
器官構築部門

Division of Organogenesis

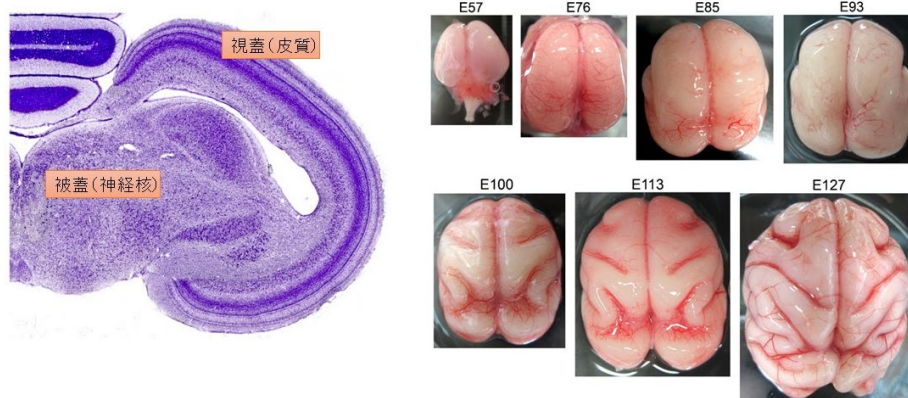


脳発生分野

Department of Brain Morphogenesis

単純な上皮の管、あるいは袋状の脊椎動物の脳原基は、神経幹細胞が分裂によってその数を増やし、多種多様なニューロンやグリアを産生し、大規模な形態形成活動を行って複雑な脳となる。神経幹細胞は脳室帯と呼ばれる脳壁の内腔部で分裂し、産生されたニューロンはラジアルファイバーと呼ばれる神経幹細胞の突起に沿って脳壁の辺縁部へ移動する。これは脳の組織構築の基本原理であり、脳のほぼすべての領域で共通である。しかし、脳の領域によって組織形態は著しく異なっており、基本原理からいかに異なる組織を造り上げるか、そして脳の領域性とどうやってカップリングするかは、神経発生研究の残された課題である。当分野では、(1) 脳の領域化、(2) 霊長類における脳の拡大、(3) 脳のシワ形成について研究を行っている。特に、ニューロンあるいは脳を取り巻く外的要因に着目し、脳の形態形成機構を明らかにしたい。得られる知見は、脳の正常発生の理解のみならず、脳の形成異常、脳機能の発達障害の病因の解明につながるとともに、再生医学において細胞から組織レベルをめざす際の生物学的基盤となる可能性がある。

Generation of distinct type of neurons allocated at the specific sites and construction of histologically divergent tissues, such as layers and nuclei, are the fundamental processes during brain development. Recent extensive studies have greatly advanced our understanding of brain development, establishing the basic principle of neurogenesis along which neural progenitors proliferate, self-renew, produce neurons and glia to construct brain structures. Our laboratory has been focusing on 1) how regionally distinct brain structures are generated, 2) how the interspecific diversity in brain size, morphology and structure is generated through this apparently common basic principle of neurogenesis with particular attention on their extrinsic factors. We are tackling these issues through multidisciplinary approaches including molecular and cell biology, experimental embryology, live imaging, mechanobiology and genetics. The expected outcomes may also contribute to understanding human brain diseases and disorders as well as to tissue level researches in regenerative medicine.



ニワトリ中脳のニッスル染色

カニクイザルの脳発生

構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
嶋村 健児	教授	Kenji Shimamura, Professor
畠山 淳	准教授	Jun Hatakeyama, Associate professor
佐藤 晴香	研究員	Haruka Sato, Postdoctoral fellow
岡田 沙耶	研究員	Saya Okada, Postdoctoral fellow
松尾 顕	研究員	Akira Matsuo, Postdoctoral fellow
伊藤 隆明	研究員	Takaaki Ito, Postdoctoral fellow
中野 滉大	大学院生	Nakano Kodai, Graduate student
宮内 有加	研究補助員	Yuka Miyauchi, Research 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
サルカ ヒ°アリ	Piyali Sarkar	2017.10-2019.9	大学院生	就職
アリフ イスティアク	Arif Istiaq	2020.4-2023-2	大学院生	留学
中山 晋一郎	Shinichiro Nakayama	2020.4-2021.3	大学院生	就職
吉持 賛花	Sanka Yoshimochi	2017.4-2019.3	大学院生	就職
楠浦 順子	Junko Kusuura	2010.6-2019.7	研究補助員	
柴田 宏子	Hiroko Shibata	2019.6-2020.3	研究補助員	
熊丸 美津江	Mitsue Kumamaru	2020.4-2020.12	研究補助員	

研究概略 Projects

私たちは、動物の形作りの基本原理を明らかにするために、脊椎動物胚の脳・神経組織を題材として研究を行っている。これまで脳の領域性に注目し、その形成機構について研究を行ってきた。近年では、脳発生にはたす外的要因の役割に注目して研究を行っている。脳を含む多くの器官、臓器は、自身を構成する細胞系譜による一定の自己組織化能がある一方で、周囲の環境や外部組織からの作用を受けて、個体の中で調和をとりつつ発生すると考えられる。しかし、このような外的要因については未解明の部分が多く残されている。これらの研究より得られる知見は、発生生物学、神経生物学上の学術的価値に加え、ヒトの脳・神経疾患や先天性形成異常等の発症機序の理解、および再生医学において細胞レベルから組織レベルを目指すための生物学的基盤となることが期待される。

1. 大脳皮質構築における視床軸索の役割

哺乳類のみに存在する大脳新皮質は、形質の異なるニューロンから構成される6層構造を全域でもち、運動野、体性感覚野といった領野とよばれる機能的に異なるドメインから構成されている。大脳新皮質形成の基本原理は概ね明らかとなったが、領野によって異なる層の細胞構築が生じるしくみは不明である。領野特異的な細胞構築は、ニューロンの分化や移動の完了後に顕在化することから、ニューロン産生の基本原理の枠外の要因の関与が想定される。私たちは、この時期に視床から大脳皮質の特定の領野に投射してくる軸索に着目し、この作用によって皮質の組織構築が変化するという作業仮説の検証を行った。遺伝子改変マウスを用いて視床軸索を急性に除去すると、投射先の皮質IV層ニューロンが特異的に減少したことから、視床軸索が大脳皮質の層構築に影響を及ぼすことを *in vivo* で初めて示した。この異常は、視床ニューロンに発現する VGF、NRN1（培養皮質ニューロンの生存と成熟を促す視床由来因子として同定； Sato et al., 2012）によってレスキューされ、Vgf-KO マウスで軸索除去マウスと同様の表現型を認めたことから、従来から存在が示唆されていた視床軸索由来の皮質構築因子の分子実体として初めて VGF を同定した。さらに、Vgf-KO マウスでは正常な視床軸索投射にもかかわらず、一次体性感覚野の機能ユニットであるバレル構造に異常を認めたことから、VGF による皮質IV層の量的調節は、神経活動依存的なバレル形成の前提であることがわかった。また、Vgf-KO マウスは視覚野でも皮質IV層が減少することから、このしくみは感覚野で広く共通である（Sato et al., 2022）。

2. 大脳皮質の脳回・脳溝（シワ）形成機構

マウスの大脳の表面にはシワがないが（滑脳）、高等脊椎動物の大脳には多くのシワが刻まれる（皺脳）。脳回・脳溝の形成機構については未解明の部分が多く残されており、ヒトの脳発生の理解のために関心が高まっている。現在支配的なモデルは、高等哺乳類で増大した新規神経幹細胞（outer radial glia）によるニューロン産生の飛躍的増大を要因とするものである。しかし、脳回・脳溝の多くは、皮質ニューロン産生完了後に形成されることから、私たちはニューロン以外の外的要因に注目して研究を行っている。実際、脳回と脳溝では、ニューロンが分布する皮質にほぼ差がないものの、神経線維とグリア細胞が分布する白質の厚みが著しく異なっている。実験系として、脳回・脳溝をもつカニクイザル、

マーモセット、モルモットの脳を用いた脳回・脳溝形成過程の組織学的解析と遺伝子発現解析、およびモルモット胚の脳への操作による関与要因の機能解析法を確立した

(Hatakeyama et al., 2017)。この系を用いて、神経線維、およびアストロサイトが脳回形成の要因となりうることを示した。さらに、生体内で脳溝脳回形成に関与する因子を網羅的に探索するために、モルモット、カニクイザルを用いた空間的遺伝子発現解析（Visium 法など）を行っている。

3. 霊長類の脳拡大における脳脊髄液の役割

霊長類における大脳皮質拡大の原因を明らかにするため、大脳皮質原基に作用する外的要因に注目して研究を行っている。同じ発生段階のヒトとマウスの脳を比較すると、ヒトでは脳室が大きく、脈絡叢が発達している。脈絡叢が産生する脳脊髄液は、神経幹細胞の増殖、分化に影響を及ぼすことから、大脳皮質の拡大に脈絡叢が寄与する可能性について検討している。カニクイザル胚の脈絡叢で特異的、あるいは顕著に高発現する分泌因子を複数同定した。このうち特に著しい増殖促進作用を示した因子に関して集中的に解析を進め、皮質幹細胞の増殖を促進し、大脳皮質拡大の一因である可能性を示した。また、種間の脳サイズと脈絡叢での発現量には一定の相関があることがわかった。さらに、ヒト、サル胚脈絡叢での発現を担うエンハンサーを解析中である。これらの研究によって、脈絡叢由来の因子が脳進化における大脳皮質拡大の要因であることを明らかにしたい。

霊長類の脈絡叢は顕著に発達し、脳室容積も増大することから、脳脊髄液の産生量が多く、脳室内圧が高いことが想定される。また、皮質幹細胞は一定期間の自己増殖の後、ニューロン産生期へと移行するが、この移行タイミングは種間で大きく異なっており、脳サイズを左右する大きな要因となっているものの、そのしくみは未解明である。私たちは、脳室内圧による力学的刺激が神経分化への移行を調節することによって、ヒトでの長期に及ぶ神経幹細胞の増殖をもたらすという仮説をたて、実験的な検証を行っている。これに並行し、脳室内圧の種間差が神経幹細胞の増殖、さらには脳サイズに及ぼす影響について検討するため、胚の脳室内圧の測定法を確立した。これによって、マウス胚の発生過程における脳室内圧の変化、およびラット、モルモット、マーモセット、カニクイザル胚の脳室内圧を測定し、脳サイズ、および神経幹細胞の増殖との関連を明らかにしたい。

論文目録 Publications

1. Istiaq A, Umemoto T, Ito N, Suda T, Shimamura K, Ohta K. Tsukushi proteoglycan maintains RNA splicing and developmental signaling network in GFAP-expressing subventricular zone neural stem/progenitor cells. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10:994588. Doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.994588>
2. Kikuchi K, Sakamoto Y, Uezu A, Yamamoto H, Ishiguro K, Shimamura K, Saito T, Hisanaga S, Nakanishi N. Map7D2 and Map7D1 facilitate microtubule stabilization through distinct mechanisms in neuronal cells. *Life Sci Alliance* 2022, Apr 25, 5, e202201390. DOI: <https://doi.org/10.26508/lsa.202201390>
3. Sato H, Hatakeyama J, Iwasato T, Araki K, Yamamoto N, Shimamura K. Thalamocortical axons control the cytoarchitecture of neocortical layers by area-specific supply of VGF. *eLife* 2022; 11:e67549. March 15. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.67549>
4. Abe K, Kon S, Kameyama H, Zhang J, Morohashi K, Shimamura K, Abe S. VCAM1- $\alpha 4\beta 1$ integrin interaction mediates interstitial tissue reconstruction in 3-D re-aggregate culture of dissociated prepubertal mouse testicular cells. *Sci Rep* 11, 18332. Sep 15. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97729-7>
5. Nasu M, Esumi S, Hatakeyama J, Tamamaki N, Shimamura K. Two-phase lineage specification of telencephalon progenitors generated from mouse embryonic stem cells. *Front Cell Dev Biol*, 16 Apr 2021. Doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.632381>
6. Ito N, M. Asrafuzzaman Riyadh, Shah Adil Ishtiyah Ahmad, Hattori S, Kanemura Y, Kiyonari H, Abe T, Furuta Y, Shinmyo Y, Kaneko N, Hirota Y, Lupo G, Hatakeyama J, Felemban Athary Abdhaleem M, Mohammad Badrul Anam, Yamasaki M, Tokudome T, Yamaguchi M, Takeo T, Takebayashi H, Takebayashi M, Oike Y, Nakagata N, Shimamura K, Holtzman MJ, Takahashi Y, Guillemot F, Miyakawa T, Sawamoto K, Ohta K. Dysfunction of proteoglycan Tsukushi results hydrocephalus through altered neurogenesis at the subventricular zone. *Sci Trans Med*, vol.13, issue 587, eaay 7896, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay7896>
7. Nasu M, Shimamura K, Esumi S, Tamamaki N. Formation of dorsal-ventral axis of the pallium derived from mouse embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Comm*, 524(1), 117-122, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.070>
8. Nasu M, Shimamura K, Esumi S, Tamamaki N. Sequential pattern of sublayer formation in the paleocortex and neocortex. *Med Mol Morphol*, 53, 168-176, 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00795-020-00245-7>

9. Acebedo, A.R., Suzuki, K., Hino, S., Alcantara, M.C., Sato, Y., Haga, H., Matsumoto, K., Nakao, M., Shimamura, K., Takeo, T., Nakagata, N., Miyagawa, S., Nishinakamura, R., Adelstein, R.S., Yamada, G. Mesenchymal actomyosin contractility is required for androgen-driven urethral masculinization in mice. *Comms Bio*, 2, 95, 2019. doi: [10.1038/s42003-019-0336-3](https://doi.org/10.1038/s42003-019-0336-3)
10. Hatakeyama, J., Shimamura, K. The pace of neurogenesis is regulated by the transient retention of the apical endfeet of differentiating cells. *Cereb Cortex*, 29, 3725-3737, 2019. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy252>

著書・総説目録 Publications

嶋村 健児「神経形態形成」、『遺伝学の百科事典—継承と多様性の源』、p160-161、丸善出版、令和4年1月出版
 嶋村 健児 「神経形態形成 Neural Morphogenesis」 遺伝学の百科事典、2021

その他（招待講演・受賞・報道・特許・アウトリーチ活動など）

- 畠山淳、岡田咲耶、佐藤晴香、鈴木郁夫、岸雄介、岡野栄之、斎藤通紀、嶋村健児「脳を育むゆりかご「脳脊髄液」」第129回日本解剖学会総会、シンポジウム招待講演 2024年3月21日、那覇市。
- Hatakeyama J, Sato H, Shimamura K. Extrinsic factors nurturing neural stem cells. 第45回日本神経科学大会、第65回日本神経化学学会大会、第32回日本神経回路学会大会合同大会、シンポジウム招待講演、2022年6月30日、那覇市。
- 畠山淳、佐藤晴香、嶋村健児、「神経幹細胞を育む脳脊髄液のゆりかご」、第19回日本タンパク質科学会・第71回日本細胞生物学会合同年会、「時間と場による発生制御のメカニズム」シンポジウム招待講演、2019年6月24日～26日、神戸市。
- Shimamura K. “Thalamocortical axons regulate area-specific laminar configuration via secreting factor VGF”、遺伝研シンポジウム”Circuit construction in the mammalian brain”、招待講演、2018年12月20日、三島市。

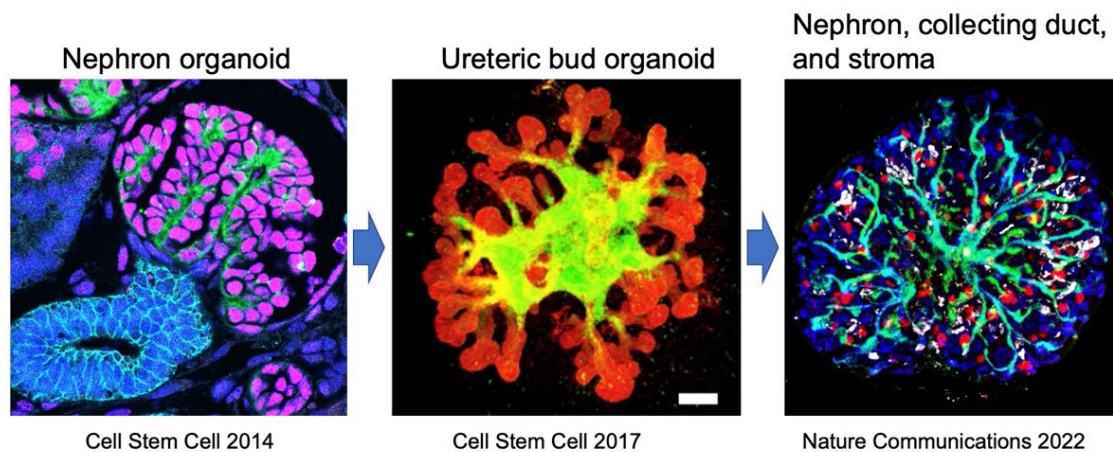
腎臓発生分野

Department of Kidney Development

腎不全の唯一の根治的治療は腎移植だが、常にドナーは不足している。腎臓のような3次元臓器を作ることは極めて困難とされてきたが、我々は遺伝子改変マウスを使って腎臓発生機構を解明し、その知見に基づいて、臓器本来の構造と機能を備えた腎臓オルガノイドを多能性幹細胞から創ることに取り組んでいる。

The only curative treatment for kidney failure is kidney transplantation, but donors are always in short supply. It has been extremely difficult to create a three-dimensional organ such as a kidney, but we have elucidated the mechanism of kidney development using genetically engineered mice, and based on the knowledge gained, we are working to generate pluripotent stem cell-derived kidney organoids with organotypic structure and function.

Toward Organotypic Kidney Organoids



構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
西中村 隆一	教授	Ryuichi Nishinakamura, Professor
小林 明雄	准教授	Akio Kobayashi, Associate Professor
谷川 俊祐	講師	Shunsuke Tanigawa, Lecturer
大森 智子	技術支援員	Tomoko Ohmori, Technical Assistant
三池 浩一郎	技術支援員	Koichiro Miike, Technical Assistant
西中村 暁子	事務支援員	Akiko Nishinakamura, Administrative assistant
井上 大輔	大学院生	Daisuke Inoue, Graduate student
井出 大志	大学院生	Hitoshi Ide, Graduate student
伊比 祐太郎	大学院生	Yutaro Ibi, Graduate student
Ola Shalaby	大学院生	Ola Shalaby, Graduate student
古家 圭士郎	大学院生	Keishiro Furuie, Graduate student
菅崎 杏花	大学院生	Momoha Sugasaki, Graduate 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
吉村 仁宏	Yasuhiro Yoshimura	2014.4-2019.12	大学院生, 研究員	Univ. of Washington, St. Louis
Mazharul Islam	Mazharul Islam	2015.4-2019.3	大学院生	Lund University, Sweden
倉岡 将平	Shohei Kuraoka	2016.4-2021.3	大学院生	Massachusetts General Hospital
長沼 秀和	Hidekazu Naganuma	2016.4-2020.3	大学院生	九州大学医学部 泌尿器科
田中 悦子	Etsuko Tanaka	2017.4-2021.3	大学院生	宮崎大学医学部 小児科 助教
Shankhajit De	Shankhajit De	2018.4-2021.11	研究員	(株) ツーセル
入江 良輔	Ryosuke Irie	2019.4-2024.3	大学院生	熊本大学医学部 腎臓内科

研究概略 Projects

腎臓は後腎間葉と尿管芽という二つの胎児組織の相互作用によって形成され、前者から糸球体や尿細管というネフロン（腎臓の最小機能単位）が、後者からは集合管が形成される。我々は腎臓の正しい起源を同定することによって、マウス ES 細胞及びヒト iPS 細胞からネフロン前駆細胞を経由して糸球体と尿細管、つまりネフロンオルガノイドを誘導した (Taguchi et al. Cell Stem Cell 2014)。次いで尿管芽オルガノイドの誘導にも成功した

(Taguchi and Nishinakamura. Cell Stem Cell 2017)。これらの成果をもとに、遺伝性腎疾患の病態再現と創薬研究を進めつつ、将来の移植医療のためにより高次な構造を持つ腎臓オルガノイドの作製を目指している。

1. ネフロンオルガノイドの病態への応用

糸球体濾過膜の構成分子であるネフリンの点変異をもつ先天性ネフローゼ症候群の患者から iPS 細胞を樹立し（発生研江良研究室との共同研究）、ネフロンオルガノイドを誘導することによって、この先天性腎疾患の初期病態を再現することに成功した

(Tanigawa et al. Stem Cell Reports 2018)。患者 iPS 細胞からは濾過膜の形成が見られず、細胞膜に移行すべきネフリンの発現は減弱し細胞質内に留まっていた。免疫不全マウスへのオルガノイドの移植によって正常では濾過膜の形成が進むことは既に報告していたが (Sharmin et al. J Am Soc Nephrol 2016)、患者由来ではそれが起きなかった。さらに点変異をゲノム編集によって矯正したところこれらの異常が消失した。つまり、点変異によってネフリンが糸球体ポドサイトの細胞膜上まで移行できないため、濾過膜が形成されず蛋白尿を発症することが明らかになった。

並行して、iPS 細胞から誘導したネフロン前駆細胞を高純度で増幅できる方法を開発した

(Tanigawa et al. Stem Cell Reports 2019)。以前に報告した LIF, FGF, Wnt (Tanigawa et al. Cell Rep 2016)に加えてアクチビンの投与が有効であった。これによって iPS 細胞から複雑なステップを経て誘導する時間と労力をバイパスできることになる。さらにヒト iPS 細胞由来のネフロン前駆細胞からポドサイトを 90%以上の純度で作製できる選択的糸球体誘導法も開発した。(Yoshimura et al. J Am Soc Nephrol 2019)。これらの方法によって、効率的に患者由来 iPS 細胞から糸球体を誘導できる可能性がでてきた。ネフリンの下流分子を探索するとともに、変異ネフリンを細胞表面膜上に移行させられる薬剤を検索している。これらの成果は国際ポドサイト会議（カナダ）やアメリカ腎臓学会での招聘講演、招聘総説 (Yoshimura et al. Kidney Int 2019) などに繋がった。

2. 尿管芽オルガノイドの病態への応用

尿管芽オルガノイドの誘導法はネフロンオルガノイドのそれと最初のステップから異なっており、この二つの系譜が発生の極めて初期に分離していることが示唆された。マウス ES 細胞及びヒト iPS 細胞から誘導した尿管芽は、マトリゲル中で多数の分岐を形成した。

(Taguchi and Nishinakamura. Cell Stem Cell 2017 表紙も)。この成果は 2019 年の国際幹細胞学会 (ISSCR)冒頭の Plenary session での招聘講演や、招聘総説 (Nishinakamura. Nat Rev Nephrol 2019) に繋がった。

この誘導法を常染色体優性多発性嚢胞腎の病態再現に応用した。CRISPR/Cas9 法を使って原因遺伝子である PKD1 のノックアウト iPS 細胞を樹立し、尿管芽あるいはネフロンに誘導して、cAMP 刺激剤を加えたところ、どちらも嚢胞を形成した (Kuraoka et al. *J Am Soc Nephrol* 2020)。さらに PKD1 を欠失する尿管芽にバソプレシンを投与しても嚢胞が形成されたことは、現在臨床で使用されているバソプレシン受容体阻害剤を超える薬剤同定に向けた基盤となる可能性がある。また点変異を持つヘテロ患者由来の iPS 細胞から尿管芽を誘導しても、低頻度ながら嚢胞形成が観察された。患者由来 iPS 細胞で本疾患の嚢胞を再現したのは本報告が初めてである。

3. 腎臓高次構造の構築

腎臓が尿を産生して排出するには、多数に分岐する集合管の周囲に多数のネフロンが配置された「高次構造」が必須である。前述の研究で、腎臓の高次構造はネフロン前駆細胞と尿管芽を組み合わせるだけでは形成されず、第3の前駆細胞である間質前駆細胞も必須であることが明らかになった (Taguchi and Nishinakamura. *Cell Stem Cell* 2017)。そこで間質前駆細胞の誘導法開発を試みた。まずマウス胎生期の腎臓間質には、背腹軸に沿って FGF/BMP の濃度勾配が存在することを同定した。次いで、細胞系譜解析と scRNA-seq の結果をもとに、間質前駆細胞の起源がネフロン前駆細胞と同じ後方中間中胚葉であり、これが抗体による FACS で単離できることを見出した。これらの知見を基に、マウス ES 細胞から後方中間中胚葉を誘導して単離し、背腹軸を制御しつつ間質前駆細胞へと誘導する方法を開発した。この間質前駆細胞を、同じくマウス ES 細胞から誘導したネフロン前駆細胞および尿管芽と組み合わせると、分岐する尿管芽 (集合管) の周囲にネフロンが分布する腎臓の高次構造が形成された (Tanigawa et al. *Nat Commun* 2022)。更にマウスへの移植によって、ネフロン・集合管の上皮は出生期程度まで成熟し、皮質や髄質の間質のみならず、糸球体内のメサンギウム細胞や糸球体近傍のレニン産生細胞など腎臓に特徴的な複数種の間質細胞が分化した。つまり、完全にマウス ES 細胞由来の腎臓高次構造を構築することに成功した。この成果は *Nat Commun* 誌の editor's choice や *Kidney International* 誌でも紹介され、招聘総説 (Nishinakamura. *Cell Stem Cell* 2023) やインタビュー記事 (*Nature* 2023) に繋がった。現在ヒト iPS 細胞から間質前駆細胞を誘導し、ヒトでの腎臓高次構造作製を試みている。

4. 腎臓オルガノイドを超えて

将来の移植医療を目指すには、高次構造に加えて尿の排出路である尿管の作製が必要である。尿管の上皮は尿管芽由来であるが、尿管周囲の間質は前項とは別の前駆細胞に由来する。そこでこの第2の間質前駆細胞の誘導によって、最終的には腎臓の外に伸びる尿管を作成することを目指している。

さらに現行のオルガノイドは、腎臓に限らず未熟であり胎生中期相当でしかない。これを成熟させることが急務であるが、胎生中期以降の成熟メカニズムはほぼ未解明であり、そもそも成熟度を正確に測定することもできていない。そこで腎臓の発生に沿って scRNA-seq を行うことで成熟の物差しを作成しつつ (Naganuma et al. *Dev Biol* 2021)、成熟メカニズムの解明に挑んでいる。また腎臓だけでなく胎児全体の成熟促進も視野に入れている。

4. 共同研究

本研究室の本筋は *in vitro* で腎臓を作るものだが、動物体内で腎臓を作ろうとする研究にも貢献した。具体的には東京慈恵医大へのネフロン前駆細胞誘導法の技術供与 (**Tajiri et al. Sci Rep 2018**) や東京大学・明治大学によるネフロン前駆細胞を欠損するブタ (SALL1 ノックアウト) の作製・解析協力 (**Matsunari et al. Stem Cell Reports 2020**) などである。また我々が腎臓誘導のために作製した中間中胚葉をラベルできる Osr1-GFP マウスを九州大学に供与することによって、腎臓と同じく中間中胚葉を起源とする卵巣の誘導成功にも貢献した (**Yoshino et al. Science 2021**)。さらに滋賀医大によるサルの多発性嚢胞腎モデルの解析や (**Tsukiyama et al. Nat Commun 2019**)、かつて我々が腎臓発生に必須な因子として同定した Dullard (Sakaguchi et al. Nat Commun 2010) の脳腫瘍における役割解明にも協力した (**Luo et al. Nat Commun 2023**)。発生研の小野研究室への Notch 活性化マウスの供与は筋肉と血管の相互作用に関する共著論文に結実した (**Fujimaki et al. Nat Metab 2022**)。

論文目録 Publications

1. Chen KQ, Kawakami H, Anderson A, Corcoran D, Soni A, Nishinakamura R, Kawakami Y. Sall genes regulate hindlimb initiation in mouse embryos. *Genetics* iyae029, 2024. DOI: [10.1093/genetics/iyae029](https://doi.org/10.1093/genetics/iyae029)
2. Pappas MP, Kawakami H, Corcoran D, Chen KQ, Scott EP, Wong J, Gearhart MD, Nishinakamura R, Nakagawa Y, Kawakami Y. Sall4 regulates posterior trunk mesoderm development by promoting mesodermal gene expression and chromatin accessibility that promotes WNT signaling and represses neural genes within the mesoderm. *Development* dev.202649, 2024. DOI: [10.1242/dev.202649](https://doi.org/10.1242/dev.202649)
3. Nishinakamura R. Advances and challenges toward developing kidney organoids for clinical applications. *Cell Stem Cell* 30:1017-1027, 2023. DOI: [10.1016/j.stem.2023.07.011](https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.07.011)
4. Kawakami H, Chen KQ, Zhang R, Pappas MP, Bailey A, Reisz JA, Corcoran D, Nishinakamura R, D'Alessandro A, Kawakami Y. Sall4 restricts glycolytic metabolism in limb buds through transcriptional regulation of glycolytic enzyme genes. *Dev Biol* 501: 28-38, 2023. DOI: [10.1016/j.ydbio.2023.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2023.06.004)
5. Yu S, Choi YJ, Rim JH, Kim HY, Bekheirnia N, Swartz SJ, Dai H, Gu SL, Lee S, Nishinakamura R, Hildebrandt F, Bekheirnia MR, Gee HY. Disease modeling of ADAMTS9-related nephropathy using kidney organoids reveals its roles in tubular cells and podocytes. *Front Med* 10: 1089159, 2023. DOI: [10.3389/fmed.2023.1089159](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1089159)
6. Ibi Y, Nishinakamura R. Kidney Engineering for Transplantation. *Transplantation* 107:1883-1894, 2023. DOI: [10.1097/TP.0000000000004526](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004526)
7. Luo Z, Xin D, Liao Y, Berry K, Ogurek S, Zhang F, Zhang L, Zhao C, Rao R, Dong X, Li H, Yu J, Lin Y, Huang G, Xu L, Xin M, Nishinakamura R, Yu J, Kool M, Pfister SM, Roussel MF, Zhou W, Weiss WA, Andreassen P, Lu QR. Loss of phosphatase CTDNEP1 potentiates

- aggressive medulloblastoma by triggering MYC amplification and genomic instability. *Nat Commun* 14:762, 2023. DOI: [10.1038/s41467-023-36400-8](https://doi.org/10.1038/s41467-023-36400-8)
8. Tanigawa S and Nishinakamura R. Functional renal collecting ducts from human PSCs. *Cell Stem Cell* 29(11):1510-1512, 2022. DOI: [10.1016/j.stem.2022.10.006](https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.10.006) Preview
 9. Klein OD and Nishinakamura R. Editorial overview: How to generate and maintain organs-organoids, regeneration, and beyond. *Curr Opinion Genet Dev* 77:102003, 2022. DOI: [10.1016/j.gde.2022.102003](https://doi.org/10.1016/j.gde.2022.102003) (invited editor of a special issue)
 10. Yamamura Y, Iwata Y, Furuichi K, Kato T, Yamamoto N, Horikoshi K, Ogura H, Sato K, Oshima M, Nakagawa S, Miyagawa T, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Sakai N, Shimizu M, Horike S, Daikoku T, Nishinakamura R, Wada T. Kif26b contributes to the progression of interstitial fibrosis via migration and myofibroblast differentiation in renal fibroblast. *FASEB J* 36(11):e22606, 2022. DOI: [10.1096/fj.202200355R](https://doi.org/10.1096/fj.202200355R)
 11. Scott EP, Breyak E, Nishinakamura R, Nakagawa Y. The zinc finger transcription factor Sall1 is required for the early developmental transition of microglia in mouse embryos. *Glia* 70: 1720-1733, 2022. DOI: [10.1002/glia.24192](https://doi.org/10.1002/glia.24192)
 12. Kobayashi A and Nishinakamura R. Building kidney organoids from pluripotent stem cells. *Curr Opin Nephron Hypertens* 31:367-373, 2022. DOI: [10.1097/MNH.0000000000000807](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000807)
 13. Fujimaki S, Matsumoto T, Muramatsu M, Nagahisa H, Horii N, Seko D, Masuda S, Wang X, Asakura Y, Takahashi Y, Miyamoto Y, Usuki S, Yasunaga K, Kamei Y, Nishinakamura R, Minami T, Fukuda T, Asakura A, Ono Y. The endothelial Dll4–muscular Notch2 axis regulates skeletal muscle mass. *Nat Metab* 4: 180-189, 2022. DOI: [10.1038/s42255-022-00533-9](https://doi.org/10.1038/s42255-022-00533-9)
 14. Tanigawa S, Tanaka E, Miike K, Ohmori T, Inoue D, Cai CL, Taguchi A, Kobayashi A, Nishinakamura R. Generation of the organotypic kidney structure by integrating pluripotent stem cell-derived renal stroma. *Nat Commun* 13:611, 2022. DOI: [10.1038/s41467-022-28226-7](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28226-7) Author correction: 2023. DOI: [10.1038/s41467-023-37484-y](https://doi.org/10.1038/s41467-023-37484-y)
 15. Yoshino T, Suzuki T, Nagamatsu G, Yabukami H, Ikegaya M, Kishima M, Kita H, Imamura T, Nakashima K, Nishinakamura R, Tachibana M, Inoue M, Shima Y, Morohashi K, Hayashi K. Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells. *Science* 373, eabe0237, 2021. DOI: [10.1126/science.abe0237](https://doi.org/10.1126/science.abe0237)
 16. De S and Nishinakamura R. Nephron progenitors in induced pluripotent stem cell-derived kidney organoids. In: Birbrair A. (eds) *iPSC Derived Progenitors*. Elsevier. 201-213, 2021.
 17. Ohmori T, De S, Tanigawa S, Miike K, Isalm M, Soga M, Era T, Shiona S, Nakanishi K, Nakazato H, Nishinakamura R. Impaired NEPHRIN localization in kidney organoids derived from nephrotic patient iPS cells. *Sci Rep* 11, 3982, 2021. DOI: [10.1038/s41598-021-83501-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-83501-9)
 18. Naganuma H, Miike K, Ohmori T, Tanigawa S, Ichikawa T, Yamane M, Eto M, Niwa H, Kobayashi A, Nishinakamura R. Molecular detection of maturation stages in the developing kidney. *Dev Biol* 470:62-73. 2021. DOI: [10.1016/j.ydbio.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2020.11.002)
 19. Kuraoka S, Tanigawa S, Taguchi A, Hotta A, Nakazato H, Osafune K, Kobayashi A, Nishinakamura R. PKD1-dependent renal cytogenesis in human induced pluripotent stem cell-

- derived ureteric bud/collecting duct organoids. *J Am Soc Nephrol* 31:2355-2371, 2020. DOI: [10.1681/ASN.2020030378](https://doi.org/10.1681/ASN.2020030378)
20. Dittner-Moormann S, Lourenco CM, Reunert J, Nishinakamura R, Tanaka SS, Werner C, Debus V, Zimmer KP, Wetzel G, Naim HY, Wada Y, Rust S, Marquardt T. TRAP γ -CDG shows asymmetric glycosylation and an effect on processing of proteins required in higher organisms. *J Med Genet* 58(3): 213-216, 2021. DOI: [10.1136/jmedgenet-2019-106279](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106279)
 21. De S and Nishinakamura R. Kidney Development and Injury: A Road to Regeneration. In: Terada Y., Wada T., Doi K. (eds) *Acute Kidney Injury and Regenerative Medicine*. Springer. 371-382, 2020.
 22. Chen KQ, Tahara N, Anderson A, Kawakami H, Kawakami S, Nishinakamura R, Pandolfi PP, Kawakami Y. Development of the proximal-anterior skeletal elements in the mouse hindlimb is regulated by a transcriptional and signaling network controlled by *Sall4*. *Genetics* 215(1):129-141, 2020. DOI: [10.1534/genetics.120.303069](https://doi.org/10.1534/genetics.120.303069)
 23. Darrigrand JF, Valente M, Comai G, Martinez P, Petit M, Nishinakamura R, Osorio DS, Gilles R, Marchiol C, Ribes V, and Cadot B. Dullard-mediated Smad1/5/8 inhibition controls mouse cardiac neural crest cells condensation and outflow tract septation. *Elife* 9:e50325, 2020. DOI: [10.7554/eLife.50325](https://doi.org/10.7554/eLife.50325)
 24. Matsunari H, Watanabe M, Hasegawa K, Uchikura A, Nakano K, Umeyama K, Masaki H, Hamanaka S, Yamaguchi T, Nagaya M, Nishinakamura R, Nakauchi H, Nagashima H. Compensation of disabled organogeneses in genetically modified pig fetuses by blastocyst complementation. *Stem Cell Reports* 14(1):21-33, 2020. DOI: [10.1016/j.stemcr.2019.11.008](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.11.008)
 25. Tsukiyama T, Kobayashi K, Nakaya M, Iwatani C, Seita Y, Tsuchiya H, Matsushita J, Kitajima K, Kawamoto I, Nakagawa T, Fukuda K, Iwakiri T, Izumi H, Itagaki I, Kume S, Maegawa H, Nishinakamura R, Nishio S, Nakamura S, Kawauchi A, Ema M. Monkeys mutant for PKD1 recapitulate human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Commun* 10(1):5517, 2019. DOI: [10.1038/s41467-019-13398-6](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13398-6)
 26. Yoshimura Y and Nishinakamura R. Podocyte development, disease, and stem cell research. *Kidney Int* 96, 1077-1082, 2019. DOI: [10.1016/j.kint.2019.04.044](https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.044)
 27. Nishinakamura R. Human kidney organoids: progress and remaining challenges. *Nat Rev Nephrol* 15(10), 613-624, 2019. DOI: [10.1038/s41581-019-0176-x](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0176-x)
 28. Tahara N, Kawakami H, Chen KQ, Anderson A, Yamashita Peterson M, Gong W, Shah P, Hayashi S, Nishinakamura R, Nakagawa Y, Garry DJ, and Kawakami Y. *Sall4* regulates neuromesodermal progenitors and their descendants during body elongation in mouse embryos. *Development* 146, dev177659, 2019. DOI: [10.1242/dev.177659](https://doi.org/10.1242/dev.177659)
 29. Tanigawa S, Naganuma H, Kaku Y, Era T, Sakuma T, Yamamoto T, Taguchi A, and Nishinakamura R. Activin is superior to BMP7 for efficient maintenance of human iPSC-derived nephron progenitors. *Stem Cell Reports* 13(2): 322-337, 2019. DOI: [10.1016/j.stemcr.2019.07.003](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.07.003)
 30. Watanabe M, Nakano K, Uchikura A, Matsunari H, Yashima S, Umeyama K, Takayanagi S, Sakuma T, Yamamoto T, Morita S, Horii T, Hatada I, Nishinakamura R, Nakauchi H, and

- Nagashima H. Anephrogenic phenotype induced by SALL1 gene knockout in pigs. *Sci Rep* 9(1):8016, 2019. DOI: [10.1038/s41598-019-44387-w](https://doi.org/10.1038/s41598-019-44387-w)
31. Acebedo AR, Suzuki K, Hino S, Alcantara MC, Sato Y, Haga H, Matsumoto KI, Nakao M, Shimamura K, Takeo T, Nakagata N, Miyagawa S, Nishinakamura R, Adelstein RS, Yamada G. Mesenchymal actomyosin contractility is required for androgen-driven urethral masculinization in mice. *Commun Biol* 2:95, 2019. DOI: [10.1038/s42003-019-0336-3](https://doi.org/10.1038/s42003-019-0336-3)
 32. Islam M and Nishinakamura R. How to rebuild the kidney: recent advances in kidney organoids. *J Biochem* 166(1):7-12, 2019. DOI: [10.1093/jb/mvz021](https://doi.org/10.1093/jb/mvz021)
 33. Yoshimura Y, Taguchi A, and Nishinakamura R. Generation of Three-Dimensional Nephrons from Mouse and Human Pluripotent Stem Cells. *Methods Mol Biol* 1926:87-102, 2019. in *Kidney Organogenesis: methods and protocols* (edited by Seppo Vainio), Springer. DOI: [10.1007/978-1-4939-9021-4_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9021-4_8)
 34. Naganuma H and Nishinakamura R. From organoids to transplantable artificial kidneys. *Transpl Int* 32(6):563-570, 2019. DOI: [10.1111/tri.13404](https://doi.org/10.1111/tri.13404)
 35. Murakami Y, Naganuma H, Tanigawa S, Fujimori T, Eto M, and Nishinakamura R. Reconstitution of the embryonic kidney identifies a donor cell contribution to the renal vasculature upon transplantation. *Sci Rep* 9:1172, 2019. DOI: [10.1038/s41598-018-37793-z](https://doi.org/10.1038/s41598-018-37793-z)
 36. Yoshimura Y, Taguchi A, Tanigawa S, Yatsuda J, Kamba T, Takahashi S, Kurihara H, Mukoyama M, and Nishinakamura R. Manipulation of nephron-patterning signals enables selective induction of podocytes from human pluripotent stem cells. *J Am Soc Nephrol* 30(2):304-321, 2019. DOI: [10.1681/ASN.2018070747](https://doi.org/10.1681/ASN.2018070747)
 37. Tajiri S, Yamanaka S, Fujimoto T, Matsumoto K, Taguchi A, Nishinakamura R, Okano HJ, and Yokoo T. Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration. *Sci Rep* 8(1):14919, 2018. DOI: [10.1038/s41598-018-33256-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-33256-7)
 38. Tanigawa S, Islam M, Sharmin S, Naganuma H, Yoshimura Y, Haque F, Era T, Nakazato H, Nakanishi K, Sakuma T, Yamamoto T, Kurihara H, Taguchi A, and Nishinakamura R. Organoids from nephrotic disease-derived iPSCs identify impaired NEPHRIN localization and slit diaphragm formation in kidney podocytes. *Stem Cell Reports* 11: 727–740, 2018. DOI: [10.1016/j.stemcr.2018.08.003](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.08.003)
 39. Koso H, Nishinakamura R, and Watanabe S. Sall1 regulates microglial morphology cell autonomously in the developing retina. *Adv Exp Med Biol* 1074:209-215, 2018. DOI: [10.1007/978-3-319-75402-4_26](https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_26)
 40. Hayata T, Chiga M, Ezura Y, Asashima M, Katabuchi H, Nishinakamura R, and Noda M. Dullard deficiency causes hemorrhage in the adult ovarian follicles. *Genes Cells* 23(5):345-356, 2018. DOI: [10.1111/gtc.12575](https://doi.org/10.1111/gtc.12575)
 41. Nishinakamura R. The era of human developmental nephrology. *J Am Soc Nephrol* 29(3):705-706, 2018. DOI: [10.1681/ASN.2017121280](https://doi.org/10.1681/ASN.2017121280)

著書・総説目録 Publications

1. 井上大輔、西中村隆一「腎臓オルガノイドの現在と未来」実験医学（増刊）42(5): 721-727, 2024.
2. 古家圭士郎、西中村隆一「腎臓の再生医療に向けた進歩と展望」日本腎臓学会誌 65:936-941, 2023.
3. 田中悦子、谷川俊祐、西中村隆一「間質前駆細胞誘導法の開発に基づく完全に多能性幹細胞由来腎臓高次構造の構築」発達腎研究会誌 30:27-32, 2023.
4. 西中村隆一「試験管内で腎臓を作る」きんむ医 204:21-24, 2023.
5. 谷川俊祐、西中村隆一「腎臓オルガノイドによるポドサイト研究：その現在と未来」腎臓内科 15(6): 670-676, 2022.
6. 伊比裕太郎、西中村隆一「疾患 iPS 細胞を用いた病態解明法」腎と透析 91(5): 913-918, 2021.
7. 小林明雄、西中村隆一「前後軸パターンニングと腎臓オルガノイドの誘導」実験医学 39(18): 2885-2890, 2021.
8. 西中村隆一「腎臓オルガノイドとゲノム編集を用いたヒト疾患の病態解析」バイオエクスプレス 26-29, 2021.
9. 井上大輔、西中村隆一「腎集合管の主細胞と間在細胞—発生学的位置づけ」腎と透析 90(5): 691-696, 2021.
10. 小林明雄、西中村隆一「細胞系譜特異的な前駆細胞に基づく腎臓の再構成」生体の科学 72(2): 135-140, 2021.
11. 田中悦子、小林明雄、西中村隆一「マイメディシン実現に向けた中胚葉オルガノイド研究の最新動向」医学のあゆみ 276(6): 562-568, 2021.
12. 井出大志、西中村隆一「腎と尿管の発生」小児泌尿器科学, 4-11. (診断と治療社)
13. 西中村隆一「Townes-Brocks 症候群 (SALL1 変異)」腎臓内科 (科学評論社) 12(5):538-544, 2020.
14. 井上大輔、西中村隆一「ヒト iPS 細胞を用いた腎疾患病態解明」腎臓内科 (科学評論社) 12(3):257-264, 2020.
15. 入江亮輔、西中村隆一「腎臓構成細胞から見たオルガノイド—創薬、薬剤感受性研究—」腎と透析 (東京医学社) 89(3): 319-324, 2020.
16. 西中村隆一「試験管の中で腎臓を作る」腎援隊 <https://jinentai.com/rrt/columns/64>
17. 谷川俊祐、西中村隆一「患者由来 iPS 細胞による先天性腎疾患の病態再現」発達腎研究会誌 26(1):18-23, 2019.
18. 西中村隆一「試験管の中で腎臓を作る」Urology Today 26: 130-131, 2019.1.
19. 太口敦博、西中村隆一「腎臓の発生」内科学書 Vol.3, 413-416. (中山書店)
20. 田中悦子、西中村隆一「腎臓の機能的立体化とその医学応用への可能性」医学のあゆみ (医歯薬出版) 264(8):659-663, 2018.

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. 西中村隆一 日本腎臓財団 学術賞 2024
2. 田中悦子 日本小児腎臓学会 森田賞 2023
3. 田中悦子 日本小児腎臓学会 優秀演題奨励賞 2022
4. 谷川俊祐 第6回ポドサイト研究会 最優秀演題賞 2022
5. 倉岡将平 熊本大学研究業績表彰 2021
6. 倉岡将平 日本小児腎臓学会 森田賞 2021
7. 吉村仁宏 日本腎臓学会会長賞 2019
8. 西中村隆一 石橋由紀子記念賞 2019
9. 谷川俊祐 生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム ベストポスター賞 2018
10. 吉村仁宏 分子腎臓フォーラム優秀賞 2018
11. 吉村仁宏 国際ポドサイト学会優秀ポスター賞 2018

テレビ報道

- 2023年1月 NHK BS 番組「ヒューマニエンス：腎臓」
2022年2月 熊本朝日及びテレビ熊本 マウス ES 細胞から腎臓作成
2018年12月 NHK BS1 放送 NHK スペシャル 「シリーズ 人体」
2018年8月 日テレ系全国ニュース 熊本大 iPS 細胞で小児腎臓病の病態再現

新聞・雑誌報道

- 2023年3月 Kidneys in a dish Nature 誌に掲載
<https://www.nature.com/articles/d41586-023-00652-7>
2022年2月 3件（読売、熊日等）マウス ES 細胞から腎臓
2020年7月 1件（熊日）iPS 細胞から病態再現
2019年8月 4件（読売、日経等）腎臓前駆細胞 効率よく増殖
2018年8月 5件（朝日、毎日、読売、日経等）iPS 細胞で腎臓病再現

招待講演 国際会議

1. Nishinakamura R. Kidney organoids for modeling development and disease. Sun Yat-sen University, 2023.12.12. Guanzhou, China.
2. Nishinakamura R. Reconstructing the kidney from pluripotent stem cells. Lithuanian University of Health Sciences, 2023.10.19, Kaunas, Lithuania.
3. Nishinakamura R. Kidney organoids with higher-order structure. 15th International Workshop on Developmental Nephrology. 2023.8.16, Quebec, Canada.
4. Nishinakamura R. Generation of higher-order kidney structure from pluripotent stem cells. Cold Spring Harbor Laboratory Symposium: Stem Cells. 2023.6.1, Cold Spring Harbor, USA.
5. Nishinakamura R. Generation of 3D kidneys from pluripotent stem cells. Korean Society of Nephrology. 2023.4.23, Seoul, South Korea.

6. Nishinakamura R. Generation of the 3D kidney from pluripotent stem cells. Cold Spring Harbor Asia: Human development- from embryos to stem cell models. 2023.3.9, Awaji, Japan.
7. Nishinakamura R. Defining the maturation of kidney cells with single-cell sequencing and functional predictions. Kidney Week 2022 (American Society of Nephrology). 2022.11.3, Orlando, USA.
8. Nishinakamura R. Building the kidney from pluripotent stem cells. O'Brien Kidney Center Seminar Series. 2022.1.10 (on line)
9. Nishinakamura R. Generation of 3D kidney organoids from pluripotent stem cells. 13th Gfe School: Stem cells, development, and regeneration. Nov 28-30, 2021. Germany (on line)
10. Nishinakamura R. Kidney organoids for modeling human development and disease. ASHBi Symposium. 2021.11.9. Kyoto, Japan (on line)
11. Nishinakamura R. Building a more perfect organoid: to the ureteric bud and beyond. Kidney Week 2021 (American Society of Nephrology). 2021.11.5, USA. (on line)
12. Nishinakamura R. Generation of 3D kidney organoid from pluripotent stem cells. Virtual Enius Workshop 2021.10.7 (on line)
13. Nishinakamura R. Organoid-based analysis of kidney development. JSDB2021 International Symposium. 2021.7.2. Kyoto, Japan (on line)
14. Nishinakamura R. Building a more perfect organoid: To the ureteric bud and beyond. American Society of Nephrology: Kidney Week 2021 2021.11.6 (on line)
15. Nishinakamura R. Organoid-based analysis of human kidney development and disease. 10th International Meeting of Stem Cell Network. 2021.3.29, Germany (on line)
16. Nishinakamura R. Application of branching kidney organoids to polycystic kidney disease. 7th Lithuania-Japan Joint Life Sciences Symposium. (on line) 2020.12.18
17. Nishinakamura R. Collecting duct growth and branching in human organoids. American Society of Nephrology: Kidney Week 2020 (on line) 2020.10.22
18. Nishinakamura R. Generation and application of branching kidney organoids. ISSCR (International Society of Stem Cell Research) Digital Seminar: Organoids. (on line) 2020.10.8
19. Nishinakamura R. Building the kidney in vitro. Distinguished seminar series. 2019.12.16, University of Pennsylvania, USA
20. Nishinakamura R. Building the kidney from pluripotent stem cells. 9th EMT International Meeting, 2019.11.12, Kumamoto, Japan
21. Nishinakamura R. Dissecting kidney disease in kidney organoids. 6th Lithuania-Japan Joint Life Sciences Symposium. 2019.10.8, Tokyo, Japan.
22. Nishinakamura R. Building the kidney from pluripotent stem cells. Annual meeting of International Society of Stem Cell Research (Plenary session) 2019.6.27, Los Angeles, USA
23. Nishinakamura R. Rebuilding the kidney from pluripotent stem cells. Kumamoto-NCBS/InStem Partnership meeting. 2019.3.6, Bangalore, India
24. Nishinakamura R. Kidney organogenesis using pluripotent stem cells: Key insights and breakthroughs from model systems. Kidney Week 2018. 2018.10.25, San Diego, USA
25. Nishinakamura R. Recreating the kidney based on developmental biology. Early Program, Kidney Week 2018. 2018.10.23, San Diego, USA

26. Nishinakamura R. Reconstructing the kidney from human iPS cells. Life Sciences Baltics Forum 2018. 2018.9.26, Vilnius, Lithuania
27. Nishinakamura R. Reconstructing the kidney from human iPS cells. Japan-Lithuania Joint Life Sciences Symposium. 2018.9.25, Vilnius, Lithuania
28. Nishinakamura R. Reconstructing the kidney from pluripotent stem cells. Korean Society for Molecular and Cellular Biology. 2018.9.19, Seoul, South Korea
29. Nishinakamura R. Rebuilding the kidney from pluripotent stem cells. 18th World congress of basic and clinical pharmacology. 2018. 7.4, Kyoto, Japan
30. Nishinakamura R. Dissecting podocyte development and disease in kidney organoids. The 12th International Podocyte Conference. 2018.5.31, Montreal, Canada.
31. Nishinakamura R. Reconstructing the kidney from pluripotent stem cells. Avison Biomedical Symposium. 2018.5.16, Seoul, South Korea
32. Nishinakamura R. Building the kidney from pluripotent stem cells. 3rd Symposium of Gan-Po kidney disease and therapies. 2018.4.14, Nang-Chang, China

招待講演 国内会議

1. 西中村隆一 固形臓器（腎臓）の統合的再構成 第 23 回日本再生医療学会 2024.3.22 新潟
2. 西中村隆一 試験管の中で腎臓を作る 沖縄腎臓病協議会 2023.11.20 沖縄
3. 谷川俊祐、田中悦子、西中村隆一 間質前駆細胞の誘導法確立による腎臓の高次構造構築 第 7 回黒潮カンファレンス 2023.7.22 宮崎
4. 西中村隆一 Building the kidney in vitro 東京大学生命科学技術国際卓越大学院 WINGS-LST 全体会議 2023.6.24 (on line)
5. 西中村隆一 試験管内で腎臓を作る 九州移植研究会 2023.6.24 宮崎
6. 西中村隆一 腎臓再生の現状と未来 第 110 回日本泌尿器科学会 2023.4.20 大阪
7. 西中村隆一 多能性幹細胞由来の腎臓高次構造の構築 第 22 回日本再生医療学会 2023.3.23 講演及び座長 京都
8. 西中村隆一 多能性幹細胞から腎臓を作る 第 52 回日本心臓血管作動物質学会 2023.2.10 福岡
9. 西中村隆一 試験管内で腎臓を作る 第 3 回福岡市勤務医会学術講演会 2022.12.21 (on line)
10. 西中村隆一 多能性幹細胞から腎臓を作る 第 23 回協和発酵キリンシンポジウム 2022.11.26 (on line)
11. 西中村隆一 多能性幹細胞から腎臓を丸ごと作る 第 52 回日本腎臓学会西部学術大会 2022.11.18 熊本
12. 西中村隆一 腎臓組織の試験管内作製とその応用 第 81 回九州山口薬学大会 2022.9.18 熊本
13. 西中村隆一 腎臓オルガノドの多発性嚢胞腎への展開 熊本 PKD ネットワーク研究会 2022.9.15 (on line)
14. 西中村隆一 腎臓をつくる 第 2 回臨床一般セミナー 2022.5.28 (on line)
15. 西中村隆一 多能性幹細胞から腎臓を創る 第 47 回日本骨髄腫学会 2022.5.21 岐阜

16. 西中村隆一 多能性幹細胞からの腎臓高次構造構築 第 21 回日本再生医療学会 2022.3.19 横浜
17. 西中村隆一 iPS 細胞由来オルガノイドを用いたヒト腎臓発生と病態の解析 第 95 回日本薬理学会 2022.3.9 福岡
18. 西中村隆一 ヒト iPS 細胞から腎臓を創る 第 37 回日本小児外科学会 秋季シンポジウム 2021.10.30 東京
19. 谷川俊祐、西中村隆一 ヒト iPS 細胞由来腎臓ネフロン前駆細胞の増幅培養法確立と病態再現 第 51 回日本腎臓学会西部学術総会 2021.10.16 (on line)
20. 西中村隆一 ヒト iPS 細胞から腎臓を創る 第 164 回日本獣医学会 2021.9.9
21. 西中村隆一 ここまで来た腎臓の再生医学 第 30 回日本小児泌尿器科学会 2021.7.3 大阪
22. Nishinakamura R. Organoid-based analysis of kidney development and disease. 第 18 回幹細胞シンポジウム 2021.5.21 (on line)
23. 西中村隆一 Disease modeling using branching kidney organoids 第 20 回日本再生医療学会総会 2021.3.12 講演及び座長 (on line)
24. 西中村隆一 iPS 細胞からの腎臓再構築と病態解析への応用 宮崎県人工透析研究会 2021.2.27 (on line)
25. 西中村隆一 多能性幹細胞からの腎臓再建 第 17 回泌尿器科再建再生研究会 2020.9.5 福岡 (on line)
26. 西中村隆一 多能性幹細胞からの in vitro 腎臓再構築と病態への応用 第 19 回日本再生医療学会総会 2020.5.15 横浜 (on line)
27. 西中村隆一 多能性幹細胞からの in vitro 腎臓再構築と病態への応用 第 19 回日本再生医療学会総会 2020.3.14 横浜 (コロナウイルスのため中止)
28. Nishinakamura R Organoid-based analysis of human kidney development and disease 第 42 回日本分子生物学会 2019.12.3 福岡
29. 西中村隆一 末期腎不全患者に対する治療展望 日本透析医会研修セミナー 2019.11.3 熊本
30. 西中村隆一 多能性幹細胞からの腎臓再構築法開発と病態解析への応用 日本再生医療学会秋季シンポジウム 2019.10.18 神戸
31. 谷川俊祐、西中村隆一 患者由来 iPS 細胞による先天性小児腎臓病の病態再現 第 41 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2019.10.19 東京
32. 西中村隆一 多能性幹細胞からの腎臓再構築法開発と病態解析への応用 第 62 回日本腎臓学会学術総サテライトシンポジウム 2019.8.14 甲府
33. 西中村隆一 多能性幹細胞からの腎臓再構築法開発と病態解析への応用 第 27 回鹿児島消化器・生活習慣病フォーラム 2019.7.30 鹿児島
34. 西中村隆一 発生学をもとに腎臓を創る 千里ライフサイエンスセミナー 2019.7.24 大阪
35. 西中村隆一 患者 iPS 細胞による先天性腎臓病の病態再現 日本炎症再生学会 2019.7.17 神戸
36. 西中村隆一 発生学を基盤にした腎臓の再構築 第 3 回立体器官培養エンジニアリング研究交流会 2019.7.9 神戸

37. 谷川俊祐、西中村隆一 患者由来 iPS 細胞による先天性ネフローゼ症候群の病態再現
第 62 回日本腎臓学会学術総会 2019.6.23 名古屋
38. 西中村隆一 Kidney reconstitution from iPS cells based on developmental biology. 9th FAOPS
Congress. 2019.3.30. 神戸
39. 西中村隆一 腎臓血管系の再構築を目指して CVMW2018 2018.12.7 東京
40. Nishinakamura R. Building the kidney from pluripotent stem cells. 第 41 回分子生物学会 シ
ンポジウム 2018.11.27 横浜 オーガナイザー兼講演
41. 西中村隆一 iPS 細胞から腎臓を創る 熊本県透析施設協議会講演会 2018.11.8 熊本
42. 西中村隆一 iPS 細胞を用いた腎臓の再構築 第 48 回日本腎臓学会東部学術大会
2018.10.20 東京
43. 西中村隆一 iPS 細胞から腎臓を創る 第 52 回日本実験動物技術者協会総会 2018.10.5
熊本
44. 西中村隆一 多能性幹細胞から腎臓を創る 医友会 7 月例会 2018.7.24 熊本
45. 西中村隆一 多能性幹細胞からの腎臓高次構造の再構築 第 63 回透析医学会
2018.6.30 神戸
46. 谷川俊祐、西中村隆一 ヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞の増幅培養法の確立と病態
再現への応用 第 61 回日本腎臓学会学術総会 2018.6.10 新潟

特許

出願中（1 件）

名称：多能性幹細胞から樹状分岐した集合管を伴う腎臓構造を作製する方法

発明者：熊本大学（西中村 隆一、太口敦博） 出願人：同左

種類：特許 番号：米国 17/292595, 出願年：2018

国内外の別：国外

取得状況（計 4 件）

名称：多能性幹細胞から樹状分岐した集合管を伴う腎臓構造を作製する方法

発明者：熊本大学（西中村 隆一、太口敦博） 権利者：同左

種類：特許 番号：日本特許第 7274683 号, 取得年：2023

国内外の別：国内

名称：糸球体ポドサイトの誘導方法、及び該誘導方法を用いた多能性幹細胞からのポドサ
イトの製造方法

発明者：熊本大学（西中村 隆一、吉村仁宏、太口敦博） 権利者：同左

種類：特許 番号：特許第 7421049 号 取得年：2024

国内外の別：国内

名称：多能性幹細胞からの腎臓誘導法

発明者：熊本大学（西中村 隆一、太口敦博） 権利者：同左

種類：特許 番号：日本特許第 6455729 号, 米国 US 10,072,249 B2, 欧州（イギリス、
ドイツ）EP3059308

取得年：2018 (日本、米国), 2020 (欧州)

国内外の別： 国内、国外

名称：ネフロン形成能を有するネフロン前駆細胞の増幅維持培養法

発明者：熊本大学（西中村 隆一、谷川 俊祐）、Alan O Perantoni 権利者：同左

種類：特許 番号：6883251 号 取得年：2021

国内外の別： 国内内

アウトリーチ活動

西中村隆一 熊本大学オープンキャンパス 高校生向け講義 2022.8.4 熊本

谷川俊祐 福岡県立修猷館高等学校 学生向け講義 2020.10.2 熊本

西中村隆一 試験管内で腎臓をつくる AMED 再生医療公開シンポジウム 2019.2.5 東京
山中伸弥博士を含む7人の演者の一人として講演した。聴衆約1000名。

西中村隆一 iPS細胞から腎臓をつくる 熊本高校特別授業 2019.1.30. 熊本
熊本高校のキャリア教育の一環として依頼された。受講74名。

西中村隆一 iPS細胞から腎臓を創る くまがい研究フェア 2018.12.14 熊本

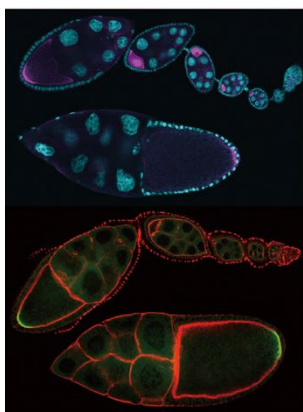
西中村隆一 試験管の中で腎臓を創る AMED ミニ公開シンポジウム 2018.6.28 会津若松

生殖発生分野

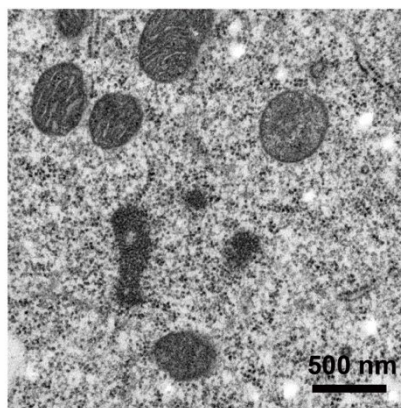
Department of Germline Development

生殖細胞は、卵や精子など配偶子を産出する細胞系列であり、次世代の創出と遺伝情報の伝搬の役割を担う。ショウジョウバエ胚において、生殖細胞の形成は生殖質と呼ばれる胚後極の細胞質領域に集積する母性因子（卵形成過程で合成される mRNA やタンパク質）によって制御される。これら生殖質因子の多くは RNA 結合タンパク質であり、卵母細胞後極に集積して生殖顆粒（germ granule）となる。生殖顆粒は、全ての動物の生殖系列に存在するオルガネラ（RNP 顆粒）であり、その動態制御が生殖細胞の特質を理解する上での鍵となる。本分野では、ショウジョウバエをモデルに生殖質形成と生殖質因子による生殖細胞の形成分化の制御機構について研究を進めてきた。

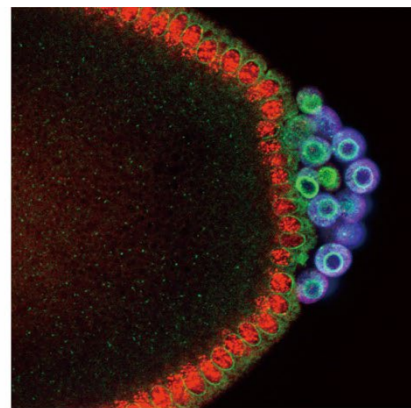
Germ cells are the only cell lineages that produce gametes, such as eggs and sperm, and are responsible for transmitting genetic information to offspring. In the *Drosophila* embryo, germ cell formation is regulated by maternal factors (mRNAs and proteins synthesized during oogenesis) that accumulate in the specialized cytoplasmic region in the posterior pole of the embryo, called the germ plasm. Many of these germplasm factors are RNA-binding proteins and steer the accumulation of germ plasm mRNAs to the posterior pole of the oocyte, which leads to the assembly of germ granules. Germ granules are RNP aggregates, and the conserved organelles are found in all animal germlines examined. Thus, dynamic regulation of germ granule behaviors is a key to understanding germ cell properties. In the Department of Germline Development, we have studied germ plasm assembly and the regulatory mechanisms by which the germ plasm factors promote germ cell development using *Drosophila* as a model.



生殖質形成における
RNA 局在（上段）と
翻訳制御（下段）



生殖顆粒（RNP 複合体）の動態制御



生殖細胞（青）の特質の理解

構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
中村 輝	教授	Akira Nakamura, Professor
渡瀬 成治	助教	Joji (George) Watase, Assistant Professor
羽生・中村 賀津子	研究員	Kazuko Hanyu-Nakamura
喜納 寛野	大学院生	Hirono Kina
中嶋 かれん	学部生	Karen Nakajima
朴 悠大	学部生	Yudai Boku
高志 蒼	学部生	Aoi Takaji
田渕 智樹	学部生	Tomoki Tabuchi
家村 理加子	技術補佐員	Rikako Iemura

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 翼	Tsubasa Tanaka	2013.3-2023.3	助教	不明
瀬尾 陽子	Yoko Seo	2015.5-2019.3	学部生	企業
吉谷 崇	Takashi Yoshitani	2015.5-2019.3	学部生	企業
太田 早紀	Saki Ota	2017.5-2021.3	学部生	企業
水田 健斗	Kanto Mizuta	2017.5-2021.3	学部生	企業
岡口 真帆	Maho Okaguchi	2017.5-2022.3	学部生	企業
中島 向南	Hina Nakashima	2017.5-2022.3	学部生	企業
黒木 拓也	Takuya Kurogi	2019.5-2023.3	学部生	企業
山口 真季	Maki Yamaguchi	2019.5-2023.3	学部生	企業
林 優衣	Yui Hayashi	2019.5-2021.3	学部生	国家公務員
井上 直哉	Naoya Inoue	2020.5-2022.3	学部生	不明
田中 翔理	Shori Tanaka	2020.5-2022.3	学部生	大学院生

研究概略 Projects

1. 生殖質因子 *polar granule component (pgc)* による生殖細胞維持機構

pgc は生殖顆粒 (極顆粒) に局在する母性 mRNA として同定した (Nakamura et al. *Science* 1997)。 *pgc* mRNA は 71 アミノ酸残基からなる小タンパク質をコードしており、形成直後の生殖細胞 (極細胞) で一過的に翻訳され、mRNA 転写をゲノムワイドに抑制する (Hanyu-Nakamura et al. *Nature*, 2008)。 *pgc* は極細胞の生存にも必要であるが、転写抑制と極細胞の生存とを結びつけるメカニズムは不明であった。私たちは、 *pgc* を欠く極細胞が、生殖細胞生存に必須の因子である *nanos (nos)* を含む生殖質 mRNA の早期喪失を示し、アポトーシスを起こすことを見出した。さらに、 *pgc* を欠く極細胞では、複数の miRNA が高発現していた。さらに、 *pgc* 胚において miRNA 経路の活性を低下させると、生殖質 mRNA の分解と極細胞死が部分的に抑制された。すなわち、 *Pgc* は miRNA 等の RNA 分解経路の機能を抑制することにより、生殖形質 mRNA を保護していると考えられた (Hanyu-Nakamura et al. *Development* 2019)。

また、小林悟研究室 (筑波大学) との共同研究により、 *Nos* が極細胞における *importin- α* mRNA の翻訳を阻害することで転写因子等の核への輸送を阻害し、体細胞性遺伝子の発現を抑制していることを見出した。そして、 *Nos* に依存した転写因子等の核内輸送の抑制と、 *Pgc* 依存的なゲノムワイドな転写抑制とが、二重ロック機構として働いていることを明らかにした (Asaoka et al. *PLOS Genet.* 2019)。

2. 生殖質の卵母細胞後極への係留機構

生殖質は卵形成過程で形成され、卵母細胞後極に係留される。これまでに、生殖質の係留にはエンドサイトーシス経路が関与することや、エンドソーム上に形成されるアクチンリモデリング因子の作用によって卵母細胞後極に形成される、アクチン突起が生殖質の係留に必要であることを報告してきた (Tanaka & Nakamura *Development* 2008; Tanaka et al. *Development* 2011)。

本研究をさらに進め、卵黄タンパク質を卵母細胞に取り込む受容体 (Yolkless) が生殖質の係留に必須であることを明らかにした。すなわち、Yolkless を介したエンドサイトーシスが、胚発生に必要な養分の蓄積としての役割ばかりでなく、卵母細胞の細胞骨格制御や生殖質因子の局在化・係留にも重要であることを明らかにした (Tanaka et al. *PLOS Biol.* 2021)。

3. RNAi 応答におけるエンドサイトーシスされた dsRNA の輸送機構

ショウジョウバエ血球細胞 (マクロファージ) に由来する S2 細胞は、培地中の二本鎖 RNA (dsRNA) をエンドサイトーシスで取り込んだ後、細胞質に放出して RNAi 応答を誘引することができる (soaking RNAi)。しかし、エンドソーム内の dsRNA がどのようにして細胞質中に放出されるのかは不明であった。私たちは、soaking RNAi スクリーニングの過程で、soaking RNAi 自体が不全となる因子として *Clc-b* と *DmOstm1* を同定した。これらの哺乳類ホモログは、リソソーム膜上で 2 量体を形成し、 H^+/Cl^- アンチポーターとして機能する。 *clc-b* および *dmostm1* ノックアウト S2 細胞では、細胞外の dsRNA はエンドサイトーシスされ、正常にリソソームに到達するが、細胞質には移行しない。私たちは、エンドサイトーシスされた dsRNA が、 *Clc-b/DmOstm1* 依存的にリソソーム膜透過 (lysosomal membrane permeabilization; LMP) を誘導することを見出した。そして、ノックアウト S2 細胞で LMP を薬理的に誘導すると、soaking RNAi 応答が回復した。さらに、 *clc-b* および *dmostm1* ノッ

クアウトショウジョウバエでは、soaking RNAi 応答に加えて、抗 RNA ウイルス免疫が不全となっていることを明らかにした (Tanaka et al. *Nat. Commun.* in revision)。

4. 卵形成過程で観察される2つの生殖顆粒の機能的連携

興味深いことに、ショウジョウバエの卵巣では生殖顆粒は2カ所に形成され、哺育細胞の核膜周縁の顆粒をヌアージ、卵母細胞後極の生殖質の顆粒を極顆粒と呼ぶ。ヌアージはトランスポゾンの抑制に関わる小分子 RNA (piRNA) を生合成する場であり、生殖細胞ゲノムをトランスポゾンの脅威から防いでいる。この過程において、Aub とそのパラログである Ago3 とが、piRNA 基質であるトランスポゾン配列を相互にプロセスして piRNA を増幅させる ping-pong サイクルが働いている。

一方、極顆粒に局在した母性因子は胚発生における生殖細胞の形成・分化を制御する。このように2つの生殖顆粒の生理機能は多様化しているにもかかわらず、Vas, Tud, Aub などの構成タンパク質の多くを共有している。また、哺育細胞で生成された母性因子は、細胞質連絡を通して卵母細胞へ輸送されることから、ヌアージと生殖質の動態は機能的に連携していると予想される。しかし、その詳細は不明である。

私たちは、CRISPR-Cas9 ノックアウト系統作出によるスクリーニングを行い、極細胞形成能の低下を引き起こす新規母性効果因子として *tiny pole plasm (tpp)* を同定した。*tpp* 胚では、Aub の生殖質への局在が著しく減少しており、これが極細胞形成不全の原因と考えられた。Tpp は生殖質には局在せず、ヌアージで Aub と共局在していた。このことから、ヌアージでの相互作用が Aub の生殖細胞質への局在に重要であると考えられた。興味深いことに、Tpp を欠損した卵巣ではトランスポゾンはほぼ正常に抑制されていたものの、Aub と結合する piRNA が減少した。また、piRNA との結合能を失った変異 Aub は生殖質へ局在できなかった。さらに、*tpp* 変異に加えて、ping-pong サイクルへ基質を提供する主要 piRNA クラスター領域を欠失させると、トランスポゾン抑制は維持されつつも、極細胞形成がほぼ完全に喪失した。以上の結果から、卵形成において、トランスポゾンの抑制に必要な量よりもはるかに多量の piRNA が産生される生理学的理由が、Aub と共に生殖質に piRNA を運ぶことであると考えられた。このようなシステムにより、次世代に十分な量の piRNA を引き継ぎ、潜在的に無限であるトランスポゾンの配列に対して十分にカバーできる多様性を持った piRNA 産生の鋳型を提供することが可能となるのであろう (Kina et al. *MS in preparation*)。

5. 追記

2023 年 6 月より、渡瀬成治助教が生殖発生分野に着任した。渡瀬助教は、本分野における研究教育活動を協力して進めるとともに、独自の研究プロジェクトを推進する計画である。現在、留学先で見出したショウジョウバエ精子幹細胞における非ランダムな姉妹染色分体の分配制御と rDNA コピー数維持機構の関連や、rDNA 領域に結合する Indra タンパク質の分子機能について研究を展開している (Watase et al. *Sci Adv.* 2022)。さらに、これらの知見を一般化するべく、マウス精子幹細胞における rDNA コピー数の挙動や Indra ホモログの同定・機能解析を計画している。渡瀬助教は、2023 年 10 月より JST さきがけ「加齢による生体変容の基盤的理解」領域 (三浦正幸先生総括) に採択され、独自に研究展開できる体制を構築している。

論文目録 Publications

1. Singh, C. R., Tani, N., Nakamura, A. and Asano, K. Mass spectrometry analysis of affinity-purified cytoplasmic translation initiation complexes from human and fly cells. *STAR Protoc.* 3, 101739, 2022.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2022.101739>
2. Sano, H., Nakamura, A., Yamane, M., Niwa, H., Nishimura, T., Araki, K., Takemoto, K., Ishiguro, K., Aoki, H., Kato, Y. and Kojima, M. The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake. *PLOS Biol.* 20, e3001678, 2022.
doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001678>
3. Pushpalatha, K., Solyga, M., Nakamura, A. and Besse, F. RNP components condense into repressive RNP granules in the aging brain. *Nat. Commun.* 13, 2782, 2022.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30066-4>
4. Buddika, K., Huang, Y.-T., Butrum-Griffith, A., Norrell, S. A., O'Conner, A. M., Patel, V. K., Rector, S. A., Slovan, M., Sokolowsky, M., Kato, Y., Nakamura, A. and Sokol, N. S. Coordinate transcriptional and post-transcriptional repression of pro-differentiation genes maintains intestinal stem cell identity. *Curr. Biol.* 32, 386-397, 2022.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.11.032>
5. Watase, G. J., Nelson, J.O. and Yamashita, Y. M. Nonrandom sister chromatid segregation mediates rDNA copy number maintenance in *Drosophila*. *Sci. Adv.* 8 (30): eabo4443, 2022.
doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abo4443>
6. Yoshinari, Y., Kosakamoto, H., Kamiyama, T., Hoshino, R., Matsuoka, R., Kondo, S., Tanimoto, H., Nakamura, A., Obata, F. and Niwa, R. The sugar-responsive enteroendocrine neuropeptide F regulates lipid metabolism through glucagon-like and insulin-like hormones in *Drosophila melanogaster*. *Nat. Commun.* 12, 4818, 2021.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25146-w>
7. Singh, C. R., Glineburg, M. R., Moore, C., Tani, N., Jaiswal, R., Zou, Y., Aube, E., Gillaspie, S., Thornton, M., Cecil, A., Hilgers, M., Takasu, A., Asano, I., Asano, M., Escalente, C., Nakamura, A., Todd, P. and Asano, K. Human oncoprotein 5MP suppresses general and repeat-associated non-AUG translation via eIF3 by a common mechanism. *Cell Rep.* 36, 109376, 2021.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109376>
8. Formicola, N., Heim, M., Dufourt, J., Lancelot, A.-S., Nakamura, A., Lagha, M. and Besse, F. Tyramine induces dynamic RNP granule remodeling and translation activation in the *Drosophila* brain. *eLife* 10, e65742, 2021.
doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.65742>
9. Tanaka, T., Tani, N. and Nakamura, A. Receptor-mediated yolk uptake is required for *oskar* mRNA localization and cortical anchorage of germ plasm components in the *Drosophila* oocyte. *PLOS Biol.* 19, e3001183, 2021.
doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001183>
10. Jensen, L., Venkei, Z. G., Watase, G. J., Bisai, B., Pletcher, S., Lee, C. Y. and Yamashita, Y. M. *me31B* regulates stem cell homeostasis by preventing excess dedifferentiation in the *Drosophila* male germline. *J. Cell Sci.* 134, jcs258757, 2021.

doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.258757>

11. Yamamoto, M., Suwa, Y., Sugiyama, K., Okashita, N., Tani, N., Kawaguchi, M., Matsubara, K., Nakamura, A. and Seki Y. PRDM14-CtBP1/2-PRC2 complex regulates transcriptional repression during transition from primed to naïve pluripotency. *J. Cell Sci.* 133, jcs240176, 2020.
doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.240176>
12. Kamiyama, T., Sun, W., Tani, N., Nakamura, A. and Niwa, R. Poly(A) Binding Protein is required for nuclear localization of the ecdysteroidogenic transcription factor Molting defective in the prothoracic gland of *Drosophila melanogaster*. *Front. Genet.* 11, 636, 2020.
doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00636>
13. Koiwai, K., Inaba, K., Morohashi, K., Enya, S., Arai, R., Kojima, H., Okabe, T., Fujisawa, Y., Inoue, H., Yoshino, R., Hirokawa, T., Kato, K., Fukuzawa, K., Shimada-Niwa, Y., Nakamura, A., Yumoto, F., Senda, T. and Niwa, R. An integrated approach to unravel a crucial structural property for the function of the insect steroidogenic Halloween protein Noppera-bo. *J. Biol. Chem.* 295, 7154-7167, 2020.
doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011463>
14. Asaoka, M., Hanyu-Nakamura, K., Nakamura, A. and Kobayashi, S. Maternal Nanos inhibits Importin- α 2/Pendulin-dependent nuclear import to prevent somatic gene expression in the *Drosophila* germline. *PLOS Genet.* 15, e1008090, 2019.
doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008090>
15. Kina, H., Yoshitani, T., Hanyu-Nakamura, K. and Nakamura, A. Rapid and efficient generation of GFP-knocked-in *Drosophila* by the CRISPR-Cas9-mediated genome editing. *Develop. Growth Differ.* 61, 265-275, 2019.
doi: <https://doi.org/10.1111/dgd.12607>
16. Hanyu-Nakamura, K., Matsuda, K., Cohen, S. M. and Nakamura, A. Pgc suppresses the zygotically-acting RNA decay pathway to protect germ plasm RNAs in the *Drosophila* embryo. *Development* 146 dev.167056, 2019.
doi: <https://doi.org/10.1242/dev.167056>
17. Kikuchi, K., Nakamura, A., Arata, M., Shi, D., Nakagawa, M., Tanaka, T., Uemura, T., Fujimori, T., Kikuchi, A., Uezu, A., Sakamoto, Y. and Nakanishi, H. Map7/7D1 and Dvl form a feedback loop that facilitates microtubule remodeling and Wnt5a signaling. *EMBO Rep.* 19, e45471, 2018.
doi: <https://doi.org/10.15252/embr.201745471>
18. Yamane, M., Ohtsuka, S., Matsuura, K., Nakamura, A., Okano, M. and Niwa, H. Overlapping functions of Krüppel-like factor family members: targeting multiple transcription factors to maintain naïve pluripotency of mouse embryonic stem cells. *Development* 145, dev162404, 2018.
doi: <https://doi.org/10.1242/dev.162404>
19. Lu, K. L., Nelson, J. O., Watase, G. J., Warsinger-Pepe, N. and Yamashita, Y. M. Transgenerational dynamics of rDNA copy number in *Drosophila* male germline stem cells. *eLife* 7, e32421, 2018.
doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.32421>

著書・総説目録 Publications

1. De Graeve, F., Formicola, N., Pushpalatha, K., **Nakamura, A.**, Debreuve, E., Descombes, X., and Besse, F. (2022). Detecting Stress Granules in *Drosophila* neurons. In: Methods in Molecular Biology vol2428: The Integrated Stress Response. (D. Mateju and J. A. Chao eds). Humana, New York, NY, pp229-242.
DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1975-9_14
2. Shirae-Kurabayashi, M. and **Nakamura, A.** (2018). Germ-cell formation in solitary ascidians: Coexistence of preformation and epigenesis. In: Reproductive and Developmental Strategies. Diversity and Commonality in Animals (Kobayashi K., Kitano T., Iwao Y., Kondo M. eds). Springer, Tokyo, pp3-18.
3. 中村 輝、中村-羽生賀津子 (2018). 生殖細胞と体細胞, 動物学の百科事典 (公益社団法人 日本動物学会編、丸善出版), 刷り上がり 2 ページ.

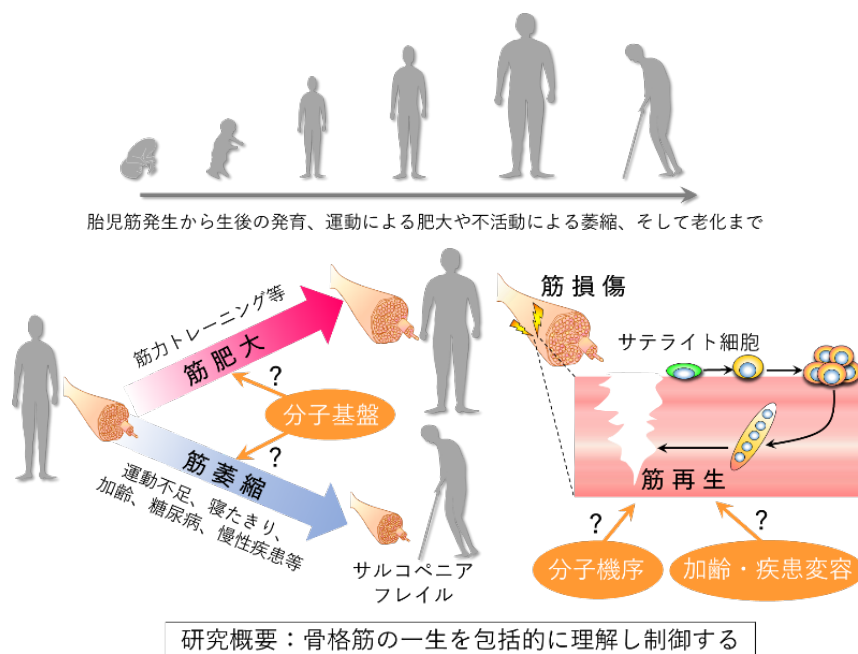
筋発生再生分野

Department of Muscle Development and Regeneration

骨格筋は、筋力トレーニング等により負荷をかけると肥大し、逆に、運動不足、長期入院、ギブス固定での生活によって不活動状態が続くと萎縮するといった極めて可塑性に富む組織である。一方、骨格筋は激しい運動や打撲等によって損傷しても速やかに再生される。この再生には、骨格筋の組織幹細胞であるサテライト細胞の働きが欠かせない。サテライト細胞は、筋再生のみならず、生後の筋肉の成長や肥大においても重要な役割を担う。近年、サテライト細胞が保持する強力な筋再構築能が再認識され、筋ジストロフィーなどの難治性筋疾患への再生治療応用が期待される一方で、加齢や疾患においてサテライト細胞の数や機能自体が低下していることが指摘されている。

当分野は、骨格筋の発生、生後の発育、運動や不活動による肥大や萎縮、損傷からの再生原理を追究し、加齢や疾患によりその仕組みが破綻するメカニズムをさまざまな角度から包括的かつ統合的に理解することで、骨格筋の制御技術の創出を目指す。

Skeletal muscle is a highly plastic tissue that functionally adapts its metabolism and readily reduces or gains its mass in response to environmental stimuli such as mechanical unloading or overloading. Skeletal muscle also regenerates after injury. This regenerative capacity relies on the resident muscle tissue stem cells, namely satellite cells. Understanding how satellite cells are maintained and their fate decisions are regulated is a central question in muscle biology and regenerative medicine, and is particularly relevant to the failure of muscle maintenance and repair in muscle-wasting diseases. Current research in our group includes elucidating the mechanisms regulating muscle mass and regeneration, as well as disease progression in muscular dystrophy and age-related sarcopenia, together with developing potential therapies.



構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
小野 悠介	教授	Yusuke Ono, Professor
藤巻 慎	助教	Shin Fujimaki, Assistant Professor
堀居 直希	特任助教	Horii Naoki, Appointed Assistant Professor
オルツステキロガ ハスカールペドロ	特定事業研究員	ORTUSTE QUIROGA Huascar Pedro, Postdoctoral Researcher
伊達 悠貴	PD 学振特別研究員	Yuki Date, Postdoctoral Researcher
中村 晃大	大学院生	Koudai Nakamura, Graduate Student
入谷 翔万	大学院生	Shoma Iritani, Graduate Student
澤田 航太	大学院生	Kota Sawada, Graduate Student
三雲 陽子	大学院生	Yoko Mikumo, Graduate Student
権 瑞方	大学院生	Ruifang Quan, Graduate Student
上野 由紀子	技術補佐員	Yukiko Ueno, Technical Assistant
中村 時生	技術補佐員	Tokio Nakamura, Technical 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
北嶋 康雄	Yasuo Kitajima	2019.1 - 2021.1	助教	広島大学
土屋 吉史	Yoshifumi Tsuchiya	2019.1 - 2019.6	PD 学振特別 研究員	産業技術総合研 究所
長久 広	Hiroshi Nagahisa	2019.4 - 2022.5	PD 学振特別 研究員	製薬企業
松本 智博	Tomonori Matmogto	2019.4 - 2021.7	PD 学振特別 研究員	製薬企業
吉岡 潔志	Kiyoshi Yoshioka	2019.1 - 2019.3	大学院生	国立長寿医療研 究センター
瀬古 大暉	Daiki Seko	2019.1 - 2020.9	大学院生	バイオ企業

研究概略 Projects

(1) サテライト細胞に着目した筋再生の分子メカニズムの解明と筋再生治療法開発

筋幹細胞であるサテライト細胞は強力な筋再構築能を保持するため、筋再生治療への応用が期待されている。サテライト細胞は、生後の筋成長、損傷からの筋再生あるいは筋肥大において重要な役割を担う。成熟した骨格筋は比較的安定した組織であるため、サテライト細胞の恒常的な必要性は低く、サテライト細胞は通常、休止期の状態で存在している。しかし損傷等の刺激が入ると速やかに活性化し、増殖することで再生に必要な数の筋前駆細胞（筋芽細胞）を生み出す。その後、ほとんどの筋芽細胞は筋分化へ運命付けられ、互いにあるいは既存の筋線維へ融合することで最終分化を遂げる。一方、一部の筋芽細胞は分化せず、再び休止期の状態に戻り自己複製することでサテライト細胞プールを維持する。この自己複製機構により、筋肉を酷使し損傷を繰り返しても、サテライト細胞を枯渇させることなく再生力を維持することができる。サテライト細胞の増殖、分化、自己複製という「運命選択」は巧妙に制御されており、その異常はサルコペニアや筋ジストロフィーなどの筋脆弱症と関連すると考えられている。

当分野は、サテライト細胞の幹細胞治療応用を目指し、サテライト細胞の増殖、分化、融合、自己複製の運命決定を調節する分子メカニズムの解明に取り組んでいる。その成果の一部として、BMP シグナル (BMP-Smad1/5-Id 軸) と BMP 阻害因子 Noggin が筋再生過程における筋芽細胞の増殖と分化のバランスを調節すること、Notch1/Notch2 シグナルは協調して働き休止期サテライト細胞の数を維持すること、細胞極性因子 Scrib はサテライト細胞の非対称性分裂を制御し、増殖、分化、自己複製の運命選択を発現量依存的にコントロールすること等を報告してきた (*J Cell Sci* 2009; *Cell Death Differ* 2011; *J Cell Sci* 2012; *Cell Rep* 2015; *Physiol Rep* 2015; *Stem Cells* 2018; *Stem Cell Rep* 2020a; *Stem Cell Rep* 2020b)。また、サテライト細胞には個性（機能的不均一性）があり、ステムネスを保持する細胞は一部の集団に限られること、さらに、骨格筋の部位によってもサテライト細胞の質は大きく異なることを見出している (*Dev Biol* 2010; *J Cell Sci* 2012; *Acta Physiol* 2011; *Sci Adv* 2021)。

当分野では、サテライト細胞を理解し制御するための新たな培養法の開発にも取り組んでいる (*Method Mol Biol* 2016; *Front Cell Dev Biol* 2020; *Bio Protoc* 2022)。未分化サテライト細胞の生細胞イメージングや FACS 分取、あるいは Pax7 タンパク質の発現動態や機能解析を行うために、サテライト細胞の未分化マーカーである Pax7 に YFP を融合発現させた Pax7-YFP ノックインマウスを作出した (*Skelet Muscle* 2018)。当該マウスを用いて Pax7 新規標的遺伝子として Tob1 を同定し、Pax7 はサテライト細胞の増殖を正に制御すると同時にブレーキ因子も活性化させる機能を担うことを見出した (*J Cell Sci* 2024)。

以上のように、サテライト細胞の運命決定の分子制御機構や機能的不均一性を一步一步着実に理解していくことにより未来の再生医療実現に向けた土台作りを行う。

(2) 骨格筋の質と量を制御する分子基盤の解明

骨格筋は、身体的低活動、糖尿病、加齢、がん、急性・慢性炎症等、さまざまな状態・疾患等により萎縮する。これまで筋萎縮を誘導する上流のメカニズムについてはほとんどわかっていなかった。近年、我々は、身体的低活動や糖尿病の状態では血管内皮細胞から、Notch リガンドの 1 つである Dll4 が可溶型で放出され、筋線維に発現する Notch2 受容体を

活性化し筋萎縮を引き起こす分子機序を発見した (*Nature Metab* 2022; *Methods Mol Biol* 2023)。この成果は、血管由来の可溶性 Dll4 は、低活動のメカニカルな脱負荷と高血糖のメタボリックな過負荷という異なる状態により誘導される筋萎縮において共通した上流シグナルとして機能することを示すものである。現在、Dll4–Notch2 軸の詳細な分子機序の解明や多臓器連関の視座からサルコペニア・フレイルに対する予防治療法開発を進めている。

当分野はエストロゲンや甲状腺ホルモンを含む生体内環境によって骨格筋の質や量が制御される側面 (*FASEB J* 2016; *J Endocrinol* 2016; *Nutrients* 2017; *Stem Cell Rep* 2020b; *Acta Physiol* 2021) や、骨格筋の異常が他の臓器へ与える影響として多臓器連関 (*FASEB J* 2018; *Front Cell Dev Biol* 2019) にも焦点を当て、加齢・疾患との関連を明らかにしていく。

(3) ポジショナルメモリーとマッスルメモリーの理解と制御

骨格筋の大きさや形状は解剖学的に多様であり、その機能も身体動作のみならず、姿勢維持、呼吸、咀嚼、嚥下、表情表出等と多岐にわたる。近年、骨格筋の性質は全身を通して均一ではないことがわかってきた。当分野では、骨格筋の再生能あるいは加齢や疾患による萎縮感受性は、骨格筋の部位により異なることを明らかにした (*Dev Biol* 2010; *Sci Adv* 2021; *Acta Physiol* 2021)。我々は、高い筋再生能や筋萎縮抵抗性を保持する部位の分子基盤を解明することで脆弱化しやすい部位を制御するヒントが得られると考えている。また、部位特異性の理解の糸口として、胎児発生過程で形成される「位置記憶 (ポジショナルメモリー)」が成体の骨格筋およびサテライト細胞に内在することに注目している (*Sci Adv* 2021)。ポジショナルメモリーの理解と制御を目指し、マウスを用いて全身のさまざまな部位から採取した骨格筋およびサテライト細胞の遺伝子発現アトラスを構築し、骨格筋の位置情報の全容解明に迫る。

骨格筋は可塑性に富んでおり、レジスタンストレーニング等により負荷をかけると物理的 (大きさ) にも化学的 (代謝) にも適応変化する。一方、レジスタンストレーニングによる適応効率には個人差がある。この個人差は遺伝的な背景だけでは説明できない。我々は、個人差を生み出す要因として、過去の活動経験を記憶して維持する骨格筋の後天的な性質変化である「マッスルメモリー」という概念に注目している。現在、マッスルメモリーの分子基盤の解明を進めており、将来的には、マッスルメモリーに介入することで、加齢にともなう肥大適応シグナル伝達障害の予防改善につなげたい。

先天的形質であるポジショナルメモリーと、後天的な獲得形質であるマッスルメモリーの両面からアプローチすることで、骨格筋の質を規定する制御機構の頑強性と柔軟性を包括的に理解できると考えている。

(4) 筋疾患の病態解明と治療基盤の創出

難治性筋疾患である顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の病態解明に取り組む。FSHD では本来骨格筋では認められない細胞毒性をもつ DUX4 という転写因子が骨格筋に異所性に発現することで筋脆弱化を誘導すると考えられている。しかし、DUX4 がどのように細胞毒性を発揮し、疾患発症につながるのかは明らかになっていない。FSHD マウスモデルを用いてその病態解明と治療基盤の創出を目指す。

論文目録 Publications

1. Tanimoto A, Yamaguchi Y, Kadowaki T, Sakai E, Oyakawa S, Ono Y, Yoshida N, Tsukuba T*. Rab44 negatively regulates myoblast differentiation by controlling fusogenic protein transport and mTORC1 signaling. *J Cell Biochem.* 2023 Oct;124(10):1486-1502. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.30457>
2. Oyakawa S, Yamaguchi Y, Kadowaki T, Sakai E, Noguromi M, Tanimoto A, Ono Y, Murata H, Tsukuba T, Tsukuba*. Rab44 deficiency accelerates recovery from muscle damages by regulating mTORC1 signaling and transport of fusogenic regulator. *J Cell Physiol.* 2023 Oct;238(10):2253-2266. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.31082>
3. Fujita R*, Mizuno S, Sadahiro T, Hayashi T, Sugawara T, Sugiyama F, Ono Y, Takahashi S, Ieda M. Generation of a MyoD knock-in reporter mouse line to study muscle stem cell dynamics and heterogeneity. *iScience.* 2023 May 19;26(5): 106592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106592>
4. Fujimaki S, Ono Y*. Murine models of tenotomy-induced mechanical overloading and tail-suspension-induced mechanical unloading. *Methods Mol Biol.* 2023 Mar 30; 2640:207-215. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3036-5_15
5. Araki H, Hino S*, Anan K, Kuribayashi K, Etoh K, Seko D, Takase R, Kohrogi K, Hino Y, Ono Y, Araki E, Nakao M*. LSD1 defines the fiber type-selective responsiveness to environmental stress in skeletal muscle. *Elife.* 2023 Jan 25;12:e84618. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.84618>
6. Hirano K, Tsuchiya M, Shiomi A, Takabayashi S, Suzuki M, Ishikawa Y, Kawano Y, Takabayashi Y, Nishikawa K, Nagao K, Umemoto E, Kitajima Y, Ono Y, Nonomura K, Shintaku H, Mori Y, Umeda M, Hara Y*. The mechanosensitive ion channel PIEZO1 promotes satellite cell function in muscle regeneration. *Life Sci Alliance.* 2022 Nov 29;6(2):e202201783. doi: <https://doi.org/10.26508/lsa.202201783>
7. Chen WJ, Lin IH, Lee CW, Yoshioka K, Ono Y, Yan YT, Yen Y*, Chen YF*. Ribonucleotide reductase M2B in the myofibers modulates stem cell fate in skeletal muscle. *NPJ Regen Med.* 2022 Jul 29;7(1):37. doi: <https://doi.org/10.1038/s41536-022-00231-w>
8. Sakai H*, Yuichiro Sawada Y, Tokunaga N, Tanaka K, Nakagawa S, Sakakibara I, Ono Y, Fukada S, Ohkawa Y, Kikugawa T, Saika T, Imai Y*. Uhrf1 governs proliferation and differentiation of muscle satellite cells. *iScience.* 2022 Feb 14;25(3):103928. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103928>
9. Fujimaki S, Matsumoto T, Muramatsu M, Nagahisa H, Horii N, Seko D, Masuda S, Wang X, Asakura Y, Takahashi Y, Miyamoto Y, Usuki S, Yasunaga KI, Kamei Y, Nishinakamura R, Minami T, Fukuda T, Asakura A, Ono Y*. The endothelial Dll4-muscular Notch2 axis regulates skeletal muscle mass. *Nature Metab.* 2022 Feb;4(2):180-189. doi:

<https://doi.org/10.1038/s42255-022-00533-9>

10. Tsuchiya Y, Ono Y*. An in vitro mechanical damage model of isolated myofibers in a floating culture condition. *Bio Protoc.* 2022 Jan 5;12(1):e4280. doi: <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.4280>
11. Christianto A, Baba T*, Takahashi F, Inui K, Inoue M, Suyama M, Ono Y, Ohkawa Y, Morohashi KI. Sex differences in metabolic pathways are regulated by Pfkfb3 and Pdk4 expression in rodent muscle. *Commun Biol.* 2021 Nov 4;4(1):1264. doi: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02790-y>
12. Yoshioka K, Nagahisa H, Miura F, Araki H, Kamei Y, Kitajima Y, Seko D, Nogami J, Tsuchiya Y, Okazaki N, Yonekura A, Ohba S, Sumita Y, Chiba K, Ito K, Asahina I, Ogawa Y, Ito T, Ohkawa Y, Ono Y*. Hoxa10 mediates positional memory to govern stem cell function in adult skeletal muscle. *Science Adv.* 2021 Jun 9;7(24):eabd7924. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd7924>
13. Yoshioka K, Kitajima Y, Seko D, Tsuchiya Y, Ono Y*. The body-region-specificity in murine models of muscle regeneration and atrophy. *Acta Physiol (Oxf).* 2021 Jan;231(1):e13553. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.13553>
14. Tsuchiya Y, Kitajima Y, Masumoto H, Ono Y*. Damaged myofiber-derived metabolic enzymes act as activators of muscle satellite cells. *Stem Cell Rep.* 2020 Oct 13;15(4):926-940. (Selected as The Best of Stem Cell Reports 2020–2021) doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.08.002>
15. Kitajima Y*, Suzuki N, Yoshioka K, Izumi R, Tateyama M, Tashiro Y, Takahashi R, Aoki M, Ono Y*. Inducible Rpt3, a proteasome component, knockout in adult skeletal muscle results in muscle atrophy. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep 2;8:859. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00859>
16. Seko D[#], Fujita R[#], Kitajima Y, Nakamura K, Imai Y, Ono Y*. Estrogen receptor β controls muscle growth and regeneration in young female mice. *Stem Cell Rep.* 2020 Sep 8;15:577–586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.07.017>
17. Yoshioka K, Kitajima Y, Okazaki N, Chiba K, Yonekura A, Ono Y*. A Modified pre-plating method for high-yield and high-purity muscle stem cell isolation from human/mouse skeletal muscle tissues. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Aug 13;8:793. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00793>
18. Yoshioka K, Fujita R, Seko D, Suematsu T, Miura S, Ono Y*. Distinct roles of Zmynd17 and PGC1 α in mitochondrial quality control and biogenesis in skeletal muscle. *Front Cell Dev Biol.* 2019 Dec 10;7:330. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00330>
19. Uchitomi R, Hatazawa Y, Senoo N, Yoshioka K, Fujita M, Shimizu T, Miura S, Ono Y, Kamei Y*. Metabolomic analysis of skeletal muscle in aged mice. *Sci Rep.* 2019 Jul 18;9(1):10425. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46929-8>
20. Kitajima Y*, Suzuki N, Nunomiya A, Osana S, Yoshioka K, Tashiro Y, Takahashi R, Ono Y*,

- Aoki M, and Nagatomi R*. The Ubiquitin-proteasome system is indispensable for the maintenance of muscle stem cells. *Stem Cell Rep.* 2018 Dec 11;11(6):1523-1538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.10.009>
21. Fujita R, Yoshioka K[#], Seko D[#], Suematsu T, Mitsunashi S, Senoo N, Miura S, Nishino I, Ono Y*. Zmynd17 controls muscle mitochondrial quality and whole-body metabolism. *FASEB J.* 2018 Sep;32(9):5012-5025. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201701264R>
 22. Kitajima Y and Ono Y*. Visualization of PAX7 protein dynamics in muscle satellite cells in a YFP-knock-in-mouse line. *Skelet Muscle.* 2018 Aug 24;8(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/s13395-018-0174-x>

[#]Equally contributed authors. *Corresponding author.

著書・総説目録 Publications

英文総説

1. Ortuste Quiroga HP*, Fujimaki S, Ono Y. Pax7 reporter mouse models: a pocket guide for satellite cell research. *Eur J Trans Myol.* 2023 Dec 18;33(4):12174.
2. Fujimaki S and Ono Y*. Notch signaling in the regulation of skeletal muscle stem cells. *J Phys Fitness Sports Med*, 7 (4): 213-219 (2018).

*Corresponding author.

邦文総説

1. 小野悠介、藤巻慎. Notch シグナルによる骨格筋量調節. 糖尿病・内分泌代謝科, 科学評論社, Vol.57, No.4, 481-478, 2023.
2. 小野悠介. 筋萎縮の治療戦略. 糖尿病合併症, メディカル・ジャーナル社, Vol.37, No.2, 209-212, 2023.
3. 小野悠介. TOPICS : 筋肉には胎児期の位置記憶が存在する—骨格筋の部位特異性に新たな視座—. 医学のあゆみ, 281 巻 11 号. 医歯薬出版株式会社, 2022 年 6 月.
4. 小野悠介. 骨格筋の身体位置記憶 (ポジショナルメモリー) 「実験医学増刊: 骨格筋研究—代謝・運動を解き明かし超高齢社会に挑む (分担執筆)」 Vol.40 , No.2, 実験医学, 羊土社 2022 年 1 月.
5. 小野悠介. カヘキシアにおけるサルコペニアと液性因子. 医学のあゆみ, 274 巻 6・7 号. 医歯薬出版株式会社, 2020 年 8 月.
6. 中村晃大, 小野悠介. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの基礎研究の現状. 難病と在宅ケア Vol.25 No.8, 10-14. 2019 年 12 月.
7. 林晋一郎, 小野悠介. 骨格筋からのサテライト細胞の単離法「実験医学増刊: 超高齢社会に挑む骨格筋のメディカルサイエンス (分担執筆)」. Vol.36 No.7 実験医学, 羊土社 2018 年.

著書

1. 小野悠介. 筋持久力増強運動と筋(骨格)系. 「明日の運動療法を磨く理学療法プラクティス：こだわり抜く筋持久力増強運動」 文光堂, pp9-17, 2023 年 6 月 24 日.
2. 小野悠介. がんが及ぼす影響－カヘキシア「よくわかる老年腫瘍学(分担執筆)」日本がんサポーターズケア学会 編, 金原出版株式会社, pp45-54, 2023 年 3 月 20 日.
3. 小野悠介. 運動生理学(分担執筆) 小山勝弘・安藤大輔 編著 改訂第 2 版」三共出版 2021 年.

その他(招待講演・受賞・アウトリーチ・特許など)

招待講演・シンポジウム等(国際)

1. Yusuke Ono “Molecular mechanisms controlling muscle mass and regeneration”. International Symposium on “Signals for Human, Animal and Planetary Health: From Metabolites To Biological Interactions”, Nakashima-hall, The University of Tokyo, Tokyo, 2024.3.5.
2. Yusuke Ono “Dll4 - Notch2 axis: an emerging therapeutic target for muscle wasting diseases”. The Notch meeting XII, Benaki Museum, Athens, Greece, 2023.10.2.
3. Naoki Horii “Loss of atypical PKC induces genomic instability and cellular senescence in muscle stem cells” INSERM-JSPS WORKSHOP. From basic discovery to preclinical modeling: at the forefront of muscle disease therapies, Chateau de Montvillargenne, Gouvieux, France. 2023.9.15.
4. Yusuke Ono “The vascular endothelial cell-derived Dll4 controls skeletal muscle mass”. INSERM-JSPS WORKSHOP: From basic discovery to preclinical modeling at the forefront of muscle disease therapies, Chateau de Montvillargenne, Gouvieux, France, 2023.9.14.
5. Yusuke Ono “Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy induced by mechanical unloading and metabolic overloading” The International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Regional Congress 2023, Yokohama, 2023.6.13.
6. Naoki Horii “Atypical protein kinase C- λ is a potent suppressor of muscle stem cell aging” 1st Symposium on "Skeletal muscle cells in Growth and Disease. Senri Life Science Center Building, Osaka, Japan, 2023.5.2.
7. Yusuke Ono “The vascular Dll4 - muscular Notch2 axis controls skeletal muscle mass” 1st Symposium on "Skeletal muscle cells in Growth and Disease", Senri Life Science Center Building, Osaka, Japan, 2023.5.1.
8. Yusuke Ono “Mechanisms regulating the quality and quantity of skeletal muscles” 8th IFAA FIPAR Webinar, Federative International Program on Anatomical Research (FIPAR), Online, 2023.4.24.
9. Yusuke Ono “Dll4-Notch2 axis: an emerging therapeutic target for muscle wasting diseases” The 1st IMEG Meeting of the Research Center for High Depth Omics, Online, IMEG, 2023.1.21.
10. Yusuke Ono and Shin Fujimaki “Dll4-Notch2 axis: an emerging therapeutic target for muscle wasting diseases” The 31st Hot Spring Harbor International Symposium, Online, 2022.11.16.

11. Yusuke Ono "Notch signaling: an emerging therapeutic target for muscle wasting diseases" Myology 2022, Plenary lecture, Nice, France, 2022.9.13.
12. Shin Fujimaki "Vascular–muscular axis regulates muscle plasticity" 1st King’s-Kumamoto (KK) Joint Symposium, King's College London, UK. 2022.09.09
13. Yusuke Ono "Intrinsic and extrinsic regulation of skeletal muscle plasticity and regeneration" Mini-Symposium, Kumamoto University, Kumamoto, 2022.7.29.
14. Shin Fujimaki, Ryuichi Nishinakamura, Takashi Minami, Takaichi Fukuda, Yusuke Ono "Endothelial–muscular axis regulates skeletal muscle mass" The 16th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences, Online, 2021.11.12
15. Yusuke Ono "Hox-specified positional memory in muscle stem cells" The KAIST - Kumamoto University Joint Invited Speaker Seminar Series for Future Medicine, On-line. 2021.8.11.
16. Yusuke Ono "Molecular regulation of skeletal muscle plasticity and regeneration: region-specificity and microenvironment" Randall Centre for Cell & Molecular Biophysics Seminar Series, King’s College London, On-line. 2021.5.18.
17. Yusuke Ono "The body region specificity in skeletal muscle plasticity and regeneration" The 5th Symposium of Inter-University Research Network For Trans-Omics Medicine, on web Zoom, Japan. 2021.1.22.
18. Yusuke Ono "Molecular regulation of skeletal muscle growth and regeneration" Exchange mini-symposium, MRC Centre for Regenerative Medicine, University of Edinburgh., Edinburgh, UK. 21 Feb 2019.
19. Yusuke Ono "Molecular regulation of skeletal muscle growth and regeneration" Exchange mini-symposium, Cambridge Stem Cell Institute, Cambridge, UK. 19 Feb 2019.
20. Shin Fujimaki "Role of Notch signaling in regulating muscle mass and regeneration" 1st Hong Kong-France Joint Symposium on Skeletal Muscle Stem Cells, Regeneration, and Disease, Hong Kong University of Science and Technology, Hong-Kong, China. 2019.12.20
21. Yusuke Ono "Positional memory governs satellite cell function" the HK-France 1st joint symposium on skeletal muscle stem cells, regeneration and disease, Hong Kong University of Science and Technology, Hong-Kong, China. 2019.12.11.
22. Yusuke Ono "Cellular and molecular mechanisms controlling skeletal muscle regeneration" IMEG mini-symposium: Molecular mechanisms governing cellular pluripotency, Kumamoto University, Kumamoto, Japan. 2 Dec 2019.
23. Yusuke Ono "Function and regulation of positional memory in muscle stem cells" Sem Cell and Regenerative Biology, Otemachi Place Conference Center, Tokyo, Japan. 2019.11.11.
24. Yusuke Ono "Positional memory governs stem cell function in adult muscle" The 14th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan. 2019.10.3.

25. Yusuke Ono “Positional memory governs satellite cell function in adult muscles” Frontiers in Myogenesis Meeting: Skeletal Muscle: Development, Regeneration and Disease. Costa Rica Marriott Hotel Hacienda Belen, San José, Costa Rica. 2019.9.25.
26. Shin Fujimaki "Notch2 regulates muscle plasticity in adult skeletal muscle" 6th Protein Island Matsuyama Young Researcher's Meeting, Ehime University, Ehime, Japan. 2019.9.10.
27. Yusuke Ono “Positional memory governs adult muscle regeneration in a region-specific manner” Seminar. Max Planck Institute for Heart and Lung Research. Bad Nauheim, Germany, 2019.5.3.
28. Yusuke Ono “Molecular characteristics of satellite cell heterogeneity both among and within muscles” 2018 FASEB Science Research Conferences “Skeletal Muscle Satellite and Stem Cells”, Steamboat Springs, Colorado (USA), July 2018.

招待講演・シンポジウム等（国内）

1. 小野悠介「微小環境を標的としたサルコペニア予防治療法の開発」2023 年度熊本大学大学院生命科学研究部附属健康長寿代謝制御研究センター・国立長寿医療研究センター 第 2 回共同シンポジウム、国立長寿医療研究センター、愛知県、2024 年 3 月 30 日.
2. 小野悠介「学振採択率を上げる tips」学振特別研究員申請に向けた講習会、慶應義塾大学芝共立キャンパス、東京、2024 年 3 月 28 日.
3. 小野悠介「微小環境を標的とした骨格筋の再生・可塑性制御」第 23 回日本再生医療学会総会、シンポジウム、朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター、ホテル日航新潟、新潟、2024 年 3 月 21 日.
4. 小野悠介「骨格筋幹細胞の運命決定制御と機能的不均一性の分子基盤」第 23 回日本再生医療学会総会、シンポジウム、朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター、ホテル日航新潟、新潟、2024 年 3 月 21 日.
5. 小野悠介「骨格筋研究の可能性～人生 100 年時代を豊かに生き抜くために～」山梨体育・スポーツ科学学会 令和 5 年度第 1 回 SSC 特別講演、山梨大学、甲府、2024 年 1 月 19 日.
6. 小野悠介「Notch シグナルを標的にした筋老化制御」、創発天谷パネル SO-TIME、オンライン、2023 年 11 月 29 日.
7. 小野悠介「Dll4-Notch2 軸による骨格筋の可塑性制御」、第 96 回日本生化学会大会、シンポジウム、福岡国際会議場、福岡、2023 年 11 月 2 日.
8. 小野悠介「骨格筋研究 UP-TO-DATA～健康長寿社会の実現を目指した骨格筋研究の現在と未来～」霧島整形外科病院令和 5 年開院記念講演会、ホテル京セラ、霧島、鹿児島、2023 年 10 月 14 日.
9. 小野悠介「研究活動の進め方」日本体力医学会特別大会—2023 東京シンポジウム—、早稲田大学大隈記念講堂、東京、2023 年 9 月 17 日.
10. 小野悠介「骨格筋の再生・可塑性のメカニズムとその破綻」第 12 回細胞再生医療研究

会学術集会、学甲南大学フロンティアサイエンス学部レクチャーホール、神戸、2023年9月9日.

11. 小野悠介「骨格筋の最新科学～筋トレから、栄養、病気、そして健康寿命まで～」第1回山梨大学教養教育講座・山梨大学・山梨県立大学合同特別講演会、山梨大学甲府、2023年7月26日.
12. 小野悠介「骨格筋幹細胞における運命決定制御の分子メカニズムとその破綻」2023年日本エピジェネティクス研究会年会、学術総合センタービル一橋講堂、東京、2023年6月19日.
13. 小野悠介「加齢マウスを用いたサルコペニア発症メカニズムの解明と介入戦略」第46回日本基礎老化学会大会・第33回日本老年学会総会、合同シンポジウム、パシフィコ横浜ノース、横浜、2023年6月17日.
14. 藤巻慎「血管-筋線維軸による筋可塑性制御機構」、第11回AAA (Academy of Aging and Cardiovascular-Diabetes Research)、東京ガーデンテラス紀尾井町、東京、2023年1月8日.
15. 小野悠介「生まれも育ちも記憶する筋肉～質と量を決める仕組み～」The 126th Scienceome、オンライン、2022年12月21日.
16. 小野悠介「サルコペニア克服を目指した骨格筋の基礎研究～微小血管を標的にした抗筋萎縮薬の開発に向けて～」熊本大学大学院生命科学研究部附属健康長寿代謝制御研究センター・国立長寿医療研究センター共同シンポジウム、熊本大学、熊本、2022年12月10日.
17. 小野悠介「骨格筋の再生・可塑性とその加齢変容」第4回 B6J Aged 研究会、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン、東京、2022年11月22日.
18. 藤巻慎「サルコペニア・フレイル克服を見据えた新規筋量調節機構」、第43回日本基礎老化学会シンポジウム、熊本大学、熊本、2022年11月19日.
19. 小野悠介「筋萎縮の予防戦略」第37回日本糖尿病合併症学会、シンポジウム、京都国際会館、京都、2022年10月22日.
20. 藤巻慎「血管-筋線維軸による新たな筋量調節機構」、第2回つくばマッスル研究会セミナー、産業技術総合研究所つくばセンター、茨城、2022年10月17日.
21. 小野悠介「骨格筋の維持メカニズムとその破綻」、第2回反分野的生物医療学会、湯布院ゆふいんラックホール、大分、2022年9月24日.
22. 藤巻慎「血管内皮細胞由来因子による筋量調節機構」、第77回日本体力医学会大会、シンポジウム、オンライン、2022年9月21日.
23. 小野悠介「血管による骨格筋の機械的・代謝的シグナルの統合と可塑性制御」第8回日本筋学会、シンポジウム、東京大学伊藤国際学術研究センター、東京、2022年8月5日.
24. 小野悠介「The Dll4-Notch2 axis regulates mechanical unloading- and metabolic overloading-induced muscle atrophy」第19回幹細胞シンポジウム、淡路夢舞台国際会議場、兵庫、

2022 年 5 月 28 日.

25. 小野悠介「骨格筋生物学会の紹介」合同シンポジウム、第 7 回日本筋学会、京都大学、京都、2021 年 12 月 12 日.
26. 小野悠介「骨格筋の位置記憶 (ポジショナルメモリー)」第 7 回日本筋学会、シンポジウム、京都大学、京都、2021 年 12 月 11 日.
27. 小野悠介「骨格筋の再生と可塑性の分子制御機構」跡見・清水研究室セミナー、東京農工大学、東京、2021 年 12 月 4 日.
28. 小野悠介「加齢にともなう骨格筋の変容と身体位置特異性」第 44 回日本分子生物学会、ワークショップ、パシフィコ横浜、横浜、2021 年 12 月 1 日.
29. 小野悠介「位置依存的な骨格筋の再生制御機構」第 66 回日本口腔外科学会、シンポジウム、千葉幕張メッセ、千葉、2021 年 11 月 13 日.
30. 小野悠介「骨格筋幹細胞の老化制御機構とサルコペニア」、第 8 回日本サルコペニア・フレイル学会大会、シンポジウム、千里ライフサイエンスセンター、大阪、2021 年 11 月 6 日.
31. 小野悠介、土屋吉史「損傷筋線維由来因子による新たな筋損傷-再生モデル」第 76 日本体力医学会、シンポジウム、オンライン開催 (三重)、2021 年 9 月 18 日.
32. 小野悠介「骨格筋の再生・可塑性における位置情報と組織連関」第 45 回長崎障害者支援再生医療研究会、オンライン開催 (長崎)、2021 年 7 月 20 日.
33. 小野悠介「筋再生制御による筋量の調節機構」第 41 回日本肥満学会：第 38 回日本肥満症治療学会学術集会、シンポジウム、オンライン開催、2021 年 3 月 21 日.
34. 小野悠介「サテライト細胞による骨格筋再生制御とその位置依存性」日本農芸化学会 2021 年度大会 (仙台)、シンポジウム、オンライン開催、2021 年 3 月 19 日.
35. 小野悠介「骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーに則した筋再生治療基盤の構築」令和 2 年度再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発交流会、オンライン、2020 年 12 月 21 日.
36. 小野悠介「時間・空間的視座からの骨格筋再生治療戦略」第 19 回日本再生医療学会総会、シンポジウム、オンライン、2020 年 5 月 18-29 日.
37. 藤巻慎「Roles of Notch signaling in regulating muscle plasticity and regeneration」、日本薬学会第 140 年会、シンポジウム、国立京都国際会館、京都、2020 年 3 月 26 日.
38. 小野悠介「筋サテライト細胞による骨格筋の修復・再生制御」レドックス・ライフイノベーション第 170 委員会 20 周年記念若手シンポジウム、東京大学弥生講堂一条ホール東京、2020 年 1 月.
39. 小野悠介「発生起源に則した骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーとその機能」第 42 回日本分子生物学会年会、ワークショップ、福岡、2019 年 12 月.
40. 小野悠介「顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの病態解明と新規治療基盤の創出」ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発、令和

- 元年度武田研究班会議、国立精神・神経医療研究センター、東京、2019年11月28日.
41. 小野悠介「骨格筋におけるポジショナルメモリーの解明」筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発、令和元年度西野研究班会議、国立精神・神経医療研究センター、東京、2019年11月25日.
 42. 藤巻慎「Notchを基軸とした筋可塑性制御基盤の構築ー遺伝子改変マウスを用いた解析ー」、第74回日本体力医学会大会、シンポジウム、つくば国際会議場、茨城、2019年9月20日.
 43. 小野悠介「ポジショナルメモリーから捉える骨格筋の修復・再生メカニズム」、第74日本体力医学会、シンポジウム、筑波国際センター、茨城、2019年9月19日.
 44. 小野悠介「骨格筋におけるポジショナルメモリーの解明に向けて」、第90回日本動物学会、シンポジウム、大阪市立大学、大阪、2019年9月13日.
 45. 小野悠介「顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの治療開発に向けた基礎研究の現状」、市民公開講座、国立病院機構本部講堂、2019年7月28日.
 46. 藤巻慎「研究職を志すにあたって ～日本学術振興会特別研究員になって感じたこと～」、2019年度筑波大学人間総合科学研究科体育科学専攻キャリア支援フォーラム、筑波大学、茨城、2019年7月17日
 47. 藤巻慎「骨格筋幹細胞の役割と機能制御 ～筋肉を細胞レベルで考える～」、2019年度神奈川大学研究セミナー、神奈川大学、神奈川、2019年7月16日.
 48. 小野悠介「骨格筋幹細胞におけるポジショナルメモリー」、第42回日本基礎老化学会、シンポジウム、仙台国際センター、宮城、2019年6月7日.
 49. 小野悠介「部位特異的な組織修復制御～骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーに着目して～」大学院セミナー、自治医科大学、栃木、2019年6月5日.
 50. 小野悠介「筋可塑性の分子メカニズムから Anti-Aging を考える」第55回日本臨床生理学会総会、シンポジウム、福岡、電気ビル共創館みらいホール、2018年11月4日.
 51. 小野悠介「骨格筋幹細胞における機能的不均一性の分子基盤」第91回日本生化学会大会、シンポジウム、京都、国立京都国際会館、2018年9月23日.
 52. 小野悠介「骨格筋特異的なミトコンドリア品質管理に関する研究」AMED-CREST 班会議「筋萎縮の病態に迫るミトコンドリアのメカノバイオロジー」、長崎、2018年8月20日.
 53. 小野悠介「ステムネス制御による骨格筋再生治療法の基盤構築」第36回日本骨代謝学会、シンポジウム、長崎ブリックホール、長崎、2018年7月28日.
 54. 藤巻慎「筋分化ステージ特異的な Notch の役割」、第10回分子骨格筋代謝研究会、京都大学、京都、2018年7月15日.
 55. 小野悠介「Hox genes control muscle stem cell function in a body-region-specific manner」第16回 幹細胞シンポジウム、博多、2018年6月1日.

受賞

- 2024 年 第 10 回骨格筋生物学会 Young investigator Award (中村晃大)
- 2023 年 第 31 回日本血管生物医学会 最優秀演題賞 (藤巻慎)
- 2023 年 令和 5 年度熊本大学研究業績表彰 (藤巻慎)
- 2022 年 最優秀演題賞 第 9 回サルコペニア・フレイル学会 (藤巻慎)
- 2022 年 第 19 回大塚スポーツ医・科学賞「奨励賞」第 77 回日本体力医学会大会 (澤田航太)
- 2019 年 Travel Award: Society of Muscle Biology, Costa Rica (瀬古大暉)
- 2019 年 Travel Award: Society of Muscle Biology, Costa Rica (中村晃大)
- 2019 年 奨励賞: 第 27 回運動生理学会 (藤巻慎)
- 2019 年 若手奨励賞: 第 42 回日本基礎老化学会 (北嶋康雄)
- 2018 年 Student's Award 最優秀賞 第 4 回日本筋学会 (瀬古大暉)
- 2018 年 Student's Award 奨励賞 第 4 回日本筋学会 (吉岡潔志)

アウトリーチ活動

- ・日経ヘルス「2022 年夏号：筋ホルモンの最新科学」、2022 年 4 月 26 日.
- ・プレスリリース (2022 年 3 月 1 日)：不活動や糖尿病による筋萎縮のメカニズムを解明 (Nature Metabolism 2022)
- ・プレスリリース (2021 年 6 月 10 日)：筋肉に胎児期の位置記憶が存在することを発見—筋疾患の病態メカニズムと再生医療開発に新たな視座— (Science Advances 2021)
- ・県立八代中学校出張講話、熊本、八代中学校、2021 年 6 月 22 日.
- ・プレスリリース (2020 年 9 月 4 日)：損傷した筋肉が筋幹細胞を活性化させることを発見 (Stem Cell Reports 2021)
- ・プレスリリース (2020 年 8 月 21 日)：エストロゲン受容体 β の機能的な重要性を解明 (Stem Cell Reports 2020)
- ・出張講義、サイエンス・ダイアログ、延岡高等学校、延岡市、宮崎、2020 年 11 月 14 日.
- ・公開シンポジウム、AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム、大手町プレイスカンファレンスセンター、2019 年 11 月 11 日.
- ・市民公開講座、知っておきたい顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー・眼咽頭型筋ジストロフィー、国立病院機構本部講堂 (全国ネット中継配信)、2019 年 7 月 28 日.
- ・出張講義、河東学園中学校、会津若松市、福島、2018 年 6 月 28 日.

特許

1. 「筋萎縮症治療剤」、特願 2021-56481 (2021/3/30)、PCT/JP2022/015725 (2022/3/29) 出願：国立大学法人熊本大学、発明者：小野悠介、藤巻慎

2. 「筋力低下症および代謝性疾患の治療薬」、特許第 6853553 号(2021/3/16)、
PCT/JP2016/076627 (2016/9/9)、US 10,913,949 B2、出願：国立大学法人熊本大学、発明者：
小野悠介

形態制御分野

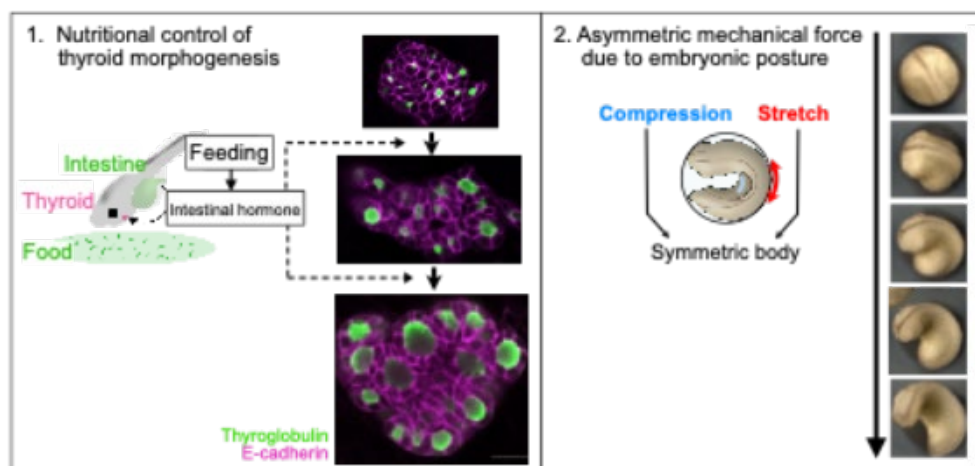
Department of Morphogenesis

発生過程で各器官はそれぞれ特異的な遺伝子発現や細胞運動によって固有の形態を獲得する。私たちは形態形成の制御機構として環境の役割に着目し、細胞と分子の環境応答を解析することで形態形成の仕組みを明らかにしようとしている。モデル動物であるアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の胚と幼生を用いて、後期発生期に見られる器官形態形成と初期胚の組織形態形成を対象に、それぞれ栄養や物理的な力などの環境の影響を探索している。両生類胚は発生過程での環境操作が容易であり、細胞生物学的な解析に適していることを活かし、以下2つの研究テーマに取り組んでいる。

1. 栄養環境が制御する器官形態形成
2. 胚発生に伴う力学環境の変化と形態形成の関係

During development, each organ acquires its unique morphology through specific gene expression and cellular movement. In addition to these autonomous regulations, environmental factors often trigger morphogenesis by altering gene expression and cell behavior. We focus on the role of non-autonomous regulation by the environment in organ morphogenesis, aiming to elucidate the mechanisms of morphogenesis. Using embryos and larvae of the African clawed frog, *Xenopus laevis*, which are amenable to environmental manipulation such as nutrient and physical force at any stages of development, we mainly investigate two research themes:

1. Nutritional control of organ morphogenesis
2. Interaction of the mechanical environment with tissue morphogenesis



構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
進藤 麻子	准教授	Asako Shindo, Associate Professor
加藤 壮一郎	助教	Soichiro Kato, Assistant Professor
中嶋 薫	リサーチスペシャリスト	Kaoru Nakashima, Research Specialist
藤原 彩歌	リサーチスペシャリスト	Ayaka Fujiwara, Research Specialist
藤田 紀子	技術補佐員	Noriko Fujita, Lab technician
宗 雅子	技術補佐員	Noriko Sou, Lab technician
本村 優佳	技術補佐員	Yuka Motomura, Lab technician

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
進藤 麻子	Asako Shindo	2020.10～2024.3	准教授	大阪大学
加藤 壮一郎	Soichiro Kato	2023.7～2024.3	助教	大阪大学
中嶋 薫	Kaoru Nakashima	2021.4～2024.3	リサーチスペシャリスト	熊本大学
藤原 彩歌	Ayaka Fujiwara	2023.4～2024.3	リサーチスペシャリスト	熊本大学
藤田 紀子	Noriko Fujita	2020.11～2024.3	技術補佐員	熊本大学
宗 雅子	Noriko Sou	2022.4～2024.3	技術補佐員	熊本大学
本村 優佳	Yuka Motomura	2023.4～2024.3	技術補佐員	

研究概略 Projects

1. 器官形態形成を制御する栄養環境

1-1. 栄養が開始する甲状腺の形態形成

甲状腺は内腔をもつ濾胞の集合体であり、その多腔構造は甲状腺ホルモンの産生・貯蔵・分泌に必須である。甲状腺ホルモンが発生過程において複数の器官の形成に必要であることが知られる一方で、甲状腺の形態形成機構は未だ不明な点が多い。当研究室ではアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) をモデル動物として使用し、甲状腺の形態形成の制御機構を探索、解明してきた。アフリカツメガエルの幼生は器官形成期にありながら自ら摂食することから発生期の栄養の役割を解析することが可能である。また、全身が比較的透明であり、各器官の細胞生物学的な解析がしやすい。これらの利点を活用することにより、甲状腺の多腔構造の形成には外来の栄養と消化管ホルモンが重要な役割を担うことを以下の通り発見した (Takagishi et al., 2022)。

まず、アフリカツメガエル幼生は、泳ぎ出す時期、摂食を開始する時期、甲状腺濾胞の形成が開始する時期が一致しており、甲状腺濾胞の形成には摂食を開始することが必須であることがわかった。幼生に餌を与えないと甲状腺は初期の形態を維持し、個体には大きな異常はないものの甲状腺の形態形成は進行しない。つまり、餌に含まれる何らかの栄養が甲状腺を形づくる機構を開始させるということになる。私たちはそのメカニズムの1つとして、摂食後に十二指腸から分泌される消化管ホルモン、Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) が甲状腺濾胞の内腔同士を融合させ、濾胞の拡大を促進することを見出した。

GIP は膵臓からのインスリン分泌を促すことが知られる消化管ホルモンであるが、GIP の受容体は膵臓以外にも甲状腺を含む多様な器官に発現している。器官形成期のアフリカツメガエル幼生に対し、分解酵素の阻害やペプチドの注入により GIP 量を増加させたところ、甲状腺濾胞の内腔容積が有意に増大した。また、GIP 受容体の阻害剤で濾胞内腔の容積が減少することも確認した。興味深いことに、GIP 受容体のノックアウトマウスにおいても、生後直後の甲状腺濾胞が正常より小さいことが示された。これらのことから、アフリカツメガエルの甲状腺の形態形成は消化管ホルモンを介して栄養に依存して開始・進行し、胎盤を介して栄養が供給される哺乳類胚でも類似した機構が保存されていることが示唆された。

1-2. 栄養に応答する甲状腺細胞内外の分子

栄養やホルモンがどのように甲状腺濾胞の形態形成を摂食後に開始するのか検証するため、摂食により変動する発現遺伝子を RNA-seq により探索した。その結果、摂食した幼生の甲状腺領域で細胞接着分子の発現が未摂食の幼生と比較して減少することが見出された。また、細胞外マトリックスである Collagen が摂食群で増加し、甲状腺組織内に入り込んで濾胞を取り囲む様子も観察された。栄養またはホルモンに応答する候補分子としてこれら細胞内外の分子群に着目し、甲状腺形成における機能を探索中である。

甲状腺の細胞接着分子の発現は糖代謝により減少することもわかってきている。幼生に糖に富む餌を与えたところ、糖が少ない餌と比較して細胞接着分子が減少する傾向が見られた。さらに、通常餌を摂食した群の糖代謝を阻害したところ、細胞接着分子の減少は比

較的抑えられ、濾胞形成の阻害が見られた。また、糖代謝が甲状腺細胞の極性形成を制御し、濾胞形成を担う細胞運動を促進する可能性も見えてきている。これらのことから、糖代謝が甲状腺の濾胞形成の基盤となっている可能性が考えられ、糖代謝が細胞接着分子や細胞極性、細胞運動をどのように制御するのか、検証を進めている。

2. 発生による力学環境の変化と形態形成

2-1. 表皮の伸展性を保証する分子メカニズム

動物の発生は球形の受精卵から始まり、原腸形成運動を経て体軸が前後軸に沿って伸長する。この際、胚の体型は短時間で大きく変わるため、特定の組織の急激な形態変化が隣接する組織に力学的な歪みを与える場合もある。特に、大きく変形する体を常に覆い続ける組織である表皮は、柔軟な変形力が必要であることが想像される、私たちは最近、その変形力の基盤にある分子機構の一端を以下のように明らかにした (Mizoguchi et al., 2023)。

アフリカツメガエル胚の表皮には、神経系が発生していない時期から自律神経系の神経伝達物質・アドレナリンの受容体が発現している。その受容体の1つである $\beta 2$ アドレナリン受容体 (ADRB2) が、表皮細胞の体表側 (Apical 側) の面積を拡大する機能をもつことがケミカルスクリーニングにより見出された。この機能は胚が前後軸に沿って伸長する際の表皮の伸展に必須であり、ADRB2 が機能しないと胚が伸長するにつれて表皮が損傷することもわかった。ADRB2 はリガンド依存的に細胞内に収縮力を生む細胞骨格系 F-actin と myosin の共局在を阻害することでその収縮力の発生を抑制し、細胞全体を弛緩していることも示された。

アドレナリン受容体による細胞形態の柔軟性は、組織や胚の曲げ伸ばしの際に生じる力学的歪みを解消し、形態形成を正常に継続するために必須であると考えられる。今後、リガンドの供給源や ADRB2 の力学応答能を検証するとともに、アドレナリン以外の神経伝達物質や分泌ペプチドにも着目し、形態形成を支える力の緩衝システムの解明を目指す。

2-2. 胚の姿勢が生み出す力と形態形成

アフリカツメガエル胚は体軸の伸長に伴い、卵膜内という限られた空間で体を左右に湾曲させながら発生を継続する。この時、体の左右にはそれぞれ伸展と圧縮という真逆の力がかかる一方で、体節や前腎管、眼など、多くの器官が左右対称に形成される。また、2-1で対象とした表皮も、表面積が縮小するはずの圧縮側と拡大する伸展側で何らかの調整が必要なはずである。力学的な刺激が形態形成を制御することはメカノバイオロジー分野で明らかにされつつあるが、実際の胚発生では力学刺激は同じ組織内でも部位によって異なり、その種類や大きさも均一ではない。そのような不均一な力学的環境に、組織を形成する各細胞がどのように対応しているのか、その仕組みはほとんどが不明である。

私たちは前項で明らかにしたアドレナリン受容体の機能を含め、胚の姿勢に起因する力学刺激を緩衝する分子的・物理的機構、および力に対する細胞応答に着目している。形成中の組織がどのような力学刺激を活用し、一方でどのように打ち消しながら正常な形態を獲得するのかを明らかにするために、力を測定し攪乱するための独自の装置を開発している (Kato & Shindo, *Current Opinion in Cell Biology*, Review, 2024)。姿勢が生み出す力学環境を定量化し、形態形成におけるその役割をライブイメージング等で捉えることにより、力と形態形成の関係を明らかにすることを目指している。

論文目録 Publications

1. Mizoguchi, Y., Nakashima, K., Sato, Y. and Shindo, A.* β -adrenergic receptor regulates embryonic epithelial extensibility through actomyosin inhibition. *iScience* 26, 12, 2023. DOI: [10.1016/j.isci.2023.108469](https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108469)
2. Takagishi, M., Aleogho, BM., Okumura, M., Ushita, K., Yamada, Y., Seino, Y., Fujimura, S., Nakashima, K. and Shindo, A.* Nutritional control of thyroid morphogenesis through gastrointestinal hormones. *Current Biology* 32, 7, 2022. DOI: [10.1016/j.cub.2022.01.075](https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.01.075)
3. Kakebeen, AD., Huebner, R., Shindo, A., Kwon, K., Kwon, T., Wills AE.* and Wallingford, JB.* A temporally resolved transcriptome for developing “Keller” explants of the *Xenopus* dorsal marginal zone. *Developmental Dynamics* 250, 5, 2021. DOI: [10.1002/dvdy.289](https://doi.org/10.1002/dvdy.289)

著書・総説目録 Publications

1. Asako Shindo*. Tissues flow and grow, News & Views, *Nature Physics* (2023)
2. 進藤麻子 胚発生における細胞骨格と細胞集団の協調的な運動, 生体の科学 (2022)

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. 加藤壮一郎, 早稲田大学講演会, ツメガエル胚における体液・姿勢・運動と形態形成, 2024年1月, 早稲田
2. 進藤麻子 第46回日本分子生物学会年会, 栄養環境に依存する器官形態形成と細胞集団運動, 2023年12月, 神戸
3. 進藤麻子 第47回比較内分泌学会, 環境に応答する器官形態形成と細胞集団運動, 2023年11月, 博多
4. 進藤麻子 第94回日本動物学会, アフリカツメガエルで見る細胞集団運動と形態形成, 2023年9月, 山形
5. Asako Shindo, 19th International *Xenopus* Conference, Nutrients control thyroid morphogenesis –Regulation of cell polarity by collective cell movement. August 2023, Cambridge, ML, USA
6. Soichiro Kato, 19th International *Xenopus* Conference, Blastopore gating mechanism for temporal control of archenteron fluid excretion, August 2023, Cambridge, ML, USA
7. Asako Shindo, 第75回日本細胞生物学会, Multi-lumina organization during thyroid morphogenesis. 2023年6月, 奈良
8. Asako Shindo, Cell & Developmental Biology of *Xenopus*, Nutritional control of thyroid morphogenesis. April 2023, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, USA
9. Asako Shindo, The 3rd NINS-Princeton Joint Symposium, Nutritional control of thyroid

morphogenesis. March 2023, Princeton, NJ, USA

10. 進藤麻子, 第 128 回日本解剖学会総会, 甲状腺の形態形成を制御する全身性機構と細胞運動, 2023 年 3 月, 仙台
11. 進藤麻子, 広島大学両生類研究センターバイオリソース棟落成記念シンポジウム, 外部栄養に依存する器官形態形成をオタマジャクシで紐解く, 2023 年 3 月, 広島
12. Asako Shindo, 第 45 回日本分子生物学会年会, Regulation of morphological homeostasis of the epithelial tissue during development. 2022 年 11 月, 幕張
13. 進藤麻子, 第 95 回日本生化学会大会, 栄養が制御する甲状腺形態形成と細胞接着分子の役割, 2022 年 11 月, 名古屋
14. 進藤麻子, 第 93 回日本動物学会, 栄養環境に依存する器官形態形成, 2022 年 9 月, 早稲田
15. Asako Shindo, 1st International Symposium Jointly organized by JSDB and SDBS, Nutritional control of thyroid morphogenesis. 2022 年 4 月, オンライン
16. 進藤麻子, 第 44 回日本分子生物学会, 富澤基金メモリアルイベント, 組織形態形成に関わる生理活性物質と細胞骨格制御, 2021 年 12 月, 横浜
17. 進藤麻子, 第 94 回日本生化学会, 栄養摂取依存的な器官形態形成と細胞極性制御, 2021 年 11 月, オンライン
18. Asako Shindo, 第 73 回日本細胞生物学会, Cellular machinery for ensuring morphological homeostasis of developing epidermis. 2021 年 6 月, オンライン
19. Asako Shindo, 第 54 回発生生物学会, 甲状腺の形態形成に見る球体組織と細胞極性制御, 2021 年 4 月, オンライン
20. 進藤麻子, 第 43 回日本分子生物学会, システミックに制御される細胞集団の振る舞いと器官形態形成, 2020 年 12 月, オンライン

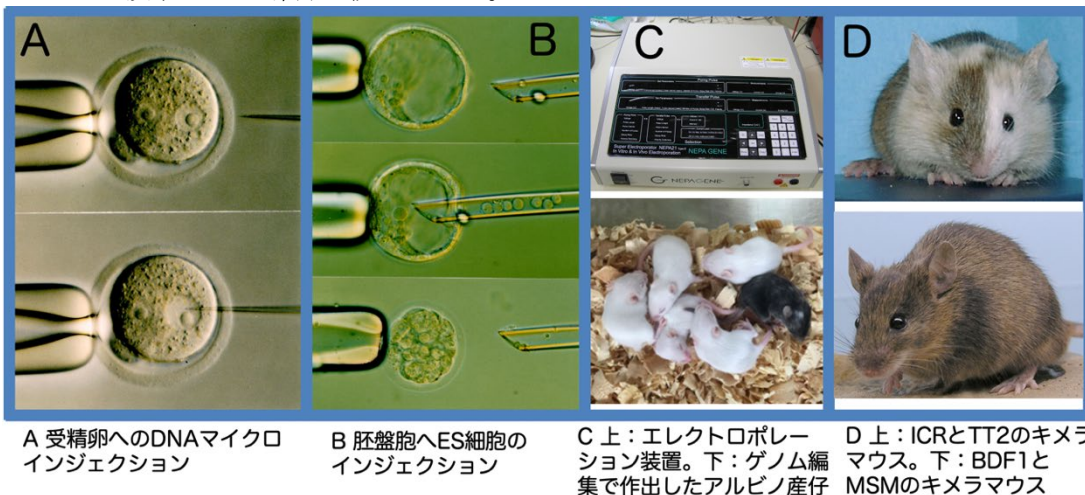
受賞

Soichiro Kato, Sir John Gurdon Award, 19th International *Xenopus* Conference, 2023 年 8 月

個体発生分野

Laboratory of Developmental Genetics

遺伝子改変マウスの作製技術支援と遺伝子改変技術の支援と開発研究を行っている。マイクロインジェクションによるトランスジェニックマウス作製、ES 細胞からのキメラマウス作製に加え、ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) を用いた、受精卵へのマイクロインジェクションでの相同組換えに加え、エレクトロポレーションにより、脱落によるノックアウト、点突然変異導入や flox アレル作出といった様々なマウスの遺伝子操作を迅速かつ効率よく行なっている。また、Cre/変異 *lox* システムを用いたノックインシステムも構築しており、同じ場所に異なる変異を導入したい場合には非常に有効な手段である。このシステムを用いた可変型遺伝子トラップも行っており、今までに 1270 のトラップクローンを同定し、データベース EGTC (<http://egtc.jp>) にて公開している。現在は、得られたトラップクローンの中でも、複雑な繰り返し構造を持つ領域に挿入されたトラップクローン、既知遺伝子が存在しない領域に挿入しているトラップクローンに注目し、どのような機能を持っている領域なのか解析を続けている。



We provide technical support for the generation of genetically engineered mice and develop techniques for genetic modification. Our laboratory has all systems and techniques for transgenic mice production by microinjection, knockout mice production using mouse ES cells, and also genome editing technology of CRISPR-Cas, including gene-targeting in fertilized eggs by microinjection, gene-knockout via large-deletion, introduction of point mutation or generation of flox allele in fertilized eggs using electroporation.

We have also developed cre-mutated *lox* targeted recombination system in mouse ES cells, and applicated to the exchangeable gene trap method, which is optimized for post insertional modification. We isolated and analyzed more than 1270 gene trap clones, and constructed the database for the Exchangeable Gene Trap Clones (EGTC, <http://egtc.jp>). Currently, we are conducting a functional analysis of the regions containing trap clones that inserted in regions with highly complex repeat structures or in regions where no known gene is present.

構成員 Staff (2024.3)

名前	職名	Name and Position
荒木 喜美	教授	Kimi Araki, Professor
竹田 直樹	助教	Naoki Takeda, Assistant Professor
有安 大典	客員助教	Daisuke Ariyasu, Visiting Professor
牟田 真由美	外部技術支援者（九動）	Mayumi Muta, Technical Assistant
村上 久美子	リサーチスペシャリスト	Kumiko Murakami, Technical Assistant
峯 陽子	文部科研技術支援者	Yoko Mine, Technical Assistant
後藤 恵	文部科研技術支援者	Megumi Goto, Secretary Assistant
來海 葉子	文部科研技術支援者	Yoko Kimachi, Secretary Assistant f
山口 一美	文部科研技術支援者	Hitomi Yamaguchi, Secretary Assistant
島田 颯	大学院生	Hayate Shimada, Graduate Student
徳安 碧	大学院生	Midori Tokuyasu, Graduate Student
平 歩夢	大学院生	Ayumu Taira, Graduate Student
瓜生 怜華	大学院生	Reika Uriu, Graduate Student
川下 真奈	薬学科生	Mana Kawashita, Undergraduate Student
米盛 匠海	創薬・生命薬科学科生	Takumi Yonemori, Undergraduate Student
篠原 日菜	創薬・生命薬科学科生	Hina Shinohara, Undergraduate Student
村上 慎太郎	創薬・生命薬科学科生	Shintaro Murakami, Undergraduate Student
渡辺 莉央	薬学科生	Rio Watanabe, Undergraduate 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
杉本 道彦	Michihiko Sugimoto	2014.11-2019.3	助教	兵庫医科大学
片岡 太郎	Taro Kataoka	2017.10-2022.9	特定事業研究員	
竹本 一政	Kazumasa Takemoto	2018.7-2019.6	特定事業研究員	
昇地 高雅	Takamasa Syouchi	2009.4-2020.3	薬学科生/大学院生	
松下 直由	Naoyoshi Matushita	2016.4-2019.9	大学院生	
古畑 理樹	Riki Fufuhata	2014.4-2022.3	創薬・生命薬科学科生/大学院生	
後藤 友里絵	Yurie Goto	2015.4-2019.3	薬学科生	
藤川 遥平	Yohei Fujikawa	2015.4-2019.3	薬学科生	
松羅 由香	Yuka Matura	2016.4-2020.3	薬学科生	
川下 真依	Mai Kawashita	2016.4-2020.3	薬学科生	
近藤 正啓	Masahiro Kondo	2017.4-2021.3	薬学科生	

比嘉 大介	Daisuke Higa	2017.4-2021.3	薬学科生	
徳留 遼	Ryo Tokudome	2018.4-2022.3	薬学科生	
市村 夏海	Natumi Ichimura	2018.4-2019.3	創薬・生命薬科学 学科生	
平山 愛理	Airi Hirayama	2019.4-2023.3	薬学科生	
島田 颯	Hayate Shimada	2019.4-2024.3	創薬・生命薬科学 学科生/大学院 生	
川下 真奈	Mana Kawashita	2020.4-2024.3	薬学科生	

研究概略 Projects

遺伝子改変技術の開発から、マウス作製による研究支援に加え、自然突然変異マウスの解析や、遺伝子トラップ法で発見した領域の解析など、マウスの *genetics* 研究を広く行っている。

1. 個体レベルの遺伝子改変技術の支援と開発・研究

マイクロインジェクションによるトランスジェニックマウス作製、ES 細胞からのキメラマウス作製を行っているが、研究者からの様々な要望に応じて、新規 ES 細胞の樹立や Feeder 細胞の頒布、ES 細胞の核型解析、Vector 構築段階からの相談やプラスミド分与、遺伝子改変マウス解析の助言等を積極的におこなっている。さらに ES 細胞への Targeting vector 導入から相同組換え体の単離まで)を共同研究として進めることにより、Gene Targeting を一貫して行う体制を整えている。またマウス ES 細胞での遺伝子操作にもゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) を取り入れ、Cas9 D10A nickase を用いることでリアレンジがほとんど生じない相同組換えによるノックインシステムを構築した。また、野生型 Cas9 を用いた場合には、数 Mb にわたる大きな欠損にも成功している。

CRISPR/Cas9 を用いたマウス初期胚での遺伝子操作

CRISPR/Cas9 システムは発表以来爆発的に普及、その改良・応用も目を見張る速度で進んでおり、今や、遺伝子改変マウス作製に必須の技術になっている。我々は、市販 Cas9 タンパク、crRNA、tracrRNA の市販品を利用し、受精卵にエレクトロポレーションを行うことで、プラスミドを作ること無く、短期間で高効率にノックアウトマウスを作出する系を構築した。脱落によるノックアウト、点突然変異導入や flox アレル作出といった様々なマウスの遺伝子操作をエレクトロポレーションで迅速かつ効率よく行なっている。

2. 疾患モデルマウスの開発と解析

Cre/変異 lox システムを用いることで、ゲノム上にあらかじめ挿入しておいた変異 lox 部位へ任意の遺伝子を挿入出来る。我々は変異 lox を組み込んだ可変型ノックアウトベクターを作製、これを用いると、第 1 段階で遺伝子を破壊し、第 2 段階でその部位に疾患の原因となる遺伝子を挿入できるので、疾患モデル動物の開発には非常に有効な手段である。このシステムを用い、優性遺伝する成長遺伝子異常症のモデルマウス作製に成功し、その発症機構の解析を行っている。

3. 可変型遺伝子トラップクローンの解析

Cre/変異 lox システムを用いた可変型遺伝子トラップベクターを用い、今までに 1270 クローンにおいてトラップされた遺伝子を同定し、データベース EGTC にて公開している。現在は、得られたトラップクローンの中でも、複雑な繰り返し構造を持つ KZFP クラスター領域に挿入されたトラップクローン、既知遺伝子は存在しない領域に挿入しているトラップクローンに注目し、その領域の機能解析を行っている。

4. *Danforth's short tail (Sd)* 変異マウスの解析

Danforth's short tail (Sd) 変異マウスは、1940 年代に同定された自然発生の semi-dominant

変異で、脊椎欠損などの表現型を示す。我々は、*Sd* 変異はトランスポゾン挿入が原因であると同定し、近傍に存在する *Ptfla* の異所性発現が *Sd* の表現型を引き起こすことを明らかにした。その異所性発現には、本来 *Ptfla* 発現の維持に関わるエンハンサーが重要であることを突き止め、解析を続けている。

5. プロタミン変異マウスの解析

精子特異的核タンパク質プロタミンに変異を導入し雄性不妊マウスを作製した。これらの精子は精子形態異常や顕著な運動能の低下など、男性不妊疾患の特徴を持つことからヒト疾患モデルマウスになると考えている。現在、プロタミン減少が酸化ストレスを引き起こしていると考え、解析を続けている。

論文目録 Publications

1. Uneme, Y., Maeda, R., Nakayama, G., Narita, H., Takeda, N., Hiramatsu, R., Nishihara, H., Nakato, R., Kanai, Y., Araki, K., Siomi, M. C. and Yamanaka, S. Morel reestablishes H3K9me3 heterochromatin on piRNA-targeted transposons in gonocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 121: e2317095121. 2024. DOI: [10.1073/pnas.2317095121](https://doi.org/10.1073/pnas.2317095121)
2. Zhu, X., Joo, Y., Bossi, S., McDevitt, R.A., Xie, A., Wang, Y., Xue, Y., Su, S., Lee, S.K., Sah, N., Zhang, S., Ye, R., Pinto, A., Zhang, Y., Araki, K., Araki, M., Morales, M., Mattson, M.P., van Praag, H., Wang, W. Tdrd3-null mice show post-transcriptional and behavioral impairments associated with neurogenesis and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol.* 233: 102568, 2024. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2024.102568](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102568)
3. Hiyoshi, N., Enomoto, T., Uefune F, Kato Y, Wu Y, Araki K, Sakano D, Shiraki N, Kume S. A specific plasma amino acid profile in the Insulin2Q104del Kuma mice at the diabetic state and reversal from hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 679: 58-65, 2023. DOI: [10.1016/j.bbrc.2023.08.064](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.08.064)
4. Yoshimura, N., Kariya, R., Shimada, M., Tateyama, M., Matsunaga, H., Shibata, Y., Tanimura, S., Takata, K., Arima, T., Kawakami, J., Maeda, K., Fukuma, Y., Uragami, M., Ideo, K., Sugimoto, K., Yonemitsu, R., Matsushita, K., Hisanaga, S., Yugami, M., Uehara, Y., Masuda, T., Nakamura, T., Tokunaga, T., Karasugi, T., Sueyoshi, T., Sato, H., Iwakura, Y., Araki, K., Kobayashi, E., Okada, S., Miyamoto, T. The IL-17-IL-17RA axis is required to promote osteosarcoma progression in mice. *Sci Rep.* 13: 21572, 2023. DOI: [10.1038/s41598-023-49016-1](https://doi.org/10.1038/s41598-023-49016-1)
5. Yoshimoto, R., Nakayama, Y., Nomura, I., Yamamoto, I., Nakagawa, Y., Tanaka, S., Kurihara, M., Suzuki, Y., Kobayashi, T., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Mito, M., Iwasaki, S., Yamazaki, T., Hirose, T., Araki, K., Nakagawa, S. 4.5SH RNA counteracts deleterious exonization of SINE B1 in mice. *Mol Cell.* 83: 4479-4493.e6, 2023. DOI: [10.1016/j.molcel.2023.11.019](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.11.019)
6. Nagai, T., Sekimoto, T., Kurogi, S., Ohta, T., Miyazaki, S., Yamaguchi, Y., Tajima, T., Chosa, E., Imasaka, M., Yoshinobu, K., Araki, K., Araki, M., Chojookhuu, N., Sato, K., Hishikawa, Y., Funamoto, T. Tmem161a regulates bone formation and bone strength through the P38 MAPK pathway. *Sci Rep.* 13: 14639, 2023. DOI: [10.1038/s41598-023-41837-4](https://doi.org/10.1038/s41598-023-41837-4)
7. Kawano, S., Araki, K., Bai, J., Furukawa, I., Tateishi, K., Yoshinobu, K., Usuki, S., Nimmo, R., Kaname, T., Yoshihara, M., Takahashi, S., Sashida, G., Araki, M. A gain-of-function mutation in microRNA 142 is sufficient to cause the development of T-cell leukemia in mice. *Cancer Sci.* 114: 2821-2834, 2023. DOI: [10.1111/cas.15794](https://doi.org/10.1111/cas.15794)
8. Ikenoshita, S., Matsuo, K., Yabuki, Y., Kawakubo, K., Asamitsu, S., Hori, K., Usuki, S., Hirose, Y., Bando, T., Araki, K., Ueda, M., Sugiyama, H., 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: [10.1172/JCI164792](https://doi.org/10.1172/JCI164792)

9. 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. *Nat Commun.* 14: 6443, 2023. DOI: [10.1038/s41467-023-42259-6](https://doi.org/10.1038/s41467-023-42259-6).
10. Tsuchiya, Y., Seki, T., Kobayashi, K., Komazawa-Sakon, S., Shichino, S., Nishina, T., Fukuhara, K., Ikejima, K., Nagai, H., Igarashi, Y., Ueha, S., Oikawa, A., Tsurusaki, S., Yamazaki, S., Nishiyama, C., Mikami, T., Yagita, H., Okumura, K., Kido, T., Miyajima, A., Matsushima, K., Imasaka, M., Araki, K., Imamura, T., Ohmuraya, M., Tanaka, M., Nakano, H. Fibroblast growth factor 18 stimulates the proliferation of hepatic stellate cells, thereby inducing liver fibrosis. *Nat Commun.* 14: 6304, 2023. DOI: [10.1038/s41467-023-42058-z](https://doi.org/10.1038/s41467-023-42058-z).
11. Kadomatsu, T., Hara, C., Kurahashi, R., Horiguchi, H., Morinaga, J., Miyata, K., Kurano, S., Kanemaru, H., Fukushima, S., Araki, K., Baba, M., Linehan, W.M., Kamba, T., Oike, Y. ANGPTL2-mediated epigenetic repression of MHC-I in tumor cells accelerates tumor immune evasion. *Mol Oncol.* 17: 2637-2658, 2023. DOI: [10.1002/1878-0261.13490](https://doi.org/10.1002/1878-0261.13490).
12. Noda, T., Taira, A., Shinohara, H., Araki, K. The testis-, epididymis-, or seminal vesicle-enriched genes *Aldoa2*, *Serpina16*, *Aoc113*, and *Pate14* are not essential for male fertility in mice. *Exp Anim.* 72: 314-323, 2023. DOI: [10.1538/expanim.22-0158](https://doi.org/10.1538/expanim.22-0158).
13. Ariyasu, D., Nagamatsu, F., Aso, K., Akiba, K., Hasegawa, Y. Longitudinal Clinical Course in Patients with 5 α -reductase Type 2 Deficiency Treated with Testosterone and Dihydrotestosterone during Infancy and Puberty. *Endocrine Journal.* 70: 59-67, 2023. DOI: [10.1507/endocrj.EJ22-0112](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ22-0112).
14. Furuhashi, R., Imasaka, M., Sugimoto, M., Yoshinobu, K., Araki, M. and Araki, K. LincRNA-p21 exon 1 expression correlates with *Cdkn1a* expression in vivo. *Genes Cells.* 27: 14-24, 2022. DOI: [10.1111/gtc.12906](https://doi.org/10.1111/gtc.12906).
15. Sun, Y., Kubota, S., Iimori, M., Hamashima, A., Murakami, H., Bai, J., Morii, M., Yokomizo-Nakano, T., Osato, M., Araki, K., Sashida, G. The acidic domain of *Hmga2* and the domain's linker region are critical for driving self-renewal of hematopoietic stem cell. *Int J Hematol.* 115: 553-562, 2022. DOI: [10.1538/expanim.63.79](https://doi.org/10.1538/expanim.63.79).
16. Yamazaki, S., Inohara, N., Ohmuraya, M., Tsuneoka, Y., Yagita, H., Katagiri, T., Nishina, T., Mikami, T., Funato, H., Araki, K., Nakano, H. I κ B ζ controls IL-17-triggered gene expression program in intestinal epithelial cells that restricts colonization of SFB and prevents Th17-associated pathologies. *Mucosal Immunol.* 15: 1321-1337, 2022. DOI: [10.1038/s41385-022-00554-3](https://doi.org/10.1038/s41385-022-00554-3).
17. Miyazaki, S., Funamoto, T., Sekimoto, T., Kurogi, S., Ohta, T., Nagai, T., Tajima, T., Imasaka, M., Yoshinobu, K., Araki, K., Araki, M., Chojjokhuu, N., Hishikawa, Y., Chosa, E. EPLIN β Is Involved in the Assembly of Cadherin-catenin Complexes in Osteoblasts and Affects Bone Formation. *Acta Histochem Cytochem.* 55: 99-110, 2022. DOI: [10.1267/ahc.22-00027](https://doi.org/10.1267/ahc.22-00027).
18. 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 Biol.* 20: e3001678, 2022. DOI: [10.1371/journal.pbio.3001678](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001678).

19. Murai, S., Takakura, K., Sumiyama, K., Moriwaki, K., Terai, K., Komazawa-Sakon, S., Seki, T., Yamaguchi, Y., Mikami, T., Araki, K., Ohmuraya, M., Matsuda, M., Nakano, H. Generation of transgenic mice expressing a FRET biosensor, SMART, that responds to necroptosis. *Commun Biol.* 5: 1331, 2022. DOI: [10.1038/s42003-022-04300-0](https://doi.org/10.1038/s42003-022-04300-0).
20. Okumura, K., Saito, M., Isogai, E., Tokunaga, Y., Hasegawa, Y., Araki, K., Wakabayashi, Y. Functional Polymorphism in Pak1-3' Untranslated Region Alters Skin Tumor Susceptibility by Alternative Polyadenylation. *J Invest Dermatol.* 142: 2323-2333.e12, 2022. DOI: [10.1016/j.jid.2022.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.02.009)
21. Yokomizo, T., Ideue, T., Morino-Koga, S., Tham, C.Y., Sato, T., Takeda, N., Kubota, Y., Kurokawa, M., Komatsu, N., Ogawa, M., Araki, K., Osato, M., Suda, T. Independent origins of fetal liver haematopoietic stem and progenitor cells. *Nature.* 609: 779-784, 2022. DOI: [10.1038/s41586-022-05203-0](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05203-0)
22. 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: 104008, 2022. DOI: [10.1016/j.isci.2022.104008](https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104008).
23. Sato, H., Hatakeyama, J., Iwasato, T., Araki, K., Yamamoto, N., Shimamura, K. Thalamocortical axons control the cytoarchitecture of neocortical layers by area-specific supply of VGF. *Elife.* 11: e67549, 2022. DOI: [10.7554/eLife.67549](https://doi.org/10.7554/eLife.67549).
24. Oka, K., Fujioka, S., Kawamura, Y., Komohara, Y., Chujo, T., Sekiguchi, K., Yamamura, Y., Oiwa, Y., Omamiuda-Ishikawa, N., Komaki, S., Sutoh, Y., Sakurai, S., Tomizawa, K., Bono, H., Shimizu, A., Araki, K., Yamamoto, T., Yamada, Y., Oshiumi, H., Miura, K. Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats. *Commun Biol.* 5: 287, 2022. DOI: [10.1038/s42003-022-03241-y](https://doi.org/10.1038/s42003-022-03241-y).
25. Yoshinobu, K., Araki, M., Morita, A., Araki, M., Kokuba, S., Nakagata, N., Araki, K. Tamoxifen feeding method is suitable for efficient conditional knockout. *Exp Anim.* 70: 91-100, 2021. DOI: [10.1538/expanim.19-0138](https://doi.org/10.1538/expanim.19-0138).
26. Sato, M., Kadomatsu, T., Miyata, K., Warren, J. S., Tian, Z., Zhu, S., Horiguchi, H., Makaju, A., Bakhtina, A., Morinaga, J., Sugizaki, T., Hirashima, K., Yoshinobu, K., Imasaka, M., Araki, M., Komohara, Y., Wakayama, T., Nakagawa, S., Franklin, S., Node, K., Araki, K. and Oike, Y. The lncRNA Caren antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis. *Nat Commun.* 12: 2529. 2021. DOI: [10.1038/s41467-021-22735-7](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22735-7)
27. Roberts, L. B., Jowett, G. M., Read, E., Zabinski, T., Berkachy, R., Selkirk, M. E., Jackson, I., Niazi, U., Anandagoda, N., Araki, M., Araki, K., Kasturiarachchi, J., James, C., Enver, T., Nimmo, R., Reis, R., Howard, J. K., Neves, J. F. and Lord, G. M. MicroRNA-142 Critically Regulates Group 2 Innate Lymphoid Cell Homeostasis and Function. *J Immunol.* 206:2725-2739. 2021. DOI: [10.4049/jimmunol.2000647](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000647)
28. Takeda, I., Araki, M., Ishiguro, K. I., Ohga, T., Takada, K., Yamaguchi, Y., Hashimoto, K., Kai, T., Nakagata, N., Imasaka, M., Yoshinobu, K. and Araki, K. Gene trapping reveals a new

transcriptionally active genome element: The chromosome-specific clustered trap region.

Genes Cells. 26: 874-890. 2021. DOI: [10.1111/gtc.12890](https://doi.org/10.1111/gtc.12890)

29. Sakano, D., Uefune, F., Tokuma, H., Sonoda, Y., Matsuura, K., Takeda, N., Nakagata, N., Kume, K., Shiraki, N., Kume, S. VMAT2 Safeguards β -Cells Against Dopamine Cytotoxicity Under High-Fat Diet-Induced Stress. *Diabetes*. 69: 2377-2391, 2020. DOI: [10.2337/db20-0207](https://doi.org/10.2337/db20-0207).
30. Marshall, A., Kasturiarachchi J, Datta P, Guo Y, Deltcheva E, James C, Brown J, May G, Anandagoda N, Jackson, I., Howard, J.K., Ghazaly, E., Brooks, S., Khwaja, A., Araki, M., Araki, K., Lynch, D., Lord, G.M., Enver, T., Nimmo, R. Mir142 loss unlocks IDH2R140-dependent leukemogenesis through antagonistic regulation of HOX genes. *Sci. Rep.* 10: 19390, 2020. DOI: [10.1038/s41598-020-76218-8](https://doi.org/10.1038/s41598-020-76218-8).
31. Suzuki, H., Kinoshita, G., Tsunoi, T., Noju, K., Araki, K. Mouse Hair Significantly Lightened Through Replacement of the Cysteine Residue in the N-Terminal Domain of Mc1r Using the CRISPR/Cas9 System. *J Hered.* 111: 640-645, 2020. DOI: [10.1093/jhered/esaa054](https://doi.org/10.1093/jhered/esaa054).
32. Adachi, T., Yasuda, K., Muto, T., Serada, S., Yoshimoto, T., Ishii, K.J., Kuroda, E., Araki, K., Ohmuraya, M., Naka, T., Nakanishi, K. Lung fibroblasts produce IL-33 in response to stimulation with retinoblastoma-binding protein 9 via production of prostaglandin E2. *Int Immunol*. 32: 637-652, 2020. DOI: [10.1093/intimm/dxaa031](https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa031).
33. Okumura, K., Saito, M., Yoshizawa, Y., Ito, Y., Isogai, E., Araki, K., Wakabayashi, Y. Pak1 maintains epidermal stem cells by regulating Langerhans cells and is required for skin carcinogenesis. *Oncogene*. 39: 4756-4769, 2020. DOI: [10.1038/s41388-020-1323-3](https://doi.org/10.1038/s41388-020-1323-3).
34. Naka, K., Ochiai, R., Matsubara, E., Kondo, C., Yang, K.M., Hoshii, T., Araki, M., Araki, K., Sotomaru, Y., Sasaki, K., Mitani, K., Kim, D.W., Ooshima, A., Kim, S.J. The lysophospholipase D enzyme Gd3 is required to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells. *Nat Commun*. 11: 4681, 2020. DOI: [10.1038/s41467-020-18491-9](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18491-9).
35. Takemoto, K., Tani, N., Takada-Horisawa, Y., Fujimura, S., Tanno, N., Yamane, M., Okamura, K., Sugimoto, M., Araki, K., Ishiguro, K.I. Meiosis-Specific C19orf57/4930432K21Rik/BRME1 Modulates Localization of RAD51 and DMC1 to DSBs in Mouse Meiotic Recombination. *Cell Rep*. 31: 107686, 2020. DOI: [10.1016/j.celrep.2020.107686](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107686).
36. Takahata, A., Arai, S., Hiramoto, E., Kitada, K., Kato, R., Makita, Y., Suzuki, H., Nakata, J., Araki, K., Miyazaki, T., Suzuki, Y.. Crucial Role of AIM/CD5L in the Development of Glomerular Inflammation in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 31: 2013-2024, 2020. DOI: [10.1681/ASN.2019100987](https://doi.org/10.1681/ASN.2019100987).
37. 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 Genet*. 16: e1009048, 2020. DOI: [10.1371/journal.pgen.1009048](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009048).

38. Sakano, D., Inoue, A., Enomoto, T., Imasaka, M., Okada, S., Yokota, M., Koike, M., Araki, K. & Kume, S., Insulin2Q104del (Kuma) mutant mice develop diabetes with dominant inheritance. *Scientific Reports*. 10: 12187, 2020. DOI: [10.1038/s41598-020-68987-z](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68987-z).
39. 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. *Sci Rep*. 10: 10094, 2020. DOI: [10.1038/s41598-020-67116-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-67116-0)
40. Ishiguro, K., Matsuura, K., Tani, N., Takeda, N., Usuki, S., Yamane, M., Sugimoto, M., Fujimura, S., Hosokawa, M., Chuma, S., Ko, M., Araki, K., Niwa, H. MEIOSIN Directs the Switch from Mitosis to Meiosis in Mammalian Germ Cells. *Dev Cell*. 52: 429-445.e10, 2020. DOI: [10.1016/j.devcel.2020.01.010](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.01.010)
41. Kanda, S., Ohmuraya, M., Akagawa, H., Horita, S., Yoshida, Y., Kaneko, N., Sugawara, N., Ishizuka, K., Miura, K., Harita, Y., Yamamoto, T., Oka, A., Araki, K., Furukawa, T., Hattori, M. Deletion in the Cobalamin Synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol*. 31: 139-147, 2019. DOI: [10.1681/ASN.2019040398](https://doi.org/10.1681/ASN.2019040398)
42. Horiguchi, H., Kadomatsu, T., Kurahashi, R., Hara, C., Miyata, K., Baba, M., Osumi, H., Terada, K., Araki, K., Takai, T., Kamba, T., Linehan, W.M., Moroishi, T., Oike, Y. Dual functions of angiopoietin-like protein 2 signaling in tumor progression and anti-tumor immunity. *Genes Dev*. 33: 1641-1656, 2019. DOI: [10.1101/gad.329417.119](https://doi.org/10.1101/gad.329417.119)
43. Ariyasu, D., Kubo, E., Higa, D., Shibata, S., Takaoka, Y., Sugimoto, M., Imaizumi, K., Hasegawa, T., Araki, K. Decreased Activity of the Ghrhr and Gh Promoters Causes Dominantly Inherited GH Deficiency in Humanized GH1 Mouse Models. *Endocrinology*. 160: 2673-2691, 2019. DOI: [10.1210/en.2019-00306](https://doi.org/10.1210/en.2019-00306)
44. Shindo, R., Ohmuraya, M., Komazawa-Sakon, S., Miyake, S., Deguchi, Y., Yamazaki, S., Nishina, T., Yoshimoto, T., Kakuta, S., Koike, M., Uchiyama, Y., Konishi, H., Kiyama, H., Mikami, T., Moriwaki, K., Araki, K., Nakano, H. Necroptosis of Intestinal Epithelial Cells Induces Type 3 Innate Lymphoid Cell-Dependent Lethal Ileitis. *iScience*. 15: 536-551, 2019. DOI: [10.1016/j.isci.2019.05.011](https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.05.011)
45. Yagi, M., Kabata, M., Ukai, T., Ohta, S., Tanaka, A., Shimada, Y., Sugimoto, M., Araki, K., Okita, K., Woltjen, K., Hochedlinger, K., Yamamoto, T., Yamada, Y. De Novo DNA Methylation at Imprinted Loci during Reprogramming into Naïve and Primed Pluripotency. *Stem Cell Reports*. 12: 1113-1128, 2019. DOI: [10.1016/j.stemcr.2019.04.008](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.04.008)
46. Baba, M., Furuya, M., Motoshima, T., Lang, M., Funasaki, S., Ma, W., Sun, H.W., Hasumi, H., Huang, Y., Kato, I., Kadomatsu, T., Satou, Y., Morris, N., Karim, B.O., Ileva, L., Kalen, J.D., Krisna L.A.W., Hasumi, Y., Sugiyama, A., Kurahashi, R., Nishimoto, K., Oyama, M., Nagashima, Y., Kuroda, N., Araki, K., Eto, M., Yao, M., Kamba, T., Suda, T., Oike, Y., Schmidt, L.S., Linehan, W.M. TFE3 Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma Mouse Model Reveals Novel Therapeutic Targets and Identifies GPNMB as a Diagnostic Marker for Human Disease. *Mol Cancer Res*. 17: 1613-1626, 2019. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-18-1235](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-1235)

47. Kurahashi, R., Kadomatsu, T., Baba, M., Hara, C., Itoh, H., Miyata, K., Endo, M., Morinaga, J., Terada, K., Araki, K., Eto, M., Schmidt, L., Kamba, T., Linehan, M., Oike, Y. MicroRNA-204-5p: A novel candidate urinary biomarker of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* 110: 1897-1908, 2019. DOI: [10.1111/cas.14026](https://doi.org/10.1111/cas.14026)
48. Shinoda, S., Kitagawa, S., Nakagawa, S., Fan-Yan, W., Tomizawa, K., Araki, K., Araki, M., Suzuki, T., and Suzuki, T.,. Mammalian NSUN2 introduces 5-methylcytidines into mitochondrial tRNAs. *Nucleic Acids Res.* 47: 8734-8745, 2019. DOI: [10.1093/nar/gkz575](https://doi.org/10.1093/nar/gkz575)
49. Kondo, M., Sugimoto, M., Abe, K. A simplified and efficient protocol for derivation and maintenance of high-quality mouse primed pluripotent stem cells using Wnt inhibition. *Curr Protoc Stem Cell Biol.* 46: e60, 2018. DOI: [10.1002/cpsc.60](https://doi.org/10.1002/cpsc.60)
50. Ikeda, N., Asano, K., Kikuchi, K., Uchida, Y., Ikegami, H., Takagi, R., Yotsumoto, S., Shibuya, T., Makino-Okamura, C., Fukuyama, H., Watanabe, T., Ohmuraya, M., Araki, K., Nishitai, G., Tanaka, M. Emergence of immunoregulatory Ym1+Ly6Chi monocytes during recovery phase of tissue injury. *Sci Immunol.* 3: eaat0207, 2018. DOI: [10.1126/sciimmunol.aat0207](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat0207)
51. Deguchi, Y., Nishina, T., Asano, K., Ohmuraya, M., Nakagawa, Y., Nakagata, N., Sakuma, T., Yamamoto T, Araki K, Mikami T, Tanaka M, Nakano H. Generation of and characterization of anti-IL-11 antibodies using newly established Il11-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 505: 453-459, 2018. DOI: [10.1016/j.bbrc.2018.09.128](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.128)
52. Sato, M., Miyata, K., Tian, Z., Kadomatsu, T., Ujihara, Y., Morinaga, J., Horiguchi, H., Endo, M., Zhao, J., Zhu, S., Sugizaki, T., Igata, K., Muramatsu, M., Minami, T., Ito, T., Bianchi, M.E., Mohri, S., Araki, K., Node, K., Oike, Y. Loss of Endogenous HMGB2 Promotes Cardiac Dysfunction and Pressure Overload-Induced Heart Failure in Mice. *Circ J.* 83: 368-378, 2019. DOI: [10.1253/circj.CJ-18-0925](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0925)
53. Saito, M., Okumura, K., Isogai, E., Araki, K., Tanikawa, C., Matsuda, K., Kamiyo, T., Kominami, R., Wakabayashi, Y. A polymorphic variant in p19Arf confers resistance to chemically-induced skin tumors by activating the p53 pathway. *J Invest Dermatol.* 139: 1459-1469, 2019. DOI: [10.1016/j.jid.2018.12.027](https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.027)
54. Kim, Y. J., Osborn, D. P., Lee, J. Y., Araki, M., Araki, K., Mohun, T., Kansakoski, J., Brandstack, N., Kim, H. T., Miralles, F., Kim, C. H., Brown, N. A., Kim, H. G., Martinez-Barbera, J. P., Ataliotis, P., Raivio, T., Layman, L. C. and Kim, S. H. WDR11-mediated Hedgehog signalling defects underlie a new ciliopathy related to Kallmann syndrome. *EMBO Rep.* 19: 269-289. 2018. DOI: [10.15252/embr.201744632](https://doi.org/10.15252/embr.201744632)
55. Tsukahara, R., Yamamoto, S., Yoshikawa, K., Gotoh, M., Tsukahara, T., Neyama, H., Ishii, S., Akahoshi, N., Yanagida, K., Sumida, H., Araki, M., Araki, K., Yamamura, K., Murakami-Murofushi, K. and Ueda, H. LPA5 signaling is involved in multiple sclerosis-mediated neuropathic pain in the cuprizone mouse model. *J Pharmacol Sci.* 136: 93-96. 2018. DOI: [10.1016/j.jphs.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.01.001)
56. Kim, J., Ishiguro, KI., Nambu, A., Akiyoshi, B., Yokobayashi, S., Kagami, A., Ishiguro T., Pendas, AM., Takeda, N., Sakakibara, Y., Kitajima, TS., Tanno, Y., Sakuno, T., Watanabe, Y.

Author Correction: Meikin is a conserved regulator of meiosis-I-specific kinetochore function.
Nature. 563: E23, 2018. DOI: [10.1038/s41586-018-0530-3](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0530-3)

57. Arima, K., Ohmuraya, M., Miyake, K., Koiwa, M., Uchihara, T., Izumi, D., Gao, F., Yonemura, A., Bu, L., Okabe, H., Imai, K., Hashimoto, D., Baba, Y., Chikamoto, A., Yamashita, Y.I., Furukawa, T., Araki, K., Baba, H., Ishimoto, T. Inhibition of 15-PGDH causes Kras-driven tumor expansion through prostaglandin E2-ALDH1 signaling in the pancreas. *Oncogene*. 38: 1211-1224, 2019. DOI: [10.1038/s41388-018-0510-y](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0510-y)
58. Miura, Y., Matsui, S., Miyata, N., Harada, K., Kikkawa, Y., Ohmuraya, M., Araki, K., Tsurusaki, S., Okochi, H., Goda, N., Miyajima, A., Tanaka, M. Differential expression of Lutheran/BCAM regulates biliary tissue remodeling in ductular reaction during liver regeneration. *elife*. 7: e36572, 2018. DOI: [10.7554/eLife.36572](https://doi.org/10.7554/eLife.36572)
59. 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)
60. Eto, T., Miyake, K., Noshio, K., Ohmuraya, M., Imamura, Y., Arima, K., Kanno, S., Lingfeng Fu., Kiyozumi, Y., Izumi, D., Sugihara, H., Hiyoshi, Y., Miyamoto, Y., Sawayama, H., Iwatsuki, M., Baba, Y., Yoshida, N., Furukawa, T., Araki, K., Baba, H., Ishimoto, T., Impact of loss-of-function mutations at the RNF43 locus on colorectal cancer development and progression. *J Pathol*. 245: 445-455, 2018. DOI: [10.1002/path.5098](https://doi.org/10.1002/path.5098)

著書・総説目録 Publications

1. 荒木正健、荒木喜美、「ゲノム編集生物を作製する際の注意点 ～マウスで得られた教訓～」(編集：田部井 豊)「ゲノム編集食品」2021年2月26日 エヌ・ティ・エヌ
2. 有安大典「成長ホルモン分泌不全」(編集：水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一)今日の治療指針第17版 2020年12月 医学書院

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

荒木喜美 日本整形外科学会基礎学術集会 教育研修講演 タイトル「ゲノム編集を用いたマウスの遺伝子改変技術の進展」講演 2022年10月13日~14日, 宮崎

1. 荒木喜美 宮崎大学大学院 タイトル「遺伝子改変マウス作製における基礎と最新の話題」セミナー講演 2020年6月, 宮崎
2. 荒木喜美 Cancer Science Institute of Singapore (CSI Singapore) National University of Singapore セミナー講演 2019年8月21日~25日, シンガポール共和国セントリッジ
3. 荒木喜美 若手支援技術講習会 講師 タイトル「遺伝子改変マウスを使って研究する時、手を抜いてはいけないこと」講演 2018年9月16日~8日, 長野県蓼科

受賞

1. 米盛 匠海、平山 愛理、徳安 碧、吉信 公美子、荒木 正健、荒木 喜美 マウス ES 細胞における KRAB-ZFPs クラスター領域欠損 ES 細胞株の樹立と解析」日本遺伝学会第 95 回(2023 年度)において Young Best Poster (YBP) 賞受賞
2. 徳安碧、平山愛理、古畑理樹、松羅由香、杉本道彦、片岡太郎、荒木喜美 「トランスポゾン挿入により異所性発現を誘導 するエンハンサー領域の解析」日本遺伝学会第 93 回(2021 年度)において、Young Best Poster (YBP) 賞受賞
3. Sugimoto, M., Ariyasu, D., Ishiguro, K., Shingolto, Araki, K. : An Easy and High Efficient Technique for Mouse Genome Manipulation by Electroporation, 2017 AMMRA & AMPC Meeting, 2017.8.26-8.27, Korea (Incheon Hotel) Best Poster Award 受賞

特許

1. 日本国内特許
① 登録番号／登録番号 特願 2018-076855
②発明者：糸昭苑 坂野大介 榎本孝幸 荒木喜美 岡田誠治
③発明の名称：糖尿病モデル動物
④出願人：国立大学法人東京工業大学、国立大学法人熊本大学
⑤出願日：平成30年4月12日
2. 日本国内特許
①登録番号／登録日：特許第 6232668 号／2017/11/02
②発明者：大村谷昌樹 荒木喜美
③発明の名称：モデル動物の作出方法及びモデル動物
④出願人：国立大学法人熊本大学
⑤出願日：平成24年6月19日
特許査定認証日：平成29年11月2日

アウトリーチ活動

1. 日本遺伝学会第 95 回大会 公開市民講座
『宇宙環境と遺伝』
日時：2023 年 9 月 9 日（土）
場所：熊本大学本荘キャンパス
大会委員長：荒木 喜美
2. 日本遺伝学会第 95 回大会
会期：2023 年 9 月 6 日（水）～8 日（金）
会場：くまもと県民交流館パレア
大会委員長：荒木 喜美
3. 熊本西高校 体験講座『遺伝子と仲良くなろう』
開催日：2023 年 6 月 30 日（金）～7 月 1 日（土）
場所：熊本大学 生命資源研究・支援センター 遺伝子実験施設 講義室
講師：荒木正健、吉信公美子、上戸佳那、徳安碧、池田琉那、要匡
4. 熊本西高校『遺伝子と仲良くなろう』

- 開催日：2022 年 7 月 1 日（金）～2 日（土）
場所：熊本大学 生命資源研究・支援センター 遺伝子実験施設 講義室
講師：荒木正健、吉信公美子、大平恵里花、上戸佳那、川下真奈、徳安碧
5. 日本遺伝学会第 92 回大会 公開市民講座
『ヒトを超える!? スーパー生物のまうごつ楽しかあ遺伝学』
日時：2021 年 3 月 6 日（土）13:00～17:00
場所：熊本大学本荘キャンパス
大会委員長：荒木 喜美
6. 日本遺伝学会第 92 回大会
会期：2020 年 9 月 16 日（水）～18 日（金）
会場：くまもと県民交流館パレア
大会委員長：荒木 喜美
7. 熊本大学教員免許状更新講習
開講日：2020 年 8 月 20 日（木）～21 日（金）
実施場所：熊本大学 生命資源研究・支援センター 遺伝子実験施設 講義室
講習名：『光る大腸菌を作ろう ～中・高における遺伝子教育～』
講師：荒木 正健、吉信 公美子、荒木 喜美、崎村 奈央
8. 体験講座『遺伝子と仲良くなろう』
開催日：2019 年 9 月 21 日（土）～22 日（日）
場所：熊本大学 生命資源研究・支援センター 遺伝子実験施設 講義室
スタッフ：荒木正健、吉信公美子、要匡、古畑理樹、河野慎吾、久場兼裕、増田好美、地下裕美、慶田貴子
9. 熊本大学教員免許状更新講習
開講日：2019 年 8 月 8 日（木）～9 日（金）
実施場所：熊本大学 生命資源研究・支援センター 遺伝子実験施設 講義室
講習名：『光る大腸菌を作ろう ～中・高における遺伝子教育～』
講師：荒木 正健、吉信 公美子、荒木 喜美、崎村 奈央
10. 体験講座『遺伝子と仲良くなろう』
開催日：2019 年 2 月 23 日（土）～24 日（日）
場所：熊本大学 生命資源研究・支援センター 遺伝子実験施設 講義室
スタッフ：荒木正健、吉信公美子、要匡、古畑理樹、中島東吾、橋本紘一、北元優梨、齋藤桂花、増田好美、地下裕美、慶田貴子
11. 熊本大学教員免許状更新講習
開講日：2018 年 8 月 9 日（木）～10 日（金）
実施場所：熊本大学 生命資源研究・支援センター 遺伝子実験施設 講義室
講習名：『DNA を見てみよう ～中・高における遺伝子教育～』
講師：荒木 正健、吉信 公美子、杉本 道彦、崎村 奈央