

IG R Newsletter, No. 2 (2002)

徳島大学ゲノム機能研究センターだより

- ゲノム機能研究の現状と展開 -

巻頭言

IGR (Institute for Genome Research) Newsletter [徳島大学ゲノム機能研究センターだより] の第2号をお届けします。昨年に創刊した第1号では、共同教育研究センターとしての役割をご理解いただくべく「利用案内特集」を組み、学内外に開かれた共同利用施設としての活動に焦点をあててご案内いたしました。共同教育研究センターとしての取り組みや利用法がよくわかったと、関係各位から好評をいただきました。ありがとうございました。

今回発行する第2号では、新しく創生された「ゲノム機能学」の研究を進める研究センターとしての側面をご紹介します。我が国のポストゲノム研究を推進するために新たに開設された研究センターとして、世界で激しく進められている「ゲノム機能学」



をどのように創生・推進しようとしているか現状をご紹介しますとともに、国際的にも更なるリーダーシップを発揮すべく新たに増設増員が認められた展開についてご案内いたします。とりわけ、新しく開設される「遺伝子発現分野」と「蛋白情報分野」の二分野について、新設の経緯を中心にご案内いたします。

徳島大学ゲノム機能研究センターの活動に、尚一層のご指導ご鞭撻賜りますようお願い申し上げます。

2002年3月6日
徳島大学ゲノム機能研究センター長 板倉光夫

『ゲノム機能学』を研究するゲノム機能研究センター

ゲノム機能研究センターの研究内容

2001 年 2 月にヒトの全ゲノム塩基配列と約 3～4 万種類にのぼる全遺伝子に関する rough draft が報告されました。これにより、ライフサイエンスに関する世界の研究は、ポスト・シーケンス時代の「ゲノム機能学」、すなわち膨大な情報をもつゲノムの機能を解明することに焦点が当てられています。徳島大学ゲノム機能研究センターは、このような学問の流れの先端にあって、社会的要求の強い糖尿病等「ありふれた病気」の疾患感受性遺伝子の同定、精神発達障害を起こす最も頻度の高い疾患である脆弱 X 症候群の病因解明、および免疫システムの形成機構の解析等の研究課題を推進しています。

ゲノムの機能を解析するためには、ヒトと疾患モデル動物を用いて、遺伝統計学解析を進めるとともに、トランスジェニックマウスやノックアウトマウス等ゲノム変異動物を作製し、個体レベルの形質解析を進めることが重要な研究方法のひとつです。ゲノム機能研究センターでは、疾患モデル生物として、マウス以外にも、ゼブラフィッシュ、メダカ、ショウジョウバエ、線虫、および酵母を用いる研究を進めています。

個体レベルにおける遺伝子機能とその発現調節機序の解明を含む「ゲノム機能学」の研究を推進する研究施設として本研究センターは国内で唯一です。「ゲノム塩基配列に記された情報」、「mRNA レベルの情報」、および「蛋白レベルの情報」を含めたポスト・シーケンス時代の「ゲノム機能研究」を推進する世界水準の研究拠点を目指して研究教育活動を行っています。

二分野の増設と増築

ゲノム機能研究センターは、平成 10 年 4 月 9 日に徳島大学の学内共同教育研究施設の組織として発足しました。平成 12 年 2 月 20 日に RI 研究室、セミナー・コンピューター室、動物飼育室、ドーム研究室等を含む約 3,400m² の施設が竣工されました。現在、遺伝情報分野（板倉光夫教授）、分子機能解析分野（塩見春彦教授）、遺伝子実験施設（高浜洋介教授）、および細胞特性分野（客員部門）の三分野一施設で構成されています。平成 13 年度第二次補正予算により、約 1,600m² の増築が認められました。また平成 14 年度概算要求により「遺伝子発現分野」と「蛋白情報分野」の二分野の増設が認められました。平成 14 年度中には、既設の三分野一施設に新設二分野を含めた五分野一施設を擁し、従来の約 50% 増の約 5,000m² の総床面積となる研究施設が完成します。

産学連携を含む学内外との共同研究を進める ドーム研究室

「ドーム研究室」の概念と名称は、ゲノム機能研究センターの設置を協議する間に、旧文部省研究助成課から提案をうけた考え方です。当時既に北海道大学、大阪大学等で実施されていた考え方で、ゲノム機能研究センターの職員自体よりは学内外との共同研究及び産学連携の共同研究を行うための研究スペースをさします。この考え方は「オープンラボ」、「貸ラボ」等の考え方と一部重複する考え方ですが、単にスペースを貸し出す目的ではなく、むしろゲノム機能学に関する共同研究を推進する研究活動に用いることが原則になっています。

現在、ゲノム機能研究センター全体として、2 階、3 階、4 階にそれぞれ一室ずつのドーム研究室があります。2 階は理化学研究所、徳島大学薬学部および総合科学部等との共同研究に用いています。3 階は 10 社以上の製薬企業等との主としてゲノム創薬の標的分子を探索する共同研究に用いています。4 階は科学技術振興財団の若手研究者との共同研究に用いています。したがって、我が国が強力に推進しようとしている産学連携を含めた大学と他の研究体との共同研究の推進に欠くことのできない重要な役割を「ドーム研究室」

が確保、推進しています。

医学研究科およびその他の研究科との関係

既設の二分野一施設の担当教授は、徳島大学大学院医学研究科に所属し、大学院生を受理、学内外との共同研究を積極的に推し進めています。加えて、薬学研究科、歯学研究科、工学研究科等の担当講座との共同研究を進めているため、多くの大学院学生がゲノム機能研究センターを利用されています。

疾患関連分子のプロテオーム解析 Disease Proteomics

ゲノム機能研究におけるプロテオーム解析

ところで、各種疾患の理解に向けた研究が進展するにつれて、疾患に至る分子機構が当初予想された以上に極めて複雑であるという認識が生まれてきています。プロテオミクスに基づいたアプローチは、病態における蛋白質の発現量、発現の時期、修飾、細胞内局在、さらには蛋白質-蛋白質相互作用の量的変動を研究することを可能にし、疾患に至る分子経路を制御する細胞因子の同定に有望です。

ゲノム機能研究センターでは、「ゲノム一次配列の変動、特に疾患の原因及び感受性を規定する変異または多型」と、「その結果現れる表現型の変動」を解析することにより、疾患分子機構の解明を目指す『ゲノム機能学』を推進しています。このような研究を発展させていくためには、ゲノム一次構造の多様性がどのようにタンパク質が構築する機能ネットワークの多様性に反映されるかを解析

していくことが不可欠です。また、近年、蛋白質の発現レベルは必ずしも mRNA の発現レベルに対応しないことが明確になってきており、蛋白質レベルでの遺伝子発現プロファイルを得ることで、遺伝子発現の制御機構を研究していくうえで重要な基盤となるデータを得ることができます。したがって、『ゲノム機能学』を推進していくためには「ポスト・シーケンス」時代のライフサイエンス分野の中で最重要課題の一つであるプロテオーム解析が必須です。

二次元電気泳動法と質量分析計を中核としたプロテオーム解析により、病態により発現量や細胞内局在について変化が認められるタンパク質のスクリーニングができ、また、得られたデータを基にデータベース検索を行ないターゲットペプチドを特定できます。ある病態に特異的に動態変化を示すタンパク質は、マーカータンパク質として診断に役立ち、さ

らにはこのマーカータンパク質を標的として、全く新しい治療戦略の可能性が開けます。一方、ゲノム機能の理解を深めるには、遺伝子の改変が容易で遺伝学的手法を駆使できるモデル動物を有効に用いることが必須ですが、ゲノム機能研究センターではマウス、ゼブラフィッシュ、メダカ、ショウジョウバエなどを用いて作製した糖尿病、免疫不全、遺伝性精神遅滞症等の病態モデル動物が充実しており、これら病態モデル動物の発生過程におけるタンパク質の動態を野生型と比較することで、疾患の分子機序に迫ることを目指しています。

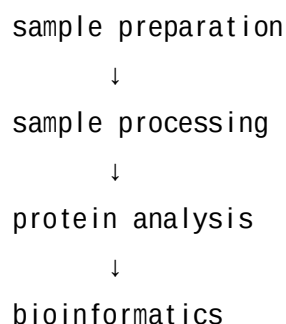
プロテオミクス研究室の整備

ゲノム機能研究センターでは、このようなゲノム研究の動向をふまえ、昨年、1 階 RI 機械室をプロテオミクス研究室に改修整備し、「ゲノム多様性モデル解析事業」（経済産業省>NEDO>JBIC 予算）により MALDI-TOF 型質量分析計（ABI 社 Voyager）を導入しました。また TOF-TOF 型質量分析計が導入予定で、さらには平成 13 年度第二次補正予算により「疾患関連分子のプロテオーム解析による検索システム」が認められ、四重極・飛行時間型質量分析計（Q-TOF 型）を中核とする解析システムを導入する予定です。

疾患プロテオミクス

このようにイオンソースの異なる最新鋭の質量分析計が一堂に揃い、プロテオーム解析システムが整うことで、ゲノム機能研究センターにおいて疾患関連蛋白質の同定及びその

性状の解析のために必要な



という一連の作業がすべて可能になります。

たとえば、正常状態と比較することで疾患状態の細胞（または組織）特異的に発現あるいは消失、または発現亢進または減少している蛋白質の網羅的同定、さらには疾患状態に特異的な蛋白質のリン酸化等の修飾解析を高性能・高感度で実現できます。このような解析方法は一般に expression proteomics と呼ばれています。また多くの蛋白質は複合体を形成して機能していることから、疾患原因遺伝子の蛋白質産物が形成する複合体のプロテオーム解析も重要な研究分野となります。このような複合体構成成分の解析は、タンパク質が構築する機能ネットワークの理解に重要であり、一般に cell-mapping proteomics と呼ばれているようです。

ゲノム機能研究センターではこれら最新鋭の器機の導入のみならず、平成 14 年度概算要求により「遺伝子発現分野」と「蛋白情報分野」の二分野の増設が認められたことから、疾患関連分子のプロテオーム解析が飛躍的に進むことが期待されます。

お知らせ

共同利用施設としてご利用下さい

ドーム研究室（共同利用実験室）の利用申請は常時受け付けています。希望者は徳島大学総務部研究協力課第二研究協力係（088-633-9418）までお問い合わせください。利用規則に従って、所定の利用申請書の提出をお願いしています。

また、本号で紹介した質量分析計はもとより、DNAシーケンサ、フローサイトメータ、共焦点レーザー顕微鏡など各種の研究機器について、センター外からの利用を歓迎しています。利用申請は常時受け付けていますので、希望者は徳島大学総務部研究協力課第二研究協力係までお問い合わせ下さい。利用規則に従って、所定の機器使用申込書の提出をお願いしております。

なお、申請用紙などは次のインターネットサイトからダウンロードしていただくことができます。

<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/news-2.html>

遺伝子解析ソフトウェアの利用案内

また、ゲノム機能研究センターでは、ソフトウェア開発社の GENETYX-SV/RC（マック用およびウィンドウズ用遺伝情報処理ソフトウェア）を学内向けに公開しています。利用希望者は、インターネットサイト

<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/genetyx.html> の手順に従って申請してください。

なお、本ソフトウェアは、徳島大学内で同時に6人までの使用制限がありますので、使用後はただちにソフトウェア利用を終了してください。

組換えDNA実験指針の改訂について

ゲノム機能研究センターでは、遺伝子実験施設として、組換えDNA実験の安全取扱いについて情報発信を行っています。

平成14年度も、昨年度に引き続いて組換えDNA実験安全管理専門委員会の主催にて、『組換えDNA実験従事者の安全取扱講習

会』を開催いたします。

蔵本地区は長井記念ホールにて4月17日（水）午後3時より午後4時まで、常三島地区は工業会館にて4月19日（金）午後3時より午後4時までです。

徳島大学組換えDNA実験安全管理規則により、学内での組換えDNA実験には教育訓練を受けることが定められていますので、万障お繰り合わせのうえいずれか一方を受講してください。

本年はとりわけ、3月1日づけで、文部省告示「大学等における組換えDNA実験指針」が全面的に改正され、新たな「組換えDNA実験指針」が施行されたばかりです。講習会でも、旧指針からの変更点について学内規則を含めて解説する予定です。ゲノム機能研究センターホームページでも、

<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dna.html>

にて新指針を公開しておりますので、どうぞご確認ください。

インターネットホームページ

ゲノム機能研究センターでは、インターネットホームページにて、随時センターの最新情報を発信しています。

<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/>

徳島大学のホームページ

<http://www.tokushima-u.ac.jp/>

からもご覧いただけます。どうぞご利用ください。

（2002年3月6日）