

文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

第51回 群馬大学 生体調節研究所 (2023.7.21)

- 12:05 – 12:10(5分) : 生体調節研究所の概要
所長 佐藤 健
- 12:10 – 12:25(15分) : 若手研究者からのプレゼン
「発生学-細菌学の融合によるシン・オルガノイド研究」
佐々木 伸雄 教授
- 12:25 – 12:45(20分) : 質疑応答

生体調節研究所

Institute for Molecular and Cellular Regulation

1963年 内分泌研究所として設置

群馬県内のヨード不足による甲状腺腫の多発に対処
内分泌ホルモンの働きの解明

1994年 生体調節研究所に改組

より複雑で頻度の高い糖尿病・肥満等の生活習慣病研究が
中心となる

2009年 「内分泌・代謝学」 共同利用・共同研究拠点に認定

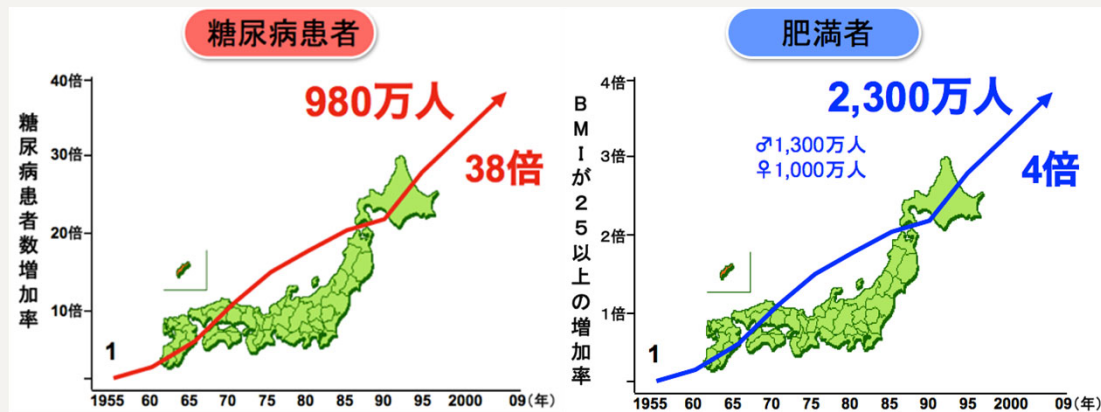
2023年 開所60周年





糖尿病をはじめとする内分泌・代謝疾患の病態解明と予防・治療

糖尿病、肥満の患者数とその増加率



厚生労働省・平成19年国民健康・栄養調査

超高齢化社会において
糖尿病をはじめとする
生活習慣病の予防・治療は
喫緊の課題である

国連が推進している持続可能な開発目標(SDGs)の項目3.4における解決すべき非感染性疾患の1つとして生活習慣病が挙げられている。

基礎から臨床までをシームレスにつなぐ トップレベルの内分泌・代謝疾患研究拠点を目指して

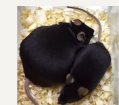
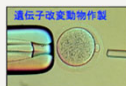
基礎研究 生体の恒常性維持機構の解明

分子から個体レベルを網羅

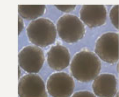
分子メカニズム
シングルセル解析（細胞レベル）
オルガノイド（組織レベル）
疾患モデル生物（個体レベル）
線虫・ハエ・マウス

独自の技術

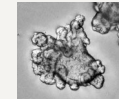
高速KOマウス作製法
世界初のエピゲノム編集技術
疾患オルガノイドモデル作製
ホルモン精密測定法
オミクス解析



肥満マウスモデル



iPS細胞由来ヒト膵島
オルガノイド



ガン患者由来
オルガノイド

“ヒト”を対象とした基礎研究

ヒト培養膵島
ヒト疾患オルガノイド

トランスレーショナルリサーチ 臨床家・企業との共同研究

病態・発症機構の解明

診断法・治療法

予防法

未病と根本治療

メンバー構成 31名 女性比率 22.6%

教授	9 (女性1)
准教授・講師	8
助教	14 (女性6)

【国際化への取り組み】

イタリア、中国
ナイジェリア、スリランカ
バングラディッシュ
パキスタン等

から研究者・医師・大学院生
を受け入れ
(過去5年間実績)

基礎医学・生物学

連携

臨床医学



佐藤 健
インスリン・リポタンパク
細胞内輸送、生殖



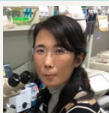
畑田出穂
ゲノム編集
エピゲノム操作



佐々木伸雄
オルガノイド、腸内細菌叢



西村隆史
栄養生理、ホルモン
オミクス解析



佐藤美由紀
ミトコンドリア
オートファジー



北村忠弘 (MD, PhD)
糖尿病、グルカゴン
診断マーカー



藤谷与士夫 (MD, PhD)
糖尿病、膵島生物学
亜鉛生物学



稲垣 毅 (MD, PhD)
脂肪細胞分化
エピジェネティクス



白川 純 (MD, PhD)
糖尿病、ヒト培養膵島
人工膵島

若手PI
採用時
45歳以下

女性限定公募
(教授)

拠点研究支援センター

コアファシリティ強化・高額機器の効率的な運用・技術支援（専任助教1、技術職員4）

最近の代表的な研究成果（プレスリリース）

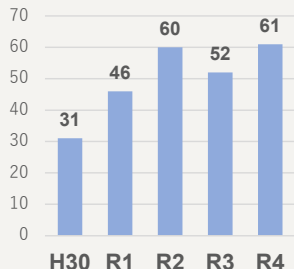
- 抗ALK7抗体の肥満糖尿病治療への有効性 *JCI 2023*
- 急性インスリン抵抗性負荷時のβ細胞増殖促進 *Cell Rep. 2022*
- 細胞のpHが胚発生を駆動する仕組み *Nature 2020*
- 食の嗜好を決めるメカニズム *Nature Com. 2018*
- ミトコンドリア母性遺伝の謎の解明 *Nature Cell Biol. 2018; Science 2011*
- 世界初のエピゲノム編集法の開発 *Nature Biotechnology 2016*

過去5年間に、Nature Com.に7報、J. Clin. Invest.に1報、Diabetesに6報、Cell Metabolismに2報等、Cell Reportsに7報 など

プレスリリース 2022年 12件

論文数

発表論文数



運営費交付金プロジェクト H25~R3

「生活習慣病の病態解明と分子標的解析(略)」

生体調節研究所、群馬大学（医、保、理工）
秋田大・生体情報研究センター
名古屋大・環境医学研究所

IF10以上の論文52編を含む計827編の論文、
特許出願8件、トランスレーショナル研究38件、
大学発ベンチャー立ち上げ2件

受賞

- 佐々木伸雄 Highly Cited Researchers 2022
Clarivate・Analytics (旧：トムソン・ロイター) 社
- 白川 純 アジア糖尿病学会（AASD）
The Masato Kasuga Award 2022
日本糖尿病学会学会賞 リリー賞 2021
- 佐藤 健 木原記念財団学術賞 2018
- 稲垣 毅 日本糖尿病学会学会賞 リリー賞 2018
日本糖尿病学会奨励賞 2016
- 佐藤美由紀 女性科学者の会奨励賞 2012
文部科学大臣表彰若手科学者賞 2011
- 藤谷与士夫 日本糖尿病学会奨励賞 2010

若手研究者育成プログラムによる人材育成

若手による各学会若手研究奨励賞等の受賞

- 日本内分泌学会研究奨励賞(H28)(男性)
- 日本内分泌学会若手研究奨励賞(H28, R1, R2)(女性2、男性1)
- 日本肥満学会Kobe International Award (H29, H30)(男性2)、
- 日本糖尿病学会若手研究奨励賞(R2)(男性)
- 日本糖尿病・肥満動物学会奨励賞(R2)(男性)
- 日本体質医学会「奨励賞」(H30)(女性)
- 日本病態栄養学会若手研究独創賞(R2)(女性)・若手研究会長賞(R2)(女性)
- 日本アミノ酸学会奨励賞(R2)(女性)
- 日本細胞生物学会優秀発表賞(R2)(女性)

学内連携 群馬大学第4期中期計画 研究領域の重点分野



学外共同研究

生命科学研究所ネットワークに参加
(12大学の附置研)

徳島大・先端酵素学研 連携協定
基礎生物学研究所 2021~

東京医科歯科大(難治研)
京都大、大阪大、東工大、九州大
筑波大、理化学研究所
横浜市立大、滋賀医科大学、
慶応大、順天堂大、久留米大
国立国際医療研究センター
など(延べ115件)

海外共同研究

ハーバード大学、UCLA
ミネソタ大学、ラトガーズ大学
ニューヨーク市立大学
ジュネーブ大学、上海医科大学
香港大学、Hunan大学(中国)
シンガポール国立大学
Ajou大学(韓国)、首都医科大学
(中国)、マヒドン大学(タイ)など

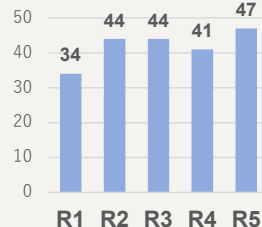
企業との共同研究

東レ Diagnostics Biochem Canada
雪印メグミルク(株)(株)メタジェン
森永乳業(株)(株)島津製作所

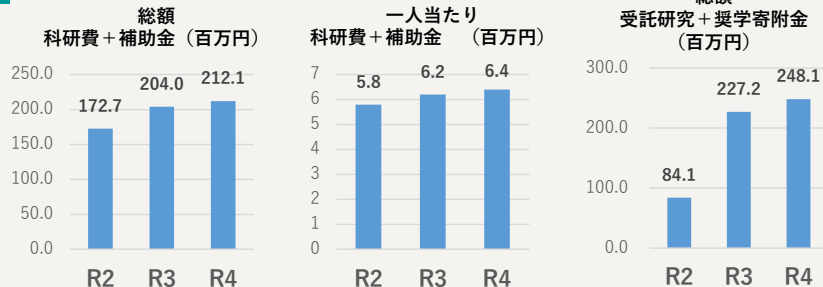
共同利用・共同研究拠点の実績

- 重点分野を設定して公募
(糖尿病・肥満関連、若手・女性研究者、外国研究者など)
- 疾患モデルなど遺伝子改変マウス作製 37件/3年
AMED BINDS 創業等先端技術支援基盤
プラットフォームの支援
- 共通機器の整備(拠点研究支援センターの強化)
- 毎年のシンポジウム開催(国際・国内)
- 技術講習会の開催など、技術支援
- R1~R4の4年間で200報以上の共同研究論文

採択件数



研究費



新学術領域研究 計画研究、学術変革(A)計画研究、基盤研究(A)、JST創発支援事業
AMED戦略的国際共同研究プログラム(SICORP)
AMED創業等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)
AMED PRIME などを獲得



国立大学法人

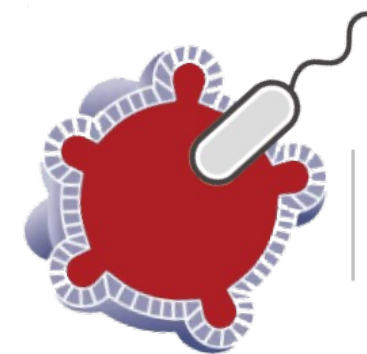
群馬大学

2023年7月21日 文科省と国立大学附置研・センターとの定例ランチミーティング, オンライン

発生学-細菌学の融合による シン・オルガノイド研究

群馬大学生体調節研究所
粘膜エコシステム制御分野

佐々木 伸雄



Mucosal
Ecosystem
Design

MED Lab.

- 1978年生 90年後半（高校）人工生命体 + 遺伝子工学にあこがれて
化学と生物に興味をもつ
- ～2006.3 東京理科大学基礎工学研究科 生物工学科博士課程 卒業
- ～2010.12 国立遺伝学研究所発生工学研究室・研究員
- ～2015.12 オランダ王立芸術アカデミーHubrecht研究所・研究員
11-12 アステラス病態代謝海外助成金研究員
12-14 日本学術振興会海外特別研究員
- ～2021.3 慶應義塾大学医学部内科学（消化器）教室・特任助教
- 2021.4～ （現職）群馬大学生体調節研究所粘膜エコシステム制御分野・教授
- 2022～ （兼任）JST 創発的研究支援事業・研究者

発生学 + 生化学

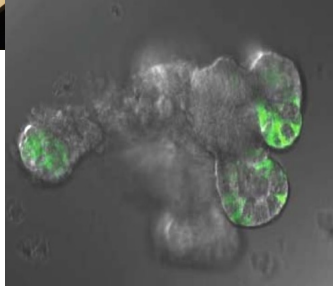
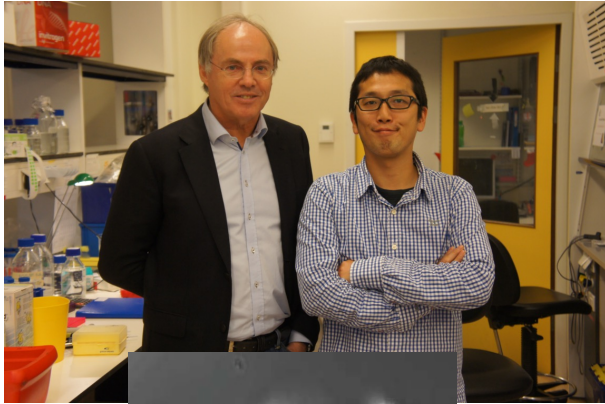
発生学 + 数理モデル学

発生学 + 幹細胞学 + システム生物学
+ データサイエンス + 創薬

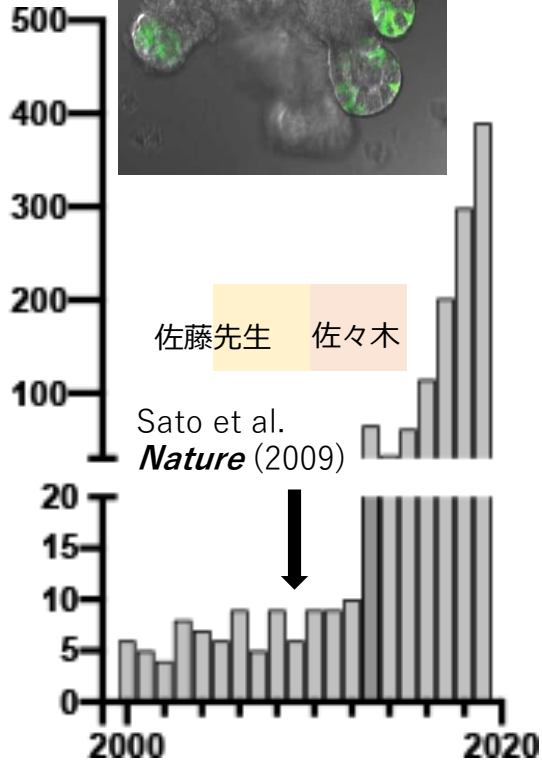
幹細胞発生学 + 医学

幹細胞発生学 + 細菌学

学ぶことが多くて大変だが、充実した研究人生を歩めている



1年間の論文数



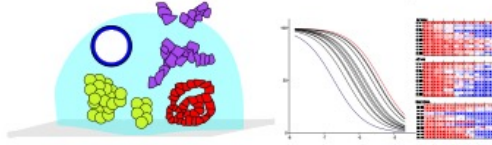
① 基礎生物学

(PNAS, Nat Cell Biol: 業績 4, 12)



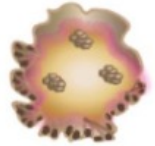
マウス遺伝学とオルガノイドを融合させた
次世代の幹細胞生物学の導入

② 臨床への橋渡し研究



個別化医療のための大腸癌における
高精度な腫瘍内不均一性の解析
(Nature, Science: 業績 5, 20, 27)

③ 他臓器オルガノイドの開発



マウスやヒト肝臓オルガノイドの樹立
移植による新規疾患治療法の開発
(Nature, Cell: 業績 14, 17)

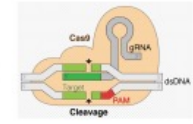
organoid

⑥ 腸内細菌学

宿主 - 腸内細菌における相互作用の
分子基盤とその生理機能の解析
(Gastro. 業績 6)
(Nat Microbiol. 業績 23)

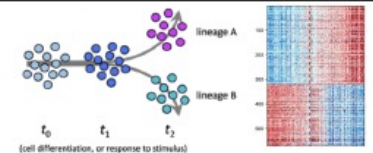


④ 遺伝子編集技術開発

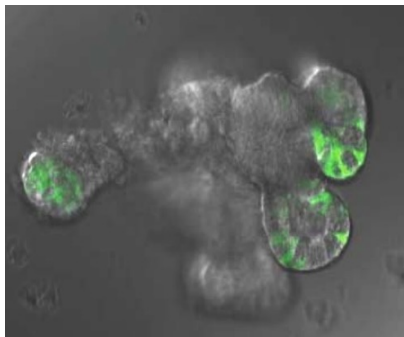


CRISPR/Cas9 を用いた効率的な
成体幹細胞の遺伝子操作方法
(Cell Stem Cell: 業績 15)

⑤ シングルセルシーケンス



微量細胞の検出を可能にする
新規アルゴリズムの開発
(PNAS, Nature: 業績 4, 18)

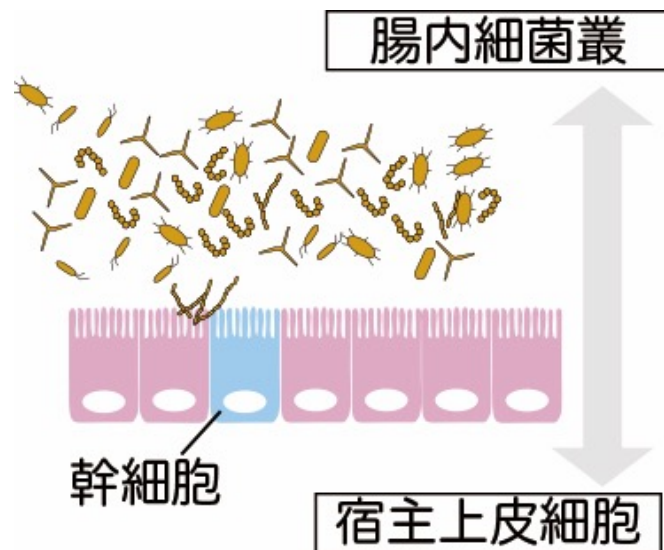
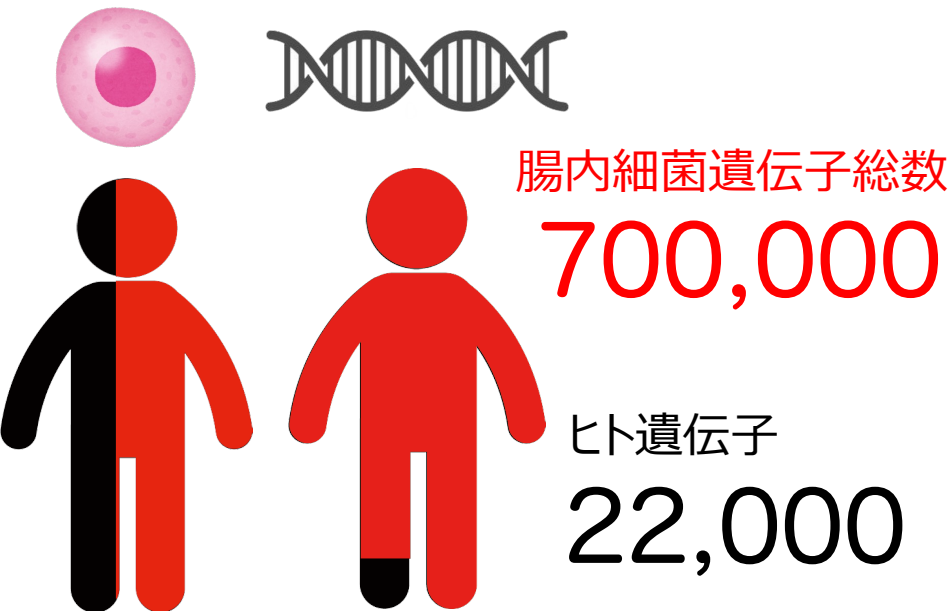


1. 生理的な臓器をシャーレ上で再現
(正常上皮細胞の安定培養)

2. ヒト臓器の培養

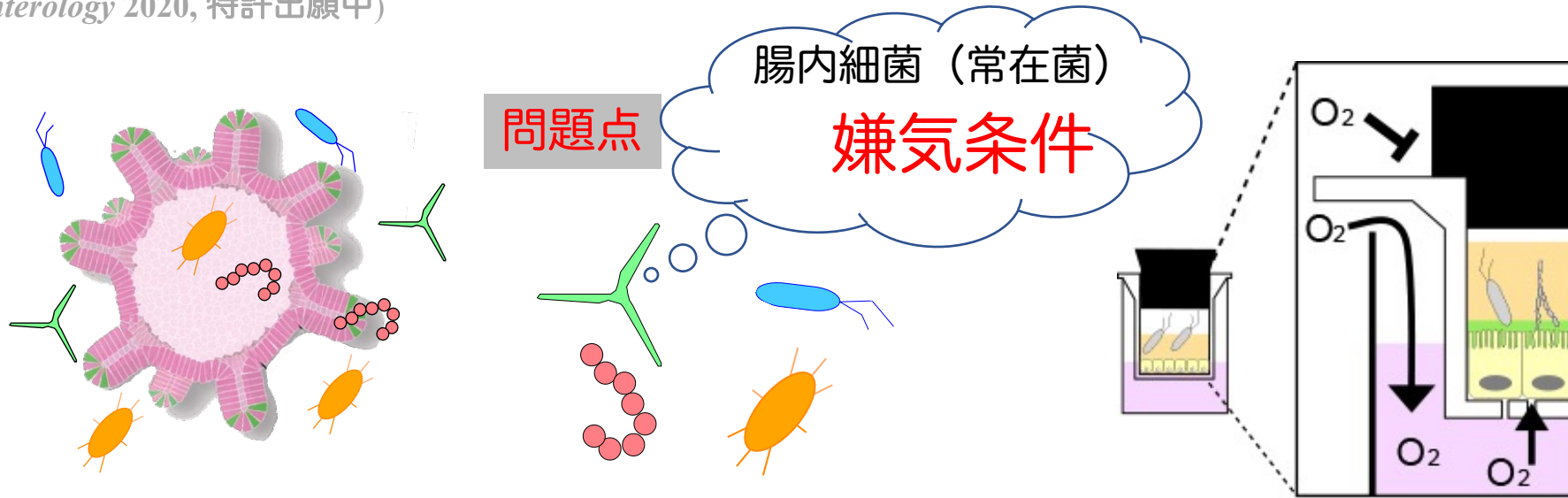
要素還元型研究への応用
種固有研究 (ヒト疾患生物学)

腸内細菌学への挑戦

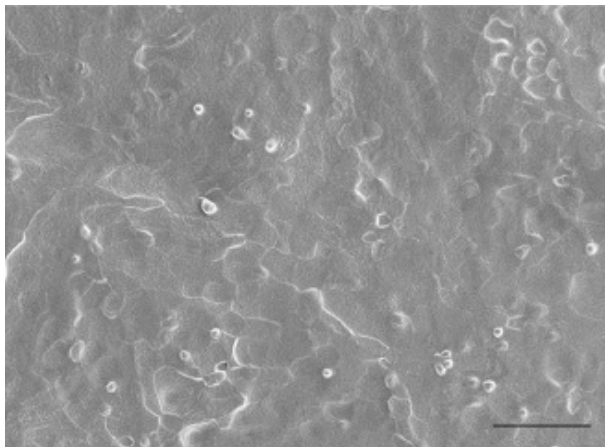


1. 超生命体の理解
2. 微生物の種特異性問題
3. 腸内細菌依存的疾患

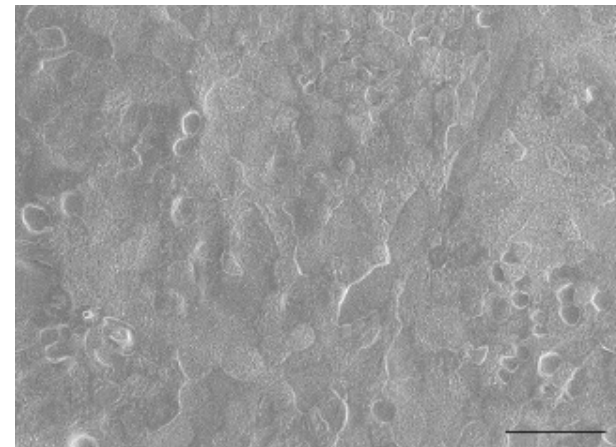
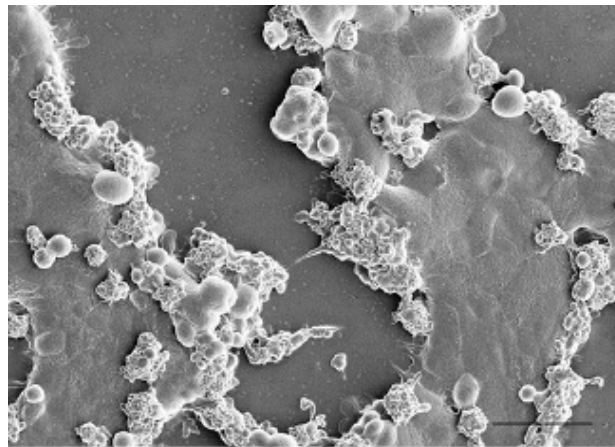
(Sasaki et al. *Gastroenterology* 2020, 特許出願中)



有酸素条件



無酸素 (嫌気) 条件

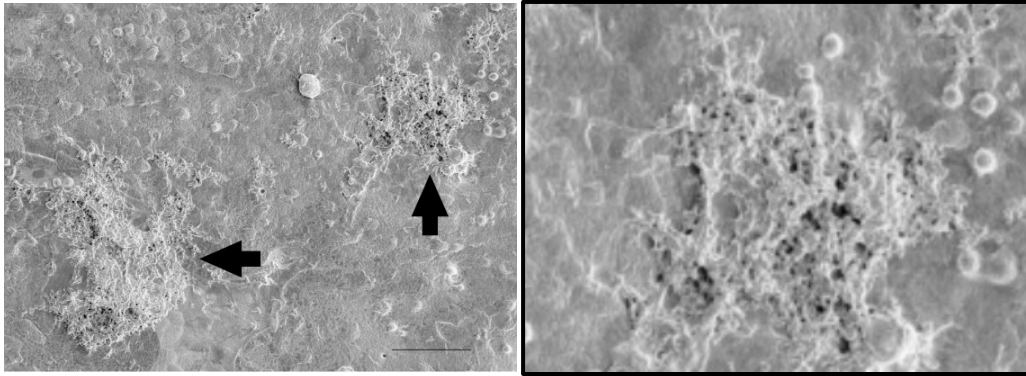


ヒト腸管上皮オルガノイド
電子顕微鏡写真

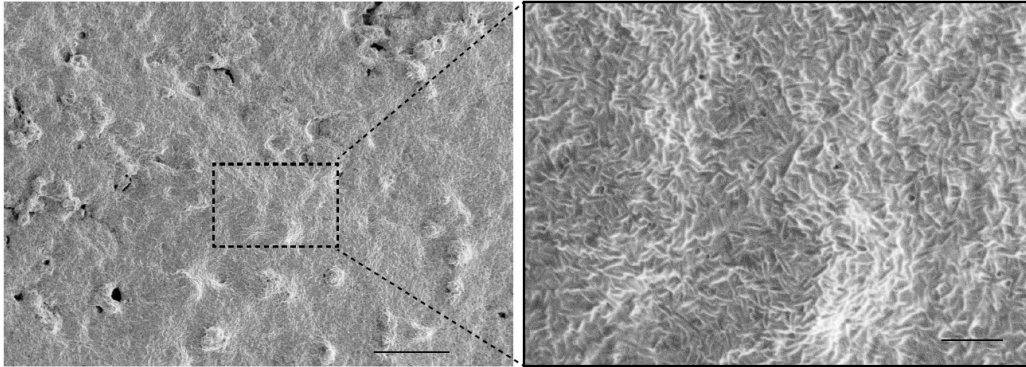
腸内細菌は宿主細胞へ固有の影響をあたえる

(Sasaki et al. *Gastroenterology* 2020)

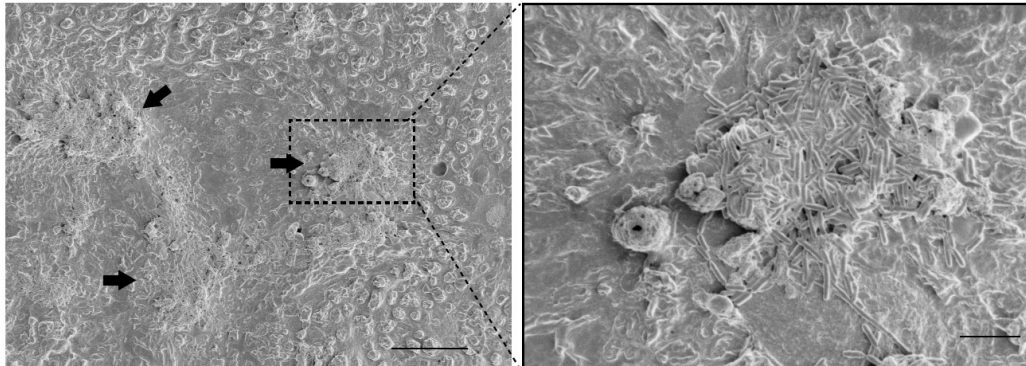
B. adolescentis



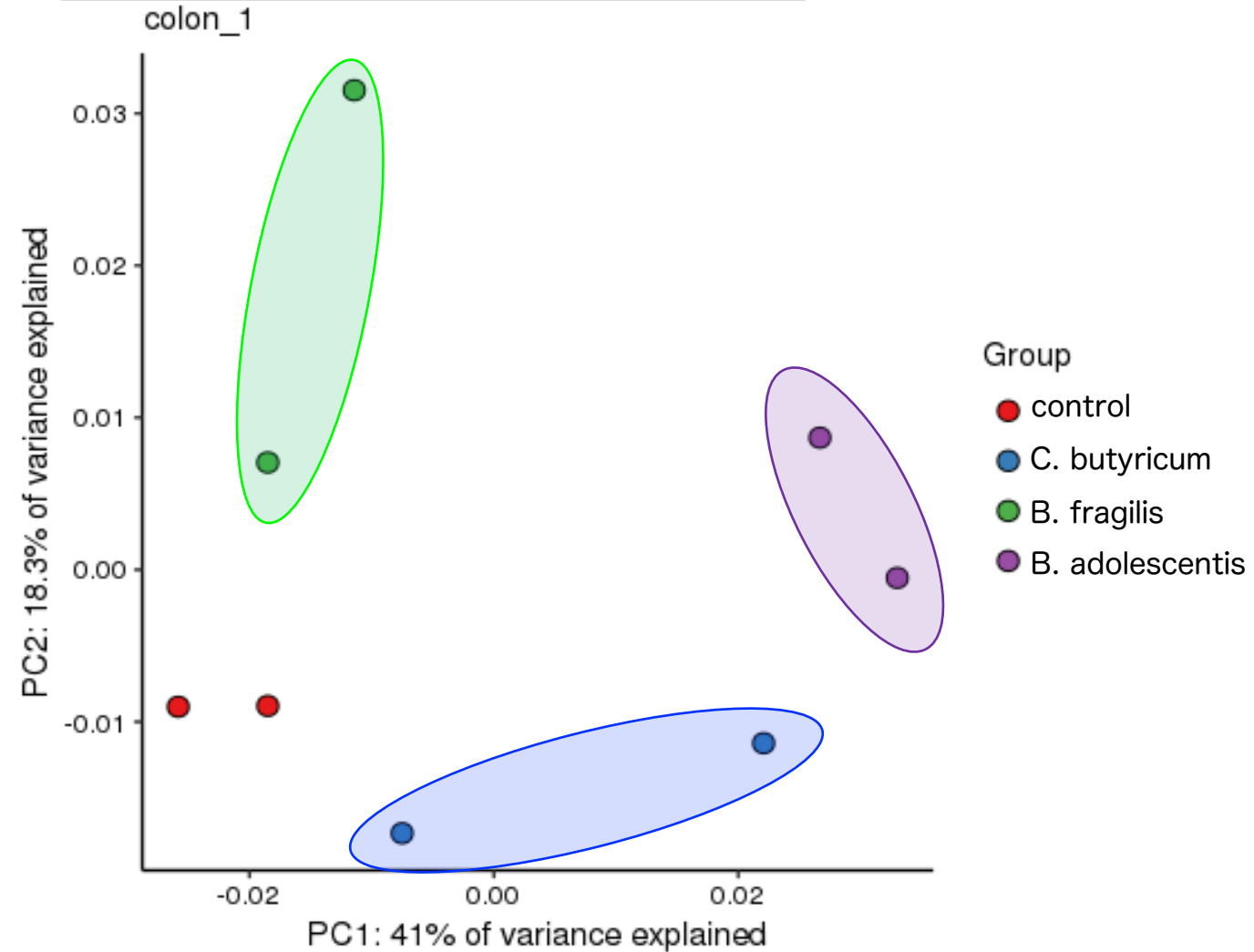
B. fragilis



C. butyricum



主成分分析 (PCoA plot)



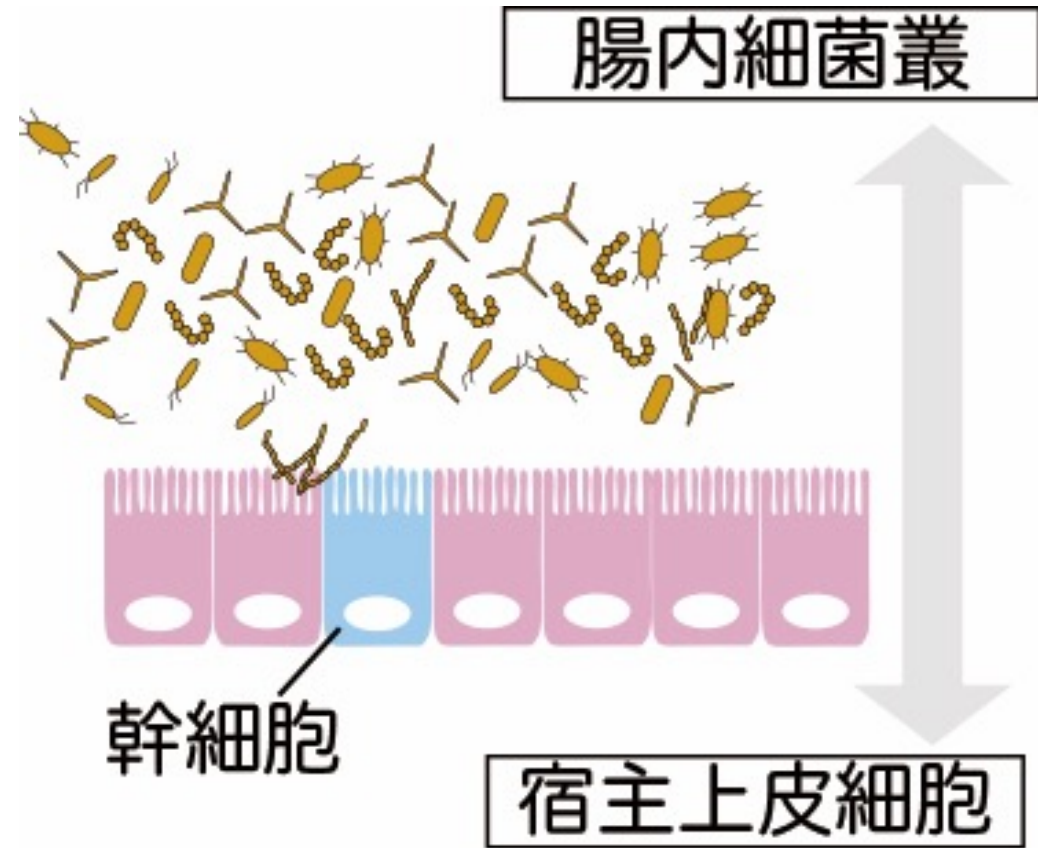
腸内環境(エコシステム)を創ることで 腸内細菌-宿主の共生関係を理解する

(<https://en.wikipedia.org/wiki/RichardFeynman>)



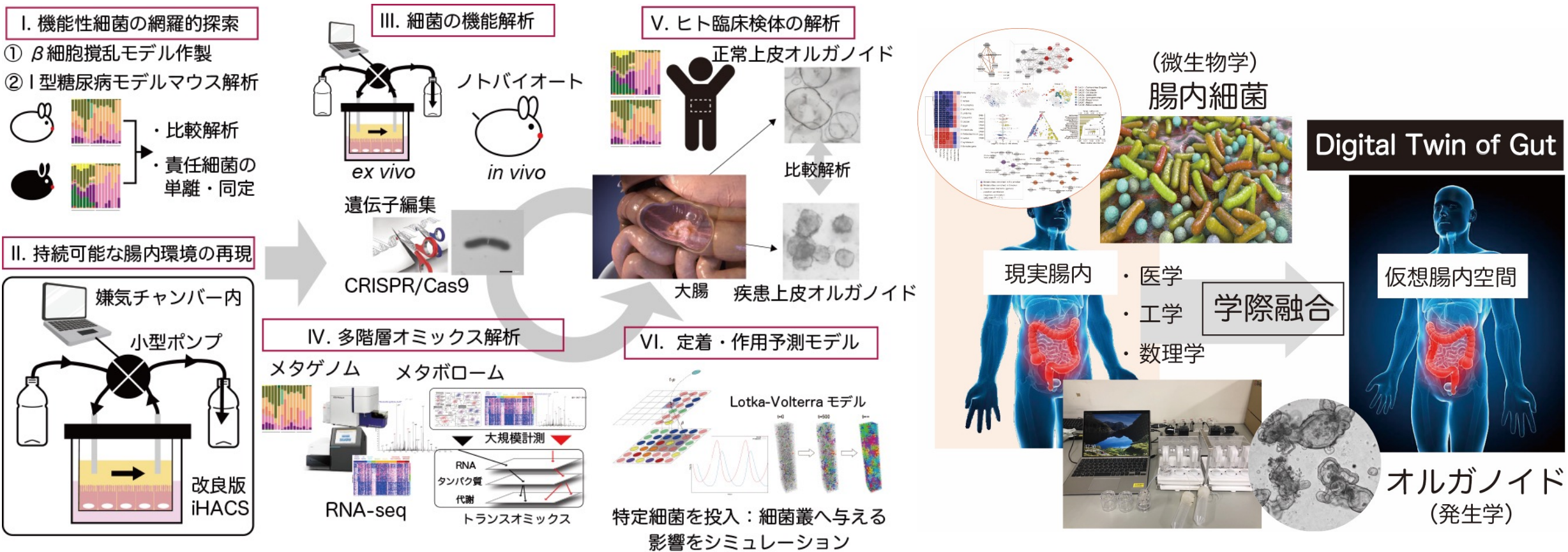
“What I cannot create,
I do not understand”

- Richard P. Feynman (theoretical physicist)



腸内エコシステムをin vitroで再現することで“連続的”な動きを観察

腸内エコシステムの変動から疾患を予測するデジタル仮想超空間(メタバース)



国内唯一の内分泌・代謝を専門とした研究所から

オルガノイド・腸内細菌解析技術の導出



SDGs

の目標達成を目指します



要望

日本内分泌学会，日本糖尿病学会，日本肥満学会などの研究者コミュニティからの要望



群馬大，東大，大阪大，京都大，慶應大，順天大，麻布大など：13大学
理研，産総研，東京都医学総合研究所，感染研：4研究所
製薬系，食品系，工学系企業：4社

生体調節研究所



国内研究機関との共同研究

R5時点：合計 27拠点 共同研究推進



グローバルな共同研究

Luxembourg Inst. of Health, NKI, Hubrecht Inst., Utrecht Univ., Beatson Institute：4大学・研究所
HUB organoid (オランダ), STEMCELL tech. (カナダ)：2社