

第23回 生体機能研究会

2025年8月1日(金) - 8月2日(土)

会場： 群馬県庁昭和庁舎34会議室
〒371-0026 前橋市大手町1-1-1

当番幹事： 稲垣 毅 群馬大学生体調節研究所

プログラム・抄録集



第23回 生体機能研究会

2025年8月1日（金）～2日（土）

群馬県庁昭和庁舎 34 会議室
〒371-0026 群馬県前橋市大手町 1-1-1

当番幹事
稲垣 毅

群馬大学 生体調節研究所 代謝エピジェネティクス分野
〒371-8512 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

第 23 回生体機能研究会 プログラム

2025年8月1日（金）～2日（土）

群馬県庁昭和庁舎 34 会議室 〒371-0026 群馬県前橋市大手町 1-1-1

JR 前橋駅から「県庁前」バス停

前橋駅北口 1 番・5 番バス乗場からのほぼ全てが「県庁前」に参ります。

乗車例) 関越交通バス 55 前橋公園線 (北口 1 番乗り場) 12:35 発
交通系 IC カードが使えます (後乗車、前降車)

2025年8月1日（金）

開始時間 13:00

13:00-13:10 開会挨拶

稲垣 毅 (群馬大学)

Special Session: 故 的崎 尚先生を偲んで

司会: 稲垣 毅 (当番幹事)

黙祷

13:11-13:23 的崎先生のご経歴紹介・思い出

大西浩史先生

群馬大学大学院食健康科学研究科

13:23-13:35 的崎先生のご功績紹介・思い出

小谷武徳先生

神戸大学大学院医学研究科

13:35-13:50 追悼の言葉

かかわりの深い先生方に追悼のお言葉をお願いいたします

13:50-14:00 Short Break

Session 1:

座長: 志水 泰武 (岐阜大学)

14:00-14:20 **ヒトに類似した疎水性胆汁酸環境下における肝臓特異的な Nr1h4 欠損による肝障害誘導**

○紙谷聡英¹、鶴谷康太²、三島佑介²、稲垣豊³、本多彰⁴、加川建弘²
¹東海大・医・基礎医学系分子生命科学, ²東海大・医・内科学系消化器内科学, ³東海大・総合医学研究所, ⁴東京医大・茨城医療センター・消化器内科

14:20-14:40 **EB ウイルス感染時の胃上皮細胞における細胞不均一性の解析**

○関 元昭、石黒 開、藤木亮二、岡部篤史、縄井バハテヤリラヒムトラ、福世真樹、金田篤志
千葉大学 大学院医学研究院 分子腫瘍学講座

14:40-14:50 **Coffee Break**

Session 2:

座長: 小西 昭充 (独協医科大学)

14:50-15:10 **ラットにおける膀胱への侵害刺激は脊髄モノアミン作動性伝達を介して大腸運動を亢進させる**

○湯木夏扶¹、芦谷奈那美²、澤村友哉³、森亜友菜²、高島和也²、椎名貴彦^{1,2,4}、志水泰武^{1,2,4}
¹岐阜大院・共同獣医・獣医生理、²岐阜大・応用生物・共同獣医・獣医生理、³岐阜大・糖鎖生命コア研究所・動物実験分野、⁴岐阜大・高等研究院・COMIT

15:10-15:30 **視床下部室傍核ドーパミンニューロンは、餌の消費行動を促進する**

○吉川千遥、Ariyani Winda、常岡明加、一瀬宏、北村忠弘、河野大輔
群馬大学生体調節研究所 代謝シグナル解析分野

15:30-15:45 **Coffee Break**

Session 3:

座長: 大西 浩史 (群馬大学)

15:45-16:05 **UCP1 非依存的な膜電位低下により誘導される UCP1 高次複合体形成機構の解析**

○石川悠人、椎葉一心、柳茂

学習院大学 自然科学研究科 生命科学専攻

16:05-16:25 **ARID1A 依存的なエンハンサー再構築は胃上皮性を維持する**

○藤木亮次、金田篤志

千葉大学医学部附属病院がんゲノムセンター

16:25-16:45 **Coffee Break**

Session 4:

座長: 服部 奈緒子 (群馬大学)

16:45-17:05 **グルコース依存的なエピゲノム制御と内臓脂肪組織のリモデリング**

楊晨旭¹、荒井誠¹、Eko Fuji Ariyanto²、張吉¹、Debby Mirani Lubis¹、
伊藤亮¹、稲垣毅³、米代武司^{1,2}、○松村欣宏^{1,2,4}、酒井寿郎^{1,2}

¹ 東北大学大学院医学系研究科、² 東京大学先端科学技術研究センター、

³ 群馬大学生体調節研究所、⁴ 秋田大学大学院医学系研究科

17:05-17:25 **鉄依存性ヒストン脱メチル化酵素 JMJD1A による脂肪細胞エピゲノムのマルチスケール制御機構の解明**

○小松哲郎、増田真之佑、Safiya Atia、鈴木智大、林 真友子、
稲垣 毅

群馬大学・生体調節研究所・代謝エピジェネティクス分野

17:25-17:45 **オルガネラ接触場を介したミトコンドリアへの新たな鉄供給機構**

○大塩 聖、椎葉 一心、柳 茂

学習院大学 自然科学研究科 生命科学専攻

17:45-17:50 **集合写真撮影**

18:15 **貸切バス移動**（懇親会参加者）

18:30-20:30 **懇親会**（登利平 本店 前橋市六供町 1-18-6 027-223-5454）
終了後、前橋駅までバス送迎いたします。

JR 前橋駅から「県庁前」バス停

前橋駅北口バス乗り場 1 番・5 番乗り場のほぼ全てのバスが県庁前に参ります。

Session 5:

座長: **椎名 貴彦** (岐阜大学)

9:10-9:30 **抑制受容体 SIRPαによる樹状細胞の生存と免疫応答制御**

小森里美¹、高井智子¹、Tania Afroj^{1,2}、小谷武徳³、村田陽二³、
的崎 尚¹、○齊藤泰之^{1,2}

¹神戸大学大学院医学研究科生化学・分子生物学講座 生体シグナル制御学部門、²島根大学医学部 免疫学講座、³神戸大学大学院医学研究科生化学・分子生物学講座 生化学・シグナル統合学分野 (シグナル統合学)

9:30-9:50 **機能喪失型の亜鉛トランスポーターZIP13 がもたらす筋力低下の機序に関する研究**

○島田正晴^{1,2}、福中彩子¹、大橋拓人³、笈佐織⁴、川端麗香⁵、
綿田裕孝⁴、滝沢琢己²、上住聡芳⁶、深田俊幸³、藤谷与士夫¹

¹群馬大学生体調節研究所分子糖代謝制御分野、²群馬大学大学院医学研究科小児科学分野、³徳島文理大学薬学部病態分子薬理学、⁴順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学、⁵群馬大学未来先端研究機構、⁶九州大学生体防御医学研究所

9:50-10:05 **Coffee Break**

Session 5:

座長: **北村 忠弘** (群馬大学)

10:05-10:25 **冬眠・休眠メカニズムの解明と応用をめざして**

○堀井有希、椎名貴彦、志水泰武

岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 獣医生理学研究室

10:25-10:45 **乳酸菌の女性の健康への効果について**

○西田憲生

徳島大学大学院医歯薬学研究部

10:45-11:00 **Coffee Break**

Session 6:

座長: **藤谷与士夫** (群馬大学)

11:00-11:20 **ミトコンドリアをハブとしたオルガネラ接触場の役割**

○椎葉一心

学習院大学 理学部 生命科学科

11:20-11:40 **トリプトファン代謝を標的とした敗血症性心筋症の治療戦略**

○南嶋 洋司¹、入江 和樹¹、伊原 奈帆²、南嶋 しづか³

¹群馬大学大学院医学系研究科生化学講座、²慶應義塾大学医学部麻酔学教室、³群馬県立がんセンター麻酔科

11:40-11:45 **閉会挨拶**

稲垣 毅 (群馬大学)

終了後

「県庁前」バス停・「市役所・合庁前」バス停から、前橋駅

バスでお越しの方へのご案内を参照ください

座長・演者へのお願い

1. 講演時間は12分、討論時間は8分をお願いいたします。
2. ご発表に当たっては、PC本体をご持参ください。
3. ACアダプター、外部出力用コネクタを忘れずにご持参ください。ディスプレイの外部出力はHDMI端子です。

バスでお越しの方へご案内

- ・交通系 IC カードが使えます (Suica・PASMO・nolbé など)
- ・後乗車、前降車です

前橋駅北口バス停

前橋駅北口バス乗り場 1 番・5 番乗り場のほぼ全てのバスが県庁前に参ります。



前橋駅～本町～県庁前の運行ダイヤが分かりやすく便利になりました

10時～16時 最長15分間隔

2022年4月1日開始

本町ライン

官庁エリア・中心市街地にお出かけの方は、ご利用ください

開通交通 群馬バス 上野バス 群馬中央バス 永井通輪 日本中央バス

前橋駅では、のりば1・2・5のバスは全て「本町」バス停を経由します。県庁・市役所・国合同庁舎など官庁エリアにご用事の方は、のりば1・5をご利用ください。

前橋駅

のりば1

のりば5

表町

本町

市役所・合庁前

県庁前

前橋公園

西部方面
高崎・碓氷等

「県庁前」バス停・「市役所・合庁前」バス停

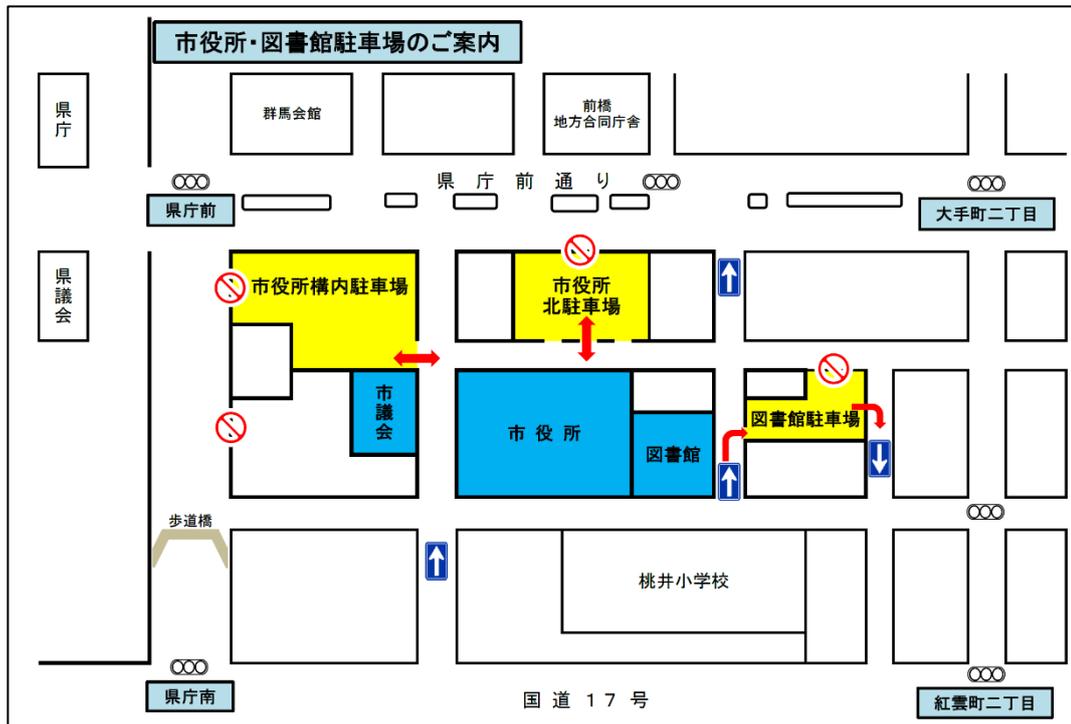
「県庁前」バス停は、**路線により北側と南側に分かれております**。ご利用の際は、行き先に応じたバス停の位置にご注意ください。

なお、**ひとつ前橋駅寄りの「市役所・合庁前」バス停は一か所のみ**です。こちらからもアクセス可能ですので、あわせてご利用ください。



お車でお越しの方へご案内

1. 前橋市役所の駐車場（無料）をご利用ください。



2. 群馬県庁内にも駐車場（有料）がございます。

ヒトに類似した疎水性胆汁酸環境下における肝臓特異的なNr1h4欠損による肝障害誘導

○紙谷聡英¹、鶴谷康太²、三島佑介²、稲垣豊³、本多彰⁴、加川建弘²

1. 東海大・医・基礎医学系分子生命科学, 2. 東海大・医・内科学系消化器内科学, 3. 東海大・総合医学研究所, 4. 東京医大・茨城医療センター・消化器内科

Nr1h4は胆汁酸と結合する核内受容体転写因子Fxrをコードしていて、その変異は進行性家族性肝内胆汁うっ滞症（PFIC）5の原因となる。Nr1h4欠損マウスが樹立されているが、ヒトと異なり短期間での肝障害などは生じない。これは、マウスは特異的な胆汁酸代謝酵素（Cyp2a12/Cyp2c70）を持ち、ヒトより毒性の低い親水性胆汁酸組成のためと考えられた。本研究では、疎水性胆汁酸が主のヒト型胆汁酸組成を持つCyp2a12/Cyp2c70欠損（CYPDK0）マウスおよび野生型（WT）マウスに対し、アデノ随伴ウイルスを用いて肝特異的Nr1h4欠損誘導を行った。

WT/Nr1h4欠損マウスではほとんど肝障害を生じず既報と同様だった。一方で、CYPDK0/Nr1h4欠損マウスは血清肝傷害マーカーや炎症性サイトカインmRNAの上昇などPFIC様病態が誘導された。Small heterodimer partner (Shp) はNr1h4によって誘導される糖・脂質代謝制御の転写調節因子である。そこでShpによるNr1h4欠損の代償が可能か検討するために、CYPDK0/Nr1h4欠損マウスにShpを強制発現させた結果、血清肝傷害マーカーの上昇や炎症性サイトカインやコラーゲンなどの線維化マーカーmRNAの上昇が抑制された。肝臓での胆汁酸の疎水性比率には変化はなかったが、肝内胆汁酸総量はCYPDK0/Nr1h4欠損マウスのみで増加していた。以上の結果から、マウス特有の親水性胆汁酸組成をヒト様に変化させることで、遺伝子変異と組み合わせPFIC様の肝障害を誘導できることを示した。このヒト様胆汁酸組成下における胆汁うっ滞モデルは、Shpをはじめとする胆汁うっ滞症の治療法開発にも有用である。

EBウイルス感染時の胃上皮細胞における細胞不均一性の解析

○関 元昭、石黒 開、藤木亮二、岡部篤史、縄井バハテヤリラヒムトラ、
福世真樹、金田篤志

千葉大学 大学院医学研究院 分子腫瘍学講座

Epstein-Barrウイルス陽性胃癌（EBV胃癌）は、胃癌の分子サブタイプの一つであり、胃癌全体の約10%を占める。EBV胃癌はEBウイルスへの感染と、それに続くDNAメチル化によって癌抑制遺伝子が不活性化され、発癌に至るとされるが、上皮細胞へのウイルス感染から発癌至るメカニズムは明らかではない。我々は*in vitro*でのEBウイルス感染実験において、ウイルス感染効率が非常に低いことや感染前後に細胞が不均一な表現型を示したことから、上皮細胞の中にEBウイルスの感染・維持に有利な細胞が存在し、この細胞にEBウイルスが感染することで癌化を引き起こすとの仮説を立てた。そこでまず25塩基のランダムなDNAバーコードをゲノムに導入し、クローンの追跡が可能な胃上皮細胞（GES1-BC）を樹立した。この細胞に組換えEBウイルスを感染させ、感染前後の細胞からゲノムを抽出し、そこに含まれるDNAバーコードの割合を比較した。その結果、感染前に見られた842種類のバーコードのうち、11種類が再現良く濃縮していた。さらに、一細胞遺伝子発現解析から感染前の細胞が大きく2つのクラスターに分かれ、11種類のバーコードを持つ細胞は片方のクラスターに偏在することが明らかとなった。現在、これらの遺伝子発現解析からEBウイルスの感染に有利な形質を説明するパスウェイを探索している。

ラットにおける膀胱への侵害刺激は脊髄モノアミン作動性伝達を介して大腸運動を亢進させる

○湯木夏扶^[1]、芦谷奈那美^[2]、澤村友哉^[3]、森亜友菜^[2]、高島和也^[2]、椎名貴彦^[1,2,4]、志水泰武^[1,2,4]

[1] 岐阜大院・共同獣医・獣医生理

[2] 岐阜大・応用生物・共同獣医・獣医生理

[3] 岐阜大・糖鎖生命コア研究所・動物実験分野

[4] 岐阜大・高等研究院・COMIT

【背景と目的】間質性膀胱炎などの膀胱疾患のある患者では、過敏性腸症候群が併発しやすいことが報告されている。大腸と膀胱はどちらも腰仙髄に制御中枢が存在し、機能異常の連動を生じる神経基盤として病態形成に関わることが想定される。本研究では、膀胱への侵害刺激が大腸運動に与える影響を解明することを目的とした。【材料と方法】ウレタン麻酔下のラットを用いて、遠位結腸および肛門にカニューレを挿入し、大腸内腔圧の変化と肛門から送り出される液量を測定した。膀胱に挿入したカニューレを介して生理食塩水の注入による伸展刺激およびカプサイシン溶液の投与を行った。【結果と考察】生理的な排尿反射を生じる膀胱内腔圧（25～30 mmHg）と同程度の伸展刺激は、大腸運動を変化させなかった。一方で、排尿反射の閾値を超える伸展刺激（60 mmHg）では、大腸運動が亢進した。さらに、カプサイシン溶液の膀胱内投与によっても、大腸運動が亢進した。これらの大腸運動の亢進応答が胸髄レベルでの脊髄切断により消失したことから、脳と腰仙髄の連絡を介した応答であることが示唆された。中枢神経系による大腸運動制御として、脳から腰仙髄へ投射する下行性のセロトニン作動性およびドパミン作動性神経が大腸運動を促進させることが明らかとなっている。そこで、セロトニン受容体阻害剤あるいはドパミン受容体阻害剤を腰仙髄腔内に前投与すると、膀胱伸展刺激による大腸運動亢進応答が抑制された。以上の結果から、膀胱に対する侵害刺激は脳へと伝達され、疼痛調節系である下行性モノアミン作動性神経の駆動を介して、痛みの感受性を調節すると同時に大腸運動を亢進させると考えられる。

視床下部室傍核ドーパミンニューロンは、餌の消費行動を促進する

○吉川千遥、Ariyani Winda、常岡明加、一瀬宏、北村忠弘、河野大輔

群馬大学 生体調節研究所 代謝シグナル解析分野

近年、世界的に肥満者の割合が急増している。比較的短期間で増加しており、食事の高脂肪食化などの環境の変化がこれとほぼ同時に起きていることから、環境要因が肥満者増加の主な原因であると推測されている。DNAメチル化修飾などのエピジェネティックな修飾は、環境要因に応答する分子機構の1つである。我々はこれまでに、視床下部室傍核特異的にDNAメチル化酵素である*Dnmt3a*を欠損させたマウスが肥満を呈し、同部位でドーパミン合成酵素であるチロシン水酸化酵素 (*Th*) の発現が顕著に増加することを報告してきた。室傍核ドーパミンニューロンが肥満発症に重要であると考えられる。そこで本研究では、室傍核ドーパミンニューロンの役割について明らかにすることを目的とした。まず初めに、*Dnmt3a*と*Th*を同時に欠損させたダブル欠損マウスを作製した結果、肥満は完全に抑制され、*Dnmt3a*欠損による肥満発症には*Th*の発現が不可欠であることが明らかとなった。さらに*in situ*ハイブリダイゼーションにより、高脂肪食誘導性および遺伝性肥満マウスにおいて*Th*の発現を調べたところ、室傍核特異的に*Th*発現が有意に増加していることを確認し、*Th*の発現増加が肥満により引き起こされることが示された。次に、GCaMPファイバーフォトメトリーを用いて摂食行動中における室傍核ドーパミンニューロンの神経活動を解析したところ、摂食の「消費期」に活性化していることが判明した。さらにDREADDを用いてこれらのニューロンを人為的に活性化させたところ、餌の消費時間が延長し、摂食量も有意に増加した。これらの結果から、室傍核ドーパミンニューロンは餌の消費活動を亢進し、*Th*のエピジェネティックな調節を介して肥満発症に関与していることが示唆された。

UCP1非依存的な膜電位低下により誘導されるUCP1高次複合体形成機構の解析

○石川悠人¹、椎葉一心¹、柳茂¹

1. 学習院大学 自然科学研究科 生命科学専攻

寒冷環境下における熱産生機構の一つに、褐色脂肪細胞におけるUncoupling Protein 1 (UCP1)依存的な非震え熱産生が知られている。UCP1はミトコンドリア内膜に局在し、ミトコンドリア膜電位を低下させることで熱を産生する。しかし、UCP1によるミトコンドリア膜電位低下の分子機構の詳細は不明瞭である。本研究では、寒冷模倣刺激時のミトコンドリア膜電位低下が脂肪滴内の脂肪分解に依存して誘導され、その後、UCP1は高次複合体を形成することを明らかにした。興味深いことに、寒冷模倣刺激時の膜電位低下はUCP1を発現抑制した細胞でも認められた。一方、脂肪分解の阻害時には抑制された。これらの結果は、褐色脂肪細胞活性化における初期の膜電位低下がUCP1非依存的に、脂肪酸を介して誘導されることが考えられる。さらに、初期の膜電位低下に伴いミトコンドリアから活性酸素種(ROS)が産生されることを確認した。ROSは特にシステインに高い反応性を示すことから、ROSによる修飾がUCP1の構造と機能に影響を与える可能性が考えられた。実際に、ROS産生誘導時ではUCP1が高次複合体を形成し、その構造形成にシステイン残基が必要であることを明らかにした。

以上の結果から、褐色脂肪細胞における熱産生機構について、初期には脂肪酸依存的にUCP1非依存的な膜電位低下が誘導され、その過程で生じるミトコンドリアROSが引き金となってUCP1が高次複合体を形成し、これにより持続的な膜電位低下と熱産生が可能となるという、新たな段階的熱産生モデルが推測される。現在、活性酸素によるUCP1への修飾様式およびUCP1高次複合体の熱産生への寄与を解析している。

ARID1A依存的なエンハンサー再構築は胃上皮性を維持する

○藤木 亮次、金田篤志

千葉大学医学部附属病院がんゲノムセンター

上皮細胞の形質維持には、細胞種特異的なエンハンサー活性と、それを取り巻くクロマチン構造の制御が不可欠です。本研究では、胃がんで高頻度に変異するSWI/SNF構成因子ARID1Aが、AP-1エンハンサー周辺のクロマチン構造を整えることで、上皮特異的な遺伝子発現と細胞形質の維持に寄与していることを示しました。ARID1Aの欠損は、これらの領域特異的なエンハンサーの閉塞と標的遺伝子の発現低下を引き起すとともに、細胞間接着因子の局在異常や足場非依存的な増殖能の獲得を誘導しました。さらに、TCGA公共データベースの解析から、AP-1エンハンサー近傍のクロマチン状態に基づく2つの胃がんサブタイプが同定され、その一つにARID1A欠損がんが集中していました。このサブタイプでは、上皮性遺伝子の発現低下と顕著なリンパ球浸潤が認められ、細胞上皮に特徴的なバリア機能破綻を示唆します。本研究は、ARID1Aがエンハンサー再構築を通じて上皮アイデンティティを維持していること、そしてその喪失がAP-1エンハンサー活性のエピジェネティックな抑制を引き起こすことを明らかにしました。これは、遺伝子変異の段階的な蓄積による従来型の発がんとは異なり、細胞形質の多面的な変化を同時並行的に引き起こす、SWI/SNF欠損がん特有の発がん経路を提示するものです。

グルコース依存的なエピゲノム制御と内臓脂肪組織のリモデリング

楊晨旭¹、荒井誠¹、Eko Fuji Ariyanto²、張吉¹、Debby Mirani Lubis¹、伊藤亮¹、
稲垣毅³、米代武司^{1,2}、○松村欣宏^{1,2,4}、酒井寿郎^{1,2}

¹東北大学大学院医学系研究科、²東京大学先端科学技術研究センター、³群馬大学生体調節研究所、⁴秋田大学大学院医学系研究科

栄養依存的な脂肪組織リモデリングの制御機構の解明は、代謝恒常性の維持や糖尿病・肥満症の予防において重要である。我々は、転写物・代謝物・ヒストン修飾の統合解析を通じて、ヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aが解糖系に由来するクエン酸回路代謝産物である α -ケトグルタル酸 (α -KG) を介して、脂肪細胞分化を促進することを見出した。高グルコース刺激により核内 α -KGが蓄積し、これがJMJD1Aを活性化して、解糖系および*Pparg*遺伝子座に存在する抑制性ヒストン修飾H3K9me2を除去した。その結果、解糖系および脂肪細胞分化を増幅する転写フィードフォワードループが形成された。また、転写因子NFICによってJMJD1Aはあらかじめクロマチン上にリクルートされており、グルコース誘導性のヒストン脱メチル化を介して、グルコース応答性転写因子ChREBPによる転写活性化を促進した。さらに、生体内において脂肪前駆細胞における*Jmjd1a*欠損は、高糖質・高脂肪食下において脂肪細胞の新規産生を伴う内臓脂肪組織の増大が抑制され、既存の脂肪細胞の肥大化および炎症が惹起され、代謝的に不利なリモデリングを引き起こされた。以上の結果より、過栄養状態においてグルコース- α -KG-JMJD1A軸が、代謝的に有利な適応機構として内臓脂肪組織の増大を促進することが示された。

鉄依存性ヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aによる脂肪細胞エピゲノムのマルチスケール制御機構の解明

○小松 哲郎、増田 真之佑、Safiya Atia、鈴木 智大、林 真友子、稲垣 毅

群馬大学・生体調節研究所・代謝エピジェネティクス分野

近年、肥満等に関連深い脂肪細胞において、必須微量元素である鉄代謝の重要性が明らかにされつつある。我々は、鉄がエピゲノム脱メチル化酵素の活性に必須である点に着目し、マウス脂肪前駆細胞株 3T3-L1分化系におけるエピゲノムのメチル化変動を解析した。その結果、ヒストン脱メチル化酵素JMJD1Aが抑制性ヒストン修飾であるH3K9me2を鉄依存的に除去することで、脂肪細胞分化のマスター制御因子*Pparg*遺伝子の発現を正に制御することを見出した。

本研究では、脂肪細胞分化におけるJMJD1Aによる鉄依存的なエピゲノム制御を体系的に解明するため、JMJD1Aノックダウン3T3-L1細胞においてトランスクリプトーム・エピゲノム解析を実施した。その結果、JMJD1Aによるゲノム領域特異的なH3K9me2脱メチル化が発現制御する遺伝子を網羅的に同定した。一方で、自身で取得したエピゲノムデータと、公共データベースより取得したクロマチン相互作用の公開データを用いた統合解析を行い、JMJD1AによるH3K9me2脱メチル化が高次クロマチン構造と相関して起こることを見出した。以上より、JMJD1Aは、局所的な遺伝子レベル/キロベーススケール、そしてより広範な高次クロマチン構造レベル/メガベーススケールという2つの異なる階層において、脂肪細胞エピゲノムを鉄依存的に制御することが明らかとなった。

本発表では、データ解析の詳細を報告すると共に、JMJD1Aによるマルチスケールでのエピゲノム制御の分子機序について議論したい。

オルガネラ接触場を介したミトコンドリアへの新たな鉄供給機構

○大塩 聖、椎葉 一心、柳 茂

学習院大学 自然科学研究科 生命科学専攻

ミトコンドリアはヘムや鉄硫黄クラスター合成など、細胞内鉄代謝中枢として機能する細胞小器官（オルガネラ）である。特にミトコンドリア内ではTCA回路や電子伝達系の活性に鉄が不可欠であり、鉄欠乏はミトコンドリアの機能破綻を引き起こす。そのため、ミトコンドリアへの効率的な鉄供給機構の存在が示唆されてきたが、この経路に関わる分子機構の多くは未解明である。

本研究では、ミトコンドリアへの鉄供給に関与する因子としてヘム分解酵素 Heme oxygenase (HMOX)を同定した。HMOXは従来、小胞体に局在するタンパク質として知られていたが、我々は、HMOX2がミトコンドリアと小胞体の近接領域に存在して、ヘム分解産物の鉄をミトコンドリアに供給していることを明らかとした。また、ヒトの細胞内で機能する2種類のヘム分解酵素（HMOX1・HMOX2）のうち、HMOX2由来のヘム分解産物の鉄がミトコンドリアへ供給されていることを見出した。

さらに、HMOX2がミトコンドリア外膜局在のユビキチンリガーゼ（MITOL）によってユビキチン化されていることを発見した。MITOLはHMOX2のリジン68残基（K68）にK63型のポリユビキチン鎖を付加することにより、HMOX2のヘム分解酵素活性を維持していた。MITOLによるHMOX2のユビキチン化は、ミトコンドリアへの鉄供給に必要であり、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の形成および呼吸活性の維持に重要な機構であることが示された。本研究は、ミトコンドリアの機能とオルガネラ接触場が連携することを裏付ける新たな知見として、ヘム代謝とミトコンドリアへの鉄供給機構について議論する。

抑制受容体SIRP α による樹状細胞の生存と免疫応答制御

小森里美¹、高井智子¹、Tania Afroj^{1,2}、小谷武徳³、村田陽二³、的崎 尚¹、齊藤泰之^{1,2}

¹神戸大学大学院医学研究科生化学・分子生物学講座 生体シグナル制御学部門

²島根大学医学部 免疫学講座

³神戸大学大学院医学研究科生化学・分子生物学講座 生化学・シグナル統合学分野(シグナル統合学)

受容体型膜タンパクSignal regularity protein α (SIRP α)は、免疫系において2型樹状細胞(cDC2)やマクロファージに高発現し、リガンドであるCD47との結合を介して抑制性のシグナルを細胞内に伝達する。これまでに、SIRP α およびCD47の相互作用は、二次リンパ組織におけるcDC2の生存維持に重要であり、自己免疫疾患の発症に関与することが示されているが、その分子機構は未だ十分に解明されていない。

本研究では、DC特異的SIRP α 欠損(*Sirpa* ^{Δ DC})マウス由来のDCを用いたシングルセルRNA-seqを行い、*Sirpa* ^{Δ DC}マウスではcDC2のうちNotch2依存性cDC2(cDC2A)が著しく減少していることを明らかにした。さらに解析をすすめた結果、SIRP α の欠損によりcDC2Aの活性化と核内受容体Nr4a3の発現が増加し、annexin-V陽性細胞の頻度が増加することから、Nr4a3を介したcDC2Aの細胞死(Activation-Induced Cell Death; AICD)が誘導されることが示唆された。また、SIRP α /Nr4a3二重欠損(DKO)マウスではcDC2Aの数が回復し、annexin-V陽性cDC2Aの割合も減少した。多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)において、*Sirpa*^{-/-}マウスでは発症が著しく抑制された一方、DKOマウスでは野生型マウスと同程度の感受性を示した。これらの結果から、抑制受容体SIRP α は、cDC2Aの活性化ならびにNr4a3の発現を抑制することでcDC2Aの生存を維持し、自己免疫の発症を制御する重要な役割を果たすことが明らかとなった。

機能喪失型の亜鉛トランスポーターZIP13がもたらす筋力低下の機序に関する研究

○島田正晴^{1), 2)}、福中彩子¹⁾、大橋拓人³⁾、笥佐織⁴⁾、川端麗香⁵⁾、綿田裕孝⁴⁾、滝沢琢己²⁾、上住聡芳⁶⁾、深田俊幸³⁾、藤谷与士夫¹⁾

1)群馬大学生体調節研究所分子糖代謝制御分野、2) 群馬大学大学院医学研究科小児科学分野、3) 徳島文理大学薬学部病態分子薬理学、4) 順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学、5) 群馬大学未来先端研究機構、6) 九州大学生体防御医学研究所

【目的】金属トランスポーターZIP13/SLC39A13はZn²⁺やFe²⁺の輸送に関与する。ZIP13の機能喪失は、結合組織の異常を呈する脊椎手掌異形成型エーラス・ダンロス症候群（EDSSPD3）を発症する。EDSSPD3患者では筋緊張低下が認められることから、本研究ではZIP13が骨格筋の機能維持に果たす役割を、遺伝子改変マウスを用いて解析した。

【方法・結果】全身*Zip13*-KOマウスでは、筋力と筋量の著しい低下が認められ、ZIP13が骨格筋の機能調節と恒常性維持に必要であることが示唆された。健常な骨格筋組織の維持には筋線維を構成する筋細胞と、筋の間質に局在する *Pdgfra* 陽性間葉系前駆細胞（Pa細胞）が必要であること、またPa細胞は液性因子の分泌により間接的に筋組織の健全性維持に働くことが報告されている。既報のマウス骨格筋を用いたscRNA-seqデータを解析したところ、*Zip13*遺伝子は筋細胞よりもPa細胞に高発現することが判明した。この結果を受け、ZIP13の作用部位を明らかにするために、Pa細胞特異的（Pa-*Zip13*-cKO）*Zip13*-KOマウスと、筋細胞特異的（MyoD-*Zip13*-cKO）*Zip13*-KOマウスを作成し、表現型を解析した。その結果、筋力低下はPa-*Zip13*-cKOマウスのみ認められ、ZIP13の骨格筋機能維持における主要な作用部位はPa細胞であることが示された。さらに、Pa-*Zip13*-cKOマウスの骨格筋から単離したPa細胞を用いたRNA-seq解析から、細胞外基質（extracellular matrix : ECM）関連遺伝子群の発現低下を確認した。ECMの異常は筋力低下と関連することが報告されていることから、ZIP13欠損によるECM発現制御の異常が筋力低下の一因である可能性が考えられた。また、ZIP13はZn²⁺に加えてFe²⁺も輸送することを我々は見出しているおり、金属イオン動態の変化にも着目した。FACSにより単離したPa細胞に蛍光プローブを適用し、ゴルジ体内の金属局在を解析した結果、Pa-*Zip13*-cKO細胞では、Zn²⁺の異常集積が観察された。現在、RNA-seq解析および金属動態解析の結果を統合し、これらの変化が筋力維持にどのように寄与するか解析中である。

【考察】本研究は、Pa細胞における金属イオン恒常性破綻が骨格筋機能に及ぼす影響を明らかにし、加齢や疾患に伴う筋力低下の新たな分子機構の理解に寄与することが期待される。

冬眠・休眠メカニズムの解明と応用をめざして

○ 堀井有希、椎名貴彦、志水泰武

岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 獣医生理学研究室

多くの哺乳動物は低体温に陥ると生命活動を維持することができない。一方、冬眠動物や休眠動物は低体温でも生存することができる。私たちの研究室では冬眠・休眠動物の低体温耐性メカニズムの解明を目指している。

これまで私たちは、冬眠動物においてCold-inducible RNA-binding protein (CIRP) に冬眠時特異的な選択的スプライシング調節が起こることを発見してきた。また、この冬眠時のスプライシング調節は、非冬眠動物においても麻酔薬を用いた方法により誘導できた。CIRPは、冬眠時に細胞保護機能を発揮するために働く可能性があるタンパク質である。非冬眠動物にも冬眠様のCIRP発現誘導ができたことは、非冬眠動物への冬眠様の低体温耐性の付与につながると考えられる。現在、CIRPのゲノム編集マウスを作出し、CIRPのスプライシングパターンによる障害耐性への寄与を明らかにする実験を進めている。

また、私たちは近年、熱帯地方原産の動物であるスunksを用いた研究を展開している。スunksは低温環境での生存能力が著しく低く、低温不耐性の動物だと考えられてきた。このようなスunksでも、段階的に環境温度を低下させる寒冷順化を行うことにより生存率は著しく上昇した。私たちは、スunksを寒冷順化させる実験中、スunksが環境温度に依存して自発的に数時間体温を低下させる休眠を行うことを明らかとした。一般的に、休眠モデルとしてはマウスが用いられることが多いものの、マウスの休眠誘導には絶食処置が必須である。一方、スunksの休眠誘導は絶食処置を施す必要がない。そのため、スunksは新たな休眠モデル動物として利用価値が高いと考えられる。

本発表では、本研究室におけるこれまで～これからの冬眠・休眠研究についてご紹介させていただきたい。

乳酸菌の女性の健康への効果について

○西田憲生

徳島大学大学院医歯薬学研究部

人類は、日常生活の中で様々な発酵食品を摂取し、古くから日常的に摂取され、その健康効果が経験的に利用されてきた。近年、特に腸内環境を介した脳腸関連メカニズムに注目が集まり、ストレス緩和や睡眠の質の改善といった日常生活の質（QOL）の向上に寄与する可能性が示されている。

我々はこれまでに、*Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirotaを用いた臨床研究を通じて、抗ストレス効果および睡眠改善作用を確認し、腸内環境を介した脳腸関連の一端を明らかにしてきた。さらに、*Lactobacillus gasseri* CP2305 (CP2305) を用いた健常者対象の介入研究では、ストレス緩和、生理的ストレス応答の軽減、睡眠の質の改善、疲労感の軽減などが認められた。これらの効果は、CP2305による副交感神経活動（迷走神経）の活性化と、視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸の過剰なストレス応答の抑制によるものと推察される。これらの研究結果から、HPA軸と視床下部-下垂体-生殖腺（HPG）軸の相互調節作用に着目し、CP2305の女性の健康（とくに月経前症状）に及ぼす影響を検討した。健常な女性を対象とした介入研究の結果、6か月間のCP2305摂取により月経前症状における精神症状（不安・緊張・興味の消失）および身体症状（眠りすぎる・疲れやすさ・便秘・肌荒れ・おりもの）の有意な改善が認められた。一方で、むくみ・胸の張りといった水分貯留に関わる症状が維持された。さらに、CP2305が女性ホルモン分泌の調節に関与する可能性が示唆された。本発表では、CP2305が女性の健康、特にQOLに与える影響について、脳腸関連の観点から得られた臨床研究の成果を報告する。

ミトコンドリアをハブとしたオルガネラ接触場の役割

○椎葉一心

学習院大学 理学部 生命科学科

ミトコンドリアは、ATP産生、アポトーシス制御、ヘム合成、熱産生など、生命維持に不可欠な多様な機能を担う細胞内小器官（オルガネラ）である。生細胞内でのライブイメージングにより、ミトコンドリアが細胞内環境に应答して融合・分裂を繰り返しつつダイナミックに移動し、可塑的に形態を変化させる様子が観察される。このことは、ミトコンドリアが単なる反応場を超え、細胞内ネットワークのハブとして機能している可能性を示唆する。近年、ミトコンドリアが他のオルガネラと物理的に接触し、カルシウムや脂質などの物質輸送を介して情報交換を行う「オルガネラコンタクト」の存在と意義が次々と明らかにされてきた。特に、ミトコンドリアと小胞体との接触部位は“mitochondria-associated ER membrane (MAM)”と呼ばれ、ミトコンドリア分裂の部位決定、オートファジーの起点、自然免疫応答のプラットフォームなど、多岐にわたる機能を担っている。また、これらの接触の破綻が神経変性疾患や代謝異常などの病態に関与することも示唆されている。本発表では、我々が近年開発した可逆的オルガネラコンタクト計測技術を含むミトコンドリア関連の解析手法を紹介し、ミトコンドリアを起点としたオルガネラネットワークの新たな生理的役割について議論したい

トリプトファン代謝を標的とした敗血症性心筋症の治療戦略

○南嶋 洋司¹、入江 和樹¹、伊原 奈帆²、南嶋 しづか³

¹群馬大学大学院医学系研究科生化学講座、²慶應義塾大学医学部麻酔学教室、³群馬県立がんセンター麻酔科

敗血症性ショックは急性循環不全により細胞障害および高乳酸血症を惹起し多臓器障害から死に至らしめる敗血症の重篤な合併症と定義され、集中治療の発展やガイドラインの普及にもかかわらず敗血症患者の全身管理を困難かつ複雑にしている病態である。その原因として、敗血症性ショックには血管内容量減少によるものと敗血症性心筋障害（SIMD; sepsis-induced myocardial dysfunction)によるものとが混在していることが挙げられる。

我々の先行研究により、低酸素応答を活性化することが、SIMDの軽減をもたらすことが明らかにされたが、その詳細な分子メカニズムは不明であった。

今回は我々は、低酸素応答の活性化が、必須アミノ酸であるトリプトファンの代謝経路（キヌレニン経路）の代謝産物であるキヌレン酸の血漿中濃度上昇を介してSIMDの予後改善に寄与していることを明らかにした。

また、腎性貧血の治療薬として2019年に承認されたHIF-PH阻害薬は、生体の低酸素応答を活性化することが出来る薬剤だが、我々はこの低酸素応答を活性化させるHIF-PH阻害薬が、kynurenine aminotransferases (KATs)の反応を活性化し、血漿中キヌレン酸/キヌレニン濃度比を上昇させることでSIMDの軽減を介し、敗血症性ショックの生存率を劇的に改善することも明らかにした。

低酸素応答の活性化がキヌレニン経路の活性化を介してSIMDの治療へのヒントへと繋がる点について、ディスカッションさせていただければと思う。