

IGR Newsletter No. 5, 2004

徳島大学ゲノム機能研究センターだより

- 特集：法人化は自立の第一歩 -

巻頭言

2004年4月1日

徳島大学ゲノム機能研究センター長 板倉光夫

徳島大学ゲノム機能研究センターの組織ができた平成10年から6年が経過した。四分野一施設一客員部門の現在の体制ができてからは二年が経過したことになる。この間ヒトゲノムの全塩基配列が決定された。ポストゲノム研究と総称される研究は「ゲノム機能学 (functional genomics)」という言葉でひとくくりにすることができる。このゲノム機能学を具体的に進める上で、ゲノム機能研究センターは、「個体レベルのゲノム機能学」を推進することを共通の目標として研究を進めている。個体レベルとは、ヒト、マウス、ショウジョウバエ、メダカ、線虫等を含んでいる。それぞれの分野で個体レベルのゲノム機能学をさらに時代の要請にあわせて展開する努力を続けている。「ゲノム機能学」という言葉の中にはゲノム、プロテオーム、トランスクリプトーム、メタボローム等の概念が含有されている。さらに、新たに拡大しつつある概念として遺伝子間領域に存在し、蛋白をコードしないRNA分子 (ノンコーディングRNAとマイクロRNA)、あるいはRNAの機能を阻害するRNAiの研究分野が最近著しく進歩しており、この方向性にも研究を拡大する必要があると考えている。

一方、国立大学法人となる徳島大学に国から交付される運営費交付金が年とともに減額する状況がある。このような厳しい変化の中で、四分野、一施設と一客員部門10名で構成されるゲノム機能研究センターは、研究拠点として生き残り、有意義な研究・教育を維持・発展するための方策を検討している。本レターにあるように、研究基盤を確立するために、NPO法人設立を含む戦略的研究拠点を確立することを検討し、この考えに基づいた申請を行っている。NPO法人は、地域貢献、国際協調、ベンチャーの育成等の機能を果たし、社会に開かれた大学と知的創造サイクルをつくることを目指している。国立大学法人となる徳島大学の一研究センターとして、徳島大学ゲノム機能研究センターが多くの研究部局と協力して、ライフサイエンス分野の研究と教育を推進するための役割の一翼を担ってゆきたいと考えている。

特集 『法人化は自立の第一歩』

遺伝子発現分野 教授 篠原康夫

大学の法人化が目前に迫ると同時に、文部科学省から大学に対する予算の大幅削減が通達されてきた。今後毎年1%の予算削減がなされるとの新聞記事を目にした方も多いのではなかろうか。

このような政府の方針は「今後国公立の大学には組織を維持するための必要最小限の経費を交付するから、研究資金は各自で調達しなさい」ということを意味しているように思える。誰もが思いつく個人レベルでの身近な対応としては、科学研究費補助金等の取得であろう。ゲノム機能研究センターでは、個々の研究チームの独立した研究費獲得の活動に加え、センターのメンバーが一丸となって大型研究費に申請、獲得した研究費でセンターの維持運営を行ってきた。今回のニュースレターでは、現在討論を進めている今後のセンター運営構想についてご紹介したい。

大学の理想像というのはどういうものであるか。言うまでもなく、優れた技術シーズの発掘という「知的財産の育成」を図ることと、学生の教育も含めた形で「知的資源を社会に還元する」ということの2つの機能を効率よく果たすことで

あろう。

「知的財産の育成」という観点では、いかにして価値の高い知的財産を発掘するかが最大の問題であり、研究課題の選定が重要である。現状では研究課題の選定は個々の研究者にゆだねられているところが大きい。その社会的インパクトやニーズの高さという点について、個々の研究者自身が振り返ってみるとか、第三者による研究課題設定というような試みも必要かもしれない。

一方、「知的財産の社会還元」については、社会的ニーズの高い研究成果が得られつつある場合には、個々の研究チームと企業等との共同研究という形で進められている。かつては教官が見出した知的財産の価値を認識できないまま放置しているケースがあったかもしれないが、最近ではこの可能性を防ぐべく、地域共同研究センターや知的財産本部が設置され、大学で見出された技術シーズと社会的ニーズとの積極的なマッチングが図られている。

ゲノム機能研究センターでは、センターの将来構想として知的財産の育成とその社会還元を達成するだけでなく、将

来的には「経済的に自立可能な研究センターとしての発展」をめざす必要があるとの結論に到達した。すなわち、社会的インパクトやニーズが極めて高い独創性の高い研究成果をあげ、これらの成果の社会還元と社会からのセンター維持予算の獲得を共役させ、社会からの研究費受け入れ態勢を確立するというのである。ではこの構想実現にはどのような方策があるだろうか。

我々は、ゲノム機能研究センターが経済的に自立可能な研究センターとして発展していくためには、「バイオベンチャー」の立ち上げと「研究開発型NPO法人」の設置が有効な手段になるだろうと考え討論を進めている。NPO法人とは、不特定多数の人々の利益の増進につながるような様々な活動を行う特定非営利団体(NPO)が法人格を取得した形態をさす。最近まで、科学技術や学術に関する活動はNPOの活動として規定されていなかったが、平成14年に特定非営利活動促進法(NPO法)が改正され、「科

学技術の振興を図る活動」もその活動範囲として認められた。

すでに大阪大学で「フロンティア・アソシエイツ」という研究開発型NPO法人の立ち上げが行われているが、まだその活動は大学の技術シーズと社会的ニーズとのマッチングに主眼を置いているようである。研究開発型NPO法人は収益事業も可能であるので、ゲノム機能研究センターをコアとして、バイオベンチャーと研究開発型NPO法人を立ち上げることによって、知的財産の社会還元と社会からの研究費受け入れを実現するという「知的創造サイクル」を確立するとともに、センターを経済的に自立した研究開発施設へと発展させることができるのではなかろうか。このような取り組みを成功させることができれば、法人化後の国立大学における附置研のあるべきモデルを社会に提示することができるのではないかと考え、実現の可能性に向けた討論が進められている。

[ゲノム機能研究センターの最新情報はインターネットホームページをごらんください](http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/)

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

各部門の最新成果や最新教授会要録をはじめ、センター発の最新情報満載

徳島大学ホームページからも簡単リンク どうぞご利用下さい

遺伝子組換え実験の安全取扱：指針から法令へ

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、遺伝子組換え実験の安全管理および取扱技術について支援業務を行っております。

学内向けにはすでに、「組換えDNA実験安全管理専門委員会」を通して案内しておりますように、本年2月19日「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」が施行され、関連の省令および告示が公布されました。また併せて、従来の文部科学省「組換えDNA実験指針」は廃止されました。

この背景には、平成12年1月に採択された「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」を我が国が締結するに至ったという経緯があります。この議定書は、近年の遺伝子組換え技術の進歩と普及をもとに、いわゆる「遺伝子組換え農産物」など、遺伝子組換え生物等の使用によってひきおこされるおそれのある、人間の健康や生物の多様性への悪影響を防止することを目的に締結され、現在までに日本を含め81ヵ国以上が批准しています。議定書の的確で円滑な実施を確保するためには国内の法整備が必要であり、結果として、この度の法制化がもたらされました。

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」およびこの法に基づく政省令及び告示の内容については、文部科学省のホームページ http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/ に掲載されていますので、参照して下さい。また、ゲノム機能研究センターのホームページにも「遺伝子組換え実験の安全取扱」情報を掲載していますのでご利用ください。

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

徳島大学での安全管理上とくに緊急に留意しておくべきこと3点を以下に挙げます。

法制化に伴って実効性を担保するための措置（命令・罰則）が講じられます。

法律においては、指針と異なり、実効性を担保するため、文部科学大臣等による命令や罰則（最高で1年以下の懲役若しくは100万円以下の罰金またはこれの併科）が新たに措置されます。このため、法令の熟知はもとより、機関内における安全管理体制の整備等がこれまで以上に重要になります。

遺伝子実験に関わる限りは「法律を知らなかった」ではすまされません。

法制化に伴って大臣確認実験に係る再手続（実験計画書の再提出・審査）が必要です。これまでに、実験指針に基づいて大臣確認を受けた実験のうちの大部分について、法律の施行以後も実施する場合には、再度、法律に基づく大臣確認手続が必要となります。

表示の規定がきびしくなります。輸出・輸送・保管に係わる表示が明確に求められ、また、動物使用実験に係わる表示の規定も定められました。

現在、法制化に応じた学内規則の改正中ですが、新しいルールについては、新年度に改めて講習会を実施する予定です。（高浜）

理科教員のための組換えDNA実験教育研修会

ゲノム機能研究センターでは平成15年度より、遺伝子実験施設の学外向けサービス事業として、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」を開催しています。平成15年度は、文部科学省サイエンス・パートナーシップ・プログラムとして実施され、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、ゲノム機能研究センターにて開催しました。県内の中学校高等学校から19名の理科の先生の参加がありました。

最近の遺伝子組換え技術の社会への浸透により、高等学校等においても教育目的の遺伝子組換え実験に取り組みめるように、平成14年に「組換えDNA実験指針」が改正されました。それをうけて当センターでは、本県での理科教育の振興推進のために、県教育委員会との連携にて、研修会の実施に向けた準備を進めてきました。

平成15年の講習会では、遺伝子組換えの基礎知識についての講義とともに、「大腸菌の形質転換」および「PCRとゲル電気泳動」について実習を実施しました。限られた時間のなかでの研修会でしたが、参加者からは概ね好評をいただきました。実際に成果が理科教育現場に活かされることを願う次第です。

なお、前のページにも記載のとおり、本年2月より「組換えDNA実験指針」が廃止さ

れ、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」が施行されています。教育目的の実験についても、法に基づき所要の措置を講ずることが必要となります。また指針と同様に、一部の手続き等については簡略化が可能となっています。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）



糖尿病と遺伝子

遺伝情報分野 助教授 井上 寛

国際糖尿病連合 (IDF) によると、世界における糖尿病患者は現在約2億人と推定され、20年後には3億人を超えると予測されています。我が国でも糖尿病患者は急増しており、現在で約740万人、予備群 (耐糖能異常) を含めると約1620万人と推計されています。特に過去30年の間に患者数が数十倍に増えており、増加率としては生活習慣病のうちで第1位です。糖尿病が患者QOLを大きく損なうことは、糖尿病が本邦における失明 (成人)、腎透析導入の原因の第1位である点から明らかです。また糖尿病を基盤とした動脈硬化の進展と心血管死の増加も注目されています。医療経済に対する影響も甚大で、糖尿病に要する医療費は年間約2兆円ですが、糖尿病に関連する合併症や併発症にかかる医療費も含めると、糖尿病が既に医療費を最も使っている疾患の一つであることは間違いありません。

糖尿病は、病態的に膵ホルモンの一つであるインスリンの作用不足に伴う代謝性症候群と定義されています。しかし、その発症メカニズムには明らかにされていない点が多く残されています。臨床的に糖尿病は1型と2型に分類され、1型は主に自己免疫学的機序により生体内で唯一のインスリン分泌細胞である膵細胞が破壊され、インスリン分泌が枯渇するため発症します。これに対し、本邦で95%以上を占める2型は、肥満、過食、ストレス、運動不足など現代のライフスタイルに起因するインスリン感受性の低下 (インスリン抵抗性) が主な病態とされています。従来、一人の患者においてその病態や治療方針を考える時、その患者の糖尿病が膵細胞のインスリン分泌不全に起因するか、肝・筋肉・脂肪におけるインスリン抵抗性に起因するのかを明確に分けて考えるのが一般的でした。しかし近年、1型患者においてもインスリン抵抗性が存在し、2型においても加齢や膵細胞の疲弊に伴うインスリン分泌低下が発症に

必須であることが臨床的に証明されました。すなわち全ての糖尿病患者の体内において、インスリン分泌不全と抵抗性の両者が複雑に複合した病態が存在している訳です。その複合状態の程度が個々の患者で非常に多様であるのが厄介なところで、これを正しく dissect して評価する方法がない限り、糖尿病の病態の本質には辿り着かないのでしょう。

糖尿病において、その家系内の集積傾向 (40~50%) や一卵性双生児間における高い一致率 (2型の一致率が60~90%、1型では30~40%) などから、発症に遺伝的素因が深く関わっていることは疑いありません。反面、最近の著しい患者数の増加には、近年の様々な環境因子の変化 (高齢化、過食、肥満、運動不足、ストレスなど) が原因と考えられています。すなわち糖尿病は、遺伝的因子 (遺伝素因) を背景に、様々な環境因子の負荷が複雑に加わることによって発症すると理解されています。これらのことから、糖尿病は多因子疾患 (multifactorial disease)、複雑性疾患 (complex disease) の代表的存在といわれます。近年、糖尿病に対する遺伝学的解析が精力的に行われてきましたが、2型糖尿病において決定的な疾患感受性遺伝子 (糖尿病の発症を規定する遺伝子) はまだ見つからないのが現状です。「糖尿病は遺伝学者の悪夢である」との名言がありますが、まだ夜は明けていないのです。

私ども遺伝情報分野では、ヒトにおいて連鎖解析、相関解析など、モデル動物においてトランスジェニック、ノックアウトやQTL解析など、様々な遺伝学的テクニックを駆使することにより、糖尿病の発症メカニズムの解明に迫ろうと努力しています。私自身はこれまで膵細胞の遺伝子発現に関わる研究 (マイクロアレイやESTプロジェクト) や単一遺伝子異常に伴う糖尿病家系の解析にたずさわってきました。その経験を当ゲノム機能研究センターでも生かせたらと考えております。我々の研究に興味をもたれた方や新しいアイデアをお持ちの学生は、是非遺伝情報分野までお立ち寄りください。

hinoue@genome.tokushima-u.ac.jp

平成15年度セミナー開催報告

ゲノム機能研究センターでは平成15年度、次のとおり、学外演者によるセミナーを27回開催いたしました。

- 4/18 齋藤都暁 (神戸大学大学院自然科学研究科) Functional domain mapping of Hu protein 細胞質局在と神経分化誘導能の相関 分子機能解析分野
- 4/22 田中正人 (理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター) 食細胞によるアポトーシス細胞の貪食の分子機構 遺伝子実験施設
- 5/23 井上邦夫 (神戸大学理学部生物学科) ゼブラフィッシュ発生分化過程に働く RNA 情報発現制御システム 分子機能解析分野
- 6/13 大谷有美 (大阪大学大学院医学系研究科) T細胞の生存と死: 副刺激受容体による制御 遺伝子実験施設
- 6/17 田中稔之 (大阪大学大学院医学系研究科) リンパ球ホーミング: HEV細胞が作り出す分子の道しるべ 遺伝子実験施設
- 7/29 Daniel Gray (オーストラリア Monash 大学) Thymic stromal cells: Population dynamics and their role in thymopoiesis 遺伝子実験施設
- 8/1 近藤滋 (理化学研究所発生再生科学総合研究センター) 反応拡散系と動物の縞模様 遺伝子実験施設
- 8/11 宮崎忠昭 (北海道大学遺伝子病制御研究所) アポトーシス関連分子を介するシグナル伝達機構 遺伝子実験施設
- 8/19 阿形清和 (理化学研究所発生再生科学総合研究センター) プラナリアの再生能力の秘密を探る 遺伝子実験施設
- 8/25 中瀬博 (理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター) DNAメチル化によるRAGタンパク質反応性制御 遺伝子実験施設
- 9/8 湊元幹太 (三重大学工学部) DNAの折りたたみ転移と遺伝子の転写調節 遺伝子発現分野
- 9/12 加藤博章 (京都大学大学院薬学研究科) X線結晶構造解析を用いて酵素の機能を探る: より速くより正確にそしてより微細に 分子機能解析分野
- 9/18 三好啓太 (広島大学大学院生物圏科学研究科) 酵母におけるリボソーム生合成経路の解析 分子機能解析分野
- 9/19 中内啓光 (東京大学医科学研究所) 幹細胞を利用した新しい医療の可能性 遺伝子実験施設
- 10/14 Michael J. Matunis (米国Johns Hopkins 大学) SUMO modification: Regulator of protein-protein and Protein-Nucleic Acid Interactions 分子機能解析分野
- 10/16 Georg Hollander (スイスBasel 大学) A role for FGF-7 for thymic organogenesis and thymopoiesis 遺伝子実験施設
- 10/16 Bruce Blazar (米国Minnesota大学) Protective effects of FGF-7 on epithelial cells leads to an improved outcome after bone marrow transplantation 遺伝子実験施設
- 10/30 植原昭治 (米国NICHD, NIH) ケモカイン受容体CCR9のT細胞分化における役割 遺伝子実験施設
- 11/7 Frank Gonzalez (米国 NCI, NIH) P450 and nuclear receptor humanized mice 遺伝子実験施設
- 11/14 吉田尚弘 (理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター) 末梢リンパ器官発生について 遺伝子実験施設
- 12/11 Richard Boyd (オーストラリア Monash 大学) Thymus generation, degeneration and regeneration: re-shaping immunity for health 遺伝子実験施設
- 12/11 Georges Hollander (スイスBasel 大学) The cellular and molecular regulation of thymic organogenesis 遺伝子実験施設
- 12/15 中村恒史 (Oklahoma Medical Research Foundation) "SHIPによる負の免疫制御機構 遺伝子実験施設
- 1/16 松藤千弥 (東京慈恵会医科大学) フレームシフトタンパク質 アンチザイム 分子機能解析分野
- 2/10 Willem van Ewijk (オランダLeiden大学) Development of thymic microenvironments is under control of developing thymocytes 遺伝子実験施設
- 3/5 田矢洋一 (国立がんセンター研究所) リン酸化によるp53とRB蛋白の生理機能の制御 蛋白情報分野
- 3/12 清野透 (国立がんセンター研究所) ヒト細胞の不死化 蛋白情報分野

おしらせ

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研究協力部研究協力課研究協力係（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。（高浜）

最近の研究成果から

蛋白情報分野

Epstein-Barr virus (EBV)は古くから様々な悪性腫瘍を引き起こす癌ウイルスとして知られていたが、EBV による発癌誘導機構は未だ解明されていない。最近、我々は EBV がコードする癌蛋白の一つである LMP1 が、重要な癌抑制経路の一つである p16^{INK4a}/RB 経路をユニークなメカニズムにより遮断することを発見した。LMP1 は細胞内シグナル伝達経路を攪乱し、p16^{INK4a} 遺伝子の発現に必要な転写因子 (Ets2) をその核外移行を促進することにより不活化し p16^{INK4a} 遺伝子の発現を抑制す

ることを見出した。また同時に、LMP1 は p16^{INK4a}/RB 経路の下流因子であり、細胞増殖抑制に必要な転写因子 (E2F4 及び E2F5) をも核外移行により失活することを見出した。このようにウイルス癌蛋白が特定の転写因子の核外移行を促進することにより、癌抑制機構を阻害する例はこれまでに報告がなく、我々の研究成果は癌抑制機構の新しい調節方法を発見したことになる。これらの研究結果は JCB -highlight (162:167, 2003) で紹介されると同時に、英国 BBC ニュースでも報道された

(<http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/3083193.stm>)。

Ohtani, N., Brennan, P., Gaubatz, S., Sanij, E., Hertzong, P., Ghysdael, J., Rowe, M. & Hara, E. Epstein-Barr virus LMP1 blocks p16^{INK4a}/RB-pathway through targeting E2F4/5 for nuclear export. J. Cell Biol. 162, 173-183 (2003).

遺伝子実験施設

HIF-1 は、細胞外からの低酸素シグナルによって誘導される bHLH-PAS 転写因子群で、同属の ARNT とヘテロ二量体を形成し、様々な標的遺伝子の制御により、生体内での低酸素ストレス回避を担っている。本研究では、HIF-1 が脳組織発生にどのように関与するかを個体レベルで解析するために、神経前駆細胞系譜特異的な HIF-1 欠失マウスを作製した。変異マウスは、胎生後期終脳での神経細胞アポトーシス亢進と血管走行減少を示すとともに、生後は正常圧水頭症を呈した。これらの結果から、神経系細胞の HIF-1 を介した低酸素シグナルは脳組織構築に必須であることが示された。

Tomita, S., Ueno, M., Sakamoto, M., Kitahama, Y., Ueki, M., Maekawa, N., Sakamoto, H., Gassmann, M., Kageyama, R., Ueda, N., Gonzalez, F. & Takahama, Y. Defective brain development in mice lacking HIF-1 alpha in neural cells. Mol. Cell. Biol. 23, 6739-6749 (2003).