

平成 30 年度 医学教育部分分野別研究・教育課題一覧

※「しおり」機能で、目次よび各分野のページにジャンプします
(青字以外の分野はデータなし)

【発生医学研究所】

1. (組織構築学) Cellular Interactions
2. 分子細胞制御学 Molecular Cell Biology
3. 腎臓発生学 Kidney Development
4. 脳発生学 Brain Morphogenesis
5. 幹細胞誘導学 Cell Modulation
6. 損傷修復学 Cell Genetics
7. 組織幹細胞学 Cell Differentiation
8. (肝臓発生学) Pattern Formation
9. 多能性幹細胞学 Stem Cell Biology
- 1 0. 細胞医学 Medical Cell Biology
- 1 1. 染色体制御学 Chromosome Biology

分子細胞制御学分野

【研究プロジェクト名および概要】

AAA ファミリータンパク質は、タンパク質やその複合体の立体構造をエネルギー依存的に変換する分子シャペロンで、タンパク質分解、タンパク質凝集抑制・脱凝集、タンパク質複合体脱会合、微小管切断など様々な細胞機能に関わり、発生過程を制御する。また、タンパク質の品質管理機構に関わることから、種々の異常タンパク質の蓄積に起因する神経変性疾患と関連している。

I. AAA 型およびその他の分子シャペロンの高速原子間力顕微鏡 (AFM) 動態解析による分子機構解明

II. 26S プロテアソーム等 ATP 依存性プロテアーゼの基質分解機構の高速 AFM による解析

III. AAA タンパク質 Cdc48 による新規プロテアソーム複合体の機能と疾患との関連の解析

IV. ミトコンドリアの形態維持やリボソーム品質管理機構における Cdc48 の機能の解析

V. 神経変性疾患関連タンパク質 (TDP-43・ α -synuclein 等) のアミロイド線維の形成機構と AAA 型およびその他の分子シャペロンによるアミロイド形成抑制・脱凝集機構の解明

VI. 線虫の AAA タンパク質およびそのアダプタータンパク質の細胞機能 (膜融合・小胞体関連分解・オートファジー・細胞周期調節など)、発生制御 (性決定機構・生殖腺形成など)、行動・寿命の制御の解析および線虫を用いた神経変性疾患モデル

VII. 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の線虫モデルの構築とその解析

【教職員および大学院学生】

教授	小椋 光
准教授	山中 邦俊
助 教	江崎 雅俊
ポスドク	村田 (城島) 愛
ポスドク	尾上 靖宏
大学院学生 (博士課程)	Abhijit Chowdhury
大学院学生 (博士課程)	Md. Tanvir Islam
大学院学生 (博士課程)	Suman Mojumder
大学院学生 (博士課程)	Sabiqun Nahar
技術補佐員	矢野 瑞穂
技術補佐員	藤田 紀子

【メールアドレス】

ogura@kumamoto-u.ac.jp
yamanaka@kumamoto-u.ac.jp
esaki@kumamoto-u.ac.jp

【連絡先】 電話: 096-373-6581 Fax: 096-373-6582

【ホームページ】 http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/molecular_cell_biology/
<http://mukb.medic.kumamoto-u.ac.jp/fukusei/index.html>
<http://mukb.medic.kumamoto-u.ac.jp/AAA/aaainfo.html>

【特殊技術・特殊装置】

1. タンパク質のナノダイナミクス解析技術 (高速原子間力顕微鏡)
2. タンパク質・ペプチドの精製、生化学的・分光学的解析 (超遠心機・AKTA システム・HPLC システム・蛍光偏光分光計・マルチマイクロプレートリーダー)
3. タンパク質の細胞内挙動解析技術 (蛍光微分干渉顕微鏡・蛍光タイムラプス顕微鏡)
4. 線虫への DNA・RNA 微量注入技術 (マイクロインジェクション装置・ボンバードメント装置)
5. 線虫のゲノム編集技術
6. 遺伝子組換え操作技術 (DNA 増幅装置)
7. 酵母の遺伝学的解析技術
8. 細菌の遺伝学的解析技術

【英文論文】

1. Esaki, M. Cdc48 AAA ATPase regulates protein dynamics and turnover in mitochondria. In ***AUTOPHAGY: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection and Aging***. (ed. M. Hayat) Vol 12, 161-173, 2017.
2. Fukuda, N., Noi, K., Weng, L., Kobashigawa, Y., Miyazaki, H., Wakeyama, Y., Takaki, M., Nakahara, Y., Tatsuno, Y., Uchida-Kamekura, M., Suwa, Y., Sato, T., Ichikawa-Tomikawa, N., Nomizu, M., Fujiwara, Y., Ohsaka, F., Saitoh, T., Maenaka, K., Kumeta, H., Shinya, S., Kojima, C., Ogura, T., and Morioka, H. Production of single-chain Fv antibodies specific for GA-pyridine, an advanced glycation end-product (AGE), with reduced inter-domain motion. ***Molecules***, 22, E1695, 2017.
3. Esaki, M., Islam, M. T., Tani, N., and Ogura, T. Deviation of the typical AAA substrate-threading pore prevents fatal protein degradation in yeast Cdc48. ***Sci. Rep.*** 7, 5475, 2017.
4. Maegawa, K., Watanabe, S., Noi, K., Okumura, M., Amagai, Y., Inoue, M., Ushioda, R., Nagata, K., Ogura, T., and Inaba, K. The highly dynamic nature of ERdj5 is key to efficient elimination of aberrant protein oligomers through ER-associated degradation. ***Structure***, 25, 846-857, 2017.
5. Yamamoto, D., Noi K., and Ogura, T. A substrate for observing histidine-tagged proteins by high-speed atomic force microscopy. ***Fukuoka Univ. Sci. Rep.***, 47, 1-6, 2017.

腎臓発生学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. ノックアウトマウスを用いた腎臓発生機構の解明

Sall1, Kif26, Dullard など腎臓発生に必須な遺伝子群を発見し、遺伝子欠失マウスを作成してその機能を解析した (**Development 2001, Proc Natl Acad Sci USA 2010, Nat Commun 2013, Dev Cell 2013, J Am Soc Nephrol 2013, 2014, 2015**)。さらに新たな遺伝子の機能を解析することで腎臓発生機構の理解を目指す。

II. 幹細胞からの試験管内腎臓誘導法の開発

発生期の腎臓に Sall1 陽性の多能性前駆細胞が存在することを証明し (**Development 2006**)、胚性幹 (ES) 細胞でも Sall ファミリーの重要性を明らかにした (**Development 2006, Stem Cells 2009**)。これらを基盤にマウス ES 細胞及びヒト iPS 細胞から腎臓前駆細胞を経て3次元腎臓組織の誘導に成功した (**Cell Stem Cell 2014, J Am Soc Nephrol 2016, Cell Stem Cell 2017**)。また腎臓前駆細胞の試験管内増幅も実現した (**Cell Reports 2016**)。これらを踏まえて、機能する腎臓の再構築を目指す。

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス】	【研究プロジェクト】	
教授	西中村 隆一	ryuichi@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
助教	谷川 俊祐		I, II
技術補佐員	大森 智子		I, II
技術補佐員	三池 浩一郎		I, II
研究員	吉村 仁宏		I, II
研究員	Shankhajit De		I, II
大学院学生 (博士4年)	村上 陽一郎		I, II
大学院学生 (博士4年)	Mazharul Islam		I, II
大学院学生 (博士3年)	倉岡 将平		I, II
大学院学生 (博士3年)	長沼 英和		I, II
大学院学生 (博士2年)	田中 悦子		I, II

【連絡先】 電話: 096-373-6615 Fax: 096-373-6618

【ホームページ】 http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/kidney_development/

【特殊技術・特殊装置】

1. ノックアウトマウス作成解析
2. ES/iPS 細胞からの腎臓誘導法
3. ES/iPS 細胞の遺伝子組み換え技術
4. 腎臓の器官培養
5. in situ ハイブリダイゼーション (自動装置)
6. マウス胎仔への微量注入装置

【英文論文】

1. Yoshimura Y, Taguchi A, and Nishinakamura R. Generation of a three-dimensional kidney structure from pluripotent stem cells. **Methods Mol Biol** 1597: 179-193, 2017.
2. Haque F, Kaku Y, Fujimura S, Ohmori T, Adelstein RS, and Nishinakamura R. Non-muscle myosin II deletion in the developing kidney causes ureter-bladder misconnection and apical extrusion of the nephric duct lineage epithelia. **Dev Biol** 427:121-130, 2017.
3. Nishinakamura R and Takasato M. Human development, heredity and evolution. **Development** 144: 2099-2103, 2017.
4. Kaku Y, Taguchi A, Tanigawa S, Haque F, Sakuma T, Yamamoto T and Nishinakamura R. *PAX2* is dispensable for *in vitro* nephron formation from human induced pluripotent stem cells. **Sci Rep** 7: 4554, 2017.
5. Hosoe-Nagai Y, Hidaka T, Sonoda A, Sasaki Y, Yamamoto-Nonaka K, Seki T, Asao R, Tanaka E, Trejo JAO, Kodama F, Takagi M, Tada N, Ueno T, Nishinakamura R, Tomino Y, Asanuma K. Re-expression of *Sall1* in podocytes protects against adriamycin-induced nephrosis. **Lab Invest** 97:1306-1320, 2017.
6. Susman MW, Karuna EP, Kunz RC, Gujral TS, Cantú AV, Choi SS, Jong BY, Okada K, Scales MK, Hum J, Hu LS, Kirschner MW, Nishinakamura R, Yamada S, Laird DJ, Jao LE, Gygi SP, Greenberg ME, Ho HH. Kinesin superfamily protein Kif26b links Wnt5a-Ror signaling to the control of cell and tissue behaviors in vertebrates. **Elife** 6: e26509, 2017.
7. Taguchi A and Nishinakamura R. Higher-order kidney organogenesis from pluripotent stem cells. **Cell Stem Cell** 21: 730-746, 2017.
8. Nishinakamura R. The era of human developmental nephrology. **J Am Soc Nephrol** 29:705-706, 2018.
9. Hayata T, Chiga M, Edura Y, Asashima M, Katabuchi H, Nishinakamura R, Noda M. Dullard deficiency causes hemorrhage in the adult ovarian follicles. **Genes Cells** 2018 Epub ahead of print

【和文総説】

1. 西中村隆一「腎再生医療の現状と課題：Overview」腎臓内科・泌尿器科 5(6): 529-531, 2017.
2. 太口敦博、西中村隆一「腎オルガノイド x *Developmental Biology*」オルガノイド 4.0 時代 実験医学（羊土社）35(16): 2695-2702, 2017.
3. 西中村隆一「腎臓を創る」日本内科学会雑誌 106(9): 1936-1940, 2017.
4. 長沼英和、太口敦博、西中村隆一「腎臓の発生に関する最新の知見」小児外科(東京医学社) 49(9):857-863, 2017.
5. 倉岡将平、西中村隆一「発生学に基づく腎臓の再構築」移植 52(4-5): 318-324, 2017.
6. 田中悦子、西中村隆一「腎臓の機能的立体化とその医学応用への可能性」医学のあゆみ（医歯薬出版）264(8):659-663, 2018.

脳発生学分野

【研究プロジェクト名および概要】

脊椎動物の脳は、発生の初期に外胚葉から生じる単純な神経管が、様々な過程を経て完成する究極的に複雑な器官である。神経管を構成する神経幹細胞が、きわめて多様な神経細胞を産み出し、正しく配置し、そしてそれらが神経回路によって結び付くことは、脳の様々な高次機能発揮のための構造的基盤となっている。また、人類は進化の過程で高度に発達した脳を獲得したが、そのしくみの多くは謎である。我々は、脳を創るしくみの解明を目指して、以下の研究プロジェクトを推し進めている。

- I. 神経幹細胞の増殖・分化のバランスと脳組織（皮質・神経核）構築に関する研究
- II. 脳原基のパターン形成から部位特異的な組織構築を導くしくみに関する研究
- III. 霊長類における大脳皮質拡大に関する研究
- IV. 大脳皮質の脳回・脳溝（シワ）形成に関する研究
- V. 視床軸索による大脳皮質の領野形成に関する研究
- VI. 脳原基の領域化と細胞系譜に関する研究

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス(任意)】	【研究プロジェクト】
教授	嶋村 健児 simamura@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
助教	畠山 淳 jhatakey@kumamoto-u.ac.jp	I, III, IV
特定事業研究員	竹本 晴香	IV, V
大学院生（博士課程）	Sarkar Piyali	IV
大学院生（修士課程）	吉持 賛花	III

【連絡先】 電話：096-373-6583 Fax：096-373-6586

【ホームページ】 http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/brain_morphogenesis/

【特殊技術・特殊装置】

1. ニワトリ胚の顕微操作
2. 脳組織片の器官培養
3. エレクトロポレーションによる胚、および培養組織片への遺伝子導入
4. ホールマウント in situ ハイブリダイゼーション
5. 脳原基の細胞標識とライブイメージング
6. ニワトリ初期胚の全胚培養
7. 走査電子顕微鏡
8. 子宮内エレクトロポレーション法によるマウス、モルモット胎仔への遺伝子導入

【英文論文】

1. Ha, T., Moon, K.H., Dai, L., Hatakeyama, J., Yoon, K., Park, H-S., Kong, Y-Y., Shimamura, K., Kim, J.W.. The retinal pigment epithelium is a Notch signaling niche in the mouse retina. **Cell Rep** **19**, 351-363, 2017.
2. Hatakeyama, J., Sato, H., Shimamura, K. Developing guinea pig brain as a model for cortical folding. **Dev Growth Differ** **59**, 286-301, 2017.
3. Abe S, Abe K, Zhang J, Harada T, Mizumoto G, Oshikawa H, Akiyama H, Shimamura K. Roles of CD34+ cells and ALK5 signaling in the reconstruction of seminiferous tubule-like structures in 3-D re-aggregate culture of dissociated cells from mouse testis. **PLoS ONE** **12**, e0188705, 2017.

【和文論文】

なし

幹細胞誘導学分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. 多能性幹細胞から胚葉細胞への分化に関する研究
- II. 多能性幹細胞から組織幹細胞への分化に関する研究
- III. 組織幹細胞の起源に関する研究
- IV. 多能性幹細胞誘導に関わる初期化因子を利用した疾患治療に関する研究
- V. 疾患由来人工多能性幹細胞の作製とそれを用いた疾患の診断・治療方法の開発研究

私たちは、組織幹細胞の1つ、間葉系幹細胞(MSC)の分化についての研究を行っています。その中で神経上皮細胞がその起源の1つであることを明らかにしました(Cell, 2007)。またES/iPS細胞から、MSCの誘導方法の開発も行っています。iPS細胞の研究では、リプログラミング機構の解析と難治性疾患患者からのiPS細胞の樹立、解析、バンク化、治療法開発を行っています(Stem Cells, 2015, 2017)。

	【教職員および大学院学生】	【メールアドレス】	【研究プロジェクト】
教授	江良 択実	tera@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
助教	曾我 美南		I-V
研究員	沼川 忠弘		V
研究員	城戸 淳	熊本大学小児科学(本籍)	V
研究員	渡部 佐耶加	企業派遣研究員	V
研究員	小高 陽樹	学術振興会特別研究員	V
大学院学生(博士課程)	江藤 真哉		II III
大学院学生(博士課程)	眞下 容子		V
大学院学生(博士課程)	松下 紘三	熊本大学整形外科学(本籍)	V
大学院学生(修士課程)	伊住 真央		V

【連絡先】 電話: 096-373-6589 Fax: 096-373-6590

【ホームページ】 http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/molecular_neurobiology/

【特殊技術・特殊装置】

1. 多能性幹細胞(ES/iPS細胞)の維持培養
2. 多能性幹細胞の分化誘導とin vitro解析
3. 人工多能性幹細胞(iPS細胞)の作製
4. マウスの初期発生の解析技術
5. 神経堤細胞の分離技術
6. 間葉系幹細胞の分離技術
7. 遺伝子改変マウス作成技術
8. 遺伝子改変ES/iPS細胞作成技術

【英文論文】

1. Miwa H and Era T. Tracing the destiny of mesenchymal stem cells from embryo to adult bone marrow and white adipose tissue via Pdgfr α expression. *Development*, Jan 29;145(2)., 2018.
2. Ito N, Katoh K, Kushige H, Saito Y, Umemoto T, Matsuzaki Y, Kiyonari H, Kobayashi D, Soga M, Era T, Araki N, Furuta Y, Suda T, Kida Y and Ohta K. Ribosome Incorporation into Somatic Cells Promotes Lineage Transdifferentiation towards Multipotency. *Sci Rep*. 8: 1634, 2018.
3. Khodeer Sand Era T. Identifying the Biphasic Role of Calcineurin/NFAT Signaling Enables Replacement of Sox2 in Somatic Cell Reprogramming. *Stem Cells* 35: 1162-1175, 2017.
4. Imamura K, Izumi Y, Watanabe A, Tsukita K, Woltjen K, Yamamoto T, Hotta A, Kondo T, Kitaoka S, Ohta A, Tanaka A, Watanabe D, Morita M, Kaji R, Takuma H, Takamoka A, Kunath T, Wray S, Furuya H, Era T, Fijisawa T, Nishitoh H, Ichijo H, Julien JP, Obata N, Hosokawa M, Akiyama H, Ayaki T, Ito H, Takahashi R, Yamanaka S and Inoue H. iPS-based drug repositioning identifies Src/c-abl as a therapeutic target for ALS moter neurons, *Sci Transl Med*. 9: eaaf3962, 2017.
5. Yoshida T, Awaya T, Jonouchi T, Kimura R, Kimura S, Era T, Heike T and Sakurai H. A Skeletal Muscle Model of Infantile-onset Pompe Disease with Patient-specific iPS Cells. *Sci Rep*. 7:13473, 2017.
6. Furukawa JI, Soga M, Okada K, Yokota I, Piao J, Irie T, Era T, and Shinohara Y. Impact of the Niemann-Pick c1 Gene Mutation on the Total Cellular Glycomics of CHO Cells. *J Proteome Res*. 16:2802-2810, 2017.
7. Motoyama K, Nishiyama R, Maeda Y, Higashi T, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Era T and Arima H. Synthesis of multi-lactose-appended β -cyclodextrin and its cholesterol-lowering effects in Niemann-Pick type C disease-like HepG2 cells. *Beilstein J Org Chem*. 13:10-18, 2017.

【和文論文】

特になし

損傷修復学分野

[研究プロジェクト名および概要]

- (1) 遺伝子の傷害を修復し、細胞周期、細胞死を調節することによる、発癌防御機構の解明
- (2) DNA 損傷の量または種類に応じて、発癌または老化が促進される機構の解明
- (3) 遺伝性難病(早老症)である色素性乾皮症・コケイン症候群の治療のための研究

我々は、遺伝性難病である色素性乾皮症バリエーションの原因タンパクを制御するヒト Rad18 遺伝子を特定した(PNAS 2000)。Rad18が、傷害をもつDNAの複製(損傷乗越え複製)を促進する機構を解明した(Mol. Cell. Biol. 2003, EMBO J. 2004)。また Rad18 が放射線照射傷害(DNA 鎖切断損傷)に対する修復に関与していることを示した(Nucleic Acid Res. 2009)。Rad18 ノックアウトマウスを作成し、長期にわたり精巣の生殖細胞を維持するために Rad18 が必要であることを明らかにした(Mec. Dev. 2009)。Rad18 により制御される損傷乗越え複製は、ゲノム DNA の安定性を維持することにより発癌を抑制する機能をもつと考えられる。しかしその一方で、癌化した細胞はその増殖を維持するため、癌精巣抗原 MAGE-A4 が Rad18 タンパクを安定化することにより、損傷乗越え複製の機能を「悪用」している可能性を提唱した(Nat. Commun. 2016, Cell Cycle 2016)。この他に、色素性乾皮症または早老症であるコケイン症候群の細胞診断・遺伝子診断を他の研究機関と共同で行うことにより、新規の早老症の原因遺伝子の特定(Nature Genet. 2012)などの研究を行っている。今後の方針として、DNA 損傷の量または種類に応じて発癌または老化が促進されるメカニズムを解明することにより、発癌または早老症の治療に貢献することをめざす。

[研究者および大学院生]

講師 立石 智 tate@gpo.kumamoto-u.ac.jp

大学院生 (博士2年 HIGO) Md. Kawsar Mustofa

事務・研究補助員 立石 千絵

[連絡先]

電話 096-373-6605 (立石 智、Md. Kawsar Mustofa、立石 千絵) Fax 096-373-6604

ホームページ http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/department_of_cell_maintenance/

(損傷修復 で検索)

[特殊技術・特殊装置]

1. DNA 複製・修復・組換え活性の検出、測定、評価、染色体解析
2. 細胞周期、細胞死、ゲノム DNA 不安定性の解析
3. 色素性乾皮症、コケイン症候群など早老症の細胞診断

【英文論文】

1. Yang Y., Gao, Y., Zlatanou, A., Tateishi, S., Yurchenko, V., Rogozin, I.B., Vaziri C. Diverse roles of RAD18 and Y-family DNA polymerases in tumorigenesis. **Cell Cycle** doi: 10.1080/15384101.2018.1456296. [Epub ahead of print] (2018)
2. Shimizu, T., Tateishi, S., Tanoue, Y., Azuma, T., Ohmori, H. Somatic hypermutation of immunoglobulin genes in Rad18 knockout mice **DNA Repair** 50, 54-60 (2017)
3. Yang Y., Gao, Y., Mutter-Rottmayer, L., Zlatanou, A., Durando, M., Ding, W., Wyatt, D., Ramsden, D., Tanoue, Y., Tateishi, S., Vaziri C. DNA repair factor RAD18 and DNA polymerase Polk confer tolerance of oncogenic DNA replication stress. **J. Cell Biol.** 216, 3097-3115 (2017)

組織幹細胞学分野

【研究プロジェクト名および概要】

造血・血管システムが構築される仕組みを分子・細胞学的に解明する。胚性幹細胞の試験管内分化系を主な研究手段として用い、造血幹細胞の自己複製能と多分化能が成立するメカニズム、および血管系が形態的に高度に組織化されるメカニズムを明らかにする。

I. 造血システム成立の分子機構

中胚葉および血管内皮から血液細胞系列への分化を司るプログラムの分子基盤を解析し、造血幹細胞の発生機構を明らかにする。これまで、転写因子 *c-Myb* が血液細胞系列の発生と分化を調節する重要な分子であることを明らかにした (Sakamoto *et al.*, *Blood* 2006; Dai *et al.*, *Genes Cells* 2006; Ishida *et al.*, *Circ. Res.* 2012; Sakamoto *et al.*, *Stem Cells* 2015)。造血幹細胞の起源である造血性内皮細胞の発生機構を解明し、胚性幹細胞および iPS 細胞から造血幹細胞を創出するシステムの確立を目指す (Hirota & Ogawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; Ahmed *et al.*, *Stem Cells* 2016)。

II. 血管システム構築の分子機構

転写因子及び血管形成因子の細胞生物学的な作用を解析し、血管形成の素過程を制御する細胞生物学的メカニズムを明らかにする。これまで、転写因子 *Foxo1* が血管内皮細胞の形態応答と内皮細胞・壁細胞接着を調節することにより血管新生を制御することを明らかにした (Furuyama *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2004; Matsukawa *et al.*, *Genes Cells* 2009; Park *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; Tan *et al.*, *Stem Cell Rev. Rep.* 2013; Tsuji-Tamura & Ogawa, *J. Cell Sci.* 2016; Tsuji-Tamura & Ogawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018)。

【研究者および大学院生】

メールアドレス

教授	小川 峰太郎	(ogawamin@kumamoto-u.ac.jp)
助教	古賀 沙緒里	
大学院生 (修士1年)	清野 麻衣	

【連絡先】 Tel: 096-373-6591, 6592, 6593, 6808

【ホームページ】 http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/cell_differentiation/

【特殊技術・特殊装置】

1. 自動細胞解析分離装置 (FACS) を用いた細胞の分離
2. 胚性幹細胞の試験管内分化による血液・血管系の誘導

【英文論文】

1. Tsuji-Tamura, K. and M. Ogawa. Dual inhibition of mTORC1 and mTORC2 perturbs cytoskeletal organization and impairs endothelial cell elongation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 497: 326-331, 2018.

多能性幹細胞学分野

【研究プロジェクト名および概要】

I. マウス ES 細胞の多能性維持機構に関する研究

マウス ES 細胞の多能性を規定する分子機構を、主に転写因子ネットワークの観点から解析する。

II. マウス ES 細胞の分化に伴うエピジェネティックランドスケープ形成機構に関する研究

マウス ES 細胞の分化誘導系を用いて、エピジェネティックランドスケープを形成する分子機構を解析する。

III. DNA メチル化を制御する機構とその発生過程・病態における機能に関する研究

DNA メチル化を制御する酵素の機能解析から、その発生過程における機能ならびに疾患との関連を解析する。

【教職員および大学院学生】

教 授	丹羽 仁史
准 教 授	岡野 正樹
特定研究員	山根 万里子
技術補佐員	松浦 公美
技術補佐員 (事務)	長尾 愛子

【研究プロジェクト】

I, II

II, III

I, II

I, II

【連絡先】 電話：096-373-6807 Fax:

【ホームページ】

【特殊技術・特殊装置】

1. 胚性幹細胞培養、遺伝子導入ならびに操作技術
2. 多能性幹細胞の培養、多能性幹細胞の分化誘導
3. 倒立型蛍光顕微鏡装置、実体蛍光顕微鏡
4. ライブイメージング装置

【 英文論文 】

1. Ohta, M., Sugano, A., Hatano, N., Sato, H., Shimada, H., Niwa, H., Sakaeda, T., Tei, H., Sakaki, Y., Yamamura, KI. and Takaoka, Y.: Co-precipitation molecules hemopexin and transferrin may be key molecules for fibrillogenesis in TTR V30M amyloidogenesis. *Transgenic Res*, 27, 15-23, 2018.
2. Niwa, H.*: The principles that govern transcription factor network functions in stem cells. *Development*, 145, 2018.
3. Hatazawa, Y., Ono, Y., Hirose, Y., Kanai, S., Fujii, N.L., Machida, S., Nishino, I., Shimizu, T., Okano, M., Kamei, Y. and Ogawa, Y.: Reduced Dnmt3a increases Gdf5 expression with suppressed satellite cell differentiation and impaired skeletal muscle regeneration. *FASEB J.* 32, 1452-1467, 2018.

【 和文総説 】

なし

細胞医学分野

【研究プロジェクト名および概要】

エピジェネティクスの機構は、ゲノム上の全ての遺伝子の働き方を調節する仕組みであり、「生命のプログラム」を創出している。DNA のメチル化、ヒストンの修飾、クロマチンの形成で印付けられたゲノムをエピゲノムとよび、この印付けに従って、ゲノム上の遺伝子は選択的に活用されている。幹細胞の分化、iPS 細胞への初期化、老化、癌化では、それぞれ、エピジェネティックにリプログラムされている。さらに、エピゲノムは栄養や環境因子の影響を受けて、新たな印付けが記憶される。多くのヒト病気は、生命のプログラムの誤りと考えられる。エピジェネティクスの観点から、癌、生活習慣病、発生・再生や老化の研究に挑戦する。そして、細分化した現代の医学・生命科学を統合的に理解することを目指す。

- I. エピジェネティクスの分子機構
- II. 癌と炎症のエピジェネティクス
- III. 生活習慣病のエピジェネティクス
- IV. 幹細胞と老化のエピジェネティクス
- V. 細胞核の構造・機能と細胞診断

【研究者および大学院生】

メールアドレス

教授	中尾 光善	(mnakao@gpo.kumamoto-u.ac.jp)
准教授	日野 信次朗	(s-hino@kumamoto-u.ac.jp)
助教	古賀 友紹	(tkoga@kumamoto-u.ac.jp)
研究員	井形 朋香	
研究員	阿南 浩太郎	小児科学（本籍）
研究員	田中 宏	
研究員	興梠 健作	小児科学（本籍）
大学院学生(博士課程)	安田 洋子	
大学院学生(博士課程)	山本 達郎	顎口腔病態学（本籍）
大学院学生(博士課程)	荒木 裕貴	代謝内科学（本籍）
大学院学生(博士課程)	Ubonrat Thamrongwarangoon	
技能補佐員	田辺 やよい	(yayoit@kumamoto-u.ac.jp)
技術支援者	日野 裕子	
技術支援者	坂本 智代美	
技術支援者	中津 有子	

【連絡先】 Tel: 096-373-6800, 6801, 6802 Fax: 096-373-6804

【ホームページ】 http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/medical_cell_biology/

【特殊技術・特殊装置】

1. 組換え DNA 技術
2. タンパク質間の相互作用の解析技術
3. 核酸とタンパク質の生化学解析の技術
4. 細胞内構造のバイオイメーjing技術
5. 遺伝子発現およびクロマチン構造の解析技術
6. 細胞培養技術

【英文原著】

1. K. Anan, S. Hino, N. Shimizu, A. Sakamoto, K. Nagaoka, R. Takase, K. Kohrogi, H. Araki, Y. Hino, S. Usuki, S. Oki, H. Tanaka, K. Nakamura, F. Endo, and M. Nakao. LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. **Nucleic Acids Res.** (in press)
2. M. Takagi, T. Ono, T. Natsume, C. Sakamoto, M. Nakao, N. Saitoh, M.T. Kanemaki, T. Hirano, and N. Imamoto. Ki-67 and condensins support the integrity of mitotic chromosomes through distinct mechanisms. **J. Cell Sci.** 131: 1-13, 2018.
3. T. Kimura, K. Hino, T. Kono, A. Takano, N. Nitta, N. Ushio, S. Hino, R. Takase, M. Kudo, Y. Daigo, W. Morita, M. Nakao, M. Nakatsukasa, T. Tamagawa, and J. Udagawa. Maternal undernutrition during early pregnancy in rats inhibits postnatal growth of hindlimb bones in the offspring by alteration of chondrogenesis. **Gen. Comp. Endocrinol.** 260: 58-66, 2018.
4. Y. Kitano, Y. Baba, S. Nakagawa, K. Miyake, M. Iwatsuki, Y. Sakamoto, Y. Yamashita, N. Yoshida, M. Watanabe, M. Nakao, and H. Baba. Nrf2 promotes esophageal cancer cell proliferation via metabolic reprogramming and ROS detoxification. **J. Pathol.** 244: 346-357, 2018.
5. T. Ono, C. Sakamoto, M. Nakao, N. Saitoh, and T. Hirano. Condensin II plays an essential role in reversible assembly of mitotic chromosomes in situ. **Mol. Biol. Cell** 28: 2875-2886, 2017.
6. A. Tanaka, M.O. Radwan, A. Hamasaki, A. Ejima, E. Obata, R. Koga, H. Tateishi, Y. Okamoto, M. Fujita, M. Nakao, K. Umezawa, F. Tamanoi, and M. Otsuka. A novel inhibitor of farnesyltransferase with a zinc site recognition moiety and a farnesyl group. **Bioorg. Med. Chem.** 27: 3862-3866, 2017.
7. W.A. Hassan, S. Takebayashi, M.O.A. Abdalla, K. Fujino, S. Kudoh, Y. Motooka, Y. Sato, Y. Naito, K. Higaki, J. Wakimoto, S. Okada, M. Nakao, Y. Ishikawa, and T. Ito. Correlation between histone acetylation and expression of Notch1 gene in human lung carcinoma and its role in the origin of combined small cell lung carcinoma. **Lab. Invest.** 97: 913-921, 2017.
8. X. Wang, S. Liang, Y. Sun, H. Li, F. Endo, M. Nakao, N. Saitoh, and L. Wu. Analysis of estrogen receptor beta gene methylation in autistic males in a Chinese Han population. **Metab. Brain Dis.** 32: 1033-1042, 2017.
9. H. Tanaka, S. Takebayashi, A. Sakamoto, T. Igata, Y. Nakatsu, N. Saitoh, S. Hino, and M. Nakao. The SETD8/PR-Set7 methyltransferase functions as a barrier to prevent senescence-associated metabolic remodeling. **Cell Rep.** 18: 2148-2161, 2017.
10. M. Nakamoto, K. Ishihara, T. Watanabe, A. Hirose, S. Hino, M. Shinohara, H. Nakayama, and M. Nakao. The glucocorticoid receptor regulates the *ANGPTL4* gene in a CTCF-mediated chromatin context in human hepatic cells. **PLoS One** 12: e0169225, 2017.

【和文著書（単行本）】

1. 中尾光善. 環境とエピゲノム—からだは環境によって変わるのか?—. 丸善出版、2018. (192頁)

【和文総説】

1. 藤原沙織、中尾光善. 乳癌のエピゲノム異常と診断・治療への応用、がん不均一性を理解し、治療抵抗性に挑む、実験医学別冊、羊土社、36: 148-153, 2018.
2. 中尾光善. 総論「DOHaD学説を科学する」、エピジェネティクスと臨床—DOHaD学説のインパクト（中尾光善 編纂）、Medical Science Digest、ニューサイエンス、43: 601-603, 2017.
3. 長岡克弥、坂元顕久、日野信次朗、中尾光善. リジン脱メチル化酵素 LSD1/2 と糖脂質代謝制御、The Lipid（エピゲノムとメタボリズムのクロストーク）、メディカルレビュー社、28: 228-234, 2017.
4. 田中真二、中尾光善、菅波孝祥、嘉数英二. 座談会 ニュートリゲノミクスの研究と臨床への展望、肝胆膵（アークメディア）、75: 147-160, 2017.
5. 日野信次朗. エネルギー代謝のエピジェネティクス、エピジェネティクスと環境科学（中尾光善 企画）、最新医学（最新医学社）、72: 672-677, 2017.
6. 中尾光善. 序論、エピジェネティクスと環境科学（中尾光善 企画）、最新医学（最新医学社）、72: 649-650, 2017.
7. 山本達郎、中尾光善、斉藤典子. クロマチンを制御するノンコーディング RNA、生体の科学（特集核内イベントの時空間制御）、医学書院、68: 215-219, 2017.
8. 石原宏、中尾光善. 3C・4C法によるクロマチン高次構造解析、エピジェネティクス実験スタンダード、実験医学別冊、羊土社、335-344, 2017.
9. 山本達郎、中尾光善、斉藤典子. クロマチンから核構造へ、遺伝子発現制御機構—クロマチン、転写制御、エピジェネティクス—（田村隆明・浦聖恵 編）、東京化学同人、231-242, 2017.

染色体制御学分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. 減数分裂誘導の分子機構
- II. 減数分裂における細胞周期制御
- III. 生殖細胞における染色体構造

染色体制御分野では、高等動物の減数分裂における染色体構築とその制御のメカニズムについて研究を推進する。染色体構成の次世代への正確な継承と初期胚の正常発生の観点から、減数分裂は生殖細胞に特有かつ極めて重要なイベントである。体細胞分裂と減数分裂の違いを生み出す本質的なメカニズムの解明は未だ不明な点が多く国際的にも攻め倦んでいる。

当分野ではマウス生殖細胞クロマチン画分からの質量分析スクリーニングにより、卵巣・精巣で特異的な発現を示す新規のコヒーシサブユニット RAD21L を同定した (**EMBO rep.** 12 : 267-275, 2011)。減数第一分裂前期において RAD21L 型コヒーシ複合体は 2 本の相同染色体の対合を制御して二価染色体の形成に働くことが判明した (**Genes&Dev.** 594-607, 2014)。男性不妊の研究からもこの遺伝子に変異を持つ例が知られている (**実験医学** 31, 2578-2585, 2013)。また動原体タンパク質 CENP-C の相互作用因子として同定された MEIKIN は、精母細胞、卵母細胞の減数第一分裂前期において動原体に局在し、第二分裂時に消失する。MEIKIN 欠損マウスでは、減数第一分裂の進行時に体細胞分裂型の染色体分配様式となってしまうために雌雄共に不妊となる。本研究はダウン症や早期流産などで見られる染色体異常や、不妊不育の原因を理解する上で極めて重要な示唆を与えた (**Nature** 517, 466-471, 2015)。

とりわけ、当分野では上記 3 つの角度から基礎研究を遂行する。いずれの研究テーマに関しても、新規の未解析因子を見つけ出すことを重視する。内容的には高齢出産、少子化の観点で、医学分野のみならず社会的にも強くアピールできる研究課題である。ヒトの不妊・不育などの疾患の原因解明に道筋をつけるためにマウス個体や胚性幹細胞を用いて研究を行う。究極的には臨床講座との連携によって生殖医療にも資するように、減数分裂の分子機構の解明を目指す。興味を持たれた方は是非御連絡頂きたい。

【研究者および大学院生】

メールアドレス

独立准教授	石黒 啓一郎	(ishiguro@kumamoto-u.ac.jp)
助 教	高田 幸	
大学院生 (博士課程)	丹野 修宏	小児科学 (慶應義塾大学)
大学院生 (博士課程)	小寺 千聡	産婦科婦人科学 (本籍)
技術支援者	福田 恵	

【連絡先】 Tel: 096-373-6606, 6607 Fax: 096-373-6609 発生医学研究所 3 階 303 室

【ホームページ】 http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/chromosome-biology/

【特殊技術・特殊装置】

1. 組換え DNA 技術
2. タンパク質間の相互作用の解析技術
3. 核酸とタンパク質の生化学解析の技術
4. バイオイメーjing技術
5. 遺伝子発現およびクロマチン構造の解析技術
6. 細胞培養技術
7. 遺伝子改変マウス解析技術
8. 抗体作製技術

【英文原著】

Ishiguro K., Nakatake Y., Chikazawa N., Kimura H., Akiyama T., Oda M., Ko SBH., Ko MSH. : Expression analysis of the endogenous *Zscan4* locus and its coding proteins in mouse ES cells and preimplantation embryos: **In Vitro Cell.Dev.Biol.** 53, 179-190 (2017)

Ishiguro K., Monti M., Akiyama T., Kimura H., Chikazawa N., Sakota M., Sato S., Redi CA., Ko SBH., Ko MSH. : *Zscan4* is expressed specifically during late meiotic prophase in both spermatogenesis and oogenesis : **In Vitro Cell.Dev.Biol.** 53, 167-178 (2017)

Ishiguro K., Watanabe Y. : The cohesin REC8 prevents illegitimate inter-sister synaptonemal complex: **EMBO reports** 17, 783-784 (2016)

(†: **equally contributed**)†Kim J, †**Ishiguro K.**, Nambu A., Akiyoshi B., Yokobayashi S., Kagami A., Ishiguro T., Pendas A.M., Takeda N., Sakakibara Y., Kitajima T.S., Tanno Y., Sakuno T., Watanabe Y. : Meikin is a conserved regulator of meiosis-I-specific kinetochore function: **Nature** 517, 466-471 (2015)

Ishiguro K., Kim J, Shibuya H, Hernández A, Suzuki A, Fukagawa T, Shioi G, Kiyonari H, Li XC, Schimenti J, Höög C, Watanabe Y.: Meiosis-specific cohesin mediates homolog recognition in mouse spermatocytes. **Genes&Development** 28, 594-607 (2014)

【和文総説】

石黒啓一郎, 金智慧、渡邊嘉典: 減数第一分裂に特異的な染色体分配を制御する新規動原体因子 MEIKIN: 実験医学 Current Topics , vol33, No9, 1427-1431 (2015)

石黒啓一郎, 金智慧、渡邊嘉典: 減数第一分裂に特異的な染色体分配の司令塔としてはたらく新規動原体因子 MEIKIN: ライフサイエンス新着論文レビュー, 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構ライフサイエンス統合データベースセンター, URL : <http://first.lifesciencedb.jp/archives/9704> (2015)

秋山智彦, 小田真由美, **石黒啓一郎**, 洪繁, 洪実: マウス ES 細胞の染色体安定性を制御するエピゲノム機構: 細胞工学 Vol.34 (11), 1052-1056(2015)

石黒啓一郎、渡邊嘉典: 減数分裂特異的コヒーシンと染色体異数性疾患: 実験医学 vol31, No6, 2578-2585 (2013)