

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、藤井健助教、武居宏明助教、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

一細胞空間オミクス技術の開発をすすめており、空間トランスクリプトーム解析を本格化させている。本技術では、細胞をバラバラにすることなく組織切片上で情報を取得することが可能である。本年度は、種々の病理切片を対象としたデータ取得を行い、技術の汎用性の向上、データのクオリティ向上を行った。さらに、空間プロテオーム情報、空間ゲノム情報の同時取得を行っている。空間プロテオームでは、免疫染色したシグナルを消光可能な抗体 Precise Emission Canceling Antibody (PECAb) (Tomimatsu K. et al., Nature Commun., 2024) を開発し、本手法を用いたデータ取得を行った。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、細胞状態の変化に伴った多様なシグナル伝達物質の発現ダイナミクスや、細胞種に依存したエピゲノム状態の解析をすすめている。空間ゲノムでは、DNA-seqFISH を基盤とした DNA 高次構造の取得を実現しており、本技術を用いた共同研究をすすめている。

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ントに注目し、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、ヒストン H2B のアイソフォームの一つである H2bc27 の機能を解析した。網羅的な遺伝子発現解析により、H2bc27 はマウス胎児期 (E11~E18) の脳で特異的に高発現することが明らかとなった。CRISPR/Cas9 により H2bc27 欠損マウスを作製したところ、脳の形態や大きさ、神経細胞の分化に顕著な異常は見られなかった。一方で RNA-seq 解析により、神経発生や分化に関わる遺伝子群 (Neurod や Pax6 など) の発現が変化していることが判明した。さらに H2bc27 はクロマチンに組み込まれることが確認され、遺伝子発現調節に関与する可能性が示唆された。以上より、H2bc27 は脳形成そのものには必須ではないが、発生過程における遺伝子発現制御に重要な役割を担うと考えられる。

C. トランスクリプトミクス解析

Single cell RNA-seq データ解析手法 ddHodge を開発し、論文を発表した (Maehara K., et al., Nature Commun., 2025.)。本手法では、RNA velocity を応用し、細胞がどのように変化しやすいか、どの程度安定かといった、細胞状態を制御するベクトル場の推定に成功した。細胞運命の分岐となる制御点の推定が可能であり、細胞運命制御の理解や臨床応用に向けた新しい知見の創出につながることを期待される。また、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 (Galindo G., et al., Sci Adv. 2026, Murata M., et al., Cell Rep. 2025, 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)。本年度は、ChIL-seq を基盤として新たなオミクス解析技術 sci-mtChIL-seq ならびに情報解析手法を開発した (Fujii T., et al., Nature Commun., 2025.)。本手法では、一細胞レベルで 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が可能である。これを用いて、マウスの骨格筋分化過程のデータを取得した。RNA ポリメラーゼ II の結合状態に基づき、複数の sci-mtChIL-seq データを統合することで、遺伝子ごとに転写の

活性化に必要なエピゲノム制御動態の推定手法を構築し、骨格筋細胞に特異的な転写因子 MyoD, Myog の結合順序を含めた制御動態の推定に成功した。将来的に sci-mtChIL-seq は分化などの現象に際したエピゲノム動態の解析に有力なツールとなることが期待される。

業績目録

原著論文

1. Maehara K., Ohkawa Y. (Dec 2025)
Geometry-preserving vector field reconstruction of high-dimensional cell-state dynamics using ddHodge.
Nat Commun. 16(1):11342.
2. Fujii T., Tomimatsu K., Kato M., Ito M., Sato S., Kurumizaka H., Sato Y., Maehara K., Kimura H., Harada A., Ohkawa Y. (Dec 2025)
Reconstructing epigenomic dynamics through a single-cell multi-epigenome data integration framework.
Nat Commun. 16(1):11006.
3. Nagasaki M., Katayama T., Moriya Y., Sekiya Y., Kawashima S., Teraoka R., Machida S., Matsubara T., Hashimoto H., Asakura A., Nagano A., Yamashita R., Takada T., Mitsuhashi N., Kamada M., Ohkawa Y., Tokunaga K., Kawai Y. (Nov 2025)
JoGo 1.0: the ACTG hierarchical nomenclature and database covering 4.7 million haplotypes across 19,194 human genes.
Nucleic Acids Res. 54(D1):D1159-D1173.
4. Semmy D., Abe K., Honda M., Omori H., Ogamino S., Mercurio TC., Asakawa K., Nishimura EK., Oki S., Ohkawa Y., Ishitani T. (Oct 2025)
ER Stress Ire1-Xbp1s Pathway Maintains Youthful Epidermal Basal Layer Through the Regulation of Cell Proliferation.
Aging Cell. e70258.
5. Shimokawa S., Fukushima M., Shimokawa S., Hisai T., Tao Y., Zhao H., Funatsu J., Notomi S., Ishikawa K., Arima M., Kikutake C., Suyama M., Tanaka K., Ohkawa Y., Sonoda KH., Murakami Y. (Oct 2025)
Preclinical Evaluation of Pitavastatin Nanoparticles for Preserving Cone Photoreceptors in Mouse Models of RP.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 66(13):15.

6. Yamasaki A., Shintaku H., Harada A., Maehara K., Tanaka K., Saeki M., Ito M., Konishi H., Tsuda M., Prinz M., Kishi Y., Ohkawa Y., Yamamoto S., Masuda T. (Sep 2025)
Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A mediates mouse line- and fate-dependent cellular responses in Cx3cr1-Cre genetic tools.
Cell Rep. 44(9):116267.
7. Egashira S., Maehara K., Tanaka K., Nakamura M., Takemoto T., Ohkawa Y., Harada A. (Jul 2025)
Histone H2B isoform H2bc27 is expressed in the developing brain of mouse embryos.
J Biochem. 178(2):109-119.
8. Suzuki R., Horisawa K., Maehara K., Ohkawa Y., Suzuki A. (Aug 2025)
In Silico Separation of in Vitro Transcription-Derived Duplicates From PCR Duplicates to Enhance Sequence Data Utilization.
Bioinform Biol Insights. 19:11779322251365042.
9. Kobayashi-Ujiie Y., Wakatsuki S., Numata-Uematsu Y., Shibata M., Harada A., Ohkawa Y., Goda N., Araki T. (Aug 2025)
Hypoxia-inducible factor 1 α in Schwann cells promotes peripheral nerve myelination.
J Biol Chem. 301(8):110433.
10. Taoka H., Murakawa T., Kawaguchi K., Koizumi M., Kaminishi T., Sakamaki Y., Tanaka K., Harada A., Inoue K., Kanki T., Ohkawa Y., Fujita N. (Aug 2025)
Transcriptional dynamics uncover the role of BNIP3 in mitophagy during muscle remodeling in *Drosophila*.
Elife. 14:RP105834.
11. Matsuda C., Ichiki A., Sato Y., Kudo Y., Saotome M., Takayama C., Le K.M., Uchino S., Higuchi R., Kawata K., Tomimatsu K., Ozawa M., Ikawa M., Ohkawa Y., Baba Y., Kimura H. (Aug 2025)
Organization and Dynamics of Transcription Elongation Foci in Mouse Tissues.
J Mol Biol. 169395.
12. Kulmanov M., Ashouri S., Liu Y., Abdelhakim M., Alsolme E., Nagasaki M., Ohkawa Y., Suzuki Y., Tawfiq R., Tokunaga K., Katayama T., Abedalthagafi MS., Hoehndorf R., Kawai Y. (Aug 2025)
Phased genome assemblies and pangenome graphs of human populations of Japan and Saudi Arabia.
Sci Data. 12(1):1316.
13. Kujirai T., Kato J., Yamamoto K., Hirai S., Fujii T., Maehara K., Harada A., Negishi L., Ogasawara M., Yamaguchi Y., Ohkawa Y., Takizawa Y., Kurumizaka H. (May 2025)
Multiple structures of RNA polymerase II isolated from human nuclei by ChIP-CryoEM analysis.
Nat Commun. 16(1):4724.
14. Qaqorh T., Takahashi Y., Sameshima K., Otani K., Yazawa I., Nishida Y., Tonai K., Fujihara Y., Honda M., Oki S., Ohkawa Y., Thorburn DR., Frazier AE., Takeda A., Ikeda Y., Sakaguchi H., Watanabe T.,

Fukushima N., Tsukamoto Y., Makita N., Yamaguchi O., Murayama K., Ohtake A., Okazaki Y., Kimura T., Kato H., Inoue H., Matsuoka K., Takashima S., Shintani Y. (Apr 2025)

Atf3 controls transitioning in female mitochondrial cardiomyopathy as identified by spatial and single-cell transcriptomics.

Sci Adv. 11(14):eadq1575.

15. Hirano K., Nakabayashi C., Sasak M., Suzuki M., Aoyag Y., Tanaka K., Murakam A., Tsuchiya M., Umemoto E., Takabayash S., Kitajima Y., Ono Y., Matsukawa T., Matsushita M., Ohkawa, Y., Mori Y., Hara Y. (Apr 2025)

Mg²⁺ influx mediated by TRPM7 triggers the initiation of muscle stem cell activation.

Sci Adv. 11(14):eadu0601.

学会発表（口頭発表）

1. 大川 恭行. (2026/1/19)
空間マルチオミクスによる細胞運命制御の超高次元解析：蛍光切断型抗体「PECAb」が開く生命科学の新展開.（招待講演）
第 32 回 大阪大学ニコニイメージングセンター シリーズセミナー, 大阪.
2. 大川 恭行. (2025/12/4)
がん進行を捉える高精度空間オミクス.（招待講演）
第 48 回日本分子生物学会年会 ランチョンセミナー, 神奈川.
3. 大川 恭行. (2025/11/21)
Innovations in Omics Driving Cancer Research and Clinical Perspectives.（招待講演）
第 13 回 Cancer Stem Cell Symposium, 福岡.
4. 大川 恭行. (2025/11/18)
国産空間オミクス技術基盤の開発とアカデミア発研究成果の社会実装への取り組み.（招待講演）
BINDS シンポジウム 2025, 東京.
5. 大川 恭行. (2025/10/21)
空間オミクスの現状と国産技術開発に向けた今後の展望.（招待講演）
ニコソソリューションズ第 3 回全国販売店会議, 東京.
6. 大川 恭行. (2025/10/6)
九州大学における単一細胞オミクス拠点について ～単一細胞解析から空間オミクスへ～.
（招待講演）
第 9 回「医療・健康ユニット」研究会, 福岡.
7. 大川 恭行. (2025/5/16)
単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～技術開発で駆動する新たな

医学研究の展開～. (招待講演)

第 10 回血管生物医学会若手研究会, 熊本.

8. Yasuyuki Ohkawa. (2025/5/27)

Single-cell multi-omics analysis of age-associated epigenomic changes by integrating transcriptomic and chromatin profiling. (Poster)

89th Cold Spring Harbor Laboratory Symposium, Cold Spring Harbor, 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。2025 年度は、馬場健史のほか、和泉自泰（准教授）、高橋政友（助教）、田畑祥（特任准教授）、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、修士課程学生 1 名、学部生 1 名、テクニカルスタッフ 8 名、事務補佐員 1 名の合計 26 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 A、科研費基盤研究 B、科研費基盤研究 C、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. リピドミクスにおける分離性能および定量精度の体系的評価（原著論文 9）

リピドミクスにおいては、分離性能と定量精度の両立が解析結果の信頼性を左右する重要な要素である。本研究では、複数のリピドーム分析手法を対象として分離特性および定量精度の体系的評価を実施した。特に、脂質分子種の異性体分離能、ピーク形状、再現性およびマトリックス影響の観点から比較検証を行った。

その結果、各手法の分離選択性と定量特性の違いを明確化し、目的に応じた分析法選択の指針を提示した。本研究は、リピドミクスデータの品質保証および方法標準化に向けた基盤的知見を提供するものである。

B. 冠動脈アテローム形成過程におけるリピドミクス・プロテオミクス統合解析（原著論文 14）

動脈硬化性心血管疾患の発症にはリポタンパク質の量だけでなく質的变化が関与すると考えられている。本研究では、心筋梗塞好発性 WHHLMI ウサギを用いて、リポタンパク質粒子の脂質分子種およびアポリポタンパク質を対象とした定量リピドミクスおよびプロテオミクスの統合解析を実施した。

その結果、従来のコレステロールやトリグリセリド濃度とは独立して、VLDL および LDL 粒子中の長鎖飽和セラミド分子種が冠動脈アテローム形成の初期段階において有意に増加し、病変の重症度と相関することを明らかにした。さらにネットワーク解析により、脂質クラス特異的な変動パターンが動脈硬化進展に関連することを示した。本研究は、リポタンパク質粒子の脂質組成に着目した多層オミクス解析により、冠動脈アテローム形成機構の理解および新規バイオマーカー探索に重要な知見を提供するものである。

C. 超臨界流体クロマトグラフィーによる二級アルコールエトキシレート異性体分離（原著論文 17）

二級アルコールエトキシレートは、界面活性剤として広く使用される工業化学物質であり、同族体および位置異性体の分離が課題であった。本研究では、超臨界流体クロマトグラフィーを用いて、これらの同族体および位置異性体の高分離を実現した。

保持挙動の解析から、極性相互作用および疎水性相互作用の寄与を明らかにし、SFC の異性体分離能の高さを実証した。本成果は、SFC の分離科学的有用性を示すとともに、複雑混合物解析への応用展開を可能とする基盤的研究である。

D. キラル LC/MS によるエナンチオマーを含むオキシリピンの広範囲ターゲット分析法の開発（原著論文 18）

オキシリピンは炎症および酸化ストレス応答に関与する生理活性脂質であり、立体選択的解析が求められている。本研究では、キラル液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析を組み合わせ、エナンチオマーを含む広範囲オキシリピンの一斉分析法を構築した。

本手法により、従来困難であった立体異性体レベルでの網羅的定量を可能とし、生理活性脂質の精密機能解析に資する分析基盤を確立した。本研究は、脂質メディエーター研究および疾患バイオマーカー探索への応用が期待される。

E. SFC/MS における保持機構理解と保持時間予測のためのマルチコンディション機械学習モデルの構築（原著論文 19）

超臨界流体クロマトグラフィーにおける保持機構は、移動相密度変化や固定相特性の影響により複雑である。本研究では、分子記述子とシステム記述子を統合した機械学習モデルを構築し、複数の分析条件を横断的に扱う保持時間予測モデルを開発した。

本モデルは多様な固定相・移動相条件下で高い予測精度を示し、従来の単条件 QSRR の限界を克服した。保持機構の理解深化と効率的メソッド開発を可能とする理論基盤を確立した点に意義がある。

F. ヒト血液メタボローム統合に向けた親水性代謝物 LC/MS 分析法の体系的評価（原著論文 21）

ヒト血液メタボロームデータの統合利用を目的として、親水性代謝物を対象とした LC/MS 分析法の性能評価を実施した。分離特性、検出感度、再現性および定量安定性を比較検討し、データ統合に適した分析条件を明確化した。

本研究は、大規模コホート研究や複数拠点におけるメタボローム分析におけるデータ標準化の基盤を提供するものであり、将来的な精密医療および個別化医療への応用展開が期待される。

G. MALDI-イオンモビリティ質量分析による超高速メタボロミクス基盤の開発（原著論文 22）

イオンモビリティ分離を組み合わせた MALDI-MS をヒト血漿中の低分子量代謝物解析に適用し、1 検体 1 秒以内で測定可能な超高速メタボロミクス手法を確立した。アセトニトリル希釈のみの簡便な前処理により高い再現性を確保し、約 1,000 種の代謝物由来シグナルを安定して検出した。さらに、得られたデータから複数のがん種における患者層別化が可能であることを示し、大規模バイオバンク解析に向けたビッグデータ生成基盤を構築した。

本研究成果は、大規模バイオバンク試料を対象としたビッグデータ生成を可能とする次世代メタボロミクス基盤として重要であり、精密医療および新規バイオマーカー探索の加速に資するものである。

H. 共同研究

今年度のその他の研究成果として、高度プロテオミクスおよび脂質固定化ビーズ技術を用いた脂質－膜タンパク質相互作用の網羅的同定（九州大学・松森教授らとの共同研究：原著論文 1），健常および肥満マウス肝臓における飢餓応答性代謝ネットワークの構造的堅牢性と時間的脆弱性の解析（東京大学・黒田教授らとの共同研究：原著論文 2），人工膜モデルを用いたニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）の皮膚透過性評価（大阪大学・内山教授らとの共同研究：原著論文 3），タッピングモード走査型プローブエレクトロスプレーイオン化法による単一細胞脂質質量分析イメージング（大阪大学・豊田教授らとの共同研究：原著論文 4），ヒト iPS 細胞由来臍島細胞分化における PPAR α の制御機構の解明（大阪大学・下村教授らとの共同研究：原著論文 5），2 型糖尿病患者における血漿ジアシルグリセロールと頸動脈内膜中膜厚との関連解析（大阪大学・下村教授らとの共同研究：原著論文 6），塩化セシウム密度勾配超遠心法を用いた組換えアデノ随伴ウイルスの精製および特性評価（大阪大学・内山教授らとの共同研究：原著論文 7），E3 ユビキチンリガーゼ RMND5A によるヒト神経幹／前駆細胞の自己複製性維持機構の解明（九州大学・中島教授らとの共同研究：原著論文 8），肝再生が加齢関連遺伝子発現および代謝機能変化に及ぼす影響の解析（九州大学・鈴木教授らとの共同研究：原著論文 10），2 型糖尿病患者における血漿トリグリセリド中ミリスチン酸と代謝機能障害関連脂肪肝疾患との関連解析（大阪大学・下村教授らとの共同研究：原著論文 11），乾癬様皮膚炎モデルにおける SULT2B1 の上皮－免疫微小環境恒常性維持への寄与（九州大学・國村准教授らとの共同研究：原著論文 12），好中球細胞外トラップ形成および静脈血栓症におけるホスホリパーゼ D1 の役割（九州大学・宇留野准教授らとの共同研究：原著論文 13），高度肥満患者における血漿ステロイドプロファイルと減量手術後体重減少との関連（九州大学・小川教授らとの共同研究：原著論文 15），成長板軟骨細胞のエネルギー代謝制御を介した Dnmt1 による骨長決定機構の解明（愛媛大学・今井教授らとの共同研究：原著論文 16），自律性コルチゾール分泌患者における炎症マーカーとステロイドプロファイルおよび骨状態との関連（九州大学・小川教授らとの共同研究：原著論文 20）について論文発表した。

業績目録

原著論文

1. Morito M., Hata K., Izumi Y., Bamba T., Matsumori N. (Apr 2025)
Comprehensive Identification of Lipid–Membrane Protein Interactions via Advanced Proteomics and Extended Lipid-Immobilized Bead Technology.
Anal. Chem. 97(16):8880–8889.
2. Morita K., Hatano A., Kokaji T., Sugimoto H., Tsuchiya T., Ozaki H., Egami R., Li D., Terakawa A., Ohno S., Inoue H., Inaba Y., Suzuki Y., Matsumoto M., Takahashi M., Izumi Y., Bamba T., Hirayama A., Soga T., Kuroda S. (Apr 2025)
Structural robustness and temporal vulnerability of the starvation-responsive metabolic network in healthy and obese mouse liver.
Sci. Signal. 18(883):eads2547.
3. Betsuno R., Yamane T., Tsuji H., Nakajima Y., Imai M., Bamba T., Uchiyama S. (May 2025)
Permeation of Nicotinamide Mononucleotide (NMN) in an Artificial Membrane as a Cosmetic Skin Permeability Test Model.
J. Cosmet. Dermatol. 24(5):e70222.
4. Otsuka Y., Kabayama K., Miura A., Takahashi M., Hata K., Izumi Y., Bamba T., Fukase K., Toyoda M. (May 2025)
Single-cell mass spectrometry imaging of lipids in HeLa cells via tapping-mode scanning probe electrospray ionization.
Commun. Chem. 8(1):147.
5. Yamaguchi H., Sasaki S., Ueda A., Imada T., Takahashi M., Izumi Y., Kawamori D., Katakami N., Bamba T., Shimomura I. (Jun 2025)
1807-P: Elucidation of the Regulatory Mechanism of PPAR α in Pancreatic Islet Cell Differentiation Derived from Human iPS Cells.
Diabetes 74 (Supplement_1):1807-P.
6. Taya N., Katakami N., Omori K., Hosoe S., Watanabe H., Takahara M., Miyashita K., Konya Y., Obara S., Hidaka A., Nakao M., Takahashi M., Izumi Y., Bamba T., Shimomura I. (Jul 2025)
Plasma Diacylglycerols Are Associated with Carotid Intima-Media Thickness Among Patients with Type 2 Diabetes: Findings from a Supercritical Fluid Chromatography/Mass Spectrometry-Based Semi-Targeted Lipidomic Analysis.
Int. J. Mol. Sci. 26(14):6977.
7. Hirohata K., Kino S., Yamane T., Bandoh K., Bamba T., Sternisha SM., Torisu T., Fukuhara M., Yamaguchi Y., Uchiyama S. (Aug 2025)

Use of cesium chloride density gradient ultracentrifugation for the purification and characterization of recombinant adeno-associated virus.

Eur. Biophys. J. 54(6):415-425.

8. Nakagawa T., Hata K., Izumi Y., Nakashima H., Katada S., Matsuda T., Bamba T., Nakashima K. (Sep 2025)

E3 ubiquitin ligase RMND5A maintains the self-renewal state of human neural stem/precursor cells by regulating Wnt and mTOR signaling pathways.

FEBS Lett. 599(17):2504-2522.

9. Tomiyasu N., Izumi Y., Heravizadeh O., Takahashi M., Bamba T. (Sep 2025)

Evaluation of separation performance and quantification accuracy in lipidomics methods.

J. Chromatogr. A 1758:466165.

10. Murayama R., Horisawa K., Miura S., Taniguchi S., Shu J., Takahashi M., Izumi Y., Bamba T., Ishigami K., Suzuki A. (Oct 2025)

Differential Effects of Liver Regeneration on Aging-Related Changes in Gene Expression and Metabolic Function.

Aging Cell 24(10):e70197.

11. Hosoe S., Katakami N., Taya N., Omori K., Takahara M., Konya Y., Obara S., Hidaka A., Nakao M., Takahashi M., Izumi Y., Bamba T., Shimomura I. (Oct 2025)

Association Between Myristic Acid in Plasma Triglycerides and Metabolic Dysfunction—Associated Steatotic Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Comprehensive Analysis of Plasma Lipids Using Supercritical Fluid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry.

Diabetes 74(10):1839-1849.

12. Morino K., Akiyoshi S., Matsubara K., Sugiura Y., Izumi Y., Yotsumoto S., Yamamura K., Maeda R., Takahashi M., Nakata K., Bamba T., Nakahara T., Sakata D., Uruno T., Fukui Y., Kunimura K. (Oct 2025)

Sulfotransferase SULT2B1 contributes to the epithelial-immune microenvironment homeostasis in imiquimod-induced psoriatic dermatitis.

Front. Immunol. 16:1632426.

13. Aihara R., Takahashi M., Morino K., Matsura K., Kunimura K., Nishikimi A., Izumi Y., Bamba T., Fukui Y., Uruno T. (Oct 2025)

Phospholipase D1 is a critical mediator of neutrophil extracellular trap formation and venous thrombosis.

Front. Immunol. 16:1666184.

14. Takeda H., Izumi Y., Koike Y., Koike T., Nakatani K., Hata K., Matsumoto M., Shiomi M., Bamba T. (Oct 2025)
Characterizing lipoprotein profiles in coronary atherosclerosis development through quantitative lipidomics and proteomics approaches.
npj Cardiovascular Health 2:55.
15. Ibusuki M., Nakatani K., Matsuda Y., Umakoshi H., Yokomoto-Umakoshi M., Takayanagi H., Sakamoto R., Kawazoe T., Oki E., Yoshizumi T., Izumi Y., Bamba T., Ogawa Y. (Nov 2025)
Plasma Steroid Profiles in Individuals With Class II/III Obesity: Association With Weight Loss After Metabolic Surgery.
J. Endocr. Soc. 9(11):bvaf151.
16. Yanagihara Y., Takahashi M., Izumi Y., Kinoshita T., Takao M., Bamba T., Imai Y. (Nov 2025)
Dnmt1 determines bone length by regulating energy metabolism of growth plate chondrocytes.
Nat. Commun. 16(1):9492.
17. Moriuchi A., Izumi Y., Yamashita Y., Takahashi M., Bamba T. (Jan 2026)
Separation of homologues and positional isomers of secondary alcohol ethoxylates via supercritical fluid chromatography.
J. Chromatogr. A 1765:466543.
18. Umakoshi Y., Izumi Y., Hashidate-Yoshida T., Shindou H., Bamba T. (Jan 2026)
A widely targeted analytical method for oxylipins including enantiomers using chiral liquid chromatography tandem mass spectrometry.
J. Chromatogr. A 1765:466551.
19. Heravizadeh O., Nakatani K., Tomiyasu N., Torigoe T., Yamashita T., Takahashi M., Izumi Y., Bamba T. (Feb 2026)
Multi-condition machine learning models for understanding retention mechanisms and predicting retention time in supercritical fluid chromatography/mass spectrometry.
Anal. Chim. Acta 1385:345026.
20. Kitamura Y., Yokomoto-Umakoshi M., Nakano Y., Nakatani K., Umakoshi H., Nakao H., Kaneko H., Iwahashi N., Fujita M., Ogasawara T., Fukumoto T., Sakamoto R., Izumi Y., Bamba T., Ogawa Y.
Inflammatory Markers Link Steroid Profiles to Bone Status in Patients with Autonomous Cortisol Secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. in press.
21. Imado Y., Takahashi M., Soma Y., Aburaya S., Nakatani K., Hanai T., Bamba T., Izumi Y.
Evaluation of LC/MS methods for hydrophilic metabolites to enable integration of human blood metabolome data.

Mass Spectrometry in press.

22. Takeda H., Miura D., Shimamura T., Fujimura Y., Takahashi M., Shindo M., Nakabayashi R., Nirasawa T., Bamba T.

Ultrahigh-throughput metabolomics for large-scale studies using matrix-assisted laser desorption/ionization-ion mobility-mass spectrometry.

Microchemical Journal in press.

著書

1. 富安 範行, 和泉 自泰. (2025 年 8 月)
免疫受容体が認識する代謝物リガンドの網羅的探索に向けた解析システムの開発.
別冊 医学のあゆみ: 自己指向性免疫学の新展開—生体防御における自己認識の功罪. 15-19, 医歯薬出版, 東京.
2. Kohta Nakatani, Takeshi Bamba. (Nov 2025)
Sample preparation for biological samples for supercritical fluid chromatography.
Supercritical Fluid Chromatography and Extraction (Second Edition). 295-308, Elsevier, Amsterdam.
3. 松田 史生, 奥田 修二郎, 津川 裕司, 平山 明由, 和泉 自泰. (2025 年 12 月)
MassBank—低分子化合物マススペクトルデータベース.
実験医学増刊 43(20): オミクスデータを探す! 使いこなす! 公共データベース厳選 53. 39-41, 羊土社, 東京.

総説

1. 馬場 健史. (2025 年 9 月)
分析におけるコンタミネーション・キャリーオーバー対策 メタボローム分析において気をつけること.
ぶんせき. 9:2-6.
2. 和泉 自泰. (2025 年 11 月)
LC/MS を基盤としたシングルセル・マルチオミクス解析.
電気泳動. 69(2):17-22.
3. 高橋 政友. (2026 年 1 月)
精密な定量解析を支える網羅分析: 基礎技術から実践的応用まで IC-MS を用いたイオン性化合物の網羅分析.
ぶんせき. 1:2-8.

学会発表

1. Takeshi Bamba. (2025/4/18)
Development of next generation metabolomics technologies. (招待講演)
Redox Week in Sendai 2025, Sendai.
2. Takeshi Bamba. (2025/4/27)
Development of advanced analytical technologies for next-generation metabolomics. (招待講演)
The 2025 International Symposium on Functional Metabolomics and Translation to Chronic Diseases, Dalian.
3. Fumio Matsuda, Ryosuke Hayasaka, Taihei Torigoe, Kozo Nishida, Yushi Takahashi, Masatomo Takahashi, Takaki Oka, Yuki Matsuzawa, Takato Kiuchi, Akiyasu C. Yoshizawa, Yoshihiro Izumi, Shujiro Okuda, Hiroshi Tsugawa, Akiyoshi Hirayama. (2025/6/4)
The Shin-MassBank project: Generation of high-quality product ion spectra from public metabolome datasets with FDR-controlled metabolite annotation. (ポスター発表)
73rd Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (ASMS 2025), Baltimore.
4. 馬場 健史. (2025/6/9)
次世代リピドーム解析プラットフォーム構築に向けた技術開発. (特別講演)
第 67 回 日本脂質生化学会, 東京.
5. 高橋 政友. (2025/6/10)
IC-MS を用いたメタボロミクス研究事例の紹介～親水性代謝物の高分離・高感度分析～.
(招待講演)
Dionex IC 技術説明会 2025 大阪, 大阪.
6. Benjamin Caux, Clément De Saint Jores, Ramy Abou-Naccoul, Shinnosuke Horie, Toshiyuki Yamashita, Takeshi Bamba, Caroline West. (2025/6/17)
Online SBSE-SFE-SFC-MS to Analyze Migrating Plastic Additives in Medical Solutions and Biological Matrices. (ポスター発表)
54th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations & Related Techniques (HPLC 2025), Bruges.
7. 高橋 政友. (2025/6/16)
IC-MS を用いたメタボロミクス研究事例の紹介～親水性代謝物の高分離・高感度分析～.
(招待講演)
Dionex IC 技術説明会 2025 東京, 東京.
8. Yoshihiro Izumi. (2025/6/22)
Development and application of highly sensitive metabolomics analysis using LC/MS. (日本質量分析学会奨励賞 受賞講演)
10th Asia-Oceania Mass Spectrometry Conference (AOMSC2025), Ishigaki.

9. Masatomo Takahashi, Yuki Soma, Akari Ikeda, Akiyoshi Hirayama, Kanako Tokito, Michiyo Hishikawa, Satsuki Ikeda, Yuri Imado, Tsutomu Terauchi, Takayoshi Matsuda, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba. (2025/6/23)
Quantitative metabolomics for human plasma using stable isotope-labeled internal standard mixture (SILIS). (口頭発表)
10th Asia-Oceania Mass Spectrometry Conference (AOMSC2025), Ishigaki.
10. Omidreza Heravizadeh, Kohta Nakatani, Noriyuki Tomiyasu, Taihei Torigoe, Toshiyuki Yamashita, Masatomo Takahashi, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba. (2025/6/23)
Development of Global Machine Learning Models for Understanding Retention Mechanisms and Predicting Retention Time in Supercritical Fluid Chromatography/Mass Spectrometry. (ポスター発表)
10th Asia-Oceania Mass Spectrometry Conference (AOMSC2025), Ishigaki.
11. Taihei Torigoe, Masatomo Takahashi, Omidreza Heravizadeh, Kazuki Ikeda, Kohta Nakatani, Yuki Soma, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2025/6/23)
Comprehensive structural annotation of unidentified hydrophilic metabolites based on LC/HRMS/MS and in silico epimetabolite database (IEMDB). (ポスター発表)
10th Asia-Oceania Mass Spectrometry Conference (AOMSC2025), Ishigaki.
12. Keisuke Nakata, Masatomo Takahashi, Taihei Torigoe, Noriyuki Tomiyasu, Kosuke Hata, Sho Yamasaki, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2025/6/23)
An analytical platform for the comprehensive and efficient discovery of metabolite ligands for orphan receptors. (ポスター発表)
10th Asia-Oceania Mass Spectrometry Conference (AOMSC2025), Ishigaki.
13. Yoshihiro Izumi, Yuki Soma, Masahito Hosokawa, Atsushi Hatano, Kazuki Ikeda, Kosuke Hata, Taihei Torigoe, Masatomo Takahashi, Masahiro Ando, Shinsuke Uda, Shinsuke Inuki, Haruko Takeyama, Masaki Matsumoto, Takeshi Bamba. (2025/6/24)
Multi-omics measurement platform driving next-generation biomanufacturing. (招待講演)
10th Asia-Oceania Mass Spectrometry Conference (AOMSC2025), Ishigaki.
14. Kohta Nakatani, Yoshihiro Izumi, Masatomo Takahashi, Takeshi Bamba. (2025/6/24)
Development and Application of Unified-HILIC/AEX/MS for Comprehensive and Practical Metabolomics. (招待講演)
10th Asia-Oceania Mass Spectrometry Conference (AOMSC2025), Ishigaki.
15. Kotaro Harada, Masatomo Takahashi, Shoji Shinadama, Keisuke Nakata, Kazuki Ikeda, Maiko Goto, Yoshihiro Hayakawa, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi. (2025/6/24)
Development of a Quantitative Analysis Method for Blood Metabolites Using a Multi-HPLC Analysis System for Accurate Health Monitoring. (ポスター発表)

- 10th Asia-Oceania Mass Spectrometry Conference (AOMSC2025), Ishigaki.
16. Kosuke Hata, Asako Sakaue-Sawano, Masatomo Takahashi, Mamoru Hirafuji, Kohta Nakatani, Masaki Matsumoto, Takeshi Bamba, Atsushi Miyawaki, Yoshihiro Izumi. (2025/6/25)
Development of mass spectrometry-based single-cell multi-omics analysis. (ポスター発表)
10th Asia-Oceania Mass Spectrometry Conference (AOMSC2025), Ishigaki.
17. 池田 和輝, 高橋 政友, 秦 康祐, 松本 雅記, 馬場 健史, 和泉 自泰. (2025/7/2)
In vitro 肝毒性評価のための LC/MS マルチオミクスアッセイ系の構築と応用. (ポスター発表)
第 52 回 日本毒性学会学術年会, 宜野湾.
18. 馬場 健史. (2025/7/15)
SFC 活用の最前線! データとともに語る SFC の有用性. (特別講演)
超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) 活用の最前線 Webinar, Web 開催.
19. Yuri Imado, Masatomo Takahashi, Yuki Soma, Shunsuke Aburaya, Kohta Nakatani, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba. (2025/7/22)
Development of basic technology for integration of human plasma metabolomics data. (口頭発表)
第 27 回 生医研リトリート 2025, 唐津.
20. 廣瀬 泰樹, 鳥越 大平, 松田 史生, 和泉 自泰, 津川 裕司. (2025/8/1)
代謝物構造予測プログラムのアンサンブル学習による高精度モデルの開発. (ポスター発表)
質量分析インフォマティクス研究会 第 10 回 公開ワークショップ (2025 年), 東京.
21. Takeshi Bamba. (2025/8/12)
Development of advanced analytical technologies for next-generation metabolomics. (招待講演)
Metabolomics Seminar 2025, Bandung.
22. 馬場 健史. (2025/9/4)
臨床オミクス解析に向けたリピドーム分析プラットフォームの開発. (招待講演)
JASIS 2025, 千葉.
23. 馬場 健史. (2025/9/5)
定量リピドームデータ取得に向けた分析技術およびソフトウェアの開発. (招待講演)
JASIS 2025, 千葉.
24. 秦 康祐, 高橋 政友, 松本 雅記, 馬場 健史, 和泉 自泰. (2025/9/4)
高感度マルチオミクス分析システムの開発. (ポスター発表)
自己指向性免疫学 若手ワークショップ 2025, 鎌倉.
25. 馬場 健史. (2025/9/10)
次世代メタボロミクスの技術開発に関する研究. (生物工学功績賞 受賞講演)
第 77 回 日本生物工学会大会, 広島.

26. 馬場 健史. (2025/9/11)
DX 推進に向けたメタボローム分析技術の開発. (招待講演)
第 77 回 日本生物工学会大会, 広島.
27. 相馬 悠希, 仲 康佑, 高橋 政友, 和泉 自泰, 馬場 健史. (2025/9/11)
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. (一般講演)
第 77 回 日本生物工学会大会, 広島.
28. 鳥越 大平, 高橋 政友, Heravizadeh Omidreza, 池田 和輝, 中谷 航太, 馬場 健史, 和泉 自泰. (2025/9/12)
Unified-HILIC/AEX 保持時間予測による構造アノテーションの評価. (一般講演)
第 77 回 日本生物工学会大会, 広島.
29. 原田 康太郎, 高橋 政友, 品玉 匠司, 中田 佳佑, 池田 和輝, 後藤 麻衣子, 相馬 悠希, 早川 禎宏, 馬場 健史, 和泉 自泰. (2025/9/12)
培地成分の網羅的定量観測のためのマルチモード HPLC 分析システムの開発. (一般講演)
第 77 回 日本生物工学会大会, 広島.
30. 和泉 自泰, 高橋 政友, 相馬 悠希, 池田 和輝, 中谷 航太, 鳥越 大平, 秦 康祐, 岡橋 伸幸, 松田 史生, 福崎 英一郎, 馬場 健史. (2025/9/12)
バイオものづくり研究を支援する高深度メタボロミクスビッグデータ取得に向けた基盤技術の開発. (一般講演)
第 77 回 日本生物工学会大会, 広島.
31. Yoshihiro Izumi. (2025/9/20)
Development of a Single-Cell Quantitative Multi-omics Analysis System. (招待講演)
2025 年 中国質量分析学術会議, 河南省鄭州市.
32. 馬場 健史. (2025/9/25)
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)
Laboratory Automation Developers Conference 2025 (LADEC 2025), 東京.
33. Yuki Nakamura, Mayuko Yoda, Yoshihiro Izumi, Atsushi Hatano, Riyo Konishi, Daiya Ohara, Yukie Kashima, Masatomo Takahashi, Kohta Nakatani, Takeshi Bamba, Alexis Vandenbon, Yutaka Suzuki, Keiji Hirota, Masaki Matsumoto, Masakazu Toi, Norikazu Masuda, Kosuke Kawaguchi, Shinpei Kawaoka. (2025/9/27)
Low albumin-correlated systemic immunosuppression in metastatic breast cancer patients. (ポスター発表)
第 84 回 日本癌学会学術総会, 金沢.
34. 馬場 健史. (2025/10/1)
次世代メタボローム分析技術の開発. (招待講演)
蛋白研セミナー 基礎から学ぶ最新 NMR 解析法 第 11 回ワークショップ, 吹田.

35. Benjamin Caux, Clement De Saint Jores, Ramy Abou-Naccoul, Horie Shinnosuke, Toshiyuki Yamashita, Takeshi Bamba, Caroline West. (2025/10/6)
Combination of SBSE with online SFE-SFC-MS system to Analyze Migrating Plastic Additives in Medical Solutions and Biological Matrices. (口頭発表)
SFC EUROPE 2025, Basel.
36. Takeshi Bamba. (2025/10/7)
Advancements in Lipidome Analysis Technologies Based on Supercritical Fluid Chromatography/Mass Spectrometry. (招待講演)
SFC EUROPE 2025, Basel.
37. 和泉 自泰. (2025/10/7)
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, ポスター発表)
2025 年度 バイオものづくり分野マッチング会, 横浜.
38. 高橋 政友. (2025/10/7)
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」、
「培養の良し悪し」などのプロセスを最適化～. (ポスター発表)
2025 年度 バイオものづくり分野マッチング会, 横浜.
39. Takeshi Bamba. (2025/10/8)
New Horizons in Metabolomics with SFC-MS. (招待講演)
Shimadzu SFC User Meeting 2025, Basel.
40. 早坂 亮祐, 鳥越 大平, 高橋 政友, 和泉 自泰, 平山 明由, 松田 史生. (2025/10/15)
生体サンプル由来高品質スペクトルライブラリ MassBank Human の構築. (ポスター発表)
第 19 回 メタボロームシンポジウム, 神戸.
41. Fitri Hasnaulia Wargadipura, 山下 俊幸, 富永 早貴, 中田 佳佑, 田畑 祥, 中谷 航太, 高橋 政友, 和泉 自泰, 馬場 健史. (2025/10/15)
生体試料中の未知代謝物の構造・機能解析に向けた統合プラットフォームの開発. (ポスター発表)
第 19 回 メタボロームシンポジウム, 神戸.
42. 鳥越 大平, 高橋 政友, Omidreza Heravizadeh, 廣瀬 泰樹, 池田 和輝, 中谷 航太, 相馬 悠希, 馬場 健史, 松田 史生, 津川 裕司, 和泉 自泰. (2025/10/15)
MassBank in silico: 構造アノテーションのための解析パイプラインの構築. (ポスター発表)
第 19 回 メタボロームシンポジウム, 神戸.
43. 竹田 浩章, 菰澤 崇, 浅川 大樹, 新藤 充, 馬場 健史, 三浦 大典. (2025/10/15)

マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析が到達した1検体5秒未満の超高速分析.
(ポスター発表)

第19回 メタボロームシンポジウム, 神戸.

44. 松田 史生, 高橋 悠志, 早坂 亮祐, 鳥越 大平, 高橋 政友, 岡 昂輝, 松沢 佑紀, 木内 貴仁, 吉沢 明康, 和泉 自泰, 津川 裕司, 平山 明由, 奥田 修二郎. (2025/10/16)

シン・マスバンク: MassBank レコード拡充にむけたメタボロームデータ再解析パイプラインの構築. (口頭発表)

第19回 メタボロームシンポジウム, 神戸.

45. 高橋 政友, 池田 和輝, 秦 康祐, 松本 雅記, 馬場 健史, 和泉 自泰. (2025/10/16)

In vitro 肝毒性評価のための質量分析マルチオミクス解析システムの開発と応用. (ポスター発表, 口頭発表)

第19回 メタボロームシンポジウム, 神戸.

46. 廣瀬 泰樹, 鳥越 大平, 松田 史生, 和泉 自泰, 津川 裕司. (2025/10/16, 10/17)

代謝物構造予測プログラムのアンサンブル学習による高精度モデル MS-Emblator の開発.
(ポスター発表, 口頭発表)

第19回 メタボロームシンポジウム, 神戸.

47. Takeshi Bamba, Kazutaka Ikeda, Kohta Nakatani, Hirofumi Fujimoto, Kenta Matsumoto, Masaki Yamada, Daisuke Saigusa, Hiroshi Tsugawa. (2025/10/31)

Towards a Next-Generation Comprehensive Lipid Analysis Platform and the Standardization of Lipidomics in Japan. (招待講演)

4th International Lipidomics Society Conference (iLS 2025), Madrid.

48. 今井 ももこ, 山崎 彩可, 山根 拓也, 辻 広子, 馬場 健史, 内山 進. (2025/11/3)

アロニア添加NMNリポソームによる発毛効果の検討. (ポスター発表)

第98回 日本生化学会大会, 京都.

49. 早坂 亮祐, 鳥越 大平, 高橋 悠志, 岡 昂輝, 松沢 佑紀, 木内 貴仁, 高橋 政友, 吉沢 明康, 和泉 自泰, 津川 裕司, 平山 明由, 奥田 修二郎, 松田 史生. (2025/11/3)

MassBank レコードの充実に向けた Shin-MassBank プロジェクトの取り組み. (ポスター発表)

第98回 日本生化学会大会, 京都.

50. 辻 広子, 山根 拓也, 今井 ももこ, 馬場 健史, 内山 進. (2025/11/4)

NMNによる老化メラニン産生細胞からのメラノソーム排出促進. (ポスター発表)

第98回 日本生化学会大会, 京都.

51. 守田 啓悟, 幡野 敦, 小鍛冶 俊也, 杉本 光, 高橋 政友, 和泉 自泰, 馬場 健史, 松本 雅記, 鈴木 穰, 平山 明由, 曾我 朋義, 黒田 真也. (2025/11/4, 11/5)

飢餓時代代謝ネットワークの肥満に対する堅牢性と脆弱性. (ポスター発表, 口頭発表)

- 第 98 回 日本生化学会大会, 京都.
52. 山崎 彩可, 山根 拓也, 今井 ももこ, 辻 広子, 馬場 健史, 内山 進. (2025/11/5)
アロニア含有成分と酵素阻害活性の違いを活用した新規酵素阻害物質の探索. (ポスター発表)
第 98 回 日本生化学会大会, 京都.
53. 山根 拓也, 中島 悠, 今井 ももこ, 辻 広子, 馬場 健史, 内山 進. (2025/11/5)
アロニア含有成分による細胞内 NAD⁺増加のメカニズム. (ポスター発表)
第 98 回 日本生化学会大会, 京都.
54. 山本 幸司, 高橋 政友, 和泉 自泰. (2025/11/5)
代謝機能障害関連脂肪肝炎の発症に直接的に関与するマクロファージの同定.
第 98 回 日本生化学会大会, 京都.
55. 馬場 健史. (2025/11/7)
次世代メタボロミクスに向けた新規分析技術の開発. (招待講演)
株式会社久留米科学機器 創立 70 周年記念新技術説明会, 久留米.
56. 馬場 健史. (2025/11/14)
メタボロミクスが切り拓く代謝解析の新展開. (招待講演)
兵庫県立大学 令和 7 年度「食未来エクステンション講座」エキスパートコース, 姫路.
57. 松田 史生, 早坂 亮祐, 鳥越 大平, 高橋 悠志, 高橋 政友, 岡 昂輝, 松沢 佑紀, 木内 貴仁, 吉沢 明康, 和泉 自泰, 津川 裕司, 平山 明由, 奥田 修二郎. (2025/12/3)
シン・マスバンクプロジェクト: ヒトメタボロームデータを活用したマスマスペクトルデータベースの拡充. (ポスター発表)
第 48 回 日本分子生物学会年会, 横浜.
58. 中谷 航太, 馬場 健史, 松本 雅記. (2025/12/4)
多角的オミクス解析によるステロイド代謝評価系の構築. (ポスター発表)
第 48 回 日本分子生物学会年会, 横浜.
59. 高橋 政友, 池田 和輝, 秦 康祐, 松本 雅記, 馬場 健史, 和泉 自泰. (2025/12/5)
質量分析マルチオミクス解析システムの開発と応用. (口頭発表)
第 48 回 日本分子生物学会年会, 横浜.
60. 馬場 健史. (2025/12/4)
食品分析における SFC の有用性. (招待講演)
超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) Webinar, Web 開催.
61. 馬場 健史. (2025/12/4)
メタボロミクスが切り拓く新たな代謝解析の世界. (招待講演)
「CopeLab」研究紹介セミナー 第 51 回, Web 開催.
62. 馬場 健史. (2025/12/6)

- 次世代メタボロミクスの技術開発に関する研究. (特別講演)
第 31 回 日本生物工学会 九州支部熊本大会 (2025), 熊本.
63. Takeshi Bamba. (2025/12/16)
Advancements in Lipidomics Platform Based on Supercritical Fluid Chromatography/Mass Spectrometry. (招待講演)
International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025 (Pacifichem 2025), Honolulu.
64. Yoshihiro Izumi. (2025/12/18)
Next-generation metabolome analysis using unified-hydrophilic interaction/anion exchange liquid chromatography mass spectrometry (unified-HILIC/AEX/MS). (招待講演)
International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025 (Pacifichem 2025), Honolulu.
65. 馬場 健史. (2026/1/9)
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)
2025 年度 ダイセルカラム オープンセミナー, 大阪.
66. 馬場 健史. (2026/1/19)
メタボライトターゲット分析技術. (招待講演)
第 2 回 バイオものづくり技術紹介セミナー, Web 開催.
67. 馬場 健史. (2026/1/23)
次世代食品機能性評価のためのメタボローム解析プラットフォームの開発. (招待講演)
Food & Health Science Forum 2026 in Miyazaki, 宮崎.
68. 馬場 健史. (2026/2/4)
次世代メタボローム分析技術. (招待講演)
第 46 回 関西ライフサイエンスリーディングサイエンティストセミナー, Web 開催.
69. 馬場 健史. (2026/3/10)
Development of advanced analytical technologies driving next-generation metabolomics. (招待講演)
日本農芸化学会 2026 年度 京都大会, 京都.
70. Takeshi Bamba. (2026/3/18)
Towards a Next-Generation Comprehensive Lipid Analysis Platform. (口頭発表)
2026 Lipidomics Gordon Research Conferences, Ventura.
71. 馬場 健史. (2026/3/27)
AMED BINDS におけるメタボローム解析, プロテオーム解析支援. (招待講演)
日本薬学会 第 146 年会, 吹田.

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。また、数理モデルを用いること生命現象を再現するモデルを作成し、その背後に潜むメカニズムの解明や治療を目指したシミュレーションによる制御を行っている。

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 downstream 分子だけが upstream 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.

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. Appl. 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、測定分子の発現量に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。このモデルを用いることで、インスリンシグナル伝達経路分子である S6K や 4EBP1 のリン酸化が肥満によるインスリン抵抗性を示しても応答が減弱しない「選択的インスリン抵抗性」を示すことと、そのメカニズムを明らかにした。一方で、インスリン抵抗性は上流分子の減少、特にインスリンレセプター (IR) の減少によってもたらされる。しかし、IR の EC50 が大きいことにより、上流分子の減少に対して頑強であることを見出した。この特性は Spare Receptor と呼ばれており、薬理学の教科書にも記載されている。我々は数理モデルを解析することにより、Spare Receptor はタンパク質量の変動に対して EC50 や最大応答性、時定数を頑強にすることを見出した。これらの研究は、シグナル伝達経路分子の特性について新たな知見をもたらすものである。

インスリンは血糖値を降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降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た。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、

肥満の進行と共に glucose effectiveness も変動することを明らかにした。これまで、2 型糖尿病の発症に glucose effectiveness の重要性が示唆されてきたが詳細は不明のままであった。本研究により、glucose effectiveness と 2 型糖尿病の発症の端緒が明らかとなった (PLOS ONE. 2025)。

リフィーディング症候群 (RFS) は低栄養の患者に再栄養を行うことで発症し、最悪の場合には死に至る。リフィーディング症候群の最も顕著な症状として低リン血症があるが、そのメカニズムは不明のままであった。我々は株式会社大塚製薬工場との共同研究で重症の RFS を呈するラットモデルを作成し、低リン血症を再現する数理モデルを構築した。このモデルの解析と実験による検証から、低リン血症には、①これまで関与が報告されてきたインスリンのみならずアミノ酸が重要であること、②FGF23 が関与すること、③肝臓でのリン濃度の初期値の差異、④mTOR 経路を介したリン酸トランスポーターである Pit2 の制御が重要であること、を明らかにした。さらにシミュレーションを行うことで、低リン血症を予防する方法を提案した (npj Syst. Biol. Appl. 2026)。

業績目録

原著論文

1. Kato H., Yamaoka I. and Kubota H. (Feb 2026)
Development of a severe rat refeeding syndrome model and mathematical modeling of the associated hypophosphatemia.
npj Syst. Biol. Appl. 12(1):34.
2. Kojima F., Morishita S., Uda S., Yutsudo N., Ogawa Y. and Kubota H. (Dec 2025)
Evaluation of the insulin-dependent and -independent hypoglycemic effects and understanding their breakdown in the progression of obesity using mice.
PLOS One. 20(12):e0337739.
3. Maehara H., Hatano A., Shirai M., Kokaji T., Suzuki Y., Matsumoto M., Egami R., Kubota H., Araki H., Miura F., Ito T. and Kuroda S. (Nov 2025)
Transomic analysis reveals DNA methylation and transcription factor roles in obese liver protein expression.
npj Syst. Biol. Appl. 11(1):130.

書籍等

1. 久保田 浩行, 加藤 寛彬, 山岡 一平. (2026 年 3 月)

数理モデルを用いたリフィーディング症候群による低リン血症メカニズムの理解とその制御 -アミノ酸の低リン血症への影響-.
アミノ酸研究第 19 巻第 1 号.

学会発表（口頭発表のみ）

1. 久保田 浩行. (2025/6/2)
数理モデルを用いたリフィーディング症候群による低リン血症メカニズムの理解とその制御 -アミノ酸の低リン血症への影響-. (招待講演)
日本アミノ酸学会 第 8 回産学官連携シンポジウム, 東京.
2. 久保田 浩行. (2025/7/5-6)
数理モデルを用いた生命応答の理解 -治療への応用を目指して- (招待講演)
第 57 回 日本動脈硬化学会総会・学術集会, 筑波.
3. 森下 宗, 宇田 新介, 久保田 浩行. (2025/9/8)
肥満マウス肝臓における高インスリン血症によるシグナル補償メカニズムの解明.
数理 AI 若手の会, 東京.
4. 久保田 浩行. (2025/10/28-30)
リフィーディング症候群における低リン血症の制御を目指した数理モデルによる応答の再現とメカニズムの理解. (招待講演)
第 53 回 日本救急医学会総会・学術集会, 大阪.
5. 久保田 浩行, 加藤 寛彬, 山岡 一平. (2025/12/3-5)
数理モデルを用いたリフィーディング症候群におけるリン代謝の理解. (招待講演)
第 48 回 日本分子生物学会年会, 横浜.
6. 森下 宗, 宇田 新介, 久保田 浩行. (2025/12/3-5)
Does reduction of upstream molecules in the insulin signaling pathway explain obesity-induced insulin resistance?
第 48 回 日本分子生物学会年会, 横浜.

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 月の新設から 3 年が経過した当分野は, 2026 年 3 月時点でスタッフ 10 名, 学生 5 名の体制へと徐々に拡充し, 活発な研究活動を展開している.

当分野では, 脳内免疫系に着目した研究を推進しており, 特に脳内マクロファージの未知なる重要機能の解明を目的として, 細胞・組織・個体レベルにわたる包括的な研究を進めている. 具体的には, マウスやマーモセットなどの動物モデルに加え, ヒト死後脳組織を用いた解析を通じて, 脳内マクロファージの発生・維持機構や細胞多様性の解明に取り組んでいる. さらに, アルツハイマー病や多発性硬化症などの神経変性疾患, さらに精神疾患を含む多様な中枢神経系疾患における脳内マクロファージの役割についても研究を進めている.

これらの研究を通じて, 「脳がどのように形成され, どのように維持され, そしてどのように機能障害へと至るのか」という脳の基本原理の理解を深化させることを目指している. 最終的には, 健常な脳の形成および維持に関する新たな概念を提唱するとともに, 現時点では有効な治療法が限られている中枢神経系疾患に対する新たな治療戦略の確立につなげることを目標としている.

A. 脳内マクロファージの標的とした遺伝子改変ツール

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. これらの機能解析には, Cre-loxP システムを利用した遺伝学的マウスモデルが広く用いられており, 特にタモキシフェン (TAM) 誘導型の Cx3cr1CreERT2 マウスは, ミクログリアを含む CX3CR1 陽性骨髄系細胞を特異的に操作できる代表的なツールとして多くの研究に利用されてきた. しかし, これらのモデルを用いた研究では, ミクログリアの再生動態や行動表現型などに関して研究間で結果が一致しない例も報告されており, その原因は十分に理解されていなかった.

本研究では, 広く使用されている二つの Cx3cr1CreERT2 マウス系統 (Cx3cr1CreERT2(Litt)およびCx3cr1CreERT2(Jung)) を比較解析し, マウス系統依存的なミクログリアの分子および機能的特性の違いを明らかにした (Yamasaki et al,

Cell Rep, 2025). RNA シークエンス解析の結果, TAM 投与後の Cx3cr1CreERT2(Litt) マウスのミクログリアでは, 細胞周期阻害因子である Cdkn1a (p21) が特異的かつ長期間にわたり誘導されることが判明した. 一方, Cx3cr1CreERT2(Jung) マウスや野生型マウスでは同様の誘導は認められなかった. さらに CUT&Tag 解析および ATAC-seq 解析により, Cdkn1a 遺伝子座における H3K27ac の増加とクロマチンアクセシビリティの上昇が確認され, Cdkn1a 誘導にはエピジェネティックな制御機構が関与する可能性が示された. 機能解析の結果, Cdkn1a 発現の持続的上昇を示す Cx3cr1CreERT2(Litt) ミクログリアでは細胞周期進行が抑制され, ミクログリア除去後の再増殖能が著しく低下することが明らかとなった. また, 発達期に TAM を投与した場合, Cx3cr1CreERT2(Litt) ミクログリアでは遺伝子発現プロファイルの大規模な変化が誘導され, I 型インターフェロン応答遺伝子の活性化やミクログリア特異的遺伝子の低下が観察された. さらに, CDKN1A 阻害剤 UC2288 を投与することで, これらの異常な細胞応答および遺伝子発現変化が部分的に回復することが示され, CDKN1A がこれらの現象の主要な原因であることが明らかとなった. 以上の結果から, Cx3cr1CreERT2(Litt) マウスでは TAM 投与により CDKN1A 依存的なミクログリア機能変化が誘導されることが示され, ミクログリア研究におけるマウス系統特異的な影響の重要性が明確となった. 本研究は, 遺伝学的ツールの系統依存的特性を理解することの重要性を示すとともに, ミクログリアの増殖制御機構の理解にも新たな知見を提供するものである.

B. 脳内マクロファージと神経の新たなコミュニケーション様式と疾患

脳に常在する主要な免疫細胞であるミクログリアは, 発達期における神経回路形成やシナプス恒常性の維持, さらには病理学的ストレスへの応答など, 多面的に中枢神経系の機能を支えている. 近年の研究により, ミクログリアと神経細胞の間には多様な相互作用が存在することが明らかになりつつあるが, その分子基盤には未解明な点も多い. 申請者らはこれまでに, ガングリオシド分解酵素である β -ヘキソサミニダーゼ (HEX) の β サブユニット Hexb がミクログリアに高発現することを報告してきた (Masuda et al., Nat Immunol 2020). しかし, この酵素発現の生理的意義は十分に理解されていなかった.

本研究では, ミクログリアが分泌する HEX が神経細胞に取り込まれ, リソソーム内で GM2 ガングリオシドの分解を補助することにより, 神経細胞膜の恒常性維持に寄与することを明らかにした (Frosch et al., Nature 2025). 一方, HEX が機能不全となる遺伝性疾患 Sandhoff 病では, この細胞間酵素供給機構が破綻し, GM2 ガングリオシドが神経細胞内に蓄積する. その結果, 膜構造の破綻や神経機能障害が生じるだけでなく, 蓄積した GM2 ガングリオシドがミクログリアの糖鎖認識受容体 MGL2 を刺激し, TNF や IL-6 などの炎症性サイトカイン産生を誘導することで, 神経変性を加速させる

ことが明らかとなった。すなわち、神経細胞とミクログリアの間に、脂質代謝異常と免疫活性化が相互に増幅する病的ループが形成されることが示された。

さらに、Sandhoff 病モデルマウスにおいて内在性ミクログリアを末梢由来の正常なミクログリア様細胞へ置換すると、この病的ループが断ち切れ、中枢神経系の恒常性および神経機能が回復することを実証した。これらの結果は、Hex-GM2-MGL2 軸を介した双方向性のミクログリア - ニューロン相互作用が神経細胞膜の恒常性維持に重要であり、その破綻が神経変性の進行に直結することを示している。本研究は、糖鎖認識を介したミクログリアの感知機構やリソソーム酵素の細胞間輸送という新たな研究領域を提示するとともに、神経変性疾患におけるミクログリアの機能異常を基盤とする新たな病態概念「ミクログリオパチー」を提唱するものである。さらに、ミクログリア置換療法の有効性を示した点は、これまで有効な治療法が限られていた神経変性疾患に対する新規治療戦略の可能性を示唆する重要な知見である。

業績目録

原著論文

1. Siedlecki-Wullich D., Ayral AM., Iohan L., Lemeu C., Buiche V., Blary K., Chapuis J., Eysert F., Beury D., Delacre M., Hot D., Masuda T., Knobloch KP., Prinz M., Lambert JC., Kilinc D. (Feb 2026)
Inflammatory stimulus enhances synaptic material uptake by adult APP microglia in a microfluidic neuron-microglia co-culture model.
Journal of Neuroinflammation. doi: 10.1186/s12974-026-03748-9.
2. Kudo M., Ohkubo T., Sugawara T., Irie T., Hatakeyama J., Tamura S., Shimamura K., Wakayama T., Matsuo N., Nakashima K., Masuda T., Ohta K. (Jan 2026)
Akhirin functions as an innate immune barrier to preserve neurogenic niche homeostasis during mouse brain development.
Cells. 15(2):151.
3. Dewa KI., Kaseda K., Kuwahara A., Kubotera H., Yamasaki A., Awata N., Komori A., Holtz MA., Kasai A., Skibbe H., Takata N., Yokoyama T., Tsuda M., Numata G., Nakamura S., Takimoto E., Sakamoto M., Ito M., Masuda T., Nagai. (Dec 2025)
The astrocytic ensemble acts as a multiday trace to stabilize memory.
Nature. 648(8092):146-156.

4. Ma S., Nakamura Y., Kochi T., Uemoto S., Miura Y., Wang Z., Hisaoka-Nakashima K., Morioka N. (Dec 2025)
Preventive effect of RAGE antagonists on distal infraorbital nerve injury-induced pain behaviors of male and female mice.
Biochemical Pharmacology. 2025;242(Pt 1):117242.
5. Sasaki U., Irifune M., Kochi T., Mukai T., Nakamura Y., Imado E., Oda A., Kamio H., Imamura S., Oue K., Morioka N., Ago Y. (Oct 2025)
Ketamine-induced pica behavior as nausea and vomiting involves dopamine and serotonin receptor activation in the area postrema of rats: A comparison with etomidate and pentobarbital.
European Journal of Pharmacology 1005:178068.
6. Yamasaki A., Shintaku H., Harada A., Maehara K., Tanaka K., Saeki M., Ito M., Konishi H., Tsuda M., Prinz M., Kishi Y., Ohkawa Y., Yamamoto S., Masuda T. (Sep 2025)
Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A mediates mouse line- and fate-dependent cellular responses in Cx3cr1-Cre genetic tools.
Cell Reports. 44(9):116267.
7. Walsh CM., Colbert R., Reynolds JP., Dunne E., Aiyegbusi ED., O'Carroll R., Wychowanec JK., Masuda T., Knobloch KP., Prinz M., Brougham DF., Dooley D. (Aug 2025)
Localised delivery of interleukin-13 from a PLGA microparticle embedded GelMA hydrogel improves functional and histopathological recovery in a mouse contusion spinal cord injury model.
Bioactive Materials. 53:855-874.
8. Frosch M., Shimizu T., Wogram E., Amann L., Gruber L., Groisman AI., Fliegauf M., Schwabenland M., Chhatbar C., Zechel S., Rosewich H., Gärtner J., Quintana FJ., Buescher JM., Blank T., Binder H., Stadelmann C., Letzkus JJ., Hopf C., Masuda T., Knobloch KP., Prinz M. (Aug 2025)
Microglia-neuron crosstalk through Hex-GM2-MGL2 maintains brain homeostasis.
Nature. 646(8086):913-924.
9. Kohno K., Shirasaka R., Hirose K., Masuda T., Tsuda M. (Aug 2025)
Interleukin-4 induces CD11c⁺ microglia leading to amelioration of neuropathic pain in mice.
Elife. 14:RP105087.

総説・プレビュー

1. Masuda T. (Feb 2026)
Microglia makeover: On-demand control panel revamp.
Immunity. 59(2):229-231.
2. Masuda T. (Apr 2025)
Common and distinct features of diverse macrophage populations in the central nervous system.
Proceedings of the Japan Academy, Ser B. 101(4):216-223.

著書

1. 増田 隆博. (2026 年 2 月)
発現遺伝子から理解するミクログリアの機能.
月刊「細胞」. 特集「脳内炎症とミクログリア」, ニュー・サイエンス社.
2. 増田 隆博. (2025 年 12 月)
脳内免疫を担う役者たち.
実験医学別冊「もっとよくわかる！実験免疫学」. 第 2 章神経系と免疫, 羊土社.
3. 山本 将大, 増田 隆博. (2025 年 11 月)
中枢神経系の脂質恒常性とその破綻による疾患発症.
実験医学「特集 1: 全身から脳へ！ 免疫細胞&液性因子で神経疾患を制御できるか？／
特集 2: “即時オープンアクセス義務化”に備えよう.」 Vol.43, No.18: 2884-2889, 羊土社.
4. 河内 貴弘, 増田 隆博. (2025 年 11 月)
脳内マクロファージの新時代: 脳の形成と維持および中枢性疾患における多様な役割.
麻酔 74 巻増刊号. S127-S132, 克誠堂出版.
5. 増田 隆博. (2025 年 6 月)
ミクログリアの細胞特性や機能に関する理解を深化させる研究ツール.
実験医学. Vol.43, No.10: 1660-1665, 羊土社.

受賞

1. 山崎 絢斗. (2025 年 11 月)
正常脳の形成における脳境界マクロファージの機能解明.
IDDI Outstanding Basic and Applied neuroscience Talent Award.
2. 山本 将大. (2025 年 6 月)
脳内非神経細胞リポドームカタログの構築.
第 67 回日本脂質生化学会 若手優秀発表者賞.
3. 増田 隆博. (2025 年 6 月)

脳境界マクロファージの発生メカニズム・細胞特性の解明および特異的な細胞機能操作ツールの創出
脳境界マクロファージの同定と機能解明.

第1回藤井徳夫賞.

4. 増田 隆博. (2025 年 5 月)

脳境界を標的とした統合的解析による脳形成メカニズムおよび細胞特性の理解.

2024 年度 花王科学賞.

学会発表

1. Takahiro Masuda. (5/8, 2025)

CNS border-associated macrophages in health and disease. (招待講演)

第9回国際爆傷対処フォーラム, 東京.

2. 増田 隆博. (6/6, 2025)

脳内マクロファージの新時代: 脳の形成と維持および中枢性疾患における多様な役割. (招待講演)

第72回日本麻酔学会学術集会, 神戸.

3. 山本 将大, 李 楠, 山崎 絢斗, 吉田 (橋立) 智美, 柳田 圭介, 進藤 英雄, 増田 隆博. (6/9, 2025)

脳内非神経細胞リポドームカタログの構築. (口頭)

第67回日本脂質生化学会, 千葉.

4. Takahiro Masuda. (7/4, 2025)

Understanding the multifaceted characteristics of brain macrophage. (口頭)

MIB-ASPIRE Glia International Joint Symposium ~The 34th Hot Spring Harbor International Symposium, 2nd ASPIRE Symposium~, Freiburg (Germany).

5. Shin-ichiro Hiraga, Takahiro Masuda. (7/4-6, 2025)

Dynamics and functional role of CNS-associated macrophages in stroke pathology. (口頭)

MIB-ASPIRE Glia International Joint Symposium ~The 34th Hot Spring Harbor International Symposium, 2nd ASPIRE Symposium~, Freiburg, Germany.

6. Takahiro Kochi, Takahiro Masuda. (7/4-6, 2025)

FcγR- and CD9-dependent synapse engulfing microglia in the thalamus drives cognitive impairment following cortical brain injury. (口頭)

MIB-ASPIRE Glia International Joint Symposium ~The 34th Hot Spring Harbor International Symposium, 2nd ASPIRE Symposium~, Freiburg, Germany.

7. Ayato Yamasaki, Hayato Shintaku, Akihiro Harada, Kazumitsu Maehara, Kaori Tanaka, Mai Saeki, Hiroyuki Konishi, Makoto Tsuda, Marco Prinz, Yusuke Kishi, Yasuyuki Ohkawa, Shota Yamamoto, Takahiro Masuda. (7/8, 2025)

Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A mediates mouse line- and fate-dependent cellular responses in Cx3cr1-Cre genetic tools. (ポスター)

XVII European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, #432, France.

8. 増田 隆博. (7/24, 2025)

CNS macrophages from various angles. (口頭)

第 48 回日本神経科学大会, 新潟.

9. 増田 隆博. (7/25, 2025)

脳内免疫と非免疫を支えるマクロファージたち. (招待講演)

第 48 回日本神経科学大会, 新潟.

10. 増田 隆博. (8/1, 2025)

脳境界研究から見る脳の発生と中枢性疾患. (口演)

第 46 回日本炎症・再生医学会, 京都.

11. 増田 隆博. (8/2, 2025)

多様な脳内マクロファージの細胞特性と機能. (招待講演)

第 45 回阿蘇シンポジウム, 熊本.

12. 増田 隆博. (9/5, 2025)

脳研究に新潮流を生む脳内マクロファージと脳境界. (招待講演)

2025 年度 文部科学省 学術変革領域研究 【先端モデル動物支援プラットフォーム】

若手支援技術講習会, 長野.

13. 増田 隆博. (9/11, 2025)

A new frontier in brain research: the brain border and its potential. (招待口頭)

第 68 回日本神経化学学会大会, 名古屋.

14. Shota Yamamoto, Takahiro Masuda. (9/12, 2025)

Establishment of glial lipidome atlas during the postnatal stage to aged. (口頭)

第 68 回日本神経化学学会, 愛知.

15. Takahiro Masuda. (10/6, 2025)

Understanding the multifaceted characteristics of brain macrophage. (招待講演)

17th ISNI International Congress Basic Research Conference, Chiba.

16. Shota Yamamoto, Li Nan, Ayato Yamasaki, Tomomi Hashidate-Yoshida, Keisuke Yanagida, Hideo Shindou, Takahiro Masuda. (10/7, 2025)

Decoding lipidome uniqueness of glial cells in the brain. (ポスター)

17th INTERNATIONAL CONGRESS, International Society of Neuroimmunology, Chiba (JAPAN).

17. Takahiro Masuda. (10/31, 2025)

Targeting diverse brain macrophages. (招待講演)

The 3rd International Symposium of the KAIST Stem Cell Center, 韓国.

18. 増田 隆博. (11/1, 2025)
脳境界マクロファージによる疾患制御メカニズムの解明. (口演)
アステラス病態代謝研究会第 55 回研究報告会, 東京.
19. 増田 隆博. (11/4, 2025)
脳内マクロファージの細胞特性を多面的に理解する. (口演)
第 98 回日本生化学会大会, 京都.
20. Takahiro Masuda. (11/12, 2025)
Understanding neurodegenerative disease from inside and outside the brain: Toward novel therapeutic. (招待講演)
第 2 回 大塚アルツハイマー病シンポジウム, 徳島.
21. 増田 隆博. (12/18, 2025)
多様な脳内マクロファージの細胞特性と機能. (招待講演)
坪田ラボサイエンティフィックレクチャー, 東京.
22. 平賀 慎一郎, 増田 隆博. (1/23, 2026)
Spatiotemporal dynamics, origin, and acute functions of CD206⁺ cells after striatal hemorrhage. (ポスター)
九州大学医療健康ユニット ニューロサイエンスグループ研究会, 第 5 回 日本神経化学会 若手 KYOUEEN, 福岡.
23. 山崎 絢斗, 増田 隆博. (1/23, 2026)
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)
九州大学医療健康ユニット ニューロサイエンスグループ研究会, 第 5 回 日本神経化学会 若手 KYOUEEN, 福岡.
24. 山本 将大, 増田 隆博. (1/24, 2026)
脳構成細胞の脂質特性を明らかにする Brain Lipidome カタログ ver.1.0. (口頭)
第 5 回日本神経化学会 若手 KYOUEEN, 福岡.
25. 増田 隆博. (3/4, 2026)
境界の内と外: 多様な脳内マクロファージに近いし制御する. (招待講演)
第 4 回お茶の水眼リサーチフォーラム, 東京.
26. Shota Yamamoto, Takahiro Masuda. (3/16, 2026)
The brain lipidome catalog: lipidome characteristics of glial cells in the mouse brain. (口頭)
第 99 回日本薬理学会年会, 仙台.
27. 増田 隆博. (3/16, 2026)
様々なモダリティで脳内マクロファージを理解する. (口演)
第 99 回日本薬理学会年会, 仙台.

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はなく、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. Nguyen L., Motoike S., Zujur D., Yoshizawa K., Takashima Y., Uezumi A., Furuhashi K., Maruyama S., Jin Y., Toguchida J., Sakurai H., Ikeya M. (Dec 2025)
Embryonic lineage-specific iPSC-derived mesenchymal stem/stromal cells exhibit different morphologies and intrinsic functions.

- iScience**. 29(1):114482. doi: 10.1016/j.isci.2025.114482.
2. Fukawa T., Takata M., Kishida K., Sugiura K., Suzuki M., Tsuda H., Sakakibara I., Uchida T., Rahman MM., Ulla A., Sairyo K., Sato T., Ikemoto-Uezumi M., Uezumi A., Nikawa T. (Dec 2025)
Critical role of mitochondrial aconitase in skeletal muscle maturation.
Sci Rep. 15(1):42957. doi: 10.1038/s41598-025-25560-w.
 3. Fusagawa H., Sato T., Naito A., Tokuda N., Yamauchi N., Uezumi A., Uezumi M., Saito Y., Fusagawa M., Takashima H., Ichise N., Ogawa T., Karaushi T., Tohse N., Feeley B., Liu X., Teramoto A., Yamada T. (Dec 2025)
Overuse-Induced Muscle Disorder: Establishing a Rat Model to Unravel the Role of Fibro-Adipogenic Progenitor Cells in Intramuscular Fibrosis.
J Orthop Res. 43(12):2102-2113. doi: 10.1002/jor.70076.
 4. Zhang L., Kaji T., Nakamura A., Maesawa N., Iwamori K., Xu J., Liu Y., Uezumi A., Kamimura D., Murakami M., Kubo A., Yamada T., Akimoto T., Fukada SI. (Nov 2025)
Calcitonin receptor downregulation and exercise-conditioned blood enable systemic muscle stem cell proliferation.
Nat Commun. 16(1):10576. doi: 10.1038/s41467-025-65684-1.
 5. Ikedo A., Aoki R., Sakai H., Saeki N., Yanagihara Y., Moody J., Kojima M., Kouno T., Ando Y., Hino K., Kinoshita T., Carninci P., Shin JW., Hon CC., Uezumi A., Kamei Y., Imai Y. (Nov 2025)
Estrogen signaling in PDGFR α ⁺ cells positively regulates cortical bone metabolism via IGFBP5 in female mice.
JBM R Plus. 10(1):ziaf178. doi: 10.1093/jbmrpl/ziaf178.

学会発表

1. 上住 聡芳. (2025/7/24)
筋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 43 回日本骨代謝学会学術集会, 熊本.
2. 上住 円. (2025/8/23)
間葉系間質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 11 回日本筋学会学術集会, 仙台.
3. 上住 聡芳. (2025/8/23)
筋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 11 回日本筋学会学術集会, 仙台.
4. Akiyoshi Uezumi. (2025/9/22)
Elucidation of the mechanism by which kranocyte aging leads to age-related degeneration of neuromuscular junctions. (口頭発表)

International conference on muscle wasting, Molecular mechanisms of muscle wasting during aging and disease 2025, Swiss.

5. Akiyoshi Uezumi. (2025/10/3)

Elucidation of the heterogeneity system of mesenchymal stromal cells essential for maintaining skeletal muscle integrity. (招待講演)

The 20th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences, JSPS Core-to-Core Program Virology Symposium, Kyoto, Japan.

6. Akiyoshi Uezumi. (2025/11/3)

Elucidation of the heterogeneity system of mesenchymal stromal cells that support skeletal muscle homeostasis. (招待講演)

The 98th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, Kyoto, Japan.

7. 上住 聡芳. (2025/11/26)

間葉系間質細胞の不均一性の意義解明. (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 2025 年度研究班会議, 東京.

8. 上住 聡芳. (2025/12/4)

間葉系間質細胞の局在依存的特性による筋維持機構の解明. (招待講演)

第 48 回日本分子生物学会年会, 横浜.

9. Akiyoshi Uezumi. (2025/12/7)

Elucidation of differences in “muscle memory” induced by exercise or doping. (招待講演)

JADA Workshop on Anti-Doping Science Research 2025, Tokyo, Japan.

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細胞解析、CRISPRを用いた遺伝子操作、バイオインフォマティクス、および空間オミクス(seqFISH等)を統合し、転写バースト(転写Active/Inactiveの確率的遷移)を基盤とした遺伝子発現動態制御機構の解明を目指している。これまでに、ゲノム高次構造や転写因子・補因子の局所集積が転写状態遷移に関与することが示されてきたが、本年度はさらに、転写バーストの分単位の時間スケールで、ヒストン修飾を含むクロマチン環境そのものが可逆的にゆらぐ、という視点を中心に研究を推進した。主な成果として、(i)生細胞単一遺伝子イメージングとヒストン修飾プローブを組み合わせ、転写状態とクロマチンマークの分単位カップリングを実証した(Gao et al., bioRxiv, 2026)、(ii)厚み・自家蛍光の問題を克服しつつマウス初期胚に適用可能な高感度マルチモーダル seqFISH法を確立した、(iii)細胞運命決定に関与する多遺伝子の協調変化を捉えるため、複数遺伝子の転写活性と遺伝子座局在を同時可視化する技術を確立した。研究は落合博教授、小林芳明助教、内野哲志助教、ならびにテクニカルスタッフ等により推進した。

A. 転写バーストとクロマチンマークの分単位カップリング機構の解明

ヒストン修飾は、発生・分化における遺伝子発現プログラムの「安定な記憶(エピジェネティックマーク)」として議論されることが多い一方で、多くの遺伝子の転写は分単位でActive/Inactiveを繰り返す転写バーストとして観測される。この時間スケールのギャップ(「安定なクロマチンマーク」と「迅速な転写状態遷移」)を埋めることは、細胞状態の維持と可塑性を統一的に理解するうえで重要である。そこで本年度は、内在性遺伝子における転写状態遷移と、遺伝子近傍クロマチンマークの時間変動を同一細胞内で同時に捉える解析基盤を構築し、転写バーストの分子実装を検証した。

具体的には、STREAMING-tag単一遺伝子ライブイメージングにより、マウス胚性幹(ES)細胞の内在性遺伝子について、転写活性(nascent RNAシグナル)を指標にActive/Inactive状態を時系列で同定し、同時に、ヒストン修飾およびRNAPポリメラーゼII(RNAPII)リン酸化状態を可視化する蛍光プローブを用いて、遺伝子座周辺のシグナルを定量した。その結果、転写がActiveのときに転写活性化関連のアセチル化・メチル化マークが増加し、Inactiveで減少する一方、Polycomb関連の転写抑制マーク

は逆方向に振る舞うことが示された。すなわち、クロマチンマークは「固定された背景」ではなく、転写状態の切替と可逆的に連動して分単位で変動し得ることが明確化された。

さらに、転写共役因子群の集積と酵素活性の関与を検討するため、転写共役因子や、ヒストンアセチル化の「書き込み(HAT)/消去(HDAC)」に関わる複合体の遺伝子座近傍での挙動を解析した。転写 Active 状態では転写関連因子に加え、アセチル化酵素および脱アセチル化酵素関連因子の集積が観測され、拮抗する酵素活性が同一の転写活性場に共存することが示唆された。加えて HDAC 阻害により、Active/Inactive の持続時間分布が変化し、脱アセチル化が転写状態遷移(バーストの持続・終結を含む)に機能的に寄与することが支持された。以上より、転写バーストは、転写因子の結合だけでなく、遺伝子座近傍でのクロマチン修飾状態が分単位で“動的平衡”を取りながら変動する環境の中で進行する、という枠組みを提示した。

本成果は、確率的な転写バーストと、長期的に安定な遺伝子発現制御(細胞状態の頑健性)を両立させるメカニズムとして、「分単位で可逆にゆらぐクロマチンマーク」という新しい理解を与えるものである。また、後述する初期胚の空間マルチオミクス解析(B)や、多遺伝子同時イメージング(C)と接続することで、発生過程の細胞運命決定における転写動態とエピゲノム動態の因果関係を、単一細胞・単一遺伝子座の解像度で検証するための基盤となる。

B. マウス初期胚における高効率マルチモーダル空間イメージング技術の確立

マウス初期発生過程では、内部細胞塊などにおいて細胞間で遺伝子発現が不均一となり、これがエピブラストおよび原始内胚葉などへの分化バイアスに関与すると考えられている。しかし初期胚試料は厚みがあり、自家蛍光(特に短波長チャネル)や深部での信号減衰のため、多重検出・深部観察の感度が律速となる。そこで本年度は、seqFISH の逐次検出の枠組みに SABER(primer-exchange reaction を用いたシグナル増幅)を適用し、厚みのある試料でもロバストに RNA/ DNA/ タンパク質・ヒストン修飾を同一試料内で検出できる SABER-seqFISH 法の確立を進めた。

技術的には、SABER による蛍光スポット増幅条件を seqFISH に適合させ、多チャネルでの RNA-FISH 信号を安定に増幅できることを確認した。加えて、本法が RNA に加え、ゲノム DNA、タンパク質、ヒストン修飾の検出にも適用可能であることを示し、マルチモーダル解析へ拡張した。また、マウス初期胚への適用では、厚み・自家蛍光といった課題に対し、信号増幅を活用することで深部でも検出性を確保し、複数 RNA 種の空間局在を含む空間情報取得の見通しを得た。今後は自家蛍光低減のための透明化処理等との組み合わせや、より大規模な多重化によって、初期発生の細胞運命決定に寄与する転写・エピゲノム状態の空間的対応関係を包括的に解明することを目指す。

C. 複数遺伝子の転写活性と核内局在を同時可視化する技術の確立

細胞運命決定は単一遺伝子の変化ではなく、多数の遺伝子の協調的な転写状態変化として進行すると考えられる。したがって、転写バーストの理解を細胞運命決定へ接続するためには、単一細胞内で複数遺伝子の転写活性を同時に観測し、さらに、それぞれの遺伝子座周辺に集積する転写関連因子やヒストン修飾状態を同時に評価できる基盤が必要となる。そこで本年度は、従来の STREAMING-tag を拡張し、最大 3 遺伝子を同時に可視化する STtagv2(三重遺伝子可視化)システムの開発と、それを活用した分化誘導系の整備を進めた。

STtagv2 では、STREAMING-tag の Tet0/TetR モジュールに加え、Lac0/LacI 系を組み合わせることで、複数の遺伝子座の核内局在と転写活性(nascent RNA)を同時に追跡可能とした。一方で LacI の DNA 結合は転写抑制を引き起こし得るため、DNA 結合親和性を調整した変異 LacI (mLacI)を導入するなど、転写への影響を最小化しつつ安定に遺伝子座標識できる条件を検討した。また、ノックインの妥当性確認(発現・smFISH 等)を行い、多遺伝子同時観測に必要な細胞株・観測条件を整備した。

さらに、細胞運命決定への応用として、マウス ES 細胞から原始内胚葉様細胞への分化誘導モデルを利用し、分化に伴う多遺伝子転写動態の変化を解析できる足場を構築した。今後は、ヒストン修飾を可視化する蛍光プローブ等の導入により、転写状態遷移とヒストン修飾集積の同時計測を多遺伝子へ拡張し、分化バイアスを生む転写バースト協調性(遺伝子間相関、時系列位相関係)と、その背後にあるエピゲノム動態の因果関係を明確化する。本基盤は、初期胚の不均一性解析(B)とも相補的であり、発生過程の細胞運命決定を「動的な転写状態遷移」の観点から理解するための中核技術になると期待される。

D. 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. Gao X., Ko C., Dong Y., Fujii T., Uchino S., Kobayashi Y., Harada A., Ohishi H., Ohkawa Y., Kimura H., Ochiai H. (Feb 2026)
Minute-scale coupling of chromatin marks and transcriptional bursts.
bioRxiv. doi: 10.64898/2026.02.08.704500.

学会発表(口頭発表)

1. 落合 博. (2026/3/19)
マルチモーダル空間オミクスによる転写バーストとゲノム高次構造の関係性理解. (招待講演)
FISH ベース空間オミクスワークショップ, 岡崎.
2. Xiaohui Gao, Chaebien Ko, Takeru Fujii, Satoshi Uchino, Yoshiaki Kobayashi, Akihito Harada, Yasuyuki Ohkawa, Hiroshi Kimura, Hiroshi Ochiai. (2026/3/14)
Minute-scale coupling of chromatin marks and transcriptional bursts. (口頭発表)
Systems Biology: Global Regulation of Gene Expression, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, US.
3. 落合 博. (2026/2/24)
ヒストン修飾と転写バーストの分単位スケールにおける可逆的連動. (招待講演)
第6回有性生殖研究会, 名古屋.
4. Hiroshi Ochiai. (2025/12/6)
Histone modification cycle during transcriptional bursting. (招待講演)
The 37th Tokyo RNA Club, Genome and Epigenome Dynamics, Tokyo, Japan.
5. Hiroshi Ochiai. (2025/11/28)
Dynamics of transcriptional bursting and histone modifications revealed by single-gene imaging. (基調講演)
SINGLE MOLECULES & CHROMATIN MEETING 2025, Perth, Australia.
6. 落合 博. (2025/11/16)
単一遺伝子ライブイメージングが明かす転写バースト過程のヒストン修飾動態. (シンポジウム)
第8回形態解析ワークショップ ～多様な顕微鏡を用いて～, 東京.

7. 落合 博. (2025/9/17)
単一遺伝子イメージングによる転写動態とヒストン修飾の関係性理解. (招待講演)
令和 7 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. 三島.
8. Hiroshi Ochiai. (2025/9/9)
Spatiotemporal mapping of SOX2-rich transcription hubs couples enhancer–promoter mechanics to transcriptional bursting in pluripotent stem cells. (招待講演)
7th International Workshop on SOX Transcription Factors. 軽井沢.
9. 落合 博. (2025/8/21)
空間マルチオミクスで解明するマウス胚性幹細胞の転写動態と高次ゲノム構造. (招待講演)
日本組織培養学会第 97 回大会. 淡路.

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、土井淳助教、共同研究員 2 名、博士課程学生 6 名、修士課程学生 2 名、研究生 5 名、テクニカルスタッフ 1 名、技術補佐員 1 名、事務補佐員 2 名の計 21 名により研究活動を展開している（2026.3 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 100 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）の部門長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. Khor S. S., Hirayasu K., Kawai Y., Kim H. L., Nagasaki M., Tokunaga K. (Apr 2025)
LILR genotype imputation with attribute bagging (LIBAG): leukocyte immunoglobulin-like receptor copy number imputation system.
Front Immunol. 16:1559301.
2. Nagasaki M., Hirayasu K., Khor S. S., Otokozawa R., Sekiya Y., Kawai Y., Tokunaga K. (May 2025)
JoGo-LILR caller: Unveiling and navigating the complex diversity of LILRB3-LILRA6 copy number haplotype structures with whole-genome sequencing.
Hum Immunol. 86(3):111272.
3. Mori T., Ueno K., Nagasaki M., Matsuda K., BioBank Japan Project. (Jul 2025)
A *POLR1D*-regulating single-nucleotide polymorphism as a predictive marker candidate for platinum-based chemotherapy in gastrointestinal cancers.
Ther Adv Med Oncol. 17:17588359251355079.
4. Sakata Y., Nochioka K., Yasuda S., Ishida K., Shiroto T., Takahashi J., Kasahara S., Abe R., Yamanaka S., Fujihashi T., Hayashi H., Kato S., Horii K., Teramoto K., Tomita T., Miyata S., Sugimura K., Waga I., Nagasaki M., Shimokawa H. (Aug 2025)
Clinical and plasma proteomic characterization of heart failure with supranormal left ventricular ejection fraction: An emerging entity of heart failure.

- Eur J Heart Fail.** 27(8):1570-1583.
5. Kulmanov M., Ashouri S., Liu Y., Abdelhakim M., Alsolme E., Nagasaki M., Ohkawa Y., Suzuki Y., Tawfiq R., Tokunaga K., Katayama T., Abedalthagafi M. S., Hoehndorf R., Kawai Y. (Aug 2025)
Phased genome assemblies and pangenome graphs of human populations of Japan and Saudi Arabia.
Sci Data. 12(1):1316.
 6. Matsubara T., Machida S., Owusu S. P. K., Asakura A., Hashimoto H., Matsuoka M., Nagasaki M. (Nov 2025)
QTFPred: robust high-performance quantum machine learning modeling that predicts main and cooperative transcription factor bindings with base resolution.
Brief Bioinform. 26(6):bbaf604.
 7. Zhang Y. O., Iwasaki T., Kawaguchi T., Takahashi H., Kawaguchi S., Kanno A., Yamaguchi I., Kubota K., Dobashi H., Nagasaki M., Yamamoto M., Takahashi M., Shimizu M., Ikeura T., Matsui S., Kanda M., Nakamura K., Yokoyama K., Azumi A., Masaki Y., Mizushima I., Kurita Y., Seno H., Origuchi T., Yazumi S., Hirano K., Masamune A., Mizuno N., Shimada H., Moriyama M., Hori Y., Kodama Y., Saeki T., Kin T., Kawanami C., Asada M., Akamizu T., Nakamura A., Oshima K., Tanaka Y., Yoshifuji H., Kamisawa T., Kimura T., Umehara H., Ishikawa H., Chiba T., Okazaki K., Mimori T., Nakamura S., Kawano M., Matsuda F., Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium. (Jan 2026)
IgG4-related disease in the Japanese population: a whole-genome sequencing study.
Lancet Rheumatol. 8(1):e11-e22.
 8. Nagasaki M., Katayama T., Moriya Y., Sekiya Y., Kawashima S., Teraoka R., Machida S., Matsubara T., Hashimoto H., Asakura A., Nagano A., Yamashita R., Takada T., Mitsuhashi N., Kamada M., Ohkawa Y., Tokunaga K., Kawai Y., Variant Information Standardization Collegium. (Jan 2026)
JoGo 1.0: the ACTG hierarchical nomenclature and database covering 4.7 million haplotypes across 19,194 human genes.
Nucleic Acids Res. 54(D1):D1159-D1173.
 9. Nambu R., Naito T., Haruyama M., Hosokawa J., Shimizu H., Takeuchi I., Hagiwara S. I., Mizuochi T., Takaki Y., Ishige T., Nishizawa T., Kudo T., Ito N., Kawai Y., Kakuta Y., Nagasaki M., Shimizu T., Iwama I., Arai K. (Jan 2026)
Orofacial granulomatosis in pediatric Crohn's disease: clinical outcomes and genetic background in the era of biologics: a retrospective study in Japan.
Intest Res. in press.
 10. Osaka R., Naito T., Khor S. S., Kakuta Y., Kawai Y., Nagasaki M., Meguro H., Iwaki H., Okamoto D., Nagai H., Shimoyama Y., Moroi R., Shiga H., Kinouchi Y., Masamune A. (Feb 2026)
HLA-DQB1*03:01 and HLA-DQA1*05:05 as key genetic determinants of infliximab response and immunogenicity in Japanese patients with inflammatory bowel disease.

J Gastroenterol. in press.

学会発表

1. Masao Nagasaki. (2025/4/16)
JoGo v1: Joint Open Genome and Omics Platform v1. (招待講演)
2nd International Meeting on Cancer • Aging Biology and Bioinformatics, 大阪.
2. 長崎 正朗. (2025/7/6)
JoGo. (口頭発表)
第 16 回 国内版バイオハッカソン BH25.7, 福井.
3. 長崎 正朗. (2025/7/10)
長鎖型シーケンスに基づくハプロタイプカタログ構築と異なるクラウド拠点間での横断的バッチジョブシステム試験実装. (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 17 回 シンポジウム, 東京 (オンライン).
4. Masao Nagasaki. (2025/8/27)
Design of large-scale human genome analysis platform and long-read sequencing data analyses.
(招待講演)
Bioinformatics Workshop 2025, 京都.
5. Masao Nagasaki, Yosuke Kawai, Yasuyuki Ohkawa, Toshiaki Katayama, The Variant Information Standardization Collegium. (2025/10/16)
ACTG Haplotype Nomenclature and the JoGo Database: A Long-Read-Based Framework for Genome-Wide Human Haplotype Annotation. (ポスター発表)
ASHG 2025 Annual Meeting, Boston.
6. Taichi Matsubara, Shuto Machida, Samuel Papa Kwesi Owusu, Akihiro Asakura, Hiroki Hashimoto, Masanori Matsuoka, Masao Nagasaki. (2025/10/17)
Quantum machine learning for robust transcription factor binding prediction. (ポスター発表)
ASHG 2025 Annual Meeting, Boston.
7. 長崎 正朗, 河合 洋介. (2025/12/4)
ACTG ハプロタイプ命名法に基づくデータベースと JoGo ポータルサイトについて. (招待講演)
第 48 回日本分子生物学会年会, 福岡.
8. Masao Nagasaki, Yosuke Kawai, Yasuyuki Ohkawa, Katsushi Tokunaga, Toshiaki Katayama, Standardization Collegium Variant Information. (2025/12/20)
JoGo 1.0: A Web Portal for ACTG-Based Haplotype Annotation Across 19,211 Human Genes. (ポスター発表)
The 70th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, 神奈川.
9. 長崎 正朗. (2026/1/31)

医療・健康に向けたヒト高深度ゲノム・オミクスの取り組み. (招待講演)

第4回 医療・健康ユニットシンポジウム, 福岡 (オンライン).

疾患ゲノム生物学分野

Division of Pathological Genomics

准 教 授：富松 航佑

Associate Professor : Kosuke Tomimatsu, Ph.D.

当分野は 2025 年 4 月に発足した研究室であり、現在は准教授・富松航佑とテクニカルスタッフ 1 名の体制で研究活動を行っている。当分野では、若齢から加齢に至る身体機能の変化をゲノム制御の観点から捉え、その破綻が加齢関連疾患へとどのようにつながるかを明らかにすることを目的としている。加齢性筋萎縮を主な研究対象とし、ヒストンを起点としたクロマチン構造変化、遺伝子発現制御、細胞間相互作用の変化を解析している。分子変化と組織機能の関係を具体的に示すことで、加齢に伴う恒常性破綻の仕組みの理解を目指している。

A. 加齢におけるゲノム制御機構の解明

加齢は組織機能の低下として現れるが、その分子基盤は十分に理解されていない。従来、老化細胞の蓄積が加齢の指標として用いられてきたが、実際には老化細胞が組織内に増加する以前から、筋力低下などの機能変化が観察される。このことは、より早期に生じる分子レベルの変化が存在する可能性を示している。そこで本分野では、加齢初期におけるゲノム制御機構の変化に着目し、ヒストン量およびクロマチン状態の動態を解析した。ライフスパンの複数のタイムポイントにおける骨格筋組織を対象に、RNA-seqFISH により細胞タイプを同定し、PECAb-seqIS によりヒストン修飾およびヒストン組成を解析した。その結果、成熟後早期の段階で、一過的なヒストン修飾の変化とカノニカルヒストン量の低下が、特定の細胞に限らず複数の細胞タイプに共通して生じていることを見出した。この変化は、老化細胞の顕在化に先行して認められた。さらに因果関係を検証するため、培養細胞 NIH3T3 においてヒストン量を減少させたところ、細胞増殖能の低下に加え、老化関連 β -ガラクトシダーゼ活性および p21 の上昇が確認された。また、カノニカルヒストン 68 遺伝子のうち 29 遺伝子をタモキシフェン誘導的に欠損させるマウスを作製し表現型変化を解析した結果、運動機能の有意な低下が観察された。これらの結果は、ヒストン量の減少が老化細胞の顕在化に先行して生じる分子変化である可能性を示している。この変化が老化細胞形成過程の一部であるのか、あるいは独立した経路として組織機能低下に関与するのかは、今後の検証を要する。本研究は、加齢に伴うクロマチン構成因子の量的変化を具体的に捉え、その変化が老化様表現型および組織機能低下と関連する可能性を示した。

B. 空間オミクス解析

各種ヒト病態サンプルおよびマウスモデルを対象に, 空間オミクス解析の技術支援を行った. RNA-seqFISH, DNA-seqFISH, PECAb-seqIS などの手法を用い, 組織を構成する細胞タイプの同定およびその空間分布, 発現プロファイルの取得を進めている. また, カニクイザルやニワトリなど解析対象種を拡張するとともに, マウス体内に作製されたヒト組織など種が混在する試料にも対応可能な解析基盤を整備している. これらの解析基盤を通じて, 複数の共同研究を推進している.

業績目録

原著論文

1. Fujii T., Tomimatsu K., Kato M., Ito M., Sato S., Kurumizaka H., Sato Y., Maehara K., Kimura H., Harada A., Ohkawa Y. (Dec 2025)
Reconstructing epigenomic dynamics through a single-cell multi-epigenome data integration framework.
Nat Commun. 16(1):11006.
2. Matsuda C., Ichiki A., Sato Y., Kudo Y., Saotome M., Takayama C., Le KM., Uchino S., Higuchi R., Kawata K., Tomimatsu K., Ozawa M., Ikawa M., Ohkawa Y., Baba Y., Kimura H. (Jan 2026)
Organization and Dynamics of Transcription Elongation Foci in Mouse Tissues.
J Mol Biol. 169395.

学会発表

1. 富松 航佑. (2026/3/5)
PECAb と Seq-smFISH を組み合わせたマルチモーダル解析. (招待講演)
第 136 回岡山県医用工学研究会, 岡山.
2. 富松 航佑. (2026/1/30)
ヒストンの組成変化による個体老化メカニズムの解明. (口頭発表)
徳島大学先端酵素学研究所 2025 年度共同利用・共同研究拠点成果報告会, 徳島.
3. 富松 航佑. (2025/10/10)
高解像に細胞状態を捉える超多重免疫染色の開発. (招待講演)
第 11 回群馬大学生体調節研究所内分泌代謝シンポジウム, 群馬.
4. Kosuke Tomimatsu. (2025/5/31)
Highly multiplexed imaging to analyze spatiotemporal cellular senescence. (ポスター発表)
89th Cold Spring Harbor Laboratory Symposium on Quantitative Biology Senescence & Aging, USA.

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。そののち、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。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、ど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。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。それぞれのエンハンサーには複数の転写因子が協調的に作用することで中胚葉および体節が正常に形成されることを見出した。

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および 2Mb を超える大きな領域を欠損させる方法を見出した。並行して ES 細胞でゲノム編集を行い、多彩なマウス作製を行なっている。

業績目録

原著論文

1. Hayashi S., Suzuki H., Takada S., Takemoto T. (Jun 2025)
Wnt3a is an early regulator of the Wolffian duct directionality via the regulation of apicobasal cell polarity.
Developmental Biology 522:136-142.
2. Egashira S., Maehara K., Tanaka K., Nakamura M., Takemoto T., Ohkawa Y., Harada A. (Jul 2025)
Histone H2B isoform H2bc27 is expressed in the developing brain of mouse embryos.
The Journal of Biochemistry 178(2):109-119.
3. Murata M., Harada A., Hirose H., Maeda H., Shimamura T., Ohkawa Y., Takemoto T., Takaoka K. (Oct 2025)
p53-mediated regulation of epiblast cell numbers predicts reactivation during mouse embryonic diapause.
Cell Reports 44(10):116298.
4. Ohigashi I., Kyuma H., Otsu E., Hayashi S., Takemoto T., Takahama Y. (Dec 2025)
Ccl21a, Rather Than Ccl21b, is Essential for Thymocyte Migration in Mouse.
European Journal of Immunology 55(12):e70114.

総説

1. Chen YC., Takemoto T. (Feb 2026)
Sterile Chicken Hosts for Germline Transmission: A Review of Recipient Preparation Strategies in Avian Biotechnology.
Protein Expression and Purification 5106903

学会発表

1. Soh Hazaki, Hitomi Suzuki, Kaori Tanaka, Akihito Harada, Yasuyuki Ohkawa, Tatsuya Takemoto. (2025/6/16)
Regulatory mechanisms of mesoderm development via Tbx6 gene control. (ポスター発表)
第 58 回日本発生生物学会大会, 名古屋.
2. Soh Hazaki, Hitomi Suzuki, Yuta Chigi, Kaori Tanaka, Akihito Harada, Yasuyuki Ohkawa, Tatsuya Takemoto. (2025/6/16)
The transcriptional regulation of the Tbx6 gene to elucidate the mesoderm development from the neuro-mesodermal progenitors. (ポスター発表)
第 58 回日本発生生物学会大会, 名古屋.

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 PRM-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（PRM-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. Wu JZ., Pemberton JG., Morioka S., Sasaki J., Bablani P., Sasaki T., Balla T., Grinstein S., Freeman SA.

(Jun 2025)

Sorting nexin 10 regulates lysosomal ionic homeostasis via ClC-7 by controlling PI(3,5)P₂.

J Cell Biol. 224:e202408174.

2. Nishio M., Yamaguchi K., Otani J., Yuguchi K., Kohno D., Sasaki T., Kitamura T., Shinohara M., Soga T., Kawamura K., Sasaki AT., Oshima M., Hikasa H., Woo M., Sasaki T., Nishina H., Nakao K., Machama T., Suzuki A. (Apr 2025)

MOB1 deletion in murine mature adipocytes ameliorates obesity and diabetes.

Proc. Natl. Acad. Sci USA. 122:e2424741122.

3. Zhou X., van der Stoel MM., Kaptan S., Li H., Li S., Hölttä M., Vihinen H., Jokitalo E., Thiele C., Pietiläinen O., Morioka S., Sasaki J., Sasaki T., Vattulainen I., Ikonen E. (Aug 2025)

Control of Golgi- V-ATPase through Sac1-dependent co-regulation of PI(4)P and cholesterol.

Nature Commun. 16:7808.

4. Watanabe R., Morii M., Yamagata K., Ebihara T., Sasaki T., Mezaki Y., Mizuno M. (Aug 2025)

100% Fish oil-based lipid emulsion inhibits hepatic stellate cell activation via suppression of the TGF- β 1 autocrine signaling.

Hum Cell. 38:153.

5. Yanai S., Sasaki J., Lee-Okada HC., Takahashi F., Kikuchi Y., Morioka S., Yamamoto T., Yuguchi K., Oikawa M., Kajiho H., Baba T., Yokoyama C., Morohashi KI., Suzuki A., Yokomizo T., Sasaki T. (Sep 2025)

Adrenal lipoma formation via PI(3,4,5)P₃/AKT-dependent transdifferentiation of adrenocortical cells into adipocytes.

Proc. Natl. Acad. Sci USA. 122:e2510306122.

6. Sako K., Morimoto Y., Morioka S., Hasegawa J., Nakajima H., Fukumoto M., Nishida Y., Shintani Y., Sasaki J., Sasaki T., Kikuchi K., Mochizuki N. (Oct 2025)

Cells adapt to extracellular acidic pH through TM9SF3-mediated PI(4,5)P₂ flop.

Nature Commun. 16:8852.

7. Mikawa T., Kameda M., Ikari S., Shibata E., Liu S., Miyagawa S., Ono K., Ito T., Yoshizawa A., Sugimoto M., Shibuya S., Shimizu T., Almunia J., Ogiso N., Revêchon G., Palazzo A., Bernard D., Kanda H., Soga T., Takubo K., Morioka S., Sasaki J., Sasaki T., Itamoto A., Fujii T., Seno H., Inagaki N., Kondoh H. (Dec 2025)

Abrogation of aberrant glycolytic interactions eliminates senescent cells and alleviates aging-related dysfunctions.

Signal Transduct Target Ther. 10:402.

8. Toyoshima A., Noguchi N., Suzuki T., Kuroki T., Kagaya M., Oda F., Kono M., Sasaki J., Sasaki T., Saeki H., Osada SI. (Feb 2026)

PI3K γ Deficiency Suppresses Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Formation by Modulating the Tumour Microenvironment Rather Than by Directly Regulating Keratinocyte Proliferation.

Exp Dermatol. 35:e70219.

9. Kawaguchi R., Miyakoshi T., Yoshimoto A., Hosoya S., Kugii Y., Sasaki T., Suzuki N., Ohkawa R. (Jan 2026)

Homocysteine thiolactone affects paraoxonase 1 activity via altered paraoxonase 1 distribution on high-density lipoprotein particles.

Biosci Rep. 46(1):BSR20253768.

10. Kawahara T., Tani Y., Nawa N., Morioka S., Kajiho H., Sasaki J., Sasaki T., Fujiwara T. (Feb 2026)

Circulating phospholipid species and internet addiction severity in Japanese adolescents: a pilot lipidomics study.

Front Psychiatry 17:1751247.

11. Shoji T., Shinojima A., Kishimoto T., Sato K., Ikegami N., Yumoto E., Shindo R., Uchida Y., Kusumi S., Koga D., Yamamoto E., Hirano Y., Ogino R., Shibata H., Izawa K., Yasumi T., Sato R., Nakayama J., Higashiyama S., Hasegawa J., Kajiho H., Sasaki T., Kuchitsu Y., Taguchi T. in press

CHMP4B is a lysosomal effector of PI(3,5)P₂, facilitating ESCRT-mediated microautophagic degradation of STING.

Nature Commun.

総説

1. 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. (Sep 2025)

PI5P4K inhibitors: promising opportunities and challenges.

FEBS J., doi: 10.1111/febs.17393.

2. Kajiho H., Morioka S., Sasaki J., Sasaki T. (Oct 2025)

Spatiotemporal and quantitative analyses of phosphoinositides - fluorescent probe-and mass spectrometry-based approaches.

FEBS Lett., doi: 10.1002/1873-3468.70200.

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、特に難治性筋疾患の病態メカニズムの解明について取り組んだ。

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) は、遺伝性かつ進行性の筋疾患で、現在根本的治療法はない。FSHD では、DUX4 という細胞毒性をもつ転写因子が骨格筋に誤発現する。DUX4 の誤発現は FSHD の発症要因になると考えられているが、DUX4 がどのように細胞毒性を発揮し骨格筋に障害を与えるのか、そのメカニズムについてはあまりわかっていなかった。我々は、FSHD 患者および FSHD モデル (DUX4-Tg) マウスの骨格筋において鉄が異常蓄積していることを見出した。DUX4-Tg マウスに高用量鉄含有食の摂餌または鉄製剤を静脈投与すると筋内鉄異常蓄積、筋力低下、運動機能低下等は著しく改善され、一方、鉄欠乏食を与えると病態は増悪した。また、DUX4 によって誘導される鉄依存性細胞死であるフェロトーシス経路の活性化は、鉄投与により効果的に抑制できることがわかった。フェロトーシス関連化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングを実施したところ、フェロトーシス阻害剤フェロスタチン-1 (Fer-1) を同定した。DUX4-Tg マウスに Fer-1 を投与すると筋力や運動機能に顕著な改善効果が認められた。以上の結果から、DUX4 が誘発する細胞毒性に鉄代謝異常をとともなうフェロトーシス経路の活性化が関連することが明らかになった (論文 3)。

業績目録

原著論文

1. Chinvattanachot G., Horii N., Masuda T., Kawakami J., Miyamoto T., Ono Y.
An optimized preplating method for the isolation and culture of human primary satellite cells.
Methods Mol Biol. in press.
2. Oyabu M., Sato T., Kawaguchi R., Yoshioka K., Ito N., Eguchi T., Gotoh H., Yoshizawa T., Ogawa Y., Ono Y., Miura S., Kamei Y. (Aug 2025)
Multi-dimensional metabolomic remodeling under diverse muscle atrophic stimuli in vivo.
Cell Rep. 44(8):116097.

3. Nakamura K., Ortuste-Quiroga H.P., Horii N., Fujimaki S., Moroishi T., Nakayama K.I., Hino S., Saito Y., Nishino I., Ono Y. (Jul 2025)
Iron supplementation alleviates pathologies in a mouse model of facioscapulohumeral muscular dystrophy.
J Clin Invest. 135(17):e181881.
4. Hirano K., Nakabayashi C., Sasaki M., Suzuki M., Aoyagi Y., Tanaka K., Murakami A., Tsuchiya M., Umemoto E., Takabayashi S., Kitajima Y., Ono Y., Matsukawa T., Matsushita M., Ohkawa Y., Mori Y., Hara Y. (Apr 2025)
Mg²⁺ influx mediated by TRPM7 triggers the initiation of muscle stem cell activation.
Sci Adv. 11(14):eadu0601.

学会・国際会議での発表(口頭)

1. 小野 悠介. (2025/12/17)
微小環境に着目したサルコペニアの発症機序解明と予防治療戦略.
老年医学オンラインセミナー, オンライン.
2. 小野 悠介. (2025/10/18)
骨格筋の頑強性・柔軟性・多様性から探るサルコペニア予防治療戦略. (シンポジウム)
第30回日本基礎理学療法学会学術大会, 別府国際コンベンションセンター, 別府.
3. 小野 悠介. (2025/7/31)
骨格筋維持システムの解明と健康長寿戦略の創出.
融合の場, 第2回ライフの狭間, 東京国際フォーラム, 東京.
4. 小野 悠介. (2025/7/18)
Functional heterogeneity in the muscle stem cell population. (シンポジウム)
第58回日本発生生物学会大会・第77回日本細胞生物学会大会, ウィンクあいち, 名古屋.
5. 小野 悠介. (2025/5/29)
骨格筋の適応を司るマッスルメモリー. (シンポジウム)
第68回日本糖尿病学会年次学術集会, ラヴィール岡山, 岡山.