

研究業績説明書

法人番号	77	法人名	熊本大学	学部・研究科等番号	16	学部・研究科等名	発生医学研究所
------	----	-----	------	-----------	----	----------	---------

1. 学部・研究科等の目的に沿った研究業績の選定の判断基準【400字以内】

発生医学研究所は、発生学的視点から生命科学と医学を統合的に推進する学問である発生医学の学術領域において、国際水準の研究を推進し、研究成果を広く社会に還元し、先進的な研究環境の中で次世代を担う若手人材を育成するという目的を有しており、分子、細胞、組織、器官、個体へと連続する観点から、分子・細胞レベルの基礎研究から、組織発生に重要な組織幹細胞や再生医学につながる多能性幹細胞の研究、器官形成の種々の制御機構の研究を「発生制御部門」、「幹細胞部門」、「器官構築部門」において、統合的に推進するという点が最も重要であると考えている。また、文部科学大臣認定の「発生医学の共同研究拠点」として我が国の発生医学分野を先導し、研究者コミュニティを支援し、国内外の共同研究を推進する研究教育拠点である点も考慮している。それらを踏まえ、広く発生医学全般において学術的意義が高いという判断基準で研究業績を選定している。

2. 選定した研究業績

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	代表的な研究成果 【最大3つまで】	学術的意義 社会、経済、 文化的意義	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等) 【400字以内。ただし、「学術的意義」「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等
1	8205	腎臓内科学	腎臓の複雑な高次構造を試験管内で再現 マウスES細胞及びヒトiPS細胞から、腎臓の前駆細胞の一つである尿管芽の誘導に成功し、マウスES細胞からは分岐する尿管芽の周囲に機能ユニットが配置された腎臓本来の高次構造を試験管内で再現できた。また、もう一つの腎臓前駆細胞であるネフロン前駆細胞を増幅させる培養法も開発した。腎臓という複雑な臓器の形を試験管内で作れる可能性を示したもので、再生医療に向けた大きな前進である。	①Taguchi A and Nishinakamura R. Higher-order kidney organogenesis from pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 21(6): 730-746, 2017. ②Tanigawa S, Taguchi A, Sharma N, Perantoni AO, and Nishinakamura R. Selective in vitro propagation of nephron progenitors from embryos and pluripotent stem cells. Cell Rep 15(4): 801-813, 2016.	SS	研究業績を掲載した学術誌Cell Stem CellがSSの基準を満たしている(IF 23.29)。Cell ReportsはSの基準(IF 8.032)であるが、科学研究費(基盤研究S)の採択に寄与した。ともに全国のテレビ、新聞で報道された。		
2	7905	医化学一般	細胞の分化・老化・がん化におけるエピゲノム制御に関する研究 細胞のリプログラミングには、遺伝子発現とエピゲノムの大きな変換がおこる。その制御機構が不明であることに着目し、SETD8メチル化酵素が皮膚線維芽細胞の老化を防衛すること、CTCFクロマチンタンパク質が幹細胞の神経分化、HTLV-1ウイルス感染細胞のがん化において重要な役割を果たすこと、を証明したものである。	①H. Tanaka, S. Takebayashi, A. Sakamoto, T. Igata, Y. Nakatsu, N. Saitoh, S. Hino, and M. Nakao. The SETD8/PR-Set7 methyltransferase functions as a barrier to prevent senescence-associated metabolic remodeling. Cell Rep. 18: 2148-2161, 2017. ②K. Ishihara, M. Nakamoto, and M. Nakao. DNA methylation-independent removable insulator controls chromatin remodeling at the HOXA gene locus via retinoic acid signaling. Hum. Mol. Genet. 25: 5383-5394, 2016. ③Y. Satou, P. Miyazato, K. Ishihara, A. Fukuda, K. Nosaka, T. Watanabe, A. Rowan, M. Nakao, and C. R.M. Bangham. The human retrovirus HTLV-1 inserts an ectopic CTCF-binding site into the human genome. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 113: 3054-3059, 2016.	SS	細胞のリプログラミングにおけるエピゲノム因子の役割について、共同利用研究の①はCell Reports(IF 8.282)に掲載されて、細胞老化を防ぐ酵素発見として各種の新聞・テレビ等で報道された。国内外の招待講演、企業等との共同研究(製品化)に寄与し、第一著者は博士号の取得、シンポジウムでの若手受賞、米国老化研究の第一線の研究室に留学した。CTCFクロマチンタンパク質に関する研究②③は、Human Molecular Genetics(IF 5.34)、PNAS(IF 9.661)に掲載されて、国際共同研究の③は白血病病態との関わりについて各種の新聞等で報道され、第一著者の国内外の招待講演および教授昇任につながった。いずれの掲載誌も当該分野のトップ10%に位置し、卓越した水準にあると評価され、複数種目の科研費およびAMED-CREST等の研究実施を行った。		○
3	6705	細胞生物学	マウスES細胞の多能性維持機構の解析 マウスES細胞は、培養条件下においては無限に近い増殖能を示す。この増殖能を維持するためには、テロメアの伸長が不可欠である。ES細胞におけるテロメア伸長は、Zscan4遺伝子の一過性発現が指令しているが、この一過性発現の引き金が何かは不明であった。本研究では、Zscan4の一過性発現が、テロメア短縮ならびにそれに伴う細胞周期延長と優位に相関することを初めて明らかにした。	Nakai-Futatugi, Yoko; Niwa, Hitoshi: Zscan4 is activated after telomere shortning in mouse embryonic stem cells. Stem Cell Reports, 6, 483-495, 2016.	S	本研究結果が発表されたStem Cell Reports誌は、査読を有する幹細胞学の代表的国際誌であり、2017年のIFは6.537である。また、本研究結果は、2015年のCold Spring Harbor Laboratory Meeting: Stem Cell BiologyとCSHA/ISSCR Joint Meetingにおいて、招待講演として発表されている。		

業績番号	細目番号	細目名	研究テーマ 及び 要旨【200字以内】	代表的な研究成果 【最大3つまで】	学術的意義	社会、文化的意義、 経済、	判断根拠(第三者による評価結果や客観的指標等) 【400字以内。ただし、「学術的意義」「社会、経済、文化的意義」の双方の意義を有する場合は、800字以内】	重複して選定した研究業績番号	共同利用等
4	7905	医化学一般	リプログラミングの分子メカニズムの研究 本研究では、カルシニューリン/NFATシグナルがリプログラミングにおいて二相性の役割をもつことを明らかにした。リプログラミングの初期では、このシグナルは促進効果を示した。しかし後期ではNFATc2が主体となりリプログラミングの阻害効果を示した。加えて、上流の受容体とSOX2に代わる化合物も同定した。リプログラミング機構の一端を明らかにし、新しいリプログラミングのやり方を提案した意義ある研究である。	Khodeer S and Era T. Identifying the Biphasic Role of Calcineurin/NFAT Signaling Enables Replacement of Sox2 in Somatic Cell Reprogramming. <i>Stem Cells</i> 35: 1162-1175, 2017.	S		本研究はリプログラミングの中で脱リン酸化酵素であるCalcineurinとそのシグナルを受けるNFATのリプログラミングにおける分子機構を明らかにしただけでなく、山中4因子の1つSOX2を代用できる化合物を発見した研究である。遺伝子の代わりに化合物にてリプログラミングを可能にしたことはリプログラミングのやり方を容易にする技術進歩である。権威ある国際学術誌 <i>Stem Cells</i> 誌(IF 5.587)に掲載され、第16回日本再生医療学会総会でのシンポジウム演題にも選ばれた。		
5	6706	発生生物学	間葉系幹細胞の起源と分化経路の研究 間葉系幹細胞は脂肪、軟骨、骨に分化する能力をもつ幹細胞である。主に成体骨髄や脂肪組織に存在する。本研究では、成体間葉系幹細胞が、発生初期の中胚葉細胞にすべてその起源があることを明らかにした。加えて、骨髄内の間葉系幹細胞は胎仔期の四肢由来である一方、脂肪組織内の間葉系幹細胞はそれ以外の由来が存在することも明らかとした。成体間葉系幹細胞の起源と分化経路がすべて判明した画期的な研究である。	Miwa H and Era T. Tracing the destiny of mesenchymal stem cells from embryo to adult bone marrow and white adipose tissue via Pdgfr α expression. <i>Development</i> , Jan 29;145(2), 2018.	S		間葉系幹細胞を使った臨床研究がすでに行われているが、その起源や分化経路は不明な点が多い。著者らは、以前、間葉系幹細胞の一部が神経上皮細胞に由来すること、この神経上皮由来の間葉系幹細胞は胎仔期存在するものの成体の骨髄では消失していることを明らかにした。今回、成体骨髄と脂肪組織に存在する間葉系幹細胞の起源と分化経路を明らかにした。この研究成果は単純な学術的な成果にとどまらず、間葉系幹細胞の臨床での治療効果を深いレベルで理解することに役立つ。権威ある国際学術誌 <i>Development</i> 誌(IF 5.413)に掲載され、文科省科学研究費補助金 基盤研究C「起源が異なる2つの間葉系幹細胞の細胞生物学的特徴の解析と疾患モデル治療」(代表、平成30年度-平成32年度)の研究費獲得、さらに第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会でのシンポジウムでの招待演題にも選ばれた。		
6	6701	分子生物学	生殖細胞および着床前胚における染色体制御 マウスin vivoにおけるZscan4の発現について検討した。減数第一分裂期の卵子および着床前初期胚を単離して、Zscan4タンパク質に対する抗体を用いた免疫染色により検討を行った。その結果、Zscan4タンパク質は先行研究で示唆されていた2-cell stageのみならず、GV oocyteにおいて発現が見られることが判明した。	Ishiguro K., Nakatake Y., Chikazawa-Nohtomi N., Kimura H., Akiyama T., Oda M., Ko SBH., Ko MSH. : Expression analysis of the endogenous Zscan4 locus and its coding proteins in mouse ES cells and preimplantation embryos: <i>In Vitro Cell.Dev.Biol.-Anim.</i> 53, 179-190 (2017) Ishiguro K., Monti M., Akiyama T., Kimura H., Chikazawa-Nohtomi N., Sakota M., Sato S., Redi CA., Ko SBH., Ko MSH. : Zscan4 is expressed specifically during late meiotic prophase in both spermatogenesis and oogenesis : <i>In Vitro Cell.Dev.Biol.-Anim.</i> 53, 167-178 (2017) Ishiguro K., Watanabe Y. : The cohesin REC8 prevents illegitimate inter-sister synaptonemal complex: <i>EMBO reports</i> 17, 783-784 (2016)	S		本研究は、減数分裂におけるコヒーシンREC8が姉妹染色分体間に異常な対合が起きるのを防ぐ役割があることを見出しEMBO reports誌に掲載された(IF:8.568)。また2cell markerであるZscan4のESおよびマウスにおける発現制御について、 <i>In Vitro Cell.Dev.Biol.-Anim</i> 誌(IF1.447)に2本連報で発表し、stem cell biologyの分野に大きく寄与した。		
7	6701	分子生物学	癌細胞に特異的な、癌精巢抗原MAGE-A4の役割の解明 癌精巢抗原MAGE-A4は、ユビキチンライゲースであるRad18の分解を抑制することにより、安定化に導く。この機能により、MAGE-A4は、損傷乗換え複製を促進する。癌細胞では癌精巢抗原MAGE-A4は、これらの機能により損傷トランスに貢献し、ゲノム配列にも影響を及ぼす。	①Gao, Y., Mutter-Rottmayer,E., Greenwalt, M. A., Goldfarb, D., Yan, F., Yang, Y., Martinez-Chacin, C. R., Pearce, H. K., Tateishi, S., Major, B. M., Vaziri, C. A neomorphic cancer cell-specific role of MAGE-A4 in trans-lesion synthesis. <i>Nat. Commun.</i> 7, 12105 (2016), ②Gao, Y., Tateishi, S., Vaziri, C. A. Pathological Trans-Lesion Synthesis in Cancer. <i>Cell Cycle</i> 15, 3005-3006 (2016)	S		癌精巢抗原は、発癌の過程における役割について不明な点が多い。今回、癌精巢抗原MAGE-A4が、ユビキチンライゲースであるRad18の分解を抑制することにより、安定化に導くことを発見した。癌細胞での癌精巢抗原MAGE-A4の役割が明らかになった。癌精巢抗原MAGE-A4は、ユビキチンライゲースであるRad18に働きかけることで発癌の過程を促進している可能性を文献2で提唱した。このため、Rad18は新規の抗癌治療のターゲットとして有望である。		