

研究業績説明書

法人番号	77	法人名	熊本大学	学部・研究科等番号	16	学部・研究科等名	発生医学研究所
------	----	-----	------	-----------	----	----------	---------

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

発生医学研究所は、発生学的視点から生命科学と医学を統合的に推進する学問である発生医学の学術領域において、国際水準の研究を推進し、研究成果を広く社会に還元し、先進的な研究環境の中で次世代を担う若手人材を育成するという目的を有しており、分子、細胞、組織、器官、個体へと連続する観点から、分子・細胞レベルの基礎研究から、組織発生に重要な組織幹細胞や再生医学につながる多能性幹細胞の研究、器官形成の種々の制御機構の研究を「発生制御部門」、「幹細胞部門」、「器官構築部門」において、統合的に推進するという点が最も重要であると考えている。また、文部科学大臣認定の「発生医学の共同研究拠点」として我が国の発生医学分野を先導し、研究者コミュニティを支援し、国内外の共同研究を推進する研究教育拠点である点も考慮している。それらを踏まえ、広く発生医学全般において学術的意義が高いという判断基準で研究業績を選定している。

2. 選定した研究業績

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	代表的な研究成果 【最大3つまで】	学術的 社会、 文化 的意 義、 経済、 文化 的意 義	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等) 【400字以内。ただし、「学術的意義」「社会、経済、 文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して 選定した 研究業績 番号	共同 利用等
1	8205	腎臓内科学	試験管内での腎臓組織の誘導に関する研究  腎臓前駆細胞の起源が通説と異なり、胎仔後端部に存在する特殊な細胞であることを見出した。そして実際にこの細胞をマウス胎仔から採取し、腎臓前駆細胞にまで誘導することに成功した。さらにマウスES細胞およびヒトiPS細胞から、腎臓前駆細胞を経由して、糸球体と尿管という3次元の腎臓組織を試験管内で構築した。	Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, Sharmin S, Ogawa M, Sasaki H, and Nishinakamura R. 『Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells.』 Cell Stem Cell 14(1): 53-67, 2014.	SS	本研究は、困難とされていた幹細胞からの試験管内での腎臓組織構築を実現したものであり、幹細胞研究領域で最も権威のある国際的学術誌 Cell Stem Cell (IF:22.151)に掲載されるとともに、「多能性幹細胞由来の3次元腎臓組織」として巻頭で紹介された。またNature Cell Biology誌の巻頭でも「幹細胞からの腎臓組織」として紹介された。本業績に関して国際学会(Asia Pacific Congress of Nephrology) 及び2つの国内学会で招待講演を行った。また筆頭著者は2014年開催の日本腎臓学会で会長賞を受賞した。2013年12月13日の論文発表と同時に、「iPS細胞からヒト腎臓組織作成」として全国のテレビ(NHK, TBS等)、新聞(読売、朝日、日本経済等)でも報道された。		
2	8207	代謝学	膵臓β細胞の発生分化の研究  これまでのES・iPS細胞の培養手法では、膵前駆細胞まで高い効率で分化誘導することを可能であるが、十分に機能する膵β細胞を得るところまで至っていない。本研究では、低分子化合物のライブラリーから膵β細胞の分化を促進する2つの低分子化合物を得た。それを用いた結果、ES細胞から成体膵島に近い能力をもった膵β細胞を作製でき、糖尿病モデルマウスの高血糖を正常化できた。	Sakano D, Shiraki N, Kikawa K, Yamazoe T, Kataoka M, Umeda K, Araki K, Mao D, Matsumoto S, Nakagata N, Andersson O, Stainier D, Endo F, Kume K, Uesugi M and Kume S. 『VMAT2 identified as a regulator of late-stage beta cell differentiation.』 Nat. Chem. Biol. 10, 141-148, 2014.	SS	この論文は、膵β細胞の分化において、新しいシグナルを同定したことで、意味が深い。これを利用して、マウスES細胞からの分化誘導の効率化、さらに機能の高い膵β細胞を作製することができるようになったため、今後の移植医療への応用が期待され、社会的にも波及効果が高く、インパクトの高い成果である。本研究成果により、招聘講演が複数され、研究費取得にも繋がった。		
3	7905	医化学一般	エネルギー代謝のエピゲノムの研究  本研究は、細胞のエネルギー代謝のエピジェネティックな制御機構が不明であることに着目し、脂肪細胞でリジン特異的脱メチル化酵素LSD1がエネルギー消費を阻害することを証明したものである。	S. Hino, A. Sakamoto, K. Nagaoka, K. Anan, Y. Wang, S. Mimasu, T. Umehara, S. Yokoyama, K. Kosai, and M. Nakao. 『FAD-dependent lysine demethylase LSD1 regulates cellular energy expenditure.』 Nature Commun. 3: 758, 2012.	SS	本論文は、リジン特異的脱メチル化酵素LSD1がエネルギー代謝調節に重要な役割を果たすことを発見し、この酵素阻害で肥満等が改善することが評価され、Nature Communications (Impact Factor 10.742)に掲載された。数多くの講演および研究費の採択を受けた。また、新聞等で報道されて、国内・国際特許の取得、日本エピジェネティクス研究会の若手研究者に贈られる奨励賞を受賞した。		○
4	6201	神経科学一般	睡眠覚醒と記憶制御機序についての研究  モノアミンであるドーパミン(DA)は覚醒を制御するが、記憶形成や注意など他の機能も有し、異なる生理機能がどのように制御されているか不明であった。この論文では睡眠覚醒を制御するドーパミン神経回路を特定し、記憶形成と異なる回路が覚醒を制御することを解明した。	Ueno T, Tomita J, Tanimoto H, Ito K, Kume S, Kume K. 『Identification of a dopamine pathway that regulates sleep and arousal in Drosophila.』 Nat. Neurosci. 15(11):1516-23, 2012. Nov.	SS	記憶形成と睡眠覚醒を制御する回路が、分離可能であったことから、睡眠中の記憶の書き込みの実現の可能性が示唆され、社会的にもインパクトの高い成果である。本研究成果により、招聘講演が複数され、研究費取得にも繋がった。		
5	6706	発生生物学	細胞形態と細胞骨格によるHippoシグナル制御の研究  Hippoシグナルは細胞増殖の接触抑制に関与していることが知られているが、本研究では、細胞密度変化によるHippoシグナル制御の機構として、細胞の形態(広がり方)の変化とその結果として起こる細胞骨格F-アクチンのストレスファイバーの量の変化が関与していることを示した。	Wada K-I, Itoga K, Okano T, Yonemura S, *Sasaki H 『Hippo pathway regulation by cell morphology and stress fibers.』Development 138, 3907-3914. 2011.	SS	本研究成果は、Development誌(IF: 6.273)に掲載され、Development誌においてIn this issueにおいて解説文が掲載されるとともにScience Signaling誌でEditor's Choiceに選ばれた。すでに、学術論文において101回引用されている。また、本研究成果に関連して、国内学会で2回シンポジウムで招待講演を行っており、本研究の成果に基づき、科学研究費補助金に採択された。		

6	6706	発生生物学	<p>性決定と生殖腺形成機構の研究</p> <p>転写因子Six1/Six4を欠損する遺伝子改変マウスが性転換(オスがメス化)すること、この症状が性決定遺伝子として有名なSryをSix1/Six4が制御することを見いだした。さらにSix1/Six4は別の機構を介して生殖腺の大きさも制御していた。つまりSix1/Six4は2つの独立した経路によって、性決定と生殖腺形成を司っていることを明らかにした。</p>	<p>Fujimoto Y, Tanaka SS, Yamaguchi YL, Kobayashi H, Kuroki S, Tachibana M, Shinomura M, Kanai Y, Morohashi K, Kawakami K, and Nishinakamura R. 『Homeoprotein Six1 and Six4 regulate male sex determination and mouse gonadal development.』 Dev. Cell 26: 416-430, 2013.</p>	S	<p>本研究は、性決定と生殖腺形成に関わる新たな分子機構を解明したものであり、発生学研究領域で最も権威のある国際的学術誌 Developmental Cell (IF:10.366)に掲載された。本業績に関して1つの国内学会において「腎発生と生殖器」の演題で招待講演を行い、研究費獲得にもつながった。筆頭著者は国際学会 (Cold Spring Harbor Asia Conference) において最優秀口頭発表に相当する賞を受賞した。2013年8月27日の論文発表と同時に、「生殖分化決める遺伝子解明」として熊本日々新聞でも報道された。</p>		
7	8205	腎臓内科学	<p>生後の腎臓維持機構の研究</p> <p>本研究は、新生児期の腎臓維持に必要な新規遺伝子を報告したものである。Dullardはカエルの腎臓から単離された脱リン酸化酵素だが、哺乳類での役割は10年以上不明であった。この遺伝子の欠失マウスを作成したところ、生後に腎臓の細胞が失われ、すべての個体が死亡した。DullardはBMPシグナルを至適なレベルに制御することによって生後の腎臓を維持することを明らかにした。</p>	<p>Sakaguchi M, Sharmin S, Taguchi A, Ohmori T, Fujimura S, Abe T, Kiyonari H, Komatsu Y, Mishina Y, Asashima M, Araki E, and Nishinakamura R. 『The phosphatase Dullard negatively regulates BMP signalling and is essential for nephron maintenance after birth.』 Nat. Commun. 4: 1398, 2013.</p>	S	<p>本研究は、新生児期の腎臓維持に必要な新規遺伝子をみいだしたものであり、権威ある国際的学術誌 Nature Communications (IF:10.742)に掲載された。本業績に関して英国エジンバラで開催された国際学会 (International Workshop on Developmental Nephrology) において「The phosphatase Dullard is essential for nephron maintenance after birth」の演題で招待講演を行った。2013年12月13日の論文発表と同時に、「腎臓の維持を担う遺伝子の機能を解明」としてNHK熊本、熊本日々新聞でも報道された。</p>		
8	6706	発生生物学	<p>着床前胚における細胞分化制御機構の研究</p> <p>着床前胚の分化は、細胞の位置に依存したHippoシグナルの活性化によって制御されている。本研究では、Hippoシグナル制御機構として、細胞間接着による活性化と細胞の極性化による抑制の関与を示した。さらに、その分子基盤として接着結合におけるAmotのリン酸化が活性化に必要であること、細胞の極性化によりAmotが接着結合から排除されることを明らかにした。</p>	<p>Hirate Y, Hirahara S, Inoue K-i, Suzuki A, Alarcon VB, Akimoto K, Hirai T, Hara T, Adachi M, Chida K, Ohno S, Marikawa Y, Nakao K, Shimono A, *Sasaki H. 『Polarity-dependent distribution of angiominin localizes Hippo signaling in preimplantation embryos.』 Curr. Biol. 23, 1181-1194. 2013.</p>	S	<p>本研究成果は、Current Biology誌 (IF:9.916)に掲載され、掲載誌の表紙に選ばれるとともに、Free Featured Articleとして、Dispatchesの解説文が掲載された。また、以下の国際学会において招待講演を5回行った。Keystone Symposium, InStem workshop on mouse embryology, Swiss-Japanese Developmental Biology Meeting, EMBO/EMBL Symposium, Mouse Molecular Genetics Meeting, Hong Kong Society for Developmental Biology Symposium. また、本研究に関連して科学研究費補助金を受領している。</p>		
9	7907	人類遺伝学	<p>高次エピゲノムの研究</p> <p>本研究は、エピゲノムの高次制御機構が不明であることに着目し、クロマチン因子CTCFが疾患関連遺伝子座 (TNF/LTおよびINK4/ARF) の高次構造とその発現を調節することを証明したものである。</p>	<p>①T. Watanabe, K. Ishihara, A. Hirose, S. Watanabe, S. Hino, H. Ojima, Y. Kanai, Y. Sasaki, and M. Nakao. 『Higher-order chromatin regulation and differential gene expression in human tumor necrosis factor/lymphotoxin locus in hepatocellular carcinoma cells.』 Mol. Cell. Biol. 32: 1529-1541, 2012. ②A. Hirose, K. Ishihara, K. Tokunaga, T. Watanabe, N. Saitoh, T. Chandra, M. Narita, M. Shinohara, and M. Nakao. 『Quantitative assessment of higher-order chromatin structure of the INK4/ARF locus in human senescent cells.』 Aging Cell 11: 553-556, 2012.</p>	S	<p>論文①は、ヒト肝癌細胞における炎症性サイトカインTNF/LT遺伝子座の高次エピゲノムの構造と動態を解析し、クロマチン因子CTCFと転写因子NF-kBが重要な役割を果たすことを示したことが評価され、Mol. Cell. Biol. (Impact Factor 5.036)に掲載された。 論文②は、ヒト線維芽細胞に由来する、iPS細胞、老化細胞における細胞周期調節因子INK4/ARF遺伝子座の高次エピゲノムの構造と動態を解析し、クロマチン因子CTCFが重要な役割を果たすことを示したことが評価され、Aging Cell (Impact Factor 5.939)に掲載された。英国ケンブリッジ大学との国際共同研究による。これらの一連の研究によって、数多くの講演および研究費の採択を受けた。</p>		
10	7906	病態医学化学	<p>iPS細胞を使った先天性疾患の研究</p> <p>全身の軟部組織で異所性骨化が起こる先天性疾患FOPの原因はBMP受容体キナーゼALK2の変異による受容体の恒常的活性化である。受容体キナーゼを阻害することで、この疾患からiPS細胞を樹立することに成功した。また樹立したiPS細胞の維持にもキナーゼを阻害する必要があることを見出した。さらばこの知見を利用して、受容体キナーゼを阻害する新規化合物を発見・同定した。</p>	<p>Hamasaki M, Hashizume Y, Yamada Y, Katayama T, Hohjoh H, Fusaki N, Nakashima Y, Furuya H, Haga N and Era T. 『Pathogenic mutation of ALK2 inhibits iPS cell reprogramming and maintenance: mechanisms of reprogramming and strategy for drug identification.』 Stem Cells 30:2437-2449, 2012.</p>	S	<p>本研究は先天性難治疾患の1つFOPの患者からiPS細胞を樹立することに成功し、本疾患の病態解明とその治療法に道を拓くものであり、権威ある国際学術誌Stem Cells誌 (Impact factor 7.133)に掲載され、厚生労働省科学研究費補助金 再生医療実用化研究事業「外来因子フリー難病由来iPS細胞のライブラリー構築とそれを使った疾患モデルと薬剤開発」(代表、平成25年度-平成29年度、指定研究)の大型研究費獲得、さらに第12回日本再生医療学会総会、シンポジウム(2013年、横浜)、第35回日本炎症・再生医学会、第1回日本骨免疫会議 教育講演(2014年、沖縄)などの招待講演への採択へ寄与した。</p>		○