

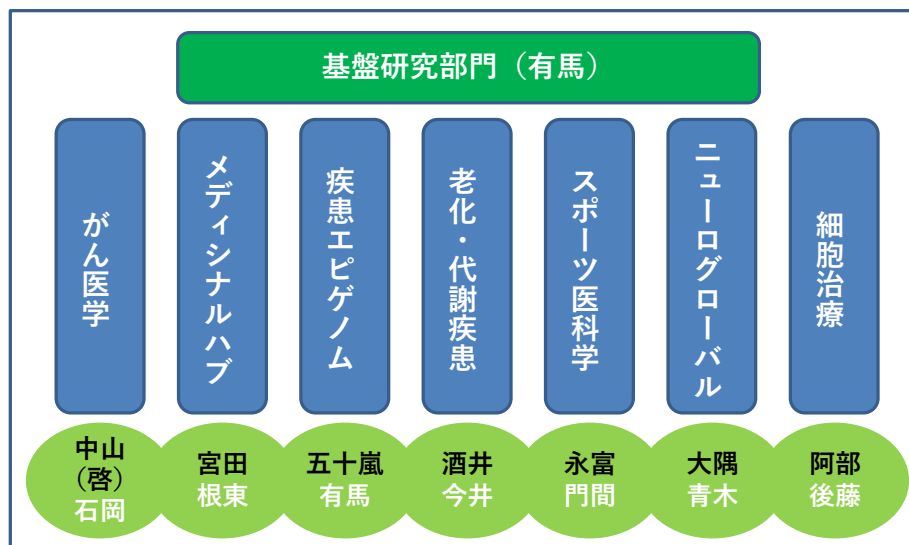
東北大学創生応用医学研究センター

基盤研究部門

オンラインセミナー

(2021年11月～2022年5月)

創生応用医学研究センター



緒 言

東北大学医学系研究科では、高い専門性を有する各研究分野が有機的に連携することで、多くの優れた成果を生み出してきました。

しかし、新型コロナウイルス感染拡大などの影響により、分野を超えた学術的交流の機会が減少しています。この傾向は、特に若手研



究者や学生に顕著にみられます。自らの専門分野を超えた大きな視野を持ち、融合的あるいは包括的な研究を行うためには、研究者間の情報共有と連携が不可欠です。異なる研究分野間の結びつきを強め、共同研究の場を構築していくことが、本研究科の研究を飛躍的に発展させる鍵であると考えます。

そこで創生応用医学研究センターの基盤研究部門では、自らの専門性を磨きつつ、研究をより深く広く発展させたいと考えている若手研究者や学生に対して、相互理解と自由な討論を目的としたオンラインセミナーを7回開催致しました。このセミナーが、若手研究者や学生の交流を促進し、共同研究など次世代の研究の種を生み出すきっかけとなることを期待しています。

有馬 隆博

目次

第1回 オンラインセミナー（がん医学コアセンター）	3
第2回 オンラインセミナー（メディシナルハブコアセンター）	4
第3回 オンラインセミナー（疾患エピゲノムコアセンター）	5
第4回 オンラインセミナー（ニューログローバルコアセンター）	6
第5回 オンラインセミナー（老化・代謝疾患コアセンター）	7
第6回 オンラインセミナー（スポーツ医科学コアセンター）	8
第7回 オンラインセミナー（細胞治療コアセンター）	9
参加人数のまとめ	10

第1回 オンラインセミナー（がん医学コアセンター）

日 時：2021年11月12日（金）

世話人：細金 正樹 先生（細胞増殖制御分野）

講演1：舟山 亮 先生（細胞増殖制御分野）

演題：「マイクロエクソンの選択的スプライシングは大腸がん細胞の転移を制御する」



マイクロエクソンは1~5個のアミノ酸をコードする長さ15塩基以下の短いエクソンで、ヒトゲノムには約1500個が存在する。近年、神経細胞におけるマイクロエクソンのスプライシング変化は自閉症の発症に寄与することが報告されており、疾患発症に果たす微小なエクソンの大きな役割が明らかになりつつある。しかし、がんの進行に果たすマイクロエクソンの役割はほとんど解析されていない。本研究では、大腸がんにおけるマイクロエクソンのスプライシング異常と、それを制御するスプライシング因子を明らかにした。マイクロエクソンのスプライシング変化が大腸がんの転移に果たす役割について発表する。

講演2：渡辺 靖章 先生（細胞増殖制御分野/神経内科学分野）

演題：「リン酸化が制御するタンパク質分解の異常に着目した筋萎縮性側索硬化症の病態解明」



筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンの選択的脱落により、発症から数年で死に至る難治性神経変性疾患である。タンパク質分解の異常は神経変性疾患に共通の病態として知られるが、今回、2016年にALS発症との関連が示された2つの遺伝子 *NEK1* と *C21ORF2* に着目し、リン酸化酵素 *NEK1* が *C21ORF2* をリン酸化することで *C21ORF2* のユビキチン・プロテアソーム分解を阻害することを明らかにした。また、*C21ORF2* 変異型タンパク質は過リン酸化により分解されず、*C21ORF2* 変異運動ニューロンでは神経突起長の短縮という表現型異常が見られた。以上の結果は、*NEK1* がALSの治療標的となる可能性を示唆する。

第2回 オンラインセミナー（メディシナルハブコアセンター）

日 時：2021年12月10日（金）

世話人：浅井 禎吾 先生（医薬資源化学分野）

講演1：外山 喬士 先生（代謝制御薬学分野）

演題：「メチル水銀によるセレン代謝攪乱を介したレドックス調節機構の破綻」



環境汚染物質のメチル水銀は神経障害を引き起こすが、その機構は不明である。最近、血漿中メチル水銀の80%がセレン含有タンパク質であるセレノプロテインP (SeP) と結合して循環していることが報告された。SePは、セレンを脳へと輸送する重要な輸送タンパク質であるが、メチル水銀による結合の影響は不明である。そこで本研究では、メチル水銀によるSePへの共有結合修飾を独自の新規解析法で明らかにし、セレン輸送に与える影響について解明を目指した。更に、セレンは活性酸素種の消去酵素群の活性中心として重要な役割を担うため、メチル水銀によるこれらの阻害を介した毒性発現機構についても解析を行った。加えて、本研究で確立した新規解析技術は別の反応性アミノ酸の検出にも応用が可能であり、それらの取り組みも紹介したい。

講演2：尾崎 太郎 先生（医薬資源化学分野）

演題：「異種発現法を基盤とする生物活性天然物の生合成」



糸状菌はペニシリンやスタチンをはじめとする有用物質の宝庫であり、医薬資源として重要である。次世代シーケンサの登場により、生物活性天然物の生合成遺伝子配列が容易に得られるようになり、現在では数多く得られるそれらの遺伝子情報をどのように物質生産に活用するかという点が重要になっている。本研究では、糸状菌の一種である麴菌を宿主として、生合成遺伝子の異種発現による生物活性天然物の生物合成を検討した。ゲノム編集の一つであるCRISPR/Cas9を利用することで従来律速となっていた遺伝子導入の効率化を図り、インドールテルペンなど様々な糸状菌由来天然物の生合成経路を迅速に再構築した。天然物の生合成や構造多様化において中心的な役割を果たす酸化酵素の機能解析など、最近の取り組みと合わせて紹介する。

第3回 オンラインセミナー（疾患エピゲノムコアセンター）

日 時：2022年1月14日（金）

世話人：横山 敦 先生（分子内分泌学分野）

講演1：小林 記緒 先生（情報遺伝学分野）

演題：「ヒト胎盤発生の起始に関わるエピゲノム制御」



着床前のヒト受精卵は胎児と胎盤の両方に分化可能な全能性を有し、着床期以降に胎児と胎盤組織へ発生する。ヒト胎盤発生の起始には、受精卵の全能性消失の過程を経る必要があると予想されるが、その証拠は発見されていない。我々は最近、ヒト受精卵および胎盤から栄養膜幹（Trophoblast stem: TS）細胞を樹立することに成功した。ヒト TS 細胞は胎盤を構成する栄養膜細胞への分化能を保持したまま、半永久的に培養可能である。本発表では、ヒト TS 細胞をモデルとした胎盤発生研究の一例として、ヒト胎盤発生の起始に関わるヒト特異的なエピゲノム制御について紹介したい。

講演2：Dr. Stephanie Kaypee（Dept. Biochemistry）

演題：「Loss of Positive Coactivator 4 (PC4) leads to altered chromatin function」



PC4 is a chromatin-associated protein known to possess diverse physiological functions. In our study, we observed a dramatic reduction in H3K9me3 foci in PC4 conditional knockout (cKO) B cells. To understand the function of PC4 in heterochromatin maintenance, we performed H3K9me3-IP coupled with LC-MS/MS to determine the H3K9me3-marked chromatin proteome. In this presentation I will discuss how PC4 is crucial for the maintenance of chromatin function especially at the heterochromatin and its possible role in nucleolar function and RNA polymerase I-mediated transcription.

第4回 オンラインセミナー（ニューログローバルコアセンター）

日 時：2022年2月10日（木）

世話人：鈴木 直輝 先生／吉川 貴子 先生

講演1：鈴木 直輝 先生（神経内科）

演題：「患者由来 iPS 細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症の軸索病態の解明」



ヒト運動ニューロンは50ミクロン程度の小さな神経細胞体から2万倍もの距離まで伸びた軸索が100年間働き続ける。筋萎縮性側索硬化症（ALS）では病態の首座である運動ニューロンの細胞死に先行して軸索形態異常が観察される。我々はゲノム編集により変異箇所のみを改変したiPS細胞を樹立し、正常iPS細胞と共に運動ニューロンに分化させ、特殊なマイクロ流体デバイスを用いて培養することにより人工的な軸索束を作成することに成功した。軸索束のRNAシーケンス解析により異常発現している標的分子を見出し、RNA干渉・阻害剤により形態異常が修復されることを明らかにした。軸索の分子病態を明らかにすることでALSの初期病変への治療介入が可能となると考えている。

講演2：吉川 貴子 先生（発生発達神経科学分野）

演題：「胎生期の神経前駆細胞内における mRNA 調節メカニズム」



発生や細胞分化の過程では、細胞内において様々なタンパク質が時空間的に不均等に局在することにより、細胞の運命決定や特異的な機能発現に重要な役割を果たしている。このタンパク質の不均等な分配を起こす上で、RNAの細胞内局在と局所的な翻訳を制御する機構が重要である。神経系でこれまでに注目されていたのは、主に分化した神経細胞内で、mRNA輸送の間に翻訳が起きないように翻訳抑制が行われる時空間的な局在制御機構であった。我々は、大脳皮質の発生過程における長い放射状の突起を伸ばす放射状グリア（RG）細胞と呼ばれる神経前駆細胞内のmRNA調節メカニズムに着目しており、本発表では、我々が見いだしたRG細胞内で輸送されるmRNAとRNA結合タンパク質の機能について議論する。

第5回 オンラインセミナー（老化・代謝疾患コアセンター）

日 時：2022年3月10日（木）

世話人：伊藤 亮 先生／川名 洋平 先生

講演1：伊藤 亮 先生（分子代謝生理学分野）

演題：「SETD5-NCoR-HDAC3 複合体による時空間特異的な
エンハンサー活性調節を介した脂肪細胞分化機構の解明」



細胞分化に伴う細胞種特異的な遺伝子発現にはエンハンサーの活性化が必要である。しかしながら、ヒストンアセチル化レベルの低い停止状態からアセチル化レベルの高い活性化状態にどのように変化するのかは良く分かっていない。本研究では、ヒストンメチル化ドメインを持つ SETD5 が NCoR-HDAC3 と複合体を形成し、脂肪分化のマスター因子である Cebpa や Pparg 遺伝子のエンハンサーのヒストンアセチル化を抑制することを明らかにした。さらに、脂肪細胞分化の進行に伴い、SETD5 が細胞周期後期促進複合体 APC/C によってユビキチンプロテアソーム系を通して分解され、エンハンサーが活性化されることを示した。本研究より、SETD5-NCoR-HDAC3 複合体による時空間特異的なエンハンサーアセチル化調節が脂肪細胞分化に必要であることが示された。

講演2：川名 洋平 先生（糖尿病代謝内科学分野）

演題：「光遺伝学的迷走神経刺激はグルコース応答性インスリン分泌を
増強し膵β細胞の増殖を誘導する」



肥満などのインスリン抵抗性が亢進した状態では、代償性にインスリン分泌の亢進や膵β細胞の増殖が起こることで個体の血糖恒常性が維持されており、迷走神経のシグナルが関与することは先行研究により知られていた。しかし、膵臓を支配する迷走神経の活性化のみでこれらの膵β細胞の反応が誘導されるかどうかは不明であった。本研究では、光遺伝学的迷走神経刺激システムを新たに開発し、迷走神経にチャンネルロドプシンを発現させたマウスに対し自由行動下で膵臓選択的な迷走神経刺激を行った。結果として、迷走神経シグナルがグルコース応答性インスリン分泌および膵β細胞増殖を促進するのに必要なだけでなく十分であることを明らかにした。

第6回 オンラインセミナー（スポーツ医科学コアセンター）

日 時：2022年4月15日（金）

世話人：門間 陽樹 先生

講演1：楠山 譲二 先生（学際科学フロンティア研究所）

演題：「妊娠期運動による胎盤由来 SOD3 を介した肥満予防効果の
次世代伝播機構」



近年、妊婦の肥満が子の成人期の肥満や2型糖尿病の発症リスクを上昇させることが知られている。この影響は、子が通常的生活習慣を送った場合でも覆すことが困難で、重篤な健康格差の原因となる。我々は運動が健康に与える多面的有益性に着目し、妊娠期の運動が母親の肥満による子への耐糖能障害の伝播を防ぐ作用があることを明らかにした。妊娠期運動は子の肝細胞のエピジェネティクス変化によって糖代謝能を向上させていた。更に母体の運動情報の子への伝達は、胎盤から分泌される superoxide dismutase 3 (SOD3)によって仲介されることを同定した。本セミナーでは、妊娠期運動効果が子に及ぼす有益性の分子メカニズムと胎盤を介した情報伝達系について紹介する。

講演2：門間 陽樹 先生（運動学分野）

演題：「筋力トレーニングと死亡および非感染性疾患のリスク」



現在、健康の維持増進を目的に、成人であれば週2日以上筋力トレーニング（筋トレ）を実施することが国外の身体活動ガイドラインで推奨されている。しかし、これは主に身体機能や骨密度を改善する知見に基づいており、死亡や疾患リスクの予防という観点から支持されているわけではない。そこで、我々は、筋トレと健康アウトカムとの関連を検討したコホート研究についてシステマティックレビューおよびメタ解析を実施した。その結果、総死亡・心血管疾患・全がんについては、週30～60分の筋トレ実施時間を底とするJ字の関連が示され、糖尿病については、実施時間が長ければ長いほどリスクが低いことが示された。本セミナーでは、これまでの身体活動ガイドラインの歴史を簡単に概説するとともに、本レビューの結果を紹介する。

第7回 オンラインセミナー（細胞治療コアセンター）

日 時：2022年5月13日（金）

世話人：永井 展裕 先生

講演1：永井 展裕 先生（細胞治療分野）



演題：「後眼部疾患治療を指向した薬物徐放デバイスの開発」

高齢化・長寿社会の到来とともに難治性網膜疾患の罹患者は世界的に増加の一途にあり、視力低下や失明による著しいQOLの低下、親族等の介護負担等の経済的損失は非常に大きくなっている。難治性網膜疾患には根治薬が存在せず、徐々に病状が進行するために長期の継続した薬剤投与が不可欠であるが、点眼法は後眼部への薬剤浸透性の問題、硝子体注射や眼球内へのデバイス留置は侵襲性が高く、副作用時の対処リスクがある。本講演では眼内に低侵襲な投与方法として、強膜上に徐放担体を留置する経強膜薬物徐放デバイスを紹介する。

講演2：稲垣 明子 先生（移植再生医学分野）



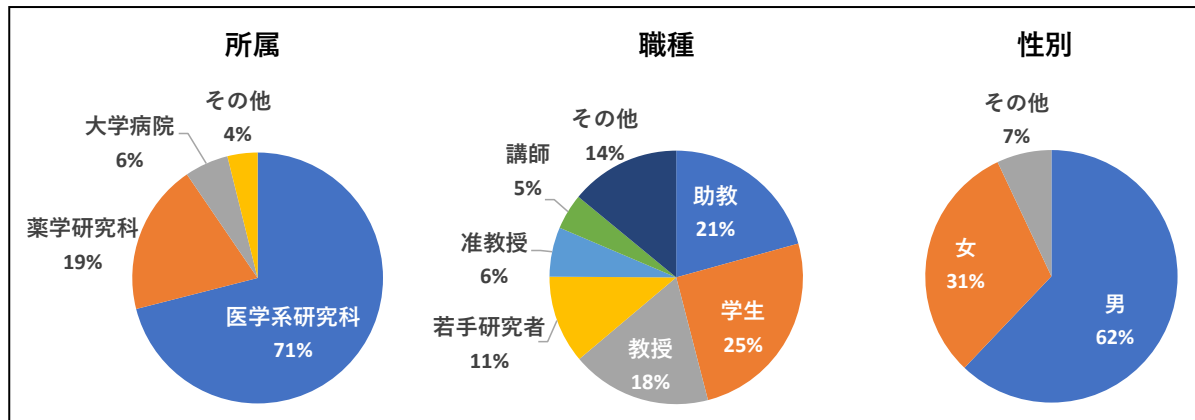
演題：「門脈移植に代わる低侵襲で安全な新規臍島移植法の確立」

臍島移植は重症1型糖尿病患者を対象とした細胞移植療法であり、臍島を門脈から肝臓内に移植する門脈移植が現行の世界標準である。しかし、門脈移植は出血や門脈塞栓など手術合併症のリスクがあり、より低侵襲で安全な移植法の確立が求められている。そこで我々は移植部位の候補の中から皮下と肝表面に着目し、小動物モデルで検証を行っている。これまでにコラーゲンリコンビナントペプチドを用いた皮下臍島移植の有効性を明らかにし、また細胞シートを適用した肝表面への臍島移植に成功した。さらに、現在は不織布構造ゼラチン基材(gelatin hydrogel nonwoven fabric; GHNF)を用いた皮下と肝表面への安全で効果的な臍島移植方法について検証を進めており、本セミナーではこれらの研究成果について紹介する。

参加人数のまとめ

- ・ 第1回（がん医学コアセンター） 48名
- ・ 第2回（メディシナルハブコアセンター） 58名
- ・ 第3回（疾患エピゲノムコアセンター） 43名
- ・ 第4回（ニューログローバルコアセンター） 42名
- ・ 第5回（老化・代謝疾患コアセンター） 42名
- ・ 第6回（スポーツ医科学コアセンター） 24名
- ・ 第7回（細胞治療コアセンター） 28名

延べ人数 285名



担当者

- ・ 企画・運営担当：
岡江 寛明、有馬 隆博（情報遺伝学分野）
- ・ Zoom 担当：
岩崎 淳也（医学教育推進センター）
- ・ 事務局：
庄子 絵里、宮内 尚子（情報遺伝学分野）