

IGR Newsletter No. 4, 2003

徳島大学ゲノム機能研究センターだより

－ 特集 1 : 蛋白情報分野の始動 －

－ 特集 2 : 増築と竣工式典 －

巻頭言

2003年7月1日

徳島大学ゲノム機能研究センター長 板倉光夫

ヒトゲノムの全塩基配列が完了したことが 2003 年 4 月 14 日に宣言されました。ポストシーケンス時代の研究標的には以下の項目が含まれます。「ヒト以外の生物のゲノム配列を決定し、比較ゲノム学によりゲノム配列上の重要なモチーフを抽出・同定すること」、「多遺伝子性疾患の疾患感受性遺伝子や薬剤応答性を決める遺伝子の多型を明らかにしてゲノム情報に基づいた個人化医療の道を開くこと」、「マウス、ショウジョウバエ、メダカ、ゼブラフィッシュ、線虫、酵母等のモデル生物を対象として個体レベルでゲノム機能を明らかにすること」、「トランスクリプトーム解析により mRNA の多様性と RNA レベルにおける制御を明らかにすること」、「質量分析計を用いるプロテオミクスにより蛋白レベルの制御機構を明らかにすること」、「蛋白をコードする遺伝子領域以外のゲノム配列が担う機能を明らかにすること」等があげられます。



これらの研究の大部分では「ビッグサイエンス」と呼ばれる網羅的アプローチが必要となります。例えば、日本人を対象として疾患感受性遺伝子を抽出する関連解析を行うためには Even-Spacing Common SNPs プローブセットをまず作製し、さらにこれを用いて患者、健常対照者それぞれ 1,000 人程度のゲノム DNA を準備した上で、タイピングを行い、バイオインフォマティクスの方法で解析します。これらの方法で得られた遺伝子が疾患に関わる機序を解析することになります。

ゲノム機能研究センターの研究は、このようにヒトおよび疾患モデル生物を対象として、多型解析、発現解析、プロテオミクス等の網羅的データを利用しつつゲノム機能を明らかにする方向に進むものと考えています。将来的に事業化を視野に入れて、このような新しい研究形態の流れの中でゲノム機能研究センターは増設 2 分野を含め研究、開発の戦いを進めようとしています。

特集 1 『蛋白情報分野の始動』

ゲノム機能研究センターへの赴任にあたって

蛋白情報分野 教授 原 英二

ゲノム機能研究センターの5番目の研究室として新設された「蛋白情報分野」を担当することになりました原 英二です。平成 15 年 3 月 16 日に着任しましたが、現在はそれまでいたイギリスの研究所での残務整理のためにイギリスと徳島を往復しながら、蛋白情報分野のセットアップを行っております。現在研究室のスタッフを選考中であり、秋頃には本格的に蛋白情報分野としての研究を開始できるものと期待しております。

私は学位取得後、アメリカやイギリスの研究所でポスドクとして、また日本の大学で助手や講師として勤務した後に、イギリスの Paterson Institute for Cancer Research のグループリーダー（ラボヘッド）として独立しました。特に強く外国でラボヘッドになりたいと思っていたわけではなかったのですが、当時は自分のやりたい研究を自由に行うためには、私の場合、外国でラボを持つ以外に選択肢がなかったので、3 度目の海外生活を送ることを決心しました。Paterson Institute for Cancer Research での 5 年間を振り返ると、苦労も多かったのですが、様々な経験が出来とても充実していたと思います。イギリスを後にするにあたり、日本人の私にもチャンスを与えてくれた、イギリス人とイギリスの研究支援システムに感謝の気持ちで一杯です。今度は、日本（徳島大学ゲノム機能研究センター）で研究を行うチャンスを頂いたわけですから、また新たな気持ちで研究を行ってゆきたいと思っております。以下、これまでの

私の研究のバックグラウンドと「蛋白情報分野」での研究の方向性について簡単に述べさせていただきます。

私は大学院生の時から、発癌のメカニズムに興味を持ち、正常細胞が癌細胞へと形質変換するために必要な遺伝子変異と、発癌を抑えるために働く癌抑制機構の分子メカニズムの解明を目指し、現在まで研究を行ってきました。癌細胞を正常細胞と比較した場合、大きく異なる点として、異常増殖が挙げられます。癌細胞は生体内においても生体外（培養条件下）においても、正常細胞では増殖を停止するはずの条件下でも盛んに増殖を続けることが出来ます。正常細胞では、細胞周期の様々なチェックポイントで、細胞分裂をすべきかどうかをチェックしながら細胞が分裂増殖を繰り返しています。もし、細胞分裂の過程で何らかのエラーが生じたり、置かれた環境が増殖に適さない場合には、細胞分裂が停止し増殖が抑制されます。癌化した細胞が異常増殖するのは、このチェックポイント機構が何らかの原因で機能不全に陥っているためであると考えられます。私は、特に細胞老化を誘導するチェックポイントに注目して研究を行ってきました。

正常なヒトの体細胞を培養すると、ある一定の回数分裂増殖を繰り返した後に不可逆的な増殖停止状態に入ります。この現象は細胞老化と呼ばれ 40 年以上前に Hayflick により発見されました。以来、個体老化との関連も含め、細胞老化誘導のメカニズムやその意味については長らく論争の的になっていました。しかし近年、細胞老化は細胞が発癌の可能性のある危険なストレスを感知して細胞周期を制御し、癌化を抑制する、重要な生体防御機

構であることが明らかになってきました。細胞老化の誘導に必要な遺伝子の多くが様々なヒトの癌細胞において失活していることや、実験動物においてそれらの遺伝子を人為的に失活させると、発癌の頻度が顕著に上昇することなどは、細胞老化が癌抑制機構として働いていることを証明している事と言えます。私は大学院生の時から当時は未知であった、細胞老化を誘導する遺伝子を様々な方法で探していましたが、イギリスの Gordon Peters 博士の研究室でポスドクをしている時にその一つが癌抑制遺伝子である p16^{INK4a} 遺伝子であることを突き止めました。正常なヒトの細胞では p16^{INK4a} 遺伝子の発現レベルは極めて低く殆ど機能していません。しかし、癌遺伝子の活性化などの発癌ストレスが生じた場合には、p16^{INK4a} 遺伝子の発現レベルが著しく上昇し RB 蛋白の活性化を通して、細胞老化が誘導されます。

Paterson Institute for Cancer Research の私の研究室ではこれまで主に、発癌ストレスによる p16^{INK4a} 遺伝子の発現誘導のメカニズム及び p16^{INK4a} 蛋白の活性制御機構について研究を行ってきました。また、最近では、Burkitt's lymphoma や nasopharyngeal carcinoma 等を引き起こす Epstein-Barr virus (EBV) の癌蛋白である LMP1 が p16^{INK4a} 遺伝子の発現を抑制するメカニズムを明らかにしました。LMP1 は様々な細胞内シグナルを活性化させる働きを持つ癌蛋白で、細胞周期を制御する様々な蛋白を修飾する作用があります。今後「蛋白情報分野」では、LMP1 による標的蛋白の活性制御機構を様々なプロテオーム解析システムを駆使して明らかにすると同時に、その特異的阻害剤の開発を目指して研究を行ってゆく予定です。また、RNAi や遺伝子改変マウス及びその細胞を用いたアプローチを通して、細胞周期制御機構の異常と発

癌の関係を細胞レベル及び個体レベルで解明してゆきたいと考えております。

このような私の研究の方向性を考えた場合、ゲノム機能研究センターは最適な研究環境であると考えられます。ゲノム機能研究センターには既に各種質量分析計やパワフルな遺伝子解析システム及び、遺伝子機能を個体レベルで解析するのに必要なマウスやショウジョウバエ等の飼育施設が存在します。このような恵まれた設備と、既にそれらをうまく活用しておられる他の研究分野（施設）の研究者との交流がこれからの私の研究を新たなステージに導いてくれるものと期待しております。私も皆さんと同じように、生命現象の不思議な魅力に取り付かれた者の一人です。これから、ゲノム機能研究センターの一員として生命現象の解明と、その研究成果の臨床応用を目指して努力してゆく所存ですので宜しくお願いします。

最近の主な発表論文：

Sugimoto, M., Nakamura, T., Ohtani, N., Hampson, L., Hampson, I.N., Shimamoto, A., Furuichi, Y., Okumura, K., Niwa, S., Taya Y. & Hara, E. (1999) Regulation of CDK4 activity by a novel CDK4 binding protein, p34^{SEL-1}. **Genes & Dev.** 13, 3027-3033.

Ohtani, N., Zebedee, Z., Huot, T.J.G., Stinson, J.A., Sugimoto, M., Ohashi, Y., Sharrrocks, A.D., Peters, G. & Hara, E. (2001) Opposing effects of Ets and Id proteins on p16^{INK4a} expression during cellular senescence. **Nature** 409, 1067-1070.

Ohtani, N., Brennan, P., Gaubatz, S., Sanij, E., Wolvetang, E., Ghysdael, J., Rowe, M. & Hara, E. (2003) Epstein Barr virus LMP1 blocks p16^{INK4a} /RB-pathway by promoting nuclear export of E2F4/5. **J. Cell Biol.** *in press*.

特集2 『増築工事の竣工と記念式典』

ゲノム機能研究センターは、平成10年度に遺伝情報分野、分子機能解析分野、遺伝子実験施設の2部門1施設からなるセンターとして設置され、学内外との共同研究に利用する目的で設置された「ドーム研究室」を含め、5階建て延べ床面積約3,400m²の研究施設としてスタートしました。設置当初よりスタッフの増員ならびに増床工事が計画されておりましたが、平成13年度の第2次補正予算で2分野設置に伴う建物の増築が予算化され、次いで平成14年度の概算要求で遺伝子発現分野、蛋白情報分野の2分野の設置、各分野に教授各1名及び助教授各1名の増員が予算化されました。

センターの増築工事は平成14年度に着工、既存の研究センター棟の西側に連結した形で増床が進められ、延べ床面積約1,920m²の増設部分が平成15年3月に竣工しました。増築部分は1階から6階までとなっており、このうち2階と4階にそれぞれ遺伝子発現分野と蛋白情報分野の研究室が設置されました。1階にはプロテオーム研究室、会議室、ドーム研究室など、共通性の高い研究室が設けられました。3階にはドーム研究室に加え、連鎖解析室、SNPs解析室などが設けられました。3階の研究室については、国内の製薬企業や情報系企業を中心に10社を超える企業との産学連携共同研究を強力に推進している遺伝情報分野からそれらの共同研究を推進するために使用したいとの申請が出され、ゲノム機能

研究センター運営委員会にて今年度の用途が了承されています。5階と6階は、遺伝子改変動物の製作室ならびに飼育室が設置され、「個体レベルでのゲノム機能解明」に向けた研究が推進されつつあります。

センター内に当初予定しておりました5つの研究室の設置が完了し、増築工事も竣工しましたので、来る7月10日(木)に記念式典の開催が計画されています。式典の概要は、13時から徳島大学蔵本キャンパス内の長井記念ホールで記念式典と記念講演会を開催、その後センターの施設見学、16時半から会場をホテルクレメント徳島に移し、簡単な祝賀会を行うという予定です。ふるってご出席下さいますようお願いいたします。(篠原)



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/>
徳島大学ホームページからも簡単リンク。どうぞご利用ください。

シリーズ ゲノムのひと (第2回)

日々つれづれにおもうこと

分子機能解析分野 助教授 塩見美喜子

いよいよ今年も梅雨に入りました。徳島、雨という1999年7月、9年余りにわたるアメリカ生活を終え、帰国したときの事がまざまざとよみがえってきます。その年の夏は雨が多く、一日雨、にわか雨、ザアザア、シトシト、雨の降らない日がなかったと言っても過言でない程でした。例えば台所においてあるふきんやまな板、それまでアメリカ生活でしてきた様に処理をしても、いやなニオイがすぐつきました。「これはたいへんな所へもどってきてしまった」。こういう場合大抵「イライラのはけ口の対象」となるのは同居人（但し、娘は含みません）。しかし、この時ばかりは彼もうんざりした様子、二人で顔を見合わせては「早くアメリカにもどりたいね、何時頃もどれそう？」としみじみ語ったりしたものでした。

9年余りにわたるアメリカ生活。私の場合、具体的には28歳から37歳。結婚して一世帯を作り、経済的にも独立、充分若くて夢も有り、と人生で一番輝かしい時期を、結果的にPhiladelphiaという一都市で送ったこととなります。はじめは、単に金魚のフンの様に付いていくハズでしたので、お稽古ごとやスポーツと、この際優雅に（その頃の私の単純なる憧れでした）海外生活をエンジョイしようと考えていたのですが、それもつかの間、修士号をもっていた（しかもっていなかった）私は甘い言葉でtechnicianとしてかりだされ、そのままずると研究室で仕事をする生活が始まりました。初めのうちは言葉が思う様に通じなく、辛い思いもしましたが、学んだ事、得た事は数知れず、有意義な年月だったとつくづく思います。Scienceの中身はもちろん、その進め方、考え方、英語環境下におけるコミュニケーション（ちなみにここでは程度に関しては語っていませんので悪しからず）、日本人ではない人々の考え方、感情の表し方、しなければならない仕事があっても身体が辛い（being tired）時は辛いといえどとりあえずはそれで済むという事、アメリカ人の軽さ（体重ではありません）、自分の思っていることは意見としてとりあえず口に出してもいいという事、妥協法、いい加減で良い時もあるという事、等々羅列したらキリがありません。これは一重にそれだけのモノを得る

ための充分な時間を費やした、ということになるのかもしれませんが、それだけではないというのが実感、やはり「異国の地においてのみ得られる体験」であったと、おそらく同じだけの時間を費やしても、これが日本国内のどこかであったならば、私は得ることの出来なかった諸々の物事であった、と考えたりしています。

アメリカ最後の一月は、すべき事、考えるべき事が次々と湧き上がり（最後の最後になって、車の所有権なるモノ（？）がまだ支払い途中であったため自動車屋さん側にあり、あわてて残金をとなりのDelaware州まで支払いにいったことなど）、切ない感情にひたる時間は少しもなかったというのが現状でした。しかし、Philadelphia最後の日、手荷物をまとめ、アパートメントを出て、タクシーの座席に深々と身を沈めたその瞬間、いろいろな想いが一同に押し寄せ、思わず涙がぼろぼろと流れた事を記憶しています。が、それも数分足らず、むずがる娘によってすぐ現実に引き戻されてしまったことも、今でも良く憶えています。学んだことの多かった、物理的に得た物も多かった9年間。Techの身分でいた間に出した論文で博士号も取得したし、結婚10年目にしてどこからともなく愛娘がやって来たのもアメリカでの暮らしの真最中でした。今となれば古き良き日々の回顧録です。

徳島での生活は？ 初めの頃こそ、不満もつらいつらりとありましたが、住めば都、今の住処から30分も車で走れば、青い海、澄んだ空気にたどり着くことができ、あまくて美味しい人参や蓮根（両方とも娘の好物）などもあり、仲々楽しませてもらっています。実際、土曜日、日曜日、家の中に一日居るなんてこと、ここ2、3年おそらく一日足りともない様な気がします。公においても、こんなに良い（いろんな意味において）センター、そしてラボに所属でき、colleagueにも恵まれ、また、この仕事が今後どんな風に展開していくのか、あるいは発展させていこうか、と諸々思いをはせることは楽しいことであり、恵まれているな、と実感する今日この頃です。

肝心のscienceの話は、、、ですか？ それはまた、いずれの機会にお話しします。待てない方、聞きに来られたい方がもしいらっしゃるなら、いつでも歓迎致しますので、どうぞ。

tel 088-633-9490
email siomim@genome.tokushima-u.ac.jp

編集後記

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、ドーム研究室と名付けられた共同利用実験室について、学内外からの利用申請を受け付けています。

また、MALDI-TOF 型・TOF-TOF 型・Q-TOF 型質量分析計、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ライフサイエンス研究機器について、学内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。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をご利用ください

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。

組換えDNA実験の支援について

ゲノム機能研究センターでは、全学共同教育研究施設の遺伝子実験施設として、組換えDNA実験の安全管理ならびに取扱技術について支援業務を行っています。

本年はとりわけ、従来の文部科学省「組換えDNA実験指針」が法制化される見通しです。それに伴い、従来の指針は廃止され、指針に規定されていた事項の大部分は省令等に位置づけられます。法制化に伴って、実効性を担保するための措置（命令・罰則）が講じられるとともに、大臣確認実験については再手続が必要になります。指針や法制化についての質問があれば、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。ゲノム機能研究センターホームページでも関連情報を公開しています。

理科教員のための組換えDNA実験教育研修会について

ゲノム機能研究センターでは本年度より、学外向けの遺伝子実験施設業務として、県内の中等教育理科教員を対象とした「理科教員のための組換えDNA実験教育研修会」を開催いたします。この事業は平成15年度の文部科学省サイエンス・パートナーシップ・プログラムとして採択されており、県教育委員会と協力して7月31日から8月1日にかけての2日間実施すべく準備中です。詳しくは、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問い合わせください。（高浜）

最近の研究成果から

遺伝情報分野

TOKUSHIMA ASNP_s データベースの公開

遺伝情報分野では、糖尿病等の多因子性疾患の疾患感受性遺伝子の探索方法を確立しつつ、全ゲノムに渡って探索解析を行うことによって、ヒトの疾患感受性遺伝子や有用遺伝子を網羅的に同定する研究を大規模に推進しています。今年4月に公開した Tokushima ASNP_s は、高検出力の関連解析を行うためのプローブセットとして、Gene-Centric Even-Spacing Common SNPs を抽出するために、日本人と中国人それぞれ46名で検討しアレル頻度を示すデータベースです。アジア人(Asian)における SNPs アレル頻度データベースである Tokushima ASNP_s は、多因子疾患疾患感受性遺伝子を探索するには非常に検出力が高い方法であることが明らかとなっており、今回の公開は国内外から高い注目を集めています。なお、遺伝情報分野では、2003年夏頃には10万個以上の SNPs に関するアレル頻度情報を公開する予定です。