

所属教員担当講義および研究概要

生体情報工学 Immunology and Cell Biology

稲垣 匡子 (教授) Kyoko INAGAKI-OHARA (Professor)
0824-74-1795 k-inagaki@pu-hiroshima.ac.jp

Research topics

The gastrointestinal tract is a site constitutively exposed by numerous antigens and bacteria. Therefore, the immune system in the gastrointestinal tract has evolved mechanisms that maintain immunological tolerance to food antigen and commensal bacteria, whereas it recognizes invasive pathogens and induces protective immune responses. The immunological responses are critically regulated by cytokines / hormones. Failure of homeostasis of the immune system causes the onset of various diseases, such as inflammation, cancers, autoimmune diseases, allergy.

We have constructed mouse models of gastric cancer that is caused by dysregulation of gastric leptin receptor signaling (Oncogene, 2014). Leptin is a hormone, which is produced in a variety of tissues including adipose tissue and stomach, and exerts a pleiotropic effect on regulation of food intake and energy expenditure, immunity and hematopoiesis, regulating cell differentiation, proliferation and polarity. Our laboratory aims to understand the mechanisms that underlie the significance of leptin receptor signaling in the development of inflammatory diseases and tumorigenesis in the gastrointestinal tract.

研究概要

消化管は様々な抗原や常在菌に常に暴露されている場所です。そのため、消化管には特殊な免疫システムが存在し、食物抗原や常在菌には免疫寛容を示し、病原性細菌など有害な侵入物に対しては、防御機構が働くようになっています。免疫反応はサイトカインやホルモンで厳密に制御されており、免疫システムの破綻は、炎症、がん、自己免疫疾患、アレルギーを引き起こします。

我々は、胃レプチンシグナルの制御破綻による胃がん発症モデルを作製しました(5)。レプチンは脂肪細胞から産生されるホルモンで、食欲抑制やエネルギー消費を促すと同時に、免疫系や造血系にも働

き、細胞の分化・増殖・極性を制御する多彩な作用を示します。脂肪細胞以外に、レプチンは胃からも産生されますが、その生理的意義の詳細は不明です。また、食餌性肥満マウスモデルにおいても、胃レプチンの産生亢進により、胃の前がん病変である腸上皮化生を発生することを見つめました(3, 4)。さらに我々は、これまでほとんど研究が進んでいない胃内常在菌の構成を明らかにし、それらもレプチンシグナルが制御しうる可能性を示しました(1)。

このように、私の研究室では、レプチンシグナルを基盤とする胃、腸管の炎症・発がんに関与する消化管レプチンシグナル機構の解明を目指しています。

研究課題

消化管レプチンによる炎症・発がんを誘導する消化管免疫システムの制御機構

最近の主要論文

(論文)

- 1) Arita S. and Inagaki-Ohara K. High-fat diet-induced modulations of leptin signaling and gastric microbiota drive precancerous lesions in the stomach. *Nutrition* 67-68: 110556 (2019).
 - 2) Arita S., et. al., Dietary Fat-Accelerating Leptin Signaling Promotes Protumorigenic Gastric Environment in Mice. *Nutrients* 11 (9): E2127 (2019).
 - 3) Arita S, et. al. High-fat diet feeding promotes stemness and precancerous changes in murine gastric mucosa mediated by leptin receptor signaling pathway. *Arch Biochem Biophys*. 610:16-24 (2016)
 - 4) Inagaki-Ohara K, et al., Leptin receptor signaling is required for high-fat diet-induced atrophic gastritis in mice. *Nutrition and Metabolism* 13:7 (2016)
 - 5) Inagaki-Ohara K, et al., Enhancement of leptin receptor signaling by SOCS3 deficiency induces development of gastric tumors in mice. *Oncogene* 33:74-84, (2014)
- (総説)
- Inagaki-Ohara K. Gastric Leptin and Tumorigenesis: Beyond Obesity. *Int J Mol Sci*. 20(11). pii: E2622 (2019)

細胞外マトリックス工学 Extracellular matrix engineering

伊原 伸治 (教授) Shinji Ihara (Professor)
0824-74-1776 ihara@pu-hiroshima.ac.jp
<https://iharashinji.info>

Research topics

Our research is directed at elucidating mechanisms underlying remodeling of basement membrane. We primarily use the model system *C. elegans* in our research. Using the visualized basement membrane of the *C. elegans*, we are currently analyzing remodeling of basement membrane, localization patterns, and how biological resources suppress the damage of the basement membrane.

研究概要

細胞外マトリックスは、時間軸や状況に応じて構成タンパク質の発現亢進や構造が変化することで、細胞外環境として細胞機能を積極的に制御します。基底膜は細胞外マトリックスの一つであり、多細胞生物で進化的にはほぼ完全に保存されているタンパク質群から構成されるシート状のタンパク質複合体です。基底膜は細胞の接着、極性形成、分化、増殖等に関わることが知られており、基底膜の損傷は、皮膚老化の一因です。私達の研究室では、モデル生物である線虫 *C. elegans* を用いて基底膜の構築原理とその機能維持を目指した研究を行っています。私達が作成した線虫 *C. elegans* の可視化基底膜を用いて、基底膜のリモデリング機構、さらに基底膜の損傷を抑制する生物資源物質の探索とその作用機序の解析を行っています。またタンパク質のフォールディング機構や器官サイズの研究を行っています。

研究課題

- 1) 線虫 *C. elegans* を用いた基底膜の可視化
- 2) 基底膜タンパク質の局在決定機構の解析
- 3) 基底膜損傷を抑制する生物資源物質の探索
- 4) 小胞体のフォールディング機構の研究
- 5) 器官サイズを維持する分子機構の研究

最近の主要論文

1. Matsuo, K., Koga, A and Ihara, S.* Visualization of endogenous NID-1 and EMB-9 in *C. elegans*. *μ Publication Biology*. 10.17912/micropub.biology.000110 (2019)
2. Narimatsu, T and Ihara, S.* New allele of *C. elegans* gene *pign-1*, named as *xyz11*. *μ Publication Biology*. 10.17912/micropub.biology.000088 (2019)
3. Ihara, S.* Nakayama, S., Murakami, Y., Suzuki, E., Asakawa, M., Kinoshita, T. and Sawa, H. PIGN prevents protein aggregation in the endoplasmic reticulum independently of its function in the GPI synthesis. *J. Cell Sci.* **130**, 602-13 (2017).
4. Ihara, S., Hagedorn, E. J., Morrissey, M. A., Chi, Q., Motegi, F., Kramer, J. M. and Sherwood, D. R*. Basement Membrane Sliding and Targeted Adhesion Remodels Tissue Boundaries During Uterine-vulval Attachment in *C. elegans*. *Nature Cell Biology* 13, 641-51 (2011)
5. Ihara, S. and Nishiwaki, K*. Prodomain-dependent tissue targeting of an ADAMTS protease controls cell migration in *C. elegans*. *The EMBO Journal*, **26**: 2607-2620. (2007)

植物細胞培養工学 Advanced Plant Cell, Tissue and Organ Culture

荻田 信二郎 (教授) Shinjiro OGITA (Professor)

0824-74-1772 ogita@pu-hiroshima.ac.jp

<https://www.pu-hiroshima.ac.jp/p/ogita/>

Research topics

We focus on the application of plant cell, tissue and organ culture methodologies to all research and development areas of traditional and modern plant biotechnology.

- Plant cell, tissue and organ culture
- Transformation
- Plant Stem Cell manipulation
- Histochemical analysis
- Metabolic engineering

研究概要

植物バイオサイエンス領域の研究を志向して、植物細胞の増殖と分化過程における形態、生理、分子生物学的な変化に関する知識を深め、**植物細胞・組織培養技術**を応用した**バイオテクノロジー**研究を理解するための講義を担当する。

研究課題

当研究室では、「全能性」を多様かつ合理的に発現させるための植物細胞工学研究を進めている。

- 1) 新規モデル細胞培養系の樹立と応用
- 2) 植物幹細胞操作技術の確立と応用
- 3) 地域・国際協働



タケ Pn 培養細胞 (rpc00047) の形態形成制御 (論文 2) より引用)

最近の主要論文

- 1) Bella R.L.S., Sholeh A., Tri A. S., Ara M. T., S. Ogita (2019) Application of fluorescent and UV-Vis detection methods to profile antimicrobial activity of cassava tissues for an efficient *Agrobacterium*-mediated transformation. *Plant Biotechnology* 36(1) 57 - 61
- 2) S. Ogita et al. (2018) Transcriptional alterations during proliferation and lignification in *Phyllostachys nigra* cells. *Scientific Reports* 8(1) 11347
- 3) T. Nomura, S. Ogita, Y. Kato (2018) Rational metabolic-flow switching for the production of exogenous secondary metabolites in bamboo suspension cells. *Scientific Reports* 8(1) 13203

細胞機能制御学 Bioscience for cell function control

齋藤 靖和 (教授) Yasukazu Saitoh (Professor)

0824-74-1757 ysaito@pu-hiroshima.ac.jp

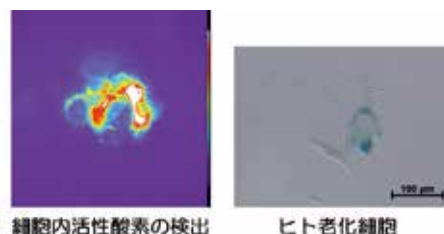
<https://www.pu-hiroshima.ac.jp/p/ysaito/>

Research topics

Reactive oxygen species (ROS) play a pivotal role in aging and the pathogenesis of various diseases including cancer. Our research is aiming to develop the controllable methods / biomaterials against ROS-induced deleterious phenomena such as oxidation of biomolecules, cell damage and cell death. Especially, we focus on the ROS-related life phenomena in the fields of dermatology, oncology and anti-aging medicine etc., and we attempt to control the ROS-induced various events in these areas for improvement of quality of life.

研究概要

生体の生存・機能維持の柱の一つである“細胞死”は人体の健康・疾病・寿命に直結する現象であり、細胞死の原因およびプロセスの解明、さらに細胞死を人為的に制御する技術の開発は、疾患予防・治療、老化抑制などをもたらす多大な実用的価値を有しています。そこで、我々は、人体での生体傷害/細胞死をバイオ素材/技術を用いて人為的に制御(細胞死の防御と促進)することにより“**老化, がん, 生活習慣病の防御・予防する手法**”を研究開発すると共に、そのしくみについて解析を行っています。特に、**細胞内酸化ストレス(レドックス)制御**に注目し、これまでに①酸化ストレス誘導性生体傷害に対する防御物質の探索、②細胞老化に伴う酸化ストレス増大の制御、③酸化ストレス制御によるがん細胞選択的な増殖抑制・殺傷促進などに取り組み、ビタミンC/E誘導体やフラベン誘導体、水素/白金等による有効性をヒト培養細胞、3次元組織モデルなどを用いてそれらの効果を見出しています。また、ビタミンC輸送制御メカニズムの解明についても研究を進めています。



研究課題

- 1) 酸化ストレス誘導性の生体傷害/細胞死防御法の探索
- 2) 酸化ストレス制御による細胞老化の制御
- 3) 細胞内レドックス制御によるがん細胞選択性を有する抗がん剤の開発
- 4) ヒト細胞におけるビタミンC輸送調節メカニズムの解明
上記課題の研究成果に基づいた医薬品、化粧品等の開発

最近の主要論文

- 1) Saitoh Y, Umezaki T, Yonekura N, Nakawa A. Resveratrol potentiates intracellular ascorbic acid enrichment through dehydroascorbic acid transport and/or its intracellular reduction in HaCaT cells. *Mol Cell Biochem.* 2020, 467(1-2):57-64.
- 2) Saitoh Y, Nakawa A, Tanabe T, Akiyama T. The influence of cellular senescence on intracellular vitamin C transport, accumulation, and function. *Mol Cell Biochem.* 2018, 446(1-2):209-219.
- 3) Ohwada R, Ozeki Y, Saitoh Y. High-dose ascorbic acid induces carcinostatic effects through hydrogen peroxide and superoxide anion radical generation-induced cell death and growth arrest in human tongue carcinoma cells. *Free Radic Res.* 2017, 51(7-8):684-692.

微生物工学 Microbiology

阪口 利文 (教授) Toshifumi SAKAGUCHI (Professor)
0824-74-1849 (+81-824-74-1849) sakaguchi@pu-hiroshima.ac.jp

Research topics

Research theme in SAKAGUCHI Laboratory can be classified into mainly two parts. First, biorecovery and bioconversion of elemental resources by using biomineralization is one of main subject in our research. So far, we have achieved biorecovery of Se, Te and heavy metal ions based on the bioconversion to fluorescent semiconductor materials. Second subject of our study is development of environment (onsite) monitoring tool and system based on biosensing properties in microbes such as bioluminescence.

研究概要

環境修復における生物素材や微生物製剤、モニタリング技術の開発を中心に**バイオテクノロジー**を用いた環境・生態系工学に関する研究を行っている。また、これに附随した微生物生態学の基礎研究や環境中から新規微生物の探索などの研究を展開している。主要な研究テーマとしては、環境浄化と元素回収を目的とした**バイオミネラリゼーション** (生物鉱物化作用)を用いたセレン、テルルなどの**レアエレメント元素の生物回収**や重金属イオンを結合させて、蛍光半導体微粒子への変換についての研究を行っている (図1)。この他にも石油成分や食用油脂の**バイオレメディエーション**に活用できる微生物の探索や製剤化や、発光微生物をアレイ・固定化した**バイオチップ**を作製し、市販のデジタルカメラ、ノートパソコンやフリーソフトを利用した安価で簡便な有機汚濁のオンサイト環境計測システムや**バイオセンサー**の開発など幅広い生物工学的研究を展開している。

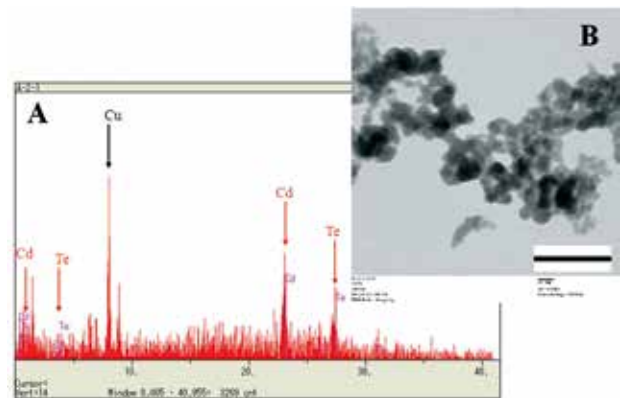


図1 微生物によって合成されたテルル化カドミウム微粒子 (B) とその元素解析結果 (A)

研究課題

- 1) バイオレメディエーション、資源回収に関する生物素材開発
- 2) バイオセンサー、マイクロファブリケーション技術を用いた環境計測技術の開発
- 3) バイオミネラリゼーションを用いたナノバイオ微粒子の合成
- 4) 特殊機能を有した新規微生物の探索

最近の主要論文

- 1) T. Sakaguchi *et al.* *Biosensors & Bioelectronics*, 22, 1345-1350 (2007)
- 2) T. Sakaguchi *et al.* *Current Microbiology*, 59, 88-94 (2009)
- 3) T. Sakaguchi *et al.* *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 111, 443-447 (2011)

進化ゲノム情報学 Bioinformatics and Evolutionary Genomics

菅 裕 (教授) Hiroshi SUGA (Professor)
0824-74-1777 hsuga@pu-hiroshima.ac.jp
<https://www.pu-hiroshima.ac.jp/p/hsuga/>
ゲノム進化発生学研究室 (Laboratory of Genomic Evo-Devo)

Research topics

What happened to the genomes when multi-cellular organisms evolved from a single-cellular ancestor hundreds of million years ago? To reveal the possible molecular mechanisms underlying the multicellularity evolution, we analyze the protists that are most closely related to animals, combining bioinformatics approaches and molecular biological techniques.

研究概要

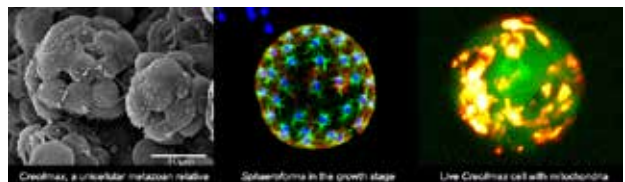
今から数億年前、**多細胞動物**が単細胞生物から進化した。その時、ゲノム、すなわち生物の設計図にはどのような変化が起きたのか? その変化を実験室で再現することで、単細胞生物を多細胞生物に「進化」させることは可能か?

バイオフィーマティクスの手法を用いて生物のゲノムをコンピュータ解析し、更にそのデータを**分子生物学的**な手法を用いて確かめることで、「多細胞性の進化」を可能にした分子メカニズムを明らかにする。

研究課題

- 1) 比較ゲノムの手法を用いた、多細胞性進化の理論的研究
- 2) 大規模RNA発現解析をもとにしたシステムズ生物学
- 3) 多細胞性の進化を研究するための、モデル生物と技術の開発

- 4) 細胞接着分子の、単細胞生物における機能解析
- 5) 細胞間連絡分子の、単細胞生物における機能解析



最近の主要論文

- 1) Denbo S., ... Suga H. *Dev Growth Differ* 61, 34 (2019)
- 2) Bråte J. ... Suga H. *et al.*, *Curr Biol* 28, 3288 (2018)
- 3) Parra-Acero H. ... Suga H. *et al.*, *Development* 23, 145 (2018).
- 4) Suga H. and Mille W. T. *Sci Rep* 8, 5362 (2018).
- 5) Mendoza A., Suga H., Permanyer J., Irimia M., and Ruiz-Trillo I. *eLife* 4, e08904 (2015).
- 6) Su H., Torruella G., Burger, G. Brown M. W. and Ruiz-Trillo I. *Mol Biol Evol* 31, 517-528 (2014).
- 7) Suga H. and Ruiz Trillo I. *Dev Biol* 377, 284-292 (2013).
- 8) Suga H. *et al.* *Nat Comm* 4:2325 (2013).
- 9) Su H., Dacre M., de Mendoza A., Shalchian-Tabrizi K., Manning G. and Ruiz-Trillo I. *Sci Sig* 5, ra35 (2012).
- 10) Suga H, Tschopp P., Graziussi D. F., Stierwald M., Schmid V., and Gehring W. J. *PNAS* 107:14253-8 (2010).

超分子構造学 Structural Biology of Supramolecule

八木 俊樹 (教授) Toshiaki YAGI (Professor)
0824-74-1759 yagit@pu-hiroshima.ac.jp

Research topics

To understand the molecular mechanism of ciliary and flagellar movements, we have analyzed the motility of *Chlamydomonas* mutants lacking specific axonemal components. Our research focus is ciliary motor proteins, dynein.

研究概要

私たちは**鞭毛・繊毛の運動と構築**に関する研究を行っている。鞭毛・繊毛は300種類以上の蛋白質からなる複雑な分子機械である。それぞれの蛋白質は鞭毛・繊毛運動において固有の機能を持つと考えられているが、その詳細は分かっていない。私たちは、緑藻クラミドモナスの**突然変異株**を用いて、個々の蛋白質がもつ機能を調べている。鞭毛・繊毛内には**モーター蛋白質・ダイニン**が多種類存在することが知られているが、特にそれらの機能の違いを調べる研究に重点を置いている。一方、クラミドモナスは様々な刺激により鞭毛を自分で切断するが、興味深いことに、刺激がなくなると1時間程度で元と同じ長さの鞭毛を再生する。この鞭毛の再生と構築の機構を調べる研究も行っている。

研究課題

- 1) 繊毛内に多種類存在するダイニンの構造と機能の解析
- 2) 繊毛運動におけるダイニンの活性制御機構の解明
- 3) 鞭毛・繊毛の波形変換機構の解明
- 4) 鞭毛・繊毛の形成過程の解析
- 5) 鞭毛による滑走運動機構の解析
- 6) 巨大蛋白質ダイニンの結晶構造解析

生殖生物学 Reproductive Biology

阿部 靖之 (准教授) Yasuyuki ABE (Associate Professor)
0824-74-1752 abe@pu-hiroshima.ac.jp

Research topics

- 1) Cryopreservation of oocytes and embryos in mammals
- 2) In vitro culture of non-growing oocytes (follicle) in mammals
- 3) Identification of sperm factor for fertilization and embryo development in bull
- 4) Influence of chronic radiation exposure associated with the Fukushima Daiichi Nuclear Plant on bovine oocytes

研究概要

「哺乳動物における**卵子の凍結保存**」を機軸に、生殖補助に関する研究を、多様な動物種を用いて実用的な観点から進めています。哺乳動物において、遺伝的多様性を維持しながら、常時、希望する個体を作成可能なシステムを構築できれば、家畜をはじめとする動物生産やヒト不妊治療、絶滅危惧動物の保護など、社会的な貢献度は絶大です。しかし、凍結保存した卵子は品質が低下することが課題として残されており、ウシでは胚移植後の受胎率が約40%（新鮮胚では約60%）に低下するため、凍結胚移植は生産現場に普及していません。そこで、凍結処理によって卵子の品質低下するメカニズムを解明し、一般にも普及し得る卵子の凍結技術を開発しています。現在は特に、**活性型ミトコンドリア**の分布や機能の変化に着目して解析を進めていますが、イヌでは凍結受精卵に由来する産子の作出に世界で初めて成功しています。

加えて、効率のかつ確実な次世代生産を実現すべく、以下の研究を行っています。

- ・ **未発育卵子**（卵胞）の体外発育：高品質な卵子の大量生産システムの確立

最近の主要論文

- 1) Yagi T, Nishiyama M. High hydrostatic pressure induces vigorous flagellar beating in *Chlamydomonas* non-motile mutants lacking the central apparatus. *Sci Rep.* 10, 2072 (2020).
- 2) Toda A, Nishikawa Y, Tanaka H, Yagi T, Kurisu G. The complex of outer-arm dynein light chain-1 and the microtubule-binding domain of the γ heavy chain shows how axonemal dynein tunes ciliary beating. *J Biol Chem.* 2020.
- 3) Maeda A, Nishino T, Matsunaga R, Yokoyama A, Suga H, Yagi T, Konishi H. Transglutaminase-mediated cross-linking of WDR54 regulates EGF receptor-signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1866, 285-295, 2019.
- 4) Shima T, Morikawa M, Kaneshiro J, Kambara T, Kamimura S, Yagi T, Iwamoto H, Uemura S, Shigematsu H, Shirouzu M, Ichimura T, Watanabe TM, Nitta R, Okada Y, Hirokawa N. Kinesin-binding-triggered conformation switching of microtubules contributes to polarized transport. *Journal of Cell Biology.* 217, 4164-4183, 2018.
- 5) Kamimura S., Fujita Y. Wada Y., Yagi T, Iwamoto. H. X-ray fiber diffraction analysis shows dynamic changes in axial tubulin repeats in native microtubules depending on paclitaxel content, temperature and GTP-hydrolysis. *Cytoskeleton (Hoboken):* 73(3):131-44, 2016.
- 6) Ichikawa M, Saito K, Yanagisawa HA, Yagi T, Kamiya R, Yamaguchi S, Yajima J, Kushida Y, Nakano K, Numata O, Toyoshima YY. Axonemal dynein light chain-1 locates at the microtubule-binding domain of the γ heavy chain. *Mol Biol Cell.* 26(23):4236-47. 2015.

- ・ ウシ**精子**における性質解析：受精および胚発生を制御する精子因子の探索
- ・ **放射性物質**が生殖細胞に与える影響：福島第一原発事故後に半径20 km圏内に取り残された家畜において、生殖細胞の正常性を解析

研究課題

- 1) 哺乳動物における卵子および胚の凍結保存
- 2) 哺乳動物における卵子の体外発育・成熟法の確立
- 3) ウシ精子において受精・胚発生を制御する因子の探索
- 4) 放射性物質の長期被ばくが生殖細胞に及ぼす影響解析

最近の主要論文

- 1) Y. Abe, H. Yamashiro, M. Fukumoto, et al. Analysis of Ovaries and Fertilities in Domestic Animals Affected by the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. In: Manabu Fukumoto (Ed), *Low-Dose Radiation Effects on Animals and Ecosystems.* Springer Singapore, pp. 113-124 (2019).
- 2) Y. Abe, S. Yokozawa, H. Suzuki, et al. Fertilizing ability of canine spermatozoa cryopreserved with skim milk-based extender in a retrospective study. *Reprod Domest Anim*, 53, 237-242 (2018).
- 3) R. Mihara, R. Umemiya-Shirafuji, Y. Abe, H Suzuki, et al. The development of oocytes in the ovary of a parthenogenetic tick, *Haemaphysalis longicornis*. *Parasitol Int*, 67(4), 465-471 (2018).
- 4) I. Wakasa, M. Hayashi, Y. Abe, H. Suzuki. Distribution of follicles in canine ovarian tissues and xenotransplantation of cryopreserved ovarian tissues with even distribution of follicles. *Reprod Domest Anim*, 52 Suppl 2, 219-223 (2017).

分子生理学 Molecular physiology

山下 泰尚 (准教授) Yasuhisa YAMASHITA (Associate Professor)
0824-74-1751 yamayasu@pu-hiroshima.ac.jp

Research topics

In mammals, it is well known that FSH and LH secreted from pituitary gland to follicle trigger oocyte maturation. Since the receptors for FSH and LH exist on granulosa cells and cumulus cells, but not oocyte, FSH and LH indirectly induce oocyte maturation process via these somatic cells. In our laboratory, to investigate the novel oocyte maturation-inducing factor expressed in granulosa cells and cumulus cells, we examine the global gene expression(s) in the somatic cells during oocyte maturation process using DNA microarray technique.

研究概要

哺乳動物において、卵巣内の卵は、体細胞である卵丘細胞を周りに伴った状態で卵管へと排卵され、精子と受精後、子宮に着床し個体が形成されます。卵は、卵巣内の卵胞で成熟しますが、この卵胞内における卵成熟過程が、卵が受精後、発生するために極めて重要であることが知られています。**卵成熟**は、脳下垂体から放出される卵胞刺激ホルモン (FSH) と黄体形成ホルモン (LH) が重要な働きをすることが知られていますが、これらFSHおよびLHに対する受容体は卵には存在しておらず、卵胞を裏打ちする**顆粒膜細胞**や卵の周りに存在する卵丘細胞に存在することが明らかになっています。このことから、FSHやLHの刺激を受けた顆粒膜細胞あるいは**卵丘細胞**に発現する因子が卵に直接的あるいは間接的に作用することで卵成熟が誘導されると考えられてきました。そこで、私たちの研究室では、顆粒膜細胞および卵丘細胞に発現する遺伝子を**DNAマイクロアレイ**により網羅的解析し、新たな卵成熟促進因子を探索、同定することを目指しています。さらに同定された卵成熟促進因子を人の高度生殖補助医療 (不妊治療) や産業動物の増産に

応用する研究を展開しています。これまでに、FSHやLHの刺激の結果、これまでコレステロール異化組織であると考えられてきた卵巣の顆粒膜細胞や卵丘細胞においてAcetyl-CoAを前駆体としたコレステロール新規合成系が存在しコレステロールの合成が誘導されること、このコレステロールをもとにプロゲステロンが合成され、卵成熟を誘導することを明らかにしました。さらに、さらに、LH刺激後の顆粒膜細胞でEGF domainを有するEGF-like factorとその切断酵素のADAM17の発現が亢進し、卵丘細胞のEGF受容体-ERK1/2系を活性化させることで卵成熟が誘起されることを明らかにしてきました。

研究課題

- ・哺乳動物における卵成熟機構の網羅的解析
- ・哺乳動物における卵成熟促進因子の発現を誘導した新規体外成熟培養法の開発

最近の主要論文

- 1) Y. Yamashita, *et al.*, Protein kinase C (PKC) increases TACE/ADAM17 enzyme activity in porcine ovarian somatic cells, which is essential for granulosa cell luteinization and oocyte maturation. *Endocrinology*, **155**, 1080-1090 (2014).
- 2) Y. Yamashita, *et al.*, Positive feedback loop between prostaglandin E2 and EGF-like factors is essential for sustainable activation of MAPK3/1 in cumulus cells during in vitro maturation of porcine cumulus oocyte complexes. *Biol Reprod*, **85**, 1073-1082 (2011).
- 3) Y. Yamashita, *et al.*, Hormone-induced expression of tumor necrosis factor alpha-converting enzyme/A disintegrin and metalloprotease-17 impacts porcine cumulus cell oocyte complex expansion and meiotic maturation via ligand activation of the epidermal growth factor receptor. *Endocrinology*, **148**, 6164-6175 (2007).