

植物切断組織の癒合を制御する 分子機構の解明



理工学部 総合理工学科 環境バイオテクノロジーコース 教授

朝比奈 雅志 ASAHINA, Masashi



バイオ

URL : https://www.teikyo-u.ac.jp/faculties/undergraduate/science_tech/bio_science_asahina.html

宇都宮キャンパス

キーワード：植物ホルモン、組織癒合、接ぎ木、時空間的解析、シロイヌナズナ

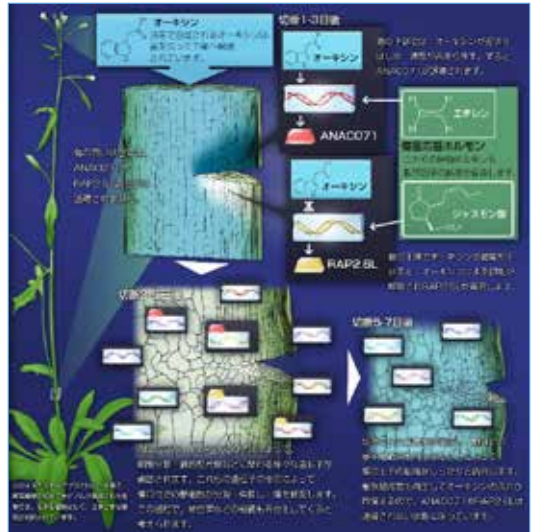
研究の概要

植物は様々な外環境の影響を絶えず受ける中で、その発生や機能を変化させ、環境に適応している。

茎が部分的に切断されると、切断された組織は細胞分裂を再開して失われた組織を分化させ、元の組織同士を癒合させることで個体機能が回復する。私たちは、モデル植物であるシロイヌナズナの切断花茎の癒合に必須な転写因子を同定し、これらが植物ホルモンによって制御されていることを見出した。

現在、これらの生理学・分子生物学的解析を進めると共に、顕微鏡を用いた構造解析やレーザーマイクロダイセクション法を用いたホルモノーム解析、トランスクリプトーム解析を行い、植物ホルモンと遺伝子発現の時空間的变化についても解析を行っている。

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう
SDGs 目標 15：陸の豊かさも守ろう



バイオ

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究は、我々が確立したシロイヌナズナ切断組織を用いる独自の実験系に、レーザーマイクロダイセクションやイメージング質量分析計などの新たな解析技術と、微細構造観察・機器分析法を融合させ、高度な時空間分解能で植物特有の組織再生メカニズムの全容解明を目指すものである。接ぎ木は、「戦後日本のイノベーション 100 選」にも選ばれている重要な栽培技術であり、近年の育苗の分業化や大量育苗化、流通の拡大による病害虫の世界的蔓延、モントリオール議定書による土壌消毒剤の規制などから、その需要は世界的にも更に高まると予想される。本研究は、接ぎ木技術を軸とした新たなアグリテクノロジーの確立と社会実装に向けた基盤形成を目的とする。

知的財産・論文・学会発表など

- Matsuoka et al (2021) Wound-inducible ANAC071 and ANAC096 transcription factors promote cambial cell formation in incised Arabidopsis flowering stems. *Commun Biol.* 19; 4 (1):369
- Matsuoka et al (2016) Differential cellular control by cotyledon-derived phytohormones involved in graft reunion of Arabidopsis hypocotyls. *Plant Cell Physiol.* 57 (12): 2620-2631.
- Asahina et al (2011) Spatially selective hormonal control of RAP2.6L and ANAC071 transcription factors involved in tissue reunion in Arabidopsis. *PNAS.* 108 (38) 16128-16132.

植物ホルモンなどの合成化学的研究および 生体関連物質の NMR による構造研究



理工学部 総合理工学科 環境バイオテクノロジーコース 教授

内田 健一

UCHIDA, Kenichi



URL : https://www.teikyo-u.ac.jp/faculties/science_tech/labo/bio_science_uchida

バイオ

宇都宮キャンパス

キーワード：有機合成化学、安定同位体標識、NMR、植物ホルモン

研究の概要

SDGs 目標 2：飢餓をゼロに

○ジャスモン酸などの植物ホルモンやその誘導体の合成研究

植物は病原菌や虫などの食害から身を守るためのストレス応答機構を持っています。ジャスモン酸はストレス応答にかかわる植物ホルモンの1つです。ジャスモン酸やその関連物質を化学合成し、植物に対する作用を調べることで、植物のストレス応答のメカニズムを解明する研究を行っています。また、プロゲステロンやゼアチンなどその他の植物ホルモン誘導体の合成研究も行っています。

○安定同位体標識化合物の合成

植物ホルモンなどの生理活性物質が生体内でどのように代謝されていくのかを追跡したり、生体内の存在量を定量分析するための質量分析計の内部標準などのために、 ^2H や ^{13}C などの安定同位体を用いて標識した化合物の合成を行っています。

○生体関連物質の NMR による構造研究

植物ホルモンの1つであるストリゴラクトンには、種々の植物から構造の異なる化合物が見つかってきています。分析センターに設置されている NMR には、微量分析用のプローブがあり、極微量の新規化合物の構造決定に利用しています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

有機合成化学の技術を生かして様々な化合物を作り出すことができます。植物ホルモンなどの有機天然化合物は光学活性な物質である多く、このような物質の合成技術は他の分野に広く応用可能です。また、安定同位体標識化合物は様々な分野に応用できます。さらに、帝京大学先端機器分析センターの 500MHz の NMR には 3mm 試料管用微量プローブを備えており、微量な試料についても構造決定や物性の解析などに貢献できます。

知的財産・論文・学会発表など

1. Inagaki H, Hayashi K, Takaoka Y, Ito H, Fukumoto Y, Yajima-Nakagawa A, Chen X, Shimosato-Nonaka M, Hassett E, Hatakeyama K, Hirakuri Y, Ishitsuka M, Yumoto E, Sakazawa T, Asahina M, Uchida K, Okada K, Yamane H, Ueda M, Miyamoto K, Genome Editing Reveals both the Crucial Role of OsCOI2 in Jasmonate Signaling, and the Functional Diversity of COI1 Homologs in Rice Functional Diversity of COI1 Homologs in Rice., *Plant Cell Physiol.*, 64, 405-421 (2023).
2. Sakuda S, Sunaoka M, Terada M, Sakoda A, Ishijima N, Hakoshima N, Uchida K, Enomoto H and Furukawa T, Inhibition of Aflatoxin Production in *Aspergillus flavus* by a *Klebsiella* sp. and Its Metabolite Cyclo (L-Ala-Gly) , *Toxins*, 16 (3) , 141 (2024).

生殖細胞の形成メカニズムの解明



理工学部 総合理工学科 環境バイオテクノロジーコース 准教授

太田 龍馬

OTA, Ryoma



バイオ

URL : https://www.teiky-u.ac.jp/faculties/science_tech/labo/bio_science_ota

宇都宮キャンパス

キーワード：精子・卵形成、性決定、品質管理、ショウジョウバエ

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

多くの有性生殖を行う動物は、生殖細胞（卵と精子）を作り、それらを受精させることで連綿と生命を繋いできました。私たちは、この生命の連続を担う生殖細胞がどのようにしてできるのか？を明らかにすることを目的としてモデル動物であるキロショウジョウバエ（図 1）を用いて研究を行っています。

その中でも特に、「生殖細胞の性がどのようにして決まるのか」（図 2）、「生殖細胞の品質管理がどのようにして制御されているのか」（図 3）という、生殖細胞形成における未解明の課題に取り組んでいます。これらの分子メカニズムを解明するために、遺伝学的、分子生物学的解析に加え、細胞移植法による解析や、トランスクリプトーム解析を用いて研究を進めています。



図1: キロショウジョウバエ
左がオス、右がメス

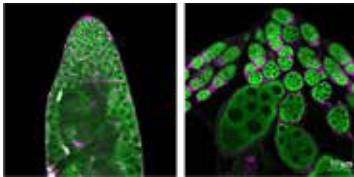


図2: キロショウジョウバエにおける精巣(左)と卵巣(右)の免疫染色像
緑で示している細胞が生殖細胞になる。精巣では精子が、卵巣では卵が形成される。このことは当然なことのように思えるが、生殖細胞の性決定メカニズムはあらゆる生物種においてほとんど明らかになっていない。

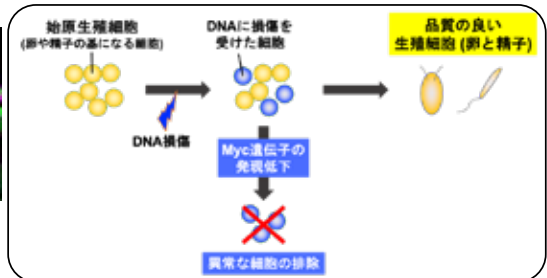


図3: 生殖細胞の品質管理機構
DNAに損傷を有する生殖細胞においてMyc遺伝子の発現が低下することで、その細胞が排除され、質の良い生殖細胞が残ることを明らかにした。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

生殖細胞の形成メカニズムを明らかにすることは、生殖医療における新たな診断法や治療法の開発につながると考えられます。また、本研究の成果は、生殖細胞を人為的にコントロールする技術の基盤になります。したがって、その成果を水産・畜産分野へ応用することで、養殖魚や家畜の効率的な生産や有用生物種の作出、希少種の保全にもつながると期待できます。

知的財産・論文・学会発表など

1. R. Ota*, H. Miura, M. Masukawa, M. Hayashi, and S. Kobayashi: "Identification of novel candidate genes leading to sex differentiation in primordial germ cells of *Drosophila*" Gene expression patterns, 48, 119321, 2023
2. R. Ota*, M. Hayashi, S. Morita, H. Miura, and S. Kobayashi: "Absence of X-chromosome dosage compensation in the primordial germ cells of *Drosophila* embryos." *Sci. Rep.*, 11, 4890, 2021
3. R. Ota and S. Kobayashi "Myc plays an important role in *Drosophila* PM-hybrid dysgenesis to eliminate germline cells with genetic damage." *Commun. Biol.*, 3, 185, 2020
4. 印南花奈、前田隼佑、金沢幹太、村田悠太、脇田峻太郎、林誠、小林梧、太田龍馬「ショウジョウバエ始原生殖細胞のメス化におけるCG1677の役割」日本動物学会第95回大会 2024年

食品のカビ毒汚染を防除する微生物



理工学部 総合理工学科 環境バイオテクノロジーコース 教授

作田 庄平

SAKUDA, Shohei

URL : <https://researchmap.jp/read0013968>

バイオ

宇都宮キャンパス

キーワード：カビ毒、汚染、食品、安全、アフラトキシン

研究の概要

カビは自然界のいたるところに存在し、多くの場合植物に寄生します。そのため、農作物にも感染し、ダメージを与えます。実際、世界で栽培される農作物の25%がカビによって被害を受けており、これは食料不足の大きな原因の一つです。

カビによる農作物の被害の中で、最も深刻なのはカビ毒の蓄積です。カビが成長すると、カビ毒を生産します。カビ毒はカビが死んだ後も農作物に残り、見た目ではわかりません。さらに、カビ毒は調理しても分解されず、知らずに摂取すると健康被害を引き起こす可能性があります。カビ毒の中には、アフラトキシン(AF)のような強力な発がん性物質も含まれています。

多くの国では、日本を含め、カビ毒の検査を行い、安全な食品だけが市場に出るようにしています。しかし、カビ毒に汚染された農作物は廃棄され、多大な経済的損失が生じています。また、途上国では汚染された食品を食べることで健康被害が深刻です。

このカビ毒汚染問題を解決するのは容易ではありません。現在のところ、農作物へのカビの感染を完全に防ぐことはできません。そのため、私たちはカビが感染した後、カビ毒の生産を抑える方法を開発しています。基礎研究として、カビ毒が生産されるメカニズムを解明し(図1)、応用研究としては、カビ毒の生産を抑える微生物の利用を試みています(図2)。

カビ毒汚染問題の解決は、世界的な食糧問題の解決につながり、安全な食品の供給に貢献することができます。

SDGs 目標2：飢餓をゼロに

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

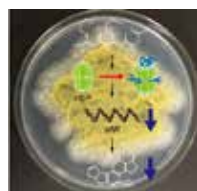


図1 AF生産阻害物質の阻害メカニズムを明らかにすることで、AF生産メカニズムを解明します

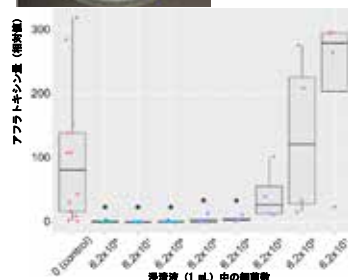


図2 AF生産を阻害する菌の培養液を10倍ずつ希釈した液に浸漬したピーナッツに、AF生産菌を植菌して培養した後、ピーナッツ中のAF濃度を分析すると、1万倍の希釈液でもAF生産をほぼ完全に抑制しています

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

世界における食品のカビ毒汚染問題は深刻であり、カビ毒汚染を防除することができる方法の確立は大きな社会貢献となります。カビ毒汚染がなくなると、汚染食品の破棄による経済被害がなくなり、食糧供給量がアップします。安全な食品が平等に供給されて、人々に安心を与え、カビ毒による健康被害がなくなります。現在、世界の肝臓がんの三分の一はアフラトキシンが原因で発症していますが、その肝臓がんもなくなります。日本国内でのアフラトキシン汚染はありませんが、現在数多く発生している、輸入農作物のアフラトキシン汚染による食品衛生法違反もなくなります。

知的財産・論文・学会発表など

論文 ① Sakuda, S. et al., Inhibition of aflatoxin production in *Aspergillus flavus* by a *Klebsiella* sp. and its metabolite cyclo (L-Ala-Gly). *Toxins*, 16, 141, 2024. ② Furukawa, T. et al., Diocetatin activates ClpP to degrade mitochondrial components and inhibits aflatoxin production. *Cell Chem. Biol.*, 27, 1396-1409, 2020.

国際会議 ① Sakuda, S., Fifty years of the Japanese Society of Mycotoxicology. 50th Anniversary International Symposium and the 91st Regular Meeting of Japanese Society of Mycotoxicology, Utsunomiya, August 26-27, 2024. ② Sakuda, S., Chemical biology in mycotoxin research. International Symposium of Mycotoxicology 2022 & International Conference of Mycotoxicology and Food Security 2022, Online, Sep. 6-9, 2022 (keynote での講演)。

特許出願 作田庄平他、特願 2023-167713、アフラトキシン産生阻害菌、アフラトキシン産生阻害菌が産生するアフラトキシン産生阻害剤及びその製造方法、並びに、それらを用いたアフラトキシン汚染防除方法

イネにおけるジャスモン酸の受容機構の解明



理工学部 総合理工学科 環境バイオテクノロジーコース 准教授

宮本 皓司

MIYAMOTO, Koji



URL : <https://researchmap.jp/k-j-miya>

バイオ

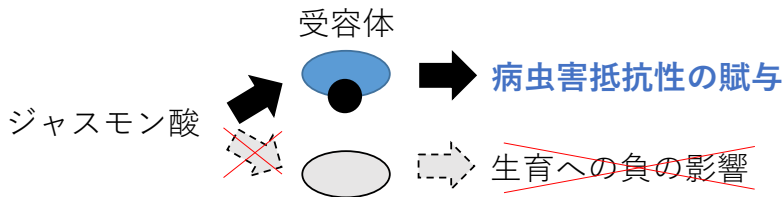
宇都宮キャンパス

キーワード：イネ、植物ホルモン、受容体、ジャスモン酸

SDGs 目標 15：陸の豊かさを守ろう

研究の概要

- ・ジャスモン酸の生理作用
成長の阻害、老化の促進 ⇒ **植物の生育への負の影響**
病虫害への抵抗性の賦与 ⇒ **植物防除への貢献**
- ・ジャスモン酸受容体ごとに下流の情報伝達は異なる。
⇒特定のジャスモン酸受容体のみを活性化することで、
生育への負の影響がない防除技術の開発（下図）



- ・特定の受容体のみを活性化する薬剤の開発
- ・下流の情報伝達の制御 など

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ジャスモン酸は病虫害への抵抗性を賦与するとともに、植物の生育に負の影響を与えます。私たちの研究により、イネにおいてはジャスモン酸受容体ごとに下流の情報伝達は異なることが明らかになってきました。そこで、特定の受容体のみを活性化することが出来れば、植物の生育への負の影響がない防除技術の開発に結び付くと考えています。

知的財産・論文・学会発表など

Genome Editing Reveals both the Crucial Role of OsCOI2 in Jasmonate Signaling and the Functional Diversity of COI1 Homologs in Rice.

Hideo Inagaki, Kengo Hayashi, Yousuke Takaoka, Hibiki Ito, Yuki Fukumoto, Ayaka Yajima-Nakagawa, Xi Chen, Miyuki Shimosato-Nonaka, Emmi Hassett, Kodai Hatakeyama, Yuko Hirakuri, Masanobu Ishitsuka, Emi Yumoto, Tomoko Sakazawa, Masashi Asahina, Kenichi Uchida, Kazunori Okada, Hisakazu Yamane, Minoru Ueda, Koji Miyamoto
Plant & cell physiology 64 (4) 405-421 (2023)

新たなペプチド化学合成技術の開発



宇都宮キャンパス リベラルアーツセンター 教授

片山 秀和

KATAYAMA, Hidekazu



URL : <https://tuixweb03.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.becf3449572de7a2.html>

バイオ

宇都宮キャンパス

キーワード：生物有機化学、ペプチド合成

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 14：海の豊かさを守ろう

研究の概要

種々の生命現象をつかさどる生体分子は、炭素原子を基本骨格にもつ有機化合物からできています。そのなかでも最も存在量が多いのがタンパク質です。タンパク質は、アミノ酸が直鎖状につらなヒモ状の分子であり、大きいものでは 1,000 個を超えるアミノ酸がつながっています。一方、アミノ酸が数個から数十個つながった比較的小さいものも存在しており、それらはペプチドと呼ばれます。

生体内に存在するペプチドは、様々な生命現象に関与しています。ヒトの例を挙げると、食後に上昇した血糖値を下げる作用を示すインスリンや、血圧上昇作用を示すアンジオテンシンなどはペプチドです。ペプチドは化学的に合成することが可能であることから、これらのペプチドは医薬品として使用されています。

一方、生体内に存在することは明らかになっているものの、その機能がわかっていないペプチドも多くあります。私たちは、これまでに研究があまり進んでいない海産無脊椎動物を主な研究対象として、そのペプチドの化学合成を機能の解明に関する研究を進めています。また、従来の合成法では作ることが困難なペプチドを合成するための技術開発にも取り組んでいます。



ペプチドの化学合成



合成品の精製



精製したペプチド



生物を使った試験

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

生物由来の種々のペプチドホルモンを化学合成することによって、さまざまな生理機能を人為的に制御できるようになると期待されます。特に、甲殻類の雄性ホルモンである IAG の化学合成は、甲殻類養殖における性的人為的統御技術の確立に寄与できると考えられており、実際にそれに向けた取り組みを加速させています。また、ペプチド化学合成技術そのものは、中分子創薬や DDS などの薬学研究にも利用されており、医薬品開発などにも貢献できるものと考えられます。

知的財産・論文・学会発表など

1. Hidekazu Katayama, Kenji Toyota, Haruna Tanaka, Tsuyoshi Ohira. Chemical synthesis and functional evaluation of the crayfish insulin-like androgenic gland factor. *Bioorg. Chem.* (2022) 122, 105738. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105738>
2. Hidekazu Katayama, Masatoshi Mita. The C-terminally amidated relaxin-like gonad-stimulating peptide in the starfish *Astropecten scoparius*. *Gen. Comp. Endocrinol.* (2023) 334, 114226. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2023.114226>

ヘムタンパク質の機能解明に関する研究



医療共通教育研究センター 教授

大胡 恵樹

OHGO, Yoshiki

URL : <http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~yohgo/index.html>

バイオ

板橋キャンパス

キーワード：ヘムタンパク質、外部刺激応答型機能性物質、結晶構造解析

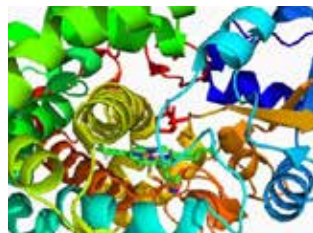
SDGs 目標7：エネルギーをみんなに、そしてクリーンに

SDGs 目標9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

生体内には、精巧な優れたメカニズムが数多く存在する。例えば、ヘムタンパク質はポルフィリンを補欠分子としてもつが、活性中心はほぼ同じに関わらず、その機能は非常に多岐に渡っている。ほぼ同じ構造の補欠分子が多様かつ優れた反応を行うことができるのは、ヘムがもつ外場環境により、多彩な電子状態変換を行うからである。この長い進化の過程の中で生き残ってきた優れたメカニズムをバイオミメティクス手法で生体外に取り出し、模倣利用することは、新たに化学合成的な手段を考案するより、効率的でかつ環境負荷も非常に小さい。そのためには、生体内と同様の環境の創出、及び電子状態の解明が鍵となる。殆どの生体反応はこの電子状態の変換によって反応を制御しているが、この電子状態を予測、理解するには現段階では計算化学に頼る他はない。計算化学自体が実験化学から様々なパラメータや近似を取り入れているように、計算化学と実験化学は相補的な関係で進化してきている。しかし、“百聞は一見にしかず”というように究極的には実験的に電子状態を直接可視化することが望まれる。

我々の研究では生体分子の電子状態解明、触媒サイクル中の短寿命の反応中間体、活性種等の解明、励起状態の実験的解明に関する方法論の確立を目指す。また、我々は放射光の包括的利用により、生体ヘムタンパク質の電子状態を解明し、その機能発現における全容の解明を目指してきた。さらに、これらの生体分子を利用して、外場に応答するソフトな電子系を有する生体モデルと、その電子状態への実験化学と理論化学によるアプローチを行っている。



シトクローム P450 の活性中心

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ヘムタンパクの機能を医学、工学へ応用し、外場に応答する機能性物質を開発できる。

外場による機能調節の例

- ・温度、圧力センサー 記録媒体
- ・誘電体、半導体
- ・光線力学治療 MRI 造影剤 ドラッグデリバリー

知的財産・論文・学会発表など

Investigating the Mechanism of Triboluminescence: Insights from Structural and Electrostatic Characterization of Copper Thiocyanate Complexes

Manabu Hoshino, Yoshiki Ohgo

Chem. Eur. J. 2024, 30, e202401715

Unusual electronic structure of bis-isocyanide complexes of iron(III) porphyrinoids

Yoshiki Ohgo, Saburo Neya, Daisuke Hashizume, Tomoji Ozeki, Mikio Nakamura

DALTON TRANSACTIONS, 2012, 41 (11) 3126-3129.

月面基地内に緑地を形成する 箱庭テラフォーミング



医療共通教育研究センター 准教授

佐藤 一郎

SATOH, Kazuo

URL : https://researchmap.jp/satoh_kazuo



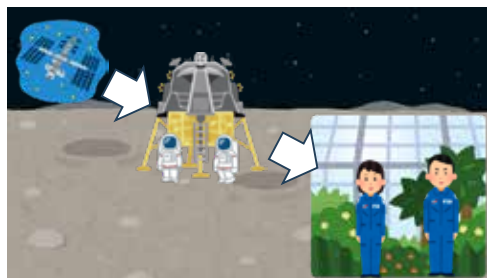
バイオ

板橋キャンパス

キーワード：箱庭テラフォーミング、レゴリス土壌化、砂漠緑化

SDGs 目標 13：気候変動に具体的な対策を
SDGs 目標 15：陸の豊かさも守ろう

研究の概要



月面の砂礫（月レゴリス）は通気性、透水性、肥料の残留性が悪いいため、そのままでは植物栽培に適した土壌としては扱えないどころか、微細なガラス状構造を有するため、ヒトの健康を害する危険性がある。申請者は、月面基地内の土壌化計画研究「箱庭テラフォーミング」を推進しており、人工気象器内において月面の模擬砂（シミュラント）を用いた植物育成実験を実施している。現段階では植物の生育を良好にするための、施肥管理、微生物資材の組み合わせを検討している。

本研究では、植物生育促進微生物（PGPM）で作製した資材の使用法を検討し、シミュラントを植物栽培に適した土壌にすることを目指す。本研究の最終目標は、シミュラントから閉鎖環境においてもヒトの健康を損なわない微生物叢および土壌改良資材を利用することによって肥沃な土壌を生成することである。

本成果は荒地緑化のみならず、マンションなどの高気密建造物での室内緑化に活用できることが見込まれる。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

持続可能な食料生産には土壌の維持管理は不可欠である。本研究では一次遷移からの土壌形成を限られた資源で行うことを目指している。これにより低コストでの土壌改良法が確立されれば、宇宙開発、砂漠緑化のみならず、被災地復興にも応用可能であることが見込まれる。

知的財産・論文・学会発表など

1. [Satoh K](#), Alshahni MM, Umeda Y, Komori A, Tamura T, Nishiyama Y, Yamazaki T, Makimura K 2021: Seven years of progress in determining fungal diversity and characterization of fungi isolated from the Japanese Experiment Module KIBO, International Space Station. Microbiol. Immunol., 65, 463-471. doi: 10.1111/1348-0421.12931
2. [Satoh K](#), Yamazaki T, Furukawa S, Mukai C, Makimura K 2021: Identification of fungi isolated from astronaut nasal and pharyngeal smears and saliva. Microbiol. Immunol., 65, 89-94. DOI: 10.1111/1348-0421.12872.
3. [Satoh K](#), Nishiyama Y, Yamazaki T, Sugita T, Tsukii Y, Takatori K, Benno Y, Makimura K 2011: Microbe-I: fungal biota analyses of the Japanese experimental module KIBO of the International Space Station before launch and after being in orbit for about 460 days. Microbiol. Immunol., 55, 823-829. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00386.x.
4. [Satoh K](#), Itoh C, Kang DJ, Sumida H, Takahashi R, Isobe K, Sasaki S, Tokuyama T 2007: Characteristics of newly isolated ammonia-oxidizing bacteria from acid sulfate soil and the rhizoplane of leucaena grown in that soil. Soil Sci. Plant Nutr., 53, 23-31. doi: 10.1111/j.1747-0765.2007.00101.x

脊椎動物未分化細胞からの器官形成の仕組みとその応用



先端総合研究機構 機構長
複雑系認知研究部門 浅島研究室 特任教授
浅島 誠 ASASHIMA, Makoto



バイオ

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.fc227e45db87673b.html>

板橋キャンパス

キーワード：発生生物学、遺伝性疾患、分子マーカー探索

研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

受精卵から成体が発生するまでの過程では、それぞれの組織・器官に特異的な遺伝子の発現が制御され、多様な種類の細胞へと分化する。現在までに、マウスの胚性未分化細胞（ES 細胞）や、両生類のツメガエルやイモリの初期胚にある未分化細胞塊（アニマルキャップ）に、アクチビンやレチノイン酸などの物質を添加して培養することで、人工的に脾臓、心臓、眼など多様な組織を誘導する実験系を確立した。

我々は、これら人工的に作り出した組織・臓器（オルガノイド）を用いて、遺伝子の発現変動を調べることで、未分化状態の細胞がそれぞれの組織・臓器へと分化していく過程を解析する。また、各組織・臓器形成に関わる新規遺伝子の探索を行い、臓器不全を起こす遺伝性疾患との関連性や、疾患特異的な生体分子（バイオマーカー）の同定、及びその機能解析を試みる。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

アクチビンやレチノイン酸は、マウス ES 細胞や、ヒトの人工多能性幹細胞（ES/ iPS 細胞）などから、脾臓や腎臓を誘導する過程においても重要な因子である。こういった実験系で作られたオルガノイドを用いて、疾患の原因となる遺伝子の探索が可能となり、その機能解析から疾患に対する創薬探索が可能になりつつある。

またアクチビンのシグナルは、脳の記憶や膠原病などにも深く関与していることから、我々の研究によって、神経障害や自己免疫疾患に対する治療法開発への展開が期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

- Asashima M. and Satou-Kobayashi Y. (2024). Spemann-Mangold organizer and mesoderm induction. *Cells Dev.* 178: 203903.
- Satou-Kobayashi Y., Kim J. D., Fukamizu A. and Asashima M. (2021). Temporal transcriptomic profiling reveals dynamic changes in gene expression of *Xenopus* animal cap upon activin treatment. *Sci. Rep.* 11 (1): 14537.
- Miyazono K. I., Ohno Y., Wada H., Ito T., Fukatsu Y., Kurisaki A., Asashima M. and Tanokura M. (2018). Structural basis for receptor-regulated SMAD recognition by MAN1. *Nucleic Acids Res.* 46 (22): 12139-12153.
- Miyazono K. I., Moriaki S., Ito T., Kurisaki A., Asashima M. and Tanokura M. (2018). Hydrophobic patches on SMAD2 and SMAD3 determine selective binding to cofactors. *Sci. Signal.* 11 (523): 345-356.
- Session A. et al. (2016). Genome evolution in the allotetraploid frog *Xenopus laevis*. *Nature* 538: 336-343.

脊椎動物の組織形成における遺伝子発現解析



先端総合研究機構 複雑系認知研究部門 浅島研究室 助教

小林 夢子

KOBAYASHI, Yumeko



バイオ

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.b9da48b064f6da8f.html?mode=pc>

板橋キャンパス

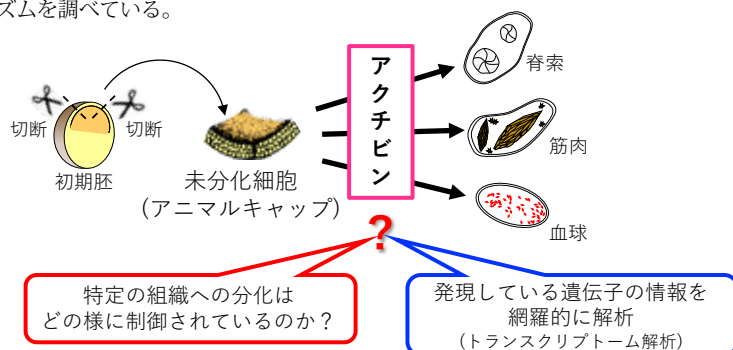
キーワード：発生生物学、遺伝子制御ネットワーク、アクチビン

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

研究の概要

受精卵から生物の体が作られる過程（発生過程）では、それぞれの組織や器官形成に必要な遺伝子の発現が緻密に制御される。我々は試験管の中で、臓器や組織形成を再現し、生体内の複雑な体作りを制御するメカニズムを調べている。



両生類の初期胚の一部の細胞塊は未分化細胞の集まりで、アニマルキャップと呼ばれている。

アニマルキャップに、サイトカイン分子のアクチビンを加えて培養すると、アクチビンの濃度依存的に様々な組織を試験管内で誘導出来る。しかし、どのような遺伝子群が、いつ、どの程度発現するのか、組織分化の過程は詳細に解析されていない。そこで、アクチビン投与後の時間経過に伴う遺伝子発現の変化を網羅的に調べることで（トランスクリプトーム解析）、未分化細胞から特定の組織へ分化する遷移を分子レベルで調べている。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本課題において、組織形成に伴う遺伝子発現の包括的なデータが得られれば、特定の組織形成に必要な新規遺伝子（バイオマーカー）や、疾患関連遺伝子の同定に繋がる。また、異なる組織での遺伝子発現データと組み合わせる事で、個体発生の総合的な理解に役立てられる。

本課題において得られたデータや解析手法は、今後の脊椎動物を用いたポストゲノム研究に活用され、発生生物学分野のみならず、医学や創薬研究の進展に繋がる事が期待される。

知的財産・論文・学会発表など

（論文）

1. Satou-Kobayashi Y., Kim J-D., Fukamizu A. and Asashima M. (2021). Temporal transcriptomic profiling reveals dynamic changes in gene expression of *Xenopus* animal cap upon activin treatment. *Sci. Rep.* 11 (1): 14537.
2. Asashima M. and Satou-Kobayashi Y. (2024). Spemann-Mangold organizer and mesoderm induction. *Cells Dev.* 178: 203903.

（学会発表）Self-Organization in Biology, Freiburg Spemann-Mangold Centennial Symposium (2024年9月16日～9月19日)

強靱で柔軟な胚の形態形成機構



先端総合研究機構 複雑系認知研究部門 浅島研究室 講師

近藤 晶子 KONDOW, Akiko

URL : <https://www.teikyo.jp/acro/>



バイオ

板橋キャンパス

キーワード：MRI、形態形成、強靱性、イメージング

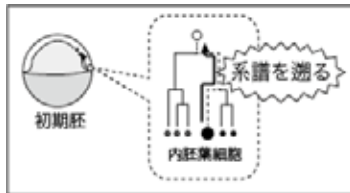
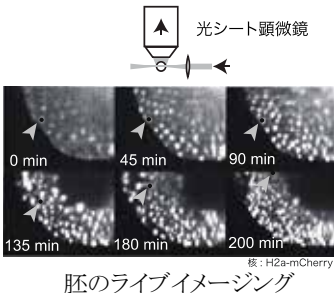
SDGs 目標 15：陸の豊かさを守ろう

研究の概要

胚の発生過程では、細胞増殖・細胞運動・細胞分化が協調しつつ、組織や器官の形が作られる。この過程は強靱かつ柔軟である。急な温度変化や多少の有害物質といった外的攪乱があっても乱されず、再現性良く決まった形がつくられる。安定性をもたらす機構は、細胞競合のような細胞レベルから、miRNA のような分子レベルまで様々な階層に存在し、統合的な理解は挑戦的な課題である。

私は、脊椎動物の初期胚で、細胞運動・細胞増殖・細胞分化の同期に着目し、ライブイメージングを用いて細胞運動・細胞分化・細胞分裂が互いにどのような関係にあるかを解析した。具体的には、光シート顕微鏡を用いてゼブラフィッシュ初期胚をライブイメージングし、原腸形成時の内胚葉細胞を三次元追跡することで細胞の移入タイミングと細胞分裂の相関解析を行った (Kondow et al. 2020)。併せて画像解析手法の開発も行った (Kondow et al. 2023)。

また、先端総合研究機構の共通機器である小動物用 MRI 装置を管理運用している。この MRI 装置を用いて、環境変化に対する胚発生の強靱性をもたらす機構の解明も試みている。



アプローチ：原腸形成時の内胚葉細胞を三次元追跡→系譜を遡って細胞運動、細胞分裂の関係の解析

バイオ

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

1. 本学の動物 MRI 装置 (BioSpec3T, Bruker 社) は、臨床で多く用いられている磁場強度 (3 テスラ) であるため、基礎のみならずトランスレーショナル研究で活用できる。ぜひ活用いただきたい。MRI 装置の利用は共同研究としてサポートしている。
2. 脊椎動物内での分化制御機構は共通点が多い。組織形成を安定化させる要因を見いだせば、ES/iPS 細胞での分化制御の効率向上や、ひいてはオルガノイド形成に役立つことが期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

1. Kondow, A., et al. (2023). Dev. Growth Differ., 65(6), 311-320.
2. Takahi, M., ..., Kondow, A., ..., Ohnuma, K. (2023). BBRC, 674, 190-198.
3. Okamura, K., ..., Kondow, A., Yamaguchi, H., & Hashimoto, K. (2021). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 118(51), e2108104118
4. Kondow, A., et al. (2020). Dev. Growth Differ., 62(7-8), 495-502.

クローディンを軸とした上皮バリア研究から 展望する健康と疾患へのアプローチ



先端総合研究機構 健康科学研究部門 教授

月田 早智子 TSUKITA, Sachiko

URL : <https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/tsukita/index.html>



バイオ

板橋キャンパス

キーワード：上皮バリア、タイトジャンクション、クローディン創薬

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

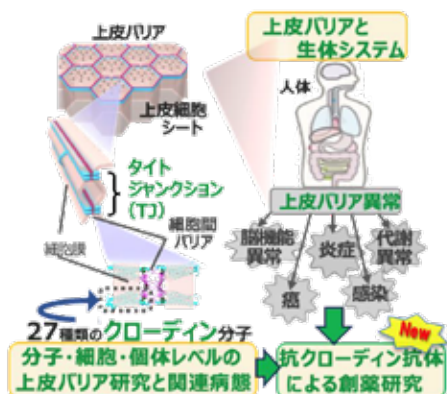
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

肌や臓器などを覆う上皮細胞シートが細胞間バリア機能を確立し、上皮バリアとして機能するためには、上皮細胞間接着装置であるタイトジャンクション (TJ) が必要不可欠である。私共では、TJ 研究の黎明期から現在のいたるまで一貫して、TJ についての分子細胞生物学的研究を統合的に推進してきた。その中で、TJ を構成する細胞間接着分子クローディン (Cldn) について、27 種類のファミリーメンバーを同定した。

Cldn は、細胞間接着を担うと共に、上皮細胞間バリアを構築し得る唯一の分子種である。Cldn の機能は、細胞間のものの動きを遮断するバリア型と、イオンや水を選択的に通過させるチャネル型に分類されてきた。遮断と通過は相反する機能だが、私共が提唱する Cldn による TJ の分子構築モデル (Anti-Parallel Claudin Double Row (APCDR) モデル) は、この仕組みを合理的に説明する。加えて、最近、さらに繊細な TJ 細胞間バリア機能制御を示している。

27 種類の Cldn は、臓器ごとに様々な種類と量の組み合わせで発現する。10 種類ほどの Cldn の KO マウスの機能解析の所見から、Cldn は、炎症やがん、また、電解質代謝異常に関わる症状や組織構築異常などに関係する多岐の生体機能に関わる。また、TJ 構築そのものにも重要である。例えば、EMT が起こった細胞において、Cldn の発現や分布が変化することはがん化との関わりで重要であり、がん治療において Cldn が注目されている昨今の事情から、刮目すべき事象である。私共では、種々の Cldn に対する抗体を用いた創薬研究を推進している。Cldn を軸とした上皮バリア研究が、基礎研究から臨床への応用への展開となりつつある。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ごく最近では、Cldn18 の抗体による抗がん剤開発が大きな注目を集めている。抗体投与により、胃がんの進行が非常に抑えられるという結果が出ている。生体の部位ごとにいろいろな種類の Cldn が発現して、多くの機能制御に関わるため、Cldn をターゲットにして、いろいろな医療展開の可能性がある。私共の各種 Cldn ノックアウトマウスの解析からは、Cldn 関連創薬は、抗がん効果はもとより、栄養吸収制御、各種炎症制御、血液・脳関門の制御などの可能性が示唆される。現在、Cldn を軸とした上皮バリア研究の基礎研究に加えて、各種 Cldn に対する抗体を用いた創薬研究をも推進中である。

知的財産・論文・学会発表など

特許出願：特願 2024-054200

1. Tsukita K et al. 2023. Phase separation of an acitn nucleator regulates epithelial function. *Science Adv.*
2. Eisenstein et al. 2022. Parallel cryo electron tomography on in situ lamellae. *Nature Methods*
3. Tsukita et al. 2019. The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. *Trends Biochem Sci.*
4. Yano et al. A microtubule-LUZP1 association around TJ promotes epithelial constriction. *EMBO J.*
5. Suzuki et al. 2014. Crystal structure of a claudin provides insight into the architecture of tight junctions. *Science*