国立大学附置研究所・センター会議
Japan Council for Research Institutes and Centers of National Universities

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68回　九州大学　生体防御医学研究所（2023.12.15)

12:05－12:10(5分）　：　「研究所の概要」 所長　福井 宣規

12:10－12:25(15分）　：若手研究者からのプレゼン
①「１細胞空間マルチオミクス技術の開発」
高深度オミクスサイエンスセンター トランスクリプトミクス分野　助教 富松 航佑
②「ダイレクトリプログラミングによるマウス及びヒト腸前駆細胞の作製」
細胞機能制御学部門器官発生再生学分野　助教 三浦 静

12:25－12:45(20分）　：質疑応答

1982年　　生体防御医学研究所が発足

生医研は1982年に、「生体防御医学に関する学理を追求し、その応用研究を推進する」ことを目的として設置された。以降、生医研は、生命現象の本質や疾患発症のメカニズムに迫る多くの優れた成果を発信してきた。特に最近では、バイオロジーとテクノロジーの連携を一層強化することで、多角的に生体防御システムを解明できる世界的な研究拠点を目指して活動している。

<最近の出来事>
・令和4年度概算要求組織改革分に「高深度オミクス医学研究拠点整備事業」が採択され、4人の教授ポストの純増が認められた。
・学際領域展開ハブ形成プログラムに「4Dシステム発生・再生学イニシアティブ」が採択された。
・第3期の共同利用・共同研究拠点の期末評価において、「多階層生体防御システム研究拠点」が、S評価を頂いた。

研究活動・論文数（平成29年度～令和4年度）

区分	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度	令和4年度	計
発表した論文数	157	142	160	173	148	112	892

【Major Publications, IF>10】

2023年度 : Nature Biomedical Engineering 1件, Nature Communications 3件, Science Advances 1件, Journal of Experimental Medicine 1件, The EMBO Journal 1件

2022年度 : Nature Communications 1件, Cancer Research 1件, Journal of Allergy and Clinical Immunology 1件, Allergy 1件

2021年度 : Nature Communications 3件, Nucleic Acids Research 2件, Journal of Allergy and Clinical Immunology 1件, Molecular Systems Biology 1件

2020年度 : Nature Immunology 1件, Molecular Cell 2件, Nature Communications 2件, Nature Structral & Molecular Biology 1件, Nature Protocols 1件

2019年度 : Nature Communications 2件, Science Advances 1件, Journal of Allergy and Clinical Immunology 1件, Progress in Neurobiology 1件

2018年度 : Nature Cell Biology 1件, Nature Communications 1件, Journal of Experimental Medicine 1件, Journal of Clinical Investigation 1件

2017年度 : Cell Stem Cell 1件, Nature Communications 1件

2016年度 : Nature 1件, Nature Methods 1件, Immunity 1件, Nature Communications 2件, Journal of Clinical Investigation 1件, Hepatology 1件

2015年度 : Nature Communications 2件

2014年度 : Immunity 1件, Journal of Clinical Investigation 1件, Journal of Experimental Medicine 1件, Hepatology 1件

2013年度 : Immunity 1件, Cell Host & Microbe 1件

2012年度 : Cell 1件, Cancer Cell 1件, Journal of Clinical Investigation 2件, Genome Research 1件

2011年度 : Nature 1件, Science 1件, Cell Stem Cell 1件, Nature Medicine 1件, Cell Metabolism 1件, Genome Research 1件, Blood 2件, The EMBO Journal 1件

2010年度 : Developmental Cell 1件, Molecular Cell 1件, Journal of Clinical Investigation 2件, The American Journal of Human Genetics 1件

2009年度 : Nature Cell Biology 1件, Journal of Experimental Medicine 2件, Genes & Development 1件

1細胞空間マルチオミクス技術の開発

略歴

2010	九州大学システム生命科学府	修了
2011	九州大学システム生命科学府	学振PD
2012	鳥取大学生命機能センター	学振PD
2013	ケンブリッジ大学英国がん研究所	ポスドク
2018	滋賀医科大学医学部	特任助教
2020～現職		

九州大学　生体防御医学研究所　高深度オミクスサイエンスセンター
トランスクリプトミクス分野　助教　富松航佑

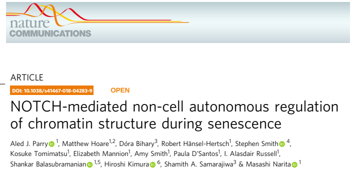
加齢は老化細胞の出現により生じる異常細胞の蓄積である

細胞老化における遺伝子発現制御の研究

nature cell biology

NOTCH1 mediates a switch between two distinct secretomes during senescence

Matthew Hoare[1,2], Yoko Ito[1], Tae-Won Kang[3,4], Michael P. Weekes[2,5], Nicholas J. Matheson[2,5], Daniel A. Patten[6], Shishir Shetty[6], Aled J. Parry[1], Suraj Menon[1], Rafik Salama[1], Robin Antrobus[5], Kosuke Tomimatsu[1], William Howat[1], Paul J. Lehner[2,5], Lars Zender[3,4] and Masashi Narita[1,7]

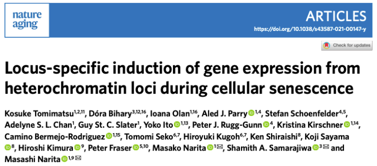

nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-018-04283-9 OPEN

NOTCH-mediated non-cell autonomous regulation of chromatin structure during senescence

Aled J. Parry[1], Matthew Hoare[1,2], Dóra Bihary[3], Robert Hänsel-Hertsch[1], Stephen Smith[4], Kosuke Tomimatsu[1], Elizabeth Mannion[1], Amy Smith[1], Paula D'Santos[1], I. Alasdair Russell[1], Shankar Balasubramanian[1,5], Hiroshi Kimura[6], Shamith A. Samarajiwa[3] & Masashi Narita[1]


nature aging

ARTICLES

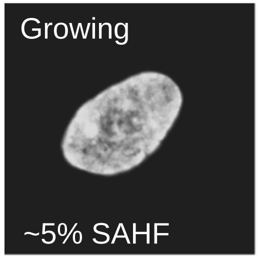
https://doi.org/10.1038/s43587-021-00147-y

Check for updates

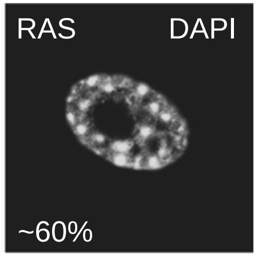
Locus-specific induction of gene expression from heterochromatin loci during cellular senescence

Kosuke Tomimatsu[1,2,11], Dóra Bihary[3,12,16], Ioana Olan[1,16], Aled J. Parry[1,4], Stefan Schoenfelder[4,5], Adelyne S. L. Chan[1], Guy St. C. Slater[1], Yoko Ito[1,13], Peter J. Rugg-Gunn[4], Kristina Kirschner[1,14], Camino Bermejo-Rodriguez[1,15], Tomomi Seko[6,7], Hiroyuki Kugoh[6,7], Ken Shiraishi[8], Koji Sayama[8], Hiroshi Kimura[9], Peter Fraser[5,10], Masako Narita[1], Shamith A. Samarajiwa[3] and Masashi Narita[1,9]

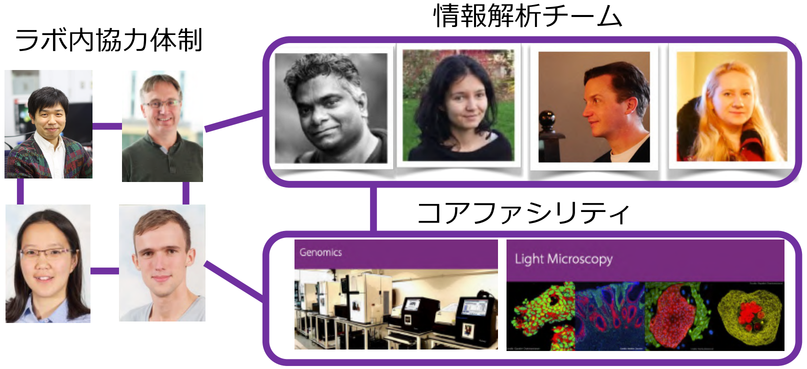
Prof. Narita



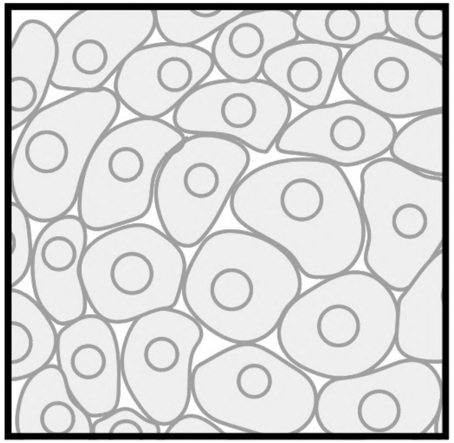
健常細胞の核



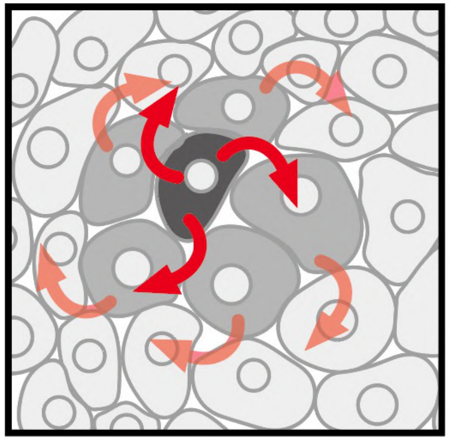
老化細胞の核



健常組織



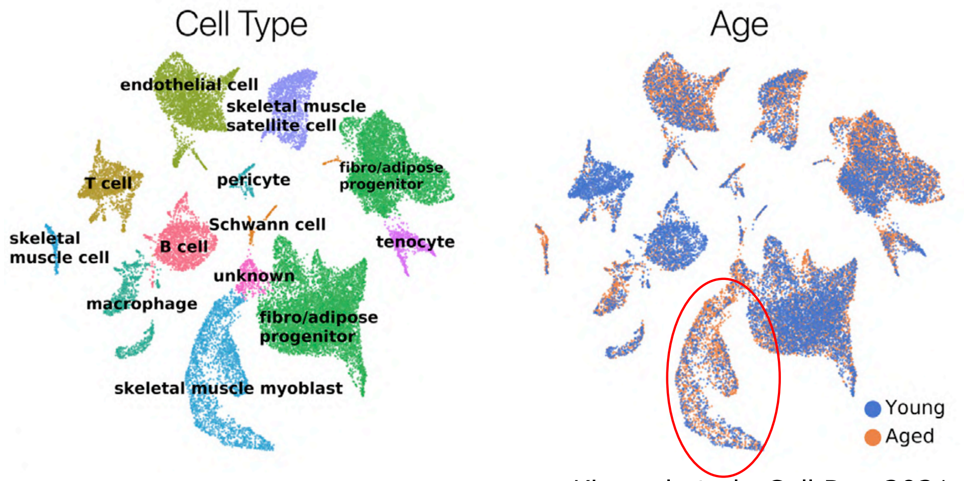
老化細胞の出現



老化による異常細胞の蓄積が組織の機能低下につながる

老化による異常細胞蓄積に介入するためには

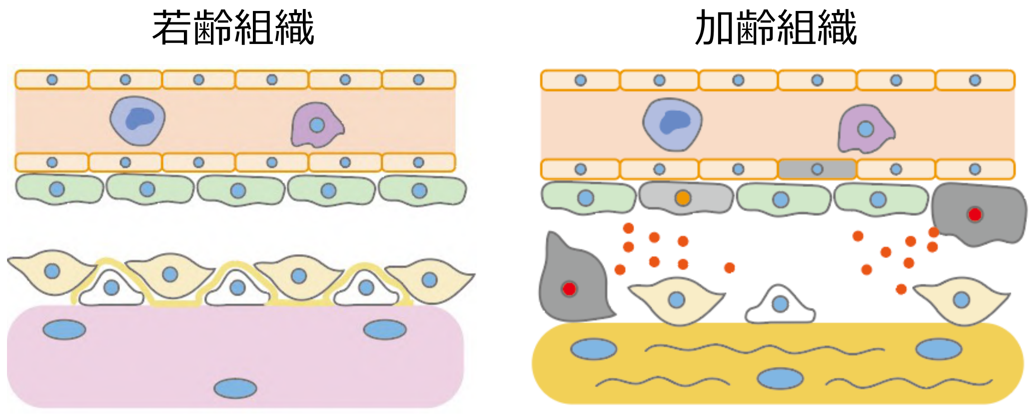
従来のオミクス解析方法：1細胞RNA-seq



Kimmel et al., Cell Rep 2021

明らかにすべきこと
1. 加齢により蓄積される細胞の決定
2. 異常細胞周辺の細胞の機能低下
3. 異常細胞が伝達する因子の決定

空間情報を保持した解析法



明らかにすべきこと
1. 加齢により蓄積される細胞の決定
2. 異常細胞周辺の細胞の機能低下
3. 異常細胞が伝達する因子の決定

空間情報を保持したオミクス解析：空間オミクスが必要

空間オミクス技術の台頭と現状

Nature Methods 2021

nature methods

Explore content ⌄ About the journal ⌄ Publish with us ⌄

nature › nature methods › editorials › article

Editorial | Published: 06 January 2021

Method of the Year 2020: spatially resolved transcriptomics

Nature Methods 18, 1 (2021) | Cite this article

40k Accesses | 59 Citations | 241 Altmetric | Metrics

Spatially resolved transcriptomics methods are changing the way we understand complex tissues.

Science 2023

RESEARCH

REVIEW

SPATIAL OMICS

The dawn of spatial omics

Dario Bressan, Giorgia Battistoni, Gregory J. Hannon*

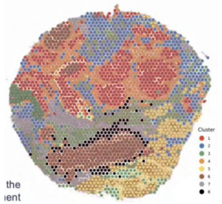
Spatial omics has been widely heralded as the new frontier in life sciences. This term encompasses a wide range of techniques that promise to transform many areas of biology and eventually revolutionize pathology by measuring physical tissue structure and molecular characteristics at the same time. Although the field came of age in the past 5 years, it still suffers from some growing pains: barriers to entry, robustness, unclear best practices for experimental design and analysis, and lack of standardization. In this Review, we present a systematic catalog of the different families of spatial omics technologies; highlight their principles, power, and limitations; and give some perspective and suggestions on the biggest challenges that lay ahead in this incredibly powerful—but still hard to navigate—landscape.

次世代シークエンサーを置き換える次の世代の技術として注目

次世代シークエンサー
市場規模
138億ドル(2021)
300億ドル(2030予想)

https://jp.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing.html

空間オミクス



https://www.10xgenomics.com/jp/products/spatial-gene-expression

日本から世界の空間オミクス市場へ挑む

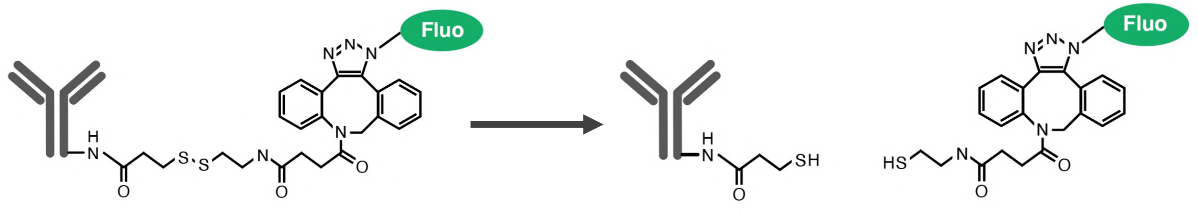
- ◉ 1細胞空間オミクスは未だ黎明期である
- ◉ 日本で独自の技術開発は九州大学大川研究室のみ

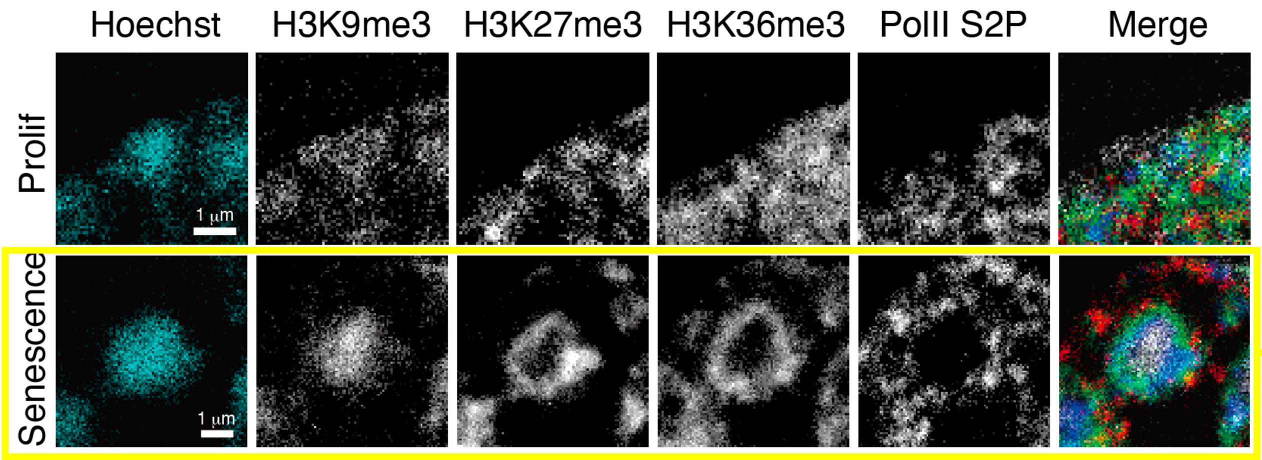
独自の空間オミクス開発に挑戦するため大川研へ

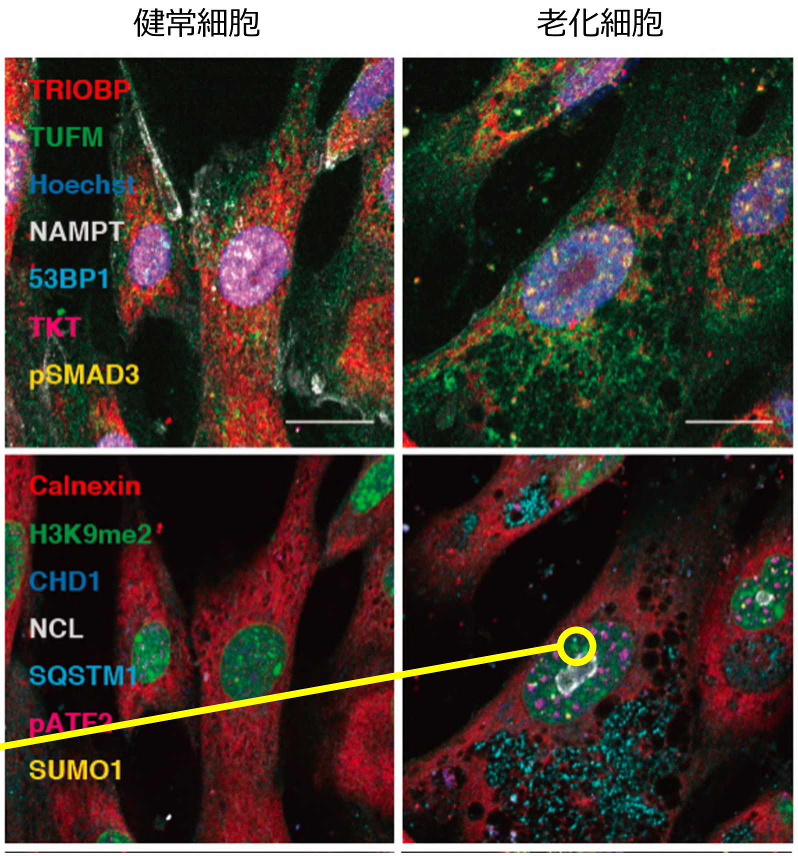
世界と戦える国産空間オミクス技術を開発する

Precise Emission Canceling Antibody：PECAbの開発

染色して消せる抗体を用いた200種類以上の超多重免疫染色



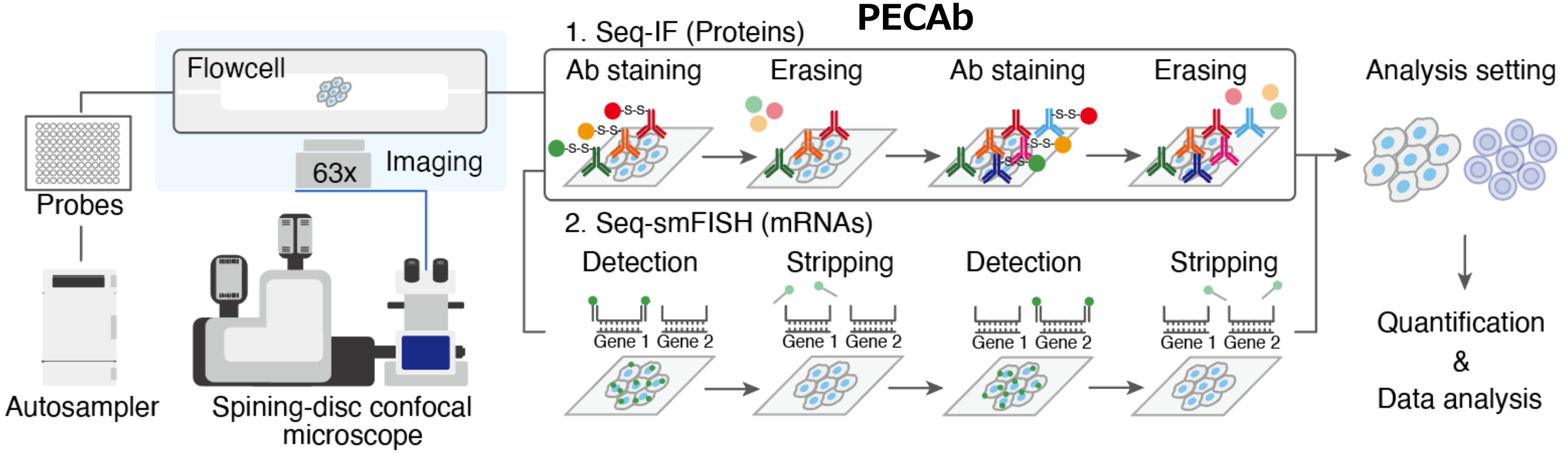




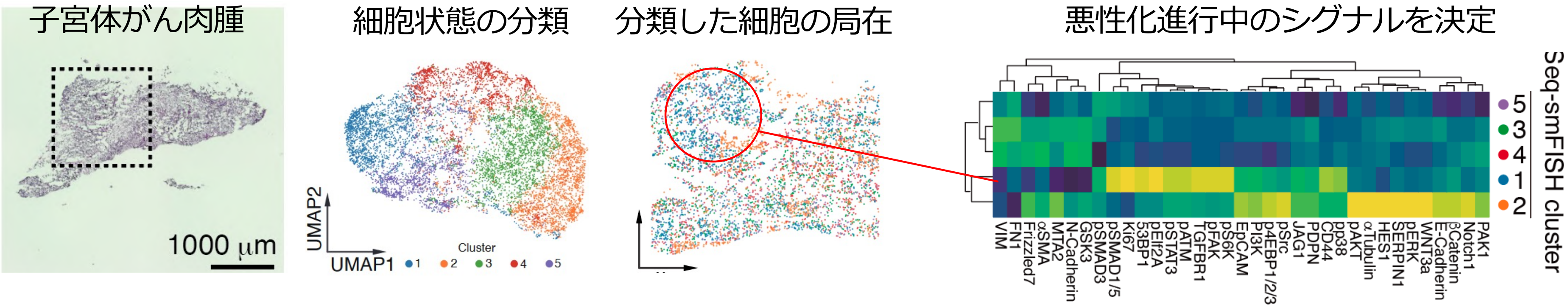
核内の微小構造を<1umスケールで解像

PECAbを用いた高解像空間マルチオミクスへの応用

空間オミクス用に独自の自動化デバイスを開発



１人の病態から異常細胞の同定と治療介入点の探索が可能である



空間オミクス研究発展・発信に向けた状況

特許
細胞を連続的に免疫染色する方法
特願2020-199800

招待公演
2022年8月　ゲノム生物物理学セミナー
2022年11月 日本分子生物学会
2023年6月　日本エピジェネティクス研究会
2023年9月　日本がん学会

共同研究
東京大学　定量生命科学研究所
東京大学　創薬機構
東京工業大学　細胞制御工学研究センター
国立精神・神経医療研究センター
がん研究会
基礎生物学研究所
国立循環器病研究センター
徳島大学　先端酵素学研究所
愛媛大学　プロテオサイエンスセンター
九州大学　生体防御医学研究所
熊本大学　発生医学研究所
University of Cambridge

2022以降の研究費獲得状況
JST創発的研究支援事業(2023年～2026年)
代表　空間マルチオミクスによる加齢性筋萎縮機構の解明
JSPS科研費基盤研究B(2022年～2025年)
代表　個体老化における老化細胞蓄積メカニズム解明
JSPS科研費挑戦的研究(萌芽)(2022年～2024年)
代表　空間オミクスによるシグナル伝達経路の擬似追跡法の確立
JSPS科研費基盤研究C(2023年～2026年)
分担　空間マルチオミクス解析による急性冠症候群の発症機序解明
JSPS科研費基盤研究C(2023年～2026年)
分担　子宮体癌とその前癌病変である内膜増殖症の空間的エピゲノム解析
AMED糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業(2023年～2025年)
分担　情報工学と応用生物工学を活用した心不全発症・重症化予防に向けた創薬シーズの探索
AMED肝炎等克服実用化研究事業(2022年～2025年)
分担　空間オミクス解析による肝発がんのメカニズム解明を目指した研究
AMED次世代がん医療加速化研究事業(2022年～2024年)
分担　空間的エピゲノム解析を用いた子宮体がんの腫瘍形成過程の解明と早期診断・予防のための新規バイオマーカーの同定

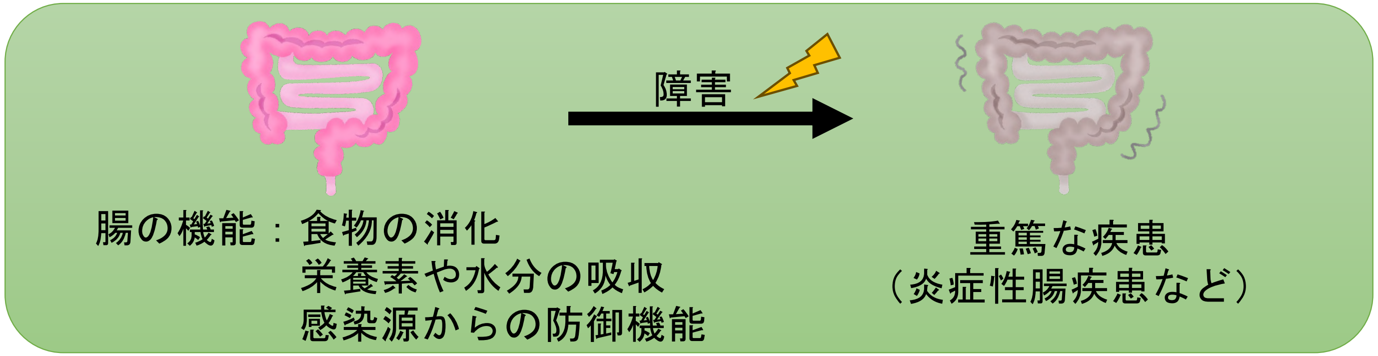
論文投稿中
https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.10.17.561810v1

ダイレクトリプログラミングによるマウス及びヒト腸前駆細胞の作製

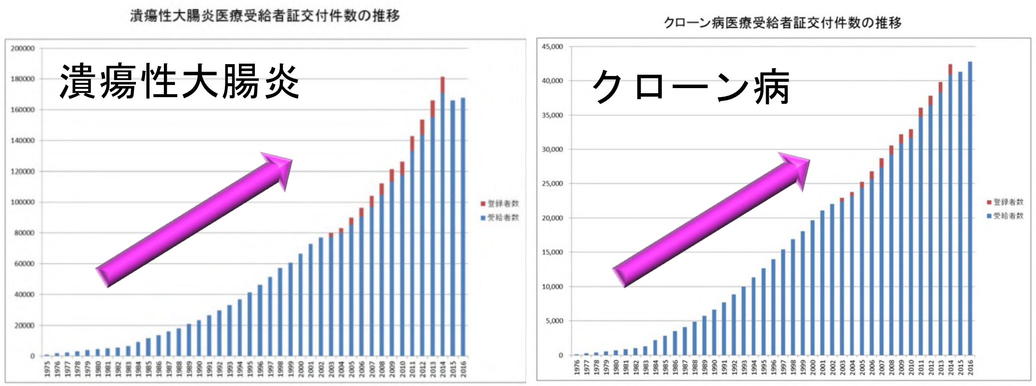
三浦 静

Medical Institute of Bioregulation
MiB

九州大学 生体防御医学研究所
器官発生再生学分野



<u>炎症性腸疾患：大腸や小腸に慢性的な炎症や潰瘍を引き起こす原因不明の難病</u>

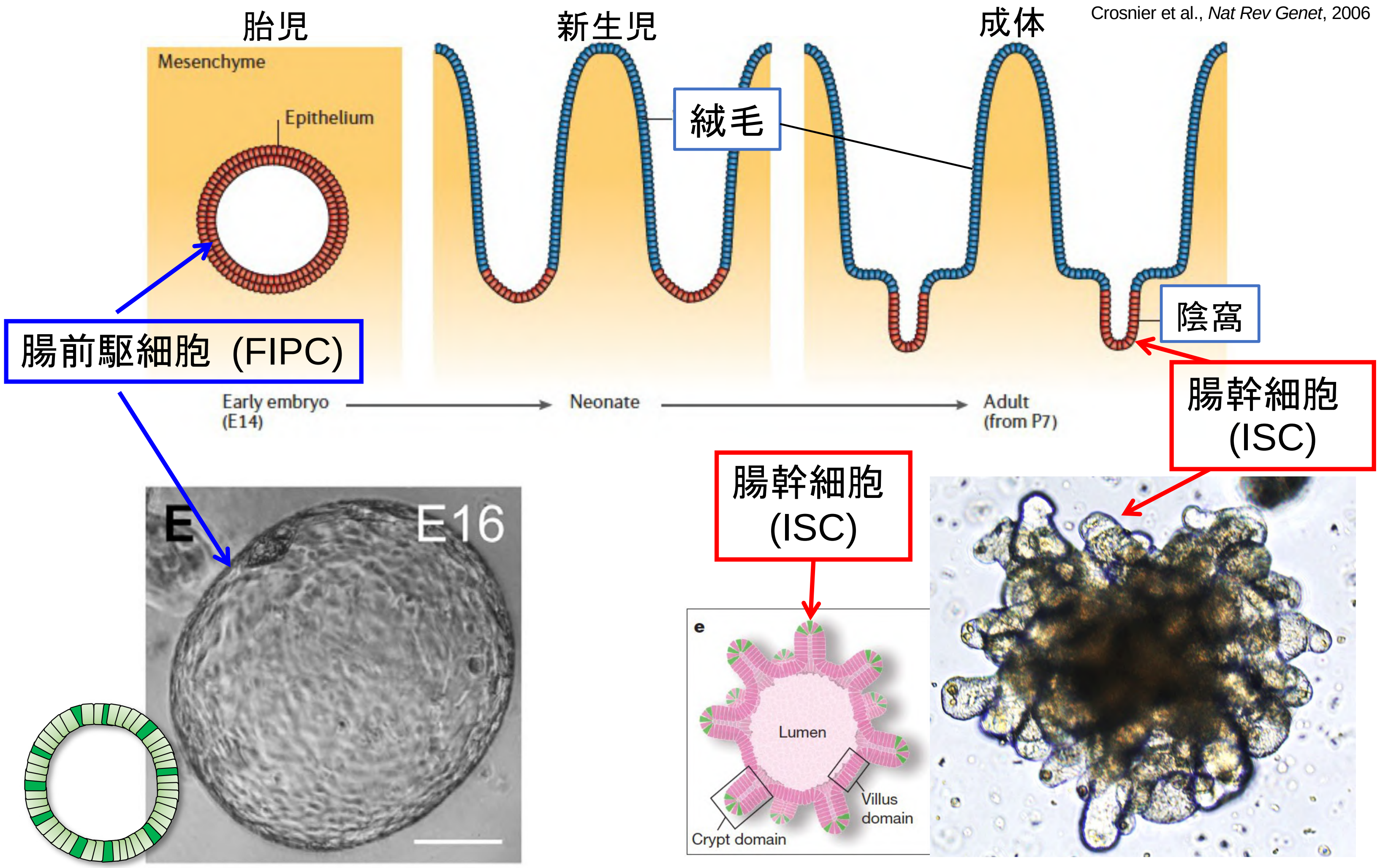


公益財団法人難病医学研究財団（厚生労働省補助事業）難病情報センター　ホームページより

疾患機序の解明や治療のために腸上皮<u>オルガノイド</u>を用いた研究が盛んに行われている

培養皿上で作製したミニ臓器

腸前駆細胞や腸幹細胞がつくるオルガノイド



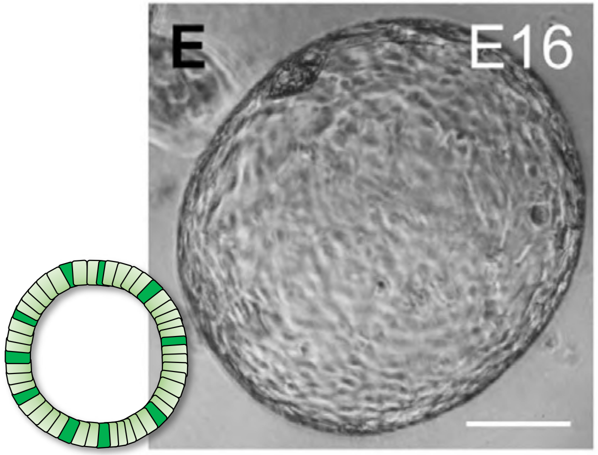
Fordham et al., *Cell Stem Cell*, 2013

Sato et al., *Nature*, 2009

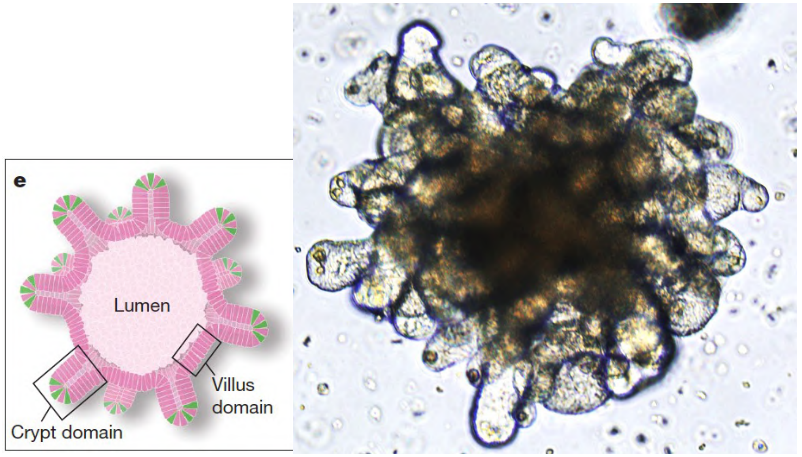
腸上皮オルガノイドの材料は？

胎児や成体の腸上皮組織

ES細胞やiPS細胞



Fordham et al., *Cell Stem Cell*, 2013



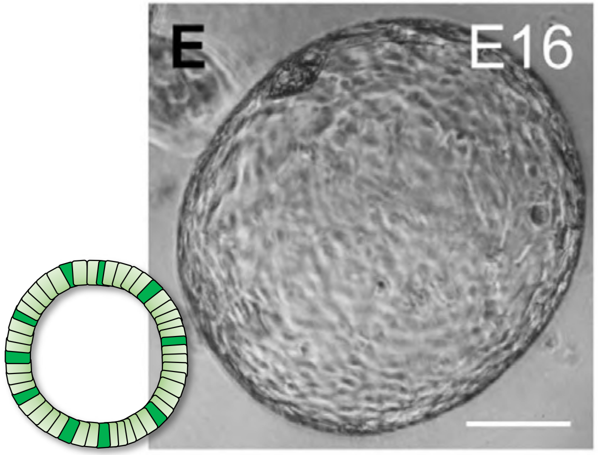
Sato et al., *Nature*, 2009

腸上皮オルガノイドの材料は？

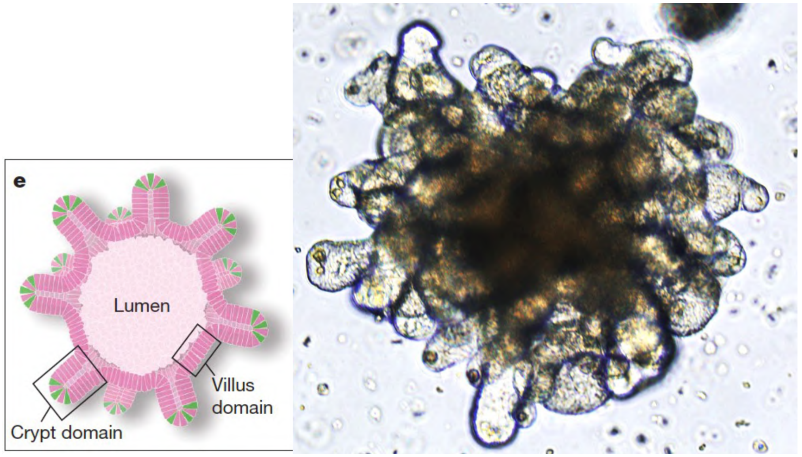
胎児や成体の腸上皮組織

ES細胞やiPS細胞

材料となる腸の組織を生体から生きたまま取り出すことは患者さんへの負担が大きく、また、多能性幹細胞から分化誘導する場合も複雑な方法が必要

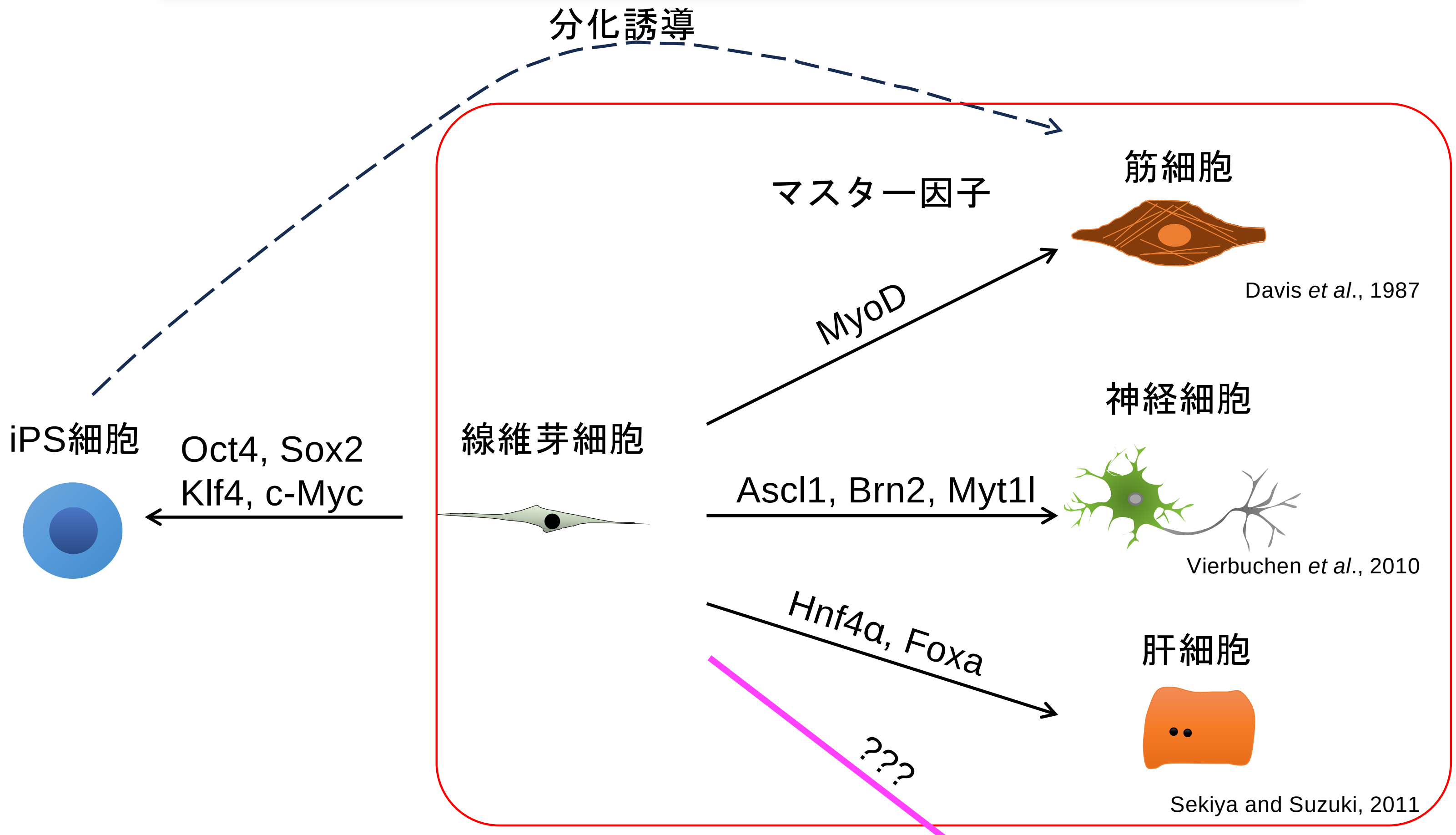


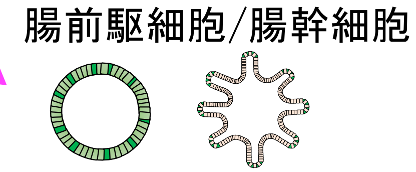
Fordham et al., *Cell Stem Cell*, 2013



Sato et al., *Nature*, 2009

ダイレクトリプログラミングとは？

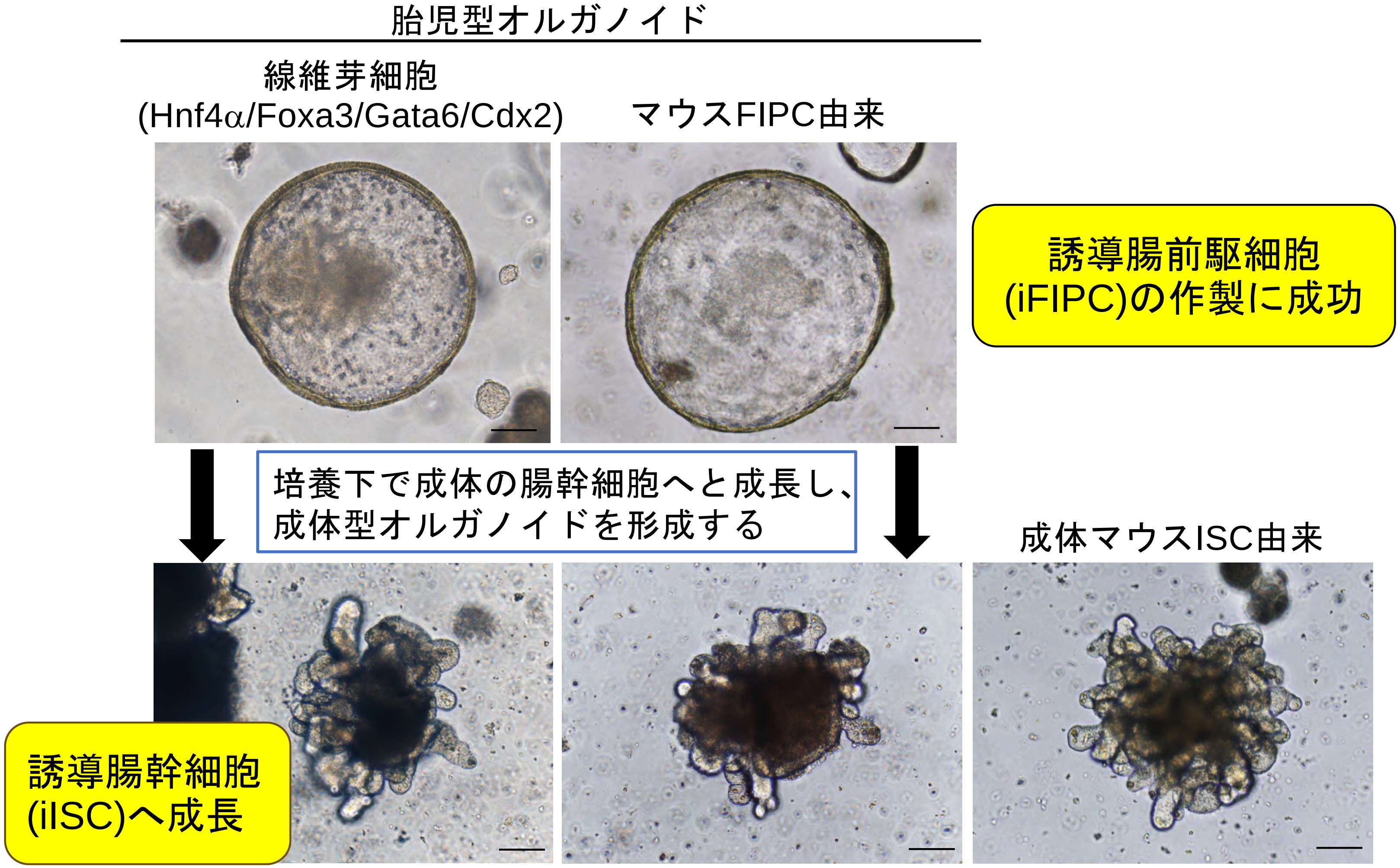




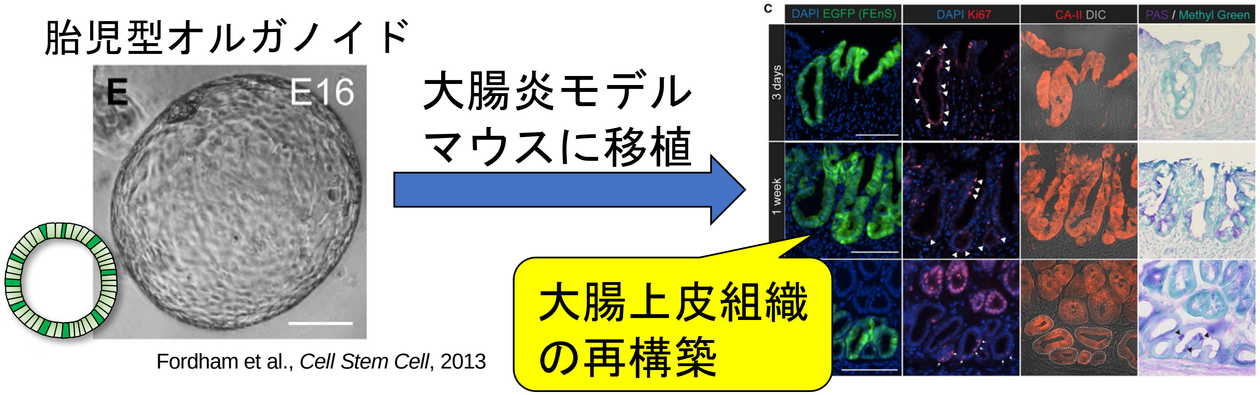
<u>ダイレクトリプログラミングの利点</u>

- 未分化な細胞の残存による癌化のリスクがない
- 倫理的問題の軽減・短期間で細胞の作製が可能

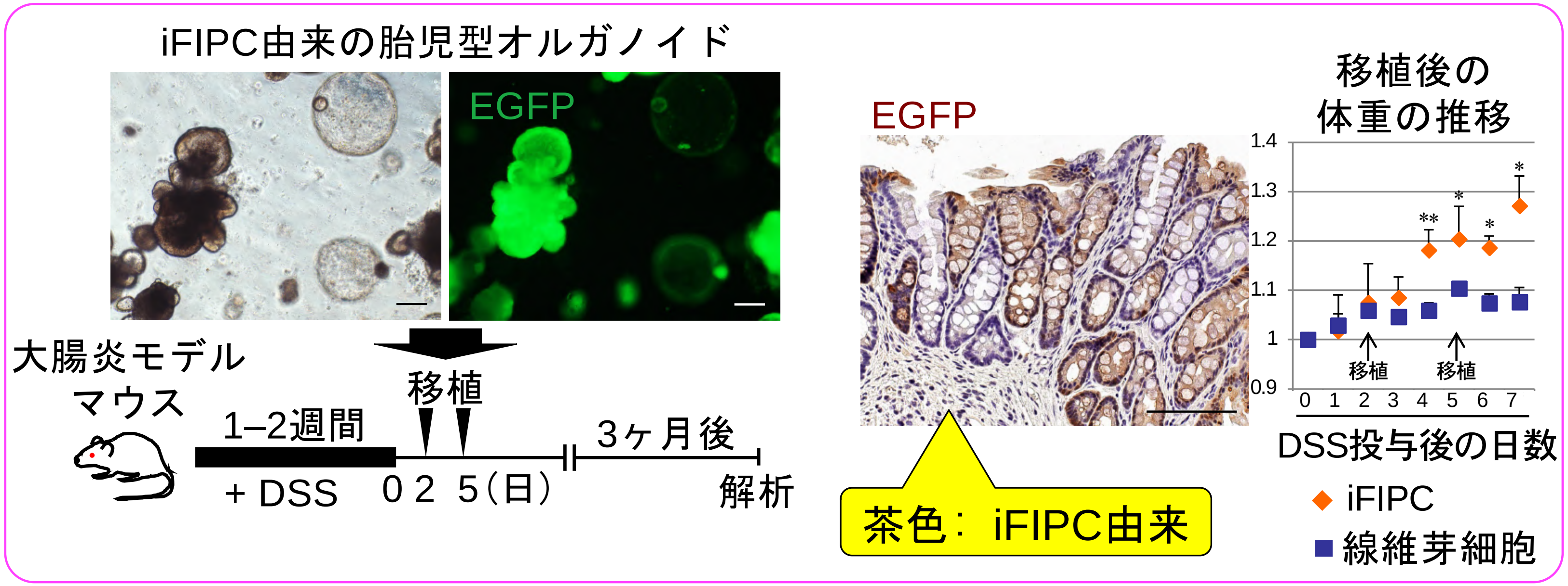
マウスの線維芽細胞から直接腸前駆細胞(iFIPC)を作製することに成功



誘導した胎児性の腸前駆細胞は、大腸炎モデルマウスへ移植後に大腸上皮組織を再構築する

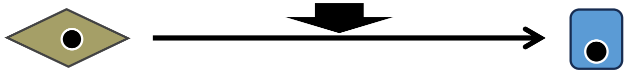


Fordham et al., *Cell Stem Cell*, 2013



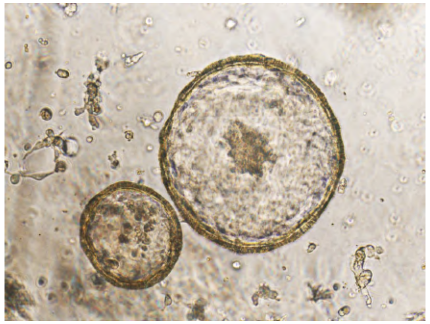
ヒトの血管内皮細胞から直接腸前駆細胞を作製することに成功

HNF4A / FOXA3
GATA6 / CDX2

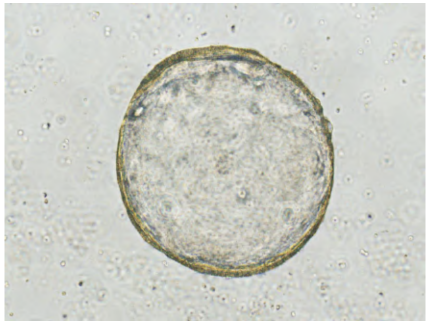


ヒト血管内皮細胞 ヒト誘導腸前駆細胞（ヒトiFIPC）

ヒト血管内皮細胞
(HNF4A / FOXA3
GATA6 / CDX2)

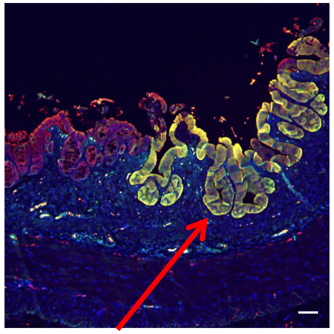


ヒト胎児腸前駆細胞由来
オルガノイド



大腸炎モデルマウスに移植

EGFP / CA2



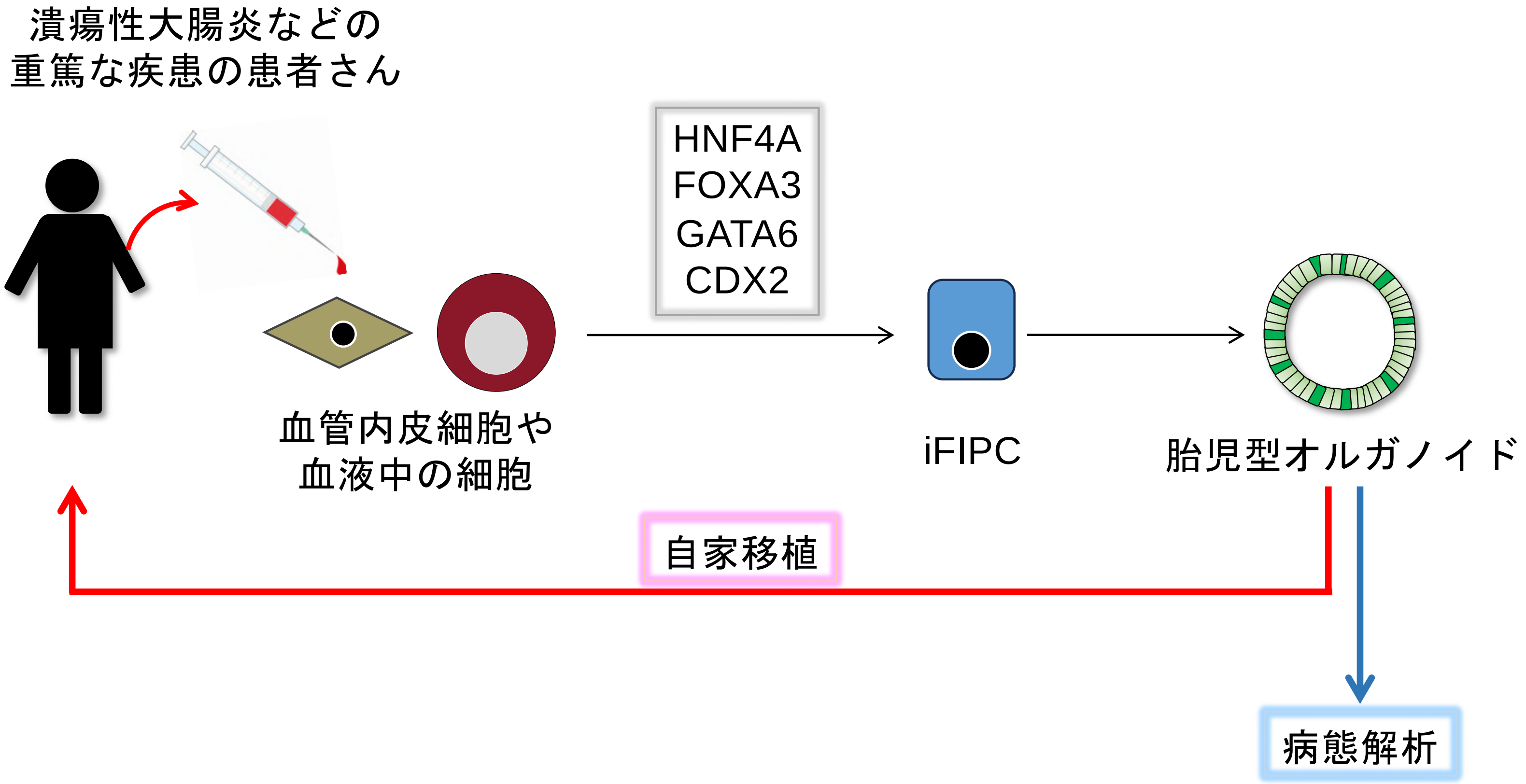
VILLIN /
human CK8/18

ヒトiFIPC由来

赤色：ヒトiFIPC由来
緑色：腸上皮細胞マーカー

ヒトiFIPCの作製に成功

本研究の将来展望



患者さん自身の血液を用いてiFIPCを作製し、移植や病態解析を行う