

遺伝子制御学研究室

教授：久武 幸司
准教授：福田 綾
准教授：西村 健

場所：健康医科学イノベーション棟402-3, 405, 406
連絡先：kojihisa@md.tsukuba.ac.jp

研究テーマ

- メインテーマ： 遺伝子発現の制御機構
- 研究対象： 転写因子、クロマチン、脂肪細胞分化、iPS 細胞誘導
転写、クロマチン、脂肪細胞分化、iPS 細胞誘導の研究に興味があり、
熱意と元気のある人を歓迎します！

人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) は、体細胞に Oct4, Sox2, Klf4, c-myc の遺伝子を導入して誘導される多能性幹細胞であり、再生医療等の様々な分野への応用が期待されます。しかし、iPS 細胞が誘導されるメカニズムはまだ不明な部分が多く、これらの詳細が明らかになると、より効率の良い iPS 細胞誘導が可能になります。当研究室では、我々独自の効率の良い iPS 細胞誘導方法を利用して、iPS 細胞誘導の各ステップに働く転写因子や、その転写因子を中心とした遺伝子発現調節機構を明らかにすることによって、体細胞がどのように初期化されるのかを解明します。また、その知見を元により安全な iPS 細胞を効率良く誘導する方法の確立を目指します。さらに、iPS 細胞誘導系をモデルとして、様々な生命現象における転写因子を中心とした遺伝子発現調節機構について、エピジェネティクス制御等を含めて解析を進めています。

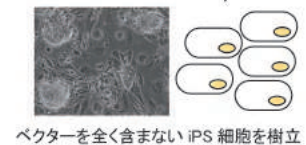
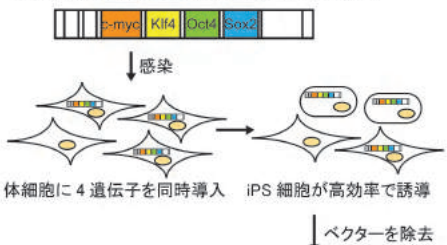
脂肪細胞には白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞があり、前者はエネルギーを貯蔵し、後者は脂肪を燃焼して熱を発する機能を持っています。近年、成人においても脂肪細胞は生成、消滅を繰り返していることが明らかとなっており、肥満やそれに伴うメタボリック症候群の予防、治療には既に存在する脂肪細胞内の脂肪量を減少させるだけでなく、脂肪細胞の数や質 (白色か褐色か) を変化させることが有効かつ安全な治療につながると考えられています。このためには、脂肪細胞がどのように分化・発生してくるかを明らかにする必要があります。しかし脂肪前駆細胞が間葉系の幹細胞からどのようにして分化するかは依然として不明な点が多く、今後の重要な研究課題となっています。当研究室では、ES 細胞が間葉系幹細胞を経て脂肪前駆細胞に分化する過程で、どのような転写因子が関与するかを明らかにします。また、褐色脂肪組織を蛍光シグナルによって可視化できるマウスを作製し (右図)、様々な外的要因が褐色脂肪組織の量や体内エネルギー代謝に与える影響を調べています。

最近の研究成果

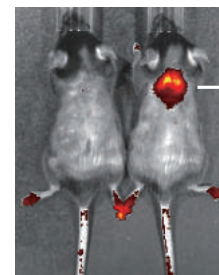
1. Nishimura K, Aizawa S, Nugroho FL, Shiomitsu E, Tran YT, Bui PL, Borisova E, Sakuragi Y, Takada H, Kurisaki A, Hayashi Y, Fukuda A, Nakanishi M, Hisatake K: A Role for KLF4 in Promoting the Metabolic Shift via TCL1 during Induced Pluripotent Stem Cell Generation. *Stem Cell Reports*. 2017 Mar 14;8(3):787-801.
2. Hayashi Y, Hsiao EC, Sami S, Lancero M, Schlieve CR, Nguyen T, Yano K, Nagahashi A, Ikeya M, Matsumoto Y, Nishimura K, Fukuda A, Hisatake K, Tomoda K, Asaka I, Toguchida J, Konklin BR, Yamanaka S: BMP-SMAD-ID promotes reprogramming to pluripotency by inhibiting p16/INK4A-dependent senescence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Nov 15;113(46):13057-13062
3. Nakadai T, Fukuda A, Shimada M, Nishimura K, Hisatake K: The RNA binding complexes NF45-NF90 and NF45-NF110 associate dynamically with the c-fos gene and function as transcriptional coactivators. *J Biol Chem*. 2015 Oct 30;290(44):26832-45
4. Nishimura K, Kato T, Chen C, Oinam L, Shiomitsu E, Ayakawa D, Ohtaka M, Fukuda A, Nakanishi M, Hisatake K: Manipulation of KLF4 expression generates iPSCs paused at successive stages of reprogramming. *Stem Cell Reports*. Nov 11;3(5):915-29. (2014)
5. Fukuda A, Shimada M, Nakadai T, Nishimura K, Hisatake K: Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein R Cooperates with Mediator to Facilitate Transcription Reinitiation on the c-Fos Gene. *PLoS ONE* 8(8): e72496. doi:10.1371/journal.pone.0072496 (2013)
6. Nishimura K, Sano M, Ohtaka M, Furuta B, Umemura Y, Nakajima Y, Ikehara Y, Kobayashi T, Segawa H, Takayasu S, Sato H, Motomura K, Uchida E, Kanayasu-Toyoda T, Asashima M, Nakauchi H, Yamaguchi T, Nakanishi M: Development of defective and persistent Sendai virus vector: a unique gene delivery/expression system ideal for cell reprogramming. *J. Biol. Chem*. 286, 4760-4771 (2011)
7. Fukuda A, Nakadai T, Shimada M, Hisatake K: Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R enhances transcription from the naturally configured c-fos promoter in vitro. *J. Biol. Chem*. 284, 23472-23480 (2009).



iPS 細胞誘導用 細胞質持続発現型 RNA ベクター



Ucp1-iRFP720 -/- +/-



Ucp1 イメージングマウスにおける褐色脂肪組織からの蛍光の検出