

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

2025

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

所長：藤谷 与士夫
Director : FUJITANI Yoshio

副所長：稲垣 毅
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 佐藤 健
Professor SATO Ken
- 生体膜機能分野
Laboratory of Molecular Membrane Biology 教授 佐藤 美由紀
Professor SATO Miyuki
- 個体代謝生理学分野
Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics 教授 西村 隆史
Professor 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 稲垣 毅
Professor 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 畑田 出穂
Professor 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 佐々木 伸雄
Professor 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 白川 純
Professor SHIRAKAWA Jun
- 分子糖代謝制御分野
Laboratory of Developmental Biology and Metabolism 教授 藤谷 与士夫
Professor FUJITANI Yoshio
- 代謝システム制御分野
Laboratory of Integrative Metabolic Regulation 教授 服部 奈緒子
Professor 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 都野 貴寛
Assistant Professor TSUNO Takahiro
- 全世代代謝解析ユニット
Metabolomics Research Unit 助教 伊藤 道俊
Assistant Professor ITO Doshun
- 分子標的・薬剤探索ユニット
Molecular 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 北村 忠弘
Professor KITAMURA Tadahiro
- トランスレーショナルリサーチ分野
Laboratory of Translational Research 教授(兼任) 大山 善昭
Professor OHYAMA Yoshiaki
- 客員教授 植木 浩二郎
Guest Professor UEKI Kohjiro
- 客員教授 佐藤 孝明
Guest Professor SATO Takaaki
- 客員教授 荒川 健司
Guest Professor ARAKAWA Kenji
- 客員准教授 丸山 順裕
Guest Associate Professor MARUYAMA Nobuhiro

—内分泌代謝学の深化と生活習慣病の根治を目指して—



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、さらにはヒトに至るまで、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、その破綻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、ガンなどの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。開設当時の群馬県内では、海藻の摂取不足による甲状腺疾患が多く見られたことから、甲状腺疾患の研究を中心に展開されました。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が生まれました。

その後、時代のニーズに応えるべく、1994年には、内分泌研究所を改組し、生活習慣病を主な研究対象とする「生体調節研究所」として新たに出発しました。現

在では、内分泌代謝学研究を専門とする唯一の国立大学附置研究所として活動しています。これまで長年にわたり、国内外の関連研究者に独自の研究リソースを提供し、多様な共同研究を通じて、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認定されています。

生体調節研究所には、インスリンやグルカゴンなどの膵島ホルモン、脂肪細胞など、糖尿病や肥満症に直結するテーマを専攻する研究者に加え、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究する研究者たちが結集しています。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む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展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を対象とした代謝研究を加速させ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へと発展させることが期待されています。今後、生体調節研究所の果たす役割は一層重要性を増していくと考えており、この拠点活動を通じて、より多くの研究者が機関や国の枠をこえて連携し、生活習慣病の病態解明・治療法の開発とともに、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、肥満症や糖尿病の根本的治療にむけた取り組みにも、今後さらに力を注いでまいります。

今後とも、皆さまのご支援を賜りますよう、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

第1部門臓器化学部発足
第1研究棟の新築工事竣工

第2部門形態機能部設置

第3部門生物実験部設置

第2研究棟と第3研究棟の新築工事竣工

第2部門形態機能部は機能部となり、
第4部門形態部設置

第5部門効果検定部設置

群馬大学医学部附属内分泌研究施設が 群馬大学内分泌研究所となる

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

第6研究部（化学構造）設置

新研究棟完成

附属研究施設ホルモン測定センター設置

群馬大学生体調節研究所に改組する
附属研究施設ホルモン測定センターは
附属生理活性物質センターとなる

21世紀COEプログラム拠点 「生体情報の受容伝達と機能発現」となる

研究棟増築、改修工事完了

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

群馬大学生体調節研究所の改組
附属代謝シグナル研究展開センターを設置

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

内分泌・代謝学共同研究拠点として活動を開始する

附属生体情報シグナル研究センターを設置

群馬大学生体調節研究所が設立50周年を迎える

学長直轄組織である未来先端研究機構の
シグナル伝達研究プログラムと連携

内分泌・代謝学共同研究拠点として 再認定により活動を開始する

附属生体情報シグナル研究センターを廃止

附属拠点研究支援センターを設置

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

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

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

昭和26年 3月 1951 March

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

26年 4月 1951 April

Research Building 1 was constructed

27年 4月 1952 April

Second Department (Functional Morphology) was started

28年 4月 1953 April

Third Department (Experimental Biology) was started

29年 5月 1954 May

Research Building 2 and 3 were constructed

30年 7月 1955 July

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

32年 4月 1957 April

Fifth Department (Physical Biochemistry) was started

38年 3月 1963 March

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

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)

41年 4月 1966 April

Sixth Research Department (Protein Chemistry) was started

42年 3月 1967 March

Headquarter Building was constructed

47年 5月 1972 May

Research Facility (Hormone Assay Center) was started

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

14年10月 2002 October

Accepted as a Center for the 21st COE Program

16年 1月 2004 January

Construction of new building and renovation of old building were completed

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

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

19年 6月 2007 June

Accepted as a center for the Global COE Program

22年 4月 2010 April

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

23年 6月 2011 June

The Research Center for Biosignal was built

25年11月 2013 November

IMCR celebrated 50th anniversary

26年10月 2014 October

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

28年 4月 2016 April

Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed

31年 3月 2019 March

The Research Center for Biosignal was abolished

31年 4月 2019 April

IMCR Joint Usage/Research Support Center was built

令和4年 4月 2022 April

Collaborative Research Center for Endocrinology and Metabolism was renewed

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

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

- 教授 佐藤 健
- 准教授 佐藤 裕公
- 助教 前島 郁子
- 博士研究員 平井 里香
- 学振特別研究員(PD) 杉浦 健太
- 協力研究員 川崎 一郎
- 研究支援者 阿久澤 共子
- 研究支援者 関口 萌美
- 研究支援者 宮澤 典子
- 大学院生(博士課程) 須藤 俊一
- 大学院生(博士課程) 道崎 護
- 大学院生(博士課程) 相川 崇
- 大学院生(博士課程) 和田 綾

Staff

- Professor SATO Ken
- Associate Professor SATOUH Yuhkoh
- Assistant Professor MAEJIMA Ikuko
- Postdoctoral Fellow HIRAI Rika
- JSPS Research Fellow SUGIURA Kenta
- Associate Researcher KAWASAKI Ichiro
- Technical Assistant AKUZAWA Tomoko
- Technical Assistant SEKIGUCHI Megumi
- Technical Assistant MIYAZAWA Noriko
- Graduate Student SUTO Shunichi
- Graduate Student MICHIZAKI Mamoru
- Graduate Student AIKAWA Takashi
- Graduate Student WADA Aya



キーワード **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**
 Keywords **Membrane traffic, Organelle biology, Fertilization, Development, Autophagy**

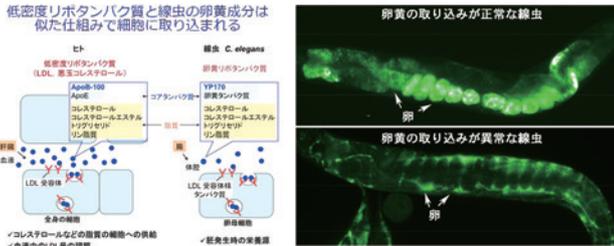


図1. 卵母細胞によるエンドサイトーシスに異常を示すrme変異株 (左) LDLによく似た卵黄タンパク質YP170は腸から体腔に分泌され、その後、卵母細胞によって取り込まれる。(右) 野生株ではYP170-GFPが卵細胞によってエンドサイトーシスされ、卵細胞内に蓄積されるが(上)、rme変異株では卵細胞には取り込まれず、偽体腔に蓄積する(下)。

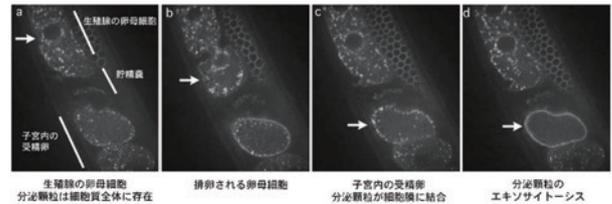


図2. 受精後に同調的に起こる表層顆粒のエキシサイトーシス 卵母細胞において形成された分泌顆粒は受精後に同調的に分泌される。

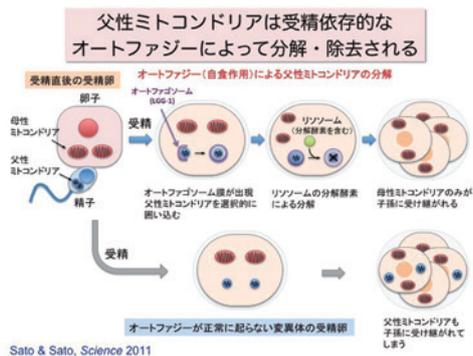


図3. 父性ミトコンドリアのオートファジーによる分解と母性遺伝 精子由来のミトコンドリアは受精後にオートファジーによって分解され、母親由来のミトコンドリアゲノムのみ遺伝する。

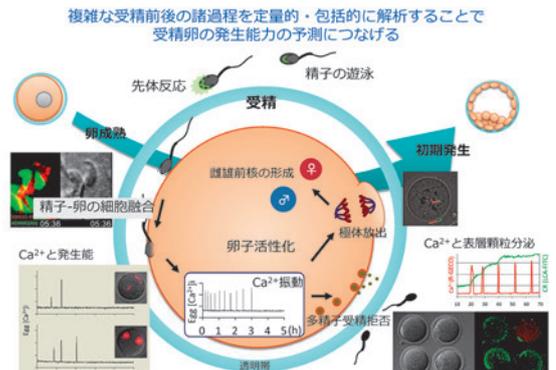


図4. 哺乳類の受精過程と定量イメージング ライブイメージングやタンパク質の立体構造解析などによって受精の定量的な理解を進めることで、複雑な諸過程の関係や重要性が見えつつある。

《目標》

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

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

2. 発生における細胞内物質輸送の新たな生理機能とその分子機構の解明

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

3. インスリン前駆体の細胞内輸送の分子メカニズム

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

Specific aims

Membrane trafficking plays essential roles not only in secretion and nutrient uptake but also in various physiological processes such as those involving the endocrine system, metabolic system and nervous system and those occurring during development in animals. In our laboratory, we study the molecular mechanisms and physiological functions of membrane trafficking in multicellular organisms by using the nematode *Caenorhabditis elegans* and mice as model systems.

▶ On-going projects

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

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

2. Analysis of physiological functions of membrane trafficking during development

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

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

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

最近の研究成果

Satouh Y*, Tatebe T, Tanida I, Yamaguchi J, Uchiyama Y, Sato K*. Endosomal-lysosomal organellar assembly (ELYSA) structures coordinate lysosomal degradation systems through mammalian oocyte-to-embryo transition. *Elife*. 2025 Mar 17;13:RP99358.

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.

Saegusa K, Sato M, Morooka N, Hara T, Sato K*. SFT-4/Surf4 control ER export of soluble cargo proteins and participate in ER exit site organization. *J Cell Biol*. 2018 Jun 4; 217 (6):2073-2085.

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

Sakaguchi A, Sato M, Sato K, Gengyo-Ando K, Yorimitsu T, Nakai J, Hara T, Sato K, Sato K*. REI-1 is a guanine nucleotide exchange factor regulating RAB-11 localization and function in *C. elegans* embryos. *Dev Cell* 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

教授	佐藤 美由紀	Staff	Professor	SATO Miyuki
助教	関本 隆志	Assistant Professor	SEKIMOTO Takayuki	
助教	佐々木 妙子	Assistant Professor	SASAKI Taeko	
博士研究員	法月 拓也	Postdoctoral Fellow	NORIZUKI Takuya	
研究支援者	山下 悠	Technical Assistant	YAMASHITA Haruka	
研究支援者	平林 優	Technical Assistant	HIRABAYASHI Yu	
教育研究等補助者(学部生)	中澤 沙綾	Technical Assistant	NAKAZAWA Saya	
教育研究等補助者(学部生)	小澤 来望	Technical Assistant	OZAWA Kurumi	



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

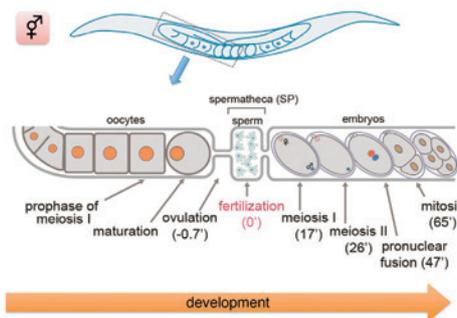


図1. *C. elegans*の生殖腺の構造。雌雄同体で自家受精するため、受精前後や初期胚発生の様子を生きた個体内で容易に観察することができる。

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

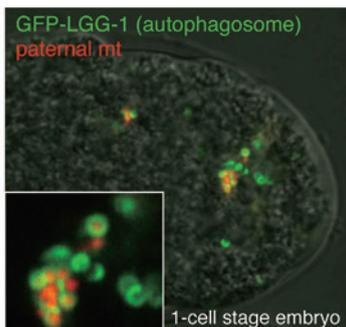


図3. 受精した精子ミトコンドリア周囲にオートファゴソーム膜が形成される様子を生きた受精卵で観察することができる。

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

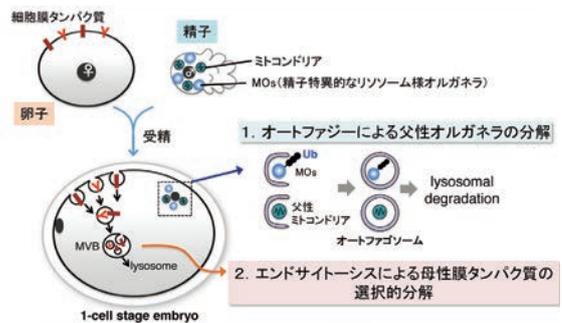


図2. 受精後に活性化されるリソソーム分解系。受精直後にはオートファジーとエンドサイトーシスが一過的に活性化され、それぞれ特異的な膜成分の分解を行っている。

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

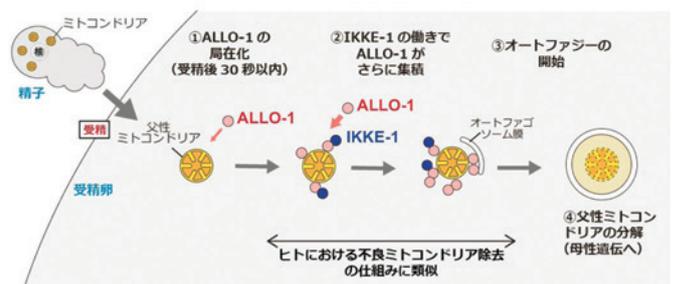


図4. ALLO-1とIKKE-1は精子ミトコンドリアを認識し、その周囲にオートファゴソーム膜形成を誘導する。

《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 evolutionary significance of this autophagic degradation of paternal organelles.

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

In addition to autophagy, endocytosis is also upregulated after fertilization and downregulates maternal membrane proteins through the multivesicular body (MVB) pathway. 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

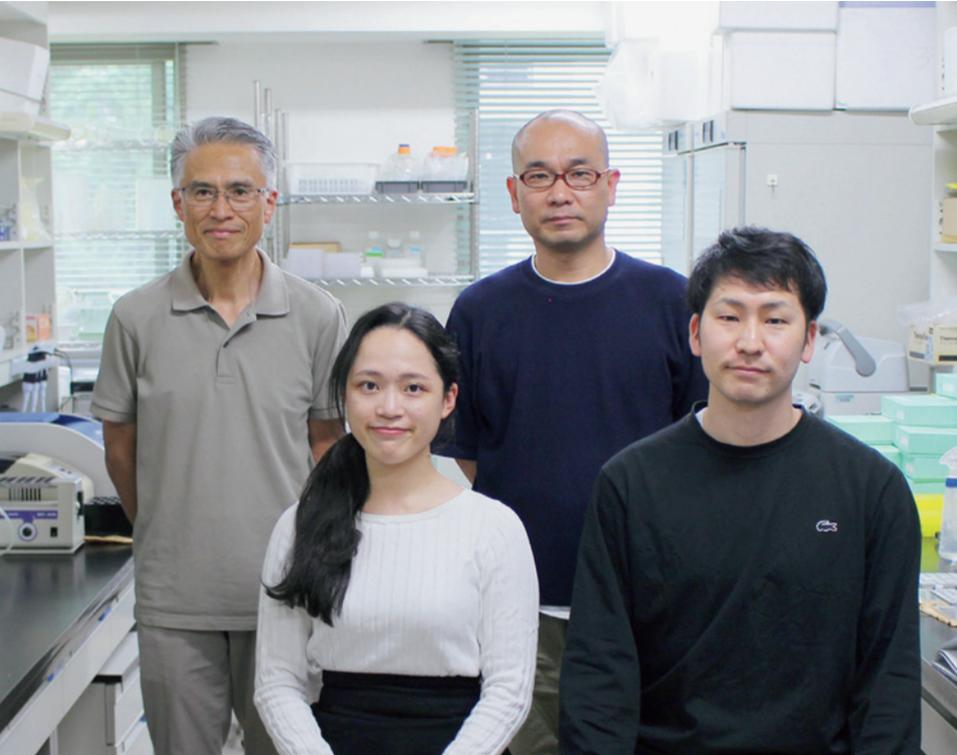
Laboratory of Metabolic Regulation and Genetics



教授 Professor

西村 隆史

NISHIMURA Takashi



研究スタッフ

教授
西村 隆史

助教
吉成 祐人

研究支援者
武 倫夫

学部生 (MD-PhDコース)
荒川 智成

Staff

Professor
NISHIMURA Takashi

Assistant Professor
YOSHINARI Yuto

Technical Assistant
TAKE Michio

Undergraduate Student
ARAKAWA Chisei

キーワード ショウジョバエ、代謝恒常性、栄養応答、インスリン、内分泌ホルモン
Keywords *Drosophila, Metabolic homeostasis, Nutritional response, Insulin, Endocrine hormone*

図1. モデル生物、キロショウジョバエの生活史

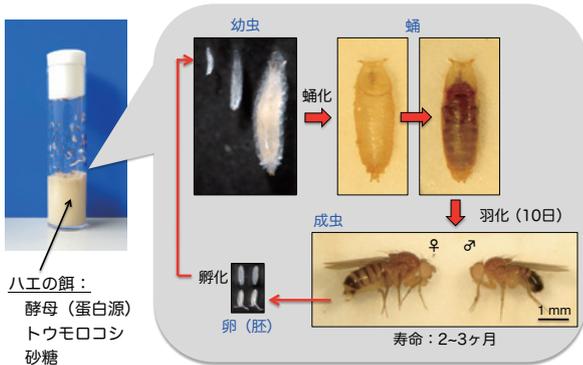


図2. 発育進行を誘導するステロイドホルモンの変動と生活史戦略としてのエネルギー代謝調節

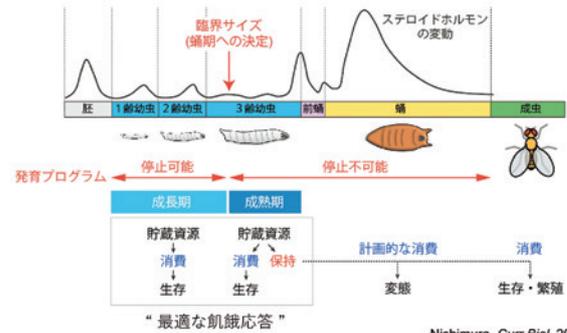


図3. 代謝や行動を制御する臓器連関機構の解明

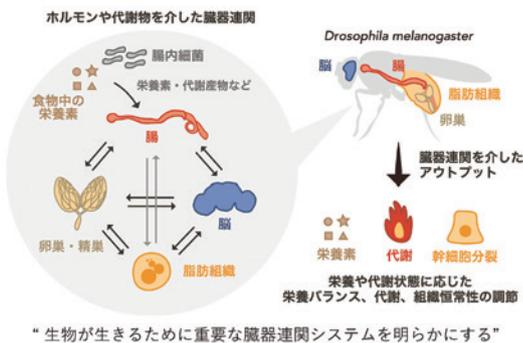
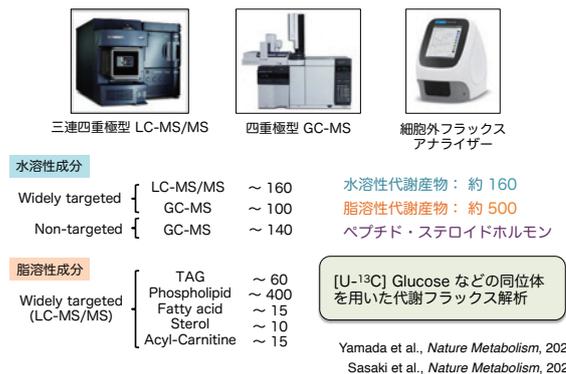


図4. メタボロミクスと細胞代謝測定による代謝生理の理解



《目 標》

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

▶現在進行中のプロジェクト

1. 栄養源の変化に応じたインスリン機能調節の仕組み

キ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)。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。

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2)。これまでに、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 (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、栄養摂取の変化に応じた腸ホルモンによる臓器連環を報告しました (Yoshinari et al., *Nat Commun*, 2024)。栄養や飢餓などのあらゆる代謝的变化に対して、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、生体の反応を調節しているのか、私たちはその意義を明らかにしていきます。

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

Takaine M*, Morita R, Yoshinari Y, Nishimura T. Phase separation of the PRPP amidotransferase into dynamic condensates promotes de novo purine synthesis in yeast. *PLoS Biology* 23(4): e3003111 (2025).

Yoshinari Y*, Nishimura T*, Yoshii T, Kondo S, Tanimoto H, Kobayashi T, Matsuyama M, Niwa R*. A high-protein diet-responsive gut hormone regulates behavioral and metabolic optimization in *Drosophila melanogaster*. *Nat Commun* 15(1): 10819 (2024).

Yamada T, Yoshinari Y, Tobo M, Habara O, Nishimura T*. Naca protects the larval fat body from cell death by maintaining cellular proteostasis in *Drosophila*. *Nat Commun* 14(1): 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).

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).

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

教授
稲垣 毅
講師
小松 哲郎
助教
鈴木 智大
博士研究員
王 帥
博士研究員
加藤 拓
博士研究員
近藤 友里
研究員
林 真友子
研究員
アティア サフィヤ
研究支援者
谷岡 安紀子
研究支援者
セングプタ スチャリタ
研究支援者
小田切 真由美
研究支援者
須賀 絵美
大学院生(博士課程)
アハメド モハンマド セリム
大学院生(博士課程)
余 海
大学院生(博士課程)
ハサン タレク
大学院生(博士課程)
朱 柠航
大学院生(修士課程)
カトウン スミミラ

Staff

Professor
INAGAKI Takeshi
Associate Professor
KOMATSU Tetsuro
Assistant Professor
SUZUKI Tomohiro
Postdoctoral Fellow
WANG Shuai
Postdoctoral Fellow
KATO Taku
Postdoctoral Fellow
KONDO Yuri
Researcher
HAYASHI Mayuko
Researcher
ATIA Safiya
Technical Assistant
TANIOKA Akiko
Technical Assistant
SENGUPTA Sucharita
Technical Assistant
ODAGIRI Mayumi
Technical Assistant
SUGA Emi
Graduate Student
AHAMED Mohammad Selim
Graduate Student
YU Hai
Graduate Student
HASAN Tarek
Graduate Student
ZHU Ninghang
Graduate Student
KHATUN Sumi Mira

キーワード Epigenome, Metabolic diseases, Energy metabolism, Transcription, Chromatin structure

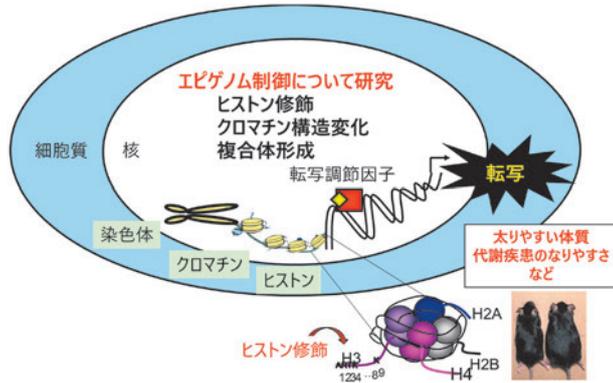


図1.

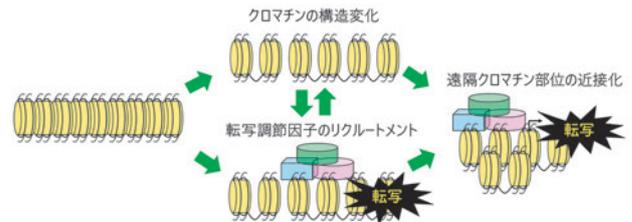
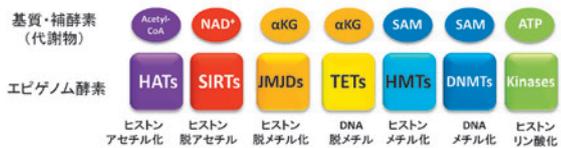


図2.

エピゲノム酵素の基質や補酵素として代謝物が必要



αKG (α-ケトグルタル酸)
SAM (S-アデノシルメチオニン)

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

Masuda S[†], Komatsu T[†], Atia S, Suzuki T, Hayashi M, Toyoda A, Kimura H, Inagaki T*. Iron - Dependent JMJD1A - Mediated Demethylation of H3K9me2 Regulates Gene Expression During Adipogenesis in a Spatial Genome Organization - Dependent Manner. **Genes to Cells** 2025;30(3);e70023.

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;51(12);6120-6142.

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

教授
畑田 出穂
准教授
堀居 拓郎
助教
森田 純代
研究支援者
木村 美香
研究支援者
末友 恵理子
研究支援者
福田 理絵
研究支援者
石川 まりえ
研究支援者
吉井 悠華
研究支援者
島 詢子
研究支援者
中野 澄子
研究支援者
遠峯 智美
事務補佐員
岩田 浩美

Staff

Professor
HATADA Izuho
Associate Professor
HORII Takuro
Assistant Professor
MORITA Sumiyo
Technical Assistant
KIMURA Mika
Technical Assistant
SUETOMO Eriko
Technical Assistant
FUKUDA Rie
Technical Assistant
ISHIKAWA Marie
Technical Assistant
YOSHII Yuka
Technical Assistant
SHIMA Junko
Technical Assistant
NAKANO Sumiko
Technical Assistant
TOMINE Tomomi
Administrative Assistant
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**

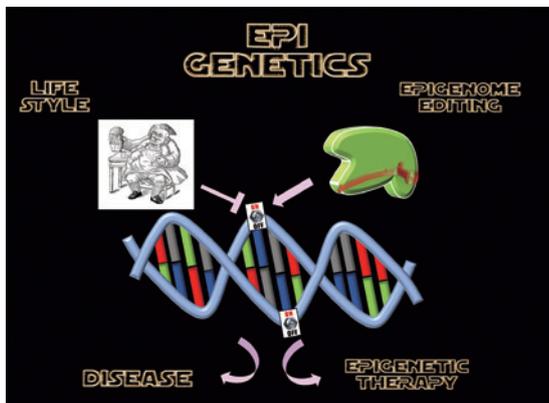


図1.

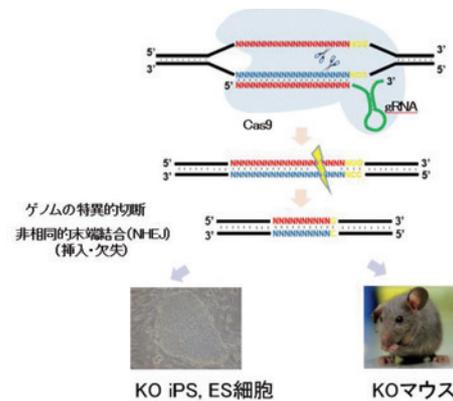


図2. CRISPR/Casゲノム編集法

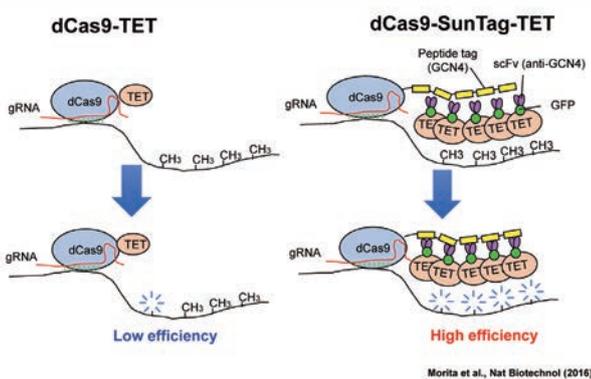


図3. エピゲノム編集：効率的なDNA脱メチル化法を開発

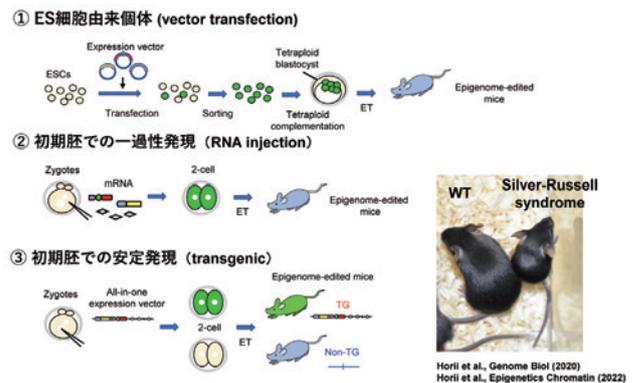


図4. エピゲノム編集マウス作製法

《目標》(図1)

Epigenetics(エピジェネティクス)は環境により影響を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。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
 准助教 茂木 千尋
 助教(全世代代謝ユニット) 伊藤 道俊
 研究支援者 高木 若菜
 研究支援者 岸 めくみ
 事務補佐員 高橋 悦子
 大学院生(博士課程) 柳澤 宏太
 大学院生(修士課程) 古川 莉帆
 大学院生(修士課程) 近藤 望映
 大学院生(修士課程) 長谷川 深織
 大学院生(修士課程) 海原 美咲
 学部生(MD-PhD) 表川 拳斗
 学部生(MD-PhD) 内山 皓太
 学部生(MD-PhD) 中村 真輝志
 学部生(MD-PhD) 森 亮太郎
 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(保健学研究科大学院生) 二宮 佳凛
 学内共同研究員(保健学科学部生) 澤瀬 理子
 学内共同研究員(医学科学部生) 野本 奈央
 学内共同研究員(医学科学部生) 杉本 咲空
 学内共同研究員(理工学部学部生) 高野 楓
 学内共同研究員(理工学部学部生) 高橋 唯人
 学外共同研究員 榎 栞
 学外共同研究員(修士課程-前橋工大) 松崎 明美

Staff

Professor SASAKI Nobuo
 Associate Professor MIYAUCHI Eiji
 Assistant Professor ODA Tsukasa
 Assistant Professor MOGI Chihiro
 Assistant Professor ITO Doshun
 Technical Assistant TAKAGI Wakana
 Technical Assistant KISHI Megumi
 Administrative Assistant TAKAHASHI Etsuko
 Graduate Student YANAGISAWA Kota
 Graduate Student FURUKAWA Riho
 Graduate Student KONDO Moe
 Graduate Student HASEGAWA Miori
 Graduate Student KAITO Misaki
 Undergraduate student OMOTEGAWA Kento
 Undergraduate student UCHIYAMA Kota
 Undergraduate student NAKAMURA Makishi
 Undergraduate student MORI Ryotaro
 Collaborative Researcher GOTO Nanami
 Collaborative Researcher NIJOMIYA Karin
 Collaborative Researcher SAWASE Riko
 Collaborative Researcher NOMOTO Nao
 Collaborative Researcher SUGIMOTO Sakura
 Collaborative Researcher KONO Kaede
 Collaborative Researcher TAKAHASHI Yuito
 Visiting Researcher ENO Akira
 Visiting Researcher MATSUZAKI Moemi



キーワード 腸内細菌、組織幹細胞、オルガノイド、消化管ホルモン、1型糖尿病、大腸癌、感染症
Keywords Gut bacteria, Adult tissue stem cell, Organoid, GLP-1, Type 1 diabetes, colorectal cancer, infection disease

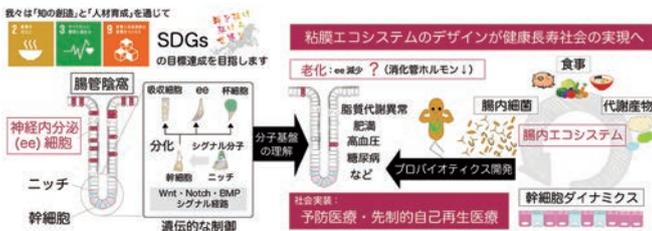


図1. 粘膜エコシステム制御分野が目指す研究の全体図

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

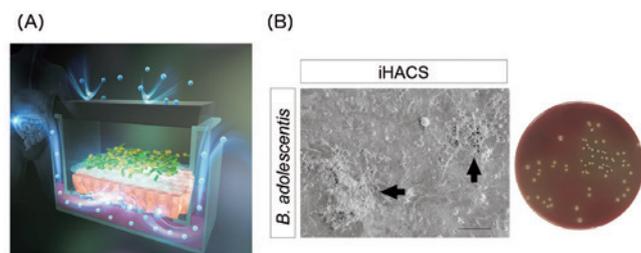


図3. 嫌気性腸内細菌と好気性のヒト正常大腸上皮の共培養システムの開発

(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。

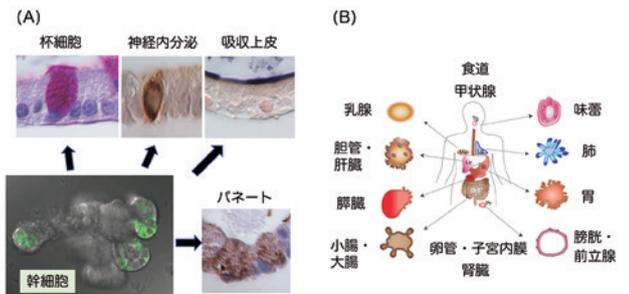


図2. オルガノイド培養法

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

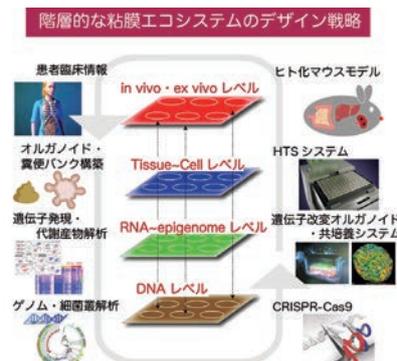


図4. 粘膜エコシステムを自在に操作するデザイン学創出に向けた戦略

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

《目標》

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

▶ 現在進行中のプロジェクト

1. 腸内細菌-組織幹細胞間の相互作用に関する研究

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

2. 細菌依存的な疾患発症メカニズム

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

3. オルガノイドを利用したヒト臓器発生学

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

Specific aims

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

▶ On-going projects

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

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

Oda T*, Gotoh N, Kasamatsu T, Handa H, Saitoh T, Sasaki N*. DNA damage - induced cellular senescence is regulated by 53BP1 accumulation in the nuclear foci and phase separation. *Cell Proliferation* 56 (6): e13398 (2023)

Miyauchi E, Shimokawa C, Steimle A, Desai MS* & Ohno H*. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology* 23 (1):9-23 (2023)

Miyauchi E*, Taida T, Kawasumi M, Ohkusa T, Sato N & Ohno H*. Analysis of colonic mucosa-associated microbiota using endoscopically collected lavage. *Scientific Reports* 12 (1):1758 (2022)

Takeuchi T, Miyauchi E, Kanaya T, Kato T, Nakanishi Y, Watanabe T, Kitami T, Taida T, Sasaki T, Negishi H, Shimamoto S, Matsuyama A, Kimura I, Williams IR, Ohara O, Ohno H*. Acetate differentially regulates IgA reactivity to commensal bacteria. *Nature* 595:560-564 (2021)

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): 338-390 (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): 254-259 (2020)

Roerink SF, Sasaki N, Lee-Six H, Young MD, Alexandrov LB, Behjati S, Mitchell TJ, Grossmann S, Lightfoot H, Egan DA, Pronk A, Smakman N, van Gorp J, Anderson E, Gamble SJ, Alder C, van de Wetering M, Campbell PJ, Stratton MR* & Clevers H*. Intra-tumour diversification in colorectal cancer at the single-cell level. *Nature* 556 (7702): 457-462 (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)

Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, Sasselli V, Roerink S, Sasaki N, Huch M, Boymans S, Kuijk E, Prins P, Nijman IJ, Martincorena I, Mokry M, Wiegerinck CL, Middendorp S, Sato T, Schwank G, Nieuwenhuis EES, Versteeg MMA, van der Laan LJW, de Jonge J, IJzermans JNM, Vries RG, van de Wetering M, Stratton MR, Clevers H, Cuppen E* & van Boxtel R. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature* 538 (7624): 260-264 (2016)

Sasaki N, Sachs N, Wiebrands K, Ellenbroek SIJ, Fumagalli A, Lyubimova A, Begthel H, van den Born M, van Es JH, Karthaus WR, Li VSW, López-Iglesias C, Peters PJ, van Rheeën J, van Oudenaarden A, and Clevers H*. Reg4+ deep crypt secretory cells function as epithelial niche for Lgr5+ stem cells in colon. *PNAS* 113 (37): E5399-5407 (2016)

代謝疾患医科学分野

Laboratory of Diabetes and Metabolic Disorders



教授 Professor

白川 純

SHIRAKAWA Jun



研究スタッフ

- 教授 白川 純
- 准教授 佐藤 幸市
- 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
- 博士研究員 邹 滕
- 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 美柚美
- 大学院生(博士課程) 鶴本 明日香
- 大学院生(博士課程) 罗 璟钰
- 大学院生(修士課程) エスター オンヤジマ
- 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 譚子
- 学部生(MD-PhDコース) 朝海 美加
- 学部生(MD-PhDコース) 村上 陽萌
- 学外共同研究員 平野 久

Staff

- 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
- Postdoctoral Fellow ZOU Meng
- Technical Assistant FUKUSHIMA Setsuko
- Technical Assistant AOKI Noriko
- Technical Assistant IGARASHI Natsumi
- Administrative Assistant MURAI Fuyumi
- Graduate Student TSURUMOTO Asuka
- Graduate Student LUO Junyu
- Graduate student YAJIMA Esther Ong
- Undergraduate Student OBA TA Yusuke
- Undergraduate Student MATSUMURA Anzu
- Undergraduate Student OU Yoko
- Undergraduate Student ASAKAI Mika
- Undergraduate Student MURAKAMI Harumo
- 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**

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

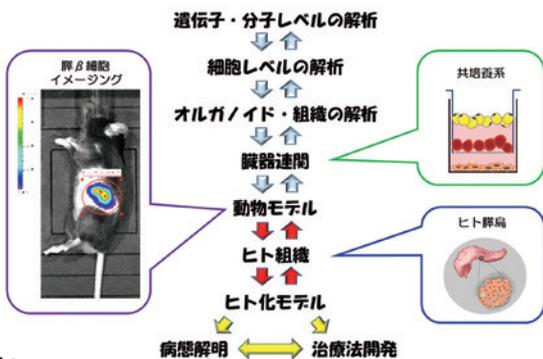


図1.

ヒトの膵島を用いた糖尿病研究

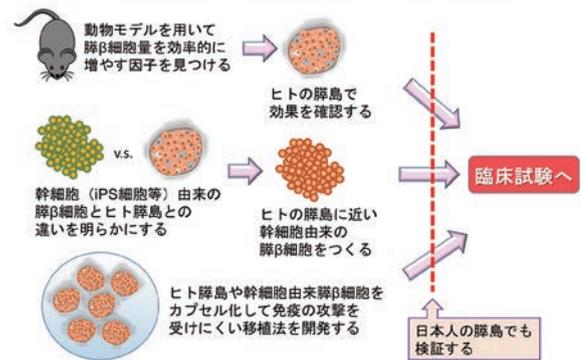


図2.

膵島(膵β細胞)は臓器連関で制御されている

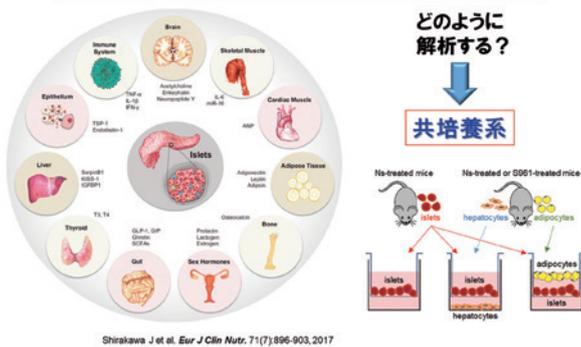


図3.

糖尿病治療に向けた統合的アプローチ

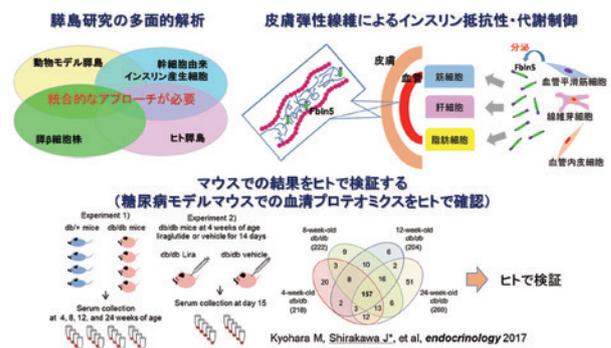


図4.

《目 標》

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

▶ 現在進行中のプロジェクト

1. ヒト膵島における膵β細胞の機能と量の制御機構の解明

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

2. 代謝疾患における炎症や臓器連関の役割の究明

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

3. 疾患モデルとヒトにおける代謝臓器の病態形成機構の解明

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

Specific aims

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

▶ On-going projects

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

The differences in the properties of islets or beta-cells between human and animal models 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

Kyohara M, Takayanagi R, Tsuno T, Ong Yajima E, Inoue R, Yamashita N, Okuyama T, Nishiyama K, Matsunaga K, Ishida E, Ito S, Terauchi Y, Goshima Y, Shirakawa J. Expression analysis and possible functional roles of semaphorin/plexin/CRMP families in mouse pancreatic islets. *Sci Rep*. 15 (1):10546, 2025.

Sato K, Ogasawara H, Ikeda Y, Kumagai H, Inoue R, Tsuno T, Matsunaga K, Ishida E, Shirakawa J. The antitumor effects of metformin are potentially mediated through LPA receptor inhibition. *Diabetes Res Clin Pract*. 222:112094, 2025.

Okuyama T, Tsuno T, Inoue R, Fukushima S, Kyohara M, Matsumura A, Miyashita D, Nishiyama K, Takano Y, Togashi Y, Meguro-Horike M, Horike S, Kin T, Shapiro AMJ, Yanagisawa H, Terauchi Y, Shirakawa J. The matricellular protein Fibulin-5 regulates β -cell proliferation in an autocrine/paracrine manner. *iScience*. 28(2):111856, 2025.

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.

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

教授 藤谷 与士夫

准教授 佐藤 隆史

助教 福中 彩子

助教 中川 祐子

研究支援者 須田 明日香

研究支援者 田村 康子

研究支援者 水谷 和香奈

研究支援者 石坂 朋美

大学院生 (博士課程) 島田 正晴

大学院生 (博士課程) 張 哲豪

大学院生 (修士課程) 磯崎 亜寿

学部生 (MD-PhDコース) 小川 万裕

学部生 (MD-PhDコース) 小林 ななみ

学部生 (MD-PhDコース) 馬 映竹

Staff

Professor FUJITANI Yoshio

Associate Professor SATO Takashi

Assistant Professor FUKUNAKA Ayako

Assistant Professor NAKAGAWA Yuko

Technical Assistant SUDA Asuka

Technical Assistant TAMURA Yasuko

Assistant Technician MIZUTANI Wakana

Technical Assistant ISHIZAKA Tomomi

Graduate Student SHIMADA Masaharu

Graduate Student ZHANG Zhehao

Graduate Student ISOZAKI Azu

Under graduate Student OGAWA Mahiro

Under graduate Student KOBAYASHI Nanami

Under graduate Student 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

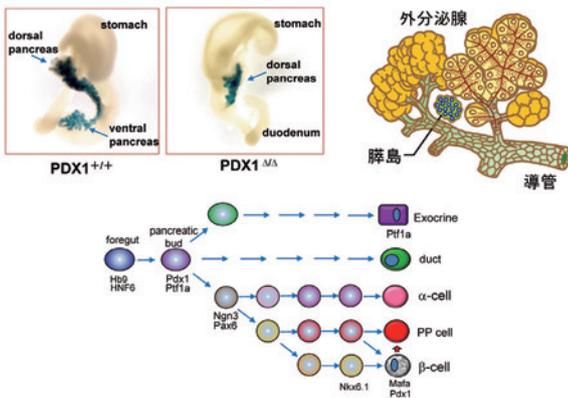


図1. 膵発生・分化機構からみた糖尿病の研究

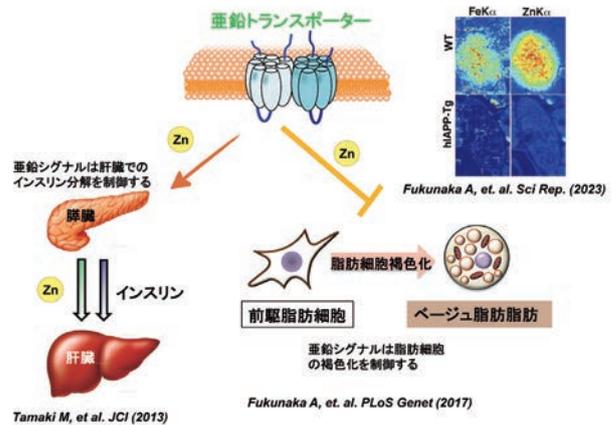


図2. 金属代謝から究明する代謝システムの解明

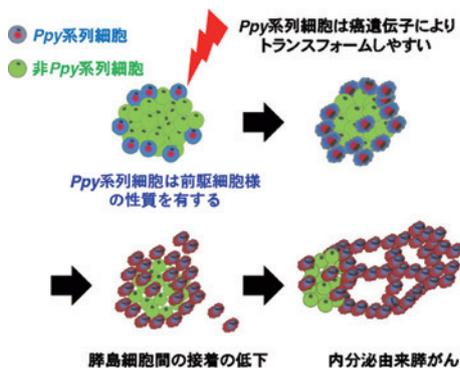


図3. 膵島のPpy細胞が膵臓がんの新たな起源になることを発見

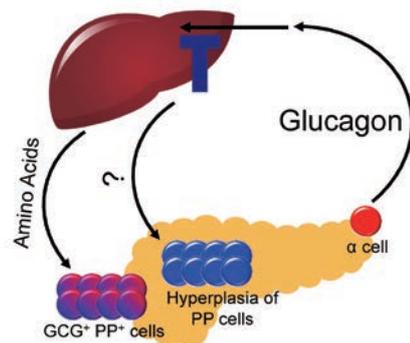


図4. 肝臓でのグルカゴン作用による膵内分泌細胞の増殖および運命維持機構の制御

《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、垂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

わたしたちは垂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

Dysfunction of pancreatic β cells, as well as white and brown adipocytes can lead to diabetes and metabolic syndrome. Our goal is to elucidate the molecular mechanisms that maintain the homeostasis of these highly specialized cells, which play a central role in glucose metabolism. We investigate cellular molecular mechanisms from multiple perspectives, including developmental biology, zinc biology, autophagy, by making effective use of genetically engineered mice. Furthermore, building on insights from basic medical research, we aim to develop innovative treatments 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

Shoji M, Ohashi T, Nagase S, Yuri H, Ichihashi K, Takagishi T, Nagata Y, Nomura Y, Fukunaka A, Kenjou S, Miyake H, Hara T, Yoshigai E, Fujitani Y, Sakurai H, Dos Santos HG, Fukada T, Kuzuhara T. Possible involvement of zinc transporter ZIP13 in myogenic differentiation. **Sci Rep** 14 (1) :8052 (2024)

Perey 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 Ppy lineage cells as a novel origin of pancreatic ductal adenocarcinoma. **J Pathol** 263 (4-5) :429-441 (2024)

Fukunaka A, Shimura M, Ichinose T, Perey 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** 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)

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** 12 (1):21419. (2022)

Saito D, Nakagawa Y, Sato T, Fukunaka A, Perey 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)

Perez-Frances, van Gurp L, Abate MV, Cigliola V, Furuyama K, Bru-Tari E, Oropeza D, Carreaux T, Fujitani Y, Thorel F, Herrera PL. Pancreatic Ppy-expressing γ-cells display mixed phenotypic traits and the adaptive plasticity to engage insulin production. **Nat Commun** 12 (1):4458.(2021)

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)

Fukunaka A, Fukada T, Bhin J, Suzuki L, Tsuzuki T, Takamine Y, Bin BH, Yoshihara T, Ichinoseki-Sekine N, Naito H, Miyatsuka T, Takamiya S, Sasaki T, Inagaki T, Kitamura T, Kajimura S, Watada H, Fujitani Y. Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP-β expression. **PLoS Genet** 13(8):e1006950. (2017)

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

教授
服部 奈緒子

助教
山岸 弦記

研究支援者
井澤 侑美

学部生 (MD-PhDコース)
笠原 史香

学部生 (MD-PhDコース)
木村 梢

Staff

Professor
HATTORI Naoko

Associate Professor
YAMAGISHI Genki

Technical Assistant
IZAWA Yumi

Undergraduate student
KASAHARA Fumika

Undergraduate student
KIMURA Kozue

キーワード
Keywords エピジェネティクス、がん、肥満・糖尿病、生体膜
Epigenetics, cancer, obesity/diabetes, cell membrane

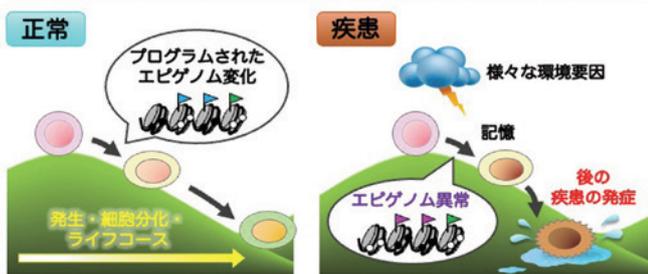


図1. エピゲノム変化と疾患の発症

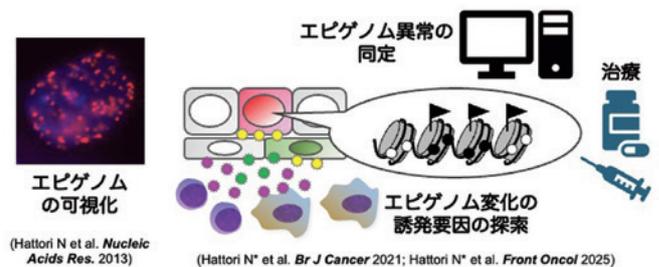


図2. エピゲノム異常の同定と治療法の開発

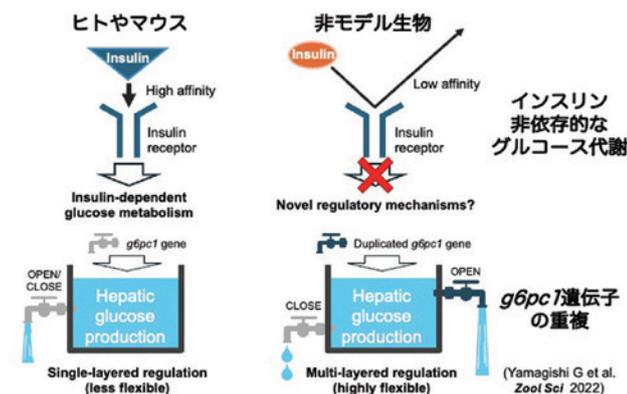


図3. 代謝疾患の治療法開発に向けた新たな代謝制御機構の探索

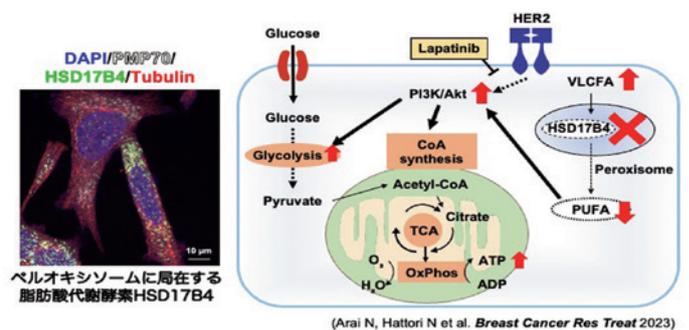


図4. 脂肪酸代謝による細胞膜変化を介した薬剤感受性機構の解明

《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」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

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という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、疾患発症につな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(図2)。

2. 代謝疾患の治療法開発に向けた新たな代謝制御機構の探索

代謝疾患の発症機序の解明や治療法の開発のためには、代謝制御の根幹を理解することが重要です。興味深いことに、一部の非モデル動物ではヒトと異なるグルコース恒常性の仕組みが存在し、柔軟な代謝を行っていることが明らかになってきました(図3)。私達は、マウスなどのモデル動物に加え、非モデル動物を活用して新たな代謝制御系を探索し、代謝疾患の新規治療法の開発につなげることを目指しています。

3. 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4)。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。

Specific aims

Dysregulation of cell identity leads to disruption of homeostasis, becoming an underlying cause of disease development. We focus on epigenetics, which plays 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 (Fig. 2).

2. Exploration of novel metabolic regulatory mechanisms for therapeutic development

Unveiling the principle underlying metabolic processes is crucial for elucidating the mechanisms of disease onset and for developing therapeutic strategy for metabolic diseases. Interestingly, some non-model organisms possess distinct mechanisms of glucose homeostasis compared to humans, suggesting more flexible metabolic regulation (Fig. 3). Building on these insights, we aim to develop novel therapeutic strategies for metabolic diseases.

3. 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. 4). We are currently investigating how fatty acid metabolism influences the composition of the cellular membrane and, consequently, the sensitivity of membrane receptor-targeted therapy.

最近の研究成果

Hattori N*, Takamatsu H, Iida N, Asano N, Yamashita S, Oba GM, Kimura K, Yoshida A, Kobayashi E, Nakayama R, Matsumoto M, Nakamura M, Kawai A, Ushijima T*. Epigenetic disruption of adipogenic gene enhancers in dedifferentiated liposarcomas and its therapeutic value. *Front Oncol* 15:1419877 (2025)

Mori Y, Akizuki Y, Honda R, Takao M, Tsuchimoto A, Hashimoto S, Iio H, Kato M, Kaiho-Soma A, Saeki Y, Hamazaki J, Murata S, Ushijima T, Hattori N, Ohtake F*. Intrinsic signaling pathways modulate targeted protein degradation. *Nat Commun* 5:5379 (2024)

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* 79:1992-1995 (2024)

Yamagishi G*, Miyagawa S. Neuroendocrinology of reproduction and social behaviors in reptiles: advances made in the last decade. *Zool Sci* 41:87-96 (2023)

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. *Nat 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)

Yamagishi G*, Park MK, Miyagawa S. Phylogeny of *g6pc1* genes and their functional divergence among sarcopterygian vertebrates: implications for thermoregulatory strategies. *Zool Sci* 39:419-430 (2022).

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)

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

教授
北村 忠弘
講師
小林 雅樹
助教
河野 大輔
助手
橋本 博美
博士研究員
菊池 司
研究支援者
鈴木 裕子
大学院生(博士課程)
池内 佑一
大学院生(博士課程)
田部井 容子
大学院生(博士課程)
吉川 千遥
学部生(MD-PhDコース)
大谷 くるみ
学内共同研究員(医学科)
須賀 孝慶
学内共同研究員(保健学科)
中嶋 真奈美

Staff

Professor
KITAMURA Tadahiro
Associate Professor
KOBAYASHI Masaki
Assistant Professor
KOHNO Daisuke
Research Associate
HASHIMOTO Hiromi
Postdoctoral Fellow
KIKUCHI Osamu
Technical Assistant
SUZUKI Hiroko
Graduate Student
IKEUCHI Yuichi
Graduate Student
TABEI Youko
Graduate Student
YOSHIKAWA Chiharu
Undergraduate student
OTANI Kurumi
Collaborative Researcher
SUGA Takayoshi
Collaborative Researcher
NAKAJIMA Manami



キーワード
Keywords 糖尿病、肥満、グルカゴン、膵α細胞、視床下部
Diabetes, Obesity, Glucagon, Pancreatic alpha cell, Hypothalamus

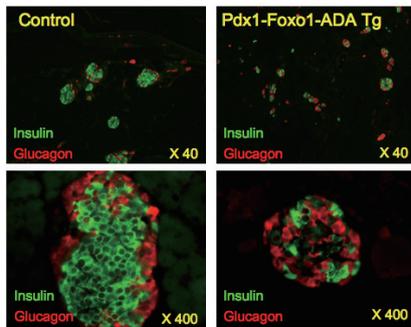


図1. 膵臓特異的FoxO1トランスジェニックマウスのラ氏島
インスリン(緑)とグルカゴン(赤)の二重免疫染色の結果を示す。トランスジェニックマウスではインスリン陽性のβ細胞の量が著明に減少している。

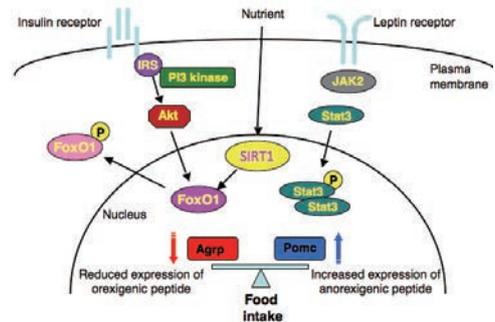


図2. 視床下部におけるインスリン、レプチンシグナリング
インスリンとレプチンは視床下部ニューロンにおけるPI3キナーゼ、Akt、FoxO1の経路とJAK2、Stat3の経路を介してAgprとPomcの発現を調節し、食欲とエネルギー代謝調節に関わっている。

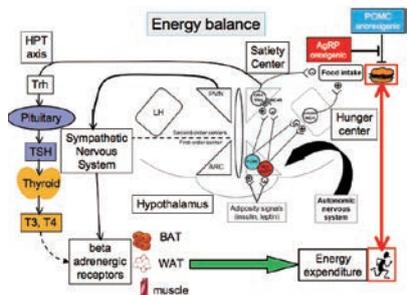


図3. 視床下部が食欲と末梢のエネルギー消費を調節するメカニズム
視床下部の一次中枢である弓状核ニューロンがホルモンや栄養素のシグナルを受けると、二次中枢である室傍核のメラノコルチン受容体ニューロンが活性化され、交感神経を介して末梢の脂肪組織や骨格筋においてエネルギー消費が制御される。また、視床下部、下垂体、甲状腺系を介して甲状腺ホルモンが調節されることでエネルギー消費が制御される。一方、室傍核のニューロンは摂食抑制に作用し、逆に視床下部外側野のニューロンは摂食亢進に作用する。これらの作用が統合されることで、全身のエネルギー代謝が調節されている。

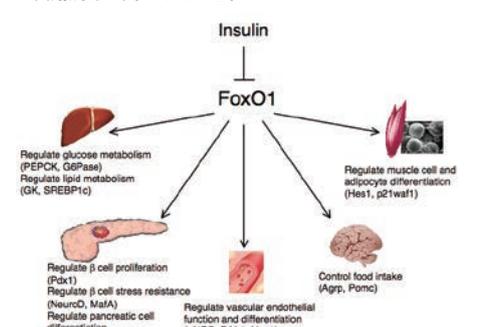


図4. 各種インスリン標的臓器におけるFoxO1の作用
肝臓においてFoxO1は糖代謝と脂質代謝をコントロールしている。膵β細胞においては増殖、分化の調節やストレス抵抗性に関わっている。血管内皮細胞においては血管新生や動脈硬化の進展に、視床下部においては食欲調節や末梢のエネルギー制御に関わっている。また、FoxO1は骨格筋細胞や脂肪細胞の分化調節にも関わっている。

《目標》

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

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

▶ 現在進行中のプロジェクト

1. 膵β細胞の新生、分化、増殖調節の分子メカニズムの解明

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

2. 視床下部における食欲とエネルギー消費の制御メカニズムの解明

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

3. 膵α細胞の調節メカニズムの解明

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

4. FoxO1やSirt1のタンパク修飾に関わる新規分子の同定

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

5. 新規高特異性グルカゴン測定系の開発

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

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

Specific aims

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

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

▶ On-going projects

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

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

最近の研究成果

Ariyani W, Yoshikawa C, Tsuneoka H, Amano I, Imayoshi I, Ichinose H, Sumi-Ichinose C, Koibuchi N, Kitamura T and Kohno D. Dopaminergic neurons in the paraventricular hypothalamus extend the food consumption phase. *PNAS* 122 (13) e2411069122 (2025)

Kikuchi O, Ikeuchi Y, Kobayashi M, Tabei Y, Yokota-Hashimoto H, Kitamura T. Imeglimin enhances glucagon secretion through an indirect mechanism and improves fatty liver in high-fat, high-sucrose diet-fed mice. *J Diabetes Investig* 15:1177-1190 (2024)

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 pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab* 19: 1-12. (2019)

Matsui S, Sasaki T, Kohno D, Yaku K, Inutsuka A, Yokota-Hashimoto H, Kikuchi O, Suga T, Kobayashi M, Yamanaka A, Harada A, Nakagawa T, Onaka T, Kitamura T*. Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signaling in mice. *Nat Communi* 9: 4604-4620. (2018)

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 β-cell failure and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endo* 9: 615-623 (2013)

拠点研究支援センター

IMCR Joint Usage/Research Support Center



研究スタッフ

Staff

センター長 藤谷 与夫	技術専門職員 当房 雅之	Director FUJITANI Yoshio	Technical Officer TOBO Masayuki
副センター長 佐藤 健	技術専門職員 牛込 剛史	Vice-Director SATO Ken	Technical Officer USHIGOME Takeshi
副センター長 佐々木 伸雄	技術職員 幸丸 純貴	Vice-Director SASAKI Nobuo	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



超純水製造装置 イメージアナライザー
タンパク質精製装置 プレートリーダー
その他の共通機器



図1. 共通機器の一括管理

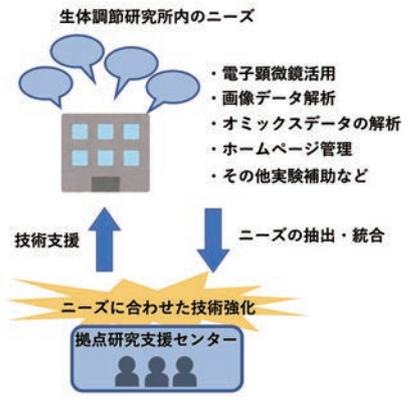


図2. 解析技術の強化と技術支援

《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. High levels of Tryptophan reduce cell wall or membrane stress tolerance in *Saccharomyces cerevisiae*. **Biosci Biotechnol Biochem** 85(10): 2131-2136 (2021)

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).

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

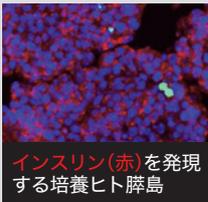
- CRISPR/Cas9を用いた高速ノックアウトマウス作製
- エピゲノム編集マウス作製

エピゲノム編集で作製したマウス
(例：シルバークラウド症候群の疾患モデルマウス)

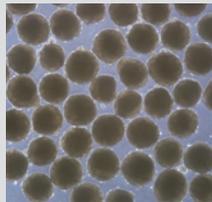


「生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)」(AMED)の支援を受けています

■ 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



インスリン(赤)を発現する培養ヒト膵島



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

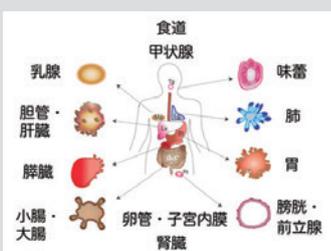
非糖尿病ドナー、2型糖尿病ドナー、1型糖尿病ドナー由来の新鮮培養ヒト膵島を用いた研究の技術支援

■ 代謝関連解析

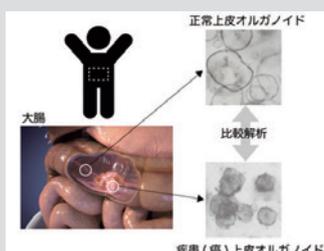
- LC-MS/MSおよびGC-MSを用いたメタボローム解析
- 安定同位体標識を用いた代謝フラックス解析
- 細胞外フラックスアナライザーによるエネルギー代謝解析
- α-ケトグルタル酸測定 など



■ 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
- 細胞破碎装置
- 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。

抗体名	抗原	種別	濃度	保存条件	備考
Anti-IL-1β	IL-1β	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-6	IL-6	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-17A	IL-17A	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-23	IL-23	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-27	IL-27	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-35	IL-35	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-36Ra	IL-36Ra	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-37	IL-37	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-38	IL-38	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-39	IL-39	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-40	IL-40	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-41	IL-41	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-42	IL-42	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-43	IL-43	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-44	IL-44	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-45	IL-45	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-46	IL-46	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-47	IL-47	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-48	IL-48	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-49	IL-49	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-50	IL-50	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-51	IL-51	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-52	IL-52	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-53	IL-53	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-54	IL-54	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-55	IL-55	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-56	IL-56	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-57	IL-57	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-58	IL-58	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-59	IL-59	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-60	IL-60	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-61	IL-61	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-62	IL-62	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-63	IL-63	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-64	IL-64	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-65	IL-65	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-66	IL-66	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-67	IL-67	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-68	IL-68	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-69	IL-69	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-70	IL-70	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-71	IL-71	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-72	IL-72	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-73	IL-73	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-74	IL-74	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-75	IL-75	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-76	IL-76	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-77	IL-77	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-78	IL-78	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-79	IL-79	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-80	IL-80	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-81	IL-81	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-82	IL-82	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-83	IL-83	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-84	IL-84	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-85	IL-85	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-86	IL-86	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-87	IL-87	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-88	IL-88	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-89	IL-89	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-90	IL-90	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-91	IL-91	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-92	IL-92	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-93	IL-93	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-94	IL-94	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-95	IL-95	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-96	IL-96	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-97	IL-97	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-98	IL-98	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-99	IL-99	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	
Anti-IL-100	IL-100	マウスIgG2b	100 μg/ml	4℃	



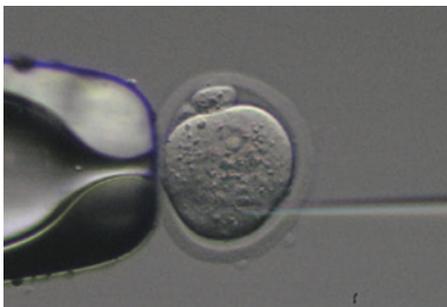
ゲノムリソースセンター

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。シーケンサーや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

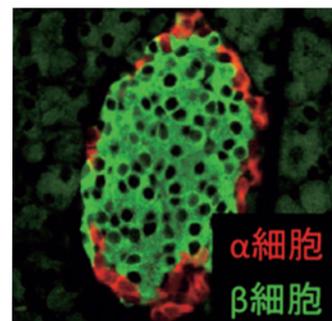
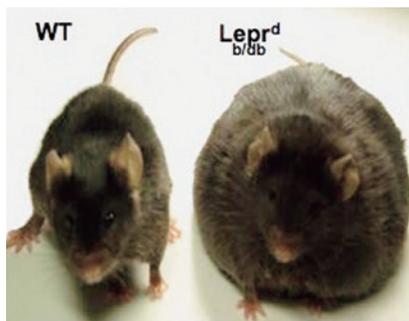
センター長 北村 忠弘

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、真の成因而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而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

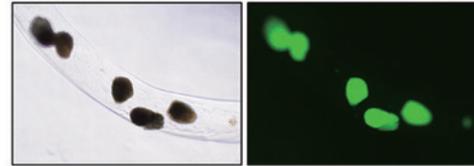


助教 Assistant Professor
都野 貴寛 TSUNO Takahiro

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細胞をはじめ膵島細胞の機能や量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

ドナー由来ヒト膵島を用いた機能的な膵β細胞量を増やす糖尿病治療研究



アルギン酸ファイバー内の膵島

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

Okuyama T, Tsuno T, Inoue R, Fukushima S, Kyohara M, Matsumura A, Miyashita D, Nishiyama K, Takano Y, Togashi Y, Meguro-Horike M, Horike S, Kin T, Shapiro AMJ, Yanagisawa H, Terauchi Y, Shirakawa J. The matricellular protein Fibulin-5 regulates β -cell proliferation in an autocrine/paracrine manner. *iScience*. 2025; 28: 111856.

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



助教 Assistant Professor
伊藤 道俊 ITO Doshun

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きることから、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を期待されます。

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.

最近の研究成果

Ito, K., Ito, D., Goto, M., Suzuki, S., Masuda, S., Iba, K., & Kusumi, K. (2022). Regulation of ppGpp Synthesis and Its Impact on Chloroplast Biogenesis during Early Leaf Development in Rice. *Plant and Cell Physiology*, 63(7), 919-931.

Ito, D., Kawamura, H., Oikawa, A., Ihara, Y., Shibata, T., Nakamura, N., Asano, T., Kawabata, S., Suzuki, T., & Masuda, S. (2020). PpGpp functions as an alarmone in metazoa. *Communications Biology*, 3(1), 1-11.

■分子標的・薬剤探索ユニット

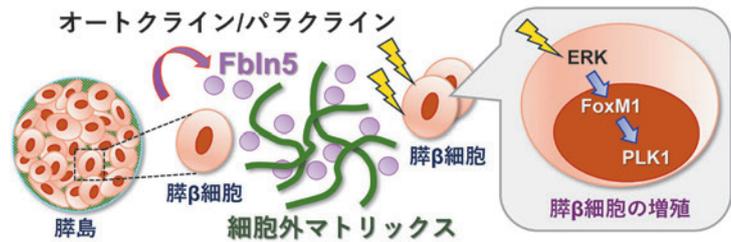
分子標的・薬剤探索ユニットでは、これまでの内分泌・代謝研究で得られた基礎医学的知見や、研究所が持つ数多くの疾患モデルマウス、その他のモデル生物、オルガノイド、iPS細胞など多彩なリソースを活用し、druggableな分子を探索します。さらに、それらの分子を制御する化合物スクリーニングやドラッグリポジショニング等により、肥満、糖尿病をはじめとした生活習慣病の治療薬開発にむけた研究を行います。

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6年度の研究成果

微小環境がインスリンをつくる細胞をふやすことを発見 ～インスリンを回復させる糖尿病治療へ～

代謝疾患医科学分野は、横浜市立大学、アルバータ大学(カナダ)等との共同研究で組織周囲の微小環境が、体の中でインスリンをつくる膵β(ベータ)細胞を増殖させ、インスリンをふやすために重要なことを明らかにしました。インスリンは体の中で、血糖値を下げるができるただ1つのホルモンです。膵臓の膵島という組織に存在するインスリンをつくり出す膵β細胞の量が少なくなると、インスリンが不足することで血糖値が高くなり、糖尿病の発症につながるということがわかっています。



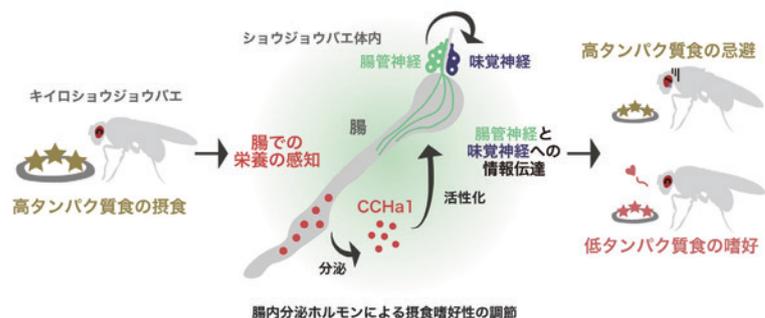
これまで、膵β細胞が周囲の微小環境を構成する細胞外マトリックスと呼ばれる構成成分の1つであるFbln5(フィブリン-ファイブ, Fibulin-5)というタンパク質を分泌することを見出しており、今回、その機能を詳しく調べました。すると、体の中でFbln5がなくなると、インスリンを作り出す膵β細胞が増えにくくなることが明らかになりました。今回発見された、周囲の微小環境を構成するFbln5というタンパク質は、ヒトの膵島においても同様に作られていることが認められました。本研究によって、糖尿病患者さんの体の中では周囲の微小環境が膵β細胞を再生させるためにも大事であることがわかり、インスリンを作り出す新しい糖尿病の治療法開発に貢献すると思われまます。

The matricellular protein Fibulin-5 regulates β -cell proliferation in an autocrine/paracrine manner. Okuyama T, Tsuno T, Inoue R, Fukushima S, Kyohara M, Matsumura A, Miyashita D, Nishiyama K, Takano Y, Togashi Y, Meguro-Horike M, Horike S, Kin T, Shapiro AMJ, Yanagisawa H, Terauchi Y, Shirakawa J*. *iScience*. 2025 Jan 21;28(2):111856.

Doi:10.1016/j.isci.2025.111856

腸内分泌ホルモンによる摂食嗜好性の調節 ～タンパク質の摂りすぎを防ぐメカニズムと重要性～

個体代謝生理学分野は、筑波大学、岡山大学等の共同研究で、過剰なタンパク質摂食を防ぐ仕組みの一端を解明しました。生物は摂取した栄養素を体内で感知し、足りない栄養素を補うように食物を選択することで栄養バランスを保っています。このためには、栄養素のバランスを感知するシステムと、その情報を食物の選択へと出力するシステムの双方が必要であると考えられますが、その仕組みについては不透明でした。今回、研究チームはキイロショウジョウバエの腸内分泌細胞から分泌される腸内分泌



ホルモンCCHa1がタンパク質に対する食欲を抑制することを明らかにしました。腸内分泌細胞から分泌されたCCHa1は、腸へと伸びる神経により受け取られ、味覚神経へと情報を伝達することによりタンパク質の過剰な摂取を防ぐことが判明しました。さらに、CCHa1シグナルが正常に機能しないと、キイロショウジョウバエは高タンパク質食を過剰に摂取してしまい、有害なアンモニアを体内に蓄積してしまうことが明らかになりました。本研究成果により、摂食障害や偏食といった疾患に腸内分泌ホルモンが関与する可能性が示唆され、今後腸内分泌ホルモンをターゲットとした治療が期待されます。

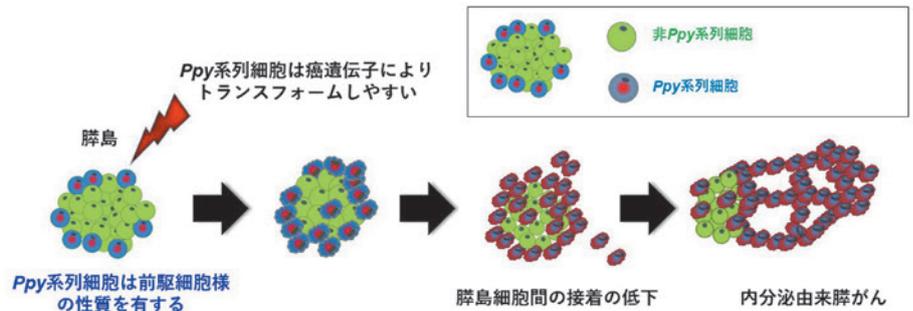
A high-protein diet-responsive gut hormone regulates behavioral and metabolic optimization in *Drosophila melanogaster*. Yoshinari Y*, Nishimura T*, Yoshii T, Kondo S, Tanimoto H, Kobayashi T, Matsuyama M, Niwa R*. *Nature Commun*. 2024 Dec 30; 15(1)10819.

doi: 10.1038/s41467-024-55050-y.

膵島のPP細胞が膵臓がんの新たな起源となることを発見 ～膵臓がん発症に関する従来の仮説に一石を投じる研究成果～

分子糖代謝制御分野は、京都大学、順天堂大学、弘前大学等との共同研究で、Ppyを発現する細胞（PP細胞）が膵臓がんの新たな起源細胞として働くことを明らかにしました。本研究では、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、例外なく3～4週令という早期から膵臓がんを発症し、7週令までに全例が死亡しました。

興味深いことに、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様子が観察されました。一方で、インスリンを産生する細胞（β細胞）においてSV40Tを活性化するマウスは、膵臓がんではなく、内分泌腫瘍であるインスリノーマを発症しました。本研究は、膵臓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臓がんの新奇発症経路を提唱する成果と考えられ、今後、新たな膵臓がんの分類や治療法の開発につながる可能性があります。



Identification of Ppy-lineage cells as a novel origin of pancreatic ductal adenocarcinoma. Pereye OB, Nakagawa Y, Sato T, Fukunaka A, Aoyama S, Nishida Y, Mizutani W, Kobayashi N, Morishita Y, Oyama T, Kawabata-Iwakawa R, Watada H, Mizukami H, Fukuda A, Fujitani Y*. *Journal of Pathology*. 2024 Aug;263(4-5):429-441.

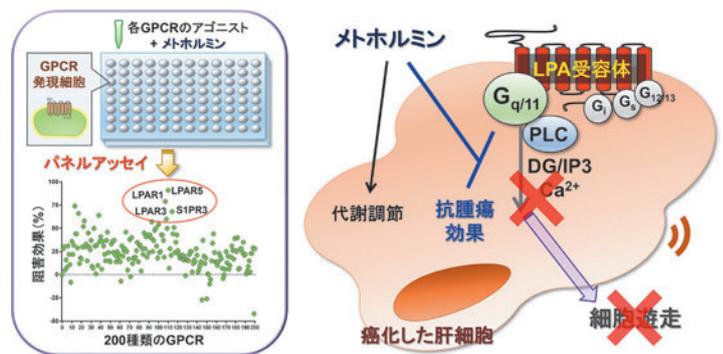
Doi:10.1002/path.6295

糖尿病治療薬の新たな抗腫瘍効果を発見 ～200種類の受容体からスクリーニング～

代謝疾患医学分は、株式会社タンソーバイオサイエンスとの共同研究で、糖尿病治療薬であるメトホルミンが、リゾホスファチジン酸（LPA: Lysophosphatidic Acid）受容体を抑制することにより抗腫瘍効果を示す可能性を発見しました。

Gタンパク質共役受容体（GPCR: G protein-coupled receptor）は、癌治療の標的として知られていますが、抗腫瘍効果を持つことが知られているメトホルミンのGPCRへの影響は不明でした。今回、200種類のGPCRに対してパネルアッセイを実施し、LPA受容体にメトホルミンは強い抑制作用を示すことがわかりました。また肝がん細胞株において、メトホルミンは、Gqタンパク質を介してLPA受容体による細胞内のカルシウム上昇や細胞の接着、細胞遊走を抑制しました。

日本人の糖尿病を有する人でも悪性腫瘍（癌）は死因の1位であり、特に肝細胞癌などのリスクが高くなることが報告されています。本研究によって、糖尿病治療薬の新たな標的を介した抗腫瘍効果の可能性が示され、肝細胞癌の治療法開発に貢献すると思われます。



The antitumor effects of metformin are potentially mediated through LPA receptor inhibition. Sato K, Ogasawara H, Ikeda Y, Kumagai H, Inoue R, Tsuno T, Matsunaga K, Ishida E, Shirakawa J*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Apr;222:112094 doi: 10.1016/j.diabres.2025.112094.

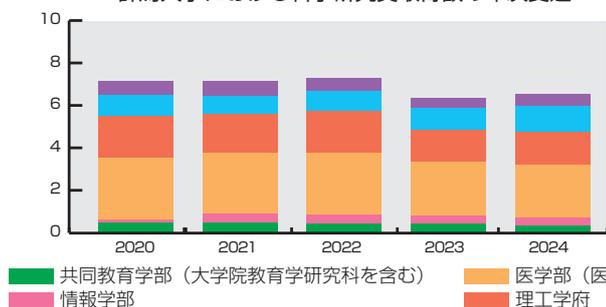
研究活動・受賞

研究活動

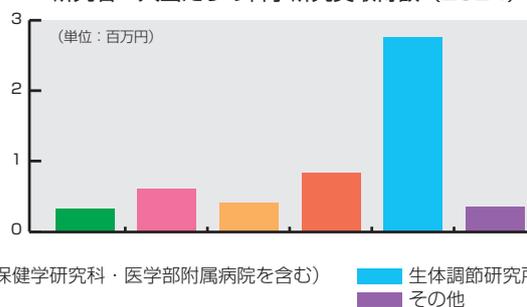
	研究内容	発表論文	主な関係者	所属
令和7年3月	糖尿病治療薬の新たな抗腫瘍効果を発見	Diabetes Res Clin Pract. 2025 Apr;22:112094. doi: 10.1016/j.diabres.2025.112094.	白川 純 佐藤 幸市	代謝疾患医科学分野
令和7年1月	微小環境がインスリンをつくる細胞をふやすことを発見	iScience. 2025 Jan 21;28(2):111856. doi: 10.1016/j.isci.2025.111856	白川 純	代謝疾患医科学分野
令和7年1月	腸内分泌ホルモンによる摂食嗜好性の調節	Nature Commun. 2024 Dec 30; 15(1):10819. doi: 10.1038/s41467-024-55050-y.	吉成 祐人 西村 隆史	個体代謝生理学分野
令和6年6月	膵島のPP細胞が膵臓がんの新たな起源となることを発見	Journal of Pathology. 2024 Aug;263(4-5):429-441. doi: 10.1002/path.6295.	藤谷 与士夫	分子糖代謝制御分野
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	粘膜工コシステム制御分野

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 (2024)



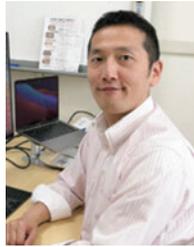
競争的資金等受入状況

(単位: 千円)

受入区分	年度	2020	2021	2022	2023	2024
科学研究費助成事業		125,430	111,910	118,424	128,290	154,684
AMED事業		55,530	143,014	170,564	40,450	40,128
奨学寄付金		59,700	59,200	73,549	59,974	48,600
受託研究		11,000	12,350	26,130	9,750	12,973
上記の受託研究のうちJST創発的研究支援事業 (内数)		0	0	8,450	8,450	11,348
民間等との共同研究		8,060	8,290	9,402	6,705	19,130

Hot Topics

粘膜エコシステム制御分野
佐々木 伸雄 教授



Web of Scienceなどを運営するクラリベイト・アナリティクス社は、「Highly Cited Researcher 2024 (2024年の高被引用論文著者)」を発表し、本研究所の佐々木伸雄教授（粘膜エコシステム制御分野）が選ばれました。佐々木教授は2022年、2023年にも選出されており、今年で3年連続の快挙となります。

Highly Cited Rereacherは、科学研究の各分野において、高い影響力を持つ科学者を過去10年間の論文の引用データから分析したもので、論文の被引用回数が上位1%に入る論文を複数発表している傑出した科学者を選出しています。2024年度版では、20の研究分野（複合領域を含む）において、世界59カ国・地域から6,886名の科学者が選出され、日本からは78名が選ばれています。

分子糖代謝制御分野
福中 彩子 助教



本学「医学系研究科長 Future Leaders Award」を分子糖代謝制御分野の福中助教が受賞しました。

本表彰は、医学系研究科において世界的なトップリーダーを目指す女性研究者の育成を支援することを目的として、大学院医学系研究科、医学部附属病院、生体調節研究所及び重粒子線医学推進機構において優れた研究成果を上げた女性研究者に贈られるものです。

受賞

	研究内容	受賞内容	主な関係者	所属
令和7年 3月	膵島のアルギン酸ファイバー包埋による長期培養と脂肪組織間質血管細胞群との共培養の解析	第38回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 学生優秀発表賞	村上 陽萌	代謝疾患医科学分野
令和7年 3月	膵β細胞における脂肪滴とグルコース代謝との関連性	第38回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 学生優秀発表賞	朝海 美加	代謝疾患医科学分野
令和7年 3月	機能喪失型の亜鉛トランスポーター ZIP13がもたらす筋力低下の機序に関する研究	第38回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 学生優秀発表賞	島田 正晴	分子糖代謝制御分野
令和6年 9月	金属トランスポーター ZIP13は脂肪細胞内の亜鉛と鉄のバランスにより脂肪分解を制御する	第35回日本微量元素学会学術集会 優秀賞	福中 彩子	分子糖代謝制御分野
令和6年 9月	亜鉛トランスポーター ZIP13の機能喪失による筋力低下の機序解明に関する研究	第74回日本体質医学会 若手研究奨励賞	島田 正晴	分子糖代謝制御分野
令和6年 7月	グルカゴンレスサンス「グルカゴン測定が切り開く糖尿病テララーメイド医療」	第4回ぐんまテックプラグランプリ 企業賞（群馬銀行賞）	菊池 司	代謝シグナル解析分野
令和6年 7月	亜鉛トランスポーター ZIP13の機能喪失による筋力低下の機序解明に関する研究	第27回小児分子内分泌研究会 優秀演題賞	島田 正晴	分子糖代謝制御分野
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タンロス症候群(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学会学術集会 学術奨励賞	井上 亮太	代謝疾患医科学分野



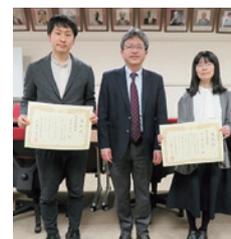
第74回
日本体質医学会総会
若手奨励賞を受賞

分子糖代謝制御分野
島田 正晴さん
(大学院生)



第4回
ぐんまテックプラグランプリ
企業賞（群馬銀行賞）
を受賞

代謝シグナル解析分野
菊池 司さん
(研究員)



研究所表彰若手優秀賞を受賞

個体代謝生理学分野
吉成 祐人さん
(助教)
生体膜機能分野
佐々木妙子さん
(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6年度	若手優秀賞	線虫を用いたミトコンドリアDNA母性遺伝機構の解析	Nat Commun. 2024 Feb 17;15(1):1460.	佐々木 妙子	生体膜機能分野
令和6年度	若手優秀賞	新規ホルモンCG14075の受容体の探索	Nat Commun. 2024 Dec 30;15(1):10819.	吉成 祐人	個体代謝生理学分野

内分泌・代謝学共同研究拠点

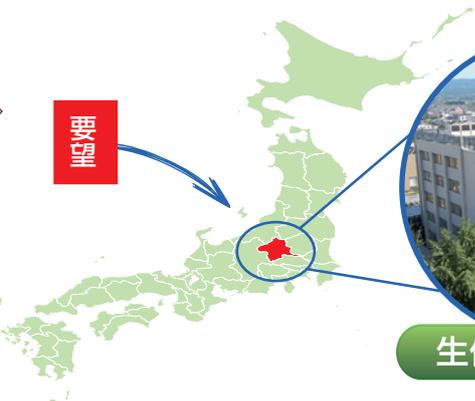
共同利用・共同研究拠点／平成22年度から令和6年度

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

要望



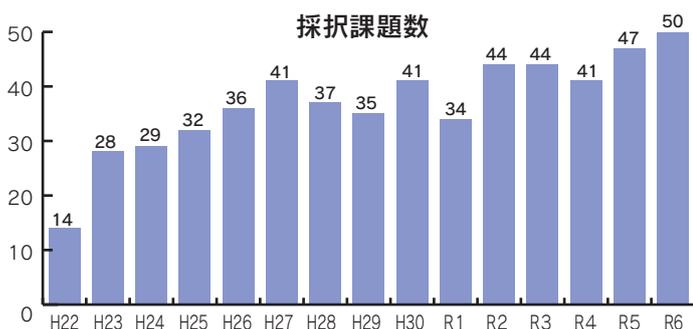
生体調節研究所

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6年度に553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。

令和7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	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	継続	教授・白川 純
2	25001	秋田大学	教授	松村 欣宏	代謝促進と生活習慣病予防に向けた脂肪組織のエピゲノム解析	新規	教授・稲垣 毅
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	東北大学	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 助教・吉成 祐人
4	24004	学習院大学	助教	椎葉 一心	ミトコンドリア酵素による褐色脂肪組織の代謝調節機構の解明	継続	教授・藤谷与士夫
5	24019	横浜市立大学	助教	京原 麻由	膵島と膵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	継続	教授・白川 純
6	25002	国立がん研究センター	研究員	飯田 直子	精密医療に向けた遺伝子増幅・変異頻度の同時測定法の確立	新規	教授・服部奈緒子
重点課題(3)「外国研究者の研究課題」							
7	24005	Academia Sinica, Taiwan (台湾)	Associate Research Fellow	Yi-Ching Lee	Regulation and Interplay Between Iron and Ascorbic Acid in Epigenetic Rewriting During Brown Adipocyte Differentiation	継続	教授・稲垣 毅
8	24006	Ziauddin University (パキスタン)	Associate Professor	Abdul Hameed	Roles of Hispidulin as Potent Insulin Secretagogue and its Mechanisms(s)	継続	助教・松永 耕一
9	25003	The University of Michigan Medical School (アメリカ合衆国)	Research Fellow	Masahiro Hosonuma (細沼 雅弘)	Epigenetic Regulation of Macrophages by the Enterobacterial Metabolite Isobutyric Acid	新規	教授・服部奈緒子
10	25004	Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University (中国)	Associate Professor	Hao Wang	Novel roles of Rab27 effectors in chronic inflammatory and metabolic diseases in mice	新規	教授・服部奈緒子
重点課題(4)「創薬・イノベーションの研究課題」							
11	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	継続	教授・白川 純
12	25005	山口大学	講師	田口 昭彦	体内時計の調和による新たな糖尿病治療戦略の確立	新規	教授・藤谷与士夫
重点課題(5)「拠点ネットワーク推進課題」							
該当なし							

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(6)「異分野融合の研究課題」							
13	25006	国立国際医療研究センター研究所	室長	志村 まり	シンクロトロンX線顕微鏡による細胞内変性タンパク質イメージング	新規	教授・藤谷与士夫
14	25007	群馬大学	准教授	島 孟留	低糖質・高タンパク質食による作業記憶機能の低下への脳腸関連の関与	新規	教授・佐々木伸雄
15	25008	岐阜大学	教授	多喜 正泰	蛍光プローブを用いた膵島細胞における脂肪滴・糖鎖修飾の可視化	新規	教授・白川 純
(7)「通常課題」							
16	23007	北里大学	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
17	23009	東京科学大学	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
18	23010	東京科学大学	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
19	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
20	23016	和歌山県立医科大学	准教授	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
21	23018	滋賀医科大学	特任准教授	内村 康寛	LC22a23 遺伝子ノックアウトラットの基礎代謝量の測定	継続	助教・河野 大輔
22	23020	順天堂大学	准教授	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
23	23021	情報通信研究機構	主任研究員	原 佑介	代謝の性を司る神経内分泌機構の解析	継続	教授・西村 隆史 助教・吉成 祐人
24	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
25	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
26	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
27	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	継続	教授・西村 隆史 助教・吉成 祐人
28	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	継続	教授・佐々木伸雄
29	24014	順天堂大学	先任准教授	谷田 以誠	中枢神経組織におけるオートファジー・リソソーム系分解系およびエンドソーム・リソソーム経路の生理学的解析	継続	教授・佐藤 健
30	24015	同志社大学	准教授	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抑制剤の探索	継続	教授・畑田 出穂
31	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	継続	教授・藤谷与士夫
32	24017	東京都医学総合研究所	副参事研究員	山崎 修道	妊娠・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	継続	准教授・宮内 栄治
33	24020	国立循環器病研究センター	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	継続	教授・稲垣 毅
34	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	継続	教授・佐々木伸雄
35	24023	奈良女子大学	教授	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	継続	教授・北村 忠弘
36	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	継続	教授・西村 隆史
37	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	継続	教授・佐々木伸雄
38	25009	徳島文理大学	准教授	原 貴史	筋サテライト細胞における金属トランスポーター ZIP13 の役割解明	新規	教授・藤谷与士夫
39	25010	慶應義塾大学	特任講師	薩山 俊	環境変容に応答した線虫個体の代謝リプログラミング機構の解明	新規	教授・佐藤美由紀
40	25011	金沢大学	准教授	亀井 宏泰	ゼブラフィッシュの追いつき成長モデルを用いて神経堤細胞のエピゲノム変化に生活習慣病の潜在的因を探る	新規	教授・服部奈緒子
41	25012	昭和医科大学	准教授	茶谷 昌宏	重力変化がエピゲノムに及ぼす影響	新規	教授・服部奈緒子
42	25013	東北大学	教授	菅原 明	グルカゴンシグナルの抑制を指標とした新規糖尿病治療薬の同定	新規	教授・北村 忠弘
43	25014	酪農学園大学	助教	小林 良祐	誘導性ノックダウンモデルを駆使した胚着床におけるエンハンサー制御の解明	新規	教授・畑田 出穂
44	25015	国立国際医療研究センター	上級研究員	矢部 茂治	ヒト多能性幹細胞由来グルカゴン産生細胞を用いた小胞体ストレス応答による膵α細胞の機能および可塑性制御機構の解明	新規	助教・都野 貴寛
45	25016	広島県立広島大学	独立准教授	岡田 守弘	宿主の代謝変容に着目したがん悪液質の分子機構の解明	新規	教授・西村 隆史
46	25017	広島大学	教授	鈴木 卓弥	腸管炎症および肥満の制御におけるタフト細胞の役割に関する研究	新規	教授・畑田 出穂
47	25018	東京大学	特任准教授	小林 彰子	ヒトオルガノイドを用いた新規胆汁酸受容体解析研究	新規	教授・佐々木伸雄
48	25019	国立循環器病研究センター	特任部長	山本 正道	生活習慣病由来心不全の新規治療薬の開発	新規	教授・畑田 出穂
49	25020	徳島大学	准教授	岸本 幸治	がん幹細胞に脆弱性を誘導する新規な代謝阻害によるがん幹細胞排除法の検討	新規	教授・白川 純
50	25021	群馬大学	教授	鳥居 征司	揮発性阻害剤による糖尿病関連腎臓病の抑制効果	新規	教授・北村 忠弘
51	25022	群馬大学	助教	鬼塚 陽子	創薬研究を拡大する細胞内寄生原虫のユニークな脂質代謝経路の解明	新規	教授・白川 純
52	25023	栃木県立がんセンター	プロジェクトリーダー	佐々木一樹	腸内細菌で誘導される抗菌ペプチドのペプチドミクスによる探索と機能解析	新規	教授・佐々木伸雄
53	25024	広島大学病院	特命助教	吉本 哲也	核内コヒキチンリガーゼ PDLIM2 を介した骨細胞老化機構の解明研究	新規	教授・畑田 出穂
54	25025	奈良県立医科大学	准教授	金子 涼輔	肥満の神経変性疾患に与える影響	新規	教授・畑田 出穂
55	25026	岡山大学	教授	徳光 浩	細胞老化における CaMKK の役割の解明	新規	助教・小田 司
56	25027	東京都医学総合研究所	首席研究員	北島 健二	受容体チロシンキナーゼの特性を活用した安価で効率的なiPSC由来マクロファージ産生システムの開発	新規	助教・小田 司

シンポジウム・セミナー

研究者コミュニティの結集、人的・研究交流の促進と研究技術の向上を図る

第10回内分泌代謝シンポジウム



第10回の説目となる内分泌代謝シンポジウムは、国際的にも活躍する著名な研究者を招へいし、国際シンポジウムとして開催しました。2日間で延べ181名が参加し、グローバル的に研究者コミュニティの結集をはかり、人的及び研究交流を推進しました。

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、56名が参加。研究成果発表へのアプローチや共同利用共同研究拠点事業の展開を軸に、活発な人的・研究交流をはかりました。

第9回若手研究者育成プログラムセミナー



若手研究者が主体となり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。大学院生や学部生を含む66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

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。



まちなかキャンパス

一般市民を対象に、前橋商工会議所が主催する「まちなかキャンパス」と連携し、本研究soで行っている最先端研究についてわかりやすくお話ししました。対面式での開催は参加者の熱意を身近に感じることができ、一般市民、研究者の双方にとって有意義な企画となりました。

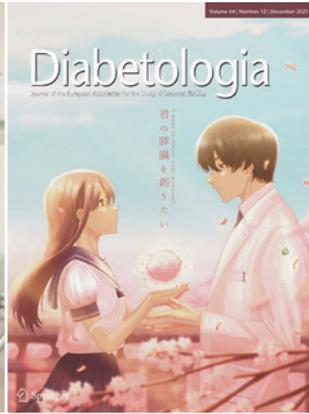


群馬ちびっこ大学

体験学習を通じて、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。

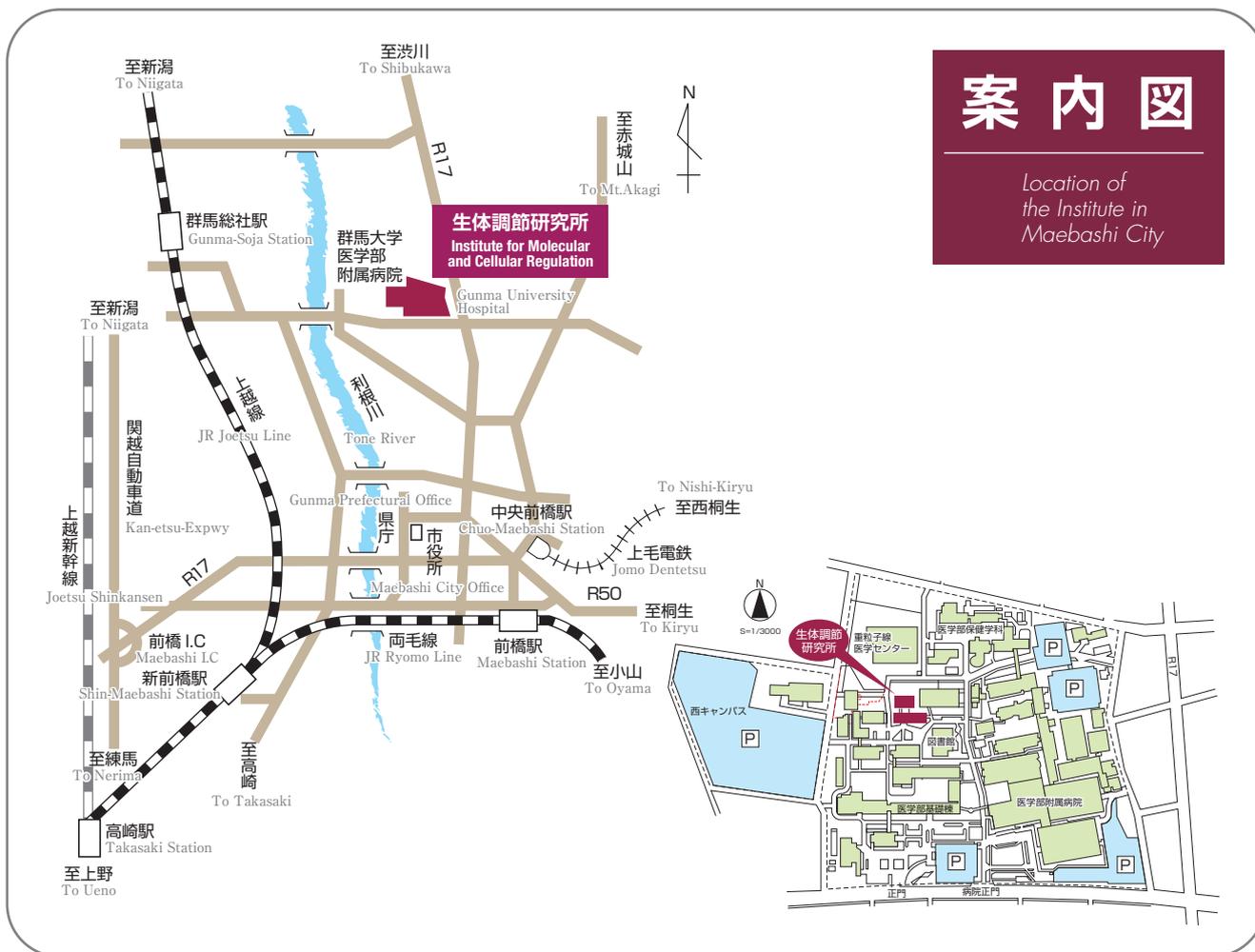
WEB ツールを活用し、研究内容を動画配信中

研究室や研究者紹介の動画を作成・配信し、最新の研究成果をわかりやすく解説。研究所の英知を幅広く社会に還元できるよう情報発信をしています。



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-rxsBJYBESHLa28gxw>

