

IGR Newsletter, No. 3 (2002)

徳島大学ゲノム機能研究センターだより

- 遺伝子発現分野の始動 -

巻 頭 言

平成 14 年度に整備される「遺伝子発現分野」は徳島大学の学部の枠を越えて構成されており、国内外に情報を発信する分野として設置されました。この分野の新しい担い手の意気込みがこの Newsletter に示されています。現在「蛋白情報分野」の教授選考が進行しています。これら 2 つの新分野を加え、図に示されているゲノム機能研究センターの増築が平成 15 年 2 月に完成し、新しい時代の研究を支える歩みを進めます。



独立行政法人となる徳島大学が生き残る方法の 1 つは、「ゲノム機能学」を柱とするライフサイエンスでありたいと我々は考えています。ゲノムの一次構造はほぼ決定されました。次に、単一ヌクレオチド多型 (SNPs: Single Nucleotide Polymorphism) に代表されるゲノム多様性情報の収集と、これに基づく疾患感受性遺伝子の同定が、ポストゲノム時代の大きな達成目標です。

ヒトゲノムに平行して次々に多くの生物のゲノム一次構造が注目されています。これらのゲノム科学の大波は、最終的にヒトにおいて遺伝子が、いつ、どこで、どれ位の量発現するかを明らかにする「ゲノム機能」を決める研究に突き進んでいます。「ヒト自体のゲノム解析」が可能になったことは、ヒトという個体のレベルにおけるゲノム機能学の解析が進展することを意味しています。また、マウス、メダカ、ショウジョウバエ等の「ゲノム機能」を個体レベルで明らかにする研究の展開が期待されています。「ヒトと疾患モデル動物を用いる個体レベルのゲノム機能学」を目指すゲノム機能研究センターの方向をご紹介します。

2002 年 11 月 13 日

徳島大学ゲノム機能研究センター長 板 倉 光 夫

特集『遺伝子発現分野の始動』

■ センター施設の増築と遺伝子発現分野の新設

ゲノム機能研究センターは、平成 10 年 4 月に徳島大学の学内共同教育研究施設として発足し、平成 12 年 2 月には、ドーム研究室、RI 研究室、セミナー・コンピューター室、動物飼育室等を含む約 3,400 m²の施設が竣工されました。また、平成 13 年度第二次補正予算により約 1,600 m²の増築が認められ、現在その工事中です。

ゲノム機能研究センターは従来、遺伝情報分野、分子機能解析分野、遺伝子実験施設、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したが、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、五分野一施設からなる部局へと生まれ変わろうとしています。

蛋白情報分野の教員人事については現在選考中ですが、このたび「遺伝子発現分野」の人事選考が完了し、平成 14 年 10 月より篠原康雄教授と片岡正俊助教授の着任によって遺伝子発現分野が始動しました。

このニュースレターでは、新たに遺伝子発現分野を始動される 2 人の先生方に以下、着任にあたっての抱負を語って頂きました。

■ ゲノム機能研究センターへの赴任にあたって

教授 篠原 康雄

平成 14 年 10 月より、新設された「遺伝子発現分野」を担当することになりました篠原康雄です。私はこれまで、徳島大学薬学部で、この 3 月に退官された寺田弘教授のもとで、一貫してエネルギー代謝に関する研究を行ってきました。研究の過程において、遺伝子発現の解析やタンパク質の発現系を用いた実験をも行ってきましたが、寺田教授からは「世の中では『ポストゲノム』と騒がれているが、うちの研究室はまだ『プレゲノム』だな」なんて言われておりました。これに対し私は「何を言ってるんですか。『ポストゲノム』は『プレゲノム』なんですよ」と言い返しておりました。

遺伝子構造が明らかにされ、個々の遺伝子の役割を分子レベルで理解していこうという考え方は、ともすればこれまでの生化学、分子生物学研究の常套手段に近く、遺伝子の構造が先に明らかにされたからといって研究のありかたや手段が大きく変わったわけではなく、ゲノムの構造が明らかにされる前後をそれぞれ「プレ」「ポスト」と呼ぶならば、「ポストゲノム」は「プレゲノム」とさほど大差ないと考えたわけです。

しかし、ゲノム機能研究センターでは、「ポストゲノム」のありかたとして、単に「実験生物学に基づくゲノム機能解析」（すなわち上で言う「プレゲノム」）に留まるのではなく、「遺伝子型と表現型の相関を明らかにするゲノム情報解析」と「これらを推進し応用する新たな技術の開発」を目指すことを『ゲノム機能学』と定義し、実際に「ゲノムの構造情報をもとに如何にして精密で複雑な高次生命現象を説明するか」を指向した研究が進められています。このような観点からすれば、確かに私のこれまでの研究の多くは「プレゲノム」に留まっていたように思います。

遺伝子の分子レベルでの役割の解析は基礎研究として重要であることは言うまでもありませんが、個体レベルでの表現型との関連にまで研究を発展させることが要求されるようになってきていることを改めて認識し、このような観点でも研究を推進していくようにしたいと考えています。

ゲノム機能研究センターは「研究機関」であるので、いかにして研究を効率よく推進し、優れた研究成果をあげるかが問われます。今後は、これまで一緒に研究に従事してきた薬学部の出身研究室の山崎尚志助手や、やる気に満ちた多くの学生・院生と連携を保ちつつ、今度同じ研究室に所属することになった片岡正俊先生という自分とは異なる研究の背景を持たれた新たな共同研究者とともに研究を推進して行くつもりです。新しい革袋に新しい酒を入れて、関係各位の期待に応えるようこれをうまく醸成したいと考えています。

特集『遺伝子発現分野の始動』

■抱負

助教授 片岡 正俊

この度、ゲノム機能研究センター遺伝子発現部門の助教授に就任しました片岡正俊です。よろしくお願いたします。徳島大学歯学部卒業、同歯学研究科を修了後、歯周病の専門講座であります徳島大学歯学部歯科保存学第二講座にて歯周病の治療を行ってきました。研究面では歯周病（いわゆる歯槽膿漏）についてその原因菌の病原因子の精製あるいはその遺伝子クローニングを行い、最近では歯周病、特に薬物誘発性歯肉増殖症の発症機構について研究を行っております。

歯周病は歯を支える歯槽骨の吸収を特徴とする炎症性疾患で、最終的には歯牙を喪失しますが、成人の8割が程度の差こそあれ罹患しているといわれております。歯周病の1つの病型で歯肉の線維性増生を特徴とする薬物誘発性歯肉増殖症が知られていますが、その薬物としては降圧剤であるカルシウム拮抗剤ニフェジピン、免疫抑制剤サイクロスポリンA、抗てんかん薬フェニトインがあります。これらのうち、ニフェジピンやサイクロスポリンAを用いたラット歯肉増殖症モデルを用いて、歯肉結合組織では線維芽細胞のコラーゲンファゴサイトーシスによるI型コラーゲンの分解抑制を報告しており、さらに線維芽細胞膜上で発現するI型コラーゲンの受容体である $\alpha 2$ インテグリンのRNAレベルでの発現抑制によりこの線維芽細胞によるコラーゲンファゴサイトーシスが抑制される可能性を認めております。

これらの結果を踏まえ、この動物モデルを用いて局所での $\alpha 2$ インテグリンを含め発現変動する遺伝子を検出、同定し網羅的に解析するためトランスクリプトーム解析を行うことで、より詳細に発症機構の解明できると考えます。また臨床的にこの薬物誘発性歯肉増殖症の程度は非常に個人差が大きく、これはヒトにおいて報告されている $\alpha 2$ インテグリン多型と関連している可能性があり、その予防を考えるうえで興味を持たれます。さら

にサイクロスポリンAの副作用として骨吸収、腎線維化等が知られていますが、これらについてもこのラットモデルを用いてトランスクリプトーム解析によりその発症機構を明らかにすることが可能と思われます。高齢化、臓器移植の増加から高血圧治療薬としてのニフェジピン、そして免疫抑制剤サイクロスポリンAの使用は今後ますます増加するものと予想され、インテグリン多型を含め薬物誘発性歯肉増殖症の疾患感受性を個体間で診断できれば、本疾患の予防につながりその有用性は大と考えられます。

Shinohara Y, Almofti MR, Yamamoto T, Ishida T, Kita F, Kanzaki H, Ohnishi M, Yamashita K, Shimizu S and Terada H. Permeability transition-independent release of mitochondrial cytochrome c induced by valinomycin. **Eur. J. Biochem.** 269:5224-5230 (2002).

Shinohara Y. and Terada H. Uncouplers of oxidative phosphorylation in mitochondria. (review) **In Membrane Structure in Disease and Drug Therapy ed.** Zimmer GD pp107-126 Marcel Dekker, NY (2000).

Kataoka M, Shimizu Y, Kunikiyo K, Asahara Y, Yamashita K, Ninomiya M, Morisaki I, Ohsaki Y, Kido J, and Nagata T. Cyclosporin A decreases the degradation of type I collagen in rat gingival overgrowth. **J Cell Physiol** 182: 351-358 (2000).

シリーズ ゲノムのひと (第1回)

遺伝情報分野

助教授 山岡 孝

私の主な研究テーマについてお話しします。まず、「糖尿病の再生医療」を目指した研究をしています。糖尿病では、血糖を低下させるインスリンを分泌する膵β細胞の数が減少してしまいます。そこで、β細胞を十分に補ってやれば、糖尿病患者さんでも健常な人と同様に、何でも自由に食べることができるようになります。再生医療というとすぐに「ES細胞からβ細胞を作る研究ですか」と尋ねられますが、他人のES細胞からβ細胞を作って患者さんに移植したとしても、拒絶反応を抑えるために生涯にわたって副作用の強い免疫抑制剤を服用しなければなりませんので、一般の糖尿病患者さんに臨床応用できる技術ではありません。そこで、患者さんの体内でβ細胞を作り出す方法を検討しています。β細胞の増殖のメカニズムを解明して「減少してしまったβ細胞を増殖させる」か、β細胞の分化のメカニズムを解明して「非β細胞をβ細胞化する」ことを考えています。トランスジェニックマウスの実験ではβ細胞数を正常の数十倍に増やすことも可能ですし、肝臓や小腸や膵管の細胞をβ細胞化させることも可能です。このような実験からβ細胞の増殖・分化に重要な役割を担っている標的分子を同定して、そこに働きかける薬物を開発すれば、β細胞増殖促進薬やβ細胞分化促進薬ができますし、遺伝子を導入して標的分子に働きかければ、遺伝子治療になります。現在、減少してしまった赤血球や好中球の分化・増殖をそれぞれ促進するエリスロポエチンやG-CSFが臨床応用されて、患者さんに多大な福音をもたらしていますが、これと同様のことを糖尿病でも行おうとしているわけです。糖尿病患者さんは人生の楽しみであるはずの食事のたびに、自分が病気であることを自覚させられ、病院の外来では「食事療法を守らないと大変なことが起きる」と脅かし続けられます。内科の病気は高血圧にしろ糖尿病にしろ、根治せずにコントロールする病

気がとても多いのですが、糖尿病の根治療法が開発できれば、患者さんを一生続く食事療法の重圧から解放してあげることができます。

次に述べる私の研究テーマは「プリンヌクレオチド生合成の代謝調節」です。プリンヌクレオチドとはATPやGTPの類です。我々が自分の懐具合(予算)を懸案しながら買い物をするように、細胞内には自らのATPやGTPの量を検知して、「自分がどのくらいATPを消費できるのか」、「自分は増殖する余裕があるのか」を細胞自身が判断しています。最近ではG1期からS期への移行に関してはp27という細胞周期関連蛋白が細胞内ATP濃度のセンサー分子であることがわかりました。また、RNA合成にもDNA合成にもATPやGTPのセンサー分子が活躍していますので、それらを同定して行きたいと思っています。さらに、最近では細胞内ATP濃度を高めるとβ細胞のインスリン分泌能や増殖能が高まることがわかりつつあるので、β細胞内のATP量を増加させる治療法の開発を目指しています。

- 1) Yamaoka T: Regeneration therapy of pancreatic beta cells: towards a cure for diabetes mellitus? (review) **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 296: 1039-1043, 2002.
- 2) Yamaoka T: Gene therapy for diabetes mellitus. (review) **Curr. Mol. Med.** 1: 325-337, 2001.
- 3) Yamaoka T *et al.*: Feedback inhibition of amidophosphoribosyltransferase regulates the rate of cell growth via purine nucleotide, DNA, and protein syntheses. **J. Biol. Chem.** 276: 21285-21291, 2001.

■ 共同利用施設としてご利用ください

ゲノム機能研究センターでは、ドーム研究室（共同利用実験室）の学内外からの利用申請を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、MALDI-TOF 型質量分析計、TOF-TOF 型質量分析計、Q-TOF 型質量分析計を中核とするプロテオーム解析システムはもとより、種々の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ライフサイエンス研究機器について、学内学外を問わず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（088-633-9418）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、申請用紙等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もできます。

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

■ 遺伝子解析ソフトウェアもご利用ください

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実験安全取扱について

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実験の安全取扱について情報発信を行っています。

本年はとりわけ、文部科学省から新たな「組換えDNA実験指針」が施行されたばかりです。徳島大学での組換えDNA実験の実施には、本指針と徳島大学組換えDNA実験安全管理規則の遵守と所定の申請承認手続きが求められています。質

問も常時受け付けておりますので、不明な点は遠慮なく徳島大学総務部研究協力課第二研究協力係（088-633-9418）を介して当センターまでお尋ねください。以下のゲノム機能研究センターホームページでも、新指針に基づく申請書類を公開しておりますので、どうぞご利用下さい。

■ 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からも簡単にリンクいただけます。どうぞご利用ください。

■ 最近の研究成果から

分子機能解析分野 Ishizuka, A., Siomi, MC. and Siomi, H. A Drosophila fragile X syndrome protein interacts with components of RNAi and ribosomal proteins. **Genes & Development**, 16: 2497-2508 (2002). 脆弱X症候群原因蛋白質のショウジョウバエ相同体がRNAi（RNA干渉）関連分子装置と直接結合することを明らかにした。これは、脆弱X症候群の原因がRNAi関連分子装置の異常であることを示唆する。ScienceのEditors' Choice (298:497, 2002) や Nature MedicineのNews & Views (8:1204-1205, 2002)の欄でも紹介された。

遺伝子実験施設 Ueno, T., Hara, K., Swope Willis, M. Malin, M. Hoepken, U., Gray, D. H. D. Matsushima, K., Lipp, M., Springer, T. A. Boyd, R. L., Yoshie, O. and Takahama, Y. Role for CCR7 ligands in the emigration of newly generated T lymphocytes from the neonatal thymus. **Immunity**, 16: 205-218 (2002). 新生仔期における胸腺からのTリンパ球移出にCCR7とそのリガンドが関与することを、新開発の可視化胸腺器官培養法とCCR7欠損マウスを用いた解析等により明らかにした。Nature Reviews ImmunologyのHighlights in Brief (2:223, 2002)の欄でも紹介された。