

# 令和元年度 医学教育部講座別研究・教育課題一覧

「しおり」機能で、目次より各講座のページにジャンプします  
(青字以外の講座はデータなし)

## 【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](#)
- [1 2 . 筋発生再生学 Muscle Development and Regeneration](#)

# 分子細胞制御学講座

## 【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。

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ ミトコンドリアの形態維持における Cdc48 の機能の解析
- ・ 神経変性疾患関連タンパク質 (TDP-43・ $\alpha$ -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
- ・ 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
- ・ 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         |
| 大学院学生 (博士課程) | Sabiqun Nahar |
| 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://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. Okumura, M., Noi, K., Kanemura, S., Kinoshita, M., Saio, T., Inoue, Y., Hikima, T., Akiyama, S., Ogura, T., and Inaba, K. Dynamic assembly of protein disulfide isomerase in catalysis of oxidative folding. *Nat. Chem. Biol.* (in press)
2. Mojumder, S., Sawamura, R., Murayama, Y., Ogura, T., and Yamanaka, K. Functional characterization of UBXN-6, a C-terminal cofactor of CDC-48, in *C. elegans*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 509, 462-468, 2019
3. Tsuda, Y., Yamanaka, K., Toyoshima, R., Ueda, M., Masuda, T., Misumi, Y., Ogura, T., and Ando Y. Development of transgenic *Caenorhabditis elegans* expressing human transthyretin as a model for drug screening. *Sci. Rep.* 8, 17884, 2018
4. Morita, K., Yamamoto, Y., Hori, A., Obata, T., Uno, Y., Shinohara, K., Noguchi, K., Noi, K., Ogura, T., Ishii, K., Kato, K., Kikumoto, M., Arranz, R., Valpuesta, J., and Yohda, M. Expression, functional characterization, and preliminary crystallization of the cochaperone prefoldin from the thermophilic fungus *Chaetomium thermophilum*. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 2452, 2018
5. Niwa, H., Miyauchi-Nanri, Y., Okumoto, K., Mukai, S., Noi, K., Ogura, T., and Fujiki, Y. A newly isolated Pex7-binding, atypical PTS2 protein P7BP2 is a novel dynein-type AAA+ protein. *J. Biochem.* 164(6), 437-447, 2018
6. Chowdhury, A., Ogura, T., and Esaki, M., Two Cdc48 cofactors Ubp3 and Ubx2 regulate mitochondrial morphology and protein turnover. *J. Biochem.* 164(5), 349-358, 2018
7. Esaki, M., Johjima-Murata, A., Islam, Md. T., and Ogura, T., Biological and pathological implications of an alternative ATP-powered proteasomal assembly with Cdc48 and the 20S peptidase. *Front. Mol. Biosci.* 5, 56, 2018
8. Arita-Morioka, K., Yamanaka, K., Mizunoe, Y., Tanaka, Y., Ogura, T., and Sugimoto, S., Inhibitory effects of Myricetin derivatives on curli-dependent biofilm formation in *Escherichia coli*. *Sci. Rep.* 8, 8452, 2018
9. Sugimoto, S., Arita-Morioka, K., Terao, A., Yamanaka, K., Ogura, T., and Mizunoe, Y., Multitasking of Hsp70 chaperone in the biogenesis of bacterial functional amyloids. *Commun. Biol.* 1, 52, 2018

## 【和文総説】

1. 小椋 光, 江崎 雅俊 .蛋白質分解経路のキープレーヤーp97/Cdc48 .週刊医学のあゆみ 267(13), 1041-1047, 2018

---

# 腎臓発生学講座

---

## 【研究プロジェクト名および概要】

・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。

・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)、これを基盤にマウス 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増幅、先天性腎疾患の病態再現、糸球体細胞の選択的誘導も実現した (Cell Reports 2016, Stem Cell Reports 2018, J Am Soc Nephrol 2019)。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      |
| 准教授            | 小林 明雄          |                          | ,          |
| 助教             | 谷川 俊祐          |                          | ,          |
| 研究員            | 吉村 仁宏          |                          | ,          |
| 研究員            | Shankhajit De  |                          | ,          |
| 技術補佐員          | 大森 智子          |                          | ,          |
| 技術補佐員          | 三池 浩一郎         |                          | ,          |
| 技術補佐員          | Mazharul Islam |                          | ,          |
| 大学院学生 (博士 4 年) | 倉岡 将平          |                          | ,          |
| 大学院学生 (博士 4 年) | 長沼 英和          |                          | ,          |
| 大学院学生 (博士 3 年) | 田中 悦子          |                          | ,          |
| 大学院学生 (博士 1 年) | 入江 亮輔          |                          | ,          |

【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/](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. Hayata T, Chiga M, Ezura Y, Asashima M, Katabuchi H, Nishinakamura R, and Noda M. Dullard deficiency causes hemorrhage in the adult ovarian follicles. **Genes Cells** 23(5):345-356, 2018.
2. Koso H, Nishinakamura R, and Watanabe S. Sall1 regulates microglial morphology cell autonomously in the developing retina. **Adv Exp Med Biol** 1074:209-215, 2018.
3. Tanigawa S, Islam M, Sharmin S, Naganuma H, Yoshimura Y, Haque F, Era T, Nakazato H, Nakanishi K, Sakuma T, Yamamoto T, Kurihara H, Taguchi A, and Nishinakamura R. Organoids from nephrotic disease-derived iPSCs identify impaired NEPHRIN localization and slit diaphragm formation in kidney podocytes. **Stem Cell Reports** 11(3): 727–740, 2018.
4. Tajiri S, Yamanaka S, Fujimoto T, Matsumoto K, Taguchi A, Nishinakamura R, Okano HJ, and Yokoo T. Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration. **Sci Rep** 8(1):14919, 2018.
5. Yoshimura Y, Taguchi A, Tanigawa S, Yatsuda J, Kamba T, Takahashi S, Kurihara H, Mukoyama M, and Nishinakamura R. Manipulation of nephron-patterning signals enables selective induction of podocytes from human pluripotent stem cells. **J Am Soc Nephrol** 30(2):304-321, 2019.
6. Murakami Y, Naganuma H, Tanigawa S, Fujimori T, Eto M, and Nishinakamura R. Reconstitution of the embryonic kidney identifies a donor cell contribution to the renal vasculature upon transplantation. **Sci Rep** 9(1) :1172, 2019.
7. Yoshimura Y, Taguchi A, and Nishinakamura R. Generation of three-dimensional nephrons from mouse and human pluripotent stem cells. **Methods Mol Biol** 1926:87-102, 2019.
8. Naganuma H and Nishinakamura R. From organoids to transplantable artificial kidneys. **Transpl Int** Epub ahead of print, 2019. Review
9. Islam M and Nishinakamura R. How to rebuild the kidney: recent advances in kidney organoids. **J Biochem.** Epub ahead of print, 2019. Review

### 【和文総説】

1. 西中村隆一「腎臓を創る」九州人工透析研究会誌 3: 14-19, 2018.
2. 長沼英和、西中村隆一「腎臓の3次元構造構築と外科領域への応用」日本外科学会雑誌 119(4):395-400, 2018.
3. 村上陽一、西中村隆一「腎臓血管の発生機構」発達腎研究会誌 26(1):28-33, 2018.
4. 太口敦博、西中村隆一「多能性幹細胞から腎臓の高次構造の再現」腎と透析 85(1): 59-64, 2018.
5. 太口敦博、西中村隆一「腎臓再生研究の潮流—腎オルガノイド研究の現状と展望」日本腎臓学会誌 119(4): 11-17, 2019.

# 脳発生学講座

## 【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。

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 霊長類における大脳皮質拡大に関する研究
- ・ 大脳皮質の脳回・脳溝（シワ）形成に関する研究
- ・ 視床軸索による大脳皮質の領野形成に関する研究
- ・ 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 | 1, 2, 3 |
| 助 教           | 那須 信          | mnas@kumamoto-u.ac.jp     | 4, 5, 6 |
| 特定事業研究員       | 竹本 晴香         |                           | 7       |
| 大学院生（博士課程）    | Sarkar Piyali |                           |         |

【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/](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、全胚培養
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トリ、マウス、モルモット胚、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. 走査電子顕微鏡による形態解析
7. 脳オルガノイドを用いた領域化、細胞系譜解析

## 【英文論文】

1. Hatakeyama, J., Shimamura, K. The pace of neurogenesis is regulated by the transient retention of the apical endfeet of differentiating cells. **Cereb Cortex**, bhy252, doi: 10.1093/cercor/bhy252, 2018
2. Acebedo, A., Suzuki, K., Hino, S., Alcantara, A., Sato, Y., Haga, H., Matsumoto, K., Nakao, N., Shimamura, K., Takeo, T, Nakagata, N, Miyagawa, S., Nishinakamura, R., Adelstein, R., Yamada, G. Mesenchymal actomyosin contractility is required for androgen-driven urethral masculinization in mice. **Comms Bio**, *in press*.

## 【和文論文】

なし

---

# 幹細胞誘導学講座

---

## 【研究プロジェクト名および概要】

- ・ 多能性幹細胞から胚葉細胞への分化に関する研究
- ・ 多能性幹細胞から組織幹細胞への分化に関する研究
- ・ 組織幹細胞の起源に関する研究
- ・ 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
- ・ 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と中胚葉細胞がその起源であることを明らかにしました(Cell, 2007; Development, 2018)。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         |                       | -V         |
| 研究員         | 沼川 忠弘         |                       |            |
| 研究員         | 城戸 淳          | 熊本大学小児科学(本籍)          |            |
| 研究員         | 梶原 隆太郎        | 熊本大学医学部保健学科(本籍)       |            |
| 研究員         | 渡部 佐耶加        | 企業派遣研究員               |            |
| 研究員         | 小高 陽樹         |                       |            |
| 研究員         | 松下 紘三         |                       |            |
| 大学院学生(修士課程) | 伊住 真央         |                       |            |

【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/](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. Eto S, Goto M, Soga M, Kaneko Y, Uehara Y, Mizuta H and Era T. Mesenchymal Stem Cells Derived from Human iPS Cells via Mesoderm and Neuroepithelium Have Different Features and Therapeutic Potentials. *PLoS One*, 13: e0200790, 2018.
2. Miwa H and Era T. Tracing the destiny of mesenchymal stem cells from embryo to adult bone marrow and white adipose tissue via Pdgfra expression. *Development*, Jan 29;145(2)., 2018.
3. Shioda N, Yabuki Y, Yamaguchi K, Onozato M, Li Y, Kurosawa K, Tanabe H, Okamoto N, Kondo T, Inoue H, Era T, Sugiyama H, Wada T and Fukunaga K. Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome. *Nat Med*. 24:802-813, 2018.
4. Tanigawa S, Islam M, Sharmin S, Naganuma H, Yoshimura Y, Haque F, Era T, Nakazato H, Nakanishi K, Sakuma T, Yamamoto T, Kurihara H, Taguchi A, Nishinakamura R. Organoids from Nephrotic Disease-Derived iPSCs Identify Impaired NEPHRIN Localization and Slit Diaphragm Formation in Kidney Podocytes. *Stem Cell Rep*. 11: 727-740, 2018.
5. 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.

## 【和文論文】

特になし

---

# 組織幹細胞学講座

---

## 【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, Tsuji-Tamura & Ogawa, *Inflamm. Regen.* 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 2 年) | 清野 麻衣  |                             |
| 大学院生 (修士 1 年) | 鶴田 真理子 |                             |
| 大学院生 (修士 1 年) | 荒木 愛   |                             |

【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/](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. Morphology regulation in vascular endothelial cells. *Inflammation and Regeneration* 38:25, 2018. DOI: 10.1186/s41232-018-0083-8.

---

# 多能性幹細胞学講座

---

## 【研究プロジェクト名および概要】

### 1. 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。

### 2. 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。

### 3. 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 |
| 助 教       | 遠藤 充活 |
| 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】

1,

,

1,

1,

【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. Yamane, M., Ohtsuka, S., Matsuura, K., Nakamura, A. and Niwa, H.: Overlapping functions of Kruppel-like factor family members: targetting multiple transcription factors to maintain the naïve pluripotency of mouse embryonic stem cells. *Development*, 145, 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

---

# 細胞医学講座

---

## 【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。

- ・ エピジェネティクスの分子機構
- ・ 癌と炎症のエピジェネティクス
- ・ 生活習慣病のエピジェネティクス
- ・ 幹細胞と老化のエピジェネティクス
- ・ 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       | 興梠 健作                        |                               |
| 研 究 員       | 井上 みゆき                       |                               |
| 研 究 員       | 衛藤 貫                         |                               |
| 研 究 員       | 安田 洋子                        |                               |
| 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<br>Thamrongwarangoon |                               |
| 研究生         | 洪 性賢                         |                               |
| 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                       |                               |

【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/](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. Takase R, Hino S, Nagaoka K, Anan K, Kohrogi K, Araki H, Hino Y, Sakamoto A, Nicholson TB, Chen T and Nakao M: Lysine-specific demethylase-2 is distinctively involved in brown and beige adipogenic differentiation. **FASEB J.** (in press)
2. Acebedo AR, Suzuki K, Hino S, Alcantara MC, Haga H, Matsumoto K, Nakao M, Shimamura K, Taeko T, Nakagata N, Miyagawa S, Nishinakamura R, Adelstein RS, and Yamada G: Mesenchymal actomyosin contractility is required for androgen-driven mouse urethral masculinization. **Commun. Biol.** (in press)
3. Yamamoto T, Sakamoto C, Tachiwana H, Kumabe M, Matsui T, Yamashita T, Shinagawa M, Ochiai K, Saitoh N, and Nakao M: Endocrine therapy-resistant breast cancer model cells are inhibited by soybean glyceollin I through *Eleanor* non-coding RNA. **Sci. Rep.** 8: 15202, 2018
4. Nakao M, Fujiwara S, and Iwase H: Cancer navigation strategy for endocrine therapy-resistant breast tumors. **Trends Cancer** 4: 404-407, 2018.
5. Anan K, Hino S, Shimizu N, Sakamoto A, Nagaoka K, Takase R, Kohrogi K, Araki H, Hino Y, Usuki S, Oki S, Tanaka H, Nakamura K, Endo F, and Nakao M: LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. **Nucleic Acids Res.** 46: 5441-5454, 2018
6. Takagi M, Ono T, Natsume T, Sakamoto C, Nakao M, Saitoh N, Kanemaki MT, Hirano T, and Imamoto N: Ki-67 and condensins support the integrity of mitotic chromosomes through distinct mechanisms. **J. Cell Sci.** 131: 1-13, 2018
7. Kimura T, Hino K, Kono T, Takano A, Nitta N, Ushio N, Hino S, Takase R, Kudo M, Daigo Y, Morita W, Nakao M, Nakatsukasa M, Tamagawa T, and Udagawa J: 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
8. Kitano Y, Baba Y, Nakagawa S, Miyake K, Iwatsuki M, Sakamoto Y, Yamashita Y, Yoshida N, Watanabe M, Nakao M, and Baba H: Nrf2 promotes esophageal cancer cell proliferation via metabolic reprogramming and ROS detoxification. **J. Pathol.** 244: 346-357, 2018

### 【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. 阿南浩太郎、中尾光善 . 小児遺伝性疾患とエピジェネティクス、遺伝子医学 MOOK 別冊（最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング）、メディカル・ドゥ（印刷中）.
2. 中尾光善 . Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)とエピジェネティクス、早産児, 低出生体重児の成長と発達のみかた - 出生から AYA 世代まで - (東京医学社) (印刷中) .
3. 阿南浩太郎、日野信次朗、中尾光善 . ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による骨格筋細胞の代謝リプログラミング、生化学、91: 91: 31-37, 2019.
4. 中尾光善 . あなたと私はどうして違う? 体質と遺伝子のサイエンス、日本臨床栄養協会誌、34: 19-23, 2018.
5. 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.

---

# 染色体制御学講座

---

## 【研究プロジェクト名および概要】

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

染色体制御講座では、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。

当講座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、当講座では上記 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/](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.** The cohesin complex in mammalian meiosis (Review) : **Genes Cells**. 24(1):6-30. (2019)

Hiratsuka K., Monkawa T., Akiyama T., Nakatake Y., Oda M., Goparaju SK., Kimura H., Chikazawa-Nohtomi N., Sato S., **Ishiguro K.**, Yamaguchi S., Suzuki S., Morizane R., Ko BSH., Itoh H., Ko MSK.: Induction of human pluripotent stem cells into kidney tissues by synthetic mRNAs encoding transcription factors : **Scientific reports** 29;9(1):913. doi: 10.1038/s41598-018-37485-8. (2019)

Ida H., Akiyama T., **Ishiguro K.**, Goparaju SK., Nakatake Y., Chikazawa-Nohtomi N., Sato S., Kimura H., Yokoyama Y., Nagino M., Ko MSH., Ko SBH. : Establishment of a rapid and footprint-free protocol for differentiation of human embryonic stem cells into pancreatic endocrine cells with synthetic mRNAs encoding transcription factors: **Stem Cell Res Ther.** 9, 277(2018)

**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)

---

# 筋発生再生学講座

---

## 【研究プロジェクト名および概要】

骨格筋は、使用頻度や負荷に応じて大きさや代謝様式が変化し、激しい運動や打撲等によって損傷しても速やかに修復・再生される生体内でもユニークな臓器である。骨格筋は運動器としての役割に加え、体重の4割を占める生体内最大のエネルギー代謝臓器でもある。したがって、骨格筋の代謝異常は2型糖尿病の発症につながる。骨格筋研究は近年ますます注目されており、その背景として、筋ジストロフィーなどの難病の克服のみならず、ロコモティブシンドロームやメタボリックシンドロームといった現代社会特有の問題が増加の一途を辿っていることが挙げられる。また、疫学研究から、筋量・筋力は、心血管系疾患率、がん発症率、認知能低下率と逆相関し、寿命と正の相関を示すという興味深いエビデンスが蓄積されてきた。すなわち、骨格筋を健全に保つことは、莫大な医療費の削減と人生100年時代を豊かに生き抜く鍵となる。当分野は筋生物学を軸に「骨格筋の難病克服から健康寿命の延伸まで」を目標として掲げ、以下2つの研究課題から骨格筋の再生と可塑性の仕組みを理解し、さまざまな筋脆弱症に対する医療技術創出を行う。

・ 骨格筋幹細胞を標的にした筋再生治療開発 (J Cell Sci 2009; Cell Death Differ 2011; J Cell Sci 2012; Cell Rep 2015; Stem Cells 2018; Skelet Muscle 2018; Stem Cell Rep 2018)

・ 骨格筋の肥大、萎縮、代謝、老化、疾患の分子基盤解明研究 (Dev Biol 2010; FASEB J 2015; J Endocrinol 2016; Nutrients 2017; FASEB J 2018)

## 【教職員および大学院学生】

独立准教授

助 教

学振特別研究員 PD

学振特別研究員 PD

学振特別研究員 PD

特定事業研究員

産学官連携研究員

事務補佐員

大学院学生（博士課程）

大学院学生（博士課程）

## 【メールアドレス(任意)】

小野 悠介 ono-y@kumamoto-u.ac.jp

北嶋 康雄

藤巻 慎

土屋 吉史

長久 広

松本 智博

吉岡 潔志

東 ふき子

大学院学生（博士課程） 瀬古 大暉 長崎大学（本籍）学振 DC1

大学院学生（博士課程） 中村 晃大

## 【研究プロジェクト】

研究の統括

【連絡先】 電話: 096-373-6603 Fax: 096-373-6604

【e-mail】 ono-y@kumamoto-u.ac.jp (小野悠介)

【ホームページ】 [http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya\\_top/muscle\\_development\\_and\\_regeneration/](http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/muscle_development_and_regeneration/)

---

## 【特殊技術・特殊装置】

1. 筋幹細胞の初代培養
2. 骨格筋肥大・萎縮・再生モデル
3. 筋幹細胞移植
4. in vivo 遺伝子導入・siRNA・ChIP アッセイ
5. シングルセル解析
6. 生細胞イメージング解析
7. FACS 解析・ソーティング技術
8. 三次元培養法

## 【英文原著】

Kitajima Y, Suzuki N, Nunomiya A, Osana S, Tashiro Y, Takahashi R, Ono Y, Aoki M, and Nagatomi R. The Ubiquitin-proteasome system is indispensable for the maintenance of muscle stem cells. **Stem Cell Rep** 2018 (18)30432-6.

Kitajima Y and Ono Y. Visualization of PAX7 protein dynamics in muscle satellite cells in a YFP-knock-in-mouse line. **Skelet Muscle** 2018.

Harada A, Maehara K, Ono Y, Taguchi H, Yoshioka K, Kitajima Y, Xie Y, Sato Y, Iwasaki T, Nogami J, Okada S,

- Komatsu T, Semba Y, Takemoto T, Kimura H, Kurumizaka H, Ohkawa Y. Histone H3.3 sub-variant H3mm7 is required for normal skeletal muscle regeneration. **Nature Commun** 2018 9(1):1400.
- Fujita R, Yoshioka K, Seko D, Suematsu T, Mitsuhashi S, Senoo N, Miura S, Nishino I, and Ono Y. “Zmynd17 controls muscle mitochondrial quality and whole-body metabolism. **FASEB Journal** 2018 S32(9):5012-5025. 2018
- Hatazawa Y, Ono Y, Hirose Y, Kanai S, Fujii LN, Machida S, Nishino I, Shimizu T, Okano M, Kamei Y, Ogawa Y. Reduced Dnmt3a increases Gdf5 expression with suppressed satellite cell differentiation and impaired skeletal muscle regeneration. **FASEB Journal** 2018 32(3):1452-1467.
- Fujimaki S and Ono Y. Notch signaling in the regulation of skeletal muscle stem cells. **J Phys Fitness Sports Med** 7(4): 213-219, 2018.
- Fujimaki S, Seko D, Y Kitajima, K Yoshioka, Tsuchiya Y, Masuda S, Ono Y. Notch1 and Notch2 coordinately regulate muscle stem cell function in the quiescent and activated state. **Stem Cells** 2018 36(2):278-285.

【和文総説】

林晋一郎, 小野悠介「骨格筋からのサテライト細胞の単離法」実験医学増刊 Vol.36 No.7 2018年4月.