

附属高深度オミクスサイエンスセンター
Medical Research Center for High Depth Omics

トランスクリプトミクス分野

Division of Transcriptomics

教授：大川 恭行

Professor : Yasuyuki Ohkawa, Ph.D.

当分野は 10 年目を迎え、大川恭行教授、佐藤優子准教授、藤井健助教、学術研究員 1 名、博士課程学生 1 名、テクニカルスタッフ 4 名、秘書 1 名の計 10 名により研究活動を展開している。

当分野はトランスクリプトミクスにより遺伝子発現を網羅的に解析することで生体防御システムの解明に貢献することを目指している。特に超並列シーケンサーや空間オミクスを用いた全遺伝子転写量測定、ゲノムワイドなクロマチン解析およびその技術開発を行っている。また、網羅的解析から取得した情報を用いて、データ駆動型アプローチによる遺伝子発現制御機構の解明にも取り組んでいる。

A. 空間オミクス技術開発

トランスクリプトミクス技術を基盤とした一細胞空間オミクス技術開発を本格化させている。本開発では、組織切片上で細胞をバラバラにすることなく、ゲノムからプロテオーム・メタボローム情報の同時取得を目指している。今年度は、免疫染色したシグナルを消光可能な抗体 Precise Emission Canceling Antibody (PECAb) を新たに開発し、論文発表を行った (Tomimatsu K. et al., Nature Commun., 2024)。PECAb 法は、対象組織の染色と消光を連続的に繰り返すことで、細胞の位置情報を保持したままシグナル伝達分子を含む最大 206 種類のタンパク質発現情報を取得することができる。本技術から取得されるデータを用いて細胞状態の変化を擬似的に再構築することで、多様なシグナル伝達の活性化ダイナミクスを推定することが世界で初めて可能となった。また、本技術をがん組織の解析に用いることで、がん細胞が転移性の表現型に向かう中間状態とその原因となるシグナル伝達を個人の患者検体から検出することができた。この結果は、将来個別化医療における治療標的の探索に応用されることが期待される。

B. 転写能獲得機序の解明：ヒストンバリエーションの網羅的同定とその機能解析

真核細胞の核内で、DNA はヒストンとの複合体であるヌクレオソーム構造を形成している。ヌクレオソームが連なったクロマチン構造は、ヒストンの翻訳後修飾やヒストンバリエーション（ヒストン亜種）の取り込みによる動的な構造変換によって転写因子のプロモーター領域への結合を規定し、分化や発生の局面に応じたゲノム情報の取捨選択、つまり選択的な遺伝子発現の足場となっている。当分野では特にヒストンバリエーションに注

目し、コンピュータを用いた新規手法により未知ヒストンバリエント遺伝子の網羅的探索に成功し、マウスゲノムに存在する未知のヒストン H3 様のバリエント遺伝子を 14 種同定した。以降、新たに同定したヒストン H3 バリエントが構成するクロマチン構造が、遺伝子発現をどのように制御しているのか解明を進めている。

今年度は、精巣特異的ヒストン H3 バリエント遺伝子 H3t を欠損したマウスを用いて、精子形成が欠如した精巣組織における体細胞の動態を調べた (Wu Q. et al., Genes Cells., 2025)。H3t Δ/Δ マウスの精巣組織切片では、野生型マウスと比較して間質領域が拡大しており、これは主にライディッヒ細胞の数の増加によるものであった。さらにライディッヒ細胞の増加に伴い、テストステロンの合成が増加し、細胞老化関連 β -ガラクトシダーゼ活性も観察された。これらの結果は、ライディッヒ細胞が精子形成の進行をモニターし、機能的な生殖細胞の形成を促進するメカニズムを有している可能性を示唆している。また、共同研究により、B 細胞からプラズマ細胞への分化の過程で、主要型ヒストンの亜種であるヒストンバリエント H3.3 が減少していき、この減少を食い止めるとプラズマ細胞分化が阻害されることを明らかにした (Saito Y. et al., Nature Commun., 2024)。今後も、様々な組織において特異的に機能するヒストンバリエントを継続して解析する予定である。

C. トランスクリプトミクス解析

各種病態サンプルについて、特に微量検体を用いたトランスクリプトミクス解析を、共同研究を中心に進めた (Olan I., et al., Nature Commun., 2024, Sakai H, et al., Proc Natl Acad Sci U S A., 2024, 他)。現在は、引き続き RNA-seq, scRNA-seq 解析を進めるとともに、RNA-seqFISH 解析による空間トランスクリプトーム解析にも着手している。

D. マルチオミクス技術開発

本分野では極めて少数の細胞を用いてエピゲノム情報を取得できる「クロマチン挿入標識 (Chromatin Integration Labeling: ChIL)」法を開発している (Harada A. et al., Nature Cell Biol., 2019, Handa T. et al., Nature Protoc., 2020)。今年度は、ChIL-seq を基盤として新たなオミクス解析技術を開発した (Ohkawa Y., et al., Research Square. 2024)。本研究では、RNA ポリメラーゼ II と転写因子・ヒストンなどのエピゲノム因子の同時解析を可能にする単一細胞マルチエピゲノミクス手法 sci-mtChIL-seq を開発し、これを用いて、マウス胚の筋形成過程における骨格筋特異的転写因子 MyoD の結合動態を解析した。その結果、RNA ポリメラーゼ II が結合する遺伝子プロファイルに基づき、単一細胞を筋形成クラスターへ分類し、疑似時間軸上に並べることができた。また、MyoD は筋前駆細胞ではゲノム全体に広く結合するが、筋細胞では活

性クロマチン上の筋特異的遺伝子に集中することが明らかになった。将来的に sci-mtChIL-seq は細胞運命決定におけるエピゲノム動態の解析に有力なツールとなる。

業績目録

原著論文

1. Miyamoto T., Kuboyama K., Honda M., Ohkawa Y., Oki S., Sawamoto K. (Jan 2025)
High spatial resolution gene expression profiling and characterization of neuroblasts migrating in the peri-injured cortex using photo-isolation chemistry.
Front Neurosci. 7;18:1504047.
2. Aoki K., Higuchi T., Akieda Y., Matsubara K., Ohkawa Y., Ishitani T. (Nov 2024)
Mechano-gradients drive morphogen-noise correction to ensure robust patterning.
Sci Adv. 10(46):eadp2357.
3. Nakamura Y., Shimada IS., Maroofian R., Falabella M., Zaki MS., Fujimoto M., Sato E., Takase H., Aoki S., Miyauchi A., Koshimizu E., Miyatake S., Arioka Y., Honda M., Higashi T., Miya F., Okubo Y., Ogawa I., Scardamaglia A., Miryounesi M., Alijanpour S., Ahmadabadi F., Herkenrath P., Dafsari HS., Velmans C., Al Balwi M., Vitobello A., Denommé-Pichon A.S., Jeanne M., Civit A., Abdel-Hamid M.S., Naderi H., Darvish H., Bakhtiari S., Kruer M.C., Carroll C.J., Ghayoor Karimiani E., Khailany R.A., Abdulqadir T.A., Ozaslan M., Bauer P., Zifarelli G., Seifi T., Zamani M., Al Alam C., Alvi J.R., Sultan T., Efthymiou S., Pope S.A.S., Haginoya K., Matsunaga T., Osaka H., Matsumoto N., Ozaki N., Ohkawa Y., Oki S., Tsunoda T., Pitceathly R.D.S., Taketomi Y., Houlden H., Murakami M., Kato Y., Saitoh S. (Nov 2024)
Biallelic null variants in PNPLA8 cause microcephaly by reducing the number of basal radial glia.
Brain. 147(11):3949-3967.
4. Matsuoka R., Kitajima K., Nii T., Zou Z., Tanaka K., Joo K., Ohkawa Y., Ohga S., Meno C. (Oct 2024)
Hyperglycaemia induces diet-dependent defects of the left-right axis by lowering intracellular pH.
Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 1871(1):167550.
5. Tey S.R., Anderson R.S., Yu C.H., Robertson S., Kletzien H., Connor N.P., Tanaka K., Ohkawa Y., Suzuki M. (Oct 2024)
Cellular and transcriptomic changes by the supplementation of aged rat serum in human pluripotent stem cell-derived myogenic progenitors.
Front Cell Dev Biol. 12:1481491.
6. Sakai H., Uno H., Yamakawa H., Tanaka K., Ikedo A., Uezumi A., Ohkawa Y., Imai Y. (Sep 2024)

- The androgen receptor in mesenchymal progenitors regulates skeletal muscle mass via Igf1 expression in male mice.
Proc Natl Acad Sci U S A. 121(39):e2407768121.
7. Olan I., Ando-Kuri M., Parry A.J., Handa T., Schoenfelder S., Fraser P., Ohkawa Y., Kimura H., Narita M., Narita M. (Aug 2024)
HMGA1 orchestrates chromatin compartmentalization and sequesters genes into 3D networks coordinating senescence heterogeneity.
Nat Commun. 15(1):6891.
 8. Yamasaki A., Imanishi I., Tanaka K., Ohkawa Y., Tsuda M., Masuda T. (Jul 2024)
IRF8 and MAFB drive distinct transcriptional machineries in different resident macrophages of the central nervous system.
Commun Biol. 7(1):896.
 9. Kitajima Y., Yoshioka K., Mikumo Y., Ohki S., Maehara K., Ohkawa Y., Ono Y. (Jul 2024)
Loss of Tob1 promotes muscle regeneration through muscle stem cell expansion.
J Cell Sci. jcs.261886.
 10. Wakasa T., Nonaka K., Harada A., Ohkawa Y., Kikutake C., Suyama M., Kobunai T., Tsunekuni K., Matsuoka K., Kataoka Y., Ochiwa H., Miyadera K., Sagara T., Oki E., Ohdo S., Maehara Y., Iimori M., Kitao H. (Jul 2024)
The anti-tumor effect of trifluridine via induction of aberrant mitosis is unaffected by mutations modulating p53 activity.
Cell Death Discov. 10(1):307.
 11. Saito Y., Harada A., Ushijima M., Tanaka K., Higuchi R., Baba A., Murakami D., Nutt S.L., Nakagawa T., Ohkawa Y., Baba Y. (Jun 2024)
Plasma cell differentiation is regulated by the expression of histone variant H3.3.
Nat Commun. 15(1):5004.
 12. Abe K., Ino H., Niwa T., Semmy D., Takaochi A., Nishimura T., Mogi C., Uenaka M., Ishii M., Tanaka K., Ohkawa Y., Ishitani T. (Jun 2024)
Sex-dependent regulation of vertebrate somatic growth and aging by germ cells.
Sci Adv. 10(24):eadi1621.
 13. Ohkawa Y., Harada A., Fujii T., Tomimatsu K., Kato M., Ito M., Maehara K., Sato S., Kurumizaka H., Sato Y., Kimura H. (Jun 2024)
Tracking chromatin structure changes by single-cell multi-epigenomics with RNA polymerase II binding profiles.
Research Square. <https://www.researchsquare.com/article/rs-4503255/v1>
 14. Miura S., Horisawa K., Iwamori T., Tsujino S., Inoue K., Karasawa S., Yamamoto J., Ohkawa Y.,

- Sekiya S., Suzuki A. (May 2024)
Hepatocytes differentiate into intestinal epithelial cells through a hybrid epithelial/mesenchymal cell state in culture.
Nat Commun. 15(1):3940.
15. Tomimatsu K., Fujii T., Bise R., Hosoda K., Taniguchi Y., Ochiai H., Ohishi H., Ando K., Minami R., Tanaka K., Tachibana T., Mori S., Harada A., Maehara K., Nagasaki M., Uchida S., Kimura H., Narita M., Ohkawa Y. (May 2024 8)
Precise immunofluorescence canceling for highly multiplexed imaging to capture specific cell states.
Nat Commun. 15(1):3657.
16. Egashira S., Tachibana T., Nakamura M., Ohkawa Y., Harada A. (Apr 2024)
Production of a Monoclonal Antibody for Histone H2b Isoform H2b3b.
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 43(2):75-80.
17. Higuchi R., Tanaka K., Saito Y., Murakami D., Nakagawa T., Nutt SL., Ohkawa Y., Baba Y. (Apr 2024)
Type I interferon promotes the fate of Toll-like receptor 9-stimulated follicular B cells to plasma cell differentiation.
PNAS Nexus. 3(4):pgae152.
18. Egashira S., Tachibana T., Nakamura M., Ohkawa Y., Harada A. (Apr 2024)
Monoclonal Antibody Rat 2F11 and Rabbit A3 Against Anti-H2b3b.
Monoclon Antib Immunodiagn Immunother 43(2):81-82.

学会発表（口頭発表）

1. 大川 恭行 (2025/1/17)
一細胞マルチオミクスによる骨格筋分化制御機構の解明。(招待講演)
千里ライフサイエンスセミナーW5, 大阪
2. Yasuyuki Ohkawa (2024/12/8-11)
Single-cell multi-omics lineage tracing for fibroblasts. (Poster)
Keystonesymposia, Whistler, Canada.
3. Yasuyuki Ohkawa (2024/10/12-17)
Single-cell multi-omics lineage tracing in skeltal muscle myogenesis. (Poster)
ENBO Workshop, Sicily, Italy.
4. 大川 恭行 (2024/9/5)
組織形成を理解するための単一細胞マルチオミクスの開発。(招待講演)
JASIS2024, 千葉.
5. Yasuyuki Ohkawa (2024/6/7-11)

Single-Cell Epigenome Lineage Tracing via RNA Pol II-defined Cell States. (Poster)
Gordon Research Conference, Massachusetts, United States.

メタボロミクス分野

Division of Metabolomics

教授：馬場 健史

Professor : Takeshi Bamba, Ph.D.

当分野では、代謝物の総体であるメタボロームを解析するための技術開発およびメタボロミクスの応用研究に取り組んでいる。メタボローム解析は、ゲノム情報から転写、翻訳過程を経て生成した酵素に基づく低分子化合物の化学変化を包括的に捉えたものであり、ゲノム情報に最も隣接した高解像度表現型解析手段である。すなわち、遺伝子発現変動や生体内外の環境変動などの様々な摂動下において、その影響がはっきりと表現型に現れにくい場合であっても、メタボロームデータを活用することで生体内の変化を代謝物の変動、すなわち代謝プロファイルとして詳細に表現することが可能である。そのため、メタボローム解析によってゲノム情報の実行結果や各種摂動の影響を詳細に理解できれば、病気の診断や病態発症メカニズムの解析、医薬品の薬効・毒性評価など、幅広い分野での応用が期待できる。我々は、細胞内の代謝情報を高精度に観測するために、数種のクロマトグラフと16台の質量分析計を駆使した高感度かつ定量的なメタボローム分析手法を開発している。さらに、開発した分析手法を用いて疾患と代謝の関連性について基礎から応用までの幅広い研究を展開するとともに、他のオミクスとの統合解析を実施している。

当分野は2015年3月に開設され馬場健史が教授として務めている。2024年度は、馬場健史のほか、和泉自泰（准教授）、高橋政友（助教）、中谷航太（助教）、秦康祐（特任助教）、学術研究員4名、一貫制博士課程大学院生6名、学部生1名、テクニカルスタッフ7名、事務補佐員1名の合計24名の体制で研究活動を行った。また、革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（AMED-BINDS）、研究成果最適展開支援プログラム（JST A-STEP）、Data-driven iBMSの研究開発（NEDO）、ムーンショット（JST）、戦略的創造研究推進事業（JST-CREST）、革新的GX技術創出事業（JST-GteX）、革新的医療技術研究開発推進事業（産学官共同型）（AMED-AIMGAIN）、ライフサイエンスデータベース統合推進事業統合化推進プログラム（JST-NBDC）、科研費学術変革領域研究A、科研費基盤研究S、科研費基盤研究B、科研費若手研究などの補助金による支援を受け研究を実施した。

A. 超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析における保持機構の解明と保持時間の予測のためのグローバルな機械学習モデルの開発

超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) は、移動相として使用する超臨界二酸化炭素 (SCCO_2) の低粘度と高拡散性により、高速分析が可能なハイスループットの分離技術手法である。SFC は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と同様に検出器として質量分析計 (MS) を接続することができ、様々な分野における成分分析において利用されている。しかし、SFC における分離に関する基礎的な研究はほとんど行われてきておらず、保持メカニズムについては不明な点が多い。また、移動相の SCCO_2 は、圧力や温度により移動相の密度が大きく変化し、それに伴って化合物の溶解度や固定相との相互作用が大きく変わることから、SFC における保持メカニズムは非常に複雑である。SFC における保持メカニズムを理解し、保持時間 (RT) を予測することができれば、メソッド開発の効率化が図れるとともに、保持挙動から化合物の同定に関する情報も取得できるようになる。近年、統計手法を用いて化学構造と保持時間との間で回帰モデルを構築する手法である定量的構造保持相関 (QSRR) が、クロマトグラフィーにおける保持メカニズムの理解と RT の予測に使用されている。これまで SFC においても QSRR の適用が試みられてきたが、様々な条件下での予測や化合物のカバレッジにおける限界、予測精度の不十分さといった課題により、SFC における保持メカニズムの包括的な解明は十分に行われていないのが現状である。本研究では、SFC の保持メカニズムの理解を深め、さまざまな分析条件下での保持時間 (RT) を予測するために、分子記述子とシステム記述子を用いた機械学習ベースの QSRR モデルの開発に取り組んだ。

様々な極性および非極性の固定相と 3 種類の異なる移動相を使用して、1200 以上の化合物の RT を測定し、測定対象化合物の分子記述子およびシステム記述子のデータをもとに解析を行った。特徴の重要性分析から、モデル構築には上位 25 の分子記述子を選択し、最適化された条件下で交差検証法によりモデリングを実施した。モデルは、極性および非極性定相における RT 予測において、それぞれ 0.89 ± 0.04 および 0.85 ± 0.07 の R^2 を達成した。極性および非極性定相に対応するモデルの平均絶対誤差 (MAE) は、それぞれ 0.64 分および 0.67 分であった。保持メカニズムを調査するために、部分的最小二乗回帰分析 (PLS-R) を使用した。分子の空間分布特性および結合能力に関連する分子記述子は、極性および非極性固定相の両方において、化合物の保持に大きな影響を与えることが明らかになった。また、固定相および移動相の特性を表すシステム記述子は、非極性固定相における分析対象化合物の保持を定義する上で重要な役割を果たすことがわかった。

SFC の保持メカニズムに対する理解を深め、異なる条件下での RT の予測精度を向上させる 2 つのグローバルモデルの構築に成功した。分子記述子とシステム記述子を利

用するこれらのモデルは、従来の QSRR の限界を克服し、高い精度と幅広い化合物への適用性を示した。本研究の成果により、SFC における保持メカニズムの解明が大幅に進み、より効率的なメソッド開発が可能になることから、様々な分野における SFC のさらなる利用拡大が期待される。

B. SFE-FRC システムを用いた超臨界二酸化炭素中溶解度測定法の適用範囲拡張のための技術開発

超臨界二酸化炭素 (SC-CO₂) は臨界点が低いため利用しやすく、安価であることから抽出、洗浄、染色などの媒体として化学工業や食品工業など産業分野で使用されている。SC-CO₂ を利用した工業工程の設計において、SC-CO₂ への成分の溶解度は有益な指標となる。しかし、溶解度の実測には、異なる温度と圧力下で SC-CO₂ に溶解した物質を測定する必要があるため、多くの時間と労力が必要となる。これまで当研究室において、超臨界抽出-フラクションコレクター (SFE-FRC) を用いた異なる条件における溶解度を連続測定可能なシステムの開発に取り組んできた。SFE-FRC システムを用いた溶解度測定では、抽出容器の自動交換がラックチェンジャーによって行われ、抽出容器とシステムが自動接続されることで、多検体の連続処理を可能としている (ラックチェンジャー法)。しかし、析出による流路内での詰まりと化合物の封入量限度の問題から、溶解度測定範囲に制限があった。そこで本研究では、SFE-FRC システムの改良を行い、広範囲化合物の溶解度測定に適応させることを目的として技術開発に取り組んだ。

研究開始当初に開発したラックチェンジャー法では、溶解度 1.2×10^{-8} (β -カロテン, 12.0 MPa, 333 K) \sim 7.0×10^{-5} (アントラセン, 15.0 MPa, 333 K) が測定可能範囲であり、それ以上の溶解度となる測定条件や 15 MPa 以上の高圧抽出時において、化合物が流路内に詰まり測定不可になる問題が頻発した。そこで、抽出容器内にろ紙を封入することで SC-CO₂ に溶解していない化合物の流路侵入を防止した。さらに、流路内での析出を抑制するための有機溶媒を、抽出直後にも添加するようシステムを改良した。また、ラックチェンジャー法では抽出容器の容積 (0.2 mL) に制限があるため、多量の化合物を封入する必要がある高溶解度化合物は封入量の限度から測定ができなかった。そこで、本課題解決のため、ラックチェンジャーを用いず、22.6 mL 容積の中空カラムを抽出容器として用いることで高溶解度化合物を測定する手法 (カラム法) を新たに構築した。測定手法の評価によく用いられるアントラセンをラックチェンジャー法およびカラム法により測定し、両手法の比較評価を行った。その結果、両手法の測定値は既報の測定値と同様の値を示した。このラックチェンジャー法とカラム法を用いて、幅広い溶解度を持つ化合物群である 15 種の多環芳香族炭化水素 (PAHs) の溶解度測定を行ったところ、SFE-FRC システムにおける溶解度測定範囲の上限を 7.0

$\times 10^{-5}$ (アントラセン, 15.0 MPa, 333 K) から 9.0×10^{-2} (ナフタレン, 35.0 MPa, 333 K) にまで拡張でき, これまで報告例がない 7 種を含む 15 種すべての PAHs の溶解度測定に成功した.

本研究では, SFE-FRC システムを改良し新たなラックチェンジャー法とカラム法を構築することにより, 当該システムにおける溶解度測定範囲を拡張し, 溶解度が未知の化合物を含む 15 種の PAHs 測定を可能にした. 本システムは, 異なる温度や圧力下の多条件で溶解度を連続的に測定できる方法であることから, 今後 SC-CO₂ を用いた溶解度測定の第一選択肢として利用が期待できる.

C. 精密な健康モニタリングを実現するためのマルチ HPLC 分析システムによる血中代謝物定量分析法の開発

血中のグルコースや中性脂質, コレステロール濃度は, 糖尿病, 脂質異常症, 高脂血症などのバイオマーカーとして一般的な健康診断の血液検査項目として活用されている. 血中で比較的存在量の多いこれらの代謝物は, 簡便かつ再現性の高い検査法が確立されている. 一方で, 各種疾患の早期診断あるいは精密な健康モニタリングなど, 将来の個別化医療に向けては, 信頼性の高い血液バイオマーカーの拡充および測定法の開発が課題となっている. そこで, 本研究では血液中の疾患バイオマーカー候補である有機酸, 糖類, アミノ酸を測定対象として定量性の高いマルチ高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析システムを開発することを目的とした. はじめに, 新規のマルチ HPLC 分析システムを開発するために, 1 台の HPLC 装置で 3 種の分析メソッドを全自動でデータ取得可能なシステム設計および分析メソッドの最適化を行った. 続いて, 標準品を用いて開発したマルチ HPLC 分析システムの再現性を検証した. 有機酸, 糖類, アミノ酸の定量値の日内再現性は, 相対標準偏差 0.8, 0.3, 2.4% であり, 日間再現性は 2.5, 0.6, 5.3% であったことから高い再現性, 定量精度を有していることが示された. 次に, 健常者 (n = 6) および, 肺癌 (n = 6), 大腸癌 (n = 10), 胃癌 (n = 6), 急性リンパ性白血病 (n = 6) の 4 種の疾患患者の血漿 (50 μ L) を調製し, 分析を実施した. その結果, ヒト血漿から 32 種の代謝物の同定・定量に成功し, 22 種の未知ピークを確認した. 未知ピークを含む得られたデータマトリクスを用いて多変量解析を実施した結果, 大腸がん, 肺がんにおいてはアルギニンが, 胃癌, 白血病においては酢酸が疾患群と健常者群との識別への寄与が大きいことが分かった. また, 健常者に比べて大腸がんおよび胃癌で増加傾向にある有機酸と想定される未知ピークを発見した. そこで, 分取機能を追加した HPLC 分析装置を用いて, 目的ピークを分取し, 高分解能質量分析にて構造推定を行った. その結果, 当該ピークは 3-ヒドロキシ酪酸であることが分かった. 本研究では, 血液代謝物を高精度に定量可能なマルチ HPLC 分析システムを開発した. 今後, 本システムで検出された未知ピークの同定を進

めながら多検体での検証を行うことで、新規の疾患バイオマーカーの発見および将来の精密な健康モニタリングへの応用が期待できる。

D. 共同研究

今年度のその他の研究成果として、Th17 細胞分化時の代謝リワイヤリングに不可欠なスフィンゴ脂質生合成（米国 NIH/NCI・Dr. Acharya JK. らとの共同研究：原著論文 1），ヒト副腎老化のシングルセルおよび空間トランスクリプトミクス解析（九州大学大学院医学研究院・小川佳宏教授らとの共同研究：原著論文 2），PNP0-PLP 軸のマクロファージにおけるリソソーム活性の制御を介した長期の低酸素状態の感知（東北大学大学院生命科学研究所・本橋ほづみ教授らとの共同研究：原著論文 3），非機能性副腎偶発腫における糖尿病患者と非糖尿病患者の血漿ステロイドプロファイリング（九州大学大学院医学研究院・小川佳宏教授らとの共同研究：原著論文 4），リピドミクス報告チェックリスト：リピドミクス実験の透明性とリソースデータの再利用のための枠組み（International Lipidomics Society における共同研究：原著論文 5），胆管がんにおける腫瘍促進因子デルタ-6 デサチュラーゼ FADS2（宮城県立がんセンター・玉井恵一博士らとの共同研究：原著論文 6），ヒト血漿リファレンスマテリアル中のセラミド分析実験室間比較（シンガポール国立大学・Torta F. 准教授らとの共同研究：原著論文 7），NF κ B 動態依存性のエピジェネティック変化による炎症性遺伝子発現を調節および細胞老化誘導（大阪大学蛋白質研究所・岡田真里子教授らとの共同研究：原著論文 8），リソソーム関連膜タンパク質-2 欠損マウスにおける脂肪酸分布の変化（九州大学大学院医学研究院・園田康平教授らとの共同研究：原著論文 9），TMEM63B 細胞膜構造応答脂質スクランブルによる細胞膜脂質分布の制御（東京科学大学難治疾患研究所・瀬川勝盛教授らとの共同研究：原著論文 10），H3t 遺伝子の欠陥によるマウスの精子形成不全を伴うライディッシュ細胞の増加（九州大学生体防御医学研究所・原田哲仁准教授らとの共同研究：原著論文 11），*Lipomyces starkeyi* における脂質生産量向上に関する研究（大阪大学生物工学国際交流センター・本田孝祐教授らとの共同研究：原著論文 12），iNKT 細胞に対する内在性哺乳類抗原 α -ガラクトシルセラミドの同定（大阪大学微生物病研究所・山崎晶教授らとの共同研究：原著論文 13），RNase T2 欠損による TLR13 依存性の組織保護性クッパー細胞の補充促進（東京大学医科学研究所・三宅健介教授らとの共同研究：原著論文 14），メトホルミンによる循環から腸管内腔へのグルコースの流れの調節（神戸大学大学院医学研究科・小川渉教授らとの共同研究：原著論文 15），マルチオミクス解析による KCNJ5 変異を伴うアルドステロン産生腺腫における臨床的関連性を有する細胞生態系の解析（九州大学大学院医学研究院・小川佳宏教授らとの共同研究：原著論文 16）について論文発表した。

業績目録

原著論文

1. Abimannan T., Parthibane V., Si-Hung L., Vijaykrishna N., Fox SD., Karim B., Kunduri G., Blankenberg D., Andresson T., Bamba T., Acharya U., Acharya JK. (Apr 2024)
Sphingolipid biosynthesis is essential for metabolic rewiring during Th17 cell Differentiation.
Sci. Adv. 10(17):eadk1045.
2. Iwahashi N., Umakoshi H., Fujita M., Fukumoto T., Ogasawara T., Yokomoto-Umakoshi M., Kaneko H., Nakao H., Kawamura N., Uchida N., Matsuda Y., Sakamoto R., Seki M., Suzuki Y., Nakatani K., Izumi Y., Bamba T., Oda Y., Ogawa Y. (Jun 2023)
Single-cell and spatial transcriptomics analysis of human adrenal aging.
Mol. Metab. 84:101954.
3. Sekine H., Takeda H., Kishino A., Anzawa H., Isagawa T., Ohta N., Kato N., Kimura S., Liu Z., Kato K., Katsuoka F., Yamamoto M., Miura F., Ito T., Takahashi M., Izumi Y., Fujita H., Yamagata H., Takeda N., Bamba T., Suzuki N., Kinoshita K. Motohashi H. (Jun 2023)
PNPO-PLP Axis Senses Prolonged Hypoxia in Macrophages by Regulating Lysosomal Activity.
Nat. Metab. 6(6):1108 – 1127.
4. Nakano Y., Yokomoto-Umakoshi M., Nakatani K., Umakoshi H., Nakao H., Fujita M., Kaneko H., Iwahashi N., Ogasawara T., Fukumoto T., Matsuda Y., Sakamoto R., Izumi Y., Bamba T., Ogawa Y. (Sep 2024)
Plasma Steroid Profiling Between Patients With and Without Diabetes Mellitus in Nonfunctioning Adrenal Incidentalomas.
J. Endocr. Soc. 8(9):bvae140.
5. Kopczyński D., Ejsing CS., McDonald JG., Bamba T., Baker ES., Bertrand-Michel J., Brügger B., Coman C., Ellis SR., Garrett TJ., Griffiths WJ., Guan XL., Han X., Höring M., Holčapek M., Hoffmann N., Huynh K., Lehmann R., Jones JW., Kaddurah-Daouk R., Köfeler HC., Meikle PJ., Metz TO., O'Donnell VB., Saigusa D., Schwudke D., Shevchenko A., Torta F., Vizcaíno JA., Welti R., Wenk MR., Wolrab D., Xia Y., Ekroos K., Ahrends R., Liebisch G. (Sep 2024)
The lipidomics reporting checklist a framework for transparency of lipidomic experiments and repurposing resource data.
J. Lipid Res. 65(9):100621.

6. Hasegawa K., Fujimori H., Nakatani, K., Takahashi, M., Izumi, Y., Bamba, T., Nakamura-Shima, M., Shibuya-Takahashi R., Mochizuki M., Wakui Y., Abue M., Iwai W., Fukushi D., Satoh K., Yamaguchi K., Shindo N., Yasuda J., Asano N., Imai T., Asada Y., Katori Y., Tamai K. (Oct 2024)
Delta-6 desaturase FADS2 is a tumor-promoting factor in cholangiocarcinoma.
Cancer Sci. 115(10):3346-3357.
7. Torta F., Hoffmann N., Burla B., Alecu I., Arita M., Bamba T., Bennett SAL., Bertrand-Michel J., Brügger B., Cala MP., Camacho-Muñoz D., Checa A., Chen M., Chocholoušková M., Cinel M., Chu-Van E., Colsch B., Coman C., Connell L., Sousa BC., Dickens AM., Fedorova M., Eiriksson FF., Gallart-Ayala H., Ghorasaini M., Giera M., Guan XL., Haid M., Hankemeier T., Harms A., Höring M., Holčapek M., Hornemann T., Hu C., Hülsmeier AJ., Huynh K., Jones CM., Ivanisevic J., Izumi Y., Köfeler HC., Lam SM., Lange M., Lee JC., Liebisch G., Lippa K., Lopez-Clavijo AF., Manzi M., Martinefski MR., Math RGH., Mayor S., Meikle PJ., Monge ME., Moon MH., Muralidharan S., Nicolaou A., Nguyen-Tran T., O'Donnell VB., Orešič M., Ramanathan A., Riols F., Saigusa D., Schock TB., Schwartz-Zimmermann H., Shui G., Singh M., Takahashi M., Thorsteinsdóttir M., Tomiyasu N., Tournadre A., Tsugawa H., Tyrrell VJ., van der Gugten G., Wakelam MO., Wheelock CE., Wolrab D., Xu G., Xu T., Bowden JA., Ekroos K., Ahrends R., Wenk MR. (Oct 2024)
Concordant inter-laboratory derived concentrations of ceramides in human plasma reference materials via authentic standards.
Nat. Commun. 15(1):8562.
8. Tabata S., Matsuda K., Soeda S., Nagai K., Izumi Y., Takahashi M., Motomura Y., Ichikawa Nagasato A., Moro K., Bamba T., Okada M. (Nov 2024)
NFκB dynamics-dependent epigenetic changes modulate inflammatory gene expression and induce cellular senescence.
FEBS J. 291(22):4951-4968.
9. Xu Z., Notomi S., Wu G., Fukuda Y., Maehara Y., Fukushima M., Murakami Y., Takahashi M., Izumi Y., Sonoda K. (Dec 2024)
Altered fatty acid distribution in lysosome-associated membrane protein-2 deficient mice.
Biochem. Biophys. Rep. 40:101822.
10. Miyata Y., Takahashi K., Lee Y., Sultan CS., Kuribayashi R., Takahashi M., Hata K., Bamba T., Izumi Y., Liu K., Uemura T., Nomura N., Iwata S., Nagata S., Nishizawa T., Segawa K. (Jan 2025)
Membrane structure-responsive lipid scrambling by TMEM63B to control plasma membrane lipid distribution.
Nat. Struct. Mol. Biol. 32(1):185-198.

11. Wu Q., Ito M., Fujii T., Tanaka K., Nakatani K., Izumi Y., Bamba T., Baba T., Machara K., Tomimatsu K., Takemoto T., Ohkawa Y., Harada A. (Jan 2025)
Defects in the H3t Gene Cause an Increase in Leydig Cells With Impaired Spermatogenesis in Mice.
Genes Cells. 30(1):e13182.
12. Wu C-C., Okano K., Religia P., Soma Y., Takahashi M., Izumi Y., Bamba T., Honda K. (Jan 2025)
Combination of Two-Stage Continuous Feeding and Optimized Synthetic Medium Increases Lipid Production in *Lipomyces starkeyi*.
Eng. Life Sci. 25(1):e70003.
13. Hosono Y., Tomiyasu N., Kasai H., Ishikawa E., Takahashi M., Imamura A., Ishida H., Compostella F., Kida H., Kumanogoh A., Bamba T., Izumi Y., Yamasaki S. (Feb 2025)
Identification of α -galactosylceramide as an endogenous mammalian antigen for iNKT cells.
J. Exp. Med. 222(2):e20240728.
14. Sato R., Liu K., Shibata T., Hoshino K., Yamaguchi K., Miyazaki T., Hiranuma R., Fukui R., Motoi Y., Fukuda-Ohta Y., Zhang Y., Reuter T., Ishida Y., Kondo T., Chiba T., Asahara H., Taoka M., Yamauchi Y., Isobe T., Kaisho T., Furukawa Y., Latz E., Nakatani K., Izumi Y., Nie Y., Taniguchi H., Miyake K. (Mar 2025)
RNase T2 deficiency promotes TLR13-dependent replenishment of tissue-protective Kupffer cells.
J. Exp. Med. 222(3):e20230647.
15. Sakaguchi K., Sugawara K., Hosokawa Y., Ito J., Morita Y., Mizuma H., Watanabe Y., Kimura Y., Aburaya S., Takahashi M., Izumi Y., Bamba T., Komada H., Yamada T., Hirota Y., Yoshida M., Nogami M., Murakami T., Ogawa W. (Mar 2025)
Metformin-regulated glucose flux from the circulation to the intestinal lumen.
Commun. Med. 5(1):44.
16. Yokomoto-Umakoshi M., Fujita M., Umakoshi H., Ogasawara T., Iwahashi N., Nakatani K., Kaneko H., Fukumoto T., Nakao H., Haji S., Kawamura N., Shimma S., Seki M., Suzuki Y., Izumi Y., Oda Y., Eto M., Ogawa S., Bamba T., Ogawa Y. (Mar 2025)
Multiomics analysis unveils the cellular ecosystem with clinical relevance in aldosterone-producing adenomas with *KCNJ5* mutations.
PNAS. 122(9):e2421489122.

著書

1. Hiroaki Takeda, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba. (Jan 2025)
Quantitative Lipidomics of Biological Samples Using Supercritical Fluid Chromatography Mass Spectrometry.

Metabolic Profiling: Methods and Protocols 131–152, Humana, New York, NY.

総説

1. 馬場 健史. (2024 年 4 月)
書評 「治療標的がみえてきた脂質疾患学 がん, 不妊症, 免疫・神経・皮膚・代謝性疾患のメカニズムから臨床検体による診断, 層別化まで」 (実験医学増刊) 生化学. 96(2):318.
2. 馬場 健史. (2024 年 6 月)
超臨界流体抽出・分離技術を用いた新たな食品分析.
食品分析開発センターSUNATEC メールマガジン vol.219.
3. 松田 史生, 馬場 健史, 福崎 英一郎. (2025 年 1 月)
バイオものづくりに役立つメタボローム分析技術の開発.
バイオサイエンスとインダストリー. 83(1):71-73.

学会発表

1. Takeshi Bamba. (2024/4/4)
Development of advanced analytical technologies for next-generation metabolomics. (基調講演)
2024 Korea Metabolomics Society, Daegu Metropolitan City.
2. 馬場 健史. (2024/4/22)
次世代バイオものづくりを駆動する高度オミクス計測・解析基盤の開発. (招待講演)
GX 実現に向けた異分野連携シンポジウム, 福岡.
3. Kohta Nakatani, Yoshihiro Izumi, Hironobu Umakoshi, Maki Yokomoto-Umakoshi, Tomoko Nakaji, Hiroki Kaneko, Hiroshi Nakao, Yoshihiro Ogawa, Kazutaka Ikeda, Takeshi Bamba. (2024/5/7)
Wide-Scope Targeted Analysis of Bioactive Lipids by LC/MS/MS. (招待講演)
2024 Lipidomics Gordon Research Conference, Barga, Lucca.
4. 相馬 悠希, 仲 康佑, 高橋 政友, 和泉 自泰, 馬場 健史. (2024/5/30)
ICP-MS を用いた培地用試薬中の不純物が大腸菌表現型に与える影響の精査. (ポスター発表)
環境バイオテクノロジー学会 2024 年度大会, 宮崎.
5. Taihei Torigoe, Masatomo Takahashi, Omidreza Heravizadeh, Kazuki Ikeda, Kohta Nakatani, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2024/6/3)
Comprehensive structural annotation of polar metabolites in human plasma using unified-HILIC/AEX retention time prediction and HRMS/MS substructure information. (ポスター発表)

- 72nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (ASMS 2024), Anaheim, California.
6. Kosuke Hata, Masatomo Takahashi, Mamoru Hirafuji, Keisuke Nakata, Kazuki Ikeda, Maiko Goto, Mie Uetsu, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2024/6/3)
Development of rapid and accurate cell picking and semi-automatic pretreatment system for single-cell proteomic and metabolomic analysis. (ポスター発表)
72nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (ASMS 2024), Anaheim, California.
 7. Yoshihiro Izumi, Kosuke Hata, Asako Sawano, Masatomo Takahashi, Mamoru Hirafuji, Kohta Nakatani, Masaki Matsumoto, Atsushi Miyawaki, Takeshi Bamba. (2024/6/3)
Single-cell multi-omics analysis with Fucci3.2 cell cycle visualization probes. (ポスター発表)
72nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (ASMS 2024), Anaheim, California.
 8. Takuya Yamane, Yu Nakajima, Momoko Imai, Takeshi Bamba, Susumu Uchiyama. (2024/6/4)
Prevention of age-related diseases by taking Black chokeberry. (ポスター発表)
72nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (ASMS 2024), Anaheim, California.
 9. Masatomo Takahashi, Kazuki Ikeda, Kosuke Hata, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2024/6/4)
Development of a 96-well plate-based sample preparation method for the assessment of drug-induced liver injury (DILI) by multi-omics analysis. (ポスター発表)
72nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (ASMS 2024), Anaheim, California.
 10. Kohta Nakatani, Yoshihiro Izumi, Hironobu Umakoshi, Maki Yokomoto-Umakoshi, Tomoko Nakaji, Hiroki Kaneko, Hiroshi Nakao, Yoshihiro Ogawa, Kazutaka Ikeda, Takeshi Bamba. (2024/6/6)
Wide-scope targeted analysis of bioactive lipids by LC/MS/MS. (ポスター発表)
72nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (ASMS 2024), Anaheim, California.
 11. Yuri Imado, Masatomo Takahashi, Yuki Soma, Kohta Nakatani, Taizo Hanai, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba. (2024/6/6)
Intra-laboratory validation of four LC/MS quantitative analytical methods for human plasma metabolomics data integration. (ポスター発表)
72nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (ASMS 2024), Anaheim, California.

12. 馬越 真希, 中尾 裕, 馬越 洋宜, 藤田 政道, 岩橋 徳英, 中谷 航太, 和泉 自泰, 馬場 健史, 小川 佳宏. (2024/6/6)
コルチゾール産生副腎腫瘍における機能的不均一性と骨代謝への影響. (口頭発表)
第 97 回 日本内分泌学会学術総会, 横浜.
13. Takeshi Bamba. (2024/6/9)
Development of advanced analytical technologies for next-generation metabolomics. (招待講演)
1st Bilateral Meeting of MSSJ and CMSS, Tsukuba.
14. 和泉 自泰, 富安 範行, 高橋 政友, 鳥越 大平, 中田 佳佑, 池田 和輝, 中谷 航太, 秦 康祐, 山崎 晶, 馬場 健史. (2024/6/10)
機能性代謝物の効率的探索に向けた次世代メタボローム解析システムの開発. (口頭発表)
第 72 回 質量分析総合討論会, つくば.
15. 松田 史生, 平山 明由, 早坂 亮祐, 高橋 政友, 吉沢 明康, 西田 孝三, 鳥越 大平, 木内 貴仁, 松沢 佑紀, 津川 裕司, 奥田 修二郎, 和泉 自泰. (2024/6/10)
シン・マスバンクプロジェクト : MassBank レコード拡充に向けたスペクトル平均化法の開発. (口頭発表)
第 72 回 質量分析総合討論会, つくば.
16. 高橋 政友, 池田 和輝, 秦 康祐, 松本 雅樹, 馬場 健史, 和泉 自泰. (2024/6/11)
高分解能質量分析を基盤とした外因性化学物質の *in vitro* 安全性評価法の開発. (口頭発表)
第 72 回 質量分析総合討論会, つくば.
17. 中谷 航太, 池田 和貴, 藤本 浩史, 松本 健太, 山田 真希, 早川 禎宏, 馬越 泰, 井上 隆志, 馬場 健史. (2024/6/12)
ヒト血漿リピドミクスの自動化に向けた前処理法の開発. (口頭発表)
第 72 回 質量分析総合討論会, つくば.
18. 山根 拓也, 中島 悠, 今井 ももこ, 馬場 健史, 内山 進. (2024/6/13)
アロニア果汁中に含まれる CD38 阻害物質の同定と解析. (ポスター発表)
第 24 回 日本蛋白質科学会年会, 札幌.
19. 馬場 健史. (2024/6/14)
次世代メタボロクスに資する分析技術の開発. (招待講演)
関西バイオ医療研究会 第 21 回 講演会, 池田.
20. Yoshihiro Izumi, Kosuke Hata, Asako Sawano, Masatomo Takahashi, Mamoru Hirafuji, Kohta Nakatani, Masaki Matsumoto, Atsushi Miyawaki, Takeshi Bamba. (2024/6/17)
Cell cycle-dependent single-cell multi-omics analysis. (口頭発表)
20th Annual Conference of the Metabolomics Society (Metabolomics 2024), Osaka.

21. Fumio Matsuda, Akiyoshi Hirayama, Ryosuke Hayasaka, Masatomo Takahashi, Akiyasu Yoshizawa, Kozo Nishida, Taihei Torigoe, Yushi Takahashi, Takato Kiuchi, Yuki Matsuzawa, Hiroshi Tsugawa, Shujiro Okuda, Yoshihiro Izumi. (2024/6/17-18)
Shin-MassBank project: Generation of high-quality product ion spectra from public metabolome DDA datasets. (ポスター発表)
20th Annual Conference of the Metabolomics Society (Metabolomics 2024), Osaka.
22. Taihei Torigoe, Masatomo Takahashi, Omidreza Heravizadeh, Kazuki Ikeda, Kohta Nakatani, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2024/6/17-18)
Predicting retention time in unified-HILIC/AEX/HRMS/MS for comprehensive structural annotation of polar metabolome. (ポスター発表)
20th Annual Conference of the Metabolomics Society (Metabolomics 2024), Osaka.
23. Keisuke Nakata, Noriyuki Tomiyasu, Masatomo Takahashi, Naoya Nishimura, Kenji Toyonaga, Taihei Torigoe, Kosuke Hata, Sho Yamasaki, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2024/6/17-18)
Strategy for efficient discovery of metabolite ligands recognized by immune sensors by combining LC-HRMS/MS analysis with fractionation and reporter cell assay. (ポスター発表)
20th Annual Conference of the Metabolomics Society (Metabolomics 2024), Osaka.
24. Yuri Imado, Masatomo Takahashi, Yuki Soma, Shunsuke Aburaya, Kohta Nakatani, Taizo Hanai, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba. (2024/6/17-18)
Intra-laboratory validation of four LC/MS analytical methods for integrating quantitative data from human plasma metabolomics. (ポスター発表)
20th Annual Conference of the Metabolomics Society (Metabolomics 2024), Osaka.
25. Kazuki Ikeda, Masatomo Takahashi, Kosuke Hata, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2024/6/19-20)
A method for hepatotoxicity assessment by multi-omics analysis using 96-well plate sample preparation technique. (ポスター発表)
20th Annual Conference of the Metabolomics Society (Metabolomics 2024), Osaka.
26. 中谷 航太, 池田 和貴, 藤本 浩史, 松本 健太, 山田 真希, 早川 禎宏, 馬越 泰, 井上 隆志, 馬場 健史. (2024/6/26-27)
ヒト血漿リポドミクスの自動化に向けた前処理法の開発. (ポスター発表)
日本プロテオーム学会 2024年大会・第20回 日本臨床プロテオゲノミクス学会 合同大会, 青森.
27. 馬場 健史. (2024/6/29)
次世代メタボロミクス技術の開発と腎臓病研究への展開. (招待講演)
第 67 回 日本腎臓学会学術総会, 横浜.
28. 馬場 健史. (2024/7/5-10/31)

代謝物分析の高度化に向けた超臨界流体抽出・クロマトグラフィー装置の開発。（招待講演）

JASIS WebExpo 2024, オンライン開催.

29. 中谷 航太, 池田 和貴, 藤本 浩史, 松本 健太, 山田 真希, 早川 禎宏, 馬越 泰, 井上 隆志, 馬場 健史. (2024/7/13)

ヒト血漿リピドミクスの自動化のための前処理法の開発。（ポスター発表）

2024 年度 生物工学若手研究者の集い（若手会）夏のセミナー 2024, 富良野.

30. Yoshihiro Izumi. (2024/7/17)

Development of a mass spectrometry-based multi-omics analysis system to accelerate life science research. (招待講演)

理化学研究所生命医科学研究センター（IMS）セミナー, 横浜.

31. 馬場 健史. (2024/8/8)

メタボローム分析技術の最新動向と今後の課題。（招待講演）

AMED AIMGAIN 「極微量活性成分の構造解析に立脚した創薬スキーム開発」キックオフ公開シンポジウム, 柏.

32. Kohta Nakatani, Yoshihiro Izumi, Hironobu Umakoshi, Maki Yokomoto-Umakoshi, Tomoko Nakaji, Hiroki Kaneko, Hiroshi Nakao, Yoshihiro Ogawa, Kazutaka Ikeda, Takeshi Bamba. (2024/8/21)

Solid phase extraction and LC/MS/MS methods for comprehensive targeted profiling of bioactive lipids. (招待講演)

25th International Mass Spectrometry Conference (IMSC 2024), Melbourne.

33. Kazuki Ikeda, Masatomo Takahashi, Kosuke Hata, Kohta Nakatani, Masaki Matsumoto, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba. (2024/8/27)

Development of an efficient workflow for multi-omics analysis based on mass spectrometry and its application to the evaluation of drug-induced liver injury. (口頭発表)

第 26 回 生医研リトリート 2024, 福岡.

34. Keisuke Nakata, Noriyuki Tomiyasu, Masatomo Takahashi, Naoya Nishimura, Kenji Toyonaga, Taihei Torigoe, Kosuke Hata, Sho Yamasaki, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2024/8/27)

An analytical platform for the efficient discovery of lipid ligands for immune receptors. (ポスター発表)

第 26 回 生医研リトリート 2024, 福岡.

35. Taihei Torigoe, Masatomo Takahashi, Omidreza Heravizadeh, Kazuki Ikeda, Kohta Nakatani, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2024/8/27)

Predicting retention time in unified-HILIC/AEX/HRMS/MS for comprehensive structural annotation of polar metabolome. (ポスター発表)

- 第 26 回 生医研リトリート 2024, 福岡.
36. Kazuki Matsumaru, Saki Tominaga, Toshiyuki Yamashita, Kohta Nakatani, Omidreza Heravizadeh, Noriyuki Tomiyasu, Masatomo Takahashi, Kiyoshi Matsuyama, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba. (2024/8/27)
Development of a new rapid and continuous solubility measurement method in supercritical carbon dioxide using SFE-SFC-FRC system. (ポスター発表)
第 26 回 生医研リトリート 2024, 福岡.
37. 和泉 自泰. (2024/9/5)
超微量生体試料からの定量的マルチオミクス解析への挑戦. (招待講演)
JASIS 2024, 千葉.
38. 馬場 健史. (2024/9/6)
メタボローム分析技術の最新動向と今後の課題. (招待講演)
JASIS 2024, 千葉.
39. 秦 康祐, 阪上-沢野 朝子, 高橋 政友, 平藤 衛, 松本 雅記, 馬場 健史, 宮脇 敦史, 和泉 自泰. (2024/9/6)
質量分析を基盤とした 1 細胞マルチオミクス解析技術の開発. (口頭発表, ポスター発表)
自己指向性免疫学 若手ワークショップ 2024, 吹田.
40. Keisuke Nakata, Noriyuki Tomiyasu, Masatomo Takahashi, Naoya Nishimura, Kenji Toyonaga, Taihei Torigoe, Kosuke Hata, Sho Yamasaki, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2024/9/6)
An analytical platform for the efficient discovery of lipid ligands for immune receptors. (ポスター発表)
自己指向性免疫学 若手ワークショップ 2024, 吹田・豊中.
41. 松原 保仁, 松岡 博美, 藤川 護, 大西 茂彦, 高橋 政友, 馬場 健史. (2024/9/9)
超臨界流体クロマトグラフィー質量分析による煮干のワイドターゲット定量リピドーム分析. (一般講演)
第 76 回 日本生物工学会大会, 東京.
42. 森藤 将之, 秦 康祐, 和泉 自泰, 木下 祥尚, 松森 信明. (2024/9/12)
脂質固定化ビーズを用いた脂質特異的結合タンパク質の探索. (一般講演)
第 18 回 バイオ関連化学シンポジウム, つくば.
43. Takeshi Bamba. (2024/9/13)
Development of a New Type of Online SFE-SFC/MS System. (招待講演)
Seminar on Achieving High Purification Efficiency with Shimadzu Green Solutions, Hyderabad.
44. 池田 明夏里, 菱川 美千代, 寺内 勉, 和泉 自泰, 高橋 政友, 馬場 健史, 松田 貴意. (2024/9/14)
酸素添加酵素を用いた質量分析用内部標準物質の ^{18}O 標識技術開発. (ポスター発表)

- 第 49 回 日本医用マススペクトル学会, 京都.
45. Takeshi Bamba. (2024/9/16)
Achieving High Purification Efficiency with Green Solutions - SFC Technology. (招待講演)
Seminar on Achieving High Purification Efficiency with Shimadzu Green Solutions, Bengaluru.
46. 和泉 自泰. (2024/9/18)
ナノ LC/MS を基盤とした 1 細胞マルチオミクス解析技術の開発. (招待講演)
第 50 回 BMS コンファレンス (2024) 記念シンポジウム, 川崎.
47. 馬場 健史. (2024/9/20)
メタボロミクスの有用性～次世代医療, バイオ・食品開発の鍵を握る代謝物分析のいま～
(招待講演)
健都イノベーション交流セミナー, 摂津.
48. 和泉 自泰. (2024/9/27)
ナノ LC/MS を基盤としたシングルセル定量マルチオミクス解析. (招待講演)
第 74 回 電気泳動学会シンポジウム, オンライン開催.
49. 馬場 健史. (2024/9/30)
次世代メタボロミクス技術の開発と医学研究への展開. (招待講演)
大阪大学医学系研究科 第 4 回 生化学セミナー, オンライン開催.
50. 鳥越 大平, 早坂 亮祐, 平山 明由, 高橋 政友, 和泉 自泰, 松田 史生. (2024/10/5)
ノンターゲットメタボロミクスデータの利活用に向けた MassBank Human と MassBank in silico の開発. (ポスター発表)
トーゴーの日シンポジウム 2024, 東京.
51. Omidreza Heravizadeh, Kohta Nakatani, Noriyuki Tomiyasu, Taihei Torigoe, Toshiyuki Yamashita, Masatomo Takahashi, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba. (2024/10/7)
Development of global machine learning models for understanding retention mechanism and predicting retention time in supercritical fluid chromatography/mass spectrometry. (口頭発表)
34th International Symposium on Chromatography (ISC 2024), Liverpool.
52. Takumi Nakagawa, Kousuke Hata, Yoshihiro Izumi, Hideyuki Nakashima, Takeshi Bamba, Kinichi Nakashima. (2024/10/8)
Involvement of a ubiquitin ligase RMND5A in the proliferation to differentiation transition of human neural stem/precursor cells. (ポスター発表)
Neuroscience 2024, Chicago, Illinois.
53. 和泉 自泰, 高橋 政友, 岡橋 伸幸, 清家 泰介, 馬場 健史, 福崎 英一郎, 松田 史生. (2024/10/8)
メタボローム解析支援 細胞内・培地の高品質のメタボローム情報を指標に「育種」, 「培養のよし悪し」などのプロセス最適化. (ポスター発表)

- NEDO バイオものづくり分野マッチング会, 横浜.
54. 鳥越 大平, 高橋 政友, Omidreza Heravizadeh, 中谷 航太, 池田 和輝, 馬場 健史, 和泉 自泰. (2024/10/23)
Unified-HILIC/AEX の保持時間予測による親水性代謝物の構造アノテーションの評価. (ポスター発表)
第 18 回 メタボロームシンポジウム, 鶴岡.
55. 中田 佳佑, 富安 範行, 高橋 政友, 細野 裕貴, 笠井 颯仁, 石川 絵里, 馬場 健史, 山崎 晶, 和泉 自泰. (2024/10/23)
免疫受容体が認識する脂質リガンドの効率的探索に向けた解析プラットフォームの開発. (ポスター発表)
第 18 回 メタボロームシンポジウム, 鶴岡.
56. 池田 和輝, 中谷 航太, 高橋 政友, 馬場 健史, 和泉 自泰. (2024/10/24)
Unified-HILIC/AEX/MS による脂質および極性代謝物の包括的同時分析法の開発. (口頭発表)
第 18 回 メタボロームシンポジウム, 鶴岡.
57. 高橋 政友, 相馬 悠希, 池田 明夏里, 平山 明由, 菱川 美千代, 今戸 優理, 寺内 勉, 松田 貴意, 和泉 自泰, 馬場 健史. (2024/10/24)
安定同位体標識内部標準群 (SILIS) を用いたヒト血漿定量メタボロミクス. (口頭発表)
第 18 回 メタボロームシンポジウム, 鶴岡.
58. Benjamin Caux, Kazuki Matsumaru, Naïs Palumbo, Alexander Castro-Grijalba, Laurine Réset, Saki Tominaga, Omidreza Heravizadeh, Toshiyuki Yamashita, Kohta Nakatani, Clément De Saint Jores, Samia Aci-Sèche, Ramy Abou-Naccoul, Shinnosuke Horie, Takeshi Bamba, Caroline West. (2024/10/24-25)
Exploring methods to determine solubility in supercritical fluids. (ポスター発表)
SFC USA 2024, New Jersey.
59. Takeshi Bamba. (2024/10/26)
Development of a comprehensive and quantitative lipidome analysis platform based on supercritical fluid chromatography/mass spectrometry. (招待講演)
3rd International Lipidomics Society Conference & SMART Symposium on Structural Lipidomics (ILS 2024), Shenzhen.
60. Kohta Nakatani, Yoshihiro Izumi, Hironobu Umakoshi, Maki Yokomoto-Umakoshi, Tomoko Nakaji, Hiroki Kaneko, Hiroshi Nakao, Yoshihiro Ogawa, Kazutaka Ikeda, Takeshi Bamba. (2024/10/30)
Wide-scope targeted analysis of bioactive lipids based on chromatography mass spectrometry. (口頭発表)

The 33rd Hot Spring Harbor International Symposium, Fukuoka.

61. 藤盛 春奈, 長谷川 航世, 中谷 航太, 高橋 政友, 和泉 自泰, 馬場 健史, 高橋-渋谷 莉恵, 望月 麻衣, 山口 壹範, 安田 純, 浅野 直喜, 玉井 恵一. (2024/11/6-7)
脂肪酸不飽和化酵素 FADS2 は胆管癌進展に寄与する. (口頭発表, ポスター発表)
第 97 回 日本生化学会大会, 横浜.
62. 張 子含, 山根 拓也, 今井 ももこ, 辻 広子, 馬場 健史, 内山 進. (2024/11/8)
NMN とアロニアジュースの組み合わせによるアンチエイジング効果. (ポスター発表)
第 97 回 日本生化学会大会, 横浜.
63. 中村 有輝, 依田 真由子, 小原 乃也, 和泉 自泰, 高橋 政友, 中谷 航太, 馬場 健史, 増田 慎三, 河口 浩介, 廣田 圭司, 河岡 慎平. (2024/11/8)
がんによる全身性代謝変容における uridine phosphorylase 1 の役割. (ポスター発表)
第 97 回 日本生化学会大会, 横浜.
64. 秦 康祐, 沢野 朝子, 高橋 政友, 平藤 衛, 松本 雅記, 馬場 健史, 宮脇 敦史, 和泉 自泰. (2024/11/28)
質量分析を基盤とした Single-cell マルチオミクス解析技術の開発. (ポスター発表)
第 47 回 日本分子生物学会年会, 福岡.
65. 國村 和史, 廣谷 賢一郎, 杉浦 悠毅, 和泉 自泰, 福井 宣規. (2024/11/29)
母体-胎児間インターフェイスにおける免疫特権環境の形成メカニズム. (口頭発表)
第 47 回 日本分子生物学会年会, 福岡.
66. 守田 啓悟, 幡野 敦, 小鍛冶 俊也, 杉本 光, 土屋 貴穂, 尾崎 遼, 江上 陸, 李 冬子, 寺川 瑛, 大野 聡, 井上 啓, 稲葉 有香, 鈴木 穰, 松本 雅記, 高橋 政友, 和泉 自泰, 馬場 健史, 平山 明由, 曾我 朋義, 黒田 真也. (2024/11/29)
飢餓時代代謝ネットワークの構造的堅牢性と時間的脆弱性. (口頭発表)
第 47 回 日本分子生物学会年会, 福岡.
67. 中野 結衣, 馬越 真希, 中谷 航太, 馬越 洋宜, 中尾 裕, 和泉 自泰, 馬場 健史, 小川 佳宏. (2024/11/29)
非機能性副腎腫瘍の血漿ステロイドプロファイルと糖尿病の関連. (ポスター発表)
第 34 回 臨床内分泌代謝 Update, 名古屋.
68. Hayato Kasai, Yuki Hosono, Noriyuki Tomiyasu, Yoshihiro Izumi, Akihiro Imamura, Eri Ishikawa, Masatomo Takahashi, Hideharu Ishida, Takeshi Bamba, Sho Yamasaki. (2024/12/4)
Molecular detection of an antigenic iNKT cell ligand in mammals. (ポスター発表)
第 53 回 日本免疫学会学術集会, 長崎.
69. 池田 明夏里, 菱川 美千代, 寺内 勉, 和泉 自泰, 高橋 政友, 馬場 健史, 松田 貴意. (2024/12/13)
酸素添加酵素を用いた質量分析用内部標準物質の ^{18}O 標識技術開発. (ポスター発表)

- 新アミノ酸分析研究会 第14回 学術講習会, 東京.
70. 馬場 健史. (2025/1/10)
次世代リポドーム解析プラットフォームの構築に向けた技術開発. (招待講演)
ダイセルカラム 2024年度 オープンセミナー, 東京.
71. 馬場 健史. (2025/1/17)
超臨界 CO₂ クロマトグラフィー.
超臨界流体部会 2024年度 基礎セミナー, 東京.
72. 馬場 健史. (2025/1/28)
次世代バイオものづくりを駆動する高度オミクス計測・解析基盤の開発. (招待講演)
第3回 先端バイオ工学研究センターシンポジウム, 神戸.
73. Takeshi Bamba. (2025/2/25)
Development of Metabolomics Methodologies by SFC/MS and SFE. (招待講演)
Metabolomics in Nutritional Research Bridging The Gap Between Diet And Metabolic Health
World Lab Network Forum: 1, Singapore.
74. Yoshihiro Izumi. (2025/2/27)
Development of a mass spectrometry-based multi-omics analysis platform for next-generation
metabolic research. (特別講演)
第8回 京都市体質量分析研究会・第3回 天然香気研究会 合同国際シンポジウム, 京都.
75. Takeshi Bamba. (2025/2/28)
Advancements in Lipidomics Platform Based on Supercritical Fluid Chromatography/Mass
Spectrometry. (招待講演)
13th International Singapore Lipid Symposium (iSLS 13), Singapore.

統合オミクス分野

Division of Integrated Omics

教授：久保田 浩行

Professor : Hiroyuki Kubota, Ph. D.

生命現象は全てゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームなどと呼ばれる階層によって制御されている。われわれは、生命現象の全体像を理解する一つのアプローチとして、多階層のオームデータから知識を抽出する「トランスオミクス解析」を提唱し研究を行っている。統合オミクス分野では複数階層のデータ、いわゆる「オームデータ」を統合するための手法開発と、個体の応答とそのメカニズムを理解するために、数理・コンピューターサイエンス・バイオインフォマティクスなどの手法を用いて解析を行っている。解析手法としてはデータベースなどを用いた事前知識を用いたものや、情報学的手法や統計的手法、数理的手法を用いたデータドリブンな解析、またはこれらを組み合わせた解析を行っている。生命現象としては、肥満やインスリン作用に注目して研究を行っている。さらに、多階層にまたがるネットワークの動的特性を解析するために数理モデルを用いた分子のダイナミクスの解析の解析も行っている。

令和6年4月に博士1年（一貫制）武市佑梧さんが参加した。

A. トランスオミクス解析

生命現象はDNA・RNA・タンパク質・代謝物などの各階層にまたがる膨大な数の分子の相互作用、すなわちネットワークによって制御されている。つまり、生命現象全体を俯瞰または理解するには多階層にまたがる複雑なネットワークを同定する必要がある。従来の生物学では、研究者は自分の興味ある数個の分子に注目して研究を行ってきた。これまでの研究により多くの生命現象の理解が進んできたが、これらの研究結果から生命現象全体を俯瞰しようとしても実験条件が異なるために難しい。その一方で、近年の網羅的測定技術の進歩によりエピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームなどの各階層における網羅的データ、いわゆる「オームデータ」が高精度かつ高スループットに取得できるようになってきた。これらの技術により、各階層における全体像を俯瞰することができるようになってきたが、これらのデータだけからでは多階層にまたがるネットワークを明らかにすることはできない。近年、われわれのグループを含めて複数の階層を統合することで生命現象を俯瞰しようとする試み、トランスオミクス解析が行われはじめてきた(Trends Biotechnol. 2016)。更にわれわれは、トランスオミクス解析を行うための技術開発を進め、多階層ネットワークによって生み出されるメタレベルでの制御の理解を進めている(Cell Rep., 2021)。

a. インスリン作用の *in vivo* トランスオミクス解析

われわれは、個体（マウス）を用いたトランスオミクス解析を行うために、生体組織を低温で破砕・均一化し分配することで、同一サンプルから異なるオミクス測定を行える手法を開発した (Sci. Signals 2020, iScience 2021). これにより、同一個体で比較可能なエピゲノム(メチローム, ヒストン修飾), トランスクリプトーム, プロテオーム(発現プロテオーム, リン酸化プロテオーム), メタボローム(親水性, 疎水性) データを取得できるようになった. われわれはマウスにインスリン刺激を行い, 肝臓のトランスクリプトーム・発現プロテオーム・リン酸化プロテオーム・メタボロームの4階層の網羅的な時系列データを取得した. 取得したデータに分子の機能などに関する既知知見を統合することによって, インスリンのシグナルがどのように肝臓細胞の分子群に伝搬していくかを表すネットワークと, その時間変化の解析を可能にした. その結果, インスリンシグナルの情報を細胞内に広く伝達する経路や, RNA やタンパク質の量を調節する経路, 代謝反応に関連する経路などが, 異なるタイミングで個別の分子レベルではなく機能のレベル (メタレベル) で協調的に働き, 肝臓が適切にインスリンに応答して機能することを見出した (Cell Rep. 2021).

b. 肥満進行のトランスオミクス解析

肥満は糖尿病やがんの危険因子であり, 健康志向の高まりにも関わらず, 近年, 世界的に増加傾向にある. 肥満は全身性の疾患であり, 肥満の進行に伴い各臓器がどのように相互作用し変容していくかは不明のままである. われわれは肝臓における肥満進行の応答を明らかにするため, エピゲノム・トランスクリプトーム・発現プロテオーム・リン酸化プロテオーム・メタボロームの5階層のデータを取得し, その全体像を明らかにすることを目指した. われわれは微分方程式モデルや統計解析などを用いることで階層間の制御と制御開始時期を大規模に推定することに成功し, 多階層にまたがるネットワークの構築を行った. 具体的には, エピゲノム (H3K4me3, H3K27ac) を入力としてRNAの発現を, RNAを入力としてタンパク質の発現を大規模に推定した. また, 相関を用いてタンパク質のリン酸化の機能を推定した. その結果, 一部の下流分子だけが上流分子によってのみ制御されていることが分かった. 興味深いことに, 多くの分子が肥満誘導直後と5週間経過後に他の制御の寄与が推定された. これらの結果は, 肥満進行が2段階で制御されていることを意味している. 次に, 個別の代謝経路に注目したところ, 経路毎に時間と階層に依存した制御がなされていることを見出した. さらに, これらの経路が時間依存的かつ協調的に制御されているというメタレベルな制御も明らかにしている. さらに, 肥満に伴う全身の変容を理解するため, 上記肝臓と同一の個体から取得した筋肉・脂肪組織・膵臓に対しても同様の解析を行

い、肥満の進行における全身の変容の理解を目指している。

c. トランスオミクスデータの解析手法の開発

トランスオミクス解析の問題点の一つが解析手法である。トランスオミクスデータの解析では、目的や対象とする系に応じて適切な手法を使い分ける必要がある。例えば、重要な役割を果たす分子の目星がついていて分子のネットワーク構造の事前知識が豊富で、系の動的挙動に興味がある場合は微分方程式によるモデルの記述が適している。われわれは遺伝子発現とタンパク質発現を微分方程式モデルで記載するためのプロトコルを開発している。これは今後の大規模データの統合の指針となると期待される (Cell Rep. 2014, iScience 2018, Genes to Cells 2018, Cell Rep. 2021)。現在、トランスクリプトームとプロテオームの階層だけでなく、エピゲノムとトランスクリプトームの階層を繋ぐだけでなく、上流因子以外の作用時期を推定するなどの手法も開発している。更に、バイオインフォマティクスの手法に統計的手法を組み合わせることで転写因子を推定する手法の開発も行っている。また、代謝反応の反応速度を求めることは代謝の理解に大きな知見を与えるが、通常このようなデータを得るためには同位体標識実験を用いたトレーサー実験が必要である。しかし、多階層のオームデータから数理モデルを用いて同位体標識実験を用いずに代謝反応の反応速度を推定する手法を開発し、定量的に解析することが出来るようになった (iScience 2022)。さらに、一つの臓器だけでなく臓器間の関係性にも注目し、肥満における血糖値上昇の一因が筋肉と肝臓の代謝サイクルの破綻であることを見出している (iScience 2021)。現在、複数の臓器間の関係性に注目し (Sci. Rep. 2023)、臓器間の関係性を推定することを目指している。

B. 数理モデルを用いた動的特性の解析

われわれは数理モデルを用いて生命現象を表現し、その動的特性やメカニズムを明らかにすることで生命現象を様々な角度から理解しようと試みている。微分方程式モデルは数理モデルの中でも動的特性やメカニズムを理解するのに良く用いられている。応用においても有用で、任意に入出力を制御できる実験系においては、微分方程式モデルを用いることで出力を生理的応答の範囲で任意に制御することができる (NPJ Syst. Biol. Appli. 2019)。

インスリンは血糖値を減少させることのできる唯一のホルモンである。血中インスリンは複数の時間パターンからなることが知られており、これらのパターンが生体内のインスリン応答に重要であることが報告されている。われわれは血中インスリンの時間パターンの意義を明らかにするため、培養細胞を用いて研究を行ってきた。その結果、インスリンの時間パターン依存的にインスリンシグナル伝達経路分子や代謝分

子，そして遺伝子発現を，培養細胞や個体の肝臓において選択的に制御できることを明らかにした (Mol. Cell 2012, Mol. Syst. Biol. 2013, Sci. Signal 2016, Cell Syst. 2018). 肥満により血中インスリンパターンが変容し，これが一つの要因となってインスリン作用が破綻するとの報告がある．そこで，その破綻の原因を解明するため，肥満によってインスリン抵抗性が確認された週例のマウスを用いて，実験結果と数理モデルを解析したところ，測定分子の発現量が変化していてもパラメータ自体は同一で応答を再現できることが分かった．特に，インスリンレセプター (IR) の EC50 が大きいことが，タンパク質量の変動に対するロバストネスを担保するために重要であることが明らかになった．

インスリンは血糖値を低下させる唯一のホルモンであるが，血糖値自身にも血糖値を低下させる機能があり，glucose effectiveness として知られている．glucose effectiveness は糖尿病などにも関わるとの報告があるがその実態は不明のままである．われわれはマウスを対象にグルコースクランプ試験を行い，生物学的実験と数理解析を駆使して glucose effectiveness の実体を明らかにしつつある．これらの結果を基に新たな数理モデルを作成することで，肥満進行における各経路の変容を定量的に検討している．

業績目録

学会発表 (口頭発表のみ)

1. Kubota Hiroyuki. (2024/11/18-22)
Temporal coding of hormones.
The Networking and Professional Development Program, North Carolina.
2. 久保田 浩行. (2024/6/11-13)
疾患発症の時間・階層間制御の網羅的理解. (招待講演)
数理連携研究会, 東京.

分子神経免疫学分野

Division of Molecular Neuroimmunology

主 幹 教 授 : 増 田 隆 博

Distinguished Professor : Takahiro Masuda, Ph.D.

2023年1月に新設された当分野は、順調にメンバーを増やし、2025年3月現在は8名のスタッフと3名の学生で研究活動を展開している。

当分野は、脳内免疫系に着目した研究を進めており、主に脳内マクロファージの未知なる重要機能の解明を目指した細胞-組織-個体レベルの包括的な研究を行っている。特に、マウスやマーモセット等の動物モデルやヒト死後脳組織などを用いた解析を介して、脳内マクロファージの発生・維持メカニズムや多様性に加え、アルツハイマー病や多発性硬化症などの神経変性疾患、精神疾患など様々な中枢神経系疾患への関与を明らかにするべく、研究に取り組んでいる。こうした取り組みを通じて、「脳がどのように出来上がり、維持され、悪くなるのか」の理解をより深化させ、健やかな脳を形成・維持する方法と提唱し、また現状は治療が困難な中枢性疾患の新たな治療法の確立に繋がりたいと考えている。

A. 脳内マクロファージの発生・維持メカニズムの解明

全身ほぼすべての組織・臓器には、マクロファージという免疫細胞が存在している。脳も例外ではなく、主要な脳内免疫細胞としてミクログリアがよく知られており、その機能的な重要性が次々に明らかになってきている。一方、脳を覆っている髄膜や血管周囲スペース、脈絡叢といった脳境界領域には、脳境界マクロファージという特殊な免疫細胞が存在することが分かってきたが、その詳細はほとんど分かっていない。我々は、単一細胞解析法やFate-mapping法などの最新研究技術ならびに独自開発した遺伝子改変ツールを駆使して、脳境界マクロファージとミクログリアは同一の前駆細胞から作り出される姉妹細胞であること、脳境界マクロファージは脳の中でミクログリアと異なる遺伝子的また機能的特性を獲得すること、脳境界マクロファージが非常に複雑かつメカニズムを介して脳境界領域に定着し、胎児から成体に至る幅広いライフステージにおいて脳境界領域に存在し続けることを明らかにした (Masuda et al, Nature, 2022)。また、名古屋大学との共同研究により、脳境界マクロファージの一部が胎生期の限られた時期に脳実質内へ移行し、ミクログリアへと分化している可能性も示した (Hattori et al, Cell Rep, 2023)。これらの研究により、いまだ完全な理解には至っていない脳の形成メカニズムに関して、特に脳内マクロファージの分布動態や発生学的起源を示すことができた。さらに、同一の前駆細胞を起源とするミクログリアと脳境界マクロファージがそれぞれ異なる遺伝子発現プロファイルを獲得する

ための転写制御メカニズムの一部を明らかにし、その成果を報告した (Yamasaki et al., *Commun Biol*, 2024). 最近では、脳境界マクロファージを標的として特異的に細胞機能を操作するツールの開発を進めており、特に脳境界マクロファージ選択的除去ツールを用いた細胞機能解析に力を入れている。これらは、認知症や自閉スペクトラム症といった多くの脳関連疾患の発症メカニズムの解明に貢献すると考えられ、将来的には脳内免疫細胞を標的とした新たな治療法・新薬の開発に役立つことが期待される。

B. 中枢神経系疾患発症における脳内マクロファージの役割

上述の通り、ミクログリアと脳境界マクロファージそれぞれの機能や細胞特性を分けて解析するツールの開発に成功し、中枢性疾患発症におけるミクログリアおよび脳境界マクロファージ特異的な細胞機能の解析を進める基盤が整いつつある。今後は、開発したツールに加え、1細胞オミクス解析やFate mapping解析等の最新技術を用いて、中枢神経系疾患時の脳内マクロファージの分布・動態・遺伝子発現プロファイル・多様性の包括的な解析に着手している。さらに、マクロファージを含めた脳内細胞のリピドーム解析により、細胞種ごとに特徴的な脂質プロファイルを有することが分かってきた (投稿準備中)。こうした基盤情報を明確にした後、各種中枢神経系疾患発症における脳内マクロファージの関与について明らかにしていく。

業績目録

原著論文

1. Amann L, Fell A, Monaco G, Sankowski R, Wu HZQ, Jordão MJC, Borst K, Fliegau M, Masuda T, Ardura-Fabregat A, Paterson N, Nent E, Cook J, Staszewski O, Mossad O, Falk T, Louveau A, Smirnov I, Kipnis J, Lämmermann T, Prinz M. (Dec 2024)
Extrasinusoidal macrophages are a distinct subset of immunologically active dural macrophages. **Sci Immunol.** 9(102):eadh1129.
2. Yamasaki A, Imanishi I, Tanaka K, Ohkawa Y, Tsuda M, Masuda T. (Jul 2024)
IRF8 and MAFB drive distinct transcriptional machineries in different resident macrophages of the central nervous system. **Commun Biol.** 7(1):896.
3. Rosmus DD, Koch J, Hausmann A, Chiot A, Arnhold F, Masuda T, Kierdorf K, Hansen SM, Kuhrt H, Fröba J, Wolf J, Boneva S, Gericke M, Ajami B, Prinz M, Lange C, Wieghofer P. (Jul 2024)

Redefining the ontogeny of hyalocytes as yolk sac-derived tissue-resident macrophages of the vitreous body.

J Neuroinflammation. 21(1):168.

4. Nomaki K, Fujikawa R, Masuda T, Tsuda M. (May 2024)
Spatiotemporal dynamics of the CD11c⁺ microglial population in the mouse brain and spinal cord from developmental to adult stages.

Mol Brain. 17(1):24.

5. Yamamoto S, Hashidate-Yoshida T, Yoshinari Y, Shimizu T, Shindou H. (April 2024)
Macrophage/microglia-producing transient increase of platelet-activating factor is involve in neuropathic pain.

iScience. 27(4):109466.

総説

1. Masuda T (in press)
Common and distinct features of diverse macrophage populations in the central nervous system.
Proceedings of the Japan Academy, Ser B.
2. Kudo M, Yamamoto S, Hiraga SI, Masuda T (Jan 2025)
Understanding stress-induced transmission of peripherally derived factors into the brain and responses in non-neuronal cells.
J Neurochem. 169(1):e16262.
3. Hiraga S, Masuda T (Sep 2024)
Common principles of macrophage biology in blood-tissue barriers.
Clin Exp Neuroimmunol. 15(4):203-214.

著書

1. 増田隆博. (2024年7月)
ミクログリアの機能と中枢神経系疾患への関与.
実験医学増刊「ヒト疾患と免疫細胞サブセット」. 42(12):, 羊土社, 東京.
2. 服部祐季, 増田隆博. (2024年7月)
発生期のミクログリアの脳定着機構.
月刊細胞. 56(8):13-16, ニュー・サイエンス社, 東京.
3. 増田隆博. (2024年4月)

ミクログリアの細胞特性や機能と中枢神経系疾患発症への関与.

臨床免疫・アレルギー科. 81(4):1-7, 科学評論社.

受賞

1. 増田隆博. (2025年1月)
脳境界マクロファージの同定と機能解明.
第7回日本医療研究開発大賞 日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長賞.

学会発表

1. 増田隆博. (4/3, 2024)
脳の外側を見て何になる? ~脳境界領域研究のはじまり~, 招待講演
Scienc-ome, オンライン
2. 増田隆博. (5/29, 2024)
多様な脳内マクロファージの起源と機能, 招待講演
第65回日本神経学会学術大会, 東京
3. Takahiro Masuda. (6/7, 2024)
Targeting microglia and CNS associated macrophages for genetic manipulation, 招待講演
Keystone meeting 「Neuroimmune Interaction: Nervous System and Immune Cell Heterogeneity in Health and Disease」, Santa Fe (USA)
4. 増田隆博. (6/25, 2024)
脳内の新たなプレイヤー, 招待講演
新潟脳神経研究会特別例会, 新潟
5. 増田隆博. (7/10, 2024)
脳境界領域研究の深化に向けた取り組みとストレス性疾患における研究標的としての可能性, 招待講演
学際ハブ「多階層ストレス疾患の克服」セミナー, 東京
6. 増田隆博. (7/26, 2026)
Understanding of brain development and disease mechanism through brain border research, 口頭
Neuro2024 シンポジウム「ブレークスルーを目指した多様な脳研究の今とこれから」, 福岡
7. Shota Yamamoto, Tomomi Hashidate-Yoshida, Yuki Yoshinari, Takahiro Masuda, Takao Shimizu, Hideo Shindou. (7/26, 2026)
Increased arachidonic acid-containing phospholipids in the dorsal root ganglion contribute to the pathogenesis of neuropathic pain, ポスター
Neuro2024, 福岡

8. 工藤三希子 (7/27, 2024)
Akhirin Regulates the Innate Immune Response During Brain Development and Maintains Homeostasis of the NSC Niche. 口頭
NEURO2024, 福岡
9. 山崎絢斗, 増田隆博. (7/26, 2024)
ミクログリアを標的とした遺伝子改変ツールにおける系統依存的な細胞応答, ポスター
Neuro2024, 福岡
10. 増田隆博. (7/27, 2024)
脳内のごみ処理システム : ごみが溜まりすぎると免疫細胞は怒りだす?, 招待口頭
Neuro2024 市民公開講座, 福岡
11. Takahiro Masuda. (9/13-15, 2024)
Targeting diverse macrophages in the CNS, 口頭
ASPIRE-GLIA Symposium in Lausanne, Switzerland
12. Mikiko Kudo, Takahiro Masuda (9/14, 2024)
Effects of early life stage stress exposure in the CNS macrophages. 口頭
ASPIRE-GLIA Symposium in Lausanne, Switzerland
13. Shota Yamamoto, Takahiro Masuda. (9/13, 2024)
Lipid biology in CNS macrophages, 口頭
ASPIRE-GLIA Symposium in Lausanne, Switzerland
14. Ayato Yamasaki, Takahiro Masuda. (9/15, 2024)
Mouse line-dependent cellular responses in microglia-targeting genetic tools, 口頭
ASPIRE-GLIA Symposium in Lausanne, Switzerland
15. Takahiro Masuda. (9/16, 2024)
Targeting CNS macrophages for genetic manipulation , 招待講演
2nd NeuroMac Symposium in Freiburg, Germany
16. Shota Yamamoto, Takahiro Masuda. (10/29, 2024)
Macrophage/microglia-producing transient increase of platelet-activating factor is required for neuropathic pain, 口頭
The 33rd Hot Spring Harbor International Symposium 2024, Kyushu University
17. Takahiro Masuda. (11/8, 2024)
Diverse macrophages in the central nervous system, 招待講演
The 25th Korea-Japan Joint Seminar on Pharmacology, Jeju
18. 増田隆博. (11/15, 2024)
脳内マクロファージを標的とした研究の最前線と中枢性疾患治療標的としての可能性, 招待講演

九大薬友会・関東支部・同窓会, 大阪

19. 増田隆博. (11/27, 2024)
中枢神経系疾患発症における間質性細胞間クロストークの包括的理解に向けて, 口頭
第 47 回日本分子生物学会シンポジウム, 福岡
20. 山崎絢斗, 増田隆博. (12/17, 2024)
Cx3cr1-Cre ラインにおける系統依存的な細胞応答に CDKN1A が関与する, 口頭
第 2 回脳修復研究会, 東京
21. 増田隆博. (12/18, 2024)
多様なマクロファージから脳を知る, 招待講演
Basic Research Conference, 京都
22. 増田隆博. (1/25, 2025)
脳研究に新潮流を生む多様な脳内マクロファージ, 招待講演
第 13 回ニューロカンファレンス和歌山, 和歌山
23. 増田隆博. (1/28, 2025)
脳を取り巻くマクロファージの細胞特性と機能, 招待講演
IC2NEMO, 長野
24. 増田隆博. (2/15, 2025)
脳境界から脳の発生と疾患を観直す, 招待講演
第 4 回日本神経化学会若手 KYOUEI, 大阪
25. Takahiro Masuda. (3/10, 2025)
Targeting diverse macrophages in the central nervous system, 招待講演
Gordon Research Conference 「Glial Biology: Functional Interactions Among Glia and Neurons」,
Ventura (USA)
26. 増田隆博. (3/17, 2025)
脳境界ストレス応答の理解とその可能性, 口頭
APPW2025 シンポジウム, 千葉

細胞不均一性学分野

Division of Cell Heterogeneity

教授：上住 聡芳

Professor : Akiyoshi Uezumi, Ph.D.

当分野は、不均一な細胞群が連携し生み出す秩序によって支えられる生体恒常性システムを理解する目的で、骨格筋組織を中心に研究を行っている。特に、独自に発見した筋間質に存在する間葉系間質細胞 (mesenchymal stromal cell: MSC) に着目し、研究を進めている。筋疾患や加齢に伴うサルコペニアなどの病態において、異常をきたす細胞種や細胞連関を明らかにし、疾患のメカニズムを理解することを目指す。遺伝子改変マウスやヒト細胞を駆使して目的達成を図り、得られた成果を筋疾患やサルコペニアの予防・治療法開発につなげることで健康長寿の実現に貢献する。

A. 骨格筋の間葉系間質細胞に関する研究

骨格筋は実質細胞である筋線維が束を成した組織で、筋線維が収縮することにより私たちは体を動かすことが可能になる。老化に伴う筋量および筋力の低下はサルコペニアと呼ばれ、単に運動能力の低下を招くだけでなく、全身の健康状態をも悪化させる。現在、高齢化は大きな社会問題となっているが、健康長寿の実現にはサルコペニアの克服が必須である。骨格筋組織の維持機構に関する研究は、これまで筋線維に焦点を当てたものが中心であった。これに対して我々は、骨格筋の間質に間葉系間質細胞 (mesenchymal stromal cell: MSC) を発見し (Uezumi A et al., Nat Cell Biol, 2010), MSC を欠損するマウスを作製したところ、顕著な筋萎縮と筋力低下が生じ、早死にすることを見出した (Uezumi A et al., J Clin Invest, 2021)。即ち、MSC は実質細胞である筋線維の維持に必須であり、寿命をも規定する役割を果たしていることが明らかとなった。面白いことに、最近の単一細胞 RNA-seq の研究から、骨格筋の MSC はその遺伝子発現プロファイルに基づき、いくつかのサブポプレーションに分かれることがわかってきた。現在、これらのサブポプレーションが固有の機能を持ち、それらが統合的に筋組織の維持に働いていることを示唆する結果を得つつある。さらに、全身の様々な臓器には似通った MSC が存在しそれぞれの臓器の維持に機能していると考えられるが、各臓器の MSC を比較解析してみると、それぞれ固有の特性を有することもわかってきた。現在、骨格筋の MSC に固有の機能を明らかにする研究も進めている。このように、MSC における 2 つの不均一性「臓器内不均一性」と「臓器間不均一性」の観点から、骨格筋の恒常性維持機構の理解を目指している。

B. 神経筋接合部の老化メカニズム

加齢に伴う神経筋接合部 (Neuromuscular junction: NMJ) での運動神経の脱落 (加齢性脱神経) は, サルコペニアの要因と考えられているが, その機序は不明であった. 我々は, 網羅的なタンパク発現解析から, 老化筋組織で MFG-E8 の発現が増大していることを見出した. MFG-E8 は加齢に伴い NMJ で異常蓄積すること, そして, MFG-E8 欠損マウスでは加齢性脱神経と筋力低下が軽減されることを明らかにした. このことから, MFG-E8 蓄積の病的役割が明らかとなり, MFG-E8 を標的としたサルコペニア治療法が有望であることが示唆された (Ikemoto-Uezumi M. et al., *Aging Cell*. 2022). 今後, NMJ での MFG-E8 異常蓄積を伴うサルコペニア, および, 他の神経・筋疾患を対象に, MFG-E8 異常蓄積の抑制に取り組み, その治療効果を検証する. さらに, MFG-E8 の異常蓄積がどのように疾患の発症につながるのか, その過程の細胞・分子レベルの変化を解析し, 発症を導くメカニズムを明らかにしていく.

C. ヒト骨格筋由来細胞を用いた老化・筋疾患研究

骨格筋組織には上述の MSC に加え, 筋衛星細胞と呼ばれる細胞が存在する. 筋衛星細胞は成体において骨格筋に分化できる唯一の細胞で, 骨格筋の幹細胞として他の細胞では代償が効かない役割を他はしている. MSC と筋衛星細胞は筋の疾患や再生, 老化を考える上で, 最も重要となる 2 大細胞と言える. ヒトの病態メカニズムや治療法を研究する上で, ヒト由来のこれらの細胞を用いることは重要と考え, ヒト骨格筋からの MSC と筋衛星細胞の単離・培養法の開発に取り組んできた. これまでに, ヒト骨格筋からの高精度な MSC と筋衛星細胞の単離方法とそれらの大量培養法の確立, そして, ヒト MSC を用いた薬剤探索などの成果をあげている (Uezumi A. et al., *Stem Cell Reports*. 2016; Kasai T. et al., *Am. J. Pathol.* 2017; Kusano T. et al. *J Orthop Res.* 2021). 現在, ヒト筋衛星細胞が形成する筋管細胞を用いて, 天然由来生理活性物質のスクリーニングを終え, 筋肥大作用を有する候補物質を同定している. 今後, これらの作用メカニズム解明と高齢者への適応を目指し研究を進める.

業績目録

原著論文

1. Iida H, Kawai-Takaishi M, Miyagawa Y, Takegami Y, Uezumi A, Honda T, Imagama S, Hosoyama T. (2025 Jan)
PDZRN3 regulates adipogenesis of mesenchymal progenitors in muscle.
Regen Ther. 28:473-480. doi: 10.1016/j.reth.2025.01.018.

2. Onishi T, Sakai H, Uno H, Sakakibara I, Uezumi A, Honda M, Kai T, Higashiyama S, Miura N, Kikugawa T, Saika T, Imai Y. (2025 Mar)
Epidermal growth factor receptor contributes to indirect regulation of skeletal muscle mass by androgen.
Endocr J. 72(3):259-272. doi: 10.1507/endocrj.EJ24-0410.
3. Kamizaki K, Katsukawa M, Yamamoto A, Fukada SI, Uezumi A, Endo M, Minami Y. (2024 Oct)
Ror2 signaling regulated by differential Wnt proteins determines pathological fate of muscle mesenchymal progenitors.
Cell Death Dis. 15(10):784. doi: 10.1038/s41419-024-07173-9.
4. Kurosawa T, Ikemoto-Uezumi M, Yoshimoto Y, Minato K, Kaji N, Chaen T, Hase E, Minamikawa T, Yasui T, Horiguchi K, Iino S, Hori M, Uezumi A. (2024 Nov)
Tissue-specific functions of MSCs are linked to homeostatic muscle maintenance and alter with aging.
Aging Cell. 23(11):e14299. doi: 10.1111/accel.14299.
5. Sakai H, Uno H, Yamakawa H, Tanaka K, Ikedo A, Uezumi A, Ohkawa Y, Imai Y. (2024 Sep)
The androgen receptor in mesenchymal progenitors regulates skeletal muscle mass via Igfl expression in male mice.
Proc Natl Acad Sci U S A. 121(39):e2407768121. doi: 10.1073/pnas.2407768121.
6. Hosoyama T., Kawai-Takaishi M., Iida H., Yamamoto Y., Nakamichi Y., Watanabe T., Takemura M., Kato S., Uezumi A., Matsui Y. (2024 Jun)
Lack of vitamin D signaling in mesenchymal progenitors causes fatty infiltration in muscle.
J Cachexia Sarcopenia Muscle. 15(3):907-918. doi: 10.1002/jcsm.13448.
7. Zhang L, Saito H, Higashimoto T, Kaji T, Nakamura A, Iwamori K, Nagano R, Motooka D, Okuzaki D, Uezumi A, Seno S, Fukada SI. (2024 Apr)
Regulation of muscle hypertrophy through granulin: Relayed communication among mesenchymal progenitors, macrophages, and satellite cells..
Cell Rep. 43(4):114052. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114052.

総説

1. 上住 円, 上住 聡芳. (2025 年 3 月)
間葉系間質細胞による骨格筋の健全性維持機構とその加齢変容.
実験医学増刊. 43(5):659-664.
2. 上住 円, 上住 聡芳. (2024 年 6 月)
間葉系間質細胞による筋維持機構.
医学のあゆみ. 289(10):736-739.
3. 上住 聡芳. (2024 年 6 月)

骨格筋の再生・維持・適応メカニズムの新知見-最先端研究がもたらしたパラダイムシフト。
はじめに

医学のあゆみ. 289(10):725.

学会発表

1. 上住 聡芳. (2024/5/12)
ラボの立ち上げについて. (招待講演)
筋・骨・リウマチ3学会合同若手研究会, 東京.
2. 上住 聡芳. (2024/5/25)
間葉系間質細胞による筋維持機構の解明. (招待講演)
第97回日本整形外科学会学術集会, 福岡.
3. 上住 聡芳. (2024/5/31)
間葉系間質細胞の不均一性から紐解く骨格筋老化のメカニズム. (招待講演)
第24回日本抗加齢医学会総会, 熊本.
4. 上住 聡芳. (2024/6/14)
間葉系間質細胞の不均一性が支える骨格筋恒常性維持機構. (招待講演)
第66回日本老年医学会学術集会, 名古屋.
5. 上住 聡芳. (2024/7/18)
骨格筋の再生と炎症収束をカップリングさせるメカニズム. (招待講演)
第45回日本炎症・再生医学会, 福岡.
6. Akiyoshi Uezumi. (2024/8/23)
Mechanisms coupling muscle regeneration and inflammation resolution. (招待講演)
The 20th Bone Biology Forum, Osaka, Japan.
7. Madoka Ikemoto-Uezumi, Shinichiro Hayashi, Satoru Noguchi, Ichizo Nishino, Tamaki Kurosawa,
Takeshi Nikawa, Akiyoshi Uezumi. (2024/9/13)
Elucidation of muscle integrity mechanisms supported by heterogeneity of mesenchymal progenitors.
(ポスター発表)
AOMC-JMS 2024 (第22回アジアオセアニア筋学センター学術集会/第10回日本筋学会学術
集会 合同学術大会), 奈良.
8. 上住 聡芳. (2024/9/20)
間葉系間質細胞の不均一性から紐解く骨格筋組織維持機構. (招待講演)
第23回運動器科学研究会, 大阪.
9. Akiyoshi Uezumi. (2024/9/27)
Mechanisms coupling muscle regeneration and inflammation resolution. (招待講演)
2024 Joint Japan-Korea Skeletal Muscle Symposium, Fukuoka, Japan.

10. Akiyoshi Uezumi. (2024/10/14)
Elucidation of the mechanisms underlying muscle integrity supported by heterogeneity of mesenchymal stromal cells. (Short talk)
EMBO Workshop Skeletal Muscle Development, Metabolism, and Repair during Homeostasis and Disease, Sicily, Italy.
11. Akiyoshi Uezumi. (2024/10/29)
Retinoic acid signaling regulates fate of mesenchymal stromal cells in skeletal muscle. (招待講演)
The 33rd Hot Spring Harbor International Symposium 2024, Fukuoka, Japan.
12. 上住 聡芳. (2024/11/25)
間葉系前駆細胞を標的とした新たな筋ジストロフィー治療法の開発. (口頭発表)
疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発 2024 年度研究班会議, 東京.
13. 上住 聡芳. (2024/11/28)
間葉系間質細胞による組織再生と炎症収束のカップリング機構. (招待講演)
第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡.
14. 上住 円. (2024/11/29)
間葉系前駆細胞の不均一性が支える筋健全性維持機構の解明. (招待講演)
第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡.
15. Akiyoshi Uezumi. (2025/3/4)
Identification and characterization of kranocytes. (招待講演)
Symposium on “Skeletal muscle Development, Maintenance, and Adaptation”, Fukuoka, Japan.
16. Madoka Ikemoto-Uezumi, Shinichiro Hayashi, Satoru Noguchi, Ichizo Nishino, Tamaki Kurosawa, Takeshi Nikawa, Akiyoshi Uezumi. (2025/3/4)
Elucidation of muscle integrity mechanisms supported by heterogeneity of mesenchymal progenitors.
(ポスター発表)
Symposium on “Skeletal muscle Development, Maintenance, and Adaptation”, Fukuoka, Japan.
17. 上住 聡芳. (2025/3/21)
間葉系間質細胞の不均一性システムから理解する骨格筋恒常性維持機構. (招待講演)
第 24 回日本再生医療学会総会, 横浜.

遺伝子発現動態学分野

Division of Gene Expression Dynamics

教授：落合 博

Professor : Hiroshi Ochiai, Ph.D.

本分野は、生細胞イメージング、1細胞 RNA-seq 解析、CRISPR ライブラリスクリーニング、バイオインフォマティクス、及び空間オミクス (seqFISH 等) 技術を駆使し、遺伝子発現動態制御機構の解明を目指している。近年、転写バーストに伴う高次ゲノム構造の動的変化や、転写因子の局所的かつ時間依存的なクラスタリングが、転写制御に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。特に、Ohishi et al. (*Sci Adv*, 2024) により、転写活性化状態において、遺伝子周囲におけるゲノム領域間の相互作用が強化され、局所の粘性が増加することでエンハンサー・プロモーター間の接近時間が延長される現象を見出した。一方、転写因子 SOX2 の時間的クラスタリングが転写バーストの各段階において逆位相 (anti-phase) に働くことが明らかとなり、これが転写のオン・オフ制御に寄与する新たな調節層である可能性が示された (Li et al., *bioRxiv*, 2024)。落合博教授、大石裕晃助教、小林芳明助教、テクニカルスタッフ 2 名、技術補佐員 2 名によって研究を進めた。

A. 高次ゲノム構造と転写動態制御関係の解明

本年度、従来報告されていた転写状態のオン・オフ切替現象をさらに精緻に解明するため、seq-DNA/RNA/IF-FISH 技術を駆使した解析を実施した。解析対象としては、マウス胚性幹細胞における *Nanog* 遺伝子領域に着目し、転写活性化状態と不活性化状態におけるゲノム領域間の相互作用や、転写関連因子の局所的な集積パターンを定量的に評価した。具体的には、転写活性化状態によって異なる高次ゲノム構造を示すだけでなく、転写活性化状態の遺伝子周辺では、転写補因子や転写因子、また特定のヒストン修飾などが遺伝子周辺に集積する現象が認められた。さらに、数理シミュレーションを組み合わせた解析により、局所領域における粘性 (摩擦係数) の変動を定量化し、転写活性化状態においては摩擦係数が不活性化状態にくらべて大きく上昇することが明らかとなった。この結果は、転写が持続的に行われる際、局所空間における分子間相互作用やタンパク質の集積が、エンハンサー・プロモーター間の接近時間を延長する要因となる可能性を示唆している。特に、転写活性化状態では、ゲノム構造がより密なクラスタとして再編成され、短時間の相互作用ではなく、持続的な接近状態が形成されることで、転写バーストの持続性が確保されると考えられる。

また、これらの知見は、従来の静的手法（例：Hi-C や従来型 FISH 法）では捉えきれなかった、転写活性化に伴う時間的・空間的なゲノム再編成の実態を明確にするものであり、今後の転写制御機構の研究において極めて重要な基盤となると考えられる。

B. 転写因子クラスターによる転写動態制御機構の解明

単一分子追跡（SMT）および単一遺伝子イメージングシステムを組み合わせたマルチモーダルイメージングを活用することにより、*Nanog* 遺伝子領域における転写因子 SOX2 の動態を高時間分解能で解析した。解析の結果、SOX2 は転写が不活性化状態、すなわち遺伝子が mRNA 合成を行っていない状態において、短時間で高頻度に局所集積する「高強度クラスタリング」現象を示す一方、転写活性化状態にある場合には中程度のクラスタリングが認められた。

さらに、詳細なタイムラプス解析により、SOX2 のクラスタリングパターンが転写バーストの各段階において逆位相（anti-phase）の関係を呈することが確認された。具体的には、転写開始直前または転写終了後の短い転写不活性化状態において、SOX2 は急速に局所に集積し、これが転写開始のためのプライミング作用や、転写終了後のクロマチン再構成に寄与する可能性が示唆された。対して、転写伸長段階においては、SOX2 の集積頻度が低下し、より拡散した分布となることが観察された。これにより、SOX2 の動態は単なるターゲット認識に留まらず、転写のオン・オフの制御サイクル全体にわたるタイムスケールでの変動を伴っており、転写因子の時間的な局在変化が転写制御の新たな調節層として機能することが示された。

また、研究では、SOX2 以外の転写関連因子についても同様の動態解析が行われ、各因子のクラスタリングパターンと遺伝子の転写活性との相関が詳細に評価された。その結果、異なるクラスタリング状態（低、中、高）の SOX2 が、遺伝子領域のクロマチン構造やエンハンサー・プロモーター間の相互作用パターンに対して、異なる調節効果を持つことが示された。これにより、従来は一樣な転写因子として捉えられていた SOX2 の機能が、転写の各段階において細分化された役割を果たしていることが明らかとなり、転写因子の動態解析が転写調節機構の解明において不可欠な要素であることが裏付けられた。

本研究の成果は、従来の静的解析手法では捉えられなかった、転写因子の動的な局在変化とそのタイムスケールに基づく転写制御の新たなモデルを提示するものであり、細胞内における複雑な転写ネットワークの動的制御機構をより深く理解するための重要な一歩となる。特に、SOX2 の逆位相クラスタリング現象は、転写開始前のプライミングといった、転写サイクルにおける微妙な調整機構の存在を示唆しており、これにより、細胞の運命決定や多様な表現型の産生に寄与する転写調節ネットワークの全体像が再構築される可能性がある。

C. 空間オミクス技術の高速化・汎用化と細胞運命予測解析プラットフォームの構築

seqFISHは、複数のRNA分子、複数のゲノム領域、タンパク質または翻訳後修飾の細胞(核)内局在を決定可能な技術である。seqFISH技術の利用によって膨大なデータの取得が可能であるが、データ取得に多くの時間を要することが課題となっている。そこで、画像取得および画像解析の高速化を達成するために、seqFISH反応系の改良、顕微鏡光学系の改良、画像解析パイプラインの効率化等の技術開発を進める。また、ゲノムワイド1細胞解析技術・seqFISH技術によって取得された情報と生細胞イメージングで特定モダリティに関して取得した詳細な時空間情報を統合的に解析することで、細胞運命予測が可能な解析基盤の構築を目指す。本基盤はあらゆる試料への適用が可能であるため、社会的ニーズの高い感染症、アレルギー、がん等への研究応用に展開したいと考えている。

業績目録

原著論文

1. Gopi S., Brandani G.B., Tan C., Jung J., Gu C., Mizutani A., Ochiai H., Sugita Y., Takada S. (Mar 2025)
In silico nanoscope to study the interplay of genome organization and transcription regulation.
Nucleic Acid Research. 53(6). doi: 10.1093/nar/gkaf189
2. Yoneyama Y., Zhang R.R., Maezawa M., Masaki H., Kimura M., Cai Y., Adam M., Parameswaran S., Mizuno N., Bhadury J., Maezawa S., Ochiai H., Nakauchi H., Potter S.S., Weirauch M.T., Takebe T. (Jan 2025)
Intercellular mRNA transfer alters the human pluripotent stem cell state.
Proc Natl Acad Sci USA. 122(4). doi: 10.1073/pnas.2413351122
3. Ito Y., Tomimatsu K., Nagasaki M., Ochiai H., Ohkawa Y. (Dec 2024)
MEGA-FISH: multi-omics extensible GPU-accelerated FISH processing framework for huge-scale spatial omics.
bioRxiv. doi: 10.1101/2024.12.04.626913
4. Ohishi H., Shinkai S., Owada H., Fujii T., Hosoda K., Onami S., Yamamoto T., Ohkawa Y., Ochiai H. (Dec 2024)
Transcription-coupled changes in genomic region proximities during transcriptional bursting.
Sci Adv. 10(49):adn0020. doi: 10.1126/sciadv.adn0020

5. Ohishi H., Ochiai H. (Sep 2024)
Image Analysis Protocol for DNA/RNA/Immunofluorescence (IF)-seqFISH Data.
Methods Mol Biol. 2856:419-432. doi: 10.1007/978-1-0716-4136-1_24
6. Li B., Wong Y.Y., Flores-Rodriguez N., Davidson T., Graus M.S., Smialkowska V., Ohishi H., Feldmann A., Ochiai H., Francois M. (Sep 2024)
Anti-phase clustering of regulatory factors shapes gene transcription burst.
bioRxiv. doi: 10.1101/2024.09.10.612363
7. Garate X., Gómez-García P.A., Fernández Merino M., Cadevall Angles M., Zhu C., Castells-García A., Ed-daoui I., Martin L., Ochiai H., Neguembor M.V., Cosma M.P. (Jun 2024)
The relationship between nanoscale genome organization and gene expression in mouse embryonic stem cells during pluripotency transition.
Nucleic Acids Res. 52(14):8146-8164. doi: 10.1093/nar/gkae476
8. Tomimatsu K., Fujii T., Bise R., Hosoda K., Taniguchi Y., Ochiai H., Ohishi H., Ando K., Minami R., Tanaka K., Tachibana T., Mori S., Harada A., Maehara K., Nagasaki M., Uchida S., Kimura H., Narita M., Ohkawa Y. (May 2024)
Precise immunofluorescence canceling for highly multiplexed imaging to capture specific cell states.
Nat Commun. 15(1):3657. doi: 10.1038/s41467-024-47989-9

学会発表（口頭発表）

1. 落合 博. (2025/2/26)
細胞間遺伝子発現多様性を駆動する転写バースト制御機構の解明. (シンポジウム)
Cross-disciplinary Conference 2025, 東京.
2. 落合 博. (2024/12/14)
空間マルチオミクス技術から明らかにする高次ゲノム構造変化と転写動態の関係性. (シンポジウム)
第23回 日本心臓血管発生研究会, 淡路夢舞台国際会議場.
3. Hiroshi Ochiai. (2024/11/12)
3D genome architecture and its influence on gene regulation during transcriptional bursting. (シンポジウム)
International Symposium: The 3D genome, 神戸.
4. Hiroshi Ochiai. (2024/10/30)
Changes in higher-order genomic structures coupled with transcriptional states in mouse embryonic stem cells. (シンポジウム)
The 33rd Hot Spring Harbor International Symposium 2024, Fukuoka, Japan.

5. 落合 博. (2024/9/27)
転写バーストにおけるヒストンアセチル化の動態変動. (シンポジウム)
令和 6 年遺伝研究会 クロマチン・細胞核構造の動的変換とゲノム機能制御.
6. Hiroshi Ochiai. (2024/7/19)
The impact of transcription-coupled viscosity changes on enhancer-promoter interactions. (ポスター発表)
第 76 回日本細胞生物学会大会, つくば市.

バイオメディカル情報解析分野

Division of Biomedical Information Analysis

教授：長崎 正朗

Professor : Masao Nagasaki, Ph.D.

当分野は 2023 年度から始まり、長崎正朗教授、共同研究員 2 名、博士課程学生 3 名、研究生 3 名、テクニカルスタッフ 1 名、事務補佐員 1 名の計 11 名により研究活動を展開している。(2025. 3 月現在)

2000 年頃にヒトゲノムのドラフト配列が公開され、20 年が経過し、ついに 2022 年にテロメアからテロメアまでをつなぐヒトゲノム完全参照配列が公開された。その間、ヒトゲノム配列情報の測定機器の進展がめざましく、1 つの測定機器で数千人以上のヒト全ゲノム情報を測定できる状況となった。このようなヒトゲノム情報の測定機器の進展により、大規模コホート研究により国内外を合わせると 60 万人以上の規模のヒトのゲノムおよび生活習慣に関連するコホート情報を活用できるようになった。

このような人個体のマクロな情報に加え、近年、1 細胞レベルの時空間レベルでの測定機器などの進展により、ミクロなレベルの高精度大規模情報化もめざましく進展している。

当分野では、このマクロとミクロな双方のレベルの大規模情報に対し、データサイエンスの技術基盤に基づき、クラウド基盤と融合した大規模電算資源を用いて、以下の 3 つの研究と人材育成を柱として推進している。なお、分野長の長崎は、ネットワーク AI 統計部門 (2023 年 10 月 1 日設置) の責任者としてライフサイエンスを新たな統計的枠組みで解釈するための創発的技術開発にも取り組みはじめた。

A. 大規模生命情報解析や最先端の計測機器の手法開発やソフトウェア実装に関連する研究

ライフサイエンスの分野で新しい測定機器と測定技術が開発されてきている。特に測定性能の向上により情報の大規模化、多次元化が進んできている。このような測定機器、測定技術に併せ、データサイエンスの技術を基盤とし、より適切な情報解析技術とソフトウェア実装の開発を進めている。

B. コホート検体や臨床検体等バイオメディカル情報に手法を適用する研究

大規模コホート情報に加え、公共データベースに日々さまざまなゲノム情報やオミクス情報 (トランスクリプトーム・メタボローム・プロテオーム等) が蓄積されてきている。これらの情報をインハウスで利用できるように整備統合することで、疾患研究へ活用を目的としたシステム構築を進めている。このシステムを用いることで、臨

床の先生が課題としている疾患の理解において、多次元の尺度で比較、統合解析ができるようになり、疾患に関連する要素また原因の同定を進めてきている。また、各疾患の理解により適した情報解析技術開発を進めている。

C. ヒトシステム生物学に関連する研究

長期的な目標として A や B の成果を通じ、生体内の現象をシステムとして理解するための研究を進めている。

D. 次世代の人材育成

この A から C の研究の中で、バイオメディカルの実践的な情報に研究メンバが日々触れることで、ヒトを中心としたゲノム、オミクス情報、また、臨床情報の大規模情報について情報解析を展開できる次世代かつ即戦力となるデータサイエンス時代の人材の育成を進めている。現在は、将来を見据えライフサイエンスへの量子計算活用にも取り組んでいる。

業績目録

原著論文

1. Hirayasu K., Khor S.S., Kawai Y., Shimada M., Omae Y., Hasegawa G., Hashikawa Y., Tanimoto H., Ohashi J., Hosomichi K., Tajima A., Nakamura H., Nakamura M., Tokunaga K., Hanayama R., Nagasaki M. (May 2024)
Identification of the hybrid gene *lilrb5-3* by long-read sequencing and implication of its novel signaling function.
Front Immunol, 15:1398935.
2. Tomimatsu K., Fujii T., Bise R., Hosoda K., Taniguchi Y., Ochiai H., Ohishi H., Ando K., Minami R., Tanaka K., Tachibana T., Mori S., Harada A., Maehara K., Nagasaki M., Uchida S., Kimura H., Narita M., Ohkawa Y. (May 2024)
Precise immunofluorescence canceling for highly multiplexed imaging to capture specific cell states.
Nat Commun, 15(1):3657.
3. Hitomi Y., Ueno K., Aiba Y., Nishida N., Kono M., Sugihara M., Kawai Y., Kawashima M., Khor S.S., Sugi K., Kouno H., Kouno H., Naganuma A., Iwamoto S., Katsushima S., Furuta K., Nikami T., Mannami T., Yamashita T., Ario K., Komatsu T., Makita F., Shimada M., Hirashima N., Yokohama S., Nishimura H., Sugimoto R., Komura T., Ota H., Kojima M., Nakamuta M., Fujimori N., Yoshizawa K., Mano Y., Takahashi H., Hirooka K., Tsuruta S., Sato T., Yamasaki K., Kugiyama Y., Motoyoshi Y., Suehiro T., Saeki A., Matsumoto K., Nagaoka S., Abiru S., Yatsuhashi H., Ito M.,

Kawata K., Takaki A., Arai K., Arinaga T., Abe M., Harada M., Taniyai M., Zeniya M., Ohira H., Shimoda S., Komori A., Tanaka A., Ishigaki K., Nagasaki M., Tokunaga K., Nakamura M. (Oct 2024)

A genome-wide association study identified PTPN2 as a population-specific susceptibility gene locus for primary biliary cholangitis.

Hepatology. 80(4):776-790.

4. Yoshida R., Kaneyasu T., Ueki A., Yamauchi H., Ohsumi S., Ohno S., Aoki D., Baba S., Kawano J., Matsumoto N., Nagasaki M., Ueno T., Inari H., Kobayashi Y., Takei J., Gotoh O., Nishi M., Okamura M., Kaneko K., Okawa M., Suzuki M., Amino S., Inuzuka M., Noda T., Mori S., Nakamura S. (Nov 2024)

High-risk pathogenic germline variants in blood relatives of brca1/2 negative probands.

Breast Cancer. 31(6):1028-1036.

5. Fuse N., Kimura M., Shimizu A., Koshiha S., Hamanaka T., Nakamura M., Ishida N., Sakai H., Ikeda Y., Mori K., Endo A., Nagasaki M., Katsuoka F., Yasuda J., Matsubara Y., Nakazawa T., Yamamoto M. (Nov 2024)

Mutations of cyp1b1 and foxc1 genes for childhood glaucoma in japanese individuals.

Jpn J Ophthalmol. 68(6):688-701.

6. Morino K., Miyake M., Nagasaki M., Kawaguchi T., Numa S., Mori Y., Yasukura S., Akada M., Nakao S.Y., Nakata A., Hashimoto H., Otokozawa R., Kamoi K., Takahashi H., Tabara Y., Matsuda F., Ohno-Matsui K., Tsujikawa A., Nagahama Study Group. (Nov 2024)

Genome-wide meta-analysis for myopic macular neovascularization identified a novel susceptibility locus and revealed a shared genetic susceptibility with age-related macular degeneration.

Ophthalmol Retina. in press.

7. Naito T., Osaka R., Kakuta Y., Kawai Y., Khor S.S., Umeno J., Tokunaga K., NCBN Controls WGS Consortium., Nagai H., Shimoyama Y., Moroi R., Shiga H., Nagasaki M., Kinouchi Y., Masamune A. (Dec 2024)

Genetically predicted higher levels of caffeic acid are protective against ulcerative colitis: A comprehensive metabolome analysis.

Inflamm Bowel Dis. 30(12):2440-2448.

8. Mori Y., van Dijk E H C., Miyake M., Hosoda Y., den Hollander A I., Yzer S., Miki A., Chen L J., Ahn J., Takahashi A., Morino K., Nakao S., Hoyng C B., Ng D S C., Cen L P., Chen H., Ng T K., Pang C P., Joo K., Sato T., Sakata Y., Tajima A., Tabara Y., Nagahama Study G., Park K H., Matsuda F., Yamashiro K., Honda S., Nagasaki M., Boon C J F., Tsujikawa A. (Mar 2025)

Genome-wide association and multi-omics analyses provide insights into the disease mechanisms of central serous chorioretinopathy.

Sci Rep. 15, 1, 9158.

9. Nagasaki M., Hirayasu K., Khor S.S., Otokozawa R., Sekiya Y., Kawai Y., Tokunaga K. (Mar 2025)
JoGo-LILR caller: Unveiling and navigating the complex diversity of LILRB3-LILRA6 copy number haplotype structures with whole-genome sequencing.
Human Immunology. 86(3):111272. in press.

学会発表

1. 長崎 正朗. (2025/3/11)
JoGo. (口頭発表)
Graph Summit 2025, 沖縄.
2. 長崎 正朗. (2025/1/6)
JoGo. (口頭発表)
The Barbados meeting on Pangenome graphs: tools and applications, Bellairs, Barbados.
3. 長崎 正朗. (2024/10/5)
JoGo: Japanese Open Genome and Omics Platform 1.0 に向けた取り組みについて. (ポスター発表)
トーゴーの日シンポジウム 2024, 東京.
4. 森 隆弘. (2024/9/21)
A single-nucleotide polymorphism as a predictive marker candidate for platinum-based chemotherapy. (ポスター発表)
第 83 回日本癌学会学術総会, 福岡.
5. 長崎 正朗. (2024/7/11)
ハイブリッドクラウドを用いたゲノム情報に基づく構造多型パネルの構築とアノテーション. (シンポジウム)
学際大規模情報基盤共同利用・共同研究拠点 第 16 回シンポジウム, オンライン.
6. 長崎 正朗. (2024/6/21)
High-Resolution Genomics and Omics Integrative Analyses of NCVC Biobank Dataset Towards Discovery of Cardiovascular Disease-Related Factors. (シンポジウム)
Yonsei University and NCVC Collaborative Conference for Cardiomyopathy Genomics, 大阪.
7. 長崎 正朗. (2024/5/17)
オミクスサイエンスセンター大規模情報解析統合システム開発. (シンポジウム)
先駆的科学計算に関するフォーラム 2024, 福岡.

防御分子構築学分野

Division of Molecular Design

客員教授：竹本 龍也

Professor : Tatsuya Takemoto, Ph.D.

当分野では、胚発生初期の重要プロセスである原腸陥入に焦点をあて、多彩な体細胞系列が産出させる仕組みの解明をテーマに研究を進めている。特に、中胚葉系列が生み出される仕組みを対象とし、遺伝子発現制御解析、ゲノム編集を活用した遺伝子改変マウス、ライブイメージングを活用して、研究を続けている。また、ゲノム編集技術を活用してハイスループットに遺伝子改変マウスを作製する技術開発も行なっている。

A. 原腸陥入に伴う多彩な体細胞系列が産み出される仕組みの解明

脊椎動物の胚発生において最初に形成されるのが頭部の組織である。そのうち、体幹部の組織が発生の進行とともに頸部から尾部に向かって段階的に形成される。マウスの胚においては、妊娠7～8日目において頭部の組織が形成され、つづいて、体幹部および尾部の組織が約5日（妊娠8～13日目）をかけて形成される。体軸伸長とよばれるこの過程によって、神経管を中心として側方に体節中胚葉、中間中胚葉、側板中胚葉が形成され、また、神経管の腹側には脊索および内胚葉が形成される。これらの組織は、原腸陥入の場である原条とその周辺のエピブラスト（胚盤葉上層）あるいは尾芽から供給される細胞により形成される。私たちは、原腸陥入に伴って産み出される多様な体細胞系列が、こういった仕組みによって制御されているのかを研究している。

現在、私たちは将来脊椎骨や骨格筋へと発生する中胚葉細胞群がどのようにして産み出されるのかについて、遺伝子発現制御に着目して研究を進めている。転写因子Tbx6は、その遺伝子ノックアウトでは中胚葉の代わりに神経系細胞が産出されることから、中胚葉発生において中心的な役割を担っている。そこで、中胚葉分化を推し進める遺伝子群を正に制御するという役割を担っている。そこでTbx6を発現させる制御機構を明らかにして、中胚葉発生を理解する。具体的には、Tbx6遺伝子のエンハンサーを同定して、エンハンサーに結合する転写因子・シグナルを解析した。すでに2つのエンハンサーがTbx6発現に重要であること、それぞれのエンハンサーには複数の転写因子が作用することを明らかにした。現在同定された転写因子遺伝子群について、その機能を破壊したゲノム編集マウス作製を作製してその効果を解析している。

B. ゲノム編集技術を活用した遺伝子改変動物の作製

私たちは、ゲノム編集動物をハイスループットに作製する技術「受精卵エレクトロポレ

ーション法」を改良することで、長鎖 DNA ノックインマウス作製を効率的に作製する方法を見出した。これまでに 3kb 程度の配列であれば問題なくゲノムに挿入したマウスが作製できる。

また、大きなゲノム領域を欠損させることにも成功している。これまでに 2Mb を超える領域を欠損させたマウスの作製にも成功した。

業績目録

原著論文

1. Hayashi Y., Hashimoto M., Takaoka K., Takemoto T., Takakura N., Kidoya H. (Dec 2024)
Tumor endothelial cell-derived Sfrp1 supports the maintenance of cancer stem cells via Wnt signaling.
In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal 60(10):1123-1131.
2. Wu Q., Ito M., Fujii T., Tanaka K., Nakatani K., Izumi Y., Bamba T., Baba T., Maehara K., Tomimatsu K., Takemoto T., Ohkawa Y., Harada A. (Jan 2025)
Defects in the H3t Gene Cause an Increase in Leydig Cells With Impaired Spermatogenesis in Mice.
Genes to Cells 30(1):e13182.
3. Atsuta Y., Chen Y.-C., Hattori Y., Takemoto T., Saito D. (Mar 2025)
Generation of a transgenic chicken line with reporters for limb bud mesenchyme and apical ectodermal ridge cells.
Developmental Biology 520:53-61.

学会発表

1. Soh Hazaki, Hitomi Suzuki, Yuta Chigi, Kaori Tanaka, Akihito Harada, Yasuyuki Ohkawa, Tatsuya Takemoto (2024/6/20-21)
The transcriptional regulation of the Tbx6 gene to elucidate the mesoderm development from the neuro-mesodermal progenitors. (ポスター発表)
第 57 回日本発生生物学会大会, 京都.

防御システム再生学分野

Division of Regeneration Biology

客員教授：佐々木 雄彦

Professor : Takehiko Sasaki, Ph.D.

脂質は膜形成による細胞の区画化，エネルギーの貯蔵，細胞内外のシグナル伝達に利用されている．私たちの研究室では特に，ホスホイノシタイドと呼ばれるリン脂質群に着目している．約 40 種類のホスホイノシタイドキナーゼやホスファターゼの遺伝子改変マウスを作製し，がん，炎症性疾患，神経変性疾患をはじめとする難治疾患の病態研究に利用している．また，ホスホイノシタイドの質量分析技術を新たに開発し，病態モデルマウスやヒト疾患サンプルに適用することで，遺伝子異常や環境因子によって病態が発現する機構をリン脂質分子レベルで理解することに取組んでいる．これらの方法で，リン脂質による生体調節機構の理解を深め，難治疾患の治療標的の提示や，薬剤感受性予測マーカー，疾患層別化マーカーなどの開発を目指しており，また，老化と加齢性疾患の病態におけるホスホイノシタイド代謝の意義を研究している．ホスホイノシタイド研究と並行して，新規構造を持つリン脂質の探索に取り組んでいる．見出したいくつかのリン脂質の生理活性，合成・分解酵素，標的タンパク質の同定を進めている．

A. ホスホイノシタイド包括測定

ホスホイノシタイドの新しい測定技術 "phosphoinositide regioisomer measurement by chiral column chromatography and mass spectrometry" (PRMC-MS 法) を開発した．従来法では，サンプルの放射性同位体標識が必要で，多くの場合は $[^{32}\text{P}]$ 無機リン酸や $[^3\text{H}]$ イノシトールでラベルした培養細胞からの抽出リン脂質を解析対象として，試料を陰イオン交換カラムクロマトグラフィーで分離・定量する．一方，新しい方法では，質量分析計を用いる．放射性同位体標識が不要となり，ヒトや実験動物の組織，血液，尿など様々な試料を解析することが可能となった．質量分析計による解析はこれまでも試みられてきたが，細胞内のホスホイノシタイドが極めて微量であることや不安定な物性をもつことなどが原因となり困難であった．生体試料からのホスホイノシタイドの濃縮，化学修飾による安定性の向上，異なる原理のカラムクロマトグラフィー，質量分析計の高感度化といった技術要素を積み重ねることで，リン酸化パターンの違いによって生ずる 8 クラスのホスホイノシタイドの測定方法を確立した．また，従来法で必須であった脱アシル化操作が不要となり，脂肪酸部分の構成が異なるバリエーションの一斉解析が可能となった点も大きな進歩である．

ホスホイノシタイド代謝酵素（キナーゼ，ホスファターゼ，ホスホリパーゼ，アシルトランスフェラーゼ等）が種々の難治性疾患の病態形成に関与することが，ヒトやマウスの遺伝学的解析によって提示されている．しかしながら，どのホスホイノシタイドバリエントが，健康な状態と比べて病的な状態で蓄積あるいは欠乏しているのかは不明なままである．新技術を活用した病態研究が進めば，疾患の原因となったり，疾患を反映したりするホスホイノシタイドバリエントが特定され，難治性疾患の医療の進歩につながる可能性がある．また，そのような研究は，脂質が司る生命現象の本態解明に寄与するものと考えられる．

B. 細胞・個体老化におけるホスホイノシタイド変容の意義

老化は様々な生命現象に影響を与え，疾患発症リスクを高める．同様に，ホスホイノシタイドも多様な細胞機能と病態に関与する．一部のホスホイノシタイド代謝酵素遺伝子がカロリー制限による寿命延伸に関与することが示されている．例えば，ホスホイノシタイド3-キナーゼ α は線虫の長寿遺伝子 *age-1* として古くに同定されている．しかしながら，ホスホイノシタイド代謝系を包摂した老化研究は進んでおらず，老化制御性リン脂質分子も発見されていない．ホスホイノシタイドはリン酸化パターンとアシル基構造に多様性をもつ数百種類の分子種からなる生理活性リン脂質群である．生体内外の様々な要因で各分子種の存在量が変化し，細胞・組織の機能が調節されることから，ホスホイノシタイドの分子種構成（ホスホイノシタイドプロファイル）は生体がもつ堅牢性や外部環境に適応し障害から回復させる能力の分子基盤の一翼を担うと考えられる．我々は最近，上述の PRMC-MS 法によって，培養細胞やマウス組織の様々なホスホイノシタイド分子種の存在量が加齢に伴い変化することを見出した．またこれまでのホスホイノシタイド代謝酵素遺伝子改変マウス解析の過程で，代謝系の乱れが加齢性疾患の多様な病態につながることを見出している．そこで，老化制御性ホスホイノシタイド代謝酵素の同定（代謝酵素遺伝子改変マウス），老化制御性ホスホイノシタイドプロファイルの解明（PRMC-MS, Imaging MS），ホスホイノシタイド代謝への介入による老化と加齢性疾患病態の制御（阻害剤，安定化剤）など，遺伝学，生化学，薬理学の方法で根本的な老化現象へのホスホイノシタイド代謝系の関与を解明する研究を展開している．将来的には，加齢性疾患治療の作用点となるホスホイノシタイド分子種，代謝酵素，標的タンパク質の提示や，老化指標マーカーとなるホスホイノシタイドプロファイルの提示につなげていきたいと考えている．

業績目録

原著論文

1. Oikawa T, Hasegawa J, Handa H, Ohnishi N, Onodera Y, Hashimoto A, Sasaki J, Sasaki T, Ueda K, Sabe

- H. (Jun 2024)
p53 ensures the normal behavior and modification of G1/S-specific histone H3.1 in the nucleus.
Life Sci Alliance 7, e202402835.
2. Kawai T, Morioka S, Miyata H, Andriani RT, Akter S, Toma G, Nakagawa T, Oyama Y, Iida-Norita R, Sasaki J, Watanabe M, Sakimura K, Ikawa M, Sasaki T, Okamura Y. (Aug 2024)
The significance of electrical signals in maturing spermatozoa for phosphoinositide regulation through voltage-sensing phosphatase.
Nature Commun. 15, 7289.
 3. Tsuji T, Hasegawa J, Sasaki T, Fujimoto T. (Jan 2025)
Definition of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate distribution by freeze-fracture replica labeling.
J Cell Biol. 224, e202311067.
 4. Ogawa Y, Tsuchiya I, Yanai S, Baba T, Morohashi KI, Sasaki T, Sasaki J, Terao M, Tsuji-Hosokawa A, Takada S. (Jan 2025)
GATA4 binding to the Sox9 enhancer mXYSRa/Enh13 is critical for testis differentiation in mouse.
Commun Biol. 8 (1):81. doi: 10.1038/s42003-025-07504-2.
 5. Takeuchi K, Nagase L, Kageyama S, Kanoh H, Oshima M, Ogawa-Iio A, Ikeda Y, Fujii Y, Kondo S, Osaka N, Masuda T, Ishihara T, Nakamura Y, Hirota Y, Sasaki T, Senda T, Sasaki AT. (Jan 2025)
PI5P4K inhibitors: promising opportunities and challenges.
FEBS J., doi: 10.1111/febs.17393.
 6. Kofuji S, Wolfe K, Sumita K, Kageyama S, Yoshino H, Hirota Y, Ogawa-Iio A, Kanoh H, Sasaki M, Kofuji K, Davis MI, Pragani R, Shen M, Boxer MB, Nakatsu F, Nigorikawa K, Sasaki T, Takeuchi K, Senda T, Kim SM, Edinger AL, Simeonov A, Sasaki AT. (Jul 2024)
A high dose KRP203 induces cytoplasmic vacuoles associated with altered phosphoinositide segregation and endosome expansion.
Biochem Biophys Res Commun. 718, 149981.
 7. Jing Ze Wu, Joshua Pemberton, Shin Morioka, Junko Sasaki, Priya Bablani, Takehiko Sasaki, Tamas Balla, Sergio Grinstein, and Spencer Freeman.
Sorting nexin 10 regulates lysosomal ionic homeostasis via CIC-7 by controlling PI(3,5)P2.
J Cell Biol. in press
 8. Miki Nishio, Keiko Yamaguchi, Junji Otani, Katsuya Yuguchi, Daisuke Kohno, Tsutomu Sasaki, Tadahiro Kitamura, Masakazu Shinohara, Tomoyoshi Soga, Koichi Kawamura, Atsuo T. Sasaki, Masashi Oshima, Hiroki Hikasa, Minna Woo, Takehiko Sasaki, Hiroshi Nishina, Kazuwa Nakao, Tomohiko Maehama and Akira Suzuki.
Mob1 deletion in murine mature adipocytes ameliorates obesity and diabetes.
PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A. in press

防御システム制御学分野

Division of Biological Regulation

客員教授：小野 悠介

Professor : Yusuke Ono, Ph.D.

当部門は、「骨格筋の難病克服から健康寿命の延伸まで」を研究目標として掲げ、骨格筋の再生や可塑性の分子基盤の解明を目指している。本年度は以下の2つの課題「A. 筋脆弱症の予防治療法開発」および「B. 骨格筋位置依存性の分子基盤の解明」に取り組んだ。

A. 筋脆弱症の予防治療法開発

不活動・糖尿病の状態下では、筋組織の血管内皮細胞から Notch リガンドである D114 が分泌され、細胞間の接触なしに筋線維に発現する Notch2 を活性化し筋萎縮を引き起こすことを見出した。この D114-Notch2 軸は、機械的負荷（不活動）と代謝的過負荷（糖尿病）による骨格筋の適応シグナルを統合して萎縮-肥大を調節する重要な役割を担うことがわかった。また、慢性炎症や加齢における D114-Notch2 軸の機能解明を進めた。

B. 骨格筋位置依存性の分子基盤の解明

骨格筋の大きさや形状は解剖学的に多様であり、また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りつつある。そのメカニズムの一端として、胚発生過程で形成される位置記憶が成体の骨格筋およびサテライト細胞に内在することを明らかにした。また、骨格筋の遺伝子発現アトラス作成に取り組んだ。

業績目録

原著論文

1. Oyabu M, Ohira Y, Fujita M, Yoshioka K, Kawaguchi R, Kubo A, Hatazawa Y, Yukitoshi H, Ortuste Quiroga HP, Horii N, Miura F, Araki H, Okano M, Hatada I, Gotoh H, Yoshizawa T, Fukada SI, Ogawa Y, Ito T, Ishihara K, **Ono Y**, Kamei Y (Mar 2025)
Dnmt3a overexpression disrupts skeletal muscle homeostasis, promotes an aging-like phenotype, and reduces metabolic elasticity.
iScience 112144.

2. Kokabu S, Kodama N, Miyawaki A, Tsuji K, Hino J, **Ono Y**, Matsubara T (Feb 2025)
Excessive BMP3b suppresses skeletal muscle differentiation.
Biochem Biophys Res Commun. 746:151261.
3. Kodama N, Matsubara T, Yoshimura A, Nagano K, Hino J, Tsuji K, Ikedo A, Imai Y, Yaginuma T, Yuan Q, Morikawa K, **Ono Y**, Shirakawa T, William N. Addison WN, Yoshioka I, Kokabu S. (Jan 2025)
BMP3b regulates bone mass by inhibiting BMP signaling.
Bone 190:117303.
4. Shimizu J, Horii N, Yusuke **Ono Y**, Kawano F (Dec 2024)
EZH1 as a key mediator of exercise-induced H3K27me3 and H3K4me3 in mouse skeletal muscle.
Advanced Exercise and Health Sciences.: 270-278.
5. Kitajima Y, Yoshioka K, Mikumo Y, Ohki S, Maehara K, Ohkawa Y, **Ono Y** (Aug 2024)
Loss of Tob1 promotes muscle regeneration through muscle stem cell expansion.
*J Cell Sci.*137(15):jcs261886.
6. Noguchi I, Maeda M, Kobayashi K, Nagasaki T, Kato H, Yanagisawa H, Wada N, Kanazawa G, Kaji T, Sakai H, Fujimaki S, **Ono Y**, Taguchi K, Chuang VTG, Saruwatari J, Otagiri M, Watanabe H*, Maruyama T. (Aug 2024)
Carbon monoxide-loaded cell therapy as an exercise mimetic for sarcopenia treatment.
Free Rad Biol Med. 220:67-77.

総説

1. Okino R, Goda, Y, **Ono Y** (Sep 2024)
The Hox-based positional memory in muscle stem cells.
J Biochem. 176(4):277-283.

著書

1. 小野悠介, 藤巻慎. (2025年3月)
骨格筋の萎縮を司る Dll4 - Notch2 軸
Vol.43 実験医学増刊, pp62-68, 羊土社

学会・国際会議での発表(口頭)

1. 小野悠介 (2025/3/21)
筋老化制御によるサルコペニア予防治療法開発 (招待演者)
第24回日本再生医療学会総会, シンポジウム, パシフィコ横浜ノース, 横浜
2. 小野悠介 (2025/3/19)
微小環境ネットワークによる骨格筋制御とサルコペニアの予防治療戦略 (招待演者)

- 第 130 回日本解剖学会総会・全国学術集会・第 102 回日本生理学会大会・第 98 回日本薬理学会年会 合同大会, シンポジウム, 幕張メッセ, 千葉
3. Yusuke Ono (2024/11/30)
Cellular and molecular regulation of skeletal muscle mass and regeneration (招待演者)
Sarcopenia International Seminar 2024, Taiwan Medical University, Taipei, Taiwan
 4. 小野悠介 (2024/11/25)
Dll4-Notch2 軸を標的にした筋脆弱症の予防治療法開発 (招待演者)
厚労科研班会議: 疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発, 国立精神・神経医療研究センター, 東京
 5. 小野悠介 (2024/11/6)
Notch シグナルが司る微小環境ネットワークによる骨格筋制御 (招待演者)
第 97 回日本生化学会大, シンポジウム, パシフィコ横浜ノース, 横浜
 6. 小野悠介 (2024/10/31)
骨格筋の柔軟性, 頑強性, 多様性の理解と筋老化制御 (招待演者)
令和 6 年度旭川医科大学研究セミナー, 旭川医科大学, 旭川
 7. 小野悠介 (2024/10/25)
骨格筋の柔軟性, 頑強性, 多様性の理解と制御 (招待演者)
第 26 回大阪大学・ニコイメーシングセンターシリーズ, 大阪大学・ニコイメーシングセンター, 大阪
 8. Yusuke Ono (2024/10/2)
Cellular and molecular regulation of skeletal muscle mass and regeneration (招待演者)
National Tsing Hua University and Kumamoto University 2024 Bilateral Symposium, on-line meeting
 9. Yusuke Ono (2024/9/14)
Functional heterogeneity in the activated satellite cell population (招待演者)
Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian and Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 2024, Nara Prefectural Convention Center, Japan
 10. 小野悠介 (2024/9/2)
骨格筋の頑強性と柔軟性, そして多様性 (招待演者)
第 78 回日本体力医学会大会, 佐賀大学本荘キャンパス, 佐賀
 11. 小野悠介 (2024/8/22)
マッスルメモリーの獲得形成メカニズムの解明 (招待演者)
第 32 回日本運動生理学会大会, シンポジウム, 金沢大学角間キャンパス, 金沢
 12. 小野悠介 (2024/7/26)
骨格筋の柔軟性と頑強性の分子基盤 (招待演者)
慶應薬学先端実学 (サイヤンス) セミナー, 慶應義塾大学, 東京

13. 小野悠介 (2024/6/22)
骨格筋の適応メカニズムと老化制御 (招待演者)
令和6年度日本生化学会九州支部例会シンポジウム, 熊本大学本荘キャンパス, 熊本
14. 小野悠介 (2024/6/8)
サルコペニアの予防治療法開発を目指した基盤研究 (招待演者)
Kagoshima Spinal Cord Club 2024, 鹿児島県医師会館, 鹿児島
15. 小野悠介 (2024/6/2)
骨格筋適応における微小環境の役割とサルコペニアの予防治療戦略 (招待演者)
第24回日本抗加齢医学会総会, シンポジウム, 熊本城ホール, 熊本
16. 小野悠介 (2024/5/18)
骨格筋の再生・可塑性を制御する微小環境ネットワーク (招待演者)
第67回日本糖尿病学会年次学術集会, シンポジウム, JPタワー ホール&カンファレンス, 東京
17. Yusuke Ono (2024/4/11)
Mechanisms controlling muscle mass and a therapeutic strategy for sarcopenia (招待演者)
NCGG-ICAH2024, Hsinchu, Taiwan