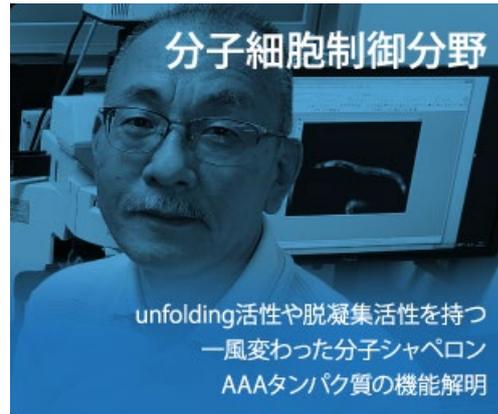

発生制御部門

Division of Developmental Regulation

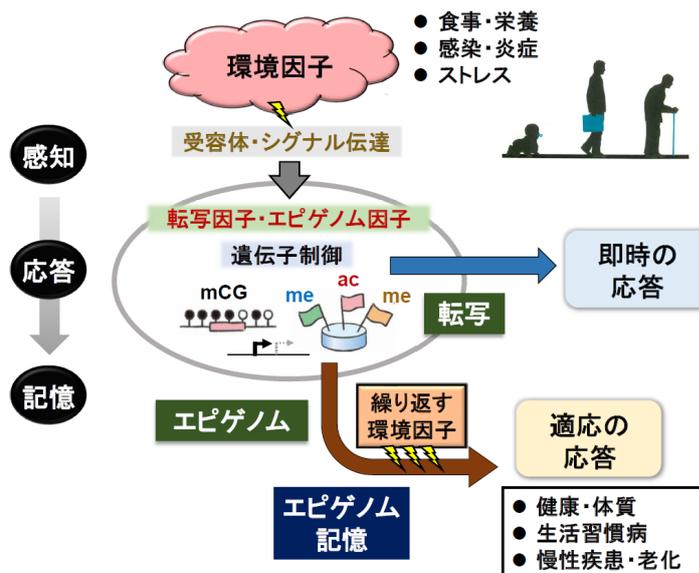


細胞医学分野

Department of Medical Cell Biology

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 (エピゲノム記憶)。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、炎症、発生分化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。

Our laboratory is studying the molecular basis of epigenetic cell regulation in development and human diseases. The term epigenetic is defined as “heritable changes in gene expression that occur without a change in DNA sequence”. Epigenetic regulation may include cytosine methylation, histone modification, chromatin formation, and nuclear structure. We are studying how these epigenetic factors control gene expression and cellular function; 1) investigating the molecular basis of epigenome and gene control; 2) studying the epigenetics of energy metabolism; 3) identifying the mechanism involving in epigenetics of cancer and inflammation; 4) studying epigenome of cellular development and senescence; 5) detecting nuclear structure, function and dynamics; and 6) testing epigenetic technology useful for medical diagnosis and therapy. Our goal is the understanding of the biological significance of epigenome modification, so-called epigenetic memory.



エピゲノム記憶の分子機構と生物学的な意義

構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
中尾 光善	教授	Mitsuyoshi Nakao, Professor
日野 信次朗	准教授	Shinjiro Hino, Associate Professor
古賀 友紹	講師	Tomoaki Koga, Assistant Professor
渡邊 すぎ子	特任准教授	Sugiko Watanabe, Appointed Associate Professor
衛藤 貫	特任助教	Kan Etoh, Appointed Assistant Professor
井上 みゆき	研究員	Miyuki Inoue, Research Fellow
荒木 裕貴	研究員	Hiroataka Araki, Research Fellow
船蔵 直史	大学院生	Naofumi Funagura, Doctoral Student
洪 性賢	大学院生	Seonghyeon Hong, Doctoral Student
相良 昭仁	大学院生	Akihito Sagara, Doctoral Student
日野 裕子	技術支援者	Yuko Hino, Technical Assistant
野田 彩音	技術支援者	Ayane Noda, Technical Assistant
田辺 やよい	技能補佐員	Yayoi Tanabe, Secretary Assistant

元在籍者 Staff in the past (2018.4～2024.3)

名前	Name	在籍期間	在籍時職名	転出先
田中 宏	Hiroshi Tanaka	2012.4-2018.9	大学院生、 研究員	Sanford Bumham Prebys Medical Discovery Institute
中津 有子	Yuko Nakatsu	2010.5-2018.9	技術支援者	化血研
安田 洋子	Yoko Yasuda	2013.4-2019.3	大学院生	九州大学
興梠 健作	Kensaku Kourogi	2014.4-2019.3	大学院生、研究員	熊本大学
山本 達郎	Tatsuro Yamamoto	2015.4-2019.3	大学院生	熊本大学
坂本 智代美	Chiyomi Sakamoto	2009.2-2019.9	技術支援者	熊本保健科学大学
トンスリ アンチャーリー	Tonsri Unchalee	2019.11-2020.9	大学院生	Lecturer, Thonburi University
タムロングワラ ングーン ウボンラット	Thamrongwarangoon Ubonrat	2019.2-2021.1	大学院生	MDPI, Assistant Editor in Thailand
唐 夢雅	Muga Toh	2020.10-2021.9	研究生	
井形 朋香	Tomoka Igata	2013.4-2022.3	研究員	
栗林 寛至	Kanji Kuribayashi	2021.4-2023.3	大学院生	東レ

研究概略 Projects

エピジェネティックな生命現象には、発生、再生、老化、遺伝、疾患などが挙げられ、遺伝要因と環境要因の相互作用の上に成り立っている。いずれも複雑な仕組みであるが、同一ゲノムをもつ細胞が異なる状態に質的に変化する細胞リプログラミングが基盤になる。細胞の基本的な特性は遺伝子発現のパターンで概ね決まるために、エピゲノム (epigenome) が重要な役割を果たす。エピゲノムは確立・維持・消去されることから、安定性と可塑性の両方を備えている。修飾酵素 **Writer**、修飾認識タンパク質 **Reader**、脱修飾酵素 **Eraser** など多くの分子が関わる上に、修飾基の組み合わせも多岐にあることで、細胞の多様性を創出している。私たちは環境要因に適応して形成されるエピゲノム記憶 (epigenetic memory) の本態と生物学的な意義を理解することを目指している。

環境要因 (栄養、炎症、ストレス、加齢など) に応じたエピゲノム記憶によって、健康な状態から境界域、病態進行まで連続的に分布するという、表現型バリエーションを呈することがエピゲノムの特色である。これには、胎児期の環境要因が成人期の疾患罹患性に関わるという DOHaD 学説、生殖年齢の親が環境要因に暴露されると子孫にも影響を伝えるトランスジェネレーション遺伝などが示唆されている。

1. 遺伝子制御を担うエピゲノムの分子基盤

エピゲノム機構には、DNA メチル化とヒストンの修飾による直線状のエピゲノム、クロマチン・ループの形成による 3次元のエピゲノム、核内ドメインの形成による高次構造 (転写ファクトリー、ヘテロクロマチン) という、少なくとも 3つの階層がある。各階層における調節によって、細胞・組織特異的、発生段階特異的、状況特異的に特定の遺伝子群が発現することを可能にしている。とりわけ、繰り返し働く環境要因に対して、エピゲノム記憶が形成されて、その後の環境適応が決まってくる。この記憶の本態は最も安定な化学修飾である分子メチル化にあると考えられる。具体的には、下記に述べるエピゲノム因子、転写因子、非コード RNA がエピゲノムの構造・機能を調節することを解析している。

2. エネルギー代謝のエピゲノム制御

リジン特異的脱メチル化酵素 **LSD1** ファミリーの役割:

細胞内代謝のエピジェネティック制御機構やその環境に応じた調節機構は明らかでない。この点を解明するため、FAD (flavin adenine dinucleotide) 依存性ヒストン脱メチル化酵素 **LSD1** 及び **LSD2** の分子・生理機能を解析した (Trends Endocrinol Metab, 2019)。**LSD1** が筋分化過程において、筋線維及び代謝遺伝子の発現を調節して速筋・解糖型線維形成を促進することを明らかにした。また、筋萎縮作用を持つ薬剤デキサメタゾンが **LSD1** の分解を促進し、速筋型分化を抑制することがわかった (Nucleic Acids Res, 2018)。さらに、骨格筋特異的に **LSD1** を欠損するマウスを樹立し、**LSD1** が環境ストレスを緩衝することで骨格筋の環境適応の限界を規定する“epigenetic barrier”として働くことを明らかにした (eLife, 2023)。

急性骨髄性白血病の一種である赤芽球性白血病で高発現する **LSD1** が、解糖系とヘム合成を活性化させることで細胞の生存性を高めることを明らかにした。その機序として、**LSD1** が赤血球系転写因子 **GATA1** を安定化させる一方、顆粒球・単球系転写因子 **C/EBP β** の発現を抑制することがわかった (Blood Adv, 2021)。

LSD2 が筋分化遺伝子の発現を抑制し、脂肪分化遺伝子の発現を促進することで褐色及びベージュ脂肪細胞形成に寄与することを明らかにした (FASEB J, 2019)。

3. 炎症メモリーのエピゲノム制御

病原体から自己を守ることは、健康の維持に欠かせない。その担い手には、病原体の構成成分を認識して直ぐに誘導される「自然免疫」、自然免疫の後に病原体を特異的に認識して長期に働く「獲得免疫」がある。免疫の記憶は、長年、獲得免疫に特化した機能と考えられてきたが、近年、自然免疫細胞や組織幹細胞などが炎症刺激を記憶することが明らかになり、「炎症メモリー」と呼ばれている。炎症メモリーのエピジェネティック制御機構は不明であ

る。これまでに、新規の炎症性樹状細胞(DC)サブセット(BLT1^{hi} DC)を見出し、BLT1^{hi} DC/BLT1^{lo} DC バランスが崩れると皮膚炎や副鼻腔炎が重篤化することを明らかにした。BLT1^{hi} DC では、IL-12 の遠位エンハンサー領域のアクセシビリティが上昇しており、大量の IL-12 を産生することも明らかにした (Cell Mol Immunol, 2021)。また、炎症促進型 M1 マクロファージ(MΦ)と抗炎症型且つ線維化促進型の M2MΦ バランス制御にヒストン脱メチル化酵素 KDM7A が重要であることを見出した。この酵素は M2MΦ 極性を抑制し、肺線維症病態を軽減することを明らかにした (Funagura, 未発表)。また我々は時間分解的トランスクリプトーム解析から炎症メモリーの維持機構にコレステロール代謝の持続的な抑制が重要であることも見出した (Hong, 未発表)。炎症メモリーの形成・維持には、分化・極性化、trained/tolerant immunity が複雑に絡んでおり、現在、包括的なエピゲノム解析を行うため、新規炎症メモリー可視化マウスの樹立を進めている。

4. 細胞老化のエピゲノム制御

独自に選出した約 800 のエピゲノム因子に対する siRNA ライブラリーを用いて、核小体 (エネルギー消費部位: タンパク質合成を担うリボソーム関連遺伝子が存在)、ミトコンドリア (エネルギー・代謝物の産生部位: エピゲノムの修飾基ドナーを提供) の形態変化を指標にして、HeLa 癌細胞で探索した。約 20 の有力因子を見出したところ、各々の単独阻害によって正常線維芽細胞の老化が速やかに誘導された。

メチル化酵素 SETD8/PR-Set7 (ヒストン H4K20me1) の阻害によるエピゲノムと代謝活性のリモデリング (Cell Rep, 2017)、NSD2/WHSC1/MMSET (ヒストン H3K36me2/3) の阻害によるエピゲノムと持続的な増殖停止が明らかになった。いずれも細胞老化で発現が低下することから、“細胞老化を防ぐ酵素”として報告した (Aging Cell, 2020; Trends Cell Biol., 2020; Life Sci. Alliance, 2022; PLoS One, 2022; Nucleic Acids Res., 2022)。

老化細胞で最も注目される分泌表現型 SASP (炎症性タンパク質の分泌) を担う分子機序として、細胞質でクエン酸から acetyl-CoA を合成する代謝酵素 ACLY が SASP 遺伝子領域のヒストンアセチル化を選択的に担うことを発見した。この経路の阻害によって、老化細胞を維持しながら、SASP を選択的に抑制する Senostatics を実証する論文を投稿中である (Cell Rep, 2024)。

5. 乳がんの治療抵抗性のエピゲノム制御

乳がんの約 70%はエストロゲンに依存して増殖するため、エストロゲンを阻害するホルモン療法が有効であるが、その後に治療抵抗性のがんが再発しやすい。エストロゲン受容体 ER をコードする ESR1 遺伝子が高発現することが主な要因である。乳がん細胞株をエストロゲン枯渇下で長期培養して、エストロゲン非依存的な増殖を獲得するという培養系 (LTED) を確立している。LTED 細胞と ER 陽性乳がん組織では、ESR1 遺伝子座から新規の長鎖非コード RNA 群「エレノア (Eleanor)」が高く発現して転写活性なドメインを形成する知見 (Nat Commun, 2015) を基に、ESR1 遺伝子座が FOXO3 細胞死遺伝子座とトランスに相互作用して活性化すること (Nat Commun, 2019; Sci. Rep., 2018) を報告した。

乳がんのホルモン療法耐性化に関する臨床共同研究を通して、再発時の新規の診断法とエストロゲン誘導性細胞死による治療法について解析を進めている (Trends Cancer, 2018; Science Signaling, 2024)。

6. オミクス情報の統合解析技術の創出

Gene Expression Omnibus (GEO)などに膨大なデータセットが再解析可能な状態にあるが、発現変動遺伝子 (DEG) 等のデータ解析には情報科学の専門知識が求められる。専門的知識を問わず、再現性のあるデータ解析を可能にするプラットフォーム RNAseqChef を開発した (JBC, 2023 [Editors' Picks に選出] ; WEB で無償公開)。RNA-seq 解析により得られたカウントデータを自動的に解析・可視化するツールであり、単一のデータセットの解析のみならず、複数のデータセットの統合解析が直感的な操作のみで可能とした。現在、エピゲノム情報解析のプラットフォームを準備している (Etoh, 未発表)。

論文目録 Publications

1. Etoh, K., Araki, H., Koga, T., Hino, Y., Kuribayashi, K., Hino, S. and Nakao, M. Citrate metabolism controls the senescent microenvironment via the remodeling of pro-inflammatory enhancers. *Cell Rep.* 17: 114496, 2024.
2. Watanabe, K., Yamamoto, T., Fujita, T., Hino, S., Hino, Y., Yamazaki, K., Ohashi, Y., Sakuraba, S., Kono, H., Nakao, M., Ochiai, K., Dan, S. and Saitoh, N. Mitochondrial perturbation sensitizes BRCA-proficient cancer cells to replication stress by homologous recombination gene repression. *Sci. Signal.*, 2024. (in press)
3. Saika, F., Fukazawa, Y., Hatano, Y., Kishioka, S., Hino, Y., Hino, S., Suzuki, K. and Kiguchi, N. Sexually dimorphic effects of pexidartinib on nerve injury-induced neuropathic pain in mice. *Glia* 72: 1402-1417, 2024.
4. Fukuda, M., Fujita, Y., Hino, Y., Nakao, M., Shirahige, K. and Yamashita, T. Inhibition of HDAC8 reduces the proliferation of adult neural stem cells in the subventricular zone. *Int. J. Mol. Sci.* 25: 2540, 2024.
5. Ohguchi, H., Ohguchi, Y., Kubota, S., Etoh, K., Hamashima, A., Usuki, S., Yokomizo-Nakano, T., Bai, J., Masuda, T., Kawano, Y., Harada, T., Nakao, M., Minami, T., Hideshima, T., Araki, K. and Sashida, G. Multiple myeloma-associated DIS3 gene is essential for hematopoiesis. *Blood Neoplasia* 1: 100005, 2024.
6. Kuwayama, N., Kujirai, T., Kishi, Y., Hirano, R., Echigoya, K., Fang, L., Watanabe, S., Nakao, M., Suzuki, Y., Ishiguro, K., Kurumizaka, H. and Gotoh, Y. HMGA2 directly mediates chromatin condensation in association with neuronal fate regulation. *Nature Commun.* 14: 6420, 2023.
7. Ikeda, R., Noshiro, D., Morishita, H., Takada, S., Kagaeyama, S., Fujioka, Y., Funakoshi, T., Komatsu-Hirota, S., Arai, R., Ryzhii, E., Abe, M., Koga, T., Nakao, M., Sakimura, K., Horii, A., Waguri, S., Ichimura, Y., Noda, N. and Komatsu, M. Phosphorylation of phase-separated p62 bodies by ULK1 activates a redox-independent stress response. *EMBO J.* e113349, 2023.
8. Etoh K. and Nakao, M. A web-based integrative transcriptome analysis, RNAseqChef, uncovers cell/tissue type-dependent action of sulforaphane. *J. Biol. Chem.* 299: 104810, 2023.
9. Yamazaki, M., Hino, S., Usuki, S., Miyazaki, Y., Oda, T., Nakao, M., Ito, T. and Yamagata, K. YAP/BRD4-controlled ROR1 promotes tumor-initiating cells and hyperproliferation in pancreatic cancer. *EMBO J.* e112614, 2023.
10. Araki, H., Hino, S., Anan, K., Kuribayashi, K., Etoh, K., Seko, D., Takase, R., Kohrogi, K., Hino, Y., Ono, Y., Araki, E. and Nakao, M. LSD1 defines the fiber type-selective responsiveness to environmental stress in skeletal muscle. *eLife* 12: e84618, 2023.

11. Thamrongwaranggoon, U., Kuribayashi, K., Araki, H., Hino, Y., Koga, T., Seubwai, W., Wongkham, S., Nakao, M. and Hino, S. Lactic acidosis induces metabolic and phenotypic reprogramming in cholangiocarcinoma cells via the upregulation of THBS1. *Cancer Sci.* 114: 1541–1555, 2023.
12. Hino, S., Sato, T. and Nakao, M. Chromatin immunoprecipitation sequencing (ChIP-seq) for detecting histone modifications and modifiers. *Methods Mol. Biol.* (In book: Epigenomics), *Springer*, 2577: 55-64, 2023.
13. Hino, Y., Nagaoka, K., Oki, S., Etoh, K., Hino, S. and Nakao, M. Mitochondrial stress induces AREG expression and epigenomic remodeling through c-JUN and YAP-mediated enhancer activation. *Nucleic Acids Res.* 50: 9765-9779, 2022.
14. Thamrongwaranggoon, U., Detarya, M., Seubwai, W., Saengboonee, C., Hino, S., Koga, T., Nakao, M. and Wongkham, S. Lactic acidosis promotes aggressive features of cholangiocarcinoma cells via upregulating ALDH1A3 expression through EGFR axis. *Life Sci.* 302: 120648, 2022.
15. Hayashi, Y., Kashio, S., Murotomi, K., Hino, S., Kang, W., Miyado, K., Nakao, M., Miura, M., Kobayashi, S. and Namihira, M. Biosynthesis of S-adenosyl-methionine enhances aging-related defects in Drosophila oogenesis. *Sci. Rep.* 12: 5593, 2022.
16. Kusakabe, M., Kakumu, E., Kurihara, F., Tsuchida, K., Maeda, T., Tada, H., Kusao, K., Kato, A., Yasuda, T., Matsuda, T., Nakao, M., Yokoi, M., Sakai, W. and Sugasawa, K. Histone deacetylation regulates nucleotide excision repair through an interaction with the XPC protein. *iScience* 25: 104040, 2022.
17. Matsumori, H., Watanabe, K., Tachiwana, H., Fujita, T., Ito, Y., Tokunaga, M., Sakata-Sogawa, K., Osakada, H., Haraguchi, T., Awatsu, A., Ochiai, H., Sakata, Y., Ochiai, K., Toki, T., Ito, E., Goldberg, I.G., Tokunaga, K., Nakao, M. and Saitoh, N. Ribosomal protein L5 facilitates rDNA bundling and nucleolar assembly. *Life Sci. Alliance* 5: e202101045, 2022.
18. Igata, T., Tanaka, H., Etoh, K., Hong, S., Tani, N., Koga, T. and Nakao, M. Loss of the transcription repressor ZHX3 induces senescence-associated gene expression and mitochondrial-nucleolar activation. *PLoS One* 17: e0262488, 2022.
19. Kanki, Y., Muramatsu, M., Miyamura, Y., Kikuchi, K., Higashijima, Y., Nakaki, R., Suehiro, JI., Sasaki, Y., Kubota, Y., Koseki, H., Morioka, H., Kodama, T., Nakao, M., Kurotaki, D., Aburatani, H. and Minami, T. Bivalent-histone-marked immediate-early gene regulation is vital for VEGF-responsive angiogenesis. *Cell Rep.* 38: 110332, 2022.
20. Kajioka, D., Hino, S., Nakao, M., Suzuki, K. and Yamada, G. Transcriptional competency for androgen-regulated sex-biased genes; the role of Sp1 in sexual development of external genitalia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 118: e2024067118, 2021.

21. Kohrogi, K., Hino, S., Sakamoto, A., Anan, K., Takase, R., Araki, H., Hino, Y., Araki, K., Sato, T., Nakamura, K. and Nakao, M. LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBP α . *Blood Adv.* 5: 2305-2318, 2021.
22. Ohguchi, H., Park, P., Wang, T., Gryder, B., Ogiya, D., Kurata, K., Zhang, X., Li, D., Pei, C., Masuda, T., Johansson, C., Wimalasena, V., Kim, Y., Hino, S., Usuki, S., Kawano, Y., Samur, M., Tai, Y-T., Munshi, N., Matsuoka, M., Ohtsuki, S., Nakao, M., Minami, T., Lauberth, S., Khan, J., Oppermann, U., Durbin, A., Anderson, K., Hideshima, T. and Qi, J. Lysine demethylase 5A is required for MYC driven transcription in multiple myeloma. *Blood Cancer Discov.* 2: 370-387, 2021.
23. Arima, Y., Nakagawa, Y., Takeo, T., Ishida, T., Yamada, T., Hino, S., Nakao, M., Hanada, S., Umemoto, T., Suda, T., Sakuma, T., Yamamoto, T., Watanabe, T., Nagaoka, K., Tanaka, Y., Kawamura, Y.K., Tonami, K., Kurihara, H., Sato, Y., Yamagata, K., Nakamura, T., Araki, S., Yamamoto, E., Izumiya, Y., Sakamoto, K., Kaikita, K., Matsushita, K., Nishiyama, K., Nakagata, N. and Tsujita, K. Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation. *Nature Metab.* 3: 196-210, 2021.
24. Thonsri, U., Wongkham, S., Wongkham, C., Hino, S., Nakao, M., Roytrakul, S., Koga, T. and Seubwai, W. High glucose-ROS conditions enhance the progression in cholangiocarcinoma via upregulation of MAN2A2 and CHD8. *Cancer Sci.* 112: 254-264, 2021.
25. Kato, H., Watanabe, H., Imafuku, T., Arimura, M., Fujita, I., Noguchi, I., Tanaka, S., Nakano, T., Tokumaru, K., Enoki, Y., Maeda, H., Hino, S., Tanaka, M., Matsushita, K., Fukagawa, M. and Maruyama, T. Advanced oxidation protein products contribute to CKD-induced muscle atrophy by inducing oxidative stress via CD36/NADPH oxidase pathway. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 12: 1832-1847. 2021.
26. Koga, T., Sasaki, F., Saeki, K., Tsuchiya, S., Okuno, T., Ohba, M., Ichiki, T., Iwamoto, S., Uzawa, H., Kitajima, K., Meno, C., Nakamura, E., Tada, N., Fukui, Y., Kikuta, J., Ishii, M., Sugimoto, Y., Nakao, M. and Yokomizo, T. Expression of leukotriene B4 receptor 1 defines functionally distinct DCs that control allergic skin inflammation. *Cell. Mol. Immunol.* 18: 1437-1449, 2021.
27. Nakao, M., Tanaka H. and Koga, T. Cellular senescence variation by metabolic and epigenomic remodeling. *Trends Cell Biol.* 30: 919-922, 2020.
28. Tanaka, H., Igata, T., Etoh, K., Koga, T., Takebayashi, S. and Nakao, M. The NSD2/WHSC1/MMSET methyltransferase protects cellular senescence-associated epigenomic remodeling. *Aging Cell* 19: e13173, 2020.
29. Yamamoto, T., Hirose, A., Nakamoto, M., Yoshida, R., Sakata, J., Matsuoka, Y., Kawahara, K., Nagao, Y., Nagata, M., Takahashi, N., Hiraki, A., Shinohara, M., Nakao, M., Saitoh, N. and Nakayama, H. BRD4 promotes metastatic potential in oral squamous cell carcinoma through the epigenetic regulation of the MMP2 gene. *Br. J. Cancer* 123: 580-590, 2020.

30. Tamaoki, J., Takeuchi, M., Abe, R., Kaneko, H., Wada, T., Hino, S., Nakao, M., Furukawa, Y. and Kobayashi, M. Splicing- and demethylase-independent functions of LSD1 in zebrafish primitive hematopoiesis. *Sci. Rep.* 10: 8521, 2020.
31. Horii, T., Morita, S., Hino, S., Kimura, M., Hino, Y., Kogo, H., Nakao, M. and Hatada, I. Successful generation of epigenetic disease model mice by targeted demethylation of the epigenome. *Genome Biol.* 21: 77, 2020.
32. Yasuda, Y., Tokunaga, K., Koga, T., Sakamoto, C., Goldberg, I.G., Saitoh, N. and Nakao, M. Computational analysis of morphological and molecular features in gastric cancer tissues. *Cancer Med.* 9: 2223-2234, 2020.
33. Fujita, R., Yamamoto, T., Arimura, Y., Fujiwara, S., Tachiwana, H., Ichikawa, Y., Sakata, Y., Yang, L., Maruyama, R., Hamada, M., Nakao, M., Saitoh, N. and Kurumizaka, H. Nucleosome destabilization by nuclear-RNAs. *Commun. Biol.* 3: 60, 2020.
34. Nishikura, N., Hino, K., Kimura, T., Uchimura, Y., Hino, S., Nakao, M., Maruo, Y. and Udagawa, J. Postweaning iron deficiency in male rats leads to long-term hyperactivity and decreased Reelin gene expression in the nucleus accumbens. *J. Nutrition* 150: 212-221, 2020.
35. Uzawa, H., Kohno, D., Koga, T., Sasaki, T., Fukunaka, A., Okuno, T., Jo-Watanabe, A., Kazuno, S., Miyatsuka, T., Kitamura, T., Fujitani, Y., Watada, H., Saeki, K. and Yokomizo, T. Leukotriene A4 hydrolase deficiency protects mice from diet-induced obesity by increasing energy expenditure through neuroendocrine axis. *FASEB J.* 34: 13949-3958, 2020.
36. Horii, Y., Nakaya, M., Ohara, H., Nishihara, H., Watari, K., Nagasaka, A., Nakaya, T., Sugiura, Y., Okuno, T., Koga, T., Tanaka, A., Yokomizo, T. and Kurose, H. Leukotriene B4 receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction. *FASEB J.* 34: 8749-8763, 2020.
37. Fujimura, R., Watanabe, H., Nishida, K., Fujiwara, Y., Koga, T., Imafuku, T., Kobayashi, K., Komori, H., Miyahisa, M., Maeda, H., Tanaka, M., Matsushita, K., Wada, T., Fukagawa, M. and Maruyama, T. α_1 -Acid Glycoprotein attenuates Adriamycin-induced nephropathy via CD163 expressing macrophage induction. *Kidney360.* 1: 343-353, 2020.
38. Osawa, T., Shimamura, T., Saito, K., Hasegawa, Y., Ishii, N., Nishida, M., Ando, R., Kondo, A., Anwar, M., Tsuchida, R., Hino, S., Sakamoto, A., Igarashi, K., Saitoh, K., Kato, K., Endo, K., Yamano, S., Kanki, Y., Matsumura, Y., Minami, T., Tanaka, T., Anai, M., Wada, Y., Wanibuchi, H., Hayashi, M., Hamada, A., Yoshida, M., Yachida, S., Nakao, M., Sakai, J., Aburatani, H., Shibuya, M., Hanada, K., Miyano, S., Soga, T. and Kodama, T. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2. *Cell Rep.* 29: 89-103, 2019.
39. Abdalla, M.O.A., Yamamoto, T., Maehara, K., Nogami, J., Ohkawa, Y., Miura, H., Poonperm, R., Hiratani, I., Nakayama, H., Nakao, M. and Saitoh, N. The Eleanor ncRNAs activate the

- topological domain of the ESR1 locus to balance against apoptosis. *Nature Commun.* 10: 3778, 2019.
40. Nishimura, K., Cho, Y., Tokunaga, K., Nakao, M., Tani, T. and Ideue, T. DEAH box RNA helicase DHX38 associates with satellite I noncoding RNA involved in chromosome segregation. *Genes Cells* 24: 585-590, 2019.
 41. Nakao, M., Anan, K., Araki, H. and Hino, S. Distinct roles of NAD⁺-Sirt1 and FAD-LSD1 pathways in metabolic response and tissue development. *Trends Endocrinol. Metab.* 30: 409-412, 2019.
 42. Takase, R., Hino, S., Nagaoka, K., Anan, K., Kohrogi, K., Araki, H., Hino, Y., Sakamoto, A., Nicholson, T. B., Chen, T. and Nakao, M. Lysine-specific demethylase-2 is distinctively involved in brown and beige adipogenic differentiation. *FASEB J.* 33: 5300-5311, 2019.
 43. Acebedo, A.R., Suzuki, K., Hino, S., Alcantara, M.C., Haga, H., Matsumoto, K., Nakao, M., Shimamura, K., Taeko, T., Nakagata, N., Miyagawa, S., Nishinakamura, R., Adelstein, R.S. and Yamada, G. Mesenchymal actomyosin contractility is required for androgen-driven mouse urethral masculinization. *Commun. Biol.* 2: 95, 2019.
 44. Nagatake, T., Hirata, SI., Koga, T., Kuroda, E., Kobari, S., Suzuki, H., Hosomi, K., Matsumoto, N., Yanrismet, Y., Shimojou, M., Morimoto, S., Sasaki, F., Ishii, KJ., Yokomizo, T. and Kunisawa, J. BLT1 mediates commensal bacteria-dependent innate immune signals to enhance antigen-specific intestinal IgA responses. *Mucosal Immunol.* 12:1082-1091, 2019.
 45. 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.
 46. Nakao, M., Fujiwara, S. and Iwase, H. Cancer navigation strategy for endocrine therapy-resistant breast tumors. *Trends Cancer* 4: 404-407, 2018.
 47. 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.
 48. Takagi, M., Ono, T., Natsume, T., Sakamoto, C., Nakao, M., Saitoh, N., Kanemaki, M.T., 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.
 49. Sasaki, F., Koga, T., Ohba, M., Saeki, K., Okuno, T., Ishikawa, K., Nakama, T., Nakao, S., Yoshida, S., Ishibashi, T., Ahmadi, H., Kanavi, MR., Hafezi-Moghadam, A., Penninger, JM., Sonoda, KH. and Yokomizo, T. Leukotriene B4 promotes neovascularization and macrophage recruitment in murine wet-type AMD models. *JCI Insight.* 3:e96902, 2018.

50. 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.

著書・総説目録 Publications

1. 中尾光善. 体質は3年で変わる. 集英社新書、2023. (205頁)
2. 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)
3. 中尾光善. エピジェネティクス、標準分子細胞生物学 (印刷中)、医学書院、2024.
4. 日野信次朗. フラビン依存性ヒストン脱メチル化酵素による脂肪細胞制御、褐色脂肪組織、シーエムシー出版、117-122, 2024.
5. 日野信次朗. 乳酸代謝による胆管癌のリプログラミング、肝胆膵 (特集: 微小環境から読み解く胆膵癌)、88(5): 613-617, 2024.
6. 衛藤貫、中尾光善. RNAseqChef: 遺伝子発現変動を自動的に解析するウェブツール、実験医学、41: 2307-2313, 2023.
7. 中尾光善. 代謝とエピゲノムによる細胞老化の制御機構、生体の科学 (増大特集 代謝)、74: 480-481, 2023.
8. 日野裕子、日野信次朗、中尾光善. ミトコンドリアから細胞核への逆行性シグナルによるエンハンサーリモデリング、医学の歩み、286: 171-172, 2023.
9. 中尾光善. 生活習慣病胎児期起源説: 脂肪組織と骨格筋における2つの代謝エピゲノム経路、食と医療、24: 21-29, 2023.
10. 日野信次朗. リボフラビンとフラボタンパク質による細胞制御、実験医学増刊 (栄養・代謝物シグナルと食品機能)、40(7): 1161-1167, 2022.
11. 古賀友紹、中尾光善. トランスクリプトーム・エピゲノムの統合解析、遺伝子解析 新技術とその応用、和光純薬時報、89: 10-11, 2021.
12. 日野信次朗、荒木裕貴、中尾光善. 環境応答性エピゲノム形成と肥満の個人差、実験医学増刊 (個人差の理解へ向かう肥満症研究)、5: 139-144, 2021.
13. 日野信次朗. 栄養環境適応におけるエピジェネティクス制御機構、基礎老化研究、45(3): 19-24, 2021.
14. 荒木裕貴、日野信次朗、中尾光善. エピゲノムを介した栄養センシングと代謝恒常性の維持・調節、糖尿病・内分泌代謝科、51: 315-322, 2020.
15. 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、48-53, 2019.
16. 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、198-208, 2019.
17. 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プログラミング、生化学、91: 31-37, 2019.
18. 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.

19. 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/全 199 頁, 2018.

その他（招待講演・受賞・報道・特許・アウトリーチ活動など）

学会等の招待講演

1. 日野信次朗. フラビン依存性ヒストン脱メチル化酵素による環境適応の制御、第 96 回日本生化学会大会（シンポジウム：細胞内ケミカルネットワークの解明と創出）、令和 5 年 11 月 1 日（福岡市）
2. 中尾光善. 代謝とエピゲノムによる細胞老化の制御機構、第 51 回日本臨床免疫学会総会、令和 5 年 10 月 6 日（ホテルイースト 21 東京、東京）
3. 日野信次朗. ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による骨格筋環境応答の調節、日本体力医学会特別大会（シンポジウム：運動応答臓器におけるエピジェネティクス制御の最前線）、令和 5 年 9 月 17 日（東京都新宿区）
4. 中尾光善. 栄養・代謝とエピゲノム ～食事はメモリーされる～、第 70 回日本栄養改善学会学術総会（教育講演）、令和 5 年 9 月 2 日（名古屋国際会議場、名古屋市）
5. 中尾光善. 私のエピジェネティクス研究～現在・過去・未来～、第 23 回日本分子脳神経外科学会（教育講演）、令和 5 年 8 月 24 日（宮崎観光ホテル、宮崎市）
6. 日野信次朗. 環境因子とエピジェネティクス因子の相互作用による骨格筋の「質」と「量」の調節、日本基礎老化学会第 43 回シンポジウム（骨格筋研究の可能性～サルコペニア克服から個体老化制御まで～）、令和 4 年 11 月 19 日（熊本市）
7. 中尾光善、日野裕子、衛藤貫、田中宏、日野信次朗. 細胞老化とミトコンドリアストレスによる分泌表現型のエピジェネティック制御. 第81回日本癌学会学術総会（シンポジウム：Aging and cancer）、令和4年9月30日（パシフィコ横浜）
8. 荒木裕貴、日野信次朗、栗林寛至、阿南浩太郎、中尾光善. リジン脱メチル化酵素LSD1は骨格筋において環境ストレス応答性の適応限界を規定する. 第15回日本エピジェネティクス研究会年会（ショートトーク）令和4年6月10日（九州大学医学部百年講堂、福岡市）
9. 日野信次朗. 栄養シグナルによる代謝型可塑性の制御、日本栄養・食糧学会関東支部第108回シンポジウム（栄養シグナルによる生体の代謝制御）、令和4年2月19日（オンライン開催）
10. 日野信次朗、荒木裕貴、栗林寛至、中尾光善. 栄養シグナルとエピゲノムの連携による代謝表現型の形成、第 94 回日本生化学会大会（シンポジウム：栄養素代謝による細胞制御とその破綻）、令和 3 年 11 月 5 日（オンライン開催）
11. 中尾光善. エピゲノム制御によるがんの代謝型と細胞特性の分子基盤. 第80回日本癌学会学術総会（シンポジウム：エピゲノムによるがんの表現型多様性及び可塑性の制御）、令和3年10月1日（パシフィコ横浜）
12. 日野信次朗、興梠健作、坂元顕久、中尾光善. エピゲノム制御によるがんのエネルギー代謝型の分子基盤（シンポジウム：病理形態とエピゲノムの統合的解析によるがんの病態解明）、第110回日本病理学会総会、令和3年4月24日（京王プラザホテル、東京）
13. 中尾光善. エピゲノム制御による表現型バリエーションの分子基盤（シンポジウム：ポストゲノム時代の基礎研究新展開）、第125回日本眼科学会総会、令和3年4月8日（リーガロイヤルホテル大阪、大阪市）

14. 日野信次朗、荒木裕貴、興梠健作、中尾光善. Control of metabolic phenotypes by flavin-dependent histone demethylases、第 43 回日本分子生物学会年会（ワークショップ:環境要因曝露に対する応答とその破綻による疾患発症の分子基盤、令和 2 年 12 月 3 日（オンライン開催）
15. 中尾光善. 栄養環境に応答するエピゲノム機構と表現型制御、第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会（シンポジウム：基礎医学から内分泌代謝学への発信）、令和2年1月31日（高崎シティギャラリーコアホール、前橋市）
16. T. Koga, F. Sasaki, T. Yokomizo, and M. Nakao. Regulation of monocytic cell subset by lipid mediator and epigenetics（脂質メディエーターとエピジェネティクスによる単球系細胞の機能制御）. 第42回日本分子生物学会年会（シンポジウム：エピゲノム制御による表現型バリエーションの分子基盤）令和元年12月5日（福岡国際会議場、福岡市）
17. 荒木裕貴、日野信次朗、阿南浩太郎、興梠健作、高瀬隆太、中尾光善. LSD1による環境応答性エピゲノムは骨格筋線維型と代謝型の可塑性に関わる. 第42回日本分子生物学会年会（ワークショップ：外部環境要因によるエピゲノム機構の破綻とその制御戦略）令和元年12月4日（福岡国際会議場、福岡市）
18. S. Hino, K. Anan, H. Araki, K. Kohroggi, R. Takase, and M. Nakao. Flavin-dependent histone demethylases link nutrient sensing to metabolic adaptation. 第42回日本分子生物学会年会（ワークショップ：Molecular mechanism of various nutrients causing biological reaction）令和元年12月4日（マリーンメッセ福岡、福岡市）
19. T. Yamamoto, M.O.A. Abdalla, K. Maehara, J. Nogami, Y. Ohkawa, H. Miura, R. Poonperm, I. Hiratani, H. Nakayama, and M. Nakao, and N. Saitoh. Eleanor non-coding RNAs balance between cell proliferation and death, through the long-range chromatin interaction in breast cancer. 第42回日本分子生物学会年会（ワークショップ：On the interplay between nuclear organization and the flow of genetic information）令和元年12月4日（福岡国際会議場、福岡市）
20. 興梠健作、日野信次朗、中尾光善. LSD1 determines the metabolic phenotype of leukemic cells by modulating transcription factors（LSD1による細胞系譜制御を介した白血病の代謝型形成）. 第42回日本分子生物学会年会（ワークショップ：エピジェネティック制御異常と癌進展）令和元年12月4日（福岡国際会議場、福岡市）
21. S. Hino. Roles of flavin-dependent histone demethylases in metabolic reprogramming. The 7th International Conference on Food Factors (Symposium: Nutritional Regulation of Epigenetics), December 3, 2019. (Kobe)
22. 中尾光善. エピゲノム制御の分子基盤とその病態に関する遺伝医学研究. 日本人類遺伝学会第 64 回大会（日本人類遺伝学会賞講演）令和元年 11 月 8 日（長崎ブリックホール、長崎市）
23. 中尾光善. エピゲノム機構による表現型制御. 日本人類遺伝学会第 64 回大会（シンポジウム：エピゲノムの揺らぎと疾患）令和元年 11 月 7 日（長崎ブリックホール、長崎市）
24. 日野信次朗、阿南浩太郎、興梠健作、荒木裕貴、中尾光善. フラビン依存性ヒストン脱メチル化酵素による栄養環境応答と代謝制御. 第 92 回日本生化学会大会（ワークショップ：分子状酸素による遺伝子発現調節から紐解く疾患生物学）令和元年 9 月 18 日（パシフィコ横浜）

25. 日野信次郎. フラビン依存性ヒストン脱メチル化酵素による環境応答と代謝制御、第112回日本繁殖生物学会大会シンポジウム「エピジェネティックコントロールの新展開-環境要因から人為制御まで-」、令和元年9月5日（北海道大学、札幌市）
26. 中尾光善. エピゲノムから DOHaD 説を科学する、第29回日本外来小児科学会年次集会（特別講演）、令和元年9月1日（福岡国際会議場、福岡市）
27. 中尾光善. 乳がんのホルモン療法抵抗性の機序と治療ストラテジー. 第27回日本乳癌学会学術総会、令和元年7月12日（京王プラザホテル、東京）
28. S. Hino. Hormone-Responsive Epigenetic Mechanisms Underlying Metabolic Reprogramming in the Muscle. The 14th International Symposium on Geriatrics and Gerontology Bridging Dementia and Frailty~From Pathogenesis to Prevention~. National Center for Geriatrics and Gerontology, December 1, 2018 (Obu, Aichi)
29. 阿南浩太郎、日野信次郎、高瀬隆太、興梠健作、荒木裕貴、中尾光善. 内分泌因子によるエピゲノム制御を介した骨格筋細胞の代謝リプログラミング. 第41回日本分子生物学会年会（ワークショップ：ユビキチンonクロマチン）平成30年11月29日（パシフィコ横浜）
30. 阿南浩太郎、田中宏、井形朋香、荒木裕貴、日野信次郎、中尾光善. エピゲノム因子によるミトコンドリア機能と細胞制御. 第41回日本分子生物学会年会（ワークショップ：筋ミトコンドリア研究の新展開）平成30年11月30日（パシフィコ横浜）
31. 中尾光善. エピジェネティクスゲノミクス研究における最近の進歩、第19回日本分子脳神経外科学会、平成30年8月24日（大阪市）
32. 日野信次郎. フラビン依存性脱メチル化酵素によるエピゲノム制御と代謝疾患、第55回日本臨床分子医学会学術集会（スポンサーセミナー：細胞増殖を取り巻く多彩な生命現象-免疫、代謝、脂質、エピゲノム-）、平成30年4月13日（みやこめっせ、京都府京都市）

その他の研究集会等の招待講演

1. 日野信次郎. フラビン依存性エピゲノム形成因子による細胞制御、北海道大学遺伝子病制御研究所セミナー、令和6年3月18日（札幌市）
2. 中尾光善. エピゲノム記憶による細胞制御と病態の分子基盤、エピジェネティックメディスン研究会 第16回講演会、令和6年2月24日（東京）
3. 中尾光善. 私のエピジェネティクス研究～現在・過去・未来～、熊本大学発生医学研究所サマーリトリート、令和5年8月22日
4. 中尾光善. エピゲノム制御による表現型形成と病態の分子基盤、第4回名古屋産学官・医連携研究会（名古屋連携研究会：NJK）、令和5年2月7日（Zoom）
5. M. Nakao. Epigenetic regulation of cellular stress-induced secretory phenotypes. The 4th Anniversary Symposium for Double Degree Program between partner universities in Thailand and Kumamoto University, Japan, December 1-2, 2022 (Chiang Mai University, Thailand)
6. Hino S. Epigenetic regulation of energy metabolism in health and diseases. Center of Translational Medicine Seminar. Aug. 24, 2022. (Khon Kaen University, Thailand)
7. T. Koga, S-H Hong, T. Yokomizo, and M. Nakao. Epigenetic regulation of inflammatory dendritic cells. Keystone Symposia (Innate immune memory: from evolutionary roots to human disease), March 6-9, 2022 (Keystone, USA)

8. M. Nakao. Epigenetic basis of endocrine therapy-resistance and emerging therapeutic strategy in breast cancer. The 21th Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetics Societies (EAUHGS) (Recent clinical experiences in genetics and genomics), November 18, 2021 (Seoul, Korea)
9. 中尾光善. 代謝メモリー (エピゲノム) から DOHaD 説を科学する、第 25 回鹿児島県小児内分泌研究会、令和 3 年 10 月 16 日 (鹿児島市)
10. 日野信次朗. 白血病細胞の代謝個性を生み出すエピジェネティクス機構 ~多層オミクス解析の基礎と応用~WAKO Web 受託セミナー -NGS の基礎から最新トピックスまで-、令和 3 年 7 月 14 日 (オンライン開催)
11. 中尾光善. エピゲノム制御による表現型バリエーションの分子基盤 (基調講演)、第 8 回日本骨格筋生物学研究会、令和 3 年 3 月 5 日 (熊本大学、熊本市)
12. 日野信次朗. Epigenetic control of metabolic reprogramming in cancer, Nagoya University Cancer Science Course. 令和 2 年 7 月 21 日 (名古屋市)
13. S. Hino, K. Kohrog, H. Araki, and M. Nakao. The roles of flavin-dependent demethylases in metabolic reprogramming. The 14th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences, Frontier in Medical Science and Microbial Diseases, October 3, 2019 (Osaka, Japan)
14. 井形朋香、田中宏、古賀友紹、竹林慎一郎、日野信次朗、中尾光善. 細胞老化を防御するエピゲノム因子の同定と機能解析、Research PlaNet 2019、令和元年7月20日 (ANAクラウンプラザホテル熊本、熊本市)
15. 中尾光善. 環境因子に応答するエピゲノム機構と表現型制御、第6回北陸エピジェネティクス研究会、令和元年10月30日 (福井大学、福井市)
16. 日野信次朗. フラビン依存性ヒストン脱メチル化酵素による栄養環境応答と代謝制御、第 92 回日本生化学会大会シンポジウム「栄養環境センシングと制御 (の分子基盤)」、令和元年 9 月 18 日 (パシフィコ横浜、横浜市)
17. S. Hino, K. Kohrog, K. Anan, H. Araki, and M. Nakao. LSD1 inhibition compromises subtype-specific metabolism and sensitizes to iron deprivation in acute myeloid leukemia. Nature Conference on Cellular Metabolism, April 8-11, 2019 (Xiamen, China)
18. M. Nakao. The role of LSD1 family proteins in energy metabolism and pathophysiology. International Symposium on Epigenome 2019, February 3, 2019 (Tokyo, Japan)
19. 中尾光善. エピゲノム因子による細胞老化と病態の分子基盤、第29回フォーラム・イン・ドージン (細胞と個体の老化生物学-科学は不老長寿に迫れるか)、平成30年11月22日 (熊本市)
20. M. Nakao. Cancer navigation strategy in endocrine therapy-resistant breast cancer. The 34th International Kumamoto Medical Bioscience Symposium (1st Anniversary Symposium for Double Degree Program between Mahidol University, Khon Kaen University and Kumamoto University), October 25, 2018 (Kumamoto, Japan)
21. 中尾光善. エピゲノムから DOHaD 説を科学する、第 17 回生殖バイオロジー東京シンポジウム、平成 30 年 8 月 19 日 (東京)
22. 中尾光善. エネルギー代謝とその病態に関わるエピゲノム記憶、The 5th Diabetes Research Innovation Symposium 2018、平成 30 年 7 月 15 日 (京都市)
23. 日野信次朗. フラビン依存性ヒストン脱メチル化酵素によるエネルギー代謝制御、産総研バイオメディカル研究部門セミナー、平成 30 年 7 月 5 日 (産総研、つくば市)

24. 中尾光善. エピジェネティクスに関する講演会、大正製薬(株)大宮総合研究所、平成 30 年 6 月 22 日 (さいたま市)
25. M. Nakao. Epigenetic remodeling of energy metabolism and cancer. Special Seminar. June 8, 2018 (Khon Kaen University, Thailand)
26. 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 レベルアップセミナー (講演) 平成 30 年 4 月 21 日 (福岡市)

特許等の申請・取得

1. 発明の名称：乳がんにおけるミトコンドリア呼吸鎖阻害によるBRCAnessの誘導および PARP阻害剤との合成致死療法の可能性
出願番号／出願日：特願 2023-xxxxx／2023/xx/xx
出願番号／出願日：PCT/JP2023/xxxxx 2023/xx/xx
出願人：公益財団法人 がん研究会、大豆エナジー株式会社
発明者：渡邊健司；齋藤典子；日野信次朗；中尾光善；日野裕子；落合孝次
2. 発明の名称：グリセオリン I の作用機序とその利用
出願番号／出願日：特願 2018-192177／2018/10/10
出願番号／出願日：PCT/JP2019/40052 2019/10/10
出願人：公益財団法人 がん研究会、大豆エナジー株式会社
発明者：山本達郎；立和田博昭；齋藤典子；中尾光善；松井利郎；井手剛；落合孝次
3. 発明の名称：浮遊性細胞のリアルタイム測定トレイと測定装置、ならびにそれを用いた測定方法
出願番号／出願日：特願 2018-178967／2018/9/25
出願人：国立大学法人 熊本大学、日本バイリーン株式会社
発明者：中尾光善；日野信次朗；興梠健作；岩佐 卓

プレスリリース

1. 老化細胞による炎症促進を担う酵素「ACLY」の発見－ACLY 阻害が加齢に伴う慢性炎症を改善する－
令和 6 年 7 月 24 日
論文名：Citrate metabolism controls the senescent microenvironment *via* the remodeling of pro-inflammatory enhancers
著者名：Kan Etoh, Hiroataka Araki, Tomoaki Koga, Yuko Hino, Kanji Kuribayashi, Shinjiro Hino, and Mitsuyoshi Nakao* (*責任著者)
掲載誌：Cell Reports
DOI：10.1016/j.jbc.2023.104810
2. 全遺伝子の発現変動を「見える化」するアプリの開発－天然化合物「スルフォラファン」の新たな機能を解明－
令和 5 年 5 月 11 日
論文名：A web-based integrative transcriptome analysis, RNAseqChef, uncovers cell/tissue type-dependent action of sulforaphane
著者名：Kan Etoh and Mitsuyoshi Nakao* (*責任著者)
掲載誌：Journal of Biological Chemistry
DOI：10.1016/j.jbc.2023.104810

3. 筋肉の過剰な環境適応を抑える仕組みを解明-筋肉機能向上と健康寿命延伸に向けて-
令和5年1月26日
論文名：LSD1 defines the fiber type-selective responsiveness to environmental stress in skeletal muscle
著者名：Hiroataka Araki, Shinjiro Hino*, Kotaro Anan, Kanji Kuribayashi, Kan Etoh, Daiki Seko, Ryuta Takase, Kensaku Kohrogi, Yuko Hino, Yusuke Ono, Eiichi Araki, and Mitsuyoshi Nakao*
(*責任著者)
掲載誌：eLife
DOI：10.7554/eLife.84618
4. ミトコンドリアから細胞核への逆行性シグナリングと標的遺伝子の解明ーミトコンドリア機能不全の早期診断・制御法を目指してー
令和4年9月12日
論文名：Mitochondrial stress induces AREG expression and epigenomic remodeling through c-JUN and YAP-mediated enhancer activation
著者名：Yuko Hino, Katsuya Nagaoka, Shinya Oki, Kan Etoh, Shinjiro Hino*, and Mitsuyoshi Nakao* (*責任著者)
掲載誌：Nucleic Acids Research
DOI：10.1093/nar/gkac735
5. 白血病の代謝の個性を生み出す仕組みを解明ー代謝を標的とした特異性の高い治療戦略の可能性ー
令和4年4月30日
論文名：LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBP α
著者名：Kensaku Kohrogi, Shinjiro Hino, Akihisa Sakamoto, Kotaro Anan, Ryuta Takase, Hiroataka Araki, Yuko Hino, Kazutaka Araki, Tetsuya Sato, Kimitashi Nakamrs, and Mitsuyoshi Nakao* (*責任著者)
掲載誌：Blood Advances
DOI：https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003521
6. 細胞老化の多様性とそのメカニズムを提唱ー代謝とエピゲノムによるバリエーションの形成ー
令和2年9月23日
論文名：Cellular senescence variation by metabolic and epigenomic remodeling
著者名：Mitsuyoshi Nakao*, Hiroshi Tanaka, and Tomoaki Koga (*責任著者)
掲載誌：Trends in Cell Biology
DOI：https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.08.009
7. 細胞老化を防ぐ酵素「NSD2」を発見ー老化をコントロールできる時代に向けてー
令和2年6月22日
論文名：The NSD2/WHSC1/MMSET methyltransferase prevents cellular senescence-associated epigenomic remodeling
著者名：Hiroshi Tanaka, Tomoka Igata, Kan Etoh, Tomoaki Koga, Shin-ichiro Takebayashi, and Mitsuyoshi Nakao* (*責任著者)
掲載誌：Aging Cell
DOI：https://doi.org/10.1111/acel.13173

8. ゲノム DNA の立体構造から見えた乳がん細胞の弱点-再発乳がんの治療に新たな道-
令和元年 8 月 22 日
論文名 : The *Eleanor* ncRNAs activate the topological domain of the *ESR1* locus to balance against apoptosis.
著者名 : Mohamed Osama Ali Abdalla, Tatsuro Yamamoto, Kazumitsu Maehara, Jumpei Nogami, Yasuyuki Ohkawa, Hisashi Miura, Rawin Poonperm, Ichiro Hiratani, Hideki Nakayama, Mitsuyoshi Nakao*, and Noriko Saitoh* (*責任著者)
掲載誌 : Nature Communications
DOI : 10.1038/s41467-019-11378-4
9. 健康と病気の発生源説(DOHaD 説)を考察-やせと肥満を誘導する 2 つの酵素が働く可能性を指摘-
令和元年 5 月 28 日
論文名 : Distinct roles of the NAD⁺-Sirt1 and FAD-LSD1 pathways in metabolic response and tissue development
著者名 : Mitsuyoshi Nakao*, Kotaro Anan, Hiroataka Araki, and Shinjiro Hino (*責任著者)
掲載誌 : Trends in Endocrinology and Metabolism(Cell Press)
DOI : 10.1016/j.tem.2019.04.010
10. 大豆グリセオリン I が再発乳がんモデル細胞の増殖を抑えるーエストロゲン療法に関わる新たなメカニズムを解明ー
平成 30 年 10 月 12 日
論文名 : Endocrine therapy-resistant breast cancer model cells are inhibited by soybean glyceollin I through *Eleanor* non-coding RNA
著者名 : Tatsuro Yamamoto, Chiyomi Sakamoto, Hiroaki Tachiwana, Mitsuru Kumabe, Toshiro Matsui, Tadatoshi Yamashita, Masatoshi Shinagawa, Koji Ochiai, Noriko Saitoh*, and Mitsuyoshi Nakao* (*責任著者)
掲載誌 : Scientific Report 2018 Oct 12
DOI : 10.1038/s41598-018-33227-y
11. どの種類の筋肉細胞になるかは酵素「LSD1」が調節 -酵素とホルモンによる、骨格筋の分化と代謝調節メカニズムを解明-
平成 30 年 3 月 29 日
論文名 : LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation
著者名 : Kotaro Anan, Shinjiro Hino*, Noriaki Shimizu, Akihisa Sakamoto, Katsuya Nagaoka, Ryuta Takase, Kensaku Kohrogi, Hiroataka Araki, Yuko Hino, Shingo Usuki, Shinya Oki, Hirotohi Tanaka, Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, and Mitsuyoshi Nakao* (*責任著者)
掲載誌: Nucleic Acids Research
DOI : <https://doi.org/10.1093/nar/gky234>
12. 膵がんの転移や再発を司るがん幹細胞を発見 ~がんの芽を標的とした新たな治療法開発に光明~
令和 5 年 4 月 25 日
論文名 : YAP/BRD4-controlled ROR1 promotes tumor-initiating cells and hyperproliferation in pancreatic cancer.

著者名 : Masaya Yamazaki*, Shinjiro Hino, Shingo Usuki, Yoshihiro Miyazaki, Tatsuya Oda, Mitsuyoshi Nakao, Takaaki Ito, Kazuya Yamagata (*責任著者)

掲載誌: The EMBO Journal

DOI : 10.15252/embj.2022112614

13. ケトン体合成の新たな作用を発見～ケトン体合成によるミトコンドリア保護～

令和3年2月18日

論文名 : Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation

著者名 : Yuichiro Arima, Yoshiko Nakagawa, Toru Takeo, Toshifumi Ishida, Toshihiro Yamada, Shinjiro Hino, Mitsuyoshi Nakao, Sanshiro Hanada, Terumasa Umemoto, Toshio Suda, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Takehisa Watanabe, Katsuya Nagaoka, Yasuhito Tanaka, Yumiko K Kawamura, Kazuo Tonami, Hiroki Kurihara, Yoshifumi Sato, Kazuya Yamagata, Taishi Nakamura, Satoshi Araki, Eiichiro Yamamoto, Yasuhiro Izumiya, Kenji Sakamoto, Koichi Kaikita, Kenichi Matsushita, Koichi Nishiyama, Naomi Nakagata, and Kenichi Tsujita

掲載誌 : Nature Metabolism

DOI : 10.1038/s42255-021-00342-6

14. ゲノム DNA の構造をこわれやすくして遺伝子の転写を制御するしくみを解明

令和2年2月11日

論文名 : Nucleosome destabilization by nuclear non-coding RNAs.

著者名 : Risa Fujita, Tatsuro Yamamoto, Yasuhiro Arimura, Saori Fujiwara, Hiroaki Tachiwana, Yuichi Ichikawa, Yuka Sakata, Liying Yang, Reo Maruyama, Michiaki Hamada, Mitsuyoshi Nakao, Noriko Saitoh*, and Hitoshi Kurumizaka* (*責任著者)

掲載誌 : Communications Biology

DOI : 10.1038/s42003-020-0784-9

アウトリーチ活動

1. 熊大通信 90号 (2023年10月発行) 特集「生命の本質を探る 発生研」

<https://www.kumamoto-u.ac.jp/daigakujouhou/kouhou/kouhoushi/kumatu/vol-90>

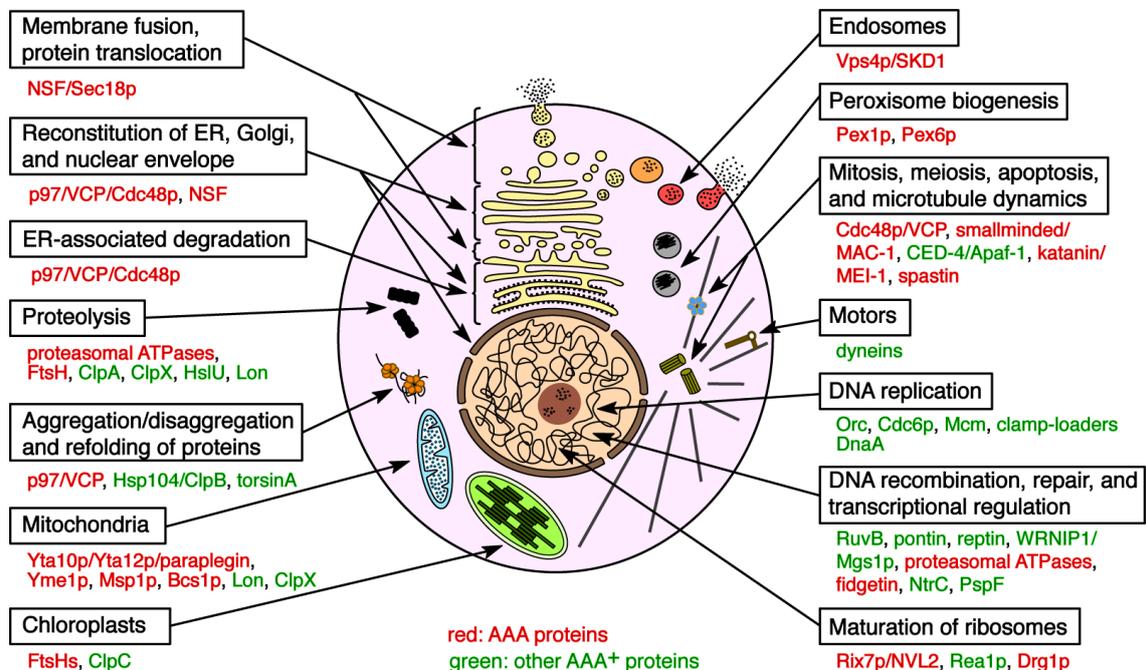
分子細胞制御分野

Department of Molecular Cell Biology

AAA ファミリータンパク質は、リング状のオリゴマーを形成し、タンパク質分解、膜融合、細胞骨格の動態、オルガネラの形成・再構築など様々な細胞機能に関わる。ATP のエネルギーを使って基質タンパク質の立体構造を解きほぐしたり、タンパク質複合体を脱会合したりする分子シャペロンである。神経変性疾患などヒト疾患に関連する AAA タンパク質が相次いで同定されている。分子細胞制御分野では、様々な AAA タンパク質の細胞機能、分子機構、ナノ動態について研究している。

AAA family proteins are involved in a variety of cellular processes including protein degradation, membrane biogenesis/fusion, dynamics of cytoskeleton, and maintenance/reconstitution of organelles. They form ring-shaped oligomers. Upon ATP hydrolysis, they unfold and translocate substrate proteins or disassemble protein complexes. Thus, they can be thought of as novel types of molecular chaperones. Recent studies have also implicated AAA proteins in a number of human genetic diseases including neurodegenerative disorders. We are investigating the cellular functions, molecular mechanisms, and nanodynamics of various AAA proteins.

Various cellular functions of AAA proteins



AAA タンパク質の多彩な細胞機能

構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
山中 邦俊	准教授	Kunitoshi Yamanaka, Associate Professor
藤田 紀子	リサーチサポートアソシエート	Noriko Fujita, Research Support Associate

元在籍者 Staff in the past (2018.4～2024.3)

名前	Name	在籍期間	在籍時職名	転出先
小椋 光	Teru Ogura	-2020.3.31	教授	熊本大学特任教授
江崎 雅俊	Masatoshi Esaki	2006.6.1-2019.9.30	助教	小野薬品
村田 (城島) 愛	Ai Murata (Johjima)	2006.4.4-2019.3.31	大学院生・研究員	オックスフォード大学
尾上 靖宏	Yasuhiro Onoue	2017.4.17-2019.3.31	研究員	立命館大学
Md. Tanvir Islam	Md. Tanvir Islam	2014.10.1-2018.9.25	大学院生	Jashore Univ. Science & Technology
Abhijit Chowdhury	Abhijit Chowdhury	2014.10.1-2018.9.25	大学院生	Bangladesh Council of Scientific and Industrial Research
Suman Mojunder	Suman Mojunder	2015.4.1-2019.3.25	大学院生	University of Chittagong
Sabiqun Nahar	Sabiqun Nahar	2016.4.1-2020.3.25	大学院生	University of Alabama at Birmingham
矢野 瑞穂	Mizuho Yano	-2019.3.31	研究支援者	

研究概略 Projects

AAA ファミリータンパク質は、Walker 型 ATPase で、リング状 6 量体を形成して機能する。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ある。進化的によく保存され、真核生物では酵母からヒトまで 20 数個のほぼ同じセットの AAA タンパク質が存在している。近年、ヒト遺伝性疾患に関わる AAA タンパク質が次々に同定されてきており、医学薬学的にも極めて重要なタンパク質群である。私たちは AAA ファミリータンパク質の共通分子基盤と多彩な細胞機能の解明をめざしている。また、線虫アミロイドーシスモデルを作製し、治療法・治療薬の探索も展開している。

I. p97 ホモログの細胞機能解析：p97 ホモログは、細胞分裂後の小胞体、ゴルジ体、核膜の再構築に働くほか、ユビキチン・プロテアソーム経路や小胞体関連分解 (ERAD) などの様々な細胞機能に関与している。多数のコファクタータンパク質が p97 に結合して、これらの機能が発揮される。ヒト p97 ホモログ VCP は ALS や IBMPFD の原因因子として同定されている。

酵母の p97 ホモログ Cdc48：ミトコンドリアは、常に融合と分裂を繰り返しその品質を維持している。この過程には、ミトコンドリア外膜に存在する融合因子 Fzo1 の代謝回転が重要である。Cdc48 の 2 つのコファクター Ubp3 と Ubx2 により、Fzo1 の分解が制御されていることを明らかにした (Chowdhury et al., 2018; Nahar et al., 2020)。

ミトコンドリア外膜に誤って挿入されたタンパク質は、Msp1 に認識され引き抜かれて一旦小胞体膜に挿入される。その後、Doa10 でユビキチン化され Cdc48 によって引き抜かれてプロテアソームで分解されることを見出した (Matsumoto et al., 2019) [京都産業大学・遠藤教授らとの共同研究]。

Cdc48 が 20S プロテアソームに結合した新規プロテアソームの存在を明らかにしているが、細胞内基質として Sod1 や Ths1 を同定し、これらはユビキチン非依存的に分解されることを示した (Esaki et al., 2018; Islam et al., 2020)。

線虫の p97 ホモログ CDC-48：線虫には、p97 ホモログが 2 個存在し、機能が重複する必須因子であることを証明している。小胞体関連分解、性決定、精子形成、染色体凝縮・分配などにおける p97 の役割を明らかにしてきた。多数のコファクターが p97 に結合して、これら多彩な機能が発揮される。N ドメインにも C 末端にも結合しうるユニークなコファクター UBXXN-6 は、栄養飢餓時に顕著に発現が亢進し、細胞質成分のリソソームにおける分解に関与していることを見出した (Mojumder et al., 2018)。ヒト N ドメイン結合コファクター ASPL (線虫では ASPSP-1) は、p97 に結合後その 6 量体構造を解体し、ヘテロ 4 量体を形成することが報告された。そこで、線虫における ASPSP-1 の機能・挙動を調べたところ、寿命や匂い感知機能に関与していることや ASPSP-1-CDC-48 複合体はヘテロ 2 量体およびヘテロ 4 量体であることがわかった (投稿準備中)。これらの結果から、従来のシャペロン機能とは異なる新規機能を獲得している可能性を考え、さらに解析を進めている。

II. AAA シャペロンや分子シャペロンのナノ動態観察：Hsp104 は、真核生物の細胞内で変性凝集してしまったタンパク質を元の立体構造へ戻すことのできるユニークな分子シャ

ペロンである。基質存在下で Hsp104 の構造変化を高速原子間力顕微鏡 (高速 AFM) で観察し、基質を捕捉し反応している状態 (中央の孔が無い閉じたリング構造) と基質と出会う前の状態 (開いたらせん状態) を明らかにした。今後の基質認識・捕捉の仕組み解明の手がかりとなると期待される (Inoue et al., 2021)。[東京農工大学・養王田教授らとの共同研究]

小胞体でタンパク質のジスルフィド結合の形成を制御して、タンパク質のフォールディングを助ける PDI (Protein Disulfide Isomerase) ファミリータンパク質のうち 2 種類の PDI 酵素 (PDI と ERp46) と新生鎖を用いて高速 AFM で観察を行なったところ、両酵素はそれぞれ異なる構造をとり、異なる作用機序で新生鎖と結合することが明らかとなった

(Hirayama et al., 2021)。また PDI の酸化還元状態依存的な動的構造変化を世界で初めて観察することに成功し、PDI が触媒するタンパク質フォールディングの新しいモデルを提唱した (Okumura et al., 2019) [東北大学・稲葉教授らとの共同研究]。

III. 細菌機能性アミロイドバイオフィームと分子シャペロン：Curli は大腸菌によって産生される細胞外アミロイドでありバイオフィーム形成や感染に重要な役割を果たす。近年 Curli の産生を制御する細胞質因子として分子シャペロン DnaK を同定し、植物由来のフラボノイドであるミリセチンや緑茶に多く含まれる EGCG が DnaK 活性を抑制し Curli 産生を低下させることを明らかにした (Arita-Morioka et al., 2015; 2018)。DnaK が Curli 産生を調節する仕組みについて研究を進め、① 2 つの転写因子 RpoS と CsgD の質的量的制御により、Curli 主要構成因子 CsgA の発現を制御していること、② CsgA に直接結合し、細胞質で誤って凝集するのを防ぎ、適切な膜輸送を保証していることを明らかにした

(Sugimoto et al., 2018)。また、DnaK と協調的に機能する J ドメインタンパク質の重要性も明らかにした (Sugimoto et al., 2021)。さらにはペリプラズム領域における Curli 構成タンパク質の品質管理を担う分子シャペロンおよびプロテアーゼを同定し、それらの作用機作を明らかにした (Sugimoto et al. 論文投稿中)。このように細菌機能性アミロイド Curli の生合成過程における品質管理機構の全貌を明らかにしてきている [東京慈恵会医科大学・杉本准教授らとの共同研究]。

IV. 家族性アミロイドーシスの線虫モデル作製及びそれを用いた治療薬の探索・治療法の開発：トランスサイレチンアミロイドーシスは現状で根治療法がなく、多くの患者は体内に蓄積し続ける毒性のアミロイドを分解・除去する術がないまま死に至るといふ悲惨な現状がある。そこで、トランスサイレチンアミロイドーシスの線虫モデルを作製し、EGCG が生体内でもアミロイド形成を遅延させることを確認し、モデルとしての有用性を示すことができた。またこの線虫モデルを用いた治療薬の探索も開始した (Tsuda et al., 2018) [本学生命科学研究部・安東前教授・植田教授らとの共同研究]。さらにこのモデル線虫を用いて、トランスサイレチンアミロイドのクロスβシートに選択的に結合し、光照射下で、親水性の酸素原子を化学反応により導入 (光酸素化) することで、凝集抑制・無毒化・分解促進効果を発揮する光触媒医薬品開発にも着手した。これまでに、生体内で毒性を軽減できる光触媒化合物の合成に成功している (Yamane et al., 2024) [東京大学・金井教授らとの共同研究]。

論文目録 Publications

1. Yamane, M., Umeda, H., Toyobe, M., Iwai, A., Kudo, G., Okada, M., Mitsunuma, H., Hori, Y., Tomita, T., Mizuguchi, M., Ueda, M., Ando, Y., Kawashima, S.A., Sohma, Y., Hirokawa, T., Yamanaka, K. and Kanai, M. Small molecule amyloid disrupters demonstrate therapeutic efficacy for transthyretin amyloidosis. *ChemRxiv* 2024. DOI: [10.26434/chemrxiv-2024-pghmz](https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-pghmz)
2. Inoue, Y., Hanazono, Y., Noi, K., Kawamoto, A., Kimatsuka, M., Harada, R., Takeda, K., Kita, R., Iwamasa, N., Shibata, K., Noguchi, K., Shigeta, Y., Namba, K., Ogura, T., Miki, K., Shinohara, K. and Yohda M. Split conformation of *Chaetomium thermophilum* Hsp104 disaggregase. *Structure* 29, 721-730.e6, 2021. DOI: [10.1016/j.str.2021.02.002](https://doi.org/10.1016/j.str.2021.02.002)
3. Hirayama, C., Machida, K., Noi, K., Murakawa, T., Okumura, M., Ogura, T., Imataka, H. and Inaba, K. Distinct roles and actions of protein disulfide isomerase family enzymes in catalysis of nascent-chain disulfide bond formation. *iScience* 24, 102296, 2021. DOI: [10.1016/j.isci.2021.102296](https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102296)
4. Sugimoto, S., Yamanaka, K., Niwa, T., Terasawa, Y., Kinjo, Y., Mizunoe, Y. and Ogura, T. Hierarchical model for the role of J-domain proteins in distinct cellular functions. *J. Mol. Biol.* 433, 166750, 2021. DOI: [10.1016/j.jmb.2020.166750](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.166750)
5. Islam, M.T., Ogura, T. and Esaki, M. The Cdc48-20S proteasome degrades a class of endogenous proteins in a ubiquitin-independent manner. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 523, 835-840, 2020. DOI: [10.1016/j.bbrc.2020.01.030](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.030)
6. Nahar, S., Chowdhury, A., Ogura, T. and Esaki, M. A AAA ATPase Cdc48 with a cofactor Ubx2 facilitates ubiquitylation of a mitochondrial fusion-promoting factor Fzo1 for proteasomal degradation. *J. Biochem.* 167, 279-286, 2020. DOI: [10.1093/jb/mvz104](https://doi.org/10.1093/jb/mvz104)
7. Matsumoto, S., Nakatsukasa, K., Kakuta, C., Tamura, Y., Esaki, M. and Endo, T. Msp1 clears mistargeted proteins by facilitating their transfer from mitochondria to the ER. *Mol. Cell* 76, 191-205.e10, 2019. DOI: [10.1016/j.molcel.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.07.006)
8. Yamauchi, S., Kobashigawa, Y., Fukuda, N., Teramoto, M., Toyota, Y., Liu, C., Ikeguchi, Y., Sato, T., Sato, Y., Kimura, H., Masuda, T., Ohtsuki, S., Noi, K., Ogura, T. and Morioka, H. Cyclization of single-chain Fv antibodies markedly suppressed their characteristic aggregation mediated by inter-chain VH-VL interactions. *Molecules* 24, 2620, 2019. DOI: [10.3390/molecules24142620](https://doi.org/10.3390/molecules24142620)
9. 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.* 15, 499-509, 2019. DOI: [10.1038/s41589-019-0268-8](https://doi.org/10.1038/s41589-019-0268-8)

10. Mojumder, S., Sawamura, R., Murayama, Y., Ogura, T. and Yamanaka, K. Functional characterization of UBXXN-6, a C-terminal cofactor of CDC-48, in *C. elegans*. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 509, 462-468, 2019. DOI: [10.1016/j.bbrc.2018.12.155](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.155)
11. 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. DOI: [10.1038/s41598-018-36357-5](https://doi.org/10.1038/s41598-018-36357-5)
12. 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, 437-447, 2018. DOI: [10.1093/jb/mvy073](https://doi.org/10.1093/jb/mvy073)
13. Chowdhury, A., Ogura, T. and Esaki, M. Two Cdc48 cofactors Ubp3 and Ubx2 regulate mitochondrial morphology and protein turnover. **J. Biochem.** 164, 349-358, 2018. DOI: [10.1093/jb/mvy057](https://doi.org/10.1093/jb/mvy057)
14. Morita, K., Yamamoto, Y.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.M. 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. DOI: [10.3390/ijms19082452](https://doi.org/10.3390/ijms19082452)
15. Esaki, M., Johjima-Murata, A., Islam, M.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, 6, 2018. DOI: [10.3389/fmolb.2018.00056](https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00056)
16. Arita-Morioka, K.I., 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. DOI: [10.1038/s41598-018-26748-z](https://doi.org/10.1038/s41598-018-26748-z)
17. Sugimoto, S., Arita-Morioka, K.I., 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. DOI: [10.1038/s42003-018-0056-0](https://doi.org/10.1038/s42003-018-0056-0)

その他（招待講演・受賞・報道・特許・アウトリーチ活動など）

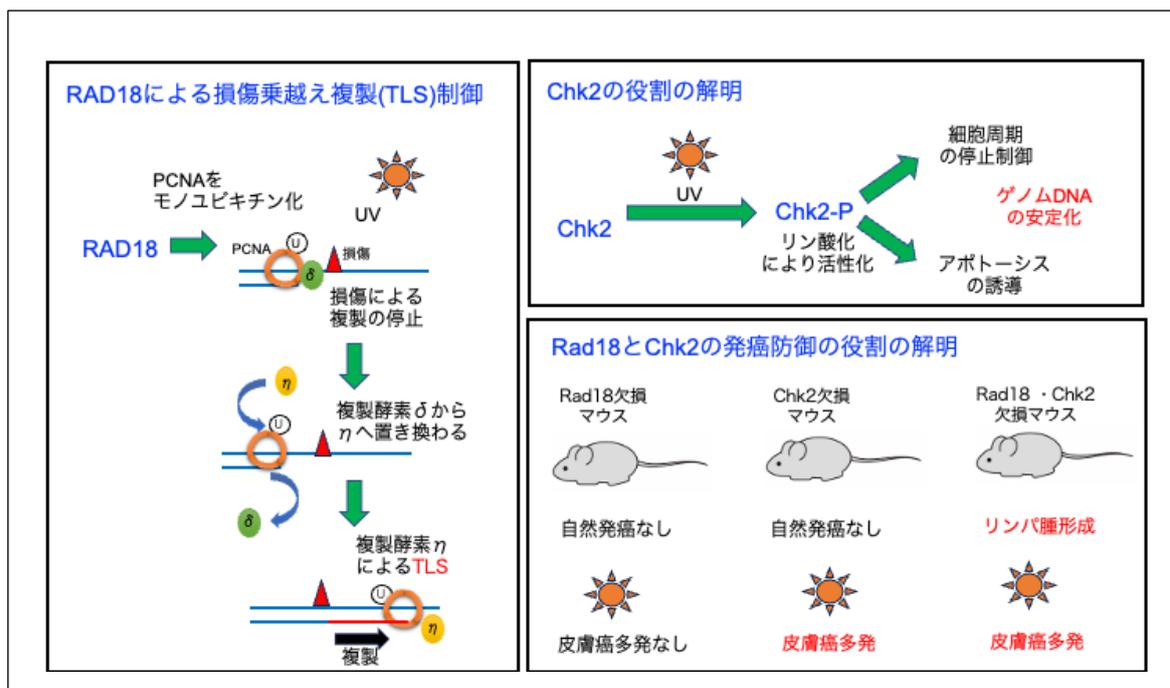
1. 金井 求、山根 三奈、山中 邦俊、相馬 洋平、三ツ沼 治信、梅田 大輝、豊邊 萌、川島 茂裕、「トランスサイレチンアミロイドに対する光酸素化触媒、及びこれを含む医薬組成物」2024年3月28日出願済み（特願 2024-053018）

損傷修復分野

Department of Cell Maintenance

細胞への紫外線の照射などにより DNA が損傷されると、DNA 複製は停止してしまう。ユビキチンライゲースである Rad18 は、PCNA をモノユビキチン化する。これにより損傷乗越え複製酵素 η が複製停止部位にリクルートされ、損傷を乗り越えて DNA 複製を再開させる(損傷乗越え複製)。Rad18 による損傷乗越え複製の制御は、発癌を防ぐ役割の他に生殖機能の維持や造血の場における薬剤耐性などに関与する。また Rad18 の機能が欠損する場合には、細胞周期調節遺伝子である Chk2 が活性化されて、ゲノム安定性の維持に寄与することがわかった。Rad18 欠損マウス、Chk2 欠損マウスまたはそれらの 2 重欠損マウスを用いて、次の 3 つの項目について解明をめざす。(1) RAD18 による、TLS 以外の機構による損傷 DNA 鎖の複製促進機構の解明 (2) 細胞への紫外線の照射により DNA が損傷を受けた場合の Chk2 遺伝子の役割の解明 (3) 自然発癌または紫外線の暴露による皮膚癌の形成を防ぐための、Rad18 または Chk2 遺伝子の役割の解明

Replicative polymerases stall at lesions on template DNA in UV-irradiated cells, which hamper cell proliferation. To circumvent the crisis, ubiquitin ligase Rad18 mono-ubiquitinates PCNA to promote translesion synthesis (TLS) via recruiting polymerase η . Thus, Rad18 maintains genomic DNA stability to prevent tumorigenesis. Rad18 also plays role to maintain spermatogenesis and hematopoiesis. In case Rad18 is abrogated, cell cycle checkpoint gene, Chk2 is activated contributing to maintain genomic DNA stability. We will elucidate following subjects using Rad18-deficient or Chk2-deficient mice or its double knockout mice. (1) Elucidation of how Rad18 tolerate DNA lesions for continuation of DNA replication by the mechanism other than TLS. (2) Roles of Chk2 when cells are irradiated with UV irradiation (3) Roles of Rad18 and/or Chk2 in suppression of spontaneous or UV exposure-induced skin carcinogenesis.



構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
立石 智	講師	Satoshi Tateishi, Senior Assistant Professor
立石 千絵	技術支援員	Chie Tateishi, Secretary Assistant

元在籍者 Staff in the past (2018.4～2024.3)

名前	Name	在籍期間	在籍時職名	転出先
加古兼太郎	Kentaro Kako	2021.4.1-2023.3.31	大学院生(修士課程)	製薬企業
ムストファ カウサル	Md. Kawsar Mustofa	2017.4.1-2020.3.31	大学院生 (博士課程) (HIGO)	UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

研究概略 Projects

細胞への紫外線の照射などにより DNA が損傷されると、DNA 複製は停止してしまう。ユビキチンライゲースである Rad18 は、損傷乗越え複製酵素 η (Pol η) を制御することにより DNA 複製を再開させる。このように DNA 損傷を乗越えて複製することを損傷乗越え複製(translesion synthesis: TLS)と呼ぶ。TLS は、ゲノム DNA の安定性を保つ役割をもつ一方で、エラー頻度の高い TLS により変異率の上昇をもたらす可能性もある。Rad18 ノックアウトマウスを用いた研究などにより、以下の 1-4 の研究を進めてきた。また本研究室では熊本大学医学部皮膚科などと連携して、光線過敏症・早老症などのゲノム不安定性疾患の診断・治療方法の研究に携わっている。

1. Rad18 と Chk2 による、ゲノム DNA 安定性の維持機構

DNA 複製酵素 η は、細胞への紫外線の照射により形成された DNA 損傷を含む DNA を TLS により複製する酵素である。色素性乾皮症 V 群の原因遺伝子であり、この疾患をもつヒトは日光の暴露により皮膚癌を多発する。RAD18 は、DNA 複製酵素 η を制御しているため、Rad18 欠損マウスが色素性乾皮症 V 群と同じように紫外線の暴露により皮膚癌を多発するか興味をもたれていた。そこで野生型マウスおよび Rad18 欠損マウスに定期的に紫外線を照射し皮膚癌が形成されるか試験を行った(論文リスト 6 参照)。予想外なことに Rad18 欠損マウスの皮膚癌形成頻度は野生型マウスと比べて差が見られなかった。Rad18 欠損細胞に紫外線を照射すると、チェックポイント遺伝子である Chk2 が活性化される。これは、Rad18 欠損により TLS ができない時にチェックポイントが活性化されて細胞周期を調節しアポトーシスを誘導することにより、ゲノム安定性を維持するためであることがわかった。実際に Rad18 と Chk2 の両方を欠損するマウスは、ゲノム DNA が不安定化して脾臓リンパ腫を多発した。また Chk2 欠損マウスに定期的に紫外線を照射すると、皮膚癌を多発することがわかった。このため、遺伝的に CHEK2 遺伝子に異常のある *CHEK2*H100delC* をもつヒトは皮膚癌のリスクが高いことが示唆された。(ノースカロライナ大学 CyrusVaziri 博士との共同研究、論文 6 参照)。

2. RAD18 タンパクによるヒストン H2A タンパクのユビキチン化

E3 酵素 RAD18 は、PCNA タンパクをモノユビキチン化することを介して、TLS を調節する。その一方で RAD18 は、放射線の照射などにより形成された DNA2 重鎖切断損傷の修復を促進する。DNA2 重鎖切断損傷の修復では、切断部位の周辺のヒストン H2A がポリユビキチン化された後に、各種の修復タンパクがリクルートされることにより開始される。今回精製 RAD18 タンパクは、精製ヒストン H2A タンパクをモノおよびポリユビキチン化することを見いだした(論文リスト 3 参照)。この活性には、RAD18 タンパクの Zinc finger ドメインが必要であった。野生型 RAD18 を発現するヒト細胞は、ユビキチン化されたクロマチンタンパクが検出されたが、Zinc finger ドメインを欠損する RAD18 のみを発現する細胞では検出されなかった。その一方で、Zinc finger ドメインを欠損する RAD18 のみを発現する細胞は野生型 RAD18 タンパクを発現する細胞に比べ

て放射線照射に対する感受性が見られた。このため、放射線照射による DNA2 重鎖切断損傷時に RAD18 は H2A タンパクのエピキチン化を介して、DNA2 重鎖切断損傷の修復を促進していることが示唆された。

3. RAD18 が TLS を行うさいの変異解析と発癌への関与

ゲノム DNA 解析により、RAD18 が TLS を行うさいに変異を誘発していることがわかってきた。その詳細について解析を行った(論文リスト 4 参照)。野生型マウスまたは Rad18 欠損マウスに、発癌物質 (7,12-ジメチルベンズ[α]アントラセン、DMBA) を投与後に形成される皮膚癌のゲノム解析を行い比較した。その結果、RAD18 は A(T)>T(A)単一ヌクレオチド変異 (SNV) を特徴とする変異を高い頻度でおこしていることを明らかにした。また Rad18 欠損マウスでは、4bp より長い鎖長の欠損変異が増加していた。Rad18 ヘテロマウスでは、COSMIC シグネチャー22 が多く見られたのに対して、Rad18 欠損マウスでは COSMIC シグネチャー3 (BRCA 変異腫瘍の特徴) の寄与が増加していた。The Cancer Genome Atlas の解析によると、RAD18 の発現は SNV の多い腫瘍と強く関連していた。以上の解析の結果は、RAD18 遺伝子の働きは、ヒト発癌過程においても突然変異の誘発を促進していることを示唆する。

4. RAD18 は、レトロエレメント、L1 および Alu の移動を制限している

Long interspersed element-1 (LINE-1, L1)は、ヒトゲノムの約 17%を占めるトランスポゾンである。L1 はエンドヌクレアーゼを利用して L1 cDNA を標的ゲノム DNA に挿入し、ヒトゲノムの二本鎖 DNA 切断を誘発し、DNA 損傷シグナル伝達経路を活性化し、DNA 修復タンパク質のリクルートをもたらす。これにより、L1 のヒトゲノムへの統合が促進または保護される可能性がある。従って、宿主の DNA 修復機構は L1 の可動性において極めて重要な役割を担っている。本研究で我々は、DNA 修復タンパク質 Rad18 が L1 の可動性を制限していることを初めて明らかにした(論文リスト 5 参照)。特に、Rad18 を過剰発現させると、L1 のレトロトランスポジションと L1 を介した Alu レトロトランスポジションが強く抑制された。一方、Rad18 欠損細胞やノックダウン細胞では、L1 の再転移が亢進した。さらに、Polη 結合ドメインではなく、Rad6 (E2 ユビキチン結合酵素) 結合ドメインが L1 逆翻訳の阻害に必要であったことから、Rad18 の E3 ユビキチンリガーゼ活性が L1 移動度の制御に重要であることが示唆された。以上のことから、Rad18 は、内在性レトロエレメントに対するヒトゲノムの守護神として、L1 および Alu の移動を制限していることがわかった。

論文目録 Publications

1. Senju et al., (18 人中 11 番目) Deep intronic founder mutations identified in the *ERCC4/XPF* gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120, e2217423120 (2023) DOI: [10.1073/pnas.2217423120](https://doi.org/10.1073/pnas.2217423120)
2. Takaoka Y, Ohta M, Tateishi S, Sugano A, Nakano E, Miura K, Suzuki T, Nishigori C. In Silico Drug Repurposing by Structural Alteration after Induced Fit: Discovery of a Candidate Agent for Recovery of Nucleotide Excision Repair in Xeroderma Pigmentosum Group D Mutant (R683W). *Biomedicines*. 2021 Mar 3. 9(3):249. DOI: [10.3390/biomedicines9030249](https://doi.org/10.3390/biomedicines9030249)
3. Mustofa MK, Tanoue Y, Chirifu M, Shimasaki T, Tateishi C, Nakamura T, **Tateishi S*. RAD18 mediates DNA double-strand break-induced ubiquitination of chromatin protein. *J Biochem*. 2021 Sep 22. 170(1):33-40. DOI: [10.1093/jb/mvab010](https://doi.org/10.1093/jb/mvab010)
4. Lou J, Yang Y, Gu Q, Price BA, Qiu Y, Fedoriw Y, Desai S, Mose LE, Chen B, Tateishi S, Parker JS, Vaziri C, Wu D. Rad18 mediates specific mutational signatures and shapes the genomic landscape of carcinogen-induced tumors *in vivo*. *NAR Cancer*. 2021 Mar;3(1):zcaa037. DOI: [10.1093/narcan/zcaa037](https://doi.org/10.1093/narcan/zcaa037)
5. Ariumi, Y., Kawano, K., Yasuda-Inoue, Y., Kuroki, M., Fukuda, H., Siddiqui, R., Turelli, P, Tateishi, S. DNA repair protein Rad18 restricts LINE-1 mobility. *Sci. Rep.* 8 (1), 15894 (2018) IF: 4.379 Sci Rep. 2018 Oct 26;8(1):15894. DOI: [10.1038/s41598-018-34288-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-34288-9)
6. Tanoue, Y., Toyoda, T., Sun, J, Mustofa, M.K., Tateishi, C., Endo, S., Motoyama, N., Araki, K., Wu, D., Okuno, Y., Tsukamoto, T., Takeya, M., Ihn, H., Vaziri, C., **Tateishi, S*. Differential roles of Rad18 and Chk2 in genome maintenance and skin carcinogenesis following UV exposure. *J. Invest. Dermatol.* 138, 2550-2557 (2018) DOI: [10.1016/j.jid.2018.05.015](https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.015)
7. 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* 17, 833-843 (2018) DOI: [10.1080/15384101.2018.1456296](https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1456296)

著書・総説目録 Publications

1. 立石 智 放射線生物研究 2021年12月発行の56巻4号 総説「ユビキチンライゲース RAD18 による、損傷トレランスの制御」
2. Mustofa, M.K., Tanoue, Y., Tateishi, C., Vaziri, C., Tateishi, S. Roles of Chk2/CHEK2 in guarding against environmentally-induced DNA damage and replication-stress. *Environ. Mol. Mutagen.* 2020 Aug;61(7):730-735.
3. 立石 智、タンパク質のモノユビキチン化、生体の科学 Vol.69 No.5 408-409 (2018)

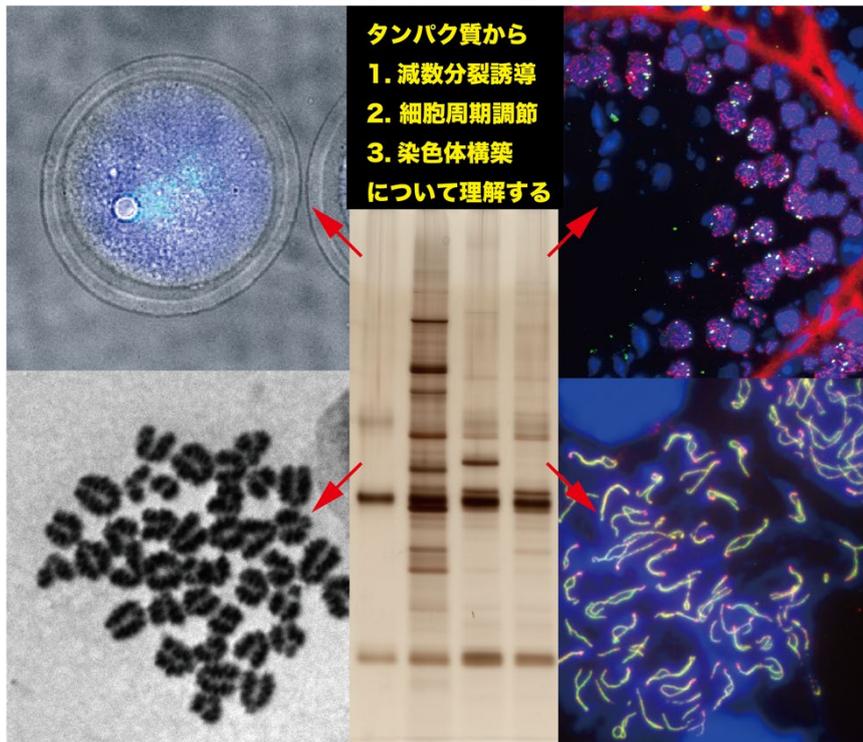
染色体制御分野

Department of Chromosome Biology

減数分裂は発生過程の中でも染色体構成の次世代への正確な継承に向けたゲノム半数化を達成するための極めて重要なステップとして位置づけられる。生殖細胞には、あらゆる生物種に共通する原理的な保存性と、生物種に固有のメカニズムが存在する。事実、高等動物の減数分裂に特有で他の種には見られない現象があることや、アミノ酸配列上はまったく相同性のないものが高等動物とそれ以外の種で似た役割を果たす事例が見出されている。また、脊椎動物の減数分裂は精子・卵子の分化とも連携してその制御様式にも性差があることも知られている。とりわけ、当分野ではマウスの生殖発生との関連の枠組みで減数分裂のメカニズムについて (1)体細胞型から減数分裂型の細胞周期への転換、(2) 体細胞分裂と減数分裂の違いを生み出す染色体構築のメカニズム、(3)減数分裂と生殖細胞分化とを連携させる遺伝子発現制御、これらの3つの角度から研究を推進している

Meiosis is supposed to be a “special cell cycle process” that modifies the canonical mitotic cell cycle. Understanding the mechanisms how meiotic cell cycle is regulated for correct assembly of specialized chromosome structure and timely order of chromosomal events is important because dysregulation of meiosis often leads to infertility and pregnancy losses. Our laboratory is investigating the molecular mechanisms of meiosis from three aspects as following: (1) molecular mechanisms of induction of meiosis; (2) cell cycle regulation that provide crucial difference between meiosis and mitosis; (3) molecular basis of meiosis-specific chromosomal structure.

減数分裂における細胞周期調節と染色体制御に関する研究



構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
石黒啓一郎	教授	Kei-ichiro Ishiguro, Professor
福田恵	事務補佐員	Megumi Fukuda, Lab manager
島田龍輝	助教	Ryuki Shimada, Associate Professor
阿部洋典	助教	Hironori Abe, Associate Professor
菊池浩二	講師	Koji Kikuchi, lectureler
村田愛	ポスドク	Ai Murata, postdoc
吉村早織	大学院生	Saori Yoshimura, PhD student
飯阪早希絵	大学院生	Sakie Iisaka, PhD student

元在籍者 Staff in the past (2018.4～2024.3)

名前	Name	在籍期間	在籍時職名	転出先
高田 幸	Yuki Takada	2018.4-2022.5	助教	***
小寺 千聡	Chisato KOdera	2018.4-2020.3	大学院生	熊本大学病院
丹野 修宏	Nobuhiro Tanno	2018.4-2021.12	大学院生	Memorial Sloan Kattering cancer center
竹本一政	Kazumasa Takemoto	2018.4-2021.10	ポスドク	Univ Conneticut
江寄綾乃	Ayano Ezaki	2021.4-2022.3	大学院生	熊本大学大学院
岡村佳保	Kaho Okamura	2019.4-2020.12	学部学生	熊本大学医学部

研究概略 Projects

1.体細胞分裂から減数分裂への切り替え制御

減数分裂は通常の体細胞型の細胞周期の機構を転用しながらも、減数分裂仕様にプログラムされている。体細胞分裂から減数分裂への切替えが何によって制御されているのかという問題は、生物学の基本問題でありながら種を問わず生殖発生 of 長年の懸案とされていた。我々は、減数分裂にコミットした少数の生殖細胞集団を効率良く回収してクロマチンタンパク質を精製できる遺伝子改変マウスを開発し、質量分析法を駆使した STRA8 相互作用因子の解析から新規の減数分裂開始因子(MEIOSIN)を同定した(Ishiguro et al, *Dev Cell* 2020)。MEIOSIN を欠損させると雄雌ともに精巣・卵巣の萎縮を伴って不妊となる。この事実と符合して *Meiosin* を欠損させると減数分裂関連遺伝子の発現低下や体細胞様の特徴を示す細胞の異常蓄積が観察され、MEIOSIN が減数分裂の開始に必須の役割を果たしていることが示された。さらに RNA-seq, ChIP-seq など駆使した解析から、MEIOSIN が STRA8 と複合体を形成して pre-meiotic S 期のタイミングで減数分裂関連遺伝子の転写の発火に働き、体細胞分裂から減数分裂への転換に決定的役割を果たしていることを明らかにした。この研究は、MEIOSIN が減数分裂の実行プログラムを細胞周期 S 期のタイミングでインストールする役割があることを示して、これまで謎とされていた体細胞分裂から減数分裂への切替え機構を世界に先駆けて明らかにした。

2.メス生殖細胞に特異的な減数分裂開始の制御

男性の場合、精巣では思春期以降になるとほぼ生涯にわたって減数分裂が繰り返されて精子が産生される。それに対して、女性の場合は胎児の一時期に卵巣の中で減数分裂が開始され、排卵が起こるまでいったん長期の休眠状態に入る。女性の卵巣では胎児期の限定された時期に減数分裂に入ることができた生殖細胞によって、生涯にわたって必要とされる生殖可能な卵子の貯蔵数が決まることになるが、女性に特有の減数分裂開始の仕組みは不明とれていた。

我々は卵子の発生過程における減数分裂開始の制御にメスに特異的な仕組みがあることを見いだした(Shimada et al. *Nat. Commun.* 2023)。STRA8 相互作用因子の解析から STRA8 は RB およびそのパラログ p107 と結合することが示唆された。そこで MEIOSIN との結合は保持したまま、RB には結合できない変異型 STRA8(*Stra8*^{ARB})を発現するノックインマウスを作製した。*Stra8*^{ARB} マウスはオスの減数分裂は正常であったが、メス特異的に不妊になることが判明した。減数分裂開始のタイミングにおけるメス生殖細胞の scRNA-seq 解析を行った結果、*Stra8*^{ARB} マウスの STRA8 陽性細胞では S 期への移行と減数分裂の開始に遅延があることが判明した。たった 1 日程度の遅延ではあるが、*Stra8*^{ARB} 生殖細胞は減数分裂にエントリーしても、休眠状態に入ることができずに出生前後には死滅してしまうことが示された。

通常細胞周期において RB ファミリーは転写因子 E2F を抑制するが、RB がリン酸化されると脱離して S 期関連遺伝子の発現が脱抑制される。STRA8 は E2F から RB を奪うことによって S 期関連遺伝子の転写を脱抑制していると推測され、RB を失活へと導く癌ウイルス蛋白質 HPV E7, SV40 large T 抗原などと似たメカニズムを利用している(図 2)。これらの結果からメス生殖細胞では、STRA8-RB 相互作用が細胞周期 S 期への移行と減数分裂プログラムのインストールとを協調する役割があることが示唆された。

3.体細胞分裂と減数分裂の違いを生み出す染色体構築のメカニズム

減数分裂の開始因子 MEIOSIN の発見により、これの標的にはデータベースに眠る未解析遺伝子が多く含まれる。とりわけこれらの標的遺伝子は脊椎動物だけに保存されるものが多く、精子・卵子の分化と連携して減数分裂の制御に必須の機能を果たしている可能性がある。実際、それらの中から、減数分裂の相同染色体対合の安定化に働くユビキチンリガーゼ SCF の新規サブユニット F-Box 47 (Tanno et al, *iScience* 2022)や、減数分裂組換えのリコンビナーゼ RAD51/DMC1 をリクルートする制御因子 BRME1 (Takemoto et al, *Cell Reports* 2020)など、減数分裂に特異的な染色体制御に必須の機能を果たす新規の因子を複数同定した。この一連の研究から、減数分裂の素過程には幅広い種で保存される原理的なメカニズム以外に、脊椎動物に固有の制御様式があることを示した。

4.減数分裂と生殖細胞分化とを連携させる遺伝子発現制御ネットワーク

脊椎動物の減数分裂は精子・卵子の発生段階と連携してその制御様式にも性差があることが知られている。そのために精子・卵子の発生段階と減数分裂とを連携する遺伝子発現制御ネットワークレベルの仕組みが備わっていると考えられる。とりわけオスの減数分裂はパキテンチェックポイントと呼ばれる機構により厳密にチェックされ、欠陥を示す精母細胞は積極的に排除される。一方、メスの減数分裂ではこのチェックポイント機構が甘く、第一分裂の素過程で生じた不具合に寛容であることが知られている。オス生殖細胞で顕著に見られるパキテンチェック機構は、減数分裂組換えのエラーや、トランスポゾン活性を感知してゲノムに生じた異質な状況を監視している。おそらくオスでは減数第一分裂前期のパキテン期よりも先のステージへの進行を許可する遺伝子発現レベルでの制御があるものと推測されるが、そのメカニズムの本質やパキテン通過プロセスで決定的な役割を担う因子の同定が進んでいない。当グループはオス生殖細胞分化と減数分裂の進行とを連携させるパキテンチェック遺伝子発現制御について検討を行っている。

我々は減数第一分裂前期パキテンステージに特異的に発現を示す ZFP541 および KCTD19 を同定した(図 3)。精巣では減数分裂が完了すると引き続きヒストンの脱離とプロタミンへの置き換えなど精子形成に特徴的な発生プログラムの進行とともに多くの遺伝子の発現が不活性化されるが、ZFP541 と KCTD19 は複合体を形成して減数第一分裂前期の終盤からエピゲノム関連遺伝子群の発現を一斉に負に制御することを明らかにした (Horisawa-Takada et al., *Nat. Commun.* 2021)。精巣で特異的に発現する Heat shock factor ファミリー5 (HSF5)が減数第一分裂に必須の役割を果たすことを見いだした(Yoshimura et al., *Nat. Commun.* 2023)。HSF5 欠損マウスいずれにおいても、減数分裂組換えのプロセス自体は概ね正常であるものの、DNA ダメージの異常蓄積を伴ってパキテン期を通過できずに精母細胞が排除されることがわかっている。これらで見られる DNA ダメージの異常蓄積は、減数分裂組換えのエラーに由来するものではなく、トランスポソンの封印に失敗した結果と見られる。これらパキテンチェックの遺伝子発現制御に関与する ZFP541 や HSF5 の標的の中には機能不明の未解析遺伝子が多数含まれるため、今後検討を行う。

論文目録 Publications

1. Akiyama T, **Ishiguro K**, Chikazawa N, Ko SBH, Yukawa M, Ko MSH : ZSCAN4-binding motif - TGCACAC is conserved and enriched in CA/TG microsatellites in both mouse and human genomes. *DNA Research* 31(1), dsad029 (2024)
2. #Yoshimura S, #Shimada R, Kikuchi K, Kawagoe S, Abe H, Iisaka S, Fujimura S, Yasunaga K, Usuki S, Tani N, Ohba T, Kondoh E, Saio T, Araki K, ※**Ishiguro K** : Atypical heat shock transcription factor HSF5 is critical for male meiotic prophase under non-stress conditions. *Nature Communications* 15, 3330 (2024) doi.org/10.1038/s41467-024-47601-0.
3. #Alavattam KG, #Esparza JM, #Hu M, #Shimada R, Kohrs AR, Abe H, Munakata Y, Otsuka K, Yoshimura S, Kitamura Y, Yeh YH, Hu YC, Kim J, Andreassen PR, ※**Ishiguro K**, ※Namekawa SH. (# Equally contributed, ※co-corresponding) : ATF7IP2/MCAF2 directs H3K9 methylation and meiotic gene regulation in the male germline. *Genes & Development* 38, 115-130 (2024) [10.5] doi:10.1101/gad.351569.124
4. Shimada R, Kato Y, Takeda N, Fujimura S, Yasunaga K, Usuki S, Niwa H, Araki K, ※**Ishiguro K** : STRA8–RB interaction is required for timely entry of meiosis in mouse female germ cells. *Nature Communications* 14, 6443 (2023)
5. Kuwayama N, Kujirai T, Kishi Y, Hirano R, Echigoya K, Watanabe S, Nakao M, Suzuki Y, **Ishiguro K**, Kurumizaka H, Gotoh Y: HMGA2 directly mediates chromatin condensation in association with neuronal fate regulation. *Nature Communications* 14, 6420 (2023)
6. Mwalilino L, Yamane M, **Ishiguro K**, Usuki S, Endoh M, Niwa H : The Role of Zfp352 in the regulation of transient expression of 2-cell specific genes in mouse embryonic stem cells. *Genes Cells*. 28, 831-844 (2023) DOI: 10.1111/gtc.13070
7. Ishihara T, Fenelon J, Griffith O, **Ishiguro K**, Renfree M : Conserved H3K27me3-associated chromatin remodeling allows STRA8 but not MEIOSIN expression in mammalian germ cells. *Reproduction* 165, 507-520 (2023)
8. Frey T, Murakami T, Maki K, Kawaue T, Tani N, Sugai A, Nakazawa N, **Ishiguro K**, Adachi T, Kengaku M, Ohki K, Gotoh Y, Kishi Y : Age-associated reduction of nuclear shape dynamics in excitatory neurons of the visual cortex. *Aging Cell*. e13925. (2023)
9. Abe H, Yeh YH, Munakata Y, **Ishiguro K**, Andreassen P, Namekawa SH : Active DNA damage response signaling initiates and maintains meiotic sex chromosome inactivation. *Nature Communications* 13(1):7212. (2022)
10. Tani N, Tanno N, ※**Ishiguro K** : Tandem immuno-purification of affinity-tagged proteins from mouse testis extracts for MS analysis. *STAR Protocols* 3(2), 10145 (2022)
11. Ito T, Ohta M, Osada A, Nishiyama A, **Ishiguro K**, Tamura T, Sekita Y, Kimura T. : Switching defective/sucrose non-fermenting chromatin remodeling complex coordinates meiotic gene activation via promoter remodeling and Meiosin activation in female germline. *Genes Cells*. 28(1) 15-28 (2022)
12. Sano H, Nakamura A, Yamane M, Niwa H, Nishimura T, Araki K, Takemoto K, **Ishiguro K**, Aoki H, Kato Y, Kojima M : The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake. *PLOS Biology* 20(6) e3001678 : (2022)
13. Oura S, Hino T, Satoh T, Noda T, Koyano T, Isotani A, Matsuyama M, Akira S, **Ishiguro K**, Ikawa M : Trim41 is required to regulate chromosome axis protein dynamics and meiosis in male mice. *PLOS Genetics* 18(6): e1010241. (2022)

14. Hirano K, Nonami Y, Nakamura Y, Sato T, Sato T, **Ishiguro K**, Ogawa T, Yoshida S. : Temperature sensitivity of DNA double-strand break repair underpins heat-induced meiotic failure in mouse spermatogenesis. *Communications Biology* 5, 504. (2022)
15. Saito Y, Santosa V, **Ishiguro K**, Kanemaki M : MCMBP promotes the assembly of the MCM2–7 hetero-hexamers to ensure robust DNA replication in human cells. *eLife* 11, e77393 (2022)
16. Kikuchi K, Sakamoto Y, Uezu A, Yamamoto H, **Ishiguro K**, Shimamura K, Saito T, Hisanaga S, Nakanishi H. : Map7D2 and Map7D1 facilitate microtubule stabilization through distinct mechanisms to control cell motility and neurite outgrowth. *Life Science Alliance* 5 (8), e202201390 (2022)
17. Tanno N, Takemoto K, Takada-Horisawa Y, Shimada R., Fujimura S, Tani N., Takeda N., Araki K, ※**Ishiguro K** : FBXO47 is essential for preventing the synaptonemal complex from premature disassembly in mouse male meiosis. *iScience* 25 (4), 104008 (2022)
18. Horisawa-Takada Y, Koder C, Takemoto K, Sakashita A, Horisawa K, Maeda R, Shimada R, Usuki S, Fujimura S, Tani N, Matsuura K, Akiyama T, Suzuki A, Niwa H, Tachibana M, Ohba T, Katabuchi H, Namekawa S, Araki K, ※**Ishiguro K** : Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis. *Nature Communications* 12, 3184: (2021)
19. Oura S, Koyano T, Koder C, Takada Y, Matsuyama M, **Ishiguro K**, Ikawa M.: KCTD19 and its associated protein ZFP541 are independently essential for meiosis in male mice. *PLOS Genetics* 17(5): e1009412 (2021)
20. Takada Y, Yaman-Deveci R, Shirakawa T, Sharif J, Tomizawa S, Miura F, Ito T, Ono M, Nakajima K, Koseki Y, Shiotani F, **Ishiguro K**, Ohbo K, Koseki H. : Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing. *Development* 148(10):dev194605. (2021)
21. Takeda I, Araki M, **Ishiguro K**, Ohga T, Takada K, Yamaguchi Y, Hashimoto K, Kai T, Yoshinobu K, Nakagata N, Imasaka M, Araki K. : Gene trapping reveals a new transcriptionally active genome element: the chromosome-specific clustered trap region. *Genes Cells*. 26, 874-890 (2021)
22. Imai Y, Saito K, Takemoto K, Velilla F, Kawasaki T, **Ishiguro K**, Sakai N: Sycp1 is not required for subtelomeric DNA double-strand breaks but is required for homologous alignment in zebrafish spermatocytes. *Front. Cell Dev. Biol.* 9, 664377(2021)
23. Fujiwara Y, Horisawa-Takada Y, Inoue E, Tani N, Shibuya H, Fujimura S, Kariyazono R, Sakata T, Ohta K, Araki K, Okada Y, ※**Ishiguro K** : Meiotic cohesins mediate initial loading of HORMAD1 to the chromosomes and coordinate SC formation during meiotic prophase. *PLOS Genetics* 16(9): e1009048. (2020)
24. Tanno N, Kuninaka S, Fujimura S, Takemoto K, Okamura K, Takeda N, Araki K, Araki M, Saya H, ※**Ishiguro K** Phosphorylation of the Anaphase Promoting Complex activator FZR1/ CDH1 is required for Meiosis II entry in mouse male germ cell. *Scientific Reports* 10 10094 (2020)
25. Takemoto K, Tani N, Takada Y, Fujimura S, Tanno N, Yamane M, Okamura K, Sugimoto M, Araki K, ※**Ishiguro K** : Meiosis-specific C19orf57/4930432K21Rik/BRME1 modulates localization of RAD51 and DMC1 to DSBs in mouse meiotic recombination. *Cell Reports* 31, 107686 (2020)
26. ※**Ishiguro K (Corresponding)**, Matsuura K, Tani N, Takeda N, Usuki S, Yamane M, Sugimoto M, Fujimura S, Hosokawa M, Chuma S, Ko S.H.M, Araki K, Niwa H : MEIOSIN

- directs the switch from mitosis to meiosis in mammalian germ cells. *Dev. Cell* 52(4), 429-445(2020)
27. Nakatake Y, Ko BHS, Sharov A, Wakabayashi S, Murakami M, Sakota M, Chikazawa N, Ookura C, Sato S, Ito N, Ishikawa-Hirayama M, Mak SS, Jakt LM, Ueno T, Hiratsuka K, Matsushita M, Goparaju SK, Akiyama T, **Ishiguro K**, Oda M, Gouda N, Umezawa A, Akutsu H, Nishimura K, Matoba R, Ohara O, *Ko MSH : Generation and profiling of 2,135 human ESC lines for the systematic analyses of cell states perturbed by inducing single transcription factors. *Cell Reports* 31, 107655 (2020)
 28. Takemoto K., Imai Y., Saito K., Kawasaki T., Carlton M.P., **Ishiguro K**, Sakai N. : Sycp2 is essential for synaptonemal complex assembly, early meiotic recombination and homologous pairing in zebrafish spermatocytes. *PLOS Genetics* 16(2): e1008640. (2020)
 29. 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* 9 doi: 10.1038/s41598-018-37485 (2019).
 30. 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 Research & Therapy* 9(277) (2018).

著書・総説目録 Publications

英文総説

1. Shimada R., ※**Ishiguro K** : Cell cycle regulation for meiosis in mammalian germ cells. *Journal of Reproduction and Development* 69 (3) 139-146 (2023)
2. ※**Ishiguro K** : Mechanism of initiation of meiosis in mouse germ cells. *Current Topics in Developmental Biology* 151, 1-26 (2023)
3. ※**Ishiguro K** : Sexually dimorphic properties in meiotic chromosome. *Sexual Development* 1-11 (2022) doi:10.1159/000520682
4. Yamanaka S, Namekawa S, **Ishiguro K** : Editorial: Regulatory mechanisms of gene expression, chromatin structure and nuclear dynamics in gametogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 10, 995650 (2022)
5. ※**Ishiguro K**, Shimada R : MEIOSIN directs initiation of meiosis and subsequent meiotic prophase programs during spermatogenesis. *Genes and Genetic Systems* 97(1), 27-39 (2022)
6. ※**Ishiguro K** : The cohesin complex in mammalian meiosis. *Genes to Cells* 24(1) 6-30 (2019)

邦文総説

1. **石黒啓一郎** 企画者概論「不妊の原因解明に挑む生殖細胞研究」 羊土社 実験医学 2024年2月号 (3) 376-381, 2024

2. 島田龍輝, 石黒啓一郎 減数分裂開始の制御機構とその雌雄性差 羊土社 実験医学 2024年2月号(3) 389-397, 2024
3. 石黒啓一郎 減数分裂型の細胞周期と染色体制御 ニューサイエンス社 月刊「細胞」1月号特集 生殖細胞を作る 55(1) 41-59, 2023
4. 石黒啓一郎 減数分裂プログラムの制御における雌雄性差 日本内分泌学会誌 27,28-32 2022
5. 石黒啓一郎 減数分裂における染色体構造の確立 ニューサイエンス社 月刊「細胞」10月号 DNAの物性から理解するゲノムモダリティ 54(11) 48-54, 2022
6. 石黒啓一郎 減数分裂のメカニズムと不妊との関連 日本受精着床学会誌 39(1) 1-9, 2022
7. 石黒啓一郎 減数分裂型の染色体構造についての動物と植物との対比と共通性 アグリバイオ 6(5)64-70, 2022
8. 石黒啓一郎 減数分裂開始の分子機構 Hormone Frontier in Gynecology メディカルレビュー社 29(1) 11-17, 2022
9. 石黒啓一郎, 高田幸, 島田龍輝, 竹本一政, 小寺千聡, 丹野修宏, 江寄綾乃, 荒木喜美 精巣の減数第一分裂でエピゲノムの解消に働く ZFP541-KCTD19 転写抑制複合体 Precision Medicine 7月臨時増刊号 シングルセル解析の新たな可能性 4(8)71-76, 2021
10. 丹野修宏, 竹本一政, 高田幸, 石黒啓一郎 ゲノムデータベースに眠る生殖細胞関連遺伝子の同定とその疾患モデル動物の解析 BIO Clinica 5月号 疾患ゲノム研究の最前線 36(5), 85-90, 2021
11. 石黒啓一郎 体細胞分裂と減数分裂の違いを生み出す分子機構の解明 マウス・ラットモデル作製・解析プロフェッショナル 第1章モデル動物の作製 先端モデル動物支援プラットフォーム編 羊土社 p74-79, 2021
12. 石黒啓一郎 減数分裂開始因子 MEIOSIN とその標的遺伝子の変異による不妊. 北隆館 BIO Clinica 2月号 36(2) 60-65 2021
13. 石黒啓一郎 不妊の原因に関わる新規遺伝子 MEIOSIN 週刊医学のあゆみ vol.275, No.7,824-825 2020.
14. 石黒啓一郎 体細胞分裂から減数分裂へのスイッチ機構 ニューサイエンス社 月刊「細胞」8月号 : 52(9),16-19, 2020.
15. 石黒啓一郎 生殖細胞の運命決定 一体細胞分裂から減数分裂への細胞周期の切替え 羊土社 実験医学5月号 カレントトピックス, 38(8)1369-1373: 2020.
16. 石黒啓一郎 体細胞分裂と減数分裂における染色体・クロマチン構造の違い ニューサイエンス社 月刊「細胞」5月増刊号 Topics from special edition : 52(4),32-37, 2020.
17. 石黒啓一郎 体細胞分裂から減数分裂への切替え機構 日本遺伝学会 遺伝学のパラダイムシフトを目指して (I), 5,(GGs 94,6) 2020.

和文著書

1. 石黒啓一郎 - 分担執筆 : 遺伝学の百科事典 (4-1)減数分裂 丸善出版 2022
2. 石黒啓一郎 - 分担執筆 : ヒトゲノム事典 p220 - 222 一色出版 2021

その他（招待講演・受賞・報道・特許・アウトリーチ活動など）

受賞

1. 2022年度アステラス病態代謝研究会 最優秀理事長賞 2022年10月15日
生殖細胞における減数分裂の制御機構と不妊原因の解明

2. 令和4年度文部科学大臣表彰 科学技術分野(研究部門) 2022年4月8日

生殖細胞の減数分裂を誘導する機構の解明

3. 井上科学振興財団 第38回井上學術賞 2022年2月3日

体細胞分裂から減数分裂への細胞周期切替え機構の解明

4. 熊本医学会 令和元年度熊本医学会奨励賞 2020年3月18日

生殖細胞の減数分裂に関する研究

招待講演 国際会議

1. **Kei-ichiro Ishiguro** : Sexually different mechanism of meiosis initiation in mouse germ cells. Spermatogenesis Conference 2023 年10月9日 Dubrovnik, Croatia invited
2. **Kei-ichiro Ishiguro** : Sexually different mechanism of meiosis initiation in mouse germ cells. Symposium on Genome Stability and organization, Institute of Human Genetics 2023年7月19日 France Montpellier invited
3. **Kei-ichiro Ishiguro** : Sexually different mechanisms of meiotic initiation in mouse germ cells Gordon Research conference MEIOSIS (NH, USA) 2022年6月6日 NH, USA invited
4. **Kei-ichiro Ishiguro** : A novel transcription factor, MEIOSIN, recruits STRA8 to direct initiation of meiosis in mammals Gordon Research conference MEIOSIS 2018年6月10日 NH, USA invited

招待講演 国内会議

1. **石黒啓一郎** : 減数分裂の開始機構
2023年度繁殖生物学会大会シンポジウム 2023年9月25日 神戸
2. **石黒啓一郎** : 減数分裂の開始機構の雌雄性差
日本遺伝学会第95回大会(熊本) シンポジウム 2023年9月6日 熊本市
3. **石黒啓一郎** : マウス生殖細胞における減数分裂開始タンパク質の同定
日本プロテオーム学会 2023年大会 (新潟) 2023年7月25日 新潟市
4. **石黒啓一郎** : 減数分裂の pre-meiotic S期からの開始機構
国立遺伝学研究所 染色体安定維持研究会 2023年7月6日 三島市
5. **石黒啓一郎** : 減数分裂の開始様式における雌雄性差のメカニズム
第64回日本卵子学会 (つくば) 2023年5月20日 つくば
6. **石黒啓一郎** : 生殖細胞における体細胞分裂から減数分裂のスイッチのメカニズム
第4回 ベリタスサイエンストーク 2023年4月12日 オンライン
7. **石黒啓一郎** : 減数分裂前S期の進行制御における雌雄性差
第44回日本分子生物学会大会(幕張) 2022年12月2日 幕張
8. **石黒啓一郎** : 精子形成に先がけて起こる減数分裂期のエピジェネティック制御

第95回日本生化学会大会(名古屋) 2022年11月10日 名古屋

9. 石黒啓一郎 :減数分裂型細胞周期の制御における性差 第74回日本細胞生物学会大会シンポジウム (東京) 2022年6月28日 東京 船堀

10. Kei-ichiro Ishiguro : Sexually different mechanisms of meiotic cell cycle in mammalian germ cells 55th Annual Meeting of JSDB 2022年6月1日 金沢

11. 石黒啓一郎 :体細胞分裂型から減数分裂型の細胞周期への切り替え機構

先端モデル動物支援プラットフォーム令和3年度成果発表会特別講演 2022年2月3日 大津

12. Kei-ichiro Ishiguro : Sexually different mechanisms of meiotic cell cycle in mammalian germ cells. 44th Annual meeting of Molecular Biology Society of Japan, Symposium 2021 Dec 1 横浜

13. 石黒啓一郎 :減数分裂開始の性差

第93回日本遺伝学会大会 ワークショップ 2021年9月8日 online

14. 石黒啓一郎 :減数分裂の開始機構

第39回日本受精着床学会 シンポジウム「遺伝」 2021年7月15日 神戸

14. 石黒啓一郎 : 生殖細胞における体細胞分裂から減数分裂への切り替え機構と性差 第126回日本解剖学会総会 2021年3月28日 online

15. 石黒啓一郎: 減数分裂開始に必須の役割を果たす MEIOSIN および STRA8 のタンパク質ドメイン 第43回 日本分子生物学会年会 2020年12月4日 online

16. 石黒啓一郎 : MEIOSIN による減数分裂のコントロール

第65回日本生殖医学会学術講演会・総会 教育講演 2020年12月3日 日本生殖医学会 online

17. 石黒啓一郎 :体細胞分裂から減数分裂への切替え機構

第42回日本分子生物学会年会 ワークショップ 2019年12月5日 福岡

18. 石黒啓一郎 体細胞分裂から減数分裂への細胞周期の切替え機構

日本遺伝学会 第91回大会 2019年9月12日 福井

19. Kei-ichiro Ishiguro : The MEIOSIN-STRA8 complex directs cell cycle switching from mitosis to meiosis to establish the meiotic chromatin 第13回エピジェネティクス研究会 2019年5月28日 横浜

20. 石黒啓一郎 :マウスにおける減数分裂の開始機構

第41回日本分子生物学会年会ワークショップ 2018年11月28日 横浜

21. 石黒啓一郎 :生殖細胞の減数分裂開始を決定する新規因子

ファイザー製薬・性分化研究会 2018 2018年11月1日 東京

22. 石黒啓一郎 マウスにおける減数分裂の開始機構

研究成果についての新聞ニュース報道

1. 日刊工業新聞「熊本大など、卵子形成にがん抑制分子 不妊症解明など貢献」2023年11月14日
2. 時事通信社「卵子形成にがん抑制分子が関与＝細胞分裂を制御―熊本大」2023年11月13日
3. 科学新聞 科学技術総合 「卵子形成に必要な減数分裂 がん抑制タンパク質が関与 チャンスは胎児期のみ 熊本大がメカニズム解明」 2023年11月11日
4. NHK ニュース「卵子形成に特定のたんぱく質が重要な役割 熊本大が発表」2023年10月31日
5. 読売新聞 (社会面)「卵子形成関与たんぱく質 熊本大 細胞の減数分裂で解明」2023年10月27日
6. 共同通信社 「卵子の形成過程を究明 不妊症の病態解明に期待」 2023年10月26日
7. 日テレ24 NNN/KKT ニュース「【新発見】治療の進展につながるか 不妊メカニズムで新たな発見 熊本大学」 2023年10月26日
8. 西日本新聞 社会面 「卵子形成、がん抑制物質が関与 不妊症の病態解明に期待 熊本大研究グループ発表」 2023年10月26日
9. 熊本日日新聞 (社会面)「不妊症解明の可能性 胎児期の卵子形成にタンパク質関与 熊本大・石黒教授ら論文発表」 2023年10月25日
10. 日本経済新聞「胎児段階で卵子できる仕組み、熊本大学が解明」 2023年10月25日
11. 朝日新聞 医療 「卵子づくりに関わるたんぱく質明らかに 女性不妊解明に一步 熊本大」2023年10月25日
12. 読売新聞 (社会面)「無精子症に関わる遺伝子 熊本大発見」2021年6月3日
13. 日テレNEWS24 ニュース 「男性の不妊原因の解明へ 熊本大が世界初の発見」2021年6月2日
14. 西日本新聞 (社会面)「精子形成促す遺伝子発見 熊本大研究グループ 男性不妊の解明へ一步」2021年6月2日
15. 熊本日日新聞 (社会面)「精子形成に関与 新遺伝子を発見 男性不妊症の原因解明も 熊本大・石黒教授ら」2021年6月2日
16. KKT 医療番組 医療ナビ「原因の半分は男性にも！男性不妊の現状」2020年6月27日
17. TKU ニュース 「精子形成必要な仕組み解明」2020年5月31日
18. 熊本日日新聞 (科学面)「精子形成に関与 新遺伝子 不妊治療進展に期待」2020年5月29日掲載
19. テレビ朝日 ANN ニュース「熊本大学研究グループが新たな遺伝子発見 不妊の実態解明へ」2020年5月27日
20. 日テレNEWS24・KKT ニュース「世界初！男性の不妊原因を解明」2020年5月27日
21. KKT 医療番組 医療ナビ「不妊治療をめぐる現状」 2020年2月29日放送
22. 朝日新聞 (生活面)「不妊に関わる遺伝子を発見 熊本大学などマウス実験で」2020年2月19日掲載
23. 日刊工業新聞 (科学技術面)「生殖細胞の形成遺伝子、熊本大が発見 不妊治療など応用期待」2020年2月7日掲載
24. 熊本日日新聞 (社会面)「不妊防ぐ遺伝子特定 治療進展に期待 熊本大・石黒准教授ら」2020年2月7日掲載

25. 西日本新聞（社会面）、「妊娠左右する遺伝子発見 熊本大など、不妊治療への応用期待」2020年2月7日掲載
26. 時事通信（社会面）、「精子、卵子形成に必須遺伝子＝減数分裂のスイッチ-熊本大など」2020年2月7日掲載
27. テレビ朝日 ANN ニュース「世界初“不妊”の遺伝子特定 治療の発展に期待」2020年2月7日報道
28. 日テレ24 NNNストレイトニュース「不妊治療などに期待遺伝子を発見」2020年2月7日報道
29. KAB ニュース 「世界で初めて不妊の原因に関わる遺伝子を特定 熊本大学の研究チーム」2020年2月7日報道
30. フジ・TKU FNN prime ニュース「不妊原因に関わる新しい遺伝子を発見」2020年2月7日

アウトリーチ・社会貢献活動

日本遺伝学会 公開市民講座 (熊本) 2023年9月9日
 日本遺伝学会 公開市民講座・実験体験講座 (熊本) 2021年3月6日
 熊本大学発生医学研究所 一般公開-実験体験企画 2019年9月28日
 熊本県立八代中学校 研究所 一般公開・講義 2019年6月15日, 2023年6月15日
 福岡県立八幡高等学校 SSH 出前講師 2018年11月15日

学術貢献活動

他機関への併任

慶應義塾大学医学部システム医学講座 客員特任准教授 2016年9月1日 - 2017年8月31日

所属学会及び学会役員

日本分子生物学会 (一般会員)
 日本遺伝学会 (九州地区評議員)
 日本生化学会 (JB 編集委員)
 日本発生生物学会 (一般会員)
 日本繁殖生物学会 (JRD 編集委員)
 日本エピジェネティクス研究会 (一般会員)

学会運営活動

1. 第95回日本遺伝学会大会(熊本) 大会副会長 (2023年)
2. 日本遺伝学会 九州地区評議員 (2021-現在)
3. 日本遺伝学会 選挙管理委員(2020年)
4. 日本分子生物学会 生命科学教育 高校への講師派遣事業 (2016年-現在)

学術誌・研究費の審査員

科学技術振興機構 JST 創発的研究支援事業アドバイザー (2020年 - 現在)

文部科学省科学研究費 審査第二部会審査委員 (2018年-現在)

文部科学省科学研究費 新学術領域研究審査委員会専門委員 (2019年, 2021年)

理化学研究所・基幹研究評価委員 (2017年, 2020年)

日本生化学会 The Journal of Biochemistry 誌 Chief Editor (2022-2025年)

日本繁殖生物学会 Journal of Reproduction and Development 誌 Associate Editor (2023-2027年)

Front Cell Dev Biol. 誌 Special issue Editor (2022年)

学会シンポジウムの世話人等

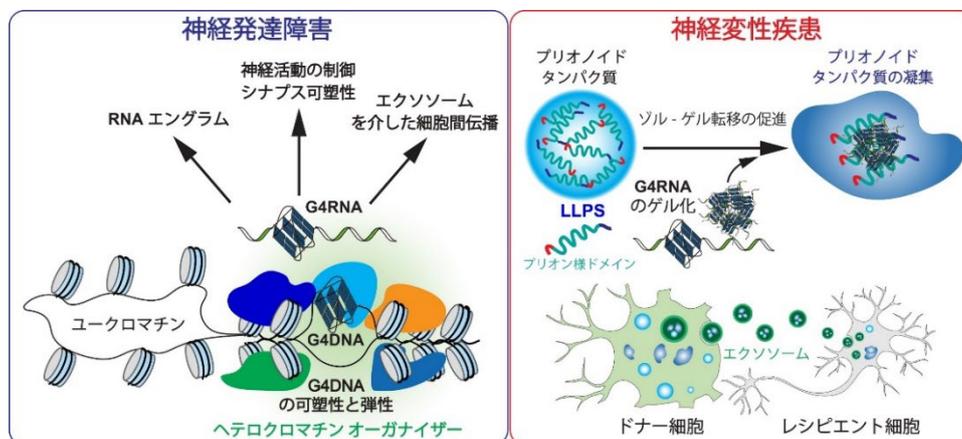
1. 2019 遺伝研研究会-有性生殖における染色体・クロマチン・核動態 2019年6月5-6日 国立遺伝学研究所(三島) 大会世話人
2. 第42回日本分子生物学会年会(福岡)(有性生殖における染色体・クロマチン・核動態) フォーラムセッションオーガナイザー 2019年12月5日
3. 53rd Annual Meeting of JSDB (Online) "Developmental mechanisms underlying sexual reproduction" オンライン セッション座長 2020年9月20日
4. 第43回日本分子生物学会年会(オンライン) ワークショップオーガナイザー(有性生殖における染色体・クロマチン・核動態) 2020年12月4日
5. 新学術領域 (非ゲノム+全能性) 合同若手シンポジウム世話人 2021年4月28日
6. 第93回日本遺伝学会大会 ワークショップセッションオーガナイザー (非ゲノム情報複製機構による生命現象の制御) 2021年9月8日
7. 第44回日本分子生物学会年会 シンポジウムオーガナイザー (有性生殖における染色体・クロマチン・核動態) 2021年12月1日
8. 2022 遺伝研研究会-有性生殖における染色体・クロマチン・核動態 国立遺伝学研究所(三島) シンポジウムオーガナイザー 2022年4月14-15日
9. 第55回発生生物学会(金沢)シンポジウムセッションオーガナイザー 生殖発生 2022年6月1日
10. 第74回細胞生物学会(東京) シンポジウムセッションオーガナイザー Replication of non-genomic codes 2022年6月28日
11. 第45回日本分子生物学会年会(幕張)ワークショップオーガナイザー (有性生殖における染色体・クロマチン・核動態) 2022年12月2日
12. International Symposium : Regulation of Non-genomic code(東京大学) シンポジウムオーガナイザー 2022年12月5日
13. 第95回日本遺伝学会大会(熊本) 大会副会長とシンポジウムオーガナイザー 2023年9月6-9日
14. 2023年度繁殖生物学会大会(神戸) シンポジウムオーガナイザー 2023年9月25日
15. 第46回日本分子生物学会年会(神戸) シンポジウムオーガナイザー (有性生殖における染色体・クロマチン・核動態) 2023年12月8日
16. 第42染色体ワークショップ・第23核ダイナミクス研究会(別府) 大会世話人 2025年1月29-31日
17. 第5回有性生殖研究会 (三島) 2025年3月8-9日 大会世話人

ゲノム神経学分野

Department of Genomic Neurology

DNA の最も一般的な形は「B 型 DNA」と呼ばれる右巻き二重らせん構造である。実はこの構造以外にも、左巻き (Z 型) DNA、三重鎖 (H 型) DNA など「非 B 型 DNA」と呼ばれる構造が発見されており、DNA はその配列の特徴や溶媒の環境により様々な構造を形成することが知られている。非 B 型 DNA のひとつであるグアニン四重鎖 (G-quadruplex : G4) は、1 本鎖のグアニンに富んだ配列の中に形成されるユニークな核酸高次構造である。4 つのグアニン分子が G カルテットと呼ばれる正方形の平面に配置し、互いに積み重なることで G4 を形成する。近年の研究により G4 が細胞内でも形成されることが明らかになり、DNA の複製や修復、転写、エピジェネティクス、RNA 代謝などの生物学的な機能に広く関与することが示唆されている。さらに、神経疾患や癌などの病態において G4 が発症メカニズムに関与する可能性もある。当分野は、G4 を中心に非 B 型 DNA・RNA 高次構造の神経機能における役割に着目し、ゲノムレベルから個体レベルまで包括的な研究を実施している。また、非 B 型 DNA・RNA が神経疾患における新たな治療標的となる可能性についても検討している。

The most common form of DNA is a right-handed double helical structure, termed B-form DNA. DNA can also adopt a variety of alternative conformations called "non B-form DNA", including left-handed (Z) DNA, triplex (H) DNA, and other structures. Among these, G-quadruplex (G4) is a unique nucleic acid structure that formed when a four-stranded structure is produced within a single-stranded guanine-rich sequence. Four guanine molecules form a square planar arrangement, termed G-quartet, which are stacked on top of each other to form the G4 in DNA (G4DNA) and in RNA (G4RNA). Recent studies have revealed that G4 is also formed in cells, suggesting that G4 is widely involved in biological events such as DNA replication and repair, transcription, epigenetics, and RNA metabolism. Furthermore, G4 may be involved in pathogenesis such as neurological diseases and cancer. We focus on the neuronal functions of non B-form DNA and RNA structures, including G4, using comprehensive analyses *in vitro* and *in vivo*. We also examine the potential of non B-form DNA and RNA structures as a therapeutic target for neurological diseases.



構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
塩田 倫史	教授	Norifumi Shioda, Professor
矢吹 悌	准教授	Yasushi Yabuki, Associate Professor
松尾 和哉	日本学術振興会 特別研究員	Kazuya Matsuo, JSPS Research Fellowship
堀 かりん	特定事業研究員	Karin Hori, Research Fellow
酒井 勇輔	大学院生	Yusuke Sakai, Graduate student
土井 南季	大学院生	Namiki Doi, Graduate student
間 由佳理	学部生	Yukari Aida, Undergraduate
工藤 健太	学部生	Kenta Kudo, Undergraduate
小宮 銀仁	学部生	Ginji Komiya, Undergraduate
保木本 芽生	学部生	Mei Hokimoto, Undergraduate
金城 健太	学部生	Kenta Kinjyo, Undergraduate
青木 うらら	学部生	Urara Aoki, Undergraduate

元在籍者 Staff in the past (2018.4～2024.3)

名前	Name	在籍期間	在籍時職名	転出先
今井 快樹	Yoshiki Imai	2018.9-2021.9	大学院生	株式会社ユニバーサルコーポレーション
朝光 世煌	Sefan Asamitsu	2019.4-2021.12	特任助教	理化学研究所
池ノ下 侑	Susumu Ikenoshita	2019.4-2022.3	大学院生	熊本大学病院
竹内 正幸	Masayuki Takeuchi	2019.4-2022.3	大学院生	株式会社ユニバーサルコーポレーション
川久保 厚佑	Kosuke Kawakubo	2019.5-2023.3	大学院生	日本新薬株式会社
川崎 萌	Moe Kawasaki	2019.5-2023.3	大学院生	大原薬品工業株式会社
比嘉 なつみ	Matsumi Higa	2020.5-2021.3	学部生	鹿児島大学
前田 康平	Kohei Maeda	2020.5-2024.3	大学院生	H. U. グループホールディングス株式会社

研究概略 Projects

当分野は「脳の個性と病態を表現するゲノム DNA・RNA 高次構造」に着目し研究を行っている。非分裂細胞である神経細胞は、通常の体細胞とは異なる情報システムを形成し機能する。分裂細胞では、多様でランダムな刺激による変化が蓄積・集合し臓器などの集合体として機能するが、神経細胞のように「統合」されることはない。脳神経の情報システムは、細胞間の階層的なネットワークや回路を基盤にしているが、細胞内のゲノムとも密接な相互依存関係にある。つまり、神経細胞では細胞レベルの変化が神経回路の「高い自立性」と「伝達の共通性」によりネットワークとして共有され「統合」される。さらに、神経ネットワークは外部刺激によるシナプス結合を変化させるために、ゲノムに依存した適応を行い「脳の個性」を表現する。当分野では、脳の個性を表現する媒体としての「ゲノム DNA・RNA 高次構造」の役割と、その破綻による神経疾患の病態解明を目指している。

1. DNA・RNA 高次構造「グアニン四重鎖 (G4)」の生物学的機能の解明。

DNA・RNA 高次構造には多様性がある。DNA の基本的な構造は「B 型 DNA」と呼ばれている右巻き二重らせんであるが、それ以外にも左巻き (Z 型)、三重鎖 (H 型)、ヘアピン型など「非 B 型 DNA・RNA」が報告されており、配列の特徴や溶媒の環境により多様な構造を形成する。非 B 型のひとつであるグアニン四重鎖 (G4; G-quadruplex) は、グアニンが豊富な 1 本鎖の DNA や RNA において G4DNA および G4RNA を形成する。G4 は、物理学的に高い熱安定性やゲノム上の領域特性を有することから生体内での機能に注目が集まっている。例えば、G4DNA はテロメア・有糸分裂および減数分裂の二本鎖切断部位・転写開始部位・複製起点において形成されること、G4RNA は RNA スプライシング・RNA 輸送・mRNA 翻訳など RNA 代謝の多くの段階に関与することが示唆されている。しかしながら、G4 の生物学的機能に関するエビデンスは極めて少なく、未解明な点が多い。

当分野では、マウス脳における G4 が神経細胞に豊富に形成されることを免疫組織化学により明らかにした^{文献 1)}。G4 は、特に神経核内のヘテロクロマチンに豊富に形成され、神経発達に伴ってその数が増加することを報告した。また、G4RNA は細胞質においてストレス顆粒の中核構造となり、神経細胞死に寄与することを報告した^{文献 2)}。

2. DNA・RNA 高次構造を標的としたリピート伸長病の病態解明と創薬研究。

リピート伸長病は、マイクロサテライトの異常伸長により発症する遺伝性疾患であり、それらの多くは神経・筋に病変をきたす難病である。代表的な疾患として、ハンチントン病や脊髄小脳変性症 (CAG リピート伸長)、筋強直性ジストロフィー 1 型 (CTG リピート伸長) が知られているが、リピート伸長病に対する治療薬は皆無である。これまでに、リピート伸長病発症の細胞内メカニズムには、DNA・RNA 高次構造が重要な役割を担うことが示唆されている。

当分野では、ミスマッチヘアピン型である CAG/CTG リピート伸長 DNA に結合する化合物「ピロール・イミダゾールポリアミド (PIP)」を創成し、PIP がハンチントン病および筋強直性ジストロフィー 1 型患者由来細胞と各疾患モデルマウスにおける病原性因子の転写を阻害することで神経機能の低下を抑制することを明らかにした^{文献 1)}。PIP は、これまでのリピート伸長病に対する治験薬では達成できなかった ①ドラッグデリバリー技術を必要とせず細胞核内へ移行する「高い細胞膜透過性」 ②細胞毒性およびオフターゲット効果が

極めて低い「高い安全性」③疾患特異性を発揮する「リピート長依存性」を示した。

リピート伸長病では、筋萎縮性側索硬化症（GGGGCC リピート伸長）、脆弱 X 症候群関連疾患、神経核内封入体病（CGG リピート伸長）小脳性運動失調・ニューロパチー・前庭反射消失症候群（AAGGG リピート伸長）などグアニンリッチ配列の伸長を病因とするものも数多く存在する。これらの疾患の発症には、G4 の異常が寄与する可能性がある。脆弱 X 随伴振戦/失調症候群（Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome; FXTAS）は、*FMR1* 遺伝子の 5'非翻訳領域における CGG リピート伸長により神経変性を呈する脆弱 X 症候群関連疾患である。FXTAS の発症機構にはこれまで2つの仮説が提唱されている。① RNA 毒性仮説；リピート DNA 由来の RNA 転写産物が核内に RNA 凝集体を形成し、その凝集体に多くの RNA 結合タンパク質群が巻き込まれ、それらが機能不全になることで神経変性をきたす。② RAN 翻訳仮説；伸長リピート RNA から repeat-associated non-AUG（RAN）翻訳が起こり神経毒性を有するポリグリシン含有タンパク質「FMRpolyG」を産生する。

当分野では、FMRpolyG に含まれるポリグリシン領域がプリオン様の性質を有する天然変性領域であり、且つ RNA 結合性を有することに着目した。大きな天然変性領域を持つ FMRpolyG は液-液相分離（liquid-liquid phase separation; LLPS）により液滴を形成した。さらに、FMRpolyG は伸長 CGG リピート RNA が形成する G4RNA と直接結合し、ゾル-ゲル相転移することを明らかにした。また、FMRpolyG は細胞外小胞を介して細胞間伝播し、神経機能異常を引き起こすプリオノイドタンパク質であることを発見した^{文献9)}。さらに、アルツハイマー病やシヌクレイノパチー等の孤発性神経変性疾患を引き起こすプリオノイドタンパク質である α シヌクレインやタウも G4RNA によりゾル-ゲル相転移することを発見し、「G4 プリオノイド」を提唱した。

3. 神経疾患における「治療標的」としての G4.

これまでに多種多様な G4 結合リガンドが同定されており、癌を中心とした様々な疾患に対して G4 を標的とした治療戦略が報告されている。当分野も、独自の観点から G4 作用薬による脳機能の改善を試みている。これまでに、G4 結合タンパク質である ATRX をコードする *Atrx* 遺伝子の変異マウス（*Atrx* マウス）では、認知機能障害がみられることを報告した。さらに、ポルフィリン骨格が G4 に結合する点に着目し生体内ポルフィリンであるプロトポルフィリン IX（protoporphyrin IX ; PPIX）について検討した。PPIX は細胞内で 5-アミノレブリン酸から産生される。5-アミノレブリン酸を PPIX のプロドラッグとして *Atrx* マウスに経口投与したところ、認知機能障害が有意に改善した。5-アミノレブリン酸は、既承認医薬品であり安全性も極めて高く、ドラッグリポジショニングに適している。ヒトにおいて、*ATR-X* 遺伝子の変異は X 連鎖 α サラセミア・精神遅滞症候群（ATR-X 症候群）の原因となる。5-アミノレブリン酸の服用により ATR-X 症候群患者の言語能力が劇的に改善した^{文献17)}。現在、ATR-X 症候群に対する 5-アミノレブリン酸の医師主導治験が無事終了し、論文作成中である。

さらに、G4RNA により凝集する FMRpolyG、 α シヌクレイン、タウなどのプリオノイドタンパク質は PPIX 処置により *in vitro* で凝集を阻害できること、また、FXTAS モデルマウスやシヌクレイノパチーモデルマウスに 5-アミノレブリン酸を経口投与することで、プリオノイドタンパク質の凝集を阻害し、認知機能や運動機能の低下を抑制できることを明らかにした。

論文目録 Publications

1. Ikenoshita, S., Matsuo, K., Yabuki, Y., Kawakubo, K., Asamitsu, S., Hori, K., Usuki, S., Hirose, Y., Bando, T., Araki, K., Ueda, M., Sugiyama, H. and Shioda, N. A cyclic pyrrole -imidazole polyamide reduces pathogenic RNA in CAG/CTG triplet repeat neurological disease models. *J Clin Invest.* 133, e164792, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI164792>
2. Asamitsu, S., Yabuki, Y., Matsuo, K., Kawasaki, M., Hirose, Y., Kashiwazaki, G., Chandran, A., Bando, T., Wang, D.O., Sugiyama, H. and Shioda, N. RNA G-quadruplex organizes stress granule assembly through DNAPTP6 in neurons. *Science Advances* 9, eade2035, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.ade2035>
3. Guo, Q., Kawahata, I., Jia, W., Wang, H., Cheng, A., Yabuki, Y., Shioda, N. and Fukunaga, K. α -Synuclein decoy peptide protects mice against α -synuclein-induced memory loss. *CNS Neurosci Ther.* 29, 1547-1560, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.14120>
4. Katsuda, Y., Sato, S.I., Inoue, M., Tsugawa, H., Kamura, T., Kida, T., Matsumoto, R., Asamitsu, S., Shioda, N., Shiroto, S., Oosawatsu, Y., Yatsuzuka, K., Kitamura, Y., Hagihara, M., Ihara, T. and Uesugi, M. Small molecule-based detection of non-canonical RNA G-quadruplex structures that modulate protein translation. *Nucleic Acids Res.* 50, 8143-8153, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac580>
5. Ngwe, Tun, M.M., Sakura, T., Sakurai, Y., Kurosaki, Y., Inaoka, D.K., Shioda, N., Smith, C., Yasuda, J., Morita, K. and Kita, K. 5-Aminolevulinic acid antiviral efficacy against SARS-CoV-2 omicron variant in vitro. *Trop Med Health.* 50, 30, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41182-022-00422-7>
6. Ngwe, Tun, M.M., Sakura, T., Sakurai, Y., Kurosaki, Y., Inaoka, D.K., Shioda, N., Yasuda, J., Kita, K. and Morita, K. Antiviral activity of 5-aminolevulinic acid against variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Trop Med Health.* 50, 6, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41182-021-00397-x>
7. Fukuda, H., Yamaguchi, D., Nyquist, K., Yabuki, Y., Miyatake, S., Uchiyama, Y., Hamanaka, K., Saida, K., Koshimizu, E., Tsuchida, N., Fujita, A., Mitsuhashi, S., Ohbo, K., Satake, Y., Sone, J., Doi, H., Morihara, K., Okamoto, T., Takahashi, Y., Wenger, A.M., Shioda, N., Tanaka, F., Matsumoto, N. and Mizuguchi, T. Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NLC repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing. *Clinical Epigenetics* 13, 204, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01192-5>
8. Asamitsu, S. and Shioda, N. Potential roles of G-quadruplex structures in RNA granules for physiological and pathological phase separation. *J Biochem.* 169, 527-533, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvab018>

9. Asamitsu, S., Yabuki, Y., Ikenoshita, S., Kawakubo, K., Kawasaki, M., Usuki, S., Nakayama, Y., Adachi, K., Kugoh, H., Ishii, K., Matsuura, T., Nanba, E., Sugiyama, H., Fukunaga K. and Shioda N. CGG repeat RNA G-quadruplexes interact with FMRpolyG to cause neuronal dysfunction in fragile X-related tremor/ataxia syndrome. *Science Advances* 7, eabd9440, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd9440>
10. Yabuki, Y., Matsuo, K., Yu, M., Xu, J., Sakimura, K., Shioda, N. and Fukunaga K. Cav3.1 T-type calcium channel is critical for cell proliferation and survival in newly generated cells of the adult hippocampus. *Acta Physiol.* e13613, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13613>
11. Nakayama, Y., Adachi, K., Shioda, N., Maeta, S., Nanba, E. and Kugoh, H. Establishment of FXS-A9 panel with a single human X chromosome from Fragile X syndrome-associated individual. *Exp Cell Res.* 398, 112419, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112419>
12. Sakoe, K., Shioda, N. and Matsuura, T. A newly identified NES sequence present in spastin regulates its subcellular localization and microtubule severing activity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1868, 118862, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118862>
13. Yabuki, Y., Liu, J., Kawahata, I., Izumi, H., Shinoda, Y., Koga, K., Ueno, S., Shioda, N. and Fukunaga K. Anti-Epileptic Effects of FABP3 Ligand MF1 through the Benzodiazepine Recognition Site of the GABAA Receptor. *Int J Mol Sci.* 21, E5525, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21155525>
14. Yabuki, Y., Matsuo, K., Kawahata, I., Fukui, N., Mizobata, T., Kawata, Y., Owada, Y., Shioda, N. and Fukunaga K. Fatty Acid Binding Protein 3 Enhances the Spreading and Toxicity of α -Synuclein in Mouse Brain. *Int J Mol Sci.* 21, 2230, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21062230>
15. Asamitsu, S., Imai, Y., Yabuki, Y., Ikenoshita, S., Takeuchi, M., Kashiwagi, H., Tanoue, Y., Fukuda, T. and Shioda, N. Identification and immunohistochemical characterization of G-quadruplexes in mouse brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 531, 67-74, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.145>
16. Asamitsu, S., Yabuki, Y., Ikenoshita, S., Wada, T. and Shioda N. Pharmacological prospects of G-quadruplexes for neurological diseases using porphyrins. *Biochem Biophys Res Commun.* 531, 51-55, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.054>
17. Wada, T., Suzuki, S. and Shioda, N. 5-Aminolevulinic acid can ameliorate language dysfunction of patients with ATR-X syndrome. *Congenital Anomalies* 60, 147-148, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.054>
18. Asamitsu, S., Shioda, N. and Sugiyama, H. Switching Off Cancer-Causing Telomerase Using Small Molecules. *Cell Chem Biol.* 26, 1045-1047, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.08.001>
19. Shioda, N., Imai, Y., Yabuki, Y., Sugimoto, W., Yamaguchi, K., Wang, Y., Hikida, T., Sasaoka, T.,

- Mieda, M. and Fukunaga, K. Dopamine D2L Receptor Deficiency Causes Stress Vulnerability through 5-HT1A Receptor Dysfunction in Serotonergic Neurons. *J Neurosci.* 39, 7551-7563, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0079-19.2019>
20. Asamitsu, S., Takeuchi, M., Ikenoshita, S., Imai, Y., Kashiwagi, H. and Shioda N. Perspectives for Applying G-Quadruplex Structures in Neurobiology and Neuropharmacology. *Int. J. Mol. Sci.* 20, pii: E2884, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20122884>
21. Fukunaga, K., Izumi, H., Yabuki, Y., Shinoda, Y., Shioda, N. and Han, F. Alzheimer's disease therapeutic candidate SAK3 is an enhancer of T-type calcium channels. *J Pharmacol Sci.* 139, 51-58, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.11.014>

著書・総説目録 Publications

1. 矢吹 悌, 塩田 倫史. グアニンリッチ・リピート伸長病における神経病態メカニズム (日本薬理学雑誌 2023 年 158 巻 1 号 p. 30-33)
2. 塩田 倫史. 神経疾患におけるグアニン四重鎖の細胞内機能 (日本薬理学雑誌 2022 年 157 巻 3 号 p. 182-186)
3. 塩田 倫史, 矢吹 悌, 朝光 世煌. 新たな神経疾患治療ターゲット～グアニン四重鎖～ (日本薬理学雑誌 2019 年 154 巻 6 号 p. 294-300)

その他 (招待講演・受賞・報道・特許・アウトリーチ活動など)

招待講演

1. 塩田 倫史 DNA・RNA 高次構造を標的とした神経疾患の病態解明と治療薬開発 (第5回金沢大学こどものこころサミット 2024年3月19日 金沢大学)
2. 塩田 倫史 DNA・RNA 高次構造が関与する神経疾患の病態解明と創薬研究 (神経科学セミナー 2024年2月22日 東京大学医科学研究所)
3. 塩田 倫史 神経生物学における RNA グアニン四重鎖の相分離 (フォーラムイン同仁 第33回 2023年10月27日 熊本城ホール)
4. 塩田 倫史 核酸の相分離と疾患 (日本化学会秋季事業第13回CSJ化学フェスタ 2023年10月18日タワーホール船堀)
5. Norifumi Shioda. Pathophysiological significance of G-quadruplexes in neurobiology (G4 webinar, On line. January 12, 2023)

受賞

1. 第39回日本薬理学会学術奨励賞 2024年3月 矢吹 悌
2. 日本人類遺伝学会奨励賞 2019年11月 塩田 倫史
3. 柿内三郎記念奨励研究賞 2019年7月 塩田 倫史

特許

発明の名称： リピート結合剤 出願番号 PCT/JP2021/024227

發明者 塩田倫史, 矢吹悌, 朝光世煌, 杉山弘, 板東俊和, 池田修司
出願人 国立大学法人熊本大学, 国立大学法人京都大学