最近の研究成果

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

Hoshino R, Sano H, Yoshinari Y, Nishimura T, Niwa R*. Circulating fructose regulates a germline stem cell increase via gustatory receptor-mediated gut hormone secretion in mated *Drosophila*. ***Sci Adv*** 9: eadd5551 (2023).

Banzai K, Nishimura T*. Isolation of a novel missense mutation in *insulin receptor* as a spontaneous revertant of *ImpL2* mutants in *Drosophila*. ***Development*** 150: dev201248 (2023).

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

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

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

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

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, Kubo H, Nishimura T*. Fat body glycogen serves as a metabolic safeguard for the maintenance of sugar levels in *Drosophila*. ***Development*** 145: dev158865 (2018).

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

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).

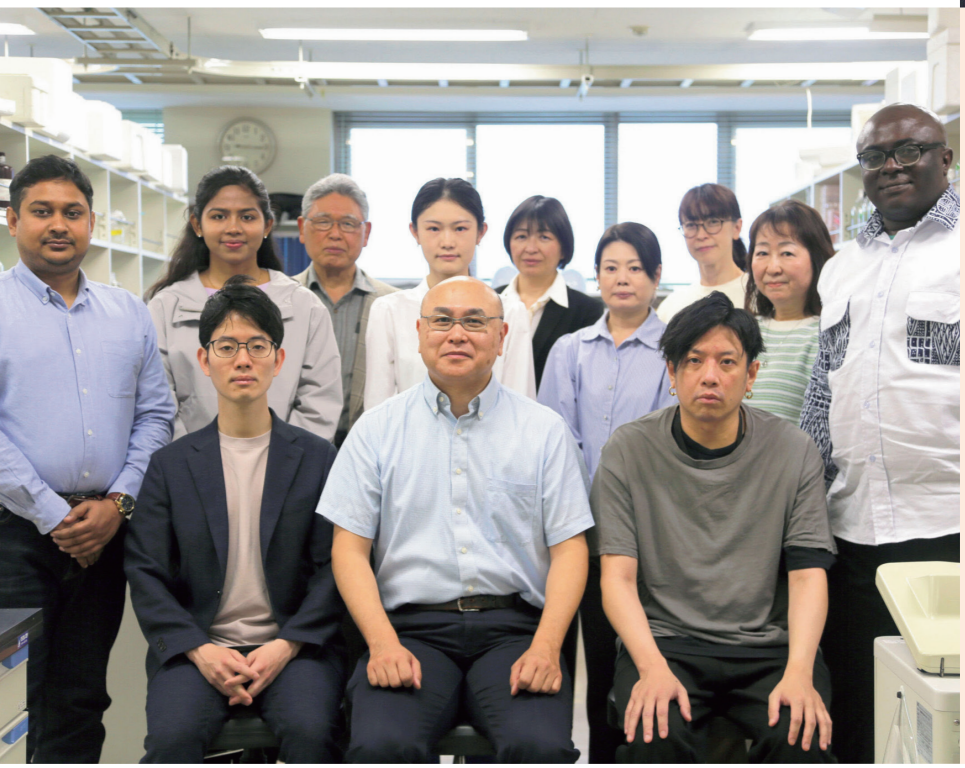
代謝エピジェネティクス分野

Laboratory of Epigenetics and Metabolism

教授 *Professor*

稲垣　毅

INAGAKI Takeshi



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*
博士研究員 フォンコウア マーティン	*Postdoctoral Fellow FONKOUA Martin*
研究支援者 林　真友子	*Technical Assistant HAYASHI Mayuko*
研究支援者 谷岡　安紀子	*Technical Assistant TANIOKA Akiko*
研究支援者 櫻井　浩美	*Technical Assistant SAKURAI Hiromi*
研究支援者 小田切　真由美	*Technical Assistant ODAGIRI Mayumi*
大学院生(博士課程) 増田　真之佑	*Graduate Student MASUDA Sinnosuke*
大学院生(博士課程) アハメド　モハンマド　セリム	*Graduate Student AHAMED Mohammad Selim*
大学院生(博士課程) 余　海	*Graduate Student YU Hai*
大学院生(修士課程) カトゥン　スミ　ミラ	*Graduate Student KHATUN Sumi Mira*

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*

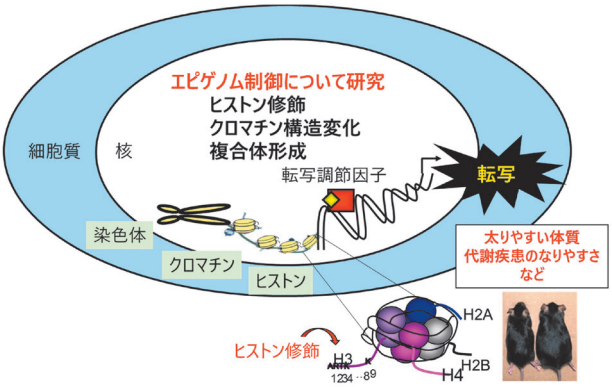


図1.

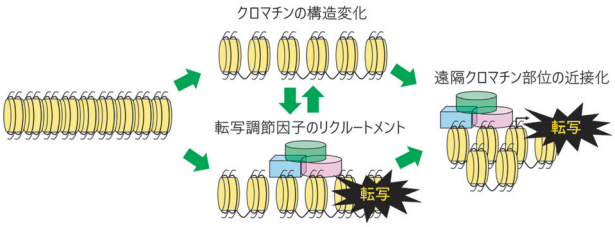


図2.

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

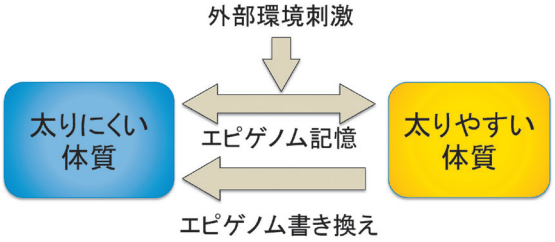


図4.

《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って変化するエピゲノム暗号文章の解読。

2．細胞内の解糖系や脂肪酸β酸化などで生じる代謝産物を介して、栄養状態がエピゲノムとして記憶される機構の解明（図３）。

3．エピゲノム（ヒストン修飾）を人工的に書き換え、細胞の性質を変化させる技術の確立（図４）。

Specific aims

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

▶On-going projects

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

最近の研究成果

Suzuki T†, Komatsu T†, Shibata H†, Tanioka A, Vargas D, Kawabata-Iwakawa R, Miura F, Masuda S, Hayashi M, Tanimura-Inagaki K, Morita S, Kohmaru J, Adachi K, Tobo M, Obinata H, Hirayama T, Kimura H, Sakai J, Nagasawa H, Itabashi H, Hatada I, Ito T, and Inagaki I*. Crucial role of iron in epigenetic rewriting during adipocyte differentiation mediated by JMJD1A and TET2 activity. ***Nucleic Acids Res***. 2023 May 9;gkad342.

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*** 68 (12):1429-1438 (2021).

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).

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 TF, 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).

ゲノム科学リソース分野

Laboratory of Genome Science

教授 *Professor*

畑田　出穂

HATADA Izuho

研究スタッフ　*Staff*

教授	*Professor*
畑田　出穂	*HATADA Izuho*
准教授	*Associate Professor*
堀居　拓郎	*HORII Takuro*
助教	*Assistant Professor*
森田　純代	*MORITA Sumiyo*
研究支援者	*Technical Assistant*
木村　美香	*KIMURA Mika*
研究支援者	*Technical Assistant*
末友　恵理子	*SUETOMO Eriko*
研究支援者	*Technical Assistant*
福田　理絵	*FUKUDA Rie*
研究支援者	*Technical Assistant*
石川　まりえ	*ISHIKAWA Marie*
研究支援者	*Technical Assistant*
島　　詢子	*SHIMA Junko*
研究支援者	*Technical Assistant*
中野　澄子	*NAKANO Sumiko*
研究支援者	*Technical Assistant*
岡崎　裕子	*OKAZAKI Yuko*
研究支援者	*Technical Assistant*
遠峯　智美	*TOMINE Tomomi*
事務補佐員	*Administrative Assistant*
岩田　浩美	*IWATA Hiromi*

キーワード　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

Keywords　*epigenetics, epigenome, genome editing, epigenome editing, developmental engineering*

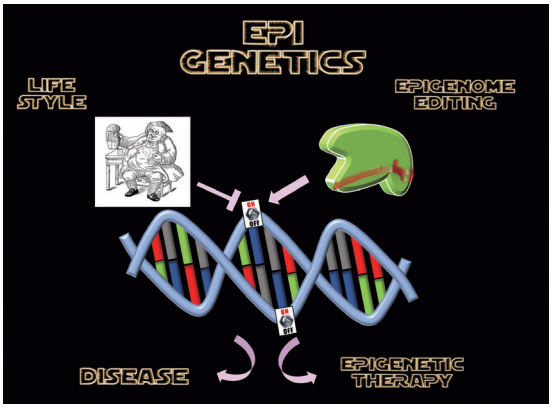


図1.

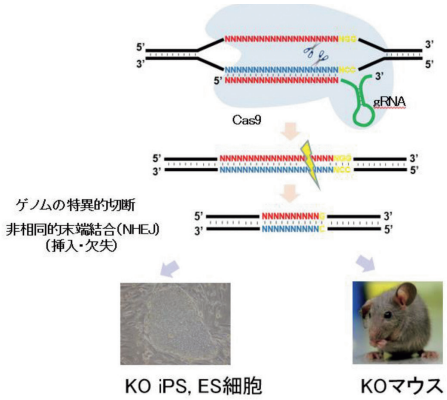


図2. CRISPR/Casゲノム編集法

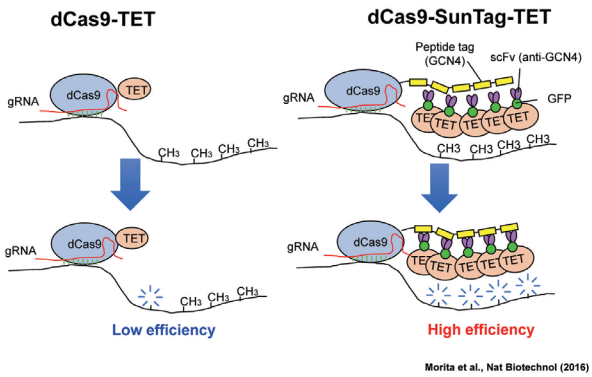


図3. エピゲノム編集：効率的なDNA脱メチル化法を開発

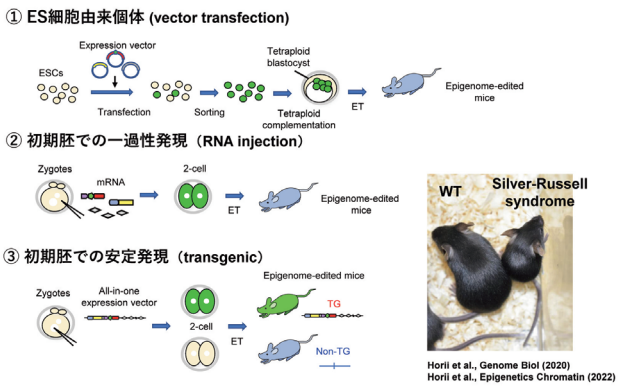


図4. エピゲノム編集マウス作製法

《目　標》(図1)

Epigenetics(エピジェネティクス)は環境により影響受ける遺伝子のスイッチです。私達は（1）生活習慣(Lifestyle)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、（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)を開発することを目指します。

▶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塩基配列の変化(変異）が様々な疾患を引き起こすことが明らかになってきました。しかしながら、塩基配列の変化だけでは説明できない疾患があることがわかってきています。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（DNAのメチル化など）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

最近、CRISPR/Casという簡便で効率のよい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ゲノムのスイッチに関連する遺伝子について疾患モデル動物を作製 (Horii et al. 2014)、あるいはiPS細胞を用いて(Horii et al. 2013)解析を行っています。

3．エピゲノム編集への応用

これまで特定の遺伝子のDNA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でした。そのため、本当に特定のメチル化が疾患の発症に関与しているかを証明することはできませんでしたし、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でした。そこで当研究室では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できる技術を開発し（Morita et al. 2016, 図3)、このような用途に利用することが可能となりました。さらにこの技術を用いて特定の遺伝子のスイッチ（DNAメチル化）を効率的にオンにすることにより、シルバーラッセル症候群の疾患モデルマウスの作製に成功しました（Horii et al. 2020, 2022, 図4)。この新たな技術は、シルバーラッセル症候群をはじめ遺伝子のスイッチの異常により発症するがんや代謝疾患、免疫疾患などの基礎研究や治療研究への応用に、大きく広がることが期待されます。

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 lifestyle 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.

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 developed the epigenome editing technology using Cas9 deficient for nuclease activity (Fig.3). Furthermore, by using this epigenome editing technology, we have succeeded in creating a mouse model of the Silver-Russell syndrome disease (Fig.4).

最近の研究成果

Morita S, Horii T, Kimura M, Kobayashi R, Tanaka H, Akita H, Hatada I.
A Lipid Nanoparticle-Based Method for the Generation of Liver-Specific Knockout Mice.
Int J Mol Sci. 2023 Sep 19;24 (18):14299. doi: 10.3390/ijms241814299.

Kobayashi R, Kawabata-Iwakawa R, Terakawa J, Sugiyama M, Morita S, Horii T, Hatada I. Aberrant activation of estrogen receptor-α signaling in Mettl14-deficient uteri impairs embryo implantation.
FASEB J. 2023 Aug;37 (8):e23093. doi: 10.1096/fj.202300735R.

Kobayashi R, Kawabata-Iwakawa R, Sugiyama M, Oyama T, Ohtsuka M, Horii T, Morita S, Nishiyama M, Hatada I. Multiplexed genome editing by in vivo electroporation of Cas9 ribonucleoproteins effectively induces endometrial carcinoma in mice.
Int J Cancer. 2023 Jun 1;152 (11):2331-2337. doi: 10.1002/ijc.34342.

Horii T, Morita S, Kimura M, Hatada I. Efficient generation of epigenetic disease model mice by epigenome editing using the piggyBac transposon system.
Epigenetics Chromatin. 2022 Dec 16;15 (1):40. doi: 10.1186/s13072-022-00474-3.

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.

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.

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.

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.

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

教授 **佐々木　伸雄**
准教授 **宮内　栄治**
助教 **小田　　司**
助教 **茂木　千尋**
博士研究員 **今井　淳稀**
研究支援者 **高木　若菜**
事務補佐員 **髙橋　悦子**
大学院生（修士課程） **清水　俊輔**
大学院生（修士課程） **古川　莉帆**
大学院生（修士課程） **近藤　望映**
学部生（MD-PhDコース） **内山　皓太**
学部生（MD-PhDコース） **表川　拳斗**
学部生（MD-PhDコース） **中村　真輝志**
学部生（MD-PhDコース） **森　亮多郎**
学内共同研究員（保健学研究科助教） **後藤　七海**
学内共同研究員（医学系研究科大学院生） **内田　真太郎**
学内共同研究員（保健学研究科大学院生） **青柳　瑠南**
学内共同研究員（保健学研究科大学院生） **柳澤　宏太**
学内共同研究員（保健学研究科大学院生） **白石　菜月**
学内共同研究員（保健学科学部生） **二宮　佳凜**
学外共同研究員 **宣　　旭**
学外共同研究員 **黒部（高島）優季**
学外共同研究員 **松﨑　萌笑**

Staff

Professor **SASAKI Nobuo**
Associate Professor **MIYAUCHI Eiji**
Assistant Professor **ODA Tsukasa**
Assistant Professor **MOGI Chihiro**
Postdoctoral Fellow **IMAI Atsuki**
Technical Assistant **TAKAGI Wakana**
Administrative Assistant **TAKAHASHI Etsuko**
Graduate student **SHIMIZU Shunsuke**
Graduate student **FURUKAWA Riho**
Graduate student **KONDO Moe**
Undergraduate student **UCHIYAMA Kota**
Undergraduate student **OMOTEGAWA Kento**
Undergraduate student **NAKAMURA Makishi**
Undergraduate student **MORI Ryotaro**
Collaborative Researcher **GOTO Nanami**
Collaborative Researcher **UCHIDA Shintaro**
Collaborative Researcher **AOYAGI Runa**
Collaborative Researcher **YANAGISAWA Kota**
Collaborative Researcher **SHIRAISHI Natsuki**
Collaborative Researcher **NINOMIYA Karin**
Visiting Researcher **SEN Akira**
Visiting Researcher **KUROBE-TAKASHIMA Yuki**
Visiting Researcher **MATSUZAKI Moemi**

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

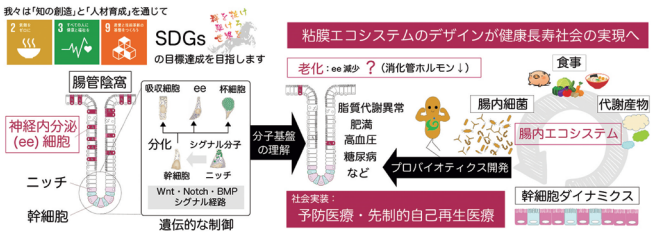


図1．粘膜エコシステム制御分野が目指す研究の全体図

我々の研究室では宿主ー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。

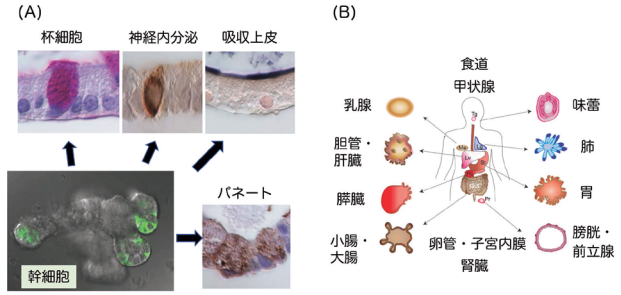


図2．オルガノイド培養法

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 tissuestem 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。

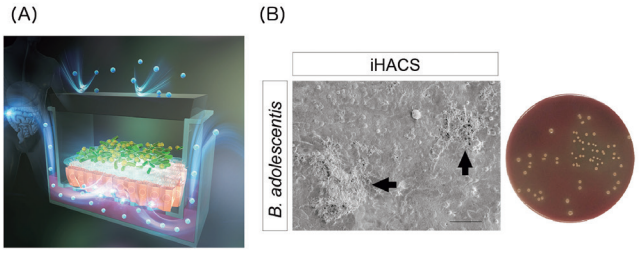


図3．嫌気性腸内細菌と好気性のヒト正常大腸上皮の共培養システムの開発

(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。

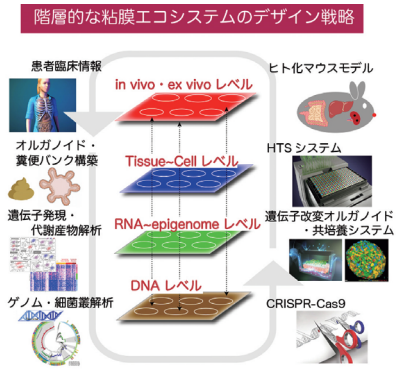


図4．粘膜エコシステムを自在に操作するデザイン学創出に向けた戦略

我々の研究室ではオルガノイドの利点を最大限に活かしながら、細菌学との学際融合研究を推進していく。その際に様々な共同研究を通じて、多階層のオミックス解析を実施することで宿主ー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、イヌ、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*. Enteroendocrine 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, Josserand 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, Vivié 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, Wiebrands K, 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)

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　*Staff*

教授	白川　純
准教授	佐藤　幸市
准教授	石田　恵美
助教	松永　耕一
助教	井上　亮太
助教(ヒト膵島解析ユニット)	都野　貴寛
研究員	雷　暁
研究支援者	福島　説子
研究支援者	青木　典子
研究支援者	五十嵐　奈都味
事務補佐員	村井　芙柚実
大学院生(博士課程)	鶴本　明日香
大学院生(修士課程)	エスター オン ヤジマ
特別研究学生(博士課程大学院生)	西山　邦幸
学部生(MD-PhDコース)	小幡　裕介
学部生(MD-PhDコース)	松村　あんず
学部生(MD-PhDコース)	王　曄子
学外共同研究員	平野　久

Professor	*SHIRAKAWA Jun*
Associate professor	*SATO Koichi*
Associate Professor	*ISHIDA Emi*
Assistant Professor	*MATSUNAGA Kohichi*
Assistant professor	*INOUE Ryota*
Assistant Professor (Human Islet Research Unit)	*TSUNO Takahiro*
Researcher	*LEI Xiao*
Technical Assistant	*FUKUSHIMA Setsuko*
Technical Assistant	*AOKI Noriko*
Technical Assistant	*IGARASHI Natsumi*
Administrative Assistant	*MURAI Fuyumi*
Graduate Student	*TSURUMOTO Asuka*
Graduate student	*YAJIMA Esther Ong*
Graduate Student	*NISHIYAMA Kuniyuki*
Undergraduate Student	*OBATA Yusuke*
Undergraduate Student	*MATSUMURA Anzu*
Undergraduate Student	*OU Yoko*
Visiting Researcher	*HIRANO Hisashi*

キーワード　膵β細胞、ヒト膵島、糖尿病、代謝異常、臓器連関

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

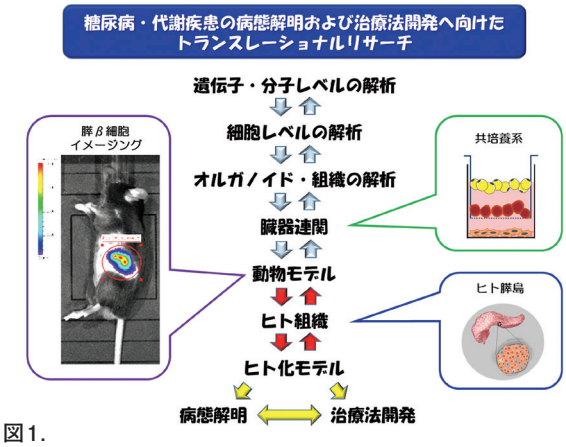


図1.

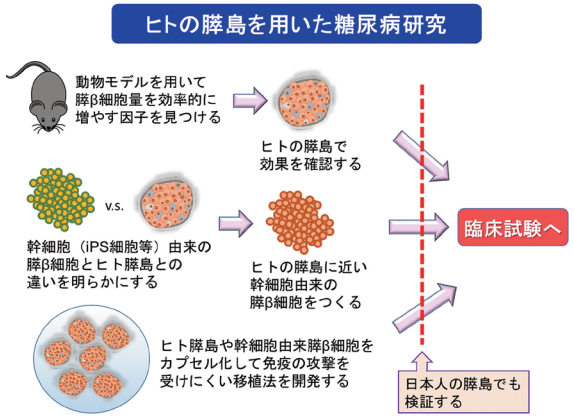


図2.

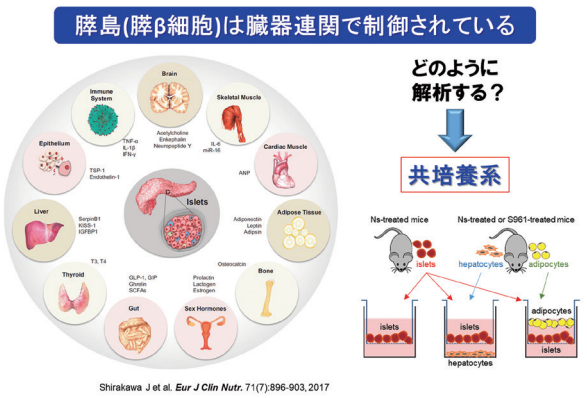


図3.

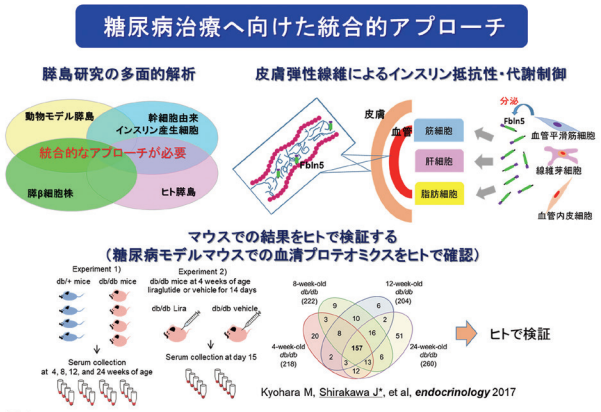


図4.

《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 are 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

Nishida J, Tsuno T, G Yabe S, Kin T, Fukuda S, Takeda F, Shirakawa J, Okochi H. Encapsulated human islets in alginate fiber maintain long-term functionality. ***Endocr J***. 71 (3):253-264, 2024.

Arai M, Tsuno T, Konishi H, Nishiyama K, Terauchi Y, Inoue R, *Shirakawa J. A disproportionality analysis of the adverse effect profiles of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism using the Japanese Adverse Drug Event Report Database. ***Thyroid.*** 33 (7):804-816, 2023.

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

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

Inoue R, Tsuno T, Togashi Y, Okuyama T, Sato A, Nishiyama K, Kyohara M, Li J, Fukushima S, Kin T, Miyashita D, Shiba Y, Atobe Y, Kiyonari H, Bando K, Shapiro AMJ, Funakoshi K, Kulkarni RN, Terauchi Y, *Shirakawa J. Uncoupling protein 2 and aldolase B impact insulin release by modulating mitochondrial function and Ca^{2+} release from the ER. ***iScience***. 25 (7):104603, 2022.

*Shirakawa J, Togashi Y, Basile G, Okuyama T, Inoue R, Fernandez M, Kyohara M, De Jesus DF, Goto N, Zhang W, Tsuno T, Kin T, Pan H, Dreyfuss JM, Shapiro AMJ, Yi P, Terauchi Y, Kulkarni RN. E2F1 transcription factor mediates a link between fat and islets to promote β-cell proliferation in response to acute insulin resistance. ***Cell Rep***. 41(1):111436, 2022.

Miyashita D, Inoue R, Tsuno T, Okuyama T, Kyohara M, Nakahashi-Oda C, Nishiyama K, Fukushima S, Inada Y, Togashi Y, Shibuya A, Terauchi Y, *Shirakawa J. Protective effects of S100A8 on sepsis mortality: links to sepsis risk in obesity and diabetes. ***iScience***. 25 (12):105662, 2022.

*Hirano H, *Shirakawa J. Recent developments in Phos-tag electrophoresis for the analysis of phosphoproteins in proteomics. ***Expert Rev Proteomics***. 19 (2):103-114, 2022.

#Takatani T, #Shirakawa J, #Shibue K, Gupta MK, Kim H, Lu S, Hu J, White MF, Kennedy RT, Kulkarni RN. Insulin receptor substrate 1, but not IRS2, plays a dominant role in regulating pancreatic alpha cell function in mice. ***J Biol Chem***. 296:100646, 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.

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	*Professor*
藤谷　与士夫	*FUJITANI Yoshio*
准教授	*Associate Professor*
佐藤　隆史	*SATO Takashi*
助教	*Assistant Professor*
福中　彩子	*FUKUNAKA Ayako*
助教	*Assistant Professor*
中川　祐子	*NAKAGAWA Yuko*
研究支援者	*Technical Assistant*
須田　明日香	*SUDA Asuka*
研究支援者	*Technical Assistant*
田村　康子	*TAMURA Yasuko*
研究支援者	*Assistant Technician*
水谷　和香奈	*MIZUTANI Wakana*
研究支援者	*Technical Assistant*
石坂　朋実	*ISHIZAKA Tomomi*
大学院生（博士課程）	*Graduate Student*
島田　正晴	*SHIMADA　Masaharu*
学部生（MD-PhDコース）	*Under graduate Student*
北村　裕也	*KITAMURA Yuya*
学部生（MD-PhDコース）	*Under graduate Student*
小川　万裕	*OGAWA Mahiro*
学部生（MD-PhDコース）	*Under graduate Student*
小林　ななみ	*KOBAYASHI Nanami*
学部生（MD-PhDコース）	*Under graduate Student*
馬　映竹	*MA Yingzhu*

キーワード　代謝、糖尿病、β細胞、γ細胞、亜鉛、亜鉛トランスポーター

Keywords　*Metabolism, Diabetes, β cell, γ cell, Zinc, Zinc transporter*

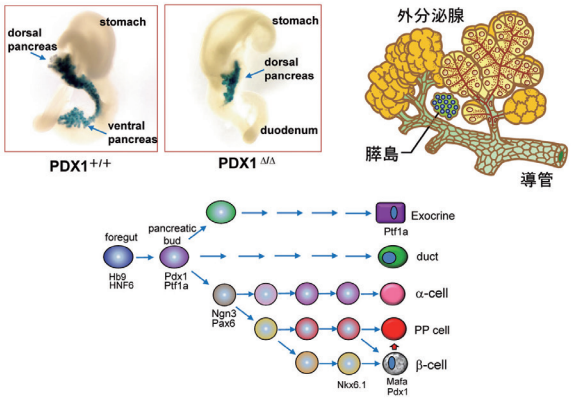


図1．膵発生・分化機構からみた糖尿病の研究

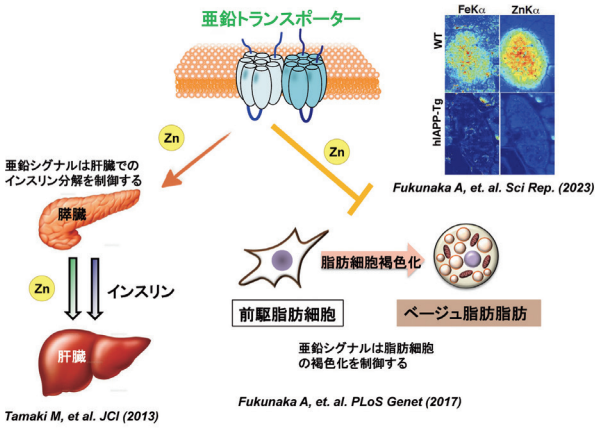


図2．金属代謝から究明する代謝システムの解明

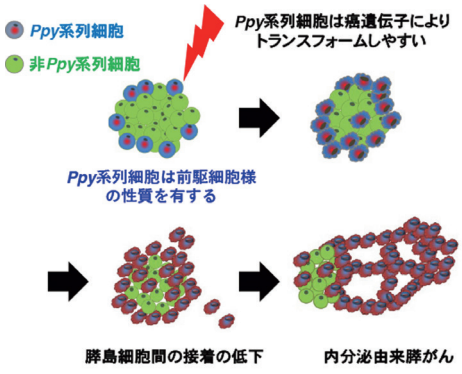


図3．膵島の*Ppy*細胞が膵臓がんの新たな起源になることを発見

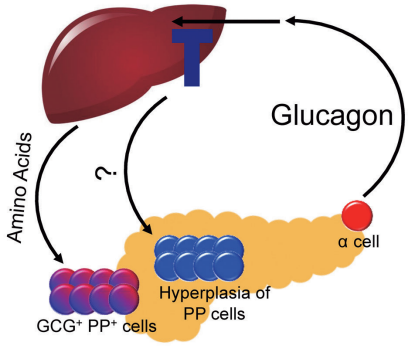


図4．肝臓でのグルカゴン作用による
膵内分泌細胞の増殖および運命維持機構の制御

《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します。その協調的な働きは、糖代謝維持に重要であり、その機能は内分泌細胞の発生・分化機構と密接な関係があります。β細胞のみならず、α細胞、γ細胞の発生・運命維持のメカニズムの解析を通して、糖尿病の発症機構解明と再生治療の開発に貢献したいと考えています。

2．金属代謝から究明する代謝システムの解明

わたしたちは亜鉛トランスポーターの糖・脂質代謝における役割を解明してきました (Tamaki M, J Clin Invest. 2013, Fukunaka A, PLoS Genet. 2017)。さらに、最近肥満や糖尿病の生活習慣病の病態組織に金属代謝の変化を発見し、細胞機能の異常と関連していることを突き止めました (Fukunaka A, Sci Rep. 2023)。現在、治療法の開発が急務とされている肥満や糖尿病において、金属代謝という新たな切り口から代謝疾患を捉え直すことに挑戦しています。

3．膵島の*Ppy*細胞が膵臓がんの新たな起源になることを発見

内分泌マーカーであるPpyを発現する細胞においてがん遺伝子(SV40T)を活性化するマウスを作製しました。この遺伝子組換えマウスは、膵島から前がん病変と考えられる異常な膵管構造が直接伸長する現象が観察されました (Perey OB, J Pathol. 2024)。本研究は、膵がんは専ら膵外分泌細胞を起源とするという従来の仮説に一石を投じる膵がんの新奇発症経路を提唱する成果と考えられ、今後、新たな膵がんの診断や治療法の開発につながる可能性があります。

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 γ cells
2. Research on the functional heterogeneity of pancreatic β cells
3. Role of zinc transporters in metabolic diseases
4. Elucidation of *Ppy*-lineage cells as a novel origin of pancreatic ductal adenocarcinoma

最近の研究成果

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

Fukunaka A, Shimura M, Ichinose T, Pereye OB, Nakagawa Y, Tamura Y, Mizutani W, Inoue R, Inoue T, Tanaka Y, Sato T, Saitoh T, Fukada T, Nishida Y, Miyatsuka T, Shirakawa J, Watada H, Matsuyama S, Fujitani Y. Zinc and iron dynamics in human islet amyloid polypeptide-induced diabetes mouse model. ***Sci Rep*** 15;13 (1) :3484 (2023)

Aoyama S, Nishida Y, Uzawa H, Himuro M, Kanai A, Ueki K, Ito M, Iida H, Tanida I, Miyatsuka T, Fujitani Y, Matsumoto M, Watada H.Monitoring autophagic flux in vivo revealed its physiological response and significance of heterogeneity in pancreatic beta cells. ***Cell Chem Biol*** 16;S2451-9456 (23) 00060-0 (2023)

Kasano-Camones CI, Takizawa M, Ohshima N, Saito C, Iwasaki W, Nakagawa Y, Fujitani Y, Yoshida R, Saito Y, Izumi T, Terawaki SI, Sakaguchi M, Gonzalez FJ, Inoue Y.PPARα activation partially drives NAFLD development in liver-specific Hnf4a-null mice. ***J Biochem*** 173 (5):393-411 (2023)

Wong A, Pritchard S, Moore M, Akhaphong B, Avula N, Beetch M, Fujitani Y, Alejandro EU. Overexpression of Pdx1, reduction of p53, or deletion of CHOP attenuates pancreas hypoplasia in mice with pancreas-specific O-GlcNAc transferase deletion.***J Biol Chem*** 299 (2):102878. (2023)

Wakabayashi Y, Miyatsuka T, Miura M, Himuro M, Taguchi T, Iida H, Nishida Y, Fujitani Y, Watada H. STAT3 suppression and β-cell ablation enhance α-to-β reprogramming mediated by Pdx1.***Sci Rep***10;12 (1):21419. (2022)

Saito D, Nakagawa Y, Sato T, Fukunaka A, Pereye OB, Maruyama N, Watada H, Fujitani Y. Establishment of an enzyme-linked immunosorbent assay for mouse pancreatic polypeptide clarifies the regulatory mechanism of its secretion from pancreatic γ cells. ***PLoS One***17 (8):e0269958. (2022)

Perez-Frances M, Abate MV, Baronnier D, Scherer PE, Fujitani Y, Thorel F, Herrera PL. Adult pancreatic islet endocrine cells emerge as fetal hormone-expressing cells. ***Cell Rep*** 38 (7):110377 (2022)

Suzuki L, Miyatsuka T, Himuro M, Wakabayashi Y, Osonoi S, Miura M, Katahira T, Fujitani Y, Iida H, Mizukami H, Nishida Y, Watada H.Cumulative autophagy insufficiency in mice leads to progression of β-cell failure. ***Biochem Biophys Res Commun*** 611:38-45. (2022)

Okada A, Yamada-Yamashita M, Tominaga Y, Jo K, Mori H, Suzuki R, Ishizu M, Tamaki M, Akehi Y, Takashi Y, Koga D, Shimokita E, Tanihara F, Kurahashi K, Yoshida S, Mitsui Y, Masuda S, Endo I, Aihara KI, Kagami S, Abe M, Ferreri K, Fujitani Y, Matsuhisa M, Kuroda A.Novel method utilizing bisulfite conversion with dual amplification-refractory mutation system polymerase chain reaction to detect circulating pancreatic β-cell cfDNA. ***J Diabetes Investig*** 1140-1148. (2022)

Fukaishi T, Nakagawa Y, Fukunaka A, Sato T, Hara A, Nakao K, Saito M, Kohno K, Miyatsuka T, Tamaki M, Matsuhisa M, Matsuoka T, Yamada T, Watada H and Fujitani Y. Characterisation of Ppy-lineage cells clarifies the functional heterogeneity of pancreatic beta cells in mice. ***Diabetologia***: 64 (12):2803-2816. (2021)

代謝システム制御分野

Laboratory of Integrative Metabolic Regulation

教授 *Professor*

服部　奈緒子

HATTORI Naoko

研究スタッフ　*Staff*

教授	*Professor*
服部　奈緒子	*HATTORI Naoko*
准教授	*Associate Professor*
奥西　勝秀	*OKUNISHI Katsuhide*
研究支援者	*Technical Assistant*
井澤　侑美	*IZAWA Yumi*
研究支援者	*Technical Assistant*
須藤　真琴	*SUTO Makoto*
学部生(MD-PhDコース)	*Undergraduate student*
茅野　史香	*CHINO Fumika*
学部生(MD-PhDコース)	*Undergraduate student*
大谷　くるみ	*OTANI Kurumi*
学内共同研究員(学部生)	*Collaborative Researcher*
木村　　梢	*KIMURA Kozue*

キーワード *Keywords*　エピジェネティクス、免疫細胞、肥満･糖尿病、がん、アレルギー、細胞膜

Epigenetics, immune cells, obesity/diabetes, cancer, allergy, cell membrane

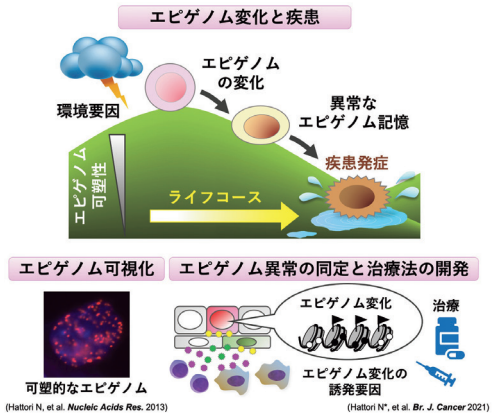


図1. 疾患に関わるエピゲノム異常の同定と治療法の開発

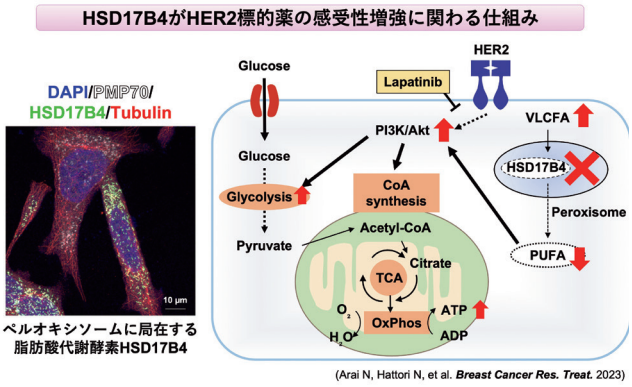


図2. 脂肪酸代謝による細胞膜変化を介した薬剤感受性機構の解明

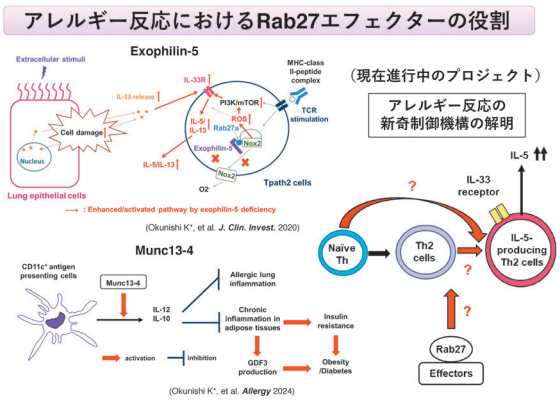


図3. アレルギー反応の新奇分子基盤の解明

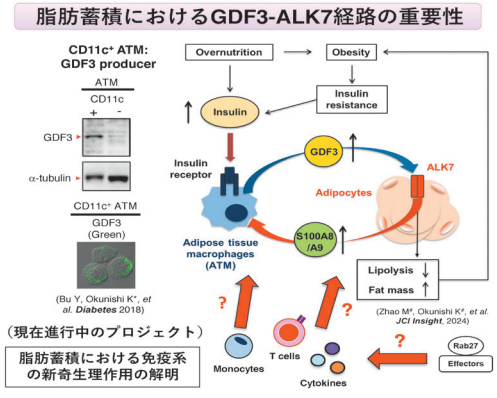


図4. 脂肪蓄積における免疫系の役割の解明

《目　標》

細胞が本来の運命から逸脱し、生体の恒常性が破綻することが疾患の原因と考えられます。私たちの研究室では、細胞運命を決定する「エピジェネティクス」と「免疫細胞からのシグナル」に着目し、これらがどのようにして生体恒常性の破綻に関与し、糖尿病・がん・アレルギーなどの疾患を発症させるのかを解明しています。分子・細胞レベルから個体レベルまで総合的な解析を行い、疾患発症メカニズムの理解や革新的な治療法の開発を目指しています。

▶現在進行中のプロジェクト

1. 疾患に関わるエピゲノム異常の同定と治療法の開発究

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

2. 脂肪酸代謝による細胞膜変化を介した薬剤感受性機構の解明

細胞膜タンパク質は、細胞外からのシグナルを細胞の性質に変換する重要な役割を担っています。また、膜受容体の標的薬は、がん薬物療法の中心となっています。私達は、膜受容体HER2に対する標的薬の感受性に、脂肪酸代謝酵素が関与していることを見出し、その分子機構の一部を明らかにしました（図2）。現在は、脂肪酸代謝によるがん細胞の細胞膜組成の変化と膜受容体標的薬の感受性への影響の解析を行っています。

3. アレルギー反応の新奇病態生理の解明

日本人の約半数が罹患するアレルギー疾患の病態生理は、未だ十分には解明されていません。私達は、これまでに、新奇アレルギー制御因子としてRab27エフェクター蛋白質Exophilin-5やMunc13-4を同定し、アレルギー性炎症を増強させるIL-5がごく一部のTh細胞から産生されることを明らかにしました（図3）。現在は、アレルギー病態の更なる理解を目指し、マウス喘息モデルや各種遺伝子改変マウスを用いた解析を行っています。

4. 肥満・糖尿病の新奇病態生理の解明

私達は、脂肪組織中のCD11c^{+}マクロファージから分泌されたGDF3が脂肪細胞上の受容体ALK7を活性化して脂肪蓄積を亢進させることや、炎症性サイトカイン-GDF3-ALK7を介した、肥満を促進させるポジティブループの存在を明らかにしました（図4）。現在は、GDF3-ALK7経路を中心とした脂肪蓄積制御機構で免疫系が果たす役割の詳細を解明すべく、マウス肥満・糖尿病モデルや各種遺伝子変異マウスを用いた解析を行っています。

Specific aims

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

▶On-going projects

1. Identification of epigenome alterations involved in disease onset and development of epigenetic therapy

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

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

Membrane proteins play crucial roles in translating extracellular signals into cellular responses. Therapies targeting these membrane proteins constitute a major strategy for cancer treatment. We found that an enzyme involved in fatty acid metabolism affects cancer cell sensitivity to HER2-targeted therapy (Fig. 2). We are currently investigating how fatty acid metabolism influences the composition of the cellular membrane and, consequently, the sensitivity of membrane receptor-targeted therapy.

3. Clarification of novel mechanisms of allergic immune responses

The prevalence of allergic diseases such as asthma is increasing in Japan. However, the detailed mechanisms underlying these allergic responses remain unclear. We previously uncovered novel regulatory roles of the Rab27 effectors, exophilin-5 and Munc13-4, in asthma and identified IL-5-producing pathogenic Th2 cells (Fig. 3). We are currently attempting to understand the pathophysiology of allergic diseases in more depth by utilizing mouse models of asthma and different types of genetically modified mice.

4. Regulation of GDF3-ALK7 axis and fat accumulation by the immune system

We previously determined the essential roles of the immune system in fat accumulation as follows: 1) adipose tissue macrophages activate the ALK7 on adipocytes by producing the ALK7 ligand GDF3, which suppresses lipolysis and thereby enhances adiposity; 2) inflammatory cytokines IL-1β and S100A8/A9 accelerate the GDF3-ALK7 axis to promote obesity (Fig. 4). We are currently seeking to fully understand the roles of the immune system in obesity and metabolic disorders using mouse models of obesity/diabetes and genetically modified mice.

最近の研究成果

Okunishi K*, Kochi Y, Zhao M, Wang H, Nakagome K, Izumi T*. Munc13-4 regulates asthma and obesity in mice by controlling functions of CD11c^{+} antigen-presenting cells. ***Allergy*** (2024) (Online ahead of print)

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

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

Zhao K, Matsunaga K, Mizuno K, Wang H, Okunishi K, Izumi T*. Functional hierarchy among different Rab27 effectors involved in secretory granule exocytosis. ***eLife*** 12:e82821 (2023)

Zhao M#, Okunishi K#, Bu Y#, Kikuchi O, Wang H, Kitamura T, Izumi T*. Targeting activin receptor-like kinase 7 ameliorates adiposity and associated metabolic disorders. ***JCI insight*** 8:e161229 (2023).

Ueda S, Yamashita S, Nakajima M, Ogawa C, Liu YY, Yamada H, Kubo E, Hattori N, Takeshima H, Wakabayashi M, Iida N, Shiraishi Y, Noguchi M, Sato Y, Ushijima T*. A quantification method of somatic mutations in normal tissues and their accumulation in pediatric patients with chemotherapy. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 119:e2123241119 (2022)

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

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

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

Hattori N, Niwa T, Kimura K, Helin K, Ushijima T*. Visualization of multivalent histone modification in a single cell reveals highly concerted epigenetic changes upon differentiation of embryonic stem cells. ***Nucleic Acids Res*** 41:7231-7239 (2013)

代謝シグナル解析分野

Laboratory of Metabolic Signal

教授 *Professor*

北村　忠弘

KITAMURA Tadahiro

研究スタッフ　*Staff*

教授	*Professor*
北村　忠弘	*KITAMURA Tadahiro*
講師	*Associate Professor*
小林　雅樹	*KOBAYASHI Masaki*
助教	*Assistant Professor*
河野　大輔	*KOHNO Daisuke*
助手	*Research Associate*
橋本　博美	*HASHIMOTO Hiromi*
博士研究員	*Postdoctoral Fellow*
菊池　　司	*KIKUCHI Osamu*
研究支援者	*Technical Assistant*
鈴木　裕子	*SUZUKI Hiroko*
研究支援者	*Technical Assistant*
志水　真菜	*SHIMIZU Mana*
大学院生（博士課程）	*Graduate Student*
池内　佑一	*IKEUCHI Yuichi*
大学院生（博士課程）	*Graduate Student*
田部井　容子	*TABEI Youko*
大学院生（博士課程）	*Graduate Student*
吉川　千遥	*YOSHIKAWA Chiharu*
学内共同研究員（医学科）	*Collaborative Researcher*
須賀　孝慶	*SUGA Takayoshi*
学内共同研究員（保健学科）	*Collaborative Researcher*
中嶋　真奈美	*NAKAJIMA Manami*

キーワード　糖尿病、肥満、グルカゴン、膵α細胞、視床下部

Keywords　*Diabetes, Obesity, Glucagon, Pancreatic alpha cell, Hypothalamus*

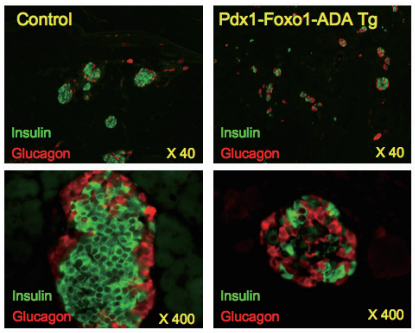


図1．膵臓特異的FoxO1トランスジェニックマウスのラ氏島

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。

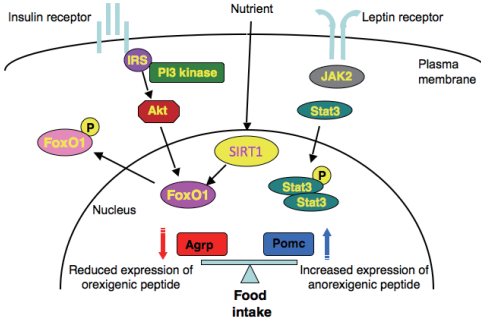


図2．視床下部におけるインスリン、レプチンシグナリング

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。

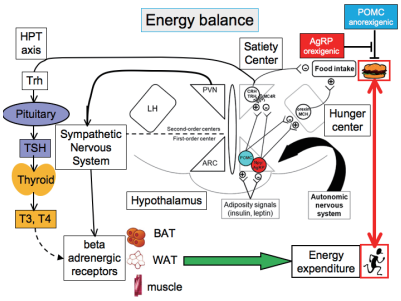


図3．視床下部が食欲と末梢のエネルギー消費を調節するメカニズム

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

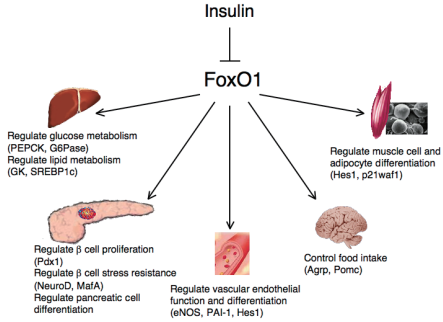


図4．各種インスリン標的臓器におけるFoxO1の作用

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 aimes

We aim at clarifying the following topics through the use of genetically engineered animal models.
（A）Mechanisms for metabolic regulation at the molecular level
（B）Regulation of metabolism-related genes by “metabolic signals” , such as hormones, autonomic nervous systems and nutrients

▶On-going projects

1. We are trying to elucidate the molecular mechanism for pancreatic β eta cell dysfunction in type 2 diabetes by analyzing pancreas-specific genetically manipulated animals (Fig. 1).
2. We are trying to clarify how “metabolic signals” regulate energy homeostasis in the hypothalamus at the molecular level (Fig. 2 and 3).
3. We are also investigating the molecular mechanism by which plasma glucagon level is increased in type 2 diabetes.
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, Maruyama N, Yamamoto Y, Togawa T, Ida T, Yoshida M, Miyazato M, Kitada M, Hayashi Y, Kashiwagi A, Kitamura T. A newly developed glucagon sandwich ELISA is useful for more accurate glucagon evaluation than the currently used sandwich ELISA in subjects with elevated plasma proglucagon-derived peptide levels. ***J Diabetes Investig*** 14: 648-658. (2023)

Wada E, Kobayashi M, Khno D, Kikuchi O, Suga T, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Honzawa N, Ikeuchi Y, Tsuneoka H, Hirano T, Obinata H, Sasaki T, Kitamura T*. Disordered branched chain amino acid catabolism in pancreatic islet is associated with postprandial hypersecretion of glucagon in diabetic mice. ***J Nutri Biochem*** 97:108811. (2021)

Kobayashi M, Waki H, Nakayama H, Miyachi A, Mieno E, Hamajima H, Goto M, Yamada K, Yamauchi T, Kadowaki T, Kitamura T*. Pseudo-hyperglucagonemia was observed in the pancreatectomized cases when measured by glucagon sandwich ELISA. ***J Diabetes Investig*** 12:286-289. (2021)

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

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

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)

Kitamura T*. The role of FOXO1 in b-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 Staff

センター長 藤谷　与士夫	技術専門職員 当房　雅之	Director FUJITANI Yoshio	Technical Officer TOBO Masayuki
副センター長 白川　純	技術専門職員 牛込　剛史	Vice-Director SHIRAKAWA Jun	Technical Officer USHIGOME Takeshi
副センター長 西村　隆史	技術職員 幸丸　純貴	Vice-Director NISHIMURA Takashi	Technical Officer KOHMARU Junki
助教 大橋　一登	技術職員 萩原　慶彦	Assistant Professor OHASHI Kazuto	Technical Officer HAGIWARA Yoshihiko

図1．共通機器の一括管理

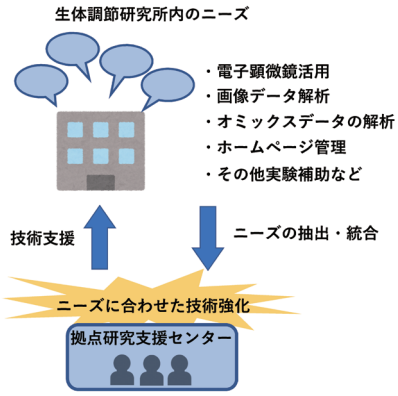


図2．解析技術の強化と技術支援

《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、2)。また、高度な情報処理を伴うデータ解析の基盤の強化を図っています。技術支援や実験補助を通じて、研究の加速や活性化に貢献したいと考えています。

▶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, 2). Also, we are working on the research assistance for the data analysis with advanced information processing, which is increasingly in demand. We would like to contribute to the acceleration of the research through technical support and experimental assistance in IMCR.

▶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).

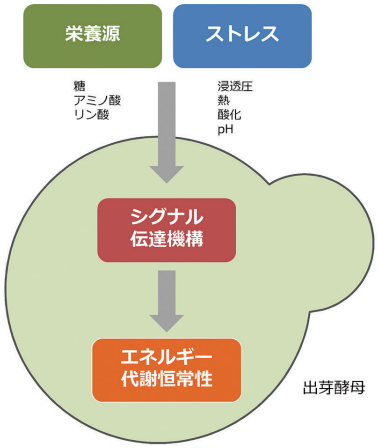
細胞シグナル分野

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。

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

最近の研究成果

Hayakawa Y†, Takaine M†, Ngo KX†, Imai T, Yamada MD, Behjat AB, Umeda K, Hirose K, Yurtsever A, Kodera N, Tokuraku K, Numata O, Fukuma T, Ando T, Nakano K*, Uyeda TQ*. Actin-binding domain of Rng2 sparsely bound on F-actin strongly inhibits actin movement on myosin II. ***Life Sci Alliance*** 6: e202201469 (2022).

Takaine M*, Imamura H, Yoshida S*. High and stable ATP levels prevent aberrant intracellular protein aggregation in yeast. ***eLife*** 11: e67659 (2022).

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).

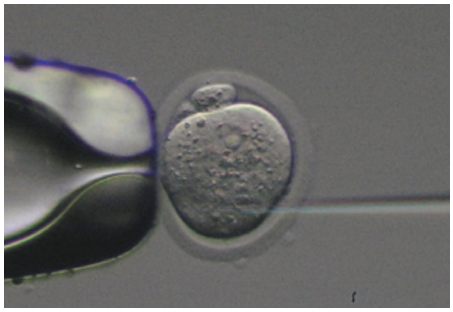
Takaine M*, Ueno M, Kitamura K, Imamura H, Yoshida S*. Reliable imaging of ATP in living budding and fission yeast. ***J Cell Sci*** 132 (2019).

ゲノムリソースセンター

センター長　平井　宏和
副センター長　畑田　出穂

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

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



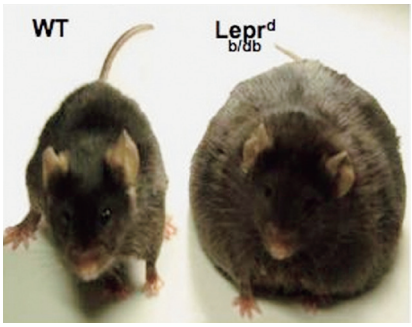
生活習慣病解析センター

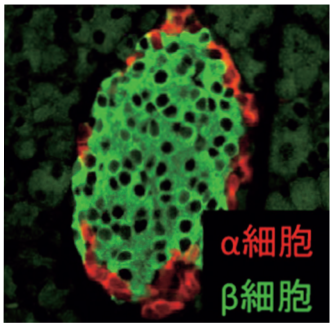
センター長　北村　忠弘

現在、国内には糖尿病患者が約900万人、高脂血症が約2200万人、高血圧は約4000万人、肥満度25以上の肥満者は2000万人以上おり、1億2000万人の人口を考えると、非常に深刻な生活習慣病大国となっています。

これらの生活習慣病は心筋梗塞や脳卒中といった血管の病気のみならず、癌や認知症の発症頻度も増加させ、国民の生活の質（QOL）や寿命に大きく影響しています。

生活習慣病はライフスタイルの変化に伴い増加してきましたが、真の成因や病態については不明なことばかりです。現在行われている対症療法（血糖値や血圧を下げるだけの治療）ではなく、病気の原因から改善する、いわゆる根本治療を行い、世界から生活習慣病をなくし、将来の健康長寿社会に貢献すべく、生活習慣病解析センターでは疾患の成因、病態の解明を目指した基礎研究を行っています。



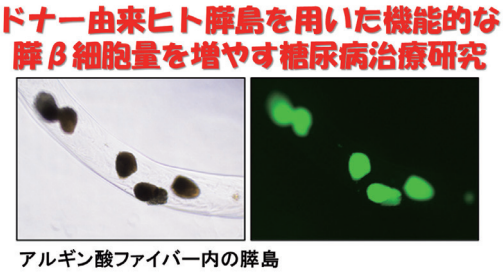


トランスレーショナルリサーチグループ

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

■ヒト膵島解析ユニット

助教
都野　貴寛
Assistant Professor
TSUNO Takahiro



アルギン酸ファイバー内の膵島

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

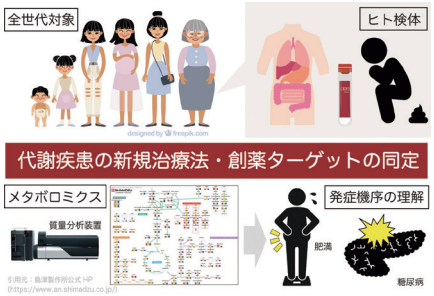
Pancreatic β cell mass in the islets decreases in both type 1 and type 2 diabetes. Therefore, restoring the functional β cell mass is a key approach to cure diabetes. On the other hand, there are a lot of differences in structure and function between animal models and human islets. For this reason, the use of human islets is required for the research treat diabetes. In this research unit, We are conducting research that incorporates animal models and human islets

最近の研究成果

Nishida J, Tsuno T, Shirakawa J, et al. Encapsulated human islets in alginate fiber maintain long-term functionality. ***Endocr J***. 71 (3):253-264, 2024.

■全世代代謝解析ユニット

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



Generally, the risk of developing metabolic diseases such as diabetes and obesity increases with age. However, type 1 diabetes is more common in childhood, and fatty liver disease has been rising at a young age in recent years, it is necessary to conduct a wide range of studies over all generations to understand the pathogenesis of metabolic disease fundamentally. Therefore, this unit collaborates with the University Hospital and clinic to analyze metabolites in human patient samples (tissue, blood, stool, etc.) from children, adolescents, and elderly persons. The results of this research are expected to lead to the identification of novel therapeutic and drug targets by proving metabolic changes in the body associated with disease onset.

■分子標的・薬剤探索ユニット

分子標的・薬剤探索ユニットでは、これまでの内分泌・代謝研究で得られた基礎医学的知見や、研究所が持つ数多くの疾患モデルマウス、その他のモデル生物，オルガノイド、iPS細胞など多彩なリソースを活用し、druggableな分子を探索します。さらに，それらの分子を制御する化合物スクリーニングやドラッグリポジショニング等により、肥満、糖尿病をはじめとした生活習慣病の治療薬開発にむけた研究を行います。

The Molecular Targets and Drug Discovery Unit will search for druggable molecules by utilizing the basic medical knowledge obtained through our research on endocrinology and metabolism, as well as the many disease model mice, other model organisms, organoids, iPS cells, and other resources of the institute. Furthermore, we will conduct research for the development of therapeutic drugs for lifestyle-related diseases such as obesity and diabetes by screening and drug repositioning of compounds that regulate these molecules.

令和５年度の研究成果

肥満症や糖尿病の発症基盤となる鉄とエピゲノム機構の解明

代謝エピジェネティクス分野は、九州大学、東京工業大学、日本医科大学、岐阜薬科大学等との共同研究で、鉄が脂肪細胞分化を制御するエピゲノム機構を解明しました。肥満症や糖尿病の発症の理解において、脂肪細胞の分化制御の機構を解明することは重要です。これまで、肥満症や糖尿病と鉄の関係性については知られていましたが、詳細な分子機構については不明な点が多く、本研究では、脂肪細胞分化を鉄が制御する新規の分子機構を解明しました。詳細には、フェリチノファジーという貯蔵鉄の利用機構や核への鉄輸送が脂肪細胞分化に重要であることを見出しました。さらに、鉄が特定のエピゲノム酵素の活性を制御することが、脂肪細胞分化に必要な遺伝子の発現に必須であることを見出しました。本研究成果は、肥満症や糖尿病の発症基盤の一端を示したことで、将来の予防・治療のシーズとして期待されます。

分化過程の脂肪細胞

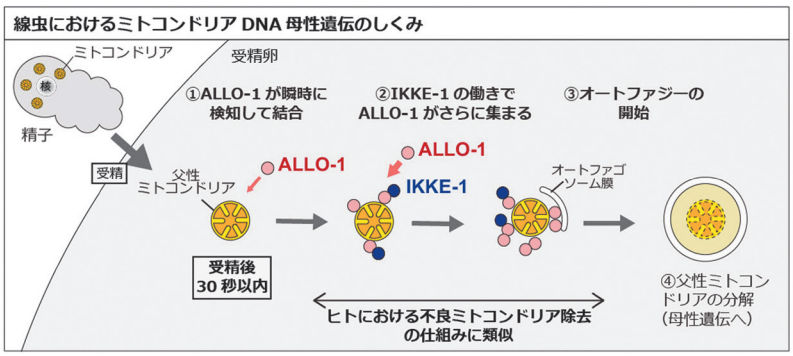
Crucial role of iron in epigenetic rewriting during adipocyte differentiation mediated by JMJD1A and TET2 activity. Suzuki T, Komatsu T, Shibata H, Tanioka A, Vargas D, Kawabata-Iwakawa R, Miura F, Masuda S, Hayashi M, Tanimura-Inagaki K, Morita S, Kohmaru J, Adachi K, Tobo M, Obinata H, Hirayama T, Kimura H, Sakai J, Nagasawa H, Itabashi H, Hatada I, Ito T, Inagaki T*. *Nucleic Acids Res*. 2023 Jul 7;51(12):6120-6142.
Doi: 10.1093/nar/gkad342.

受精卵に入った父親由来のミトコンドリアが速やかに見分けられ、除去される仕組みを発見

生体膜機能分野および細胞構造分野は、徳島大学先端酵素学研究所との共同研究で、受精後に父性ミトコンドリアが入ってきたことを瞬時に検知し、分解・除去する仕組みの一端を解明しました。

ミトコンドリアは細胞にエネルギーを供給する重要な細胞内小器官で、独自のミトコンドリアDNAを持ちます。興味深いことに、ミトコンドリアDNAは多くの生物で母親からのみ遺伝（母性遺伝）します。我々は線虫 *C. elegans*をモデルに用いた研究から、精子由来の父性ミトコンドリアがオートファジーによって選択的に分解・除去されることが母性遺伝に必要であること、さらにその過程に働くALLO-1とIKKE-1を見出してきました。今回、生きた線虫の体内を動画撮影することで、父性ミトコンドリアがオートファジーで食べられる様子を初めて詳細にとらえ、受精とほぼ同時にALLO-1が父性ミトコンドリアを識別し、IKKE-1と協働してオートファジーを開始させる仕組みを明らかにしました。

本研究は、母性遺伝だけでなく、ヒトにおいて疾患や老化の原因ともなる不良ミトコンドリアの除去の仕組みの解明にもつながることが期待されます。



ALLO-1- and IKKE-1-dependent positive feedback mechanism promotes the initiation of paternal mitochondrial autophagy. Sasaki T, Kushida Y, Norizuki T, Kosako H, Sato K*, Sato M*. *Nat Commun*. 2024 Feb 17;15(1):1460.
doi: 10.1038/s41467-024-45863-2.

研究リソース

生体調節研究所では学内外の研究者に対し共通機器の利用を広く受け入れており、拠点研究支援センターが管理および技術支援を行っています。また、各研究室との共同研究を通じて様々な技術提供も行っています。詳細は生体調節研究所HPにて公開しております。

■ 小動物代謝行動解析システム

マウスの呼吸代謝・摂食行動を測定できます。運動負荷試験や低温実験も可能です。

■ 小動物CT

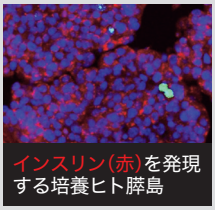
マウスの体組成を解析

■ 遺伝子改変マウス作製支援

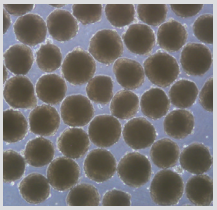
- CRISPR/Cas9を用いた高速ノックアウトマウス作製
- エピゲノム編集マウス作製

「生命科学・創薬研究支援基盤事業（BINDS）」（AMED）の支援を受けています

■ ヒト膵島および多能性幹細胞由来膵β細胞を用いた膵島機能解析



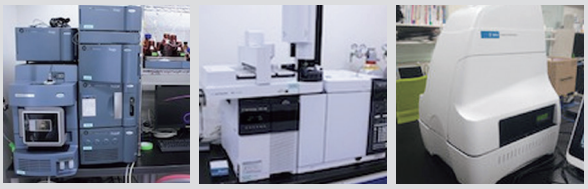
非糖尿病ドナー、2型糖尿病ドナー、1型糖尿病ドナー由来の新鮮培養ヒト膵島を用いた研究の技術支援



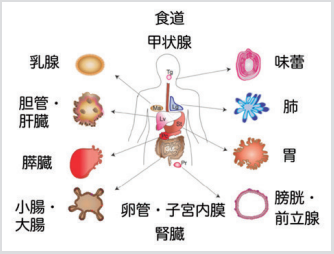
ヒト多能性幹細胞を膵島細胞に分化させ、偽膵島（pseudo islets）を形成したオルガノイド

■ 代謝関連解析

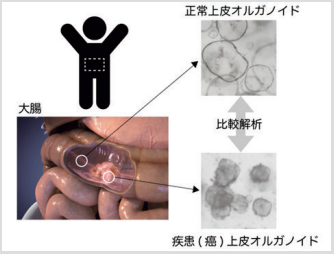
- LC-MS/MSおよびGC-MSを用いたメタボローム解析
- 安定同位体標識を用いた代謝フラックス解析
- 細胞外フラックスアナライザーによるエネルギー代謝解析
- α-ケトグルタル酸測定　など



■ 様々な幹細胞由来オルガノイドを用いた解析



組織幹細胞由来オルガノイドが作製可能な臓器



同一個体（患者）の健常組織と疾患組織のペアで作製
⇨再生医療、個別化医療への利用

■ 様々な生物種を用いた解析

マウス

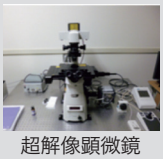
ショウジョウバエ

線虫

酵母

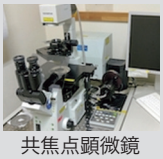
腸内細菌

■ 顕微鏡



超解像顕微鏡

電子顕微鏡



共焦点顕微鏡

オールインワン顕微鏡

■ 各種汎用機器・共用実験室

- ミクロトーム
- クライオスタット
- 自動包埋装置
- ウルトラミクロトーム
- FACS
- 超遠心機
- 細胞破砕装置
- リアルタイムPCR
- 遺伝子解析装置　等

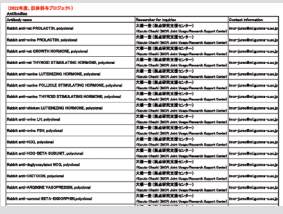
貸出用細胞培養室

貸出用SPFマウス飼育室

■ 抗体供与プロジェクト

当研究所は独自に作製した各種生理活性物質に関連する抗体を保有しています。これら抗体は依頼に応じて外部研究者に無償（輸送費のみ自己負担）で供与しています。

リストはHPにて公開しています。



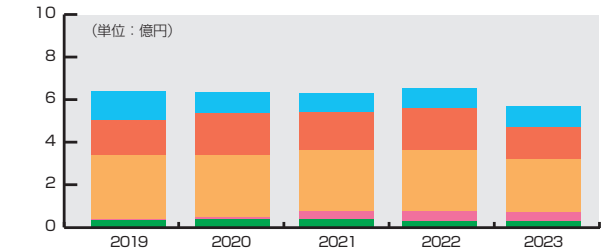
研究活動・受賞

研究活動

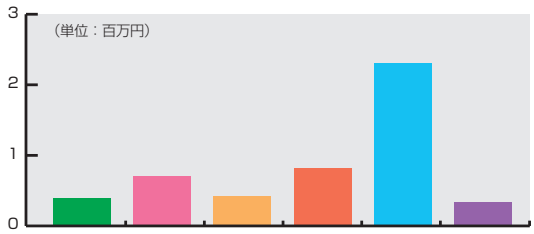
	研　究　内　容	発表論文	主な関係者	所　　属
令和6年3月	喘息・肥満共通のリスク遺伝子の新奇機能を解明	Allergy. 2024 Jul ;79(7):1992-1995. doi: 10.1111/all.16087. Epub 2024 Mar 1.	奥西　勝秀	代謝システム制御分野
令和6年2月	受精卵に入った父親由来のミトコンドリアが速やかに見分けられ、除去される仕組みを発見	Nat Commun. 2024 Feb 17;15(1):1460. doi: 10.1038/s41467-024-45863-2.	佐々木妙子 佐藤美由紀	生体膜機能分野
令和6年1月	多精子受精拒否の仕組みの一端を解明	Nat Commun. 2024 Jan 26;15(1):792. doi: 10.1038/s41467-024-44928-6.	川崎　一郎 佐藤　健	細胞構造分野
令和5年9月	アポトーシス抵抗性細胞の細胞死	Nat Commun. 2023 Sep 1;14(1):5328. doi: 10.1038/s41467-023-41103-1.	西村　隆史	個体代謝生理学分野
令和5年5月	鉄が制御する脂肪細胞分化に重要なエピゲノム機構の解明	Nucleic Acids Res. 2023 Jul 7;51(12):6120-6142. doi: 10.1093/nar/gkad342.	鈴木　智大 稲垣　毅	代謝エピジェネティクス分野
令和5年5月	医療ビッグデータから抗甲状腺薬による副作用の特性を明らかに	Thyroid. 2023 Jul ;33(7):804-816. doi: 10.1089/thy.2023.0030.	白川　純	代謝疾患医科学分野
令和5年4月	脳内で記憶を司る海馬の形成に働く新たな因子の発見	Commun Biol. 2023 Apr 21;6(1):440. doi: 10.1038/s42003-023-04826-x.	前島　郁子 佐藤　健	細胞構造分野
令和5年3月	SPring-8で糖尿病進行に伴う鉄・亜鉛の変動を解明	Sci Rep. 2023 Mar 15;13(1):3484. doi: 10.1038/s41598-023-30498-y.	福中　彩子 藤谷与士夫	分子糖代謝制御分野
令和5年2月	多経路から成るインスリン分泌様式の全体像解明	eLife. 2023 Feb 21;12:e82821. doi: 10.7554/eLife.82821.	趙　崑荔 泉　哲郎	遺伝生化学分野
令和5年2月	肥満やそれに伴って起きる糖尿病に対する新奇治療法につながる知見	JCI Insight. 2023 Feb 22;8(4):e161229. doi: 10.1172/jci.insight.161229.	趙　敏哲 泉　哲郎	遺伝生化学分野
令和5年1月	老化細胞の発生に関わるタンパク質の同定に成功	Cell Prolif. 2023 Jun ;56(6):e13398. doi: 10.1111/cpr.13398. Epub 2023 Jan 15.	小田　司 佐々木伸雄	粘膜エコシステム制御分野
令和4年11月	子宮内膜がんモデルマウス作製の迅速化に成功	Int J Cancer. 2023 Jun 1;152(11):2331-2337. doi: 10.1002/ijc.34342. Epub 2022 Nov 15.	畑田　出穂 小林　良祐	ゲノム科学リソース分野
令和4年10月	脂肪由来の物質がインスリンを体内でふやすことを発見	Cell Rep. 2022 Oct 4;41(1):111436. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111436.	白川　純	代謝疾患医科学分野
令和4年6月	糖尿病でインスリンが出にくくなる新たな原因を解明	iScience. 2022 Jun 14;25(7):104603. doi: 10.1016/j.isci.2022.104603. eCollection 2022 Jul 15.	井上　亮太 白川　純	代謝疾患医科学分野
令和4年5月	インスリン分泌を促進する新たな因子の発見	Commun Biol. 2022 May 13;5(1):458. doi: 10.1038/s42003-022-03417-6.	佐藤　健 三枝　慶子	細胞構造分野

研究費

群馬大学における科学研究費取得額の年次変遷



研究者一人当たりの科学研究費取得額（2023）



共同教育学部（大学院教育学研究科を含む）
医学部（医学系研究科・保健学研究科・医学部附属病院を含む）
生体調節研究所
情報学部
理工学府
その他

競争的資金等受入状況

（単位：千円）

受入区分＼年度	2019	2020	2021	2022	2023
科学研究費助成事業	178,820	125,430	111,910	118,424	128,290
AMED事業	56,236	55,530	143,014	170,564	40,450
奨学寄付金	38,200	59,700	59,200	73,549	59,974
受託研究	31,250	11,000	12,350	26,130	9,750
上記の受託研究のうちJST創発的研究支援事業（内数）	0	0	0	8,450	8,450
民間等との共同研究	11,368	8,060	8,290	9,402	6,705

Hot Topics

粘膜エコシステム制御分野　**佐々木　伸雄 教授**

創基150周年記念事業の一環として令和５年度から新たに創設したディスティングイッシュト・ヤングリサーチャー（DYR）の称号を授与されました。DYRとは学長が研究活動に顕著な成果を上げた若手教員（45歳未満）へ授与する称号です。
また、Clarivate・Analytics（旧：トムソン・ロイター）社の「Highly Cited Researcher 2023（2023年の高被引用論文著者）」として選出されました。2022年に続き２年連続の快挙となります。

受賞

	研　究　内　容	受賞内容	主な関係者	所　　属
令和５年10月	生活習慣病における生体金属の役割解明	メタルバイオサイエンス研究会2023 研究奨励賞	福中　彩子	分子糖代謝制御分野
令和５年10月	Pleiotropic effects of imeglimin on pancreatic alpha cells at single-cell resolution	59th EASD Annual Meeting Travel Grant	都野　貴寛	代謝疾患医科学分野
令和５年　9月	生活習慣病における微量元素の役割解明	第34回日本微量元素学会学術集会 浜理薬品賞	福中　彩子	分子糖代謝制御分野
令和５年　9月	Identification of Ppy-expressing cells as a novel origin of pancreatic ductal adenocarcinoma	第73回日本体質医学会総会若手奨励賞	Pereye Blessing Ofejiro	分子糖代謝制御分野
令和５年　8月	Zip13遺伝子に変異を有する新規エーラスダンロス症候群(EDSSPD3)患者の筋力低下の原因解明	第26回日本亜鉛治療研究学術集会 最優秀ポスター賞	島田　正晴	分子糖代謝制御分野
令和５年　6月	A gut-derived hormone regulates high protein-diet dependent behavior and metabolic responses in Drosophila melanogaster	The 6th International Insect Hormone Workshop (IIHW) Oral Presentation Award	吉成　祐人	個体代謝生理学分野
令和５年　5月	In vivoゲノム編集による子宮内膜がんモデルマウスの迅速作製	第70回日本実験動物学会総会 優秀発表賞	小林　良祐	ゲノム科学リソース分野
令和５年　4月	糖毒性下におけるUCP2およびアルドラーゼBを介した膵β細胞障害機構の解明	第58回日本臨床分子医学会学術集会 学術奨励賞	井上　亮太	代謝疾患医科学分野
令和５年　2月	からだの中に残された膵β細胞を再び増やす研究	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４年12月	神経伝達物質および消化管ホルモンによる生殖とエネルギー代謝の制御に関する研究	第39回井上研究奨励賞	吉成　祐人	個体代謝生理学分野
令和４年12月	視床下部室傍核ドーパミンニューロンの摂食行動における役割	JASSO/JSTO in OKINAWA 会長表彰	河野　大輔	代謝シグナル解析分野
令和４年12月	A gut-derived hormone regulates high protein-diet dependent behavior and metabolic responses in *Drosophila melanogaster*	第45回日本分子生物学会年会 Science Pitch Award	吉成　祐人	個体代謝生理学分野
令和４年　5月	膵β細胞における UCP2 およびアルドラーゼ B を介したインスリン分泌障害機構 の解明	日本糖尿病・肥満動物学会 若手研究奨励賞	井上　亮太	代謝疾患医科学分野
令和４年　3月	Exophilin-5 regulates allergic airway inflammation by controlling IL-33- mediated Th2 responses. The Journal of Clinical Investigation 2020;130:3919-3935	日本アレルギー学会　サノフィ優秀論文賞	奥西　勝秀	遺伝生化学分野
令和４年　3月	クロマチンアクセシビリティを指標とした網羅的スクリーニングによる脂肪細胞分化制御因子探索	群馬大学大学院医学系研究科 第11回大学院生によるワークショップ優秀賞	増田真之佑	代謝エピジェネティクス分野

第73回日本体質医学会総会
若手奨励賞を受賞

分子糖代謝制御分野
Pereye Blessing Ofejiroさん
（大学院生）

第26回日本亜鉛治療研究学術集会
最優秀ポスター賞を受賞

分子糖代謝制御分野
島田　正晴さん
（大学院生）

The 6th International Insect Hormone Workshop (IIHW) Oral Presentation Awardを受賞

個体代謝生理学分野
吉成　祐人さん
（助教）

研究所内表彰

年　度	受賞内容	研　究　内　容	受賞内容	受賞者	所　　属
令和５年度	若手優秀賞	鉄によるエピゲノム制御機構の解明	Nucleic Acids Res. 2023 Jul ;51(12):6120-6142.	鈴木　智大	代謝エピジェネティクス分野
令和５年度	若手優秀賞	受精に関わる分子のダイナミクスとそのメカニズムの解明	Nat Commun. 2024 Jan ;15(1):792.	杉浦　健太	細胞構造分野
令和５年度	ホープ賞	細胞内アミノ酸バランスの変動を介した低酸素応答機構の解明	日本農芸化学会 2024年度農芸化学奨励賞の受賞	大橋　一登	拠点研究支援センター

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５年度

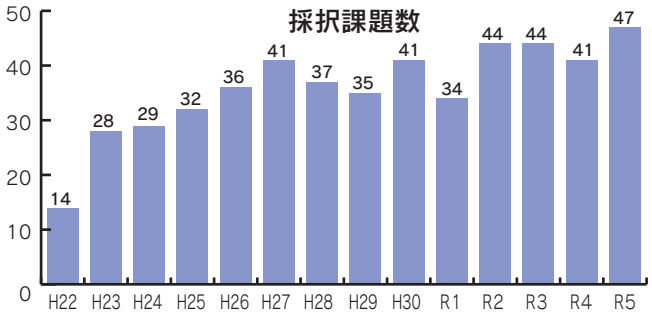
近年の高齢化社会において糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防・克服は解決すべき重要な課題であり、そのためには内分泌・代謝システムの理解が必須です。群馬大学生体調節研究所は国内唯一の「内分泌・代謝学」に関する基礎医学研究所であり、半世紀以上もの間、当該分野を先導する国際的研究拠点として活動してきました。2009年からは文部科学省より共同利用・共同研究拠点として認定されました。生体調節研究所ではこれまでに蓄積した糖尿病やその他内分泌・代謝関連疾患に関する研究リソースに加え、エピゲノム編集・オルガノイド・多様なモデル生物など特色ある技術を国内外の研究者と積極的に共有することで、内分泌・代謝学を牽引する国際イノベーションハブとなることを目指しています。

日本内分泌学会、日本糖尿病学会、日本肥満学会など研究者コミュニティからの要望

国内研究機関との共同研究

グローバルな共同研究

■「内分泌・代謝学共同研究拠点」採択課題数



平成22～令和5年度に503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。

■ 主な論文発表

Nature Reviews Immunology (IF= 67.7) **1報**
Nature (IF= 50.5) **2報**
Science (IF=44.7) **1報**
Cell (IF=45.5) **2報**
Nature Biotechnology (IF=33.1) **1報**
Nature Cell Biology (IF=17.3) **1報**
Nature Commun. (IF=14.7) **13報**
eLife (IF=6.4) **6報**
Science Advances (IF=11.7) **1報**
EMBO J. (IF=9.4) **5報**
Cell Reports (IF=7.5) **8報**
PLOS Biology (IF=7.8) **3報**

■ 内分泌・代謝学研究への貢献

Cell Metabolism (IF= 27.7) **4報**
Diabetes (IF=6.2) **9報**
Diabetologia (IF= 8.4) **5報**
Molecular Metabolism (IF=7.0) **2報**
Endocrinology (IF=3.8) **13報**

■ 令和６年度 群馬大学生体調節研究所　内分泌・代謝学共同研究拠点　共同研究採択課題一覧

整理番号	課題番号	所属機関名	職名	申請代表者	共同研究課題	新規・継続	研究所担当教員
重点課題（1）「糖尿病肥満関連の研究課題」							
1	23001	京都大学	教　授	木村　郁夫	中鎖脂肪酸受容体 GPR84 を介した消化管ホルモン分泌機構の解明	継続	教　授・佐々木伸雄
2	24001	東京都医学総合研究所	主席研究員	平林　哲也	リン脂質分解を介したトリグリセリドとグルコースの代謝制御	新規	教　授・白川　　純
重点課題（2）「若手（学位取得後８年以内）研究者・女性研究者の研究課題」							
3	23023	東京大学	助　教	樫尾宗志朗	ゲノムワイド関連解析を用いたショウジョウバエ感覚大剛毛の発生頑強性を制御する体内環境の分子基盤探索	継続	教　授・西村　隆史
4	24002	群馬医療福祉大学	講　師	土井（三枝）慶子	インスリン分泌経路における積み荷受容体 Surf4 の機能解析	新規	教　授・佐藤　　健
5	24003	九州大学	准 教 授	安河内友世	エネルギー代謝制御に関与する ACOD1 およびイタコン酸の機能解析	新規	教　授・畑田　出穂
6	24004	学習院大学	助　教	椎葉　一心	褐色脂肪組織のミトコンドリア酵素による代謝制御機構の解明	新規	教　授・藤谷与士夫
重点課題（3）「外国研究者の研究課題」							
7	22003	The Hong kong University of Science and Technology（香港）	Assistant Professor	Yukinori Hirano（平野　恭敬）	Study of the link between metabolome and age-related sleep dysfunction in Drosophila	継続	教　授・西村　隆史
8	22005	Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University（中国）	Professor	Jinkui Yang	Berberine promotes GLP-1 secretion through hERG potassium channel in enteroendocrine L-cells	継続	准教授・奥西　勝秀
9	24005	Academia Sinica, Taiwan（台湾）	Associate Research Fellow	Yi-Ching Lee	Regulation and interplay between iron and ascorbic acid in epigenetic rewriting during adipocyte differentiation	新規	教　授・稲垣　　毅
10	24006	Ziauddin University（パキスタン）	Associate Professor	Abdul Hameed	Roles of Hispidulin as Potent Insulin Secretagogue and its Mechanisms	新規	助　教・松永　耕一

整理番号	課題番号	所属機関名	職名	申請代表者	共同研究課題	新規・継続	研究所担当教員
重点課題（4）「創薬・イノベーションの研究課題」							
11	23007	慶應義塾大学	教　授	金　倫基	腸内細菌利用糖による実験的腸炎抑制メカニズムの解明	継続	教　授・佐々木伸雄
12	24007	早稲田大学	教　授	合田　亘人	肝臓由来のニューレグリン 1 を標的とした新しい糖尿病治療法の開発	新規	教　授・白川　純
重点課題（5）「拠点ネットワーク推進課題」							
13	24008	基礎生物学研究所	助　教	四方　明格	重力情報伝達因子のタンパク質合成と共役した局在化の研究	新規	教　授・白川　純
（6）通常課題							
14	22001	熊本大学	教　授	南　敬	ダウン症・動脈硬化病態モデルを用いた *in vivo* 血管エピゲノム動態解析	継続	教　授・稲垣　毅
15	22008	神戸大学	助　教	淺原俊一郎	膵島のアミノ酸含量制御による膵β細胞量増大機構の解明	継続	教　授・白川　純
16	22010	北里大学	教　授	奥脇　暢	シャペロン様因子による転写因子の機能調節を介した遺伝子発現制御	継続	講　師・小松　哲郎
17	22012	国立国際医療研究センター研究所	部　長	大河内仁志	アルギン酸ファイバーを用いた膵β細胞の生存、増殖メカニズムの解明	継続	教　授・白川　純
18	22013	島根大学	助　教	川北　恵美	マグネシウムが糖代謝およびインスリン分泌制御機構に演じる役割の解明	継続	助　教・井上　亮太
19	23002	京都大学	教　授	伊藤　貴浩	分岐鎖アミノ酸代謝が糖代謝・血糖維持に与える作用に関する研究	継続	教　授・北村　忠弘
20	23009	東京医科歯科大学	准教授	山野　晃史	線虫を利用した新規オートファジー制御因子によるミトコンドリア分解機構の解明	継続	教　授・佐藤美由紀
21	23010	東京工業大学	准教授	藤田　尚信	オートファジーによる栄養供給のメカニズムと生理機能の解明	継続	教　授・西村　隆史
22	23011	筑波大学	助　教	戸田　浩史	キイロショウジョウバエのストレス誘引性睡眠における糖代謝メタボロームの網羅的解析	継続	教　授・西村　隆史
23	23012	慶應義塾大学	准教授	木村　俊介	ヒト腸管上皮における経上皮輸送機構を介した物質透過性機構の解明	継続	教　授・佐々木伸雄
24	23013	理化学研究所	チームリーダー	大野　博司	多発性硬化症悪化に関わる腸内細菌の制御	継続	准教授・宮内　栄治
25	23014	国立感染症研究所	室　長	下川　周子	アニサキスアレルギーの新規治療・予防戦略に向けた基盤研究	継続	准教授・宮内　栄治
26	23016	和歌山県立医科大学	講　師	森田　修平	ヒト IAPP の膵β細胞免疫防御機構に対する影響	継続	教　授・藤谷与士夫
27	23019	京都大学	特定教授	川内　健史	Rab11 活性制御因子が脳の形成・機能および脳を介した代謝と内分泌制御に 果たす役割の解析	継続	教　授・佐藤　健
28	23020	順天堂大学	講　師	杉浦　歩	マウス初期胚発生におけるペルオキシソームを中心としたオルガネラネットワ ークの解析	継続	教　授・佐藤　健
29	23021	情報通信研究機構	主任研究員	原　佑介	食性変化による環境適応を司る神経内分泌機構の解明	継続	教　授・西村　隆史 助　教・吉成　祐人
30	23022	麻布大学	教　授	菊水　健史	イヌ飼育がもたらす心身の変化における腸内細菌の役割	継続	准教授・宮内　栄治
31	23024	信州大学	助　教	関戸　貴志	新規の慢性腎臓病 risk 因子による epigenetic dysregulation	継続	教　授・稲垣　毅
32	23026	群馬大学	准教授	半田　寛	多発性骨髄腫の治療標的の同定と機能解明	継続	助　教・小田　司
33	24009	静岡県立大学	講　師	金子　雪子	膵β細胞増殖による糖尿病治療薬開発に向けた DGKζシグナルの検討	新規	教　授・畑田　出穂
34	24010	関西電力医学研究所	センター長	矢田　俊彦	GIP、グルカゴンの中枢作用と血糖・食欲・体重調節：受容体作動薬の動作原理	新規	教　授・北村　忠弘
35	24011	徳島大学	助　教	和泉　優奈	骨格筋のアミノ酸代謝と体温維持機構に対するβ2 アドレナリン受容体の関与	新規	教　授・北村　忠弘
36	24012	筑波大学	教　授	丹羽　隆介	進化的に保存された新規ホルモンの代謝に対する影響の解明	新規	教　授・西村　隆史 助　教・吉成　祐人
37	24013	東京大学	准教授	鈴木　郁夫	ヒト臓器らしさを決定する因子の機能解析	新規	教　授・佐々木伸雄
38	24014	順天堂大学	先任准教授	谷田　以誠	In resin CLEM による胚発生における新奇なエンドソーム・リソソーム集合構造体の超微形態解析	新規	教　授・佐藤　健
39	24015	同志社大学	助　教	角田　伸人	動脈硬化症モデルマウスを活用した早期アルツハイマー病病態促進を抑制す るコレステロール代謝改善薬の探索	新規	教　授・畑田　出穂
40	24016	杏林大学	助　教	田中　弦	金属トランスポーター ZIP13 の輸送基質の検討	新規	教　授・藤谷与士夫
41	24017	東京都医学総合研究所	副参事研究員	山崎　修道	妊娠期・新生児期因子がその後のライフステージにおける腸内細菌に与える影響	新規	准教授・宮内　栄治
42	24018	岐阜大学	講　師	浅野　元尋	白色脂肪細胞における油滴周囲ミトコンドリアの役割	新規	教　授・稲垣　毅
43	24019	横浜市立大学	助　教	京原　麻由	膵島と腺房細胞の相互作用による GLP-1 を介した膵β細胞増殖制御機構の解析	新規	教　授・白川　純
44	24020	国立循環器病研究センター研究所	研究室長	吉田　尚史	心房特異的線維芽細胞の同定とその機能解明	新規	教　授・稲垣　毅
45	24021	慶應義塾大学	特任講師	大西　伸幸	マウス組織幹細胞におけるビタミン C/E の役割	新規	教　授・佐々木伸雄
46	24022	明治大学	客員研究員	本多　賢彦	骨格筋特異的転写共役因子 Vgll2 が全身の代謝に与える影響の解析	新規	助　教・井上　亮太
47	24023	神戸医療産業都市推進機構	特任上席研究員	稲田　明理	骨格筋細胞における消化管ホルモンの作用機序	新規	教　授・北村　忠弘
48	24024	久留米大学	教　授	齋藤　成昭	分裂酵母の CRISPRi を用いた産業価値の高い代謝物質の生産	新規	教　授・西村　隆史
49	24025	群馬大学	講　師	山田英二郎	肥満抵抗性を示すモデルマウスにおける膵β細胞機能の解析	新規	准教授・石田　恵美
50	24026	金沢大学	教　授	岡本　一男	潰瘍性大腸炎の疾患感受性アレルに着目した腸管上皮バリアの新規制御機構に関する研究	新規	教　授・佐々木伸雄

シンポジウム・セミナー

研究者コミュニティーの結集、人的・研究交流の促進と研究技術の向上を図る

■ 第９回内分泌代謝シンポジウム

生体調節研究所設立60周年、群馬大学創基150周年記念事業の一環として、対面式の参加方法で国内シンポジウムを開催しました。特別記念講演として平野俊夫先生と植木浩二郎先生にご講演いただき、２日間で延べ　180名が参加し、活発な人的及び研究交流を推進しました。

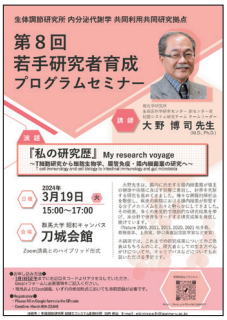
■ 技術講習会

「CUT&Tag 法 調 整 コ ー ス」と「ハエ代謝生理学解析コース」の２コースの技術講習会を実施しました。技術提供を含めた共同研究への展開が期待されます。

■ 研究成果報告会･ワークショップ

学外研究者に研究成果を発表していただきました。また、ポスターミキサーとしてワークショップも開催し、55名が参加し活発な質疑応答が繰り広げられました。

■ 第８回若手研究者育成プログラムセミナー

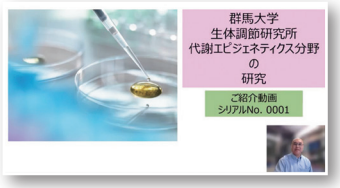


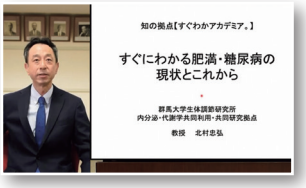
若手研究者主催で著名な研究者をお招きし若手研究者育成プログラムセミナーをハイブリッド形式で開催。76名が参加し、有意義な啓蒙の機会となりました。

社会・地域貢献

最先端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、研究内容を動画配信中

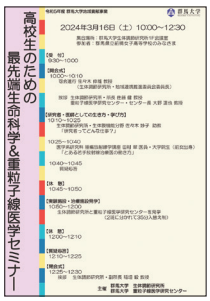




■ 夏休みのオープンラボ

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

■ 出前授業と最先端生命科学セミナー



群馬県内外の高校へ出前授業を実施。また、高校生を招待し、施設見学や若手研究者から自身のキャリアパスを紹介し、生命医科学分野への進路選択が視野に入る企画を実施しています。

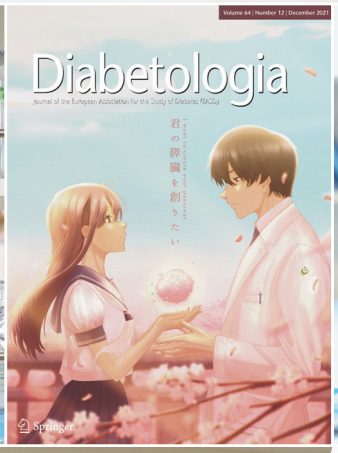
■ 群馬ちびっこ大学

体験的学習を通じて、五感で学問の面白さ、奥深さを肌で実感してもらい、将来の日本、世界を担う人材の若い芽を育むことを目的としています。自宅でも体験学習ができる動画を配信中。

■ まちなかキャンパス

年10数回、各90分程度、一般市民を対象に「まちなかキャンパス」を実施。最先端の医学知見をわかりやすく提供しています。
（令和５年度は新型コロナウイルス感染状況を踏まえ、開催を見送りました）

Digestion buffer


Volume 64 | Number 12 | December 2021
Diabetologia
Journal of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
君の膵臓を創りたい
Springer

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

案内図

Location of the Institute in Maebashi City

アクセス

Access

□JR上越新幹線あるいは北陸新幹線にて高崎駅下車、タクシーで約30分
Take the JR Joetsu or Hokuriku Shinkansen Line to Takasaki Station. From there about 30 min by taxi.

□JR両毛線にて前橋駅下車、北方へ4km、バス（群大病院行）にて約15分、あるいはタクシーにて約10分
Take the JR Ryomo Line train to Maebashi Station.From there about 4 km in the northerly direction. About 15 min by bus or 10 min by taxi.

□JR上越線にて新前橋駅下車、北方へ5km、タクシーにて約15分
Take the JR Joetsu Line train to Shin-Maebashi Station. From there about 5 km in the northerly direction about 15 min by taxi.

□関越自動車道にて前橋インターで一般道へ下り約15分
By car : Take the Kan-Etsu Expressway to Maebashi Interchange. From there about 15 min on the ordinary road.

【お問い合わせ】

国立大学法人 群馬大学 生体調節研究所

〒371-8512　前橋市昭和町三丁目 39 番 15 号　TEL: 027-220-8822　FAX: 027-220-8899

Institute for Molecular and Cellular Regulation National University Corporation Gunma University

3-39-15 Showa-machi,Maebashi,Gunma,371-8512 Japan　TEL: +81-27-220-8822　FAX: +81-27-220-8899

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

https://www.facebook.com/imcr.gunma

https://x.com/Gunma_univ_IMCR

https://www.youtube.com/channel/UCLRt-rxsBjYBESHzLa28gxw