

# 解剖学及び発生生物学研究室

## Department of Anatomy and Developmental Biology

(作成 2024年2月12日)

### 【はじめに】

解剖学及び発生生物学研究室はかつて解剖学第一講座と呼ばれ、今村豊教授（1948～1952年）、澤野十藏教授（1953～1977年）、安田峯生教授（1977～2001年）、青山裕彦教授（2001～2018年）を経て、2018年4月より5代目の教授として池上浩司が主宰することになりました。研究室の長い歴史と伝統を引き継ぎつつ、グローバルな視点で世界のトレンドを取り入れた研究を展開していきたいと思っています。

### 【研究内容】

動物のからだには頭尾、背腹、左右などの方向性（言い換えると『非対称性』）があります。一見すると左右対称に見えるヒトの体も、内臓を見れば左右非対称であることが分かります。これらマクロな視点での方向性は、ミクロな細胞が作る（あるいは持つ）『極性』によって成り立っています。私たちの研究室では、動物の培養細胞や胚を実験材料に、最新の遺伝子操作技術であるゲノム編集や顕微鏡下での微小手術などを用いて対象物に操作を加え、個々の細胞や細胞集団、個体内の組織がどのように変化していくのか、その結果として形態異常としてどのような奇形が生じるのかを、顕微鏡観察を軸に探求しています。現在、主に以下のようないくつかの研究テーマを設定しています（詳細は次頁以降で紹介）。

1. 一次線毛の新しい形態と機能
2. 翻訳後修飾による微小管極性機能の制御
3. 体壁形成時の側板細胞の動態
4. 時計遺伝子に関する解剖学及び発生学研究

### 【教育方針】

理系では大学院修了が当たり前の時代になりました。修士に求められるスキル、博士に求められるスキルはそれぞれ異なりますが、私たちの研究室では学位に見合ったスキルを身に着けてもらい、今後AIやロボットとの競合によって劇的に厳しくなる就労環境でもサバイヴしていく人材を育成します。具体的には以下のスキルを身につけてもらいます。私たちの研究室では、大学院生にとっての研究活動はこれらのスキルを磨くためのツールと考えています。

修士：情報収集能力、文書作成能力、プレゼン能力、行動力、臨機応変力

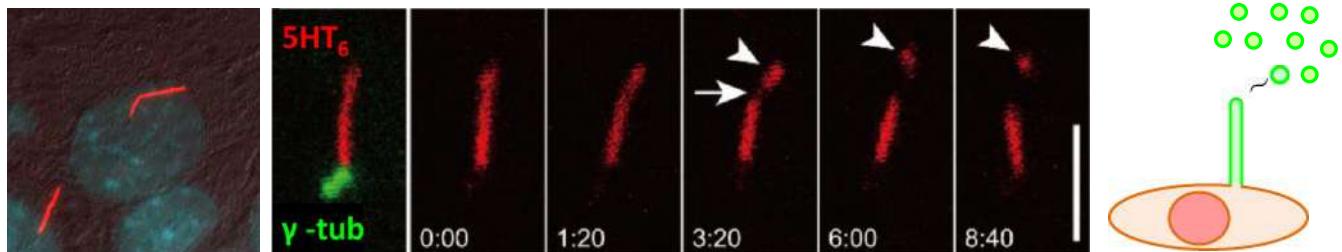
博士：（上記に加え）問題設定力、交渉能力、トラブルシュート能力、英語力

### 【研究内容】

#### 1. 一次線毛の新しい形態と機能

ヒトを含む脊椎動物のからだを構成するほとんど全ての細胞には、一次線毛と呼ばれる小さな毛が生えています（下写真）。一次線毛には成長因子やホルモンに対する受容体やイオンチャネルが局在しており、細胞外の情報を受容するアンテナとして機能しています。一次線毛は器官の形成や個体の発生に密接に関わっており、一次線毛の異常は器官の形態異常や個体の奇形の原因となります。近年、線毛の異常を原因とする病気を『線毛病（ciliopathy）』と呼び、世界中の研究者が研究を進めています。私たちは最近、一次線毛の先端がちぎれて細胞外に放

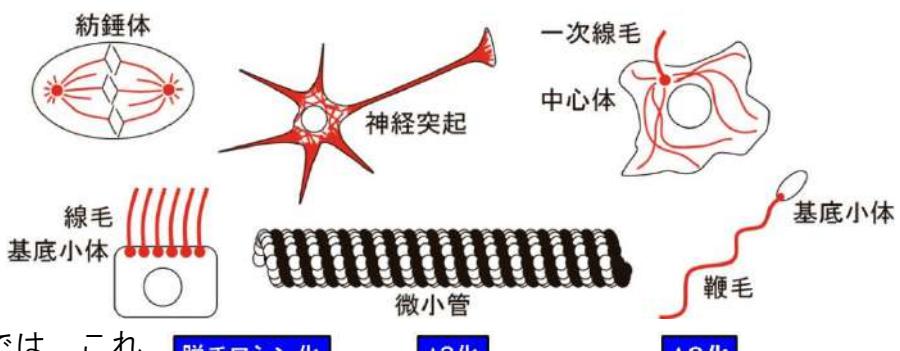
出される現象を発見しました（下連続写真と模式図）。一次線毛から放出された細胞外小胞（extracellular vesicles : EVs）の機能は当然未知です。本テーマでは、この新しい現象と新しいEVsが器官の形成や機能維持にどのように関わるのか、これらの新現象の異常が ciliopathy にどう関わるのかを探究します。特に外部環境や細胞外環境から細胞や組織が受けるストレスに応答した一次線毛や中心体の変化に注目しています。



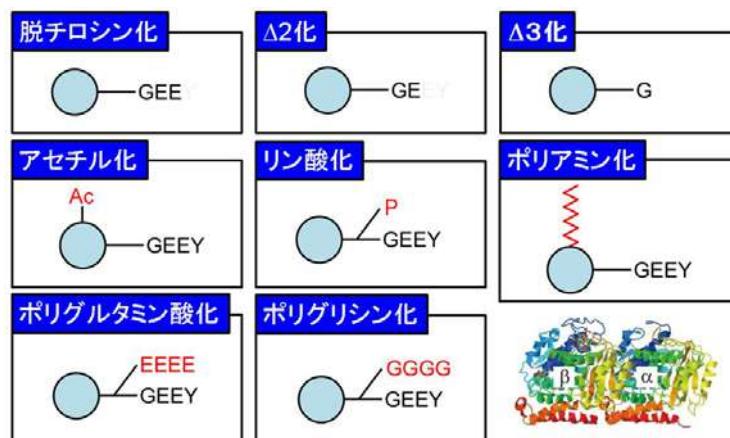
## 2. 翻訳後修飾による微小管極性機能の制御

細胞骨格の一つである微小管は分子モーターのキネシン・ダイニンに依存した細胞内輸送のレールとして機能しています。

また、線毛や鞭毛の軸糸、中心体、紡錘体などの主要構造となっています。微小管を構成するチューブリンは、様々な翻訳後修飾を受け（右図）、分子モーターや MAPs と微小管の相互作用

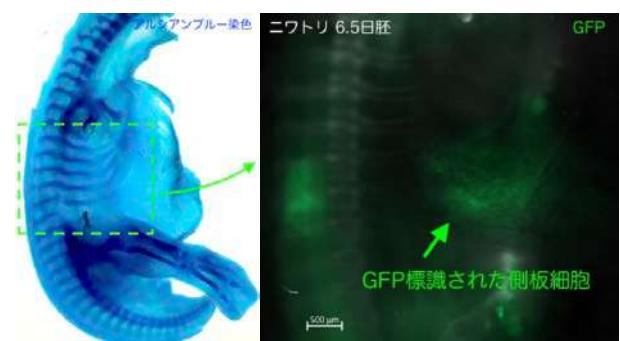


が制御されています。本テーマでは、これら翻訳後修飾の組み合わせが生み出す『チューブリンコード』が、極性を持った微小管の機能、さらには細胞や組織の極性構造にどう寄与するのかを探究します。特に外部環境や細胞外環境から細胞や組織が受けるストレスに応答した微小管の形態や翻訳後修飾の変化に注目しています。



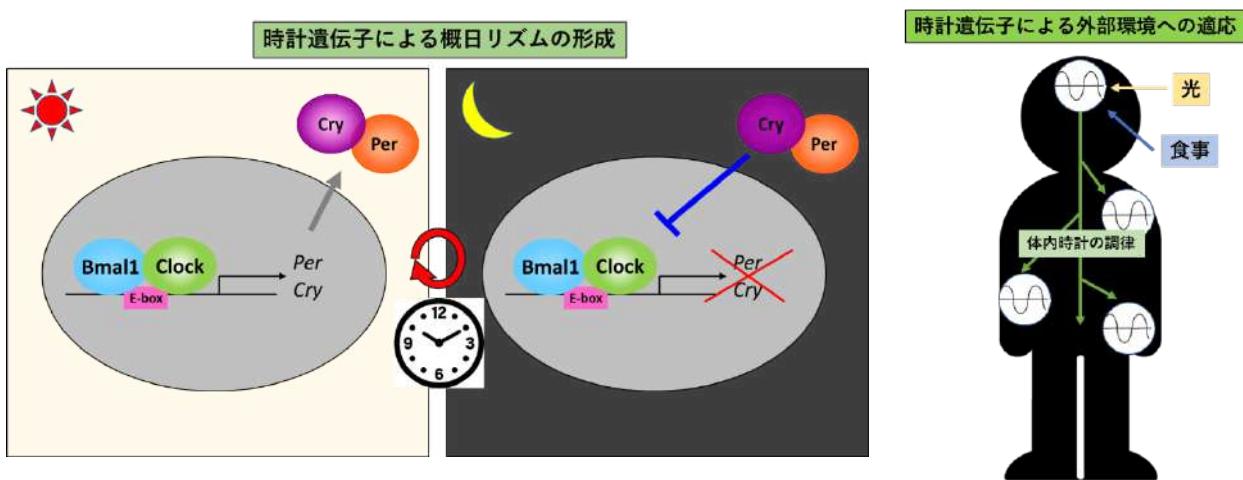
## 3. 体壁形成時の側板細胞の動態

分節性を持った体節や脊髄神経は、体壁の発生においてその分節性を保ったまま側板に侵入します。体節はその後、胸骨に向かって屈曲しつつ伸長し肋骨を形成しますが、脊髄神経は屈曲せずに伸長します。つまり、両者の分節パターンは外側方に進むにつれずれていくことになります。体節や脊髄神経が侵入した側板は、外側方に広がりながら肋骨周囲の結合組織や胸部の真皮を形成します。ここで、側板は体節と神経のどちらの分節パターンに従うのかという問題が生じます。本テーマでは、蛍光タンパク質 GFP の遺伝子導入によって標識された側板細胞を、組織透明化技術を用いて可視化（右上図）、追跡し上記の問い合わせに答えようとするほか、ゲノム編集によって体節や側板の遺伝子を壊したときに体壁を作る細胞の振る舞いがどのように変わるのかを探究しています。



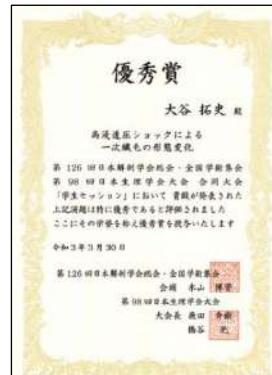
#### 4. 時計遺伝子に関する解剖学及び発生学研究

睡眠と覚醒、ホルモンの分泌や血圧など、多くの生命現象は約24時間周期のリズムを刻むことが知られており、いわゆる「体内時計」の部品となるのが『時計遺伝子』です（左下図）。現代社会においては、文明の発展と共に昼夜を問わない生活サイクルが可能になり、その結果生み出される体内時計とのズレが多くの健康問題を引き起こすことが明らかになり、近年、その機能的役割に注目が集まっています。一方、時計遺伝子は組織の発生や形成と共にリズムを生み出し、母親とのコミュニケーションや外的要因への同調といった、外部環境への順応性獲得において非常に重要な役割を持つことが知られています（右下図）。本テーマでは、時計遺伝子の機能や役割を解剖学および発生学の観点から、特に、外部の情報を受容するアンテナとしても知られる「線毛」や、細胞や組織の極性構造に寄与する「微小管」の構造や機能との関連性に着目し探究します。



#### 5. その他大学院生・学生が行っている研究

- ◆ 一次線毛の形態に対する細胞外浸透圧の影響 ⇒⇒⇒
- ◆ 微小管翻訳後修飾による肺がん細胞増殖制御
- ◆ 一次線毛形成による肺がん細胞悪性化
- ◆ 一次線毛由来小胞による肺がん細胞悪性化
- ◆ 微小管翻訳後修飾に関する神経解剖学的解析
- ◆ 細胞外浸透圧変化に対する微小管応答の分子基盤
- ◆ 創傷部位における一次線毛／中心体の応答



#### 【代表的原著論文】

- Nakazato R\*, Matsuda Y, Ijaz F, Ikegami K\*. Circadian oscillation in primary cilium length by clock genes regulates fibroblast cell migration. **EMBO Rep** 24:e56870, 2023.
- Phua SC, Chiba S, Suzuki M, Su E, Roberson EC, Pusapati GV, Schurmans S, Setou M, Rohatgi R, Reiter JF, Ikegami K\*, Inoue T\*. Dynamic Remodeling of Membrane Composition Drives Cell Cycle through Primary Cilia Excision. **Cell** 168:264-279, 2017
- Ijaz F, Hatanaka Y, Hatanaka T, Tsutsumi K, Iwaki T, Umemura K, Ikegami K\*, Setou M\*. Proper cytoskeletal architecture beneath the plasma membrane of red blood cells requires Ttf1.4. **Mol Biol Cell** 28:535-544, 2017.
- Nakazato R, Kawabe K, Yamada D, Ikeno S, Mieda M, Shimba S, Hinoh E, Yoneda Y, Takarada T\*. Disruption of Bmal1 Impairs Blood-Brain Barrier Integrity via Pericyte

Dysfunction. **J Neurosci** 37:10052-10062, 2017.

- Ikegami K\*, Sato S, Nakamura K, Ostrowski LE, Setou M\*. Tubulin polyglutamylation is essential for airway ciliary function through the regulation of beating asymmetry. **Proc Natl Acad Sci USA** 107:10490-10495, 2010.
  - Ikegami K, Heier RL, Taruiishi M, Takagi H, Mukai M, Shimma S, Taira S, Hatanaka K, Morone N, Yao I, Campbell PK, Yuasa S, Janke C, Macgregor GR, Setou M\*. Loss of alpha-tubulin polyglutamylation in ROSA22 mice is associated with abnormal targeting of KIF1A and modulated synaptic function. **Proc Natl Acad Sci USA** 104:3213-3218, 2007.

## 【習得できる技術】

私たちの研究室では以下のような技術を修得することができます。

- ◆ 各種顕微鏡技術（共焦点、超解像、高速ライブ、タイムラプス、電顕）
  - ◆ 培養技術（神経細胞初代培養、器官培養、各種株化細胞）
  - ◆ ゲノム編集技術（遺伝子破壊、ノックイン、変異導入）
  - ◆ 動物胚の操作（ニワトリの胚、ウズラの胚）
  - ◆ 個体や器官のホールマウント観察（組織透明化など）
  - ◆ 動物個体の取り扱い（マウスやラットへの投与：経血管、経食道など）
  - ◆ 抗体作成（ウサギやモルモットなどのポリクロ、マウスモノクロの配列解析）
  - ◆ 組織切片作成技術（凍結切片、パラフィン切片）
  - ◆ 各種染色法（蛍光免疫染色、酵素発色法、HE 染色など）
  - ◆ オミクス（質量分析によるプロテオミクス、二次元電気泳動）
  - ◆ *in vitro* 再構成（分子モーターアッセイ、微小管重合など）

## 【研究室構成員】

教授 池上浩司 博士(理学) (北海道大学)

助教 坂本信之 博士(理学) (東京都立大学)

助教 Farval IJAZ 博士(医学) (浜松医科大学)

助教 中里亮太 博士(創薬科学) (金沢大学)

大谷院生 馬場健太（D4：外科）、大谷拓史（P3：MP-PhD ヨーロッパ次世代フェロー）

白川健司（D2・外科）、原 鐵洋（D2・外科）・瀬尾 薫（D2・外科）

Qushay Umar Malinta (D1)

学部生 上村宙輝、松田悠生、相原辰樹、楠元海斗、西崎碧生、加藤朋

研究生 船田奇岑（画家）

### 【問い合わせ先】

研究や研究室に興味がある方は、気軽に下記まで連絡あるいは訪問してください。

基礎社会医学棟 3 階 326 号室

E-mail: k-ikegami@hiroshima-u.ac.jp

電話: 082-257-5110 (内線の場合は 5110)

**アポなし突撃訪問も大歓迎！**

