IGR Newsletter No. 7, 2006

徳島大学ゲノム機能研究センターだより

― 特集：ゲノム機能研究センターの外部評価 ―

巻頭言

2006 年 8 月 4 日

徳島大学ゲノム機能研究センター長　板倉光夫

2006 年 3 月 16 日にゲノム機能研究センターの外部評価を行った。この時期は、徳島大学ゲノム機能研究センターの組織が創設された 1998 年(平成 10 年)4 月 9 日から 8 年、四分野一施設の現在の体制ができてから 4 年が経過した時期にあたる。「10 年時限」の学内共同研究教育施設として設立されたゲノム機能研究センターの「時限」の考え方は、国立大学の独立行政法人化以降は、研究センターの存続およびその組織体制を含めたあり方を文科省が一義的に決定するのではなく、徳島大学の独自の判断に基づいた提案を文科省が判断することとなった。今回、三名の外部評価委員にこれまでの本センターの歩みを厳しくご評価頂いた。また、2008 年 3 月 31 日以降本センターが「疾病病因解明を目指した時空間システム生命科学」を目標とする生命科学拠点として発展することを目指す方向性について、ご意見を伺った。

この間および現在、ゲノム機能研究センターは、ヒト、マウス、ショウジョウバエ、メダカ、線虫等を含め「個体レベルのゲノム機能学」を推進することを共通目標としている。ヒトやマウスゲノムの全塩基配列情報、スニップス等の多型情報、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）等の情報が明らかになる生命科学の背景の中で、ゲノム情報を用い、ゲノム情報に隠された疾患や生体の機能調節に関する個体および分子レベルの機序を解明するゲノム機能学研究を進めることの重要性は拡大している。

一方、運営費交付金の減額と公務員の削減が求められている国立大学法人を取り巻く状況変化の中で、ゲノム機能研究センターと、学内の多くの部局が協力して発展してゆくための方策として、幅広い部局からの参画を念頭におく生命科学研究拠点構想が検討されている。本ニュースレターは、ゲノム機能研究センターの研究内容、研究成果、研究資金、若手育成、社会貢献などの項目を含めた外部評価の内容を広く関係者にご報告することを目指して作製した。時限終了後に徳島大学ゲノム機能研究センターが、ライフサイエンス分野の教育と研究を推進するための役割をどのような組織形態で担ってゆくべきかについての議論の一助となることを期待している。

徳島大学ゲノム機能研究センター外部評価
1998 年 4 月 9 日～2006 年 3 月

目　次

１．ゲノム機能研究センターに関する外部評価・・２
２．「ゲノム機能研究センター」設立の趣旨・・・４
３．ゲノム機能研究センターの分野・施設の構成と研究棟設立の沿革・・・・・・・・・・・・・・・４
４．2006 年 3 月における運営組織と構成員・・・・５
５．4 分野 1 施設設立、1 客員部門の経緯と現在の体制・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・５
６．設置目的の達成度（自己評価）・・・・・・・・５
（６．１)研究成果・・・・・・・・・・・・・・・５
（６．２)組織運営・・・・・・・・・・・・・・・６
（６．３)若手研究者の育成・・・・・・・・・・・６
（６．４)学内への貢献・・・・・・・・・・・・・６
(６．４．1)ゲノム機能研究センター内機器の共同利用実績・・・・・・・・・・・・・・・・６
(６．４．2)遺伝子解析ソフトウェアの学内向け共同利用の提供と管理・・・・・・・・・・・６
(６．４．3)ゲノム機能研究センターの広報活動・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・６
（６．５)社会貢献・・・・・・・・・・・・・・・７
(６．５．1)特定非営利活動法人ゲノム徳島の設立と運営・・・・・・・・・・・・・・・・・７
（６．６)自己評価・・・・・・・・・・・・・・・７
７．ゲノム機能研究センターから、生命科学研究拠点形成に向けて・・・・・・・・・・・・・・・７
８．徳島大学における本センターの中期目標・・・８
９．部門別外部資金額・研究業績のまとめ・・・１２
１０．各分野・施設の研究業績・・・・・・・・１２
（１０．１)【遺伝情報分野】
－板倉教授研究室－・・・・・・・・・・・・１２
（１０．２)【分子機能解析分野】
－塩見教授研究室－・・・・・・・・・・・・１７
（１０．３)【遺伝子実験施設、免疫系発生研究分野として】－高浜教授研究室－・・・・・・・・２２
（１０．４)【遺伝子発現分野】
－篠原教授研究室－・・・・・・・・・・・・２４
（１０．５)【蛋白情報分野】
－原　教授研究室－・・・・・・・・・・・・２８
１１．教育研究支援組織としての遺伝子実験施設の活動－高浜教授研究室－・・・・・・・・・・２９

１．ゲノム機能研究センターに関する外部評価

1998 年 4 月に設立されたゲノム機能研究センターの平成 18 年 3 月までの期間における研究、組織運営、若手研究者の育成、学内への貢献、社会貢献などの点を評価項目として、本センター運営の経緯、各分野・施設の業績報告を本冊子に示す内容で提示するとともに、各分野・施設の担当者から研究内容と成果について報告を行った上で、外部評価を受けた。

下記に示す三名の外部委員の先生方に、外部審査委員としてご意見を伺い、榊　佳之先生が外部審査委員長として、総評としておまとめ頂いた。なお、「ゲノム機能研究センターの全体評価」は、以下の３つの観点からご意見を伺った。

「ゲノム機能研究センターの全体評価」の観点

１．研究計画、目的に対する達成度、研究資金の獲得、学術論文等成果の発表等を含めた研究成果全般に対する評価、
２．産学連携、特許申請、大学院学生の指導、外国からの留学生の受け入れ、学会活動等を含めた社会貢献に関する評価、およびその他のコメント、および
３．本ゲノム機能研究センターは、「個体レベルのゲノム機能学」をさらに発展させ、「疾病原因解明を目指した時空間システム生命科学」を目標とする生命科学拠点として発展することを検討課題としています。今後、本センターが進むべき方向性、課題等を含めご自由なコメントをお願いします。

以下に、「総評」、および「ゲノム機能研究センターの全体評価」の順に報告する。

[外部評価委員]

委員長　榊　佳之　先生（独立行政法人理化学研究所ゲノム科学総合研究センター　センター長）
委　員　辻　省次　先生（東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻臨床神経精神医学講座神経内科学　教授）
委　員　山村研一　先生（熊本大学発生医学研究センター器官形成部門臓器形成分野　教授）

[日時]　2006 年 3 月 16 日　　12:00～17:00

[場所]　徳島大学蔵本キャンパス　徳島大学ゲノム機能研究センター１階　会議室およびセミナーコンピューター室

ゲノム機能研究センター外部評価総評

外部評価委員	辻　省次　委員
外部評価委員	山村研一　委員
外部評価委員長	榊　佳之　委員

徳島大学ゲノム機能研究センター（IGR）は、「個体レベルのゲノム機能学」を旗印に 1998 年に設置され、現在 4 分野 1 施設から成る。東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターと並ぶ国立大学に設置された 2 つ目のゲノムセンターである。

学術的には「個体レベルのゲノム機能学」として単因子及び多因子病の疾患関連遺伝子の同定、小分子 RNA の機能解明、免疫システムの発生機構の解明、エネルギー代謝系の構造と機能の解明、細胞老化の分子機構などで国際的にもインパクトの高い論文を発表するなど、優れた成果を挙げてきた。評価委員は各分野が各々に優れた成果を挙げていることを高く評価する。

これらの成果を踏まえて、センター全体は「個体レベルのゲノム機能学」から「疾患原因解明を目指した時空間的システム生命科学」へと研究領域を発展させようとしているが、具体的にどのように、どのような方向へ発展させようとしているのか、プレゼンテーションを聞く限りでは明確ではなかった。システム生命科学という方向性は妥当であり、当面は各分野が各々の視点から生命のシステム的理解への研究を展開するのが現実的であるが、IGR のアイデンティティーを明確にしておくことが必要である。システム生命科学は、今後の生命科学の流れの中核となるものである。また、

この方向は極めて学際的、統合的なものであり、センター内の各分野の連携だけでなく、医学・生物学はもとより、計算機科学、情報処理学、計測工学など多岐な学問分野の協力が必要である。特に鍵を握るのは情報科学、システム生物学である。長期的にはシステム生命科学はひとつのセンターとして対応するのではなく、学内のプロジェクトとして徳島大学全体で検討することが望ましい。その中核として、本センターがこれまでの実績を踏まえて大きな明確なビジョンを打ち出してほしい。

本センターは学内の遺伝子実験施設としての役割を担っている。その活動は大学全体の遺伝子組換え実験についての教育、管理、支援であるが、実に見事な役割を果たしている。この限られた人員の中でのこの仕事振りは、他の大学でも見習うべきものである。これは担当の高浜教授以下のスタッフの献身的な努力の上に乗っているが、このままでは高浜教授の世界レベルの学術研究の発展を抑制することになり、結果的に徳島大学の損失につながるのではないかと評価委員は心配する。大学はこの施設の活動の全学的重要性を認識し、人員増など、全体的により効果的なサポートを検討し、実現して欲しい。

IGR は極めて多数の大学院生を受け入れているのに評価委員は感心した。若手の育成に対しても充分な貢献をしていると評価できる。また「ゲノム徳島」を設立して、対社会的活動にも積極的であり、更には特許の取得にも活発に取り組んでおり、これらの活動の先頭に立つ板倉センター長の精力的な活動を、評価委員一同は高く評価している。

全体として IGR のこれまでの学術、教育、対社会の活動は充分に満足すべきものであると言える。課題としては、より学際的、統合的な取り組みが求められるようになる生命科学の流れの中で、本センターはその実績を踏まえつつも、学内外とより広範な連携を進めて、「システム生命科学」の拠点として、大学全体として発展する中長期のビジョンを早く描くことである。そこでは、研究者の競争的資金への依存度が年ごとに高まる日本の現状を考えると、日本において IGR、徳島大学のプレゼンスをアピールできるポイントを明確にしておくことが、特に重要である。

徳島大学ゲノム機能研究センター　全体評価
各委員からのコメント

1．研究計画、目的に対する達成度、研究資金の獲得、学術論文等成果の発表等を含めた研究成果全般に対する評価

A　委員
- 日本全体における visibility を強化すべきである。

B　委員
- 「ゲノム機能」の研究センターであるので、個々の研究内容が広範になるのは致し方ない。ただ、今後は各分野に共通するキーワードが必要ではないか。そのキーワードは日本のゲノム研究において、徳島大のセンターの位置付けを明確に示すようなものが望ましい。

C　委員
「個体レベルのゲノム機能学」を掲げ、各分野毎に研究成果には見るべきものが多いが、ゲノム科学の拠点としての、何を達成しようとするのか方向性がわかりにくい。個々には極めて優れているので、今後の予算獲得や学内外での生命科学のあり方の議論の中で、センターの役割、プレゼンスを示せるようにもう一度スタッフでよく検討して欲しい。

2．産学連携、特許申請、大学院学生の指導、外国からの留学生の受け入れ、学会活動等を含めた社会貢献に関する評価、およびその他のコメント

A　委員
コメントなし

B　委員
- 大学院生が多いことが印象的で、この分野の人材育成ができていることは特筆すべきであろう。その他の点についても十分な活動を行っている。

C　委員
- 産学連携、大学院生の受入れ、指導、社会への貢献など、優れた活動を行っており、高く評価する。

3．本ゲノム機能研究センターは、「個体レベルのゲノム機能学」をさらに発展させ、「疾病原因解明を目指した時空間システム生命科学」を目標とする生命科学拠点として発展することを検討課題としています。今後、本センターが進むべき方向性、課題等を含めご自由なコメントをお願いします。

A　委員
- 日本のゲノム研究全体の中で本研究センターが占める位置づけを明確にすべきである。

B　委員
- 地方大学が持つ学内共同教育・研究施設の改組をどのように進めていくかについては、かなりの困難が伴うのが実状である。それぞれのセンターが置かれている状況によって対応は異なるであろう。ゲノム機能研究センターは、1998 年に発足し、新しい研究者が採用され、それぞれオリジナリティーがあり質の高い研究が展開されている。教授の年齢はまだ若く、入れ替わることもしばらくない状況である。このような状況では、大きい組織変更は必要ないし、また簡単にできるとは思えない。
- センター長の提案にあるように各研究分野でシステムバイオロジーの概念を入れて研究を展開すればよいのではないか。ただ、時空間システム生命科学といっても、このような小さい組織が、あまりに広い分野をカバーすることは不可能で、この中でさらに限られた分野に集中することも必要であろう。議論があったが、日本におけるゲノム研究において、どのような位置づけにあるのかを考える必要もある。例えば、参考にはならないかもしれないが、熊本大学の発生医学研究センターの例は紹介しておきたい。平成１２年の設立当時，基礎生物学研究所，東京大学医科学研究所が類似の発生・再生学と関連した研究を展開しており、これらとの違いを説明する必要があった。

そこで、基礎生物学研究所は、対象が非脊椎動物あるいは脊椎動物であるにしても鳥類までであり、非常に基盤的な発生生物学である。医科研は、移植医療や再生医療を思考したもので、対象はヒトである。熊本は、その間をつなぐ発生医学を志向するものであり、対象はマウスを主とする哺乳類である。このように、位置づけを明確にする必要があろう。

- バイオインフォマティクスについてはセンター単独では人員もいないし、規模からいって不可能なので、他の組織との連携をはかる必要があろう。
- 遺伝子実験施設としての業務に関する人員増の申請は、単なる業務処理だけでなく、他の研究者に対してゲノム研究への参画のためのプラットフォームの提供も可能という視点も含めて行ってはどうであろうか。

C 委員

- 方向性としては良いと思う。しかし、具体的にどのように進めるべきか、何が強いのか、何が足りないのかをよく検討して、具体案を作成して欲しい。システム生命科学の観点から、バイオインフォマティックスやシステム生物学的アプローチの人材が不足している、また各分野の持つ専門性を生かして展開する共通の研究課題を設定し、各分野が協力しうる体制を作るよう努めて欲しい。

A 委員	本センター全体の総合評価	(A. B. C.)
B 委員	本センター全体の総合評価	(A. B. C.)
C 委員	本センター全体の総合評価	(A. B. C.)

注、各項目における三段階評価の内容

A. 研究の進展が著しく、目的を大幅に超える成果を挙げている。
B. 研究の進展は概ね順調であり、目的どおりの成果を挙げている。
C. 研究の進展は必ずしも順調ではない。

2．「ゲノム機能研究センター」設立の趣旨

「徳島大学ゲノム機能研究センター」では、社会的要求の高い多遺伝子性疾患（糖尿病・痛風等の代謝疾患、関節リウマチ等の自己免疫疾患、統合失調症等）およびトリプレット病に関してヒトとモデル動物の連鎖解析等の方法を用いて遺伝子レベルで病因解析を行い、治療法の開発を目指し遺伝子産物の応用研究を進める。さらに塩基配列が明らかになったヒトゲノム上の遺伝子の機能をトランスジェニックマウスやノックアウトマウス、変異導入ショウジョウバエ等の方法で解析する。「徳島大学ゲノム機能研究センター」は、大学院レベルの共同利用によりゲノムと遺伝子に関する教育・研究の成果をあげ、産学官の連携でゲノムと遺伝子に関する研究に基づく新しい産業の創出を図る研究拠点となることを目指す。

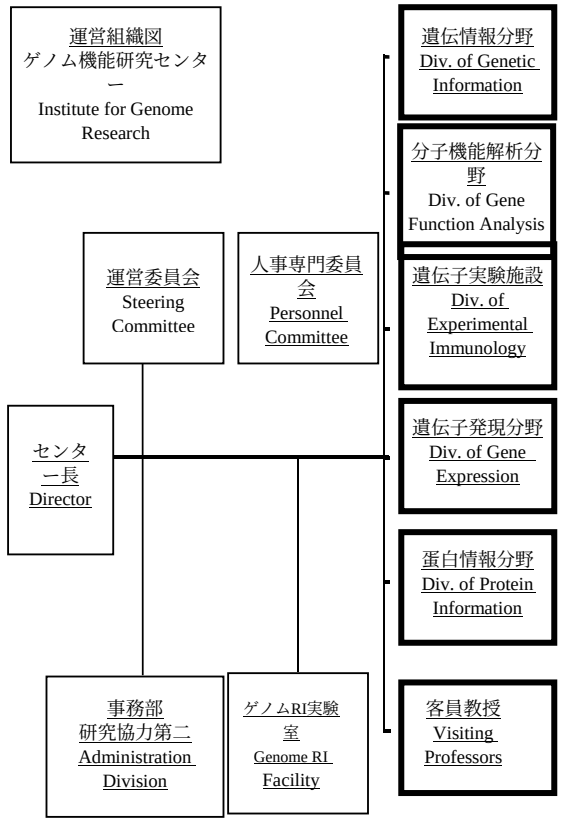
遺伝子の塩基配列の決定のみならず、医学・生物学の最重要課題である生体内における遺伝子機能を解明する「個体レベルのゲノム機能学」を学際的な多様化と競争の原理を導入し国際的に高い水準で推進するため、教育・研究体制を拠点化し、外部資金を弾力的に導入し、社会的要求の強い疾患の遺伝子レベルの病因と治療法を開発する。さらに、学際的および国際的な研究交流を介してゲノム解析とバイオテクノロジーに関する教育機会を拡大し若手研究者を育成し、研究と教育の成果に基づいて新しい産業の創出の可能性を高めることにより社会に貢献することを、徳島大学ゲノム機能研究センター(学内共同教育研究施設)設置の目的としている。

3．ゲノム機能研究センターの分野・施設の構成と研究棟設立の沿革

徳島大学医学部研究プロジェクト懇談会で、遺伝子機能を解析する研究施設の立案・協議が進められた。文部省学術国際局研究助成課との協議を踏まえ、徳島大学は 1998 年度概算要求で「ゲノム機能研究センター（学内共同教育研究施設）」の構想を文部省に申請した。欧米で熾烈に進められているゲノム研究を我が国でも緊急に推進する必要性、産学官の連携を可能にするドーム研究室構想と遺伝子実験施設の複合構想の必要性が承認され、1998 年 4 月 9 日に、遺伝情報分野、分子機能解析分野の二分野と遺伝子実験施設の一施設からなる「徳島大学ゲノム機能研究センター（学内共同教育研究施設）」が発足した。二分野、一施設はそれぞれ教授と助教授の構成とされた。遺伝情報分野に板倉光夫が 1998 年 4 月 9 日に着任、1999 年 3 月 1 日に分子機能解析分野に塩見春彦、遺伝子実験施設に高浜洋介が着任し、二分野、一施設の教授が揃った。一方、研究棟は、1998 年度補正予算で、予算化された 5 階建て、総床面積 3,400 m^2の新しい当初の研究施設が 2000 年 2 月に完成した。2002 年度概算要求で新たに遺伝子発現分野と蛋白情報分野の二分野の設置が認められ、2002 年 10 月 1 日に遺伝子発現分野に篠原康雄が着任し、2003 年 3 月 1 日に蛋白情報分野に原英二が着任した。また、平成 13 年度第二次補正で 1,620 m^2の増築が計画に従って推進され、2003 年 3 月 1 日に現在の 5 階建て、動物実験室、ゲノムRI施設、コンピューターセミナー室と 4 分野を擁する 5,400 ㎡の研究棟が完成した。2003 年 3 月 1 日の時点で現在の 4 分野 1 施設のそれぞれの担当者が着任し、現在の研究棟の施設が完成した。

４． 2006 年 3 月における運営組織と構成員

[運営組織]



[構成員]

職位または分野	担当教授、担当客員教授	担当助教授
センター長	板倉光夫教授	
遺伝情報分野	板倉光夫教授	井上寛助教授
分子機能解析分野	塩見春彦教授	塩見美喜子助教授
遺伝子実験施設	高浜洋介教授	冨田修平助教授
遺伝子発現分野	篠原康雄教授	片岡正俊助教授
蛋白情報分野	原　英二教授	大谷直子助教授
客員教授	鎌谷直之客員教授 (東京女子医科大学膠原病・リウマチ・痛風センター所長)	
客員教授	秦　順一客員教授 (国立生育医療センター、センター長)	
客員教授	上田泰己客員教授 (理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター・ システムバイオロジー研究チーム)	

[人事専門委員会の構成]

徳島大学ゲノム機能研究センター教員選考規則に基づき、教員選考を行うための選考委員会を設置する。選考委員会は、ゲノム機能研究センターのセンター長とセンターの専任教授で構成する。

[運営委員会　委員の構成]

運営委員会は、ゲノム機能研究センターの教授 5 名と以下の委員により構成されている	
大橋　眞　教授	(総合科学部)
土井俊夫　教授	(大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、医学部)
林　良夫　教授	(大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、歯学部)
伊藤孝司　教授	(大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、薬学部)
野地澄晴　教授	(工学部)
谷口寿章　教授	(分子酵素学研究センター)

[ゲノム RI 実験室]

責任者：板倉光夫、実務担当責任者　高浜洋介、［RI 取扱主任者　高浜洋介、篠原康雄］

[ゲノム動物実験室]

責任者：板倉光夫、実務担当責任者　日本 JAC 株式会社　千葉さおり

５． 4 分野 1 施設設立、1 客員部門の経緯と現在の体制

分野	教授 (在任期間)	講師･助教授 (在任期間)	助教授 (在任期間)
遺伝情報分野	板倉光夫 (1998.4-現在)	山岡孝 (2000.3-2003.8)	井上寛 (2004.1.1-現在)
分子機能解析分野	塩見春彦 (1999.3-現在)	塩見美喜子 (講師 2000.3-助教授 2001.7-現在)	
遺伝子実験施設	高浜洋介 (1999.3-現在)	赤松謙子 (講師 2000.3-助教授 2001.7-2003.3)	冨田修平 (2003.4-現在)
遺伝子発現分野	篠原康雄 (2002.10-現在)	片岡正俊助教授 (2002.10-現在)	
蛋白情報分野	原英二 (2003.3-現在)	大谷直子 (講師 2003.8-助教授 2005.2-現在)	
細胞特性分野(客員部門 1998-2004) 2005 年以降客員教授	秦順一 (1998.8-現在) 鎌谷直之 (2001.6-現在) 上田泰己 (2005.4-現在)		

６．設置目的の達成度(自己評価)

(６．１)　研究成果

４分野１施設からなるゲノム機能研究センターは、それぞれ個別の研究テーマを推進しているが、全体として、**「個体レベルのゲノム機能学」**を推進している。

遺伝情報分野の板倉等は、マウスとヒトを対象として単一遺伝子疾患である先天性代謝異常症の原因遺伝子の同定と「ありふれた病気」の疾患感受性遺伝子の

探索を行っている。トランスジェニックマウスと糖尿病を発症するマウスの交配を用いる QTL 解析、および糖尿病あるいは関節リウマチの患者さんを対象として SNPs を用いる関連解析により疾患感受性遺伝子の探索を行っている。

分子機能解析分野の塩見等は、最も頻度が高い遺伝性精神遅滞症である脆弱 X 症候群の原因遺伝子 FMR1 の相同遺伝子（dFMR1）を欠損させたショウジョウバエの研究から、dFMR1 が RNAi 作動複合体 RICS の主要因子である argonaute2 と複合体を形成することを発見した。これは RNAi 分子経路の異常と精神疾患との関連を示唆する最初の発見である。

遺伝子実験施設の高浜等は、胸腺内リンパ球移動を制御するケモカインを同定し、胸腺内リンパ球移動の免疫系発生と自己寛容成立における役割を明らかにするとともに、ENU 処理メダカ変異体の作製により胸腺形成を担う遺伝子の系統的同定を進めている。

遺伝子発現分野の篠原等は、ミトコンドリアからのシトクロム c 放出機構の理解に向け酵母を用いたミトコンドリアの機能評価系を確立するとともに、褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞の違いをチップおよび質量分析の方法で解析している。

蛋白情報分野の原等は、細胞周期を抑制する$p16^{INK4}$や p21 の発現を蛍光イメージングで可視化する方法で癌化とこれらの因子の発現との関係をin vivoで観察する研究系を立ち上げている。

また、学内共同教育研究施設として、遺伝子実験施設の高浜等は、学内外に対する遺伝子組換え実験の安全管理と技術教育に関する支援活動を行っている。

(6．2) 組織運営

ゲノム機能研究センターに設けられた複数の設備の学内共同利用、ドーム研究室を用いる学内外との共同研究の推進、ゲノム動物飼育室、ゲノム RI 実験室、コンピューターセミナー室を運営している。また、現在 3 名の客員教授には講演と共同研究、あるいは今後のシステム生物学の研究方向について示唆を受けている。板倉、塩見、高浜、原は、医学研究科に属し、篠原は薬学研究科に属しており、学内との研究の連携を図っている。

(6．3) 若手研究者の育成

各分野・施設に所属する大学院博士課程(前期および後期)、ポストドク、外国人研究員、企業からの派遣研究員などを介して、若手研究者の育成に努めている。1998 年から 2005 年の間の若手研究者の数は下記の表のように増加の方向で推移している。

	ポスドク	大学院生	共同研究員
2005 年	9	38	8
2004 年	9	33	11
2003 年	6	30	11
2002 年	11	27	11
2001 年	9	11	11
2000 年	8	7	6
1999 年	3	0	1
1998 年	0	0	0

(6．4) 学内への貢献

以下に、ゲノム機能研究センター内機器の共同利用実績、遺伝子解析ソフトウェアの学内向け共同利用の提供と管理、ゲノム機能研究センターの広報活動についてまとめる。

(6．4．1) ゲノム機能研究センター内機器の共同利用実績

平成１３年から平成１７年の間のゲノム機能研究センター利用申請とゲノム機能研究センター共同利用機器申込の件数の推移は下記の通りである。

ゲノム機能研究センター利用申請

年度	件数	利用者数	利用区分
平成 17 年度	9 件	17 名	学内共同研究(6) 民間等の研究員に対する教育及び研究(1) 学生実習(1) 研究(1)
平成 16 年度	6 件	12 名	学内共同研究(5) 他大学との共同研究(1)
平成 15 年度	16 件	29 名	学内共同研究(6) 民間等の研究員に対する教育及び研究(1) 民間との共同研究(7) 他大学との共同研究(2)
平成 14 年度	11 件	20 名	学内共同研究(3) 民間との共同研究(8)
平成 13 年度	12 件	24 名	学内共同研究(1) 民間との共同研究(10) ミレニアムプロジェクト(1)

ゲノム機能研究センター共同利用機器申込

年度	件数	使用者数	使用者区分
平成 17 年度	12 件	25 名	本学の教職員(15) 本学の大学院生(10)
平成 16 年度	12 件	33 名	本学の教職員(14) 本学の大学院生(17) 外国人研究者(2)
平成 15 年度	5 件	8 名	本学の教職員(5) 本学の大学院生(2) 特別研究員(1)
平成 14 年度	12 件	15 名	本学の教職員(10) 本学の大学院生(5)
平成 13 年度	4 件	11 名	本学の教職員(10) 本学の大学院生(1)

(6．4．2) 遺伝子解析ソフトウェアの学内向け共同利用の提供と管理 (担当、遺伝子実験施設、高浜洋介)

遺伝情報処理ソフトウェア GENETYX-SV/RC（株式会社ゼネティックス）について、平成 13 年度よりゲノム機能研究センター内に設置の情報処理サーバーによって学内向けに公開し、管理している。次のとおり利用を得ている。

平成 16 年度：利用登録 230 名、アクセス件数 5,18 回、延べ利用時間 7,828 時間。
平成 15 年度：利用登録 217 名、アクセス件数 5,91 回、延べ利用時間 7,466 時間。
平成 14 年度：利用登録 137 名、アクセス件数 4,81 回、延べ利用時間 6,752 時間。
平成 13 年度：利用登録 109 名、アクセス件数 2,15 回、延べ利用時間 3,033 時間。

(6．4．3) ゲノム機能研究センターの広報活動

ニュースレターの編集と刊行(編集担当、遺伝子実験施設、高浜洋介)：徳島大学ゲノム機能研究センターニュースレターを平成 13 年に創刊し、ほぼ毎年 1-2 冊のペースで編集してそれぞれ約 1500 部を学内外に配布している。現在までに 6 号を刊行し、ゲノム機能研究センター内外の動向を発信している。

ホームページの発信と維持：平成 11 年の開設直後から、ゲノム機能研究センターのホームページ（http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/)を作成し、ゲノム機能研究センターの研究面と研究支援面の両面での情報を発信している。遺伝子組換え実験の安全取扱支援としては、関連法令、学内規則、申請様式、お知らせなどを学内外に向けて公開している。現在に至るまで 18 万件を超えるアクセスを得ている。

(６．５) 社会貢献

遺伝情報分野では、製薬企業、情報系企業、バイオ関連企業との共同研究を複数行っており、産学連携研究の成果が社会貢献する体制がとられている。遺伝子実験施設の高浜等は「理科教員のための組換えＤＮＡ実験教育研修」等地域貢献を介する社会貢献に関わっている。遺伝情報分野の板倉等、遺伝子実験施設の高浜等は、特許の申請と公開を行っている。また、特定非営利活動法人ゲノム徳島の設立と運営を行っている。

(６．５．１) 特定非営利活動法人ゲノム徳島の設立と運営

ゲノムや遺伝子に関する研究は、医療や食品をはじめ、多彩なかたちで市民生活に直接大きな影響を及ぼすようになってきた。その有用性と問題点の正確な理解を求める地域社会からのニーズを背景に、徳島大学ゲノム機能研究センターで研究を推進している研究者らが中心になって、地域の人々からのニーズに直接効果的に応え、魅力ある地域社会の基盤づくりに貢献することを目的として、平成 16 年 8 月、特定非営利活動法人「ゲノム徳島」を設立した。役員は次の通りである。

依頼役職名	氏　名	現　職
代表理事	青野　敏博	国立大学法人徳島大学長
副代表理事	渋谷　雅之	国立大学法人徳島大学理事
理　　事	板倉　光夫	徳島大学ゲノム機能研究センター　教授
理　　事	塩見　春彦	徳島大学ゲノム機能研究センター　教授
理　　事	篠原　康雄	徳島大学ゲノム機能研究センター　教授
理　　事	原　　英二	徳島大学ゲノム機能研究センター　教授
理　　事	高濱　洋介	徳島大学ゲノム機能研究センター　教授
理　　事	佐竹　　弘	徳島大学産学連携研究企画部　教授
監　　事	野地　澄晴	徳島大学工学部　教授
監　　事	林　　良夫	徳島大学ＨＢＳ研究部　教授

現在のところ、ゲノム徳島の中心的な活動は公開講演会の開催であり、次の講演会を実施している。

平成 17 年 11 月 13 日「理科っておもしろくない？」小学生向け講演会（参加者約２３０名）

平成 16 年 10 月 26 日「ゲノムと社会」市民講座（参加者約５０名）

NPO 法人ゲノム徳島の運営事務は、実質的にゲノム機能研究センター遺伝子実験施設で行っている。以上の研究支援活動に関する社会からの認知を以下にまとめる。

2005 年 11 月 14 日　徳島新聞「NPO 法人ゲノム徳島主催の小学生向け講演会に関する記事」

2005 年 10 月 30 日　徳島新聞「NPO 法人ゲノム徳島主催の小学生向け講演会に関する記事」

2004 年 11 月 18 日　毎日新聞「NPO 法人ゲノム徳島の設立に関する記事」

2004 年 10 月 27 日　徳島新聞「NPO 法人ゲノム徳島主催の市民講演会に関する記事」

2004 年 10 月 15 日　徳島新聞「NPO 法人ゲノム徳島主催の市民講演会に関する記事」

2004 年 10 月 13 日　毎日新聞「NPO 法人ゲノム徳島の設立と市民講演会に関する記事

2004 年 9 月 10 日　日本経済新聞「NPO 法人ゲノム徳島主催の市民講演会に関する記事」

2004 年 6 月 12 日　徳島新聞「NPO 法人ゲノム徳島設立に関する記事」

(６．６) 自己評価

個体レベルのゲノム機能学を目指す研究において、それぞれの分野・施設の研究活動((６．１) 研究成果参照)は以下のようにまとめられる。遺伝情報分野は、ヒトとマウスを対象とする疾患関連遺伝子の同定を目指す研究で成果をあげている。分子機能解析分野は、脆弱 X 症候群と RNAi 分子経路の解析から新たな疾患概念の樹立を含む先端研究で成果をあげている。遺伝子実験施設は、さらに学内外に対する遺伝子組換え実験の安全管理と技術教育支援組織としての役割を果たすことにより成果をあげている。遺伝子発現分野は、ミトコンドリアのエネルギー代謝に関わる研究で成果をあげている。蛋白情報分野は、細胞周期と癌と老化の関連を in vivo で観察する研究で成果をあげている。

また、組織運営に関しては、ドーム研究室、ゲノム動物飼育室、ゲノム RI 実験室等の有効利用、学内研究科に属し、大学院学生の研究指導に積極的に携わり、若手研究者の育成、および社会貢献の面を含めて、ゲノム機能研究センター全体としては、概ね目的は達成していると考えられる。

７．ゲノム機能研究センターから、生命科学研究拠点形成に向けて

1998 年 4 月 9 日に設立されたゲノム機能研究センターは、2007 年度すなわち、2008 年 3 月 31 日で 10 年間時限の期間が終了する。国立大学の独立行政法人化後、ゲノム機能研究センターの存続の方針は徳島大学が主体的に決定するものとなっている。ゲノム機能研究センターは、10 年期限を目処として、次の時代を担う生命科学研究拠点形成に向けて検討を開始している。「個体レベルのゲノム機能学」を目標として研究を進めてきたゲノム機能研究センターが求めている方向は、ゲノム情報に基づくゲノム機能学をより具体化し、疾患に関わるより大量の広義ゲノムデータの時間的、および空間的な広がりの中に認められる普遍的法則を理解することを目的とする、「疾病原因解明を目

指した時空間システム生命科学」研究創出を検討し、国に対して繰り返し提案を行っている(下記は、ゲノム機能研究センターからの平成１９年度特別教育研究経費（拠点形成）概算要求)。また、徳島大学学内においても、生命科学研究拠点形成ワーキンググループにおいてその具体化を検討している。

[概算要求]
平成１９年度特別教育研究経費（拠点形成）概算要求
「疾病原因解明を目指した時空間システム生命科学」研究創出事業
事業計画期間　平成 19 年 4 月～平成 22 年 3 月（３年）
要　求　額　　平成 19 年度　237,000 千円、
　　平成 20 年度　150,000 千円、
　　平成 21 年度　135,000 千円

８．徳島大学における本センターの中期目標

徳島大学第 1 期基本計画に基づく第 1 期中期計画は、2004 年度(平成 16 年度)から 2009 年度(平成 21 年度)までの 6 年間と定められている。第 1 期基本計画の中で、本センターは、学内の研究施設と共同してゲノミクス・プロテオミクスを基盤とする先端医科学を推進することが述べられている。大学全体の計画に基づいて、本センターの中期目標・中期計画は、**「個体レベルのゲノム機能学を推進し、疾患遺伝子解明とそれに基づいた創薬・診断技術開発を通して社会貢献を目指すこと、および次世代研究者の積極的育成」**を基本的な理念・目標に掲げている。

徳島大学における「ゲノム機能研究センターの中期計画と中期目標」、「2004 年度(平成 16 年度)における年度計画とその達成状況」、「2005 年度(平成 17 年度) における年度計画とその達成状況」について、以下に添付する。

徳島大学における「ゲノム機能研究センターの中期計画と中期目標」

中　期　目　標	中　期　計　画	評価項目及び達成年度	評価指標
Ⅱ　大学の教育研究等の質の向上に関する目標	**Ⅰ　大学の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置**		
2　研究に関する目標	**2　研究に関する目標を達成するための措置**		
（1）研究水準及び研究の成果等に関する目標	**（1）研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置**		
○　モデル動物を用いた疾患分子機序の解明を通して，生命の構築原理の理解に迫る。また，今後，個人化医療（オーダーメイド医療）が急速に進展することが期待されており，ゲノム解析はますますその重要性が大きくなると予想される。当センターの設置目的であるヒトとモデル動物を用いた個体レベルのゲノム機能学を創出・推進し，疾患遺伝子解明とそれに基づいた創薬・診断技術開発等を通して社会貢献を目指す。既に強力に進めている産学官連携（特にドーム研究室を用いた企業との共同研究）をさらに推進し，社会に貢献できるトランスレーショナルリサーチを発展させる。	○ 疾患モデル生物を用いて，個体レベルのゲノム機能学を進め，疾患モデル生物の有効利用を発展させるのみならず，ゲノム多型解析やプロテオミクスを通して病因解析を行い，治療法やゲノム解析技術の開発を進める。また，「ドーム研究室」という他に例を見ない共同研究スペースを有効に活用し，産学官の連携でゲノム機能学に基づく新しい産業の創出を図る研究拠点となることを目指す。ゲノム機能研究センターでは，このような多くの共同研究を通して，我が国独自の遺伝子利用技術や治療法を開発し，創薬標的遺伝子を明らかにすることにより遺伝子機能を解明する学際的，先端的研究を進め，国際競争力を備えた産業を創出することに貢献するよう努める。 ○ 社会に開かれた研究センターとして産学官の連携でゲノムと遺伝子に関する研究に基づく新しい産業の創出を図る研究拠点となることを目指す。このため「ドーム研究室」を有効利用する。また医学アドバイザー等として，製薬企業等の製品開発に直接関与し，民間の技術シーズを育成し，新産業の創出を促し，成果の社会・経済への還元を推進する。	○ マウス、ラット、ショウジョウバエ、小型魚類、プラナリア、イースト等のモデル生物を用いた疾患モデル作製とその解析の継続。H16~H21 ○ 疾患関連のゲノム多型解析やプロテオーム解析の継続。H16~H21 ○ 「ドーム研究室」を有効利用した産官学の共同研究の継続・発展。H16~H21	○ ゲノム機能解析に関する論文のインパクトファクターの合計　50 以上／年。 ○ 学内外との共同研究　10 件／年
○　センターのスタッフが質の高い基礎及び臨床（応用）的研究成果を世界的に高く評価されている学術誌に積極的に報告し，センターで得られた研究成果を出来うる限り多くの研究者に活用してもらうことを通して社会に貢献する。	○ 既に日本人と中国人を含むアジア人を対象として取得した，「多因子性疾患の疾患感受性遺伝子を同定するために不可欠な SNPs の頻度情報」等をホームページに掲載しているが，さらにインターネットを通して成果を公表し，多くの人々が我々の研究結果を共有・利用できるシステムを構築拡大するよう努める。 ○ 学会活動及び専門知識を活かした地域社会への積極的な連携を作り出すことを目指し，各種学会の運営に評議員等として直接関与していくことを目指す。 ○ テレビ・新聞等のマスコミを通して，地域社会とのつながりを強める活動を積極的に行っていくことを目指す。 ○ 外部評価委員による評価結果や教育・研究に関する業績を年次報告（又は２年に一度）の形で発表する（年報の発行及びインターネット上で）ことを具体化するよう努める。	○　Tokushima ASNPs (Asian SNPs) HOMEPAGE の継続・発展・充実。H16~H21 ○ 評議委員等として学会活動への直接参加・貢献。H16~H21 ○ 「ドーム研究室」を有効利用した産官学の共同研究の継続・発展。H16~H21 ○ 教育・研究業績報告の出版。H16~H21 ○ 外部評価の実施。H17	○　Tokushima ASNPs (Asian SNPs) HOMEPAGE の随時更新。 ○ 教育・研究業績報告の隔年出版とそのホームページへの掲載。
（2）研究実施体制等の整備に関する目標	**（2）研究実施体制等の整備に関する目標を達成するための措置**		
○　医歯薬のみならず，工学部生物工学科や総合科学部生物系と連携する学部横断的な研究を推進し，この連携を最大限に活かした共同研究，産学連携，さらには国内外の研究機関との共同研究を積極的に推進する。一方，研究支援に努める。ゲノム機能学を推進していく上で必須であるバイオインフォマティクスに関する研究分野の強化を図る。また，競争的大型予算を獲得すること等により,センターの研究教育体制の強化を図る。さらにライフサイエンス関連の部局と協力・連携し，基礎研究とトランスレーショナルリサーチが共存する新しい研究システムの構築を目指す。 ○　文部科学省や経済産業省等省庁から競争的大型研究費を積極的に獲得し，ゲノムと遺伝子の機能を解明する「ポスト・シーケンスの分子生物学」を産学官が連携して推進する研究施設として，成果を出す。獲得した研究費を有効に活用し，「個体レベルのゲノム機能学」を継続・発展させる。 ○　国の進める科学技術政策に関連する大型予算（未来開拓，科学技術振興調整費，２１世紀ＣＯＥ，ＮＥＤＯ-ＪＢＩＣ等）の獲得を通して，積極的に参画していく方針を継続・発展させていく。また，学内においては学内共同教育・研究施設としてゲノム・遺伝子研究の最先端機器の共同利用を図る。 ○　自らの研究実績によって必要な研究費を調達することを基本とする独立採算制の確立を目指す。このため，学内外の機関との融合を図り，センター共通の大型予算の獲得を通して，先駆的なシステムの構築を進める。 ○　任期制の導入，教育・研究に関する業績の発表方法，外部評価委員による評価体制などを充実する。	○ 「ドーム研究室」は学内外との共同研究を遂行するための場所として機能しており,学内外との共同研究をこの施設を使ってさらに充実する。 ○ 獲得した研究費を有効に活用し，「個体レベルのゲノム機能学」を継続・発展させるよう努める。 ○ 大型予算を獲得することにより，センターの研究体制の人的強化を図る。 ○ 関連部門の創設のため寄附講座等の開設も検討する。 ○ 国家レベルの研究方針と国際競争を念頭に生き残りをかけた研究計画を立案できる人材にリーダーシップをまかせるよう努める。 ○ 文部科学省や経済産業省等省庁から競争的大型研究費を積極的に獲得し，ゲノムと遺伝子の機能を解明する「ポスト・シーケンスの分子生物学」を産学官が連携して推進する研究施設として，成果を出すことを目指す。 ○ 病態モデルマウスの作製・飼育室を拡充する。またドーム研究室の幅広い利用を促進し，また，プロテオミクス研究室の拡充もあわせ行う。このために，常勤のテクニカルスタッフを配置することで研究補助体制の確保を目指す。 ○ インターネット（ホームページ）を活用して，研究機器の共同利用の促進及び遺伝子実験施設としての研究支援の推進を強化するよう努める。 ○ 遺伝子改変動物の作製，遺伝子クローニング等の技術供与，特許取得を通して自己収入の確保に努める。 ○ 医学アドバイザーとして，製薬企業等の製品開発に直接関与し，民間の技術シーズを育成し，新産業の創出を促し，成果の社会・経済への還元を推進する。 ○ 外部評価委員による評価結果や教育・研究に関する業績を年次報告として発表する（年報の発行及びインターネット上で）ことを具体化することを目指す。	○ 「ドーム研究室」を有効利用した産官学及び学内との共同研究を継続・発展させる。H16~H21 ○ 大型予算を獲得し、センターの教育・研究活動の強化を進める。H16~H21 ○ 新しいリーダーを育てる。H16~H21 ○ 教育・研究業績報告を出版する。H16~H21	○ 学内外との共同研究　10 件／年。 ○ 各教授が次世代プロジェクトを企画し、代表として申請を担当する：2 件／年。 ○ 教育・研究業績報告の隔年出版と そのホームページへの掲載。
3　その他の目標	**3　その他の目標を達成するための措置**		
（1）社会との連携，国際交流等に関する目標	**（1）社会との連携，国際交流等に関する目標を達成するための措置**		
○　企業等とのあらゆる形態を含む共同研究により，社会に還元できるゲノム機能学を目指してゲノム創薬，ゲノム診断や革新的ゲノム機能解析法の開発等の素地を作る。 このため，特許を含む実用化を念頭においた研究・開発を行う。また，ゲノム・遺伝子研究に関する一般向けや高校生向けあるいは中学高校教師向けといった公開講座やサマースクールの開講を検討する。 ○　国際的な研究交流を介してゲノム機能に関する教育研究機会を拡大し，若手研究者を育成し，研究と教育の成果に基づいて新しい産業の創出の可能性を高める。このため，外国人留学生の数を今後一層増やすことを支援するとともに，ゲノム機能研究センターのスタッフが積極的に海外の大学等にてセミナーを実施することにより，国際的貢献及び交流活動を推進する。また，大学院生および研究員の海外における学術研究会への出席の支援を図る。 ○　欧米，アジア等の海外の研究者を受入れ，本センターが対象とする多彩な研究分野を補い，学際的な多様化と競争の原理を導入し，国際的に高い水準の研究成果をあげることを目指す。また，教員の海外派遣や研究者の短期招聘による国際共同研究の推進を図る。さらにゲノム機能学に関する国際シンポジウムの主催を計画する。	○ 一般向けや高校生向けあるいは中学高校教師向けの「教育的組換えＤＮＡ実験教育講習会」を開くための施設・設備を整備するよう努める。 ○ ゲノム・遺伝子研究に関する一般向けや高校生向けあるいは中学高校教師向けといった公開講座やサマースクールの開講を検討する。 ○ 「ドーム研究室」という他に例を見ない共同研究スペースを有効利用し，共同研究開発を進めていくことで，企業の若手研究者のゲノム解析とバイオテクノロジーに関する教育研究機会を拡大し，これらの研究者を育成するよう努める。 ○ 四国地域の産業育成に重要な役割を担う各種活動に直接関与する努力を行う。 ○ 民間との共同研究を一層進め，糖尿病等の疾患原因及び感受性遺伝子の同定，ゲノムデータ情報処理システムの研究開発等を目指す。これらを通して，我が国独自の遺伝子利用技術や治療法を開発し，創薬標的遺伝子を明らかにすることにより遺伝子機能を解明する学際的，先端的研究を進め，国際競争力を備えた産業を創出することに貢献するよう努める。また，民間との共同研究のみならず，科学技術振興事業団，理化学研究所等との積極的連携を図る。さらに，競争的大型予算の獲得を通して，医学ジャーナリズム・ベンチャー創業技術・知的所有権（特許関係も）・政治行政関連（科学政策や医療政策も）・倫理問題（先端技術と社会のコンセンサスなど）等の問題に取り組む。 ○ 欧米，アジア等の海外の研究者を受入れ，また，外国人研究者によるセミナーを積極的に開催し，外国人研究者との交流の機会をつくるよう努める。 ○ 外国人研究者の増加に伴いセンター内の英語環境を整備・拡充する。 ○ ゲノム機能研究センターのスタッフが積極的に海外に進出し，欧米やアジアの研究者とのより一層の交流を行う。また，これらの交流から，海外研究者との共同研究の可能性を模索し，実現していく。また，外国の研究支援財団から競争的研究費を積極的に獲得し研究を進め，さらにそれら財団を通して，関連の研究者との交流を深めることを目指す。	○ 一般向けあるいは中学高校教師向け「教育的組換え DNA 実験教育講習会」の継続とその充実。H16~H21 ○ ゲノム・遺伝子に関する一般向けあるいは子供向け公開講座の開講。H16~H21 ○ 海外からの学生・研究者の受け入れ強化。H16~H21 ○ 海外研究者との交流・共同研究を推進するための研究費獲得の推進。H16~H21 ○ センター内英語環境の整備・拡充。H16~H21	○ 一般向けあるいは中学高校教師向け「教育的組換え DNA 実験教育講習会」の実施：1 回／年。 ○ ゲノム・遺伝子に関する一般向けあるいは子供向け公開講座の開講：1 回／年。 ○ 海外からの学生・研究者との交流・共同研究を推進するための研究費申請：1 回以上／年。 ○ センター内英語併記化とセミナー・講義における英語使用の促進：順次。

「2004 年度(平成 16 年度)における年度計画とその達成状況」

16 年度年度計画	16 年度評価項目	16 年度評価指標	自己評定	実績報告記載
Ⅰ　大学の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置				
2　研究に関する目標を達成するための措置				
（1）研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置			**5段階評価**	
○学際的、先端的研究を推進するために、各研究チームが独創性の高い知的財産を発掘する。また、新産業の創出を図る研究拠点として発展するため、本年度も引き続き 10 件以上の共同研究を推進する。 ○国際競争力を高めるために、遺伝子間領域の SNPs を用いる関連解析のような他のゲノム研究関連センターにはないユニークな試みを継続する。 ○次世代のゲノム研究を指向し、疾患システムズバイオロジー研究拠点を目指すために、関連の整備を行う。 ○ 疾患発症のメカニズム解明のため、疾患関連遺伝子トランスジェニック／ノックアウト／ノックダウン動物を作成し、個体レベルの解析を継続する。 ○ 新設ベンチャー企業（ハプロファーマ、Norwood Immunology 社）のサイエンス担当取締役や Scientific Advisory Board メンバーとして研究成果の社会・経済への還元を推進する。	○ 学内外との共同研究。 ○ 次世代ゲノム研究推進のための競争的研究費の申請。 ○ 疾患モデル生物の作製とその解析。 ○ ベンチャー企業を通したセンターの活性化。	○ 学内外との共同研究：10 件。 ○ 次世代ゲノム研究推進のための競争的研究費の申請：1 件。 ○ 疾患モデル生物の作製とその解析：関連の論文のインパクトファクターの合計 50 以上。 ○ ベンチャーと大学の研究活動を両立させ、ベンチャー企業を介した雇用及び研究費獲得。	5	○ 学内外との共同研究：10 件。 学内外と合計 35 件の共同研究を実施(内　民間企業との共同研究 11 件を含む)。 ○次世代ゲノム研究推進のための競争的研究費の申請：1 件。 下記の 2 件を申請。 ・科学技術振興調整費「NPO 法人設立による知的創造サイクル確立」 ・平成 17 年度研究推進経費「疾患システムズバイオロジー研究創出事業」 ○ 疾患モデル生物の作製とその解析：関連の論文のインパクトファクターの合計　50 以上。 ・合計 39 報の論文を出し、そのインパクトファクターの合計は「173.3」である。 ○ ベンチャーと大学の研究活動を両立させ、ベンチャー企業を介した雇用及び研究費獲得。 ・ 遺伝子実験施設：オーストラリア発イギリス本社のベンチャー企業「Norwood Immunology 社」の Scientific Advisory Board を務め、研究員 1 名を派遣した。 ・ 遺伝情報分野：平成 16 年 3 月に株式会社ハプロファーマを設立し、実動に向けて準備を進めている。
○広報活動を推進するため、IGR newsletter の刊行を継続する。 ○ インターネットを通した研究成果の有効利用を実現するため、社会的な実用性をも視野に入れたホームページの改訂をめざす。 ○ センター教授・助教授は関連学会の評議委員等として学会活動に貢献する。 ○社会との連携を強めるために、研究成果等をマスコミを通して、分かり易く発表する。 ○ 本センターの立ち上げから丸５年をすぎたことをふまえ、中間評価を行う。そのための外部評価委員の選出、具体的評価方法等を検討し、文書で公開する。	○ ニュースレターの刊行。 ○ ホームページの充実。 ○ 一般向け講演会の実施。 ○ 外部評価実施のための準備。	○ ニュースレターの刊行：1 回以上。 ○ ホームページの随時更新。 ○ 一般向け講演会の実施：１回以上。 ○ 外部評価委員の人選。	5	○ ニュースレターの刊行：1 回以上。 ・2004 年 4 月発行により実現。 ○ ホームページの随時更新。 ・随時更新の実現。 ○ 一般向け講演会の実施：１回以上。 ・NPO との共催での 10 月 26 日開催により実現。 ○ 外部評価委員の人選。 ・現在検討中。
（2）研究実施体制等の整備に関する目標を達成するための措置				
○ 既に多くの学内外および産官学との共同研究を進めており、これをさらに継続・発展していく。 ○ センター運営のための共通経費獲得を目指す。 ○ センターの次世代を見据え、新しいリーダーを育成する。 ○ ゲノム研究の次世代を指向するシステムズバイオロジー研究拠点形成を目指し、それに必要な各種大型研究費の獲得を試みる。 ○ マウス飼育室の拡充・整備を行う。 ○ 大学が目指している共通機器利用に積極的に貢献していく。	○ 学内外との共同研究。 ○ 各教授が順次代表として競争的大型研究費申請を担当。 ○ マウス飼育室運営のための共通経費申請。	○ 学内外との共同研究：10 件。 ○各教授が順次代表として競争的大型研究費申請：1 件。 ○マウス飼育室運営のための共通経費申請：１件。	5	○ 学内外との共同研究：10 件。 学内外と合計 35 件の共同研究を実施(内　民間企業との共同研究 11 件を含む)。 ○大型競争的研究費の申請：1 件。 下記の 2 件を申請。 ・科学技術振興調整費「NPO 法人設立による知的創造サイクル確立」 ・平成 17 年度研究推進経費「疾患システムズバイオロジー研究創出事業」 ○マウス飼育室運営のための共通経費申請：1 件。 ・平成 17 年度研究推進経費「疾患システムズバイオロジー研究創出事業」
3　その他の目標を達成するための措置				
（1）社会との連携，国際交流等に関する目標を達成するための措置				
○ サイエンスパートナーシッププログラムの一環として中等教育教諭向けに実施する。 ○ NPO 法人「ゲノム徳島」との共催で年１度は開催する。 ○ 8 月後半に神戸市医師会において一般の臨床医（主に開業医）を対象に「ゲノム異常と発癌」について公開講座を行う。 ○ 国立癌センター研究所及び、徳島大学医学部皮膚科との共同研究を行うために有効活用し、発癌の分子メカニズム解明に向けて、分子レベル、細胞レベル及び個体レベルの研究を行う。また他のドーム研究室に関してはこれまでの共同研究を継続・発展させる。 ○ 四国経済産業局との連携を強化し、知的シーズの効率的な実用化を図る。 ○ 応用につながる基礎研究を推進し、研究成果の特許化をはかるために、民間との共同研究の件数を 10 件／年度以上をめざす。 ○ 他の公的研究機関との共同研究の件数を 3 件／年度以上をめざす。 ○ JSPS 拠点形成事業 「Molecular Mechanism of the Thymus Organogenesis」を通して、海外研究者との交流を強める。 ○ 現在、既に Association for International Cancer Research から約 900 万円 / 年の研究助成を受けており、 この研究費を用いて、日本人研究者を１名雇用し、イギリス Paterson Institute for Cancer Research において Ｄｒ．Nic Jones のグループとの共同研究を行っている。	○ 一般向け講演会の実施。 ○ 学内外との共同研究。	○ 一般向け講演会の実施：1 件。 ○ 学内外との共同研究：　10 件。	5	○ 一般向け講演会の実施：１件。 ○NPO との共催での 10 月 26 日開催により実現。 ○ 学内外との共同研究：　10 件。 ○学内外と合計 35 件の共同研究を実施(内　民間企業との共同研究 11 件を含む)。

「2005 年度(平成 17 年度）における年度計画とその達成状況」

17 年度年度計画	17 年度評価項目	17 年度評価指標	自己評定	実績報告記載
Ⅰ　大学の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するためにとるべき措置				
2　研究に関する目標を達成するための措置				
（1）研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置			**5段階評価**	
○学際的、先端的研究を推進するために、各研究チームが独創性の高い知的財産を発掘する。また、新産業の創出を図る研究拠点として発展するため、本年度も引き続き 10 件以上の共同研究を推進する。 ○国際競争力を高めるために、遺伝子間領域の SNPs を用いる関連解析のような他のゲノム研究関連センターにはないユニークな試みを継続する。 ○次世代のゲノム研究を指向し、疾患システムズバイオロジー研究拠点を目指すために、関連の整備を行う。 ○ 疾患発症のメカニズム解明のため、疾患関連遺伝子トランスジェニック／ノックアウト／ノックダウン動物を作成し、個体レベルの解析を継続する。 ○ 新設ベンチャー企業（ハプロファーマ、Norwood Immunology 社）のサイエンス担当取締役や Scientific Advisory Board メンバーとして研究成果の社会・経済への還元を推進する。	○ 学内外との共同研究。 ○ 次世代ゲノム研究推進のための競争的研究費の申請。 ○ 疾患モデル生物の作製とその解析。 ○ ベンチャー企業を通したセンターの活性化。	○ 学内外との共同研究：10 件。 ○ 次世代ゲノム研究推進のための競争的研究費の申請：1 件。 ○ 疾患モデル生物の作製とその解析：関連の論文のインパクトファクターの合計　20 以上。 ○ ベンチャーと大学の研究活動を両立させ、ベンチャー企業を介した雇用及び研究費獲得。	5	○ 学内外との共同研究：10 件。 学内外と合計 41 件の共同研究を進めている(内民間企業との共同研究 7 件を含む)。 ○次世代ゲノム研究推進のための競争的研究費の申請：1 件。 下記の 2 件を申請。 ・科学技術振興調整費「疾患システムズバイオロジーリサーチパーク」 ・平成 17 年度研究推進経費「時空間システムズバイオロジー研究創出事業」 ○ 疾患モデル生物の作製とその解析：関連の論文のインパクトファクターの合計　50 以上。 ・合計 51 報の論文を出し、そのインパクトファクターの合計は「272.2」である。 ○ ベンチャーと大学の研究活動を両立させ、ベンチャー企業を介した雇用及び研究費獲得。 ・ 遺伝子実験施設：オーストラリア発イギリス本社のベンチャー企業「Norwood Immunology 社」の Scientific Advisory Board を務め、研究員 1 名を派遣している。 ・ 遺伝情報分野：平成 16 年 3 月に株式会社ハプロファーマを設立し、実働を開始した。
○広報活動を推進するため、IGR newsletter の刊行を継続する。 ○ インターネットを通した研究成果の有効利用を実現するため、社会的な実用性をも視野に入れたホームページの改訂をめざす。 ○ センター教授・助教授は関連学会の評議委員等として学会活動に貢献する。 ○社会との連携を強めるために、研究成果等をマスコミを通して、分かり易く発表する。 ○ 本センターの立ち上げから丸５年をすぎたことをふまえ、本年度中に外部評価を開催。	○ ニュースレターの刊行。 ○ ホームページの充実。 ○ 一般向け講演会の実施。 ○ 外部評価実施。	○ ニュースレターの刊行：１回以上。 ○ ホームページの随時更新。 ○ 一般向け講演会の実施：2 回以上。 ○ 外部評価委員の人選及び外部評価を兼ねたシンポジウムの開催。	5	○ ニュースレターの刊行：1 回以上。 ・2005 年 4 月発行により年 1 回以上の刊行を継続。 ○ ホームページの随時更新。 ・随時更新の実現。 ○ 一般向け講演会の実施：2 回以上。 ・NPO との共催での 11 月 13 日小学生を対象とした講演会を開催（参加者約 230 人）。 ○ 外部評価委員の人選と外部評価の実施。。 ・平成 18 年 3 月 16 日に外部評価委員 3 人による外部評価を実施。
（2）研究実施体制等の整備に関する目標を達成するための措置				
既に多くの学内外および産官学との共同研究を進めており、これをさらに継続・発展していく。 ○ センター運営のための共通経費獲得を目指す。 ○ センターの次世代を見据え、新しいリーダーを育成する。 ○ ゲノム研究の次世代を指向するシステムズバイオロジー研究拠点形成を目指し、それに必要な各種大型研究費の獲得を試みる。 ○ マウス飼育室の拡充・整備を行う。 ○ 大学が目指している共通機器利用に積極的に貢献していく。	○ 学内外との共同研究。 ○ 各教授が順次代表として競争的大型研究費申請を担当。 ○ マウス飼育室運営のための共通経費申請。	○ 学内外との共同研究：10 件。 ○各教授が順次代表として競争的大型研究費申請：1 件。 ○マウス飼育室運営のための共通経費申請：１件。	5	○ 学内外との共同研究：10 件。 学内外と合計 41 件の共同研究を進めている(内民間企業との共同研究 7 件を含む)。 ○大型競争的研究費の申請：1 件。 下記の 2 件を申請。 ・科学技術振興調整費「疾患システムズバイオロジーリサーチパーク」 ・平成 17 年度研究推進経費「時空間システムズバイオロジー研究創出事業」 ○マウス飼育室運営のための共通経費申請：１件。 ・特別支援事業経費「マウス一方向気流式飼育システム」
3　その他の目標を達成するための措置				
（1）社会との連携，国際交流等に関する目標を達成するた　　めの措置				
○ サイエンスパートナーシッププログラムの一環として中等教育教諭向けに実施する。 ○ NPO 法人「ゲノム徳島」との共催で年２度は開催する。 ○ 四国経済産業局との連携を強化し、知的シーズの効率的な実用化を図る。 ○ 応用につながる基礎研究を推進し、研究成果の特許化をはかるために、民間との共同研究の件数を 10 件／年度以上をめざす。 ○ 他の公的研究機関との共同研究の件数を 3 件／年度以上をめざす。 ○ JSPS 拠点形成事業 「Molecular Mechanism of the Thymus Organogenesis」を通して、海外研究者との交流を強める。	○ 一般向け講演会の実施。 ○ 学内外との共同研究。	○ 一般向け講演会の実施：2 件。 ○ 学内外との共同研究：　10 件。	5	○ 一般向け講演会の実施：2 件。 ・NPO との共催での 11 月 13 日小学生を対象とした講演会を開催（参加者約 230 人）。・夏、高校生向け分子生物学講習会兼講演会を開催した。 ○ 学内外との共同研究：　10 件。 ○学内外と合計 41 件の共同研究を進めている(内　民間企業との共同研究 7 件を含む)。

９．　部門別外部資金額・研究業績のまとめ

分野・施設名	**遺伝情報分野**	**分子機能解析分野**	**遺伝子実験施設**	**遺伝子発現分野**	**蛋白情報分野**
教授	板倉光夫	塩見春彦	高浜洋介	篠原康雄	原英二
助教授	山岡孝 ↓ 井上寛	塩見美喜子	赤松謙子 ↓ 冨田修平	片岡正俊	大谷直子
外部資金年平均獲得額(千円)/年	**231,001**	**45,786**	**57,490**	**25,175**	**27,567**
総論文数	**56**	**10**	**46**	**48**	**4**
平均インパクトファクター	**4.533**	**11.01**	**7.72**	**2.823**	**10.013**
期間	1998.4-2006.3	1999.3-2006.3	1999.3-2006.3	2002.10-2006.3	2003.3-2006.3

１０．　各分野・施設の研究業績

(１０．１)【遺伝情報分野】
－板倉教授研究室－

IF: by year of 2004

1. Kato H, Nomura K, Osabe D, Shinohara S, Mizumori O, Katashima R, Iwasaki S, Nishimura K, Yoshino M, Kobori M, Ichiishi E, Nakamura N, Yoshikawa T, Tanahashi T, Keshavarz P; Kunika K, Moritani M, Kudo E, Tsugawa K; Takata Y, Hamada D, Yasui N, Miyamoto T, Shiota H, Inoue H, Itakura M. Association of Single-nucleotide Polymorphisms in the Suppressor of Cytokine Signaling 2 (SOCS2) Gene with Type 2 Diabetes (T2D) in Japanese. Genomics 2006 (in press) **IF: 3.840**

2. Togawa K, Moritani M, Yaguchi H, Itakura M: Multidimensional genome scans identify the combinations of genetic loci linked to diabetes-related phenotypes in mice. Hum Mol Genet 2006;15:113-28 **IF: 7.801**

3. Ogawa T, Nikawa T, Furochi H, Kosyoji M, Hirasaka K, Suzue N, Sairyo K, Nakano S, Yamaoka T, Itakura M, Kishi K, Yasui N: Osteoactivin upregulates expression of MMP-3 and MMP-9 in fibroblasts infiltrated into denervated skeletal muscle in mice. Am J Physiol Cell Physiol 2005;289:C697-707. **IF: 3.939**

4. Endo Y, Zhang L, Katashima R, Itakura M, Doherty EA, Barron AE, Baba Y: Effect of polymer matrix and glycerol on rapid single-strand conformation polymorphism analysis by capillary and microchip electrophoresis for detection of mutations in K-ras gene. Electrophoresis 2005;26:3380-3386. **IF: 3.743**

5. Takata Y, Matsui Y, Hamada D, Goto T, Kubo T, Egawa H, Nakano S, Shinomiya F, Inoue H, Itakura M, Yasui N: The alpha 2 type IX collagen gene tryptophan polymorphism is not associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. Clin Rheumatol 2005:1-4. **IF: 1.154**

6. Itoh Y, Mizuki N, Shimada T, Azuma F, Itakura M, Kashiwase K, Kikkawa E, Kulski JK, Satake M, Inoko H: High-throughput DNA typing of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 loci by a PCR-SSOP-Luminex method in the Japanese population. Immunogenetics 2005;57:717-729. **IF: 2.875**

7. Yaguchi H, Togawa K, Moritani M, Itakura M: Identification of candidate genes in the type 2 diabetes modifier locus using expression QTL. Genomics 2005;85:591-599. **IF: 3.840**

8. Hamada D, Takata Y, Osabe D, Nomura K, Shinohara S, Egawa H, Nakano S, Shinomiya F, Scafe CR, Reeve VM, Miyamoto T, Moritani M, Kunika K, Inoue H, Yasui N, Itakura M: Association between single-nucleotide polymorphisms in the SEC8L1 gene, which encodes a subunit of the exocyst complex, and rheumatoid arthritis in a Japanese population. Arthritis Rheum 2005;52:1371-1380. **IF: 7.414**

9. Ohuchi H, Yasue A, Ono K, Sasaoka S, Tomonari S, Takagi A, Itakura M, Moriyama K, Noji S, Nohno T: Identification of cis-element regulating expression of the mouse Fgf10 gene during inner ear development. Dev Dyn 2005;233:177-187. **IF: 2.868**

10. Tsutsumi S, Inoue H, Sakamoto Y, Mizuta K, Kamata N, Itakura M: Molecular cloning and characterization of the murine gnathodiaphyseal dysplasia gene GDD1. Biochem Biophys Res Commun 2005;331:1099-1106. **IF: 2.904**

11. Moritani M, Yamasaki S, Kagami M, Suzuki T, Yamaoka T, Sano T, Hata J, Itakura M: Hypoplasia of endocrine and exocrine pancreas in homozygous transgenic TGF-beta1. Mol Cell Endocrinol 2005;229:175-184. **IF: 2.626**

12. Miyamoto T, Inoue H, Sakamoto Y, Kudo E, Naito T, Mikawa T, Mikawa Y, Isashiki Y, Osabe D, Shinohara S, Shiota H, Itakura M: Identification of a novel splice site mutation of the CSPG2 gene in a Japanese family with Wagner syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:2726-2735. **IF: 3.577**

13. De La Vega FM, Isaac H, Collins A, Scafe CR, Halldorsson BV, Su X, Lippert RA, Wang Y, Laig-Webster M, Koehler RT, Ziegle JS, Wogan LT, Stevens JF, Leinen KM, Olson SJ, Guegler KJ, You X, Xu LH, Hemken HG, Kalush F, Itakura M, Zheng Y, de The G, O'Brien SJ, Clark AG, Istrail S, Hunkapiller MW, Spier EG, Gilbert DA: The linkage disequilibrium maps of three human chromosomes across four populations reflect their demographic history and a common underlying recombination pattern. Genome Res 2005;15:454-462. **IF: 10.382**

14. Kawasaki F, Matsuda M, Kanda Y, Inoue H, Kaku K: Structural and functional analysis of pancreatic islets preserved by pioglitazone in db/db mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288: E510–E518. **IF: 4.431**

15. Hino S, Yamaoka T, Yamashita Y, Yamada T, Hata J, Itakura M: In vivo proliferation of differentiated pancreatic islet beta cells in transgenic mice expressing mutated cyclin-dependent kinase 4. Diabetologia 2004;47:1819-1830. **IF: 5.583**

16. Kudo E, Kamatani N, Tezuka O, Taniguchi A, Yamanaka H, Yabe S, Osabe D, Shinohara S, Nomura K, Segawa M, Miyamoto T, Moritani M, Kunika K, Itakura M: Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: detection of mutations in the uromodulin gene in five Japanese families. Kidney Int 2004;65:1589-1597. **IF: 4.790**

17. Ii S, Ohta M, Kudo E, Yamaoka T, Tachikawa T, Moritani M, Itakura M, Yoshimoto K: Redox state-dependent and sorbitol accumulation-independent diabetic albuminuria in mice with transgene-derived human aldose reductase and sorbitol dehydrogenase deficiency. Diabetologia 2004;47:541-548. **IF: 5.583**

18. Tsutsumi S, Kamata N, Vokes TJ, Maruoka Y, Nakakuki K, Enomoto S, Omura K, Amagasa T, Nagayama M, Saito-Ohara F, Inazawa J, Moritani M, Yamaoka T, Inoue H, Itakura M: The novel gene encoding a putative transmembrane protein is mutated in gnathodiaphyseal dysplasia (GDD). Am J Hum Genet 2004;74:1255-1261. **IF: 12.340**

19. Hwang YC, Kaneko M, Bakr S, Liao H, Lu Y, Lewis ER, Yan S, Ii S, Itakura M, Rui L, Skopicki H, Homma S, Schmidt AM, Oates PJ, Szabolcs M, Ramasamy R: Central role for aldose reductase pathway in myocardial ischemic injury. Faseb J 2004;18:1192-1199. **IF: 6.820**

20. Mizusawa N, Hasegawa T, Ohigashi I, Tanaka-Kosugi C, Harada N, Itakura M, Yoshimoto K: Differentiation phenotypes of pancreatic islet beta- and alpha-cells are closely related with homeotic genes and a group of differentially expressed genes. Gene 2004;331:53-63. **IF: 2.705**

21. Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Yamada T, Inoue H, Soga H, Katagiri H, Tanizawa Y, Oka Y: Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive {beta}-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion. Hum Mol Genet 2004;13:1159-70. **IF: 7.801**

22. Matsuda M, Kawasaki F, Inoue H, Kanda Y, Yamada K, Harada Y, Saito M, Eto M, Matsuki M, Kaku K: Possible contribution of adipocytokines on diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 2004;66 :S121-3. **IF: 7.730**

23. Kitabayashi M, Nishiya Y, Esaka M, Itakura M, Imanaka T: Gene cloning and function analysis of replication factor C from Thermococcus kodakaraensis KOD1. Biosci Biotechnol Biochem 2003;67:2373-2380. **IF: 0.950**

24. Tsutsumi S, Kamata N, Maruoka Y, Ando M, Tezuka O, Enomoto S, Omura K, Nagayama M, Kudo E, Moritani M, Yamaoka T, Itakura M: Autosomal dominant gnathodiaphyseal dysplasia maps to chromosome 11p14.3-15.1. J Bone Miner Res 2003;18:413-418. **IF: 5.436**

25. Honda S, Tanaka-Kosugi C, Yamada S, Sano T, Matsumoto T, Itakura M, Yoshimoto K: Human pituitary adenomas infrequently contain inactivation of retinoblastoma 1 gene and activation of cyclin dependent kinase 4 gene. Endocr J 2003;50:309-318. **IF: 0.848**

26. Yamasaki H, Mizusawa N, Nagahiro S, Yamada S, Sano T, Itakura M, Yoshimoto K: GH-secreting pituitary adenomas infrequently contain inactivating mutations of PRKAR1A and LOH of 17q23-24. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:464-470. **IF: 3.023**

27. Kaestner KH, Lee CS, Scearce LM, Brestelli JE, Arsenlis A, Le PP, Lantz KA, Crabtree J, Pizarro A, Mazzarelli J, Pinney D, Fischer S, Manduchi E, Stoeckert CJ Jr, Gradwohl G, Clifton SW, Brown JR, Inoue H, Cras-Meneur C, Permutt MA: Transcriptional program of the endocrine pancreas in mice and humans. Diabetes 2003;52:1604-10. **IF: 8.848**

28. Kitabayashi M, Nishiya Y, Esaka M, Itakura M, Imanaka T: Gene cloning and polymerase chain reaction with proliferating cell nuclear antigen from Thermococcus kodakaraensis KOD1. Biosci Biotechnol Biochem 2002;66:2194-2200. **IF: 0.950**

29. Yamaoka T, Yoshino K, Yamada T, Yano M, Matsui T, Yamaguchi T, Moritani M, Hata J, Noji S, Itakura M: Transgenic expression of FGF8 and FGF10 induces transdifferentiation of pancreatic islet cells into hepatocytes and exocrine cells. Biochem Biophys Res Commun 2002;292:138-143. **IF: 2.904**

30. Nishi M, Yasue A, Nishimatu S, Nohno T, Yamaoka T, Itakura M, Moriyama K, Ohuchi H, Noji S: A

missense mutant myostatin causes hyperplasia without hypertrophy in the mouse muscle. Biochem Biophys Res Commun 2002;293:247-251. **IF: 2.904**

31. Ohno I, Ichida K, Okabe H, Moritani M, Itakura M, Saito M, Kamatani N, Hosoya T: Familial juvenile gouty nephropathy: exclusion of 16p12 from the candidate locus. Nephron 2002;92:573-575. **IF: 1.462**

32. Sasaki H, Yamaoka T, Ohuchi H, Yasue A, Nohno T, Kawano H, Kato S, Itakura M, Nagayama M, Noji S: Identification of cis-elements regulating expression of Fgf10 during limb development. Int J Dev Biol 2002;46:963-967. **IF: 1.888**

33. Yamaoka T, Yano M, Kondo M, Sasaki H, Hino S, Katashima R, Moritani M, Itakura M: Feedback inhibition of amidophosphoribosyltransferase regulates the rate of cell growth via purine nucleotide, DNA, and protein syntheses. J Biol Chem 2001;276:21285-21291. **IF: 6.355**

34. Yamaoka T, Yoshino K, Yamada T, Idehara C, Hoque MO, Moritani M, Yoshimoto K, Hata J, Itakura M: Diabetes and tumor formation in transgenic mice expressing Reg I. Biochem Biophys Res Commun 2000;278:368-376. **IF: 2.904**

35. Takeuchi F, Kawasugi K, Nabeta H, Mori M, Moritani M, Goto M, Matsuta K, Yamada A, Chihara T, Hanyu T, Murayama T, Yamamoto S, Murata N, Matsubara T, Itakura M: HLA-DR shared epitope in familial cases of Japanese rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2000;18:423-424. **IF: 1.504**

36. Sasahara K, Yamaoka T, Moritani M, Tanaka M, Iwahana H, Yoshimoto K, Miyagawa J, Kuroda Y, Itakura M: Molecular cloning and expression analysis of a putative nuclear protein, SR-25. Biochem Biophys Res Commun 2000;269:444-450. **IF: 2.904**

37. Yamaoka T, Yano M, Yamada T, Matsushita T, Moritani M, Ii S, Yoshimoto K, Hata J, Itakura M: Diabetes and pancreatic tumours in transgenic mice expressing Pa x 6. Diabetologia 2000;43:332-339. **IF: 5.583**

38. Abe T, Yoshimoto K, Taniyama M, Hanakawa K, Izumiyama H, Itakura M, Matsumoto K: An unusual kindred of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) in Japanese. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1327-1330. **IF: 5.778**

39. Kondo M, Yamaoka T, Honda S, Miwa Y, Katashima R, Moritani M, Yoshimoto K, Hayashi Y, Itakura M: The rate of cell growth is regulated by purine biosynthesis via ATP production and G(1) to S phase transition. J Biochem (Tokyo) 2000;128:57-64. **IF: 2.292**

40. Sasahara K, Yamaoka T, Moritani M, Yoshimoto K, Kuroda Y, Itakura M: Molecular cloning and tissue-specific expression of a new member of the regenerating protein family, islet neogenesis-associated protein-related protein. Biochim Biophys Acta 2000;1500:142-146. **IF: 3.046**

41. Kamatani N, Moritani M, Yamanaka H, Takeuchi F, Hosoya T, Itakura M: Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion-type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. Arthritis Rheum 2000;43:925-929. **IF: 7.414**

42. Kikutsuji T, Harada M, Tashiro S, Ii S, Moritani M, Yamaoka T, Itakura M: Expression of somatostatin receptor subtypes and growth inhibition in human exocrine pancreatic cancers. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000;7:496-503. **IF: 0**

43. Tomonari A, Yoshimoto K, Mizusawa N, Iwahana H, Itakura M: Differential regulation of the human insulin gene transcription by GG1 and GG2 elements with GG- and C1-binding factors. Biochim Biophys Acta 1999;1446:233-242. **IF: 3.046**

44. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N, Katashima R, Itakura M, Tominaga S: Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. Eur J Biochem 1999;264:397-406. **IF: 3.626**

45. Yamaoka T, Yano M, Idehara C, Yamada T, Tomonari S, Moritani M, Ii S, Yoshimoto K, Hata J, Itakura M: Apoptosis and remodelling of beta cells by paracrine interferon-gamma without insulitis in transgenic mice. Diabetologia 1999;42:566-573. **IF: 5.583**

46. Yamaoka T, Itakura M: Development of pancreatic islets (review). Int J Mol Med 1999;3:247-261. **IF: 3.190**

47. Takahashi I, Iijima H, Katashima R, Itakura M, Kiyono H: Clonal expansion of CD4+ TCRbetabeta+ T cells in TCR alpha-chain- deficient mice by gut-derived antigens. J Immunol 1999;162:1843-1850. **IF: 6.486**

48. Yoshimoto K, Tanaka C, Moritani M, Shimizu E, Yamaoka T, Yamada S, Sano T, Itakura M: Infrequent detectable somatic mutations of the RET and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) genes in human pituitary adenomas. Endocr J 1999;46:199-207. **IF: 0.848**

49. Kudo E, Shiota H, Naito T, Satake K, Itakura M: Polymorphisms of thymidine kinase gene in herpes simplex virus type 1: analysis of clinical isolates from herpetic keratitis patients and laboratory strains. J Med Virol 1998;56:151-158. **IF: 2.331**

50. Katashima R, Iwahana H, Fujimura M, Yamaoka T, Itakura M: Assignment of the human phosphoribosylpyrophosphate synthetase-associated protein 41 gene (PRPSAP2) to 17p11.2-p12. Genomics 1998;54:180-181. **IF: 3.840**

51. Katashima R, Iwahana H, Fujimura M, Yamaoka T, Ishizuka T, Tatibana M, Itakura M: Molecular cloning of a human cDNA for the 41-kDa phosphoribosylpyrophosphate synthetase-associated protein. Biochim Biophys Acta 1998;1396:245-250.

IF: 3.046

52. Tanaka C, Yoshimoto K, Yamada S, Nishioka H, Ii S, Moritani M, Yamaoka T, Itakura M: Absence of germ-line mutations of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene in familial pituitary adenoma in contrast to MEN1 in Japanese. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:960-965. **IF: 5.778**

53. Yamaoka T, Idehara C, Yano M, Matsushita T, Yamada T, Ii S, Moritani M, Hata J, Sugino H, Noji S, Itakura M: Hypoplasia of pancreatic islets in transgenic mice expressing activin receptor mutants. J Clin Invest 1998;102:294-301. **IF: 14.204**

54. Matsushita T, Yamaoka T, Otsuka S, Moritani M, Matsumoto T, Itakura M: Molecular cloning of mouse paired-box-containing gene (Pax)-4 from an islet beta cell line and deduced sequence of human Pax-4. Biochem Biophys Res Commun 1998;242:176-180. **IF: 2.904**

55. Yoshimoto K, Endo H, Tsuyuguchi M, Tanaka C, Kimura T, Iwahana H, Kato G, Sano T, Itakura M: Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;48:67-72. **IF: 3.023**

56. Moritani M, Yoshimoto K, Wong SF, Tanaka C, Yamaoka T, Sano T, Komagata Y, Miyazaki J, Kikutani H, Itakura M: Abrogation of autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice and protection against effector lymphocytes by transgenic paracrine TGF-beta1. J Clin Invest 1998;102:499-506. **IF: 14.204**

遺伝情報分野・業績のまとめ
(教授・板倉光夫、助教授・井上寛)

自然界に存在する遺伝子変異が個体の表現型に与える影響を個体レベルで解析するために、以下の研究を行っている。

1) 先天性代謝異常症の疾患原因遺伝子の解明：
連鎖解析と候補遺伝子のシーケンスによるポジショナルクローニングにより疾患原因遺伝子を明らかにする。家族性若年性高尿酸血症性腎症の原因遺伝子として uromodulin 遺伝子を同定した。顎骨骨幹異形成症の原因遺伝子として GDD1 を同定した。ワグナー症候群の原因遺伝子として、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン 2（CSPG2）を同定した。3 つの先天性代謝異常症の疾患原因遺伝子が同定されたことにより、病因の遺伝的診断が可能になった。これらの先天性代謝異常症の内、顎骨骨幹異形成症の原因遺伝子に関して、抗体を作成し、細胞内の局在、糖化修飾の有無、in situ hybridization による発生初期の発現解析、およびノックアウトの作成を行い、本研究室が独自に発見した新規病因遺伝子 GDD1 の機能解析を進めている。

2) トランスジェニックマウス(Tg)を用いる、膵ランゲルハンス島β細胞の機能解析：
インスリンを分泌する膵ベータ細胞に関して、Tg により以下の点を明らかにしてきた。Pax6 を膵β細胞で発現するトランスジェニックマウスが膵島腫瘍を形成することを明らかにした。regI を膵β細胞で発現するトランスジェニックマウスが糖尿病を発症し膵島腫瘍を形成することを明らかにした。FGF8 と FGF10 を膵β細胞で発現するトランスジェニックマウスが膵島細胞をそれぞれ肝細胞および膵外分泌細胞に分化させることを明らかにした。アルドース還元酵素を全身で過剰発現するトランスジェニックマウスとソルビトール還元酵素を欠損するマウスの交配系を用いることにより糖尿病性蛋白尿が酸化還元状態依存性であることを明らかにした。ブタ活性型 TGFβ1 を膵島の細胞で発現させるトランスジェニックマウスが p15 の発現上昇を介して膵島面積を縮小させることから、TGFβ1 が G1 から S 期への細胞周期の移行を遅らせることにより膵島面積を縮小することを提唱した。逆に G1 期から S 期への移行を進める常時活性型 CDK4 を膵β細胞で発現するトランスジェニックマウスが、癌化させることなく膵β細胞を増殖させることを明らかにした。常時活性型 CDK4 を膵β細胞で発現するトランスジェニックマウスが糖尿病の表現型を改善するか否かをレプチン受容体欠損により 2 型糖尿病を自然発症する db マウスおよび 1 型糖尿病を自然発症する NOD マウスと交配することにより、検討を進めている。

3) 糖尿病、関節リウマチの患者群と健常対照者群を用いる大規模関連解析：
関連解析により疾患感受性遺伝子を明らかにする研究を推進している。関節リウマチ・2 型糖尿病患者、および健常対照者由来末梢不死化 B リンパ芽球株をそれぞれ 1,000 株以上収集した。日本人ゲノム上で約 90,000 スニップスのマイナーアレル頻度を明らかにした（ASNIP データベースとして、ホームページに掲載している **http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dgi/JAPDGI/ASNPs/index_Japanese.html**））。関節リウマチの罹患同胞対解析の結果得られた第 7 染色体上の候補領域から疾患感受性遺伝子として SEC8L1 を抽出し、現在骨髄由来リンパ球を対象として機能解析を実施している。また、第 14 染色体の候補領域から関節リウマチの疾患感受性候補遺伝子を抽出し、ゲノム解析を進行させている。
2 型糖尿病に関する第 12 染色体上の候補領域から疾患感受性遺伝子として SOCS2 を抽出した。同様に、第 3、第 10、第 15、第 20 染色体上の候補領域から 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子に関するゲノム解析を進行させている。
このような遺伝学と多量データを含む複数系を解析する目的で行われる関連解析を行うために必要なマイナーアレル頻度が例えば 15%以上と比較的高いスニップスを、日本人ゲノム上に 90,000 個以上特定したことにより関連解析の研究基盤のひとつが整備された。2 型糖尿病と関節リウマチ等の「ありふれた病気」を対象とした場合に、有効な関連解析の方法として、1)罹患同胞対等の解析で疾患感受性が示唆される領域を対象とすること、2)遺伝子領域を中心として一定間隔（5～10 kb）にひとつ、マイナーアレル頻度が高いスニップス(単一ヌクレオチド多型)を用いて、760 例～950 例程度の患者群と同数の健常対照者を用いる関連解析により、比較的高率に疾患感受性遺伝子が抽出できることが明らかにしている。

4) 2 型糖尿病を発症するマウスを糖尿病を発症しないマウスと交配し、雑種第二世代における糖尿病の表現型と遺伝型を比較する QTL 解析：
QTL 解析により、糖尿病に関する形質を修飾する遺伝子を複数の系で探索している。
第 1 の系はレプチン受容体欠損により糖尿病を発症する db マウスを、糖尿病を発症しない系統のマウス（BAD2, C3H）に交配し、雑種第二世代の子孫マウスを用いる QTL 解析を行い、遺伝背景の中に含まれる疾患感受性座位を特定する。コンジェニックマウスを作成し、2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子を抽出する。糖尿病発症 db マウスと C3H マウスとの雑種第 2 世代交配系を用いる QTL 解析により、6 箇所の候補座位を同定し、DBA2 マウスとの交配系では mRNA レベルを表現型とする QTL 解析により複数の候補遺伝子を抽出した。さらに、遺伝子間相互作用を検討することにより、27 組の遺伝子相互作用を明らかにした。
db マウスと DBA2 マウスとの交配系で得られた座位に関して作成した 4 系統のコンジェニックマウスの内、第 4 および第 5 染色体上の座位を有する 2 系統が雑種第 2 世代で認められた表現型を再現し、現在サブコンジェニックマウスを用いてそれぞれの候補領域を順次狭めて、最終的に修飾遺伝子を同定する作業を進行させている。
また、糖尿病を発症する AKITA マウスと A/J マウスとの雑種第 2 世代交配系を用いる QTL 解析により 4 箇所の候補座位を同定した。AKITA マウスと A/J マウスとの交配系で得られた座位に関して作成した 4 系統のコンジェニックマウスの内 2 系統が雑種第 2 世代で認められた表現型を再現し、この領域から修飾遺伝子を同定する作業を進行させている。

以上の生体における病態・代謝調節に関わるゲノム機能を個体レベルで解析する研究成果を土台として、ゲノム機能学の研究を推進している。

社会貢献実績（1998～2005 遺伝情報分野）

(１) 新聞掲載、テレビ報道

1. 2006年2月6日（徳島新聞）糖尿病の症状　染色体部位27組　組み合わせ影響徳島大と大塚製薬マウス実験で確認
2. 2005年12月21日（徳島新聞）インスリン分泌抑制遺伝子特定
3. 2004年9月8日（徳島新聞）インシュリン分泌細胞マウスで増殖に成功
4. 2003年4月17日（徳島新聞）糖尿病関連7遺伝子徳大グループが発見
5. 2002年7月28日（読売新聞）病気と遺伝子の関係解明
6. 2002年1月15日（徳島新聞）ゲノムの時代　どう守る「遺伝情報」
7. 2002年1月11日（徳島新聞）ゲノムの時代　遺伝子を探せ４
8. 2002年1月10日（徳島新聞）ゲノムの時代　遺伝子を探せ３
9. 2002年1月9日（徳島新聞）ゲノムの時代　遺伝子を探せ２
10. 2002年1月8日（徳島新聞）ゲノムの時代　遺伝子を探せ１
11. 2001年12月23日（徳島新聞）タンパク質の機能解析　新専攻設け最先端研究
12. 2001年5月23日（読売新聞夕刊）ポストゲノム　病気や個人差の遺伝子どれだ？
13. 2000年7月7日（NHK）「発信！とくしま」　特効薬は生まれるか　～徳島ゲノム研究最前線～
14. 2000年6月30日（朝日新聞）検証・医療現場　徳島大にゲノム機能研究センター遺伝子解析し医療に応用
15. 2000年1月16日（テレビ大阪）「医食同源」　遺伝子で明らかになる体質と病気
16. 1999年10月5日（読売新聞夕刊）東京テクノ・フォーラム２１で講演　生かせる個人「差」情報
17. 1999年8月31日（徳島新聞）病気の遺伝子追う　ゲノム解析、実証実験
18. 1999年8月7日（日本経済新聞）体質決定遺伝子解析へ

(２)　特許権等知的財産権

1. 第３番染色体短腕領域における日本人２型糖尿病のリスク判定　板倉光夫、井上寛、森谷眞紀、国立大学法人徳島大学　特願2006-23960（2006年1月31日）
2. 第１５番染色体長腕領域における日本人２型糖尿病のリスク判定法　板倉光夫、森谷眞紀、山口裕加、国立大学法人徳島大学　特願2006-23898（2006年1月31日）
3. 関節リウマチ感受性遺伝子、及び関節リウマチ罹患リスクの測定方法　板倉光夫、安井夏生、井上寛、高田洋一郎、国立大学法人徳島大学　特願2005-287114（2005年9月30日）
4. 2型糖尿病の発症リスクの判定方法　板倉光夫、井上寛、棚橋俊仁、国立大学法人徳島大学　特願2005-270689（2005年9月16日）
5. 内部標準ペプチドを用いて生体由来試料に含まれる標識タンパク質を定量する方法　株式会社アプロサイエンス、国立大学法人徳島大学　特願2005-123516（2005年4月21日）
6. SEC8L1 GENE POLYMORPHISM AS A RHEUMATOID ARTHRITIS DISEASE-SUSCEPTIBLE GENE　板倉光夫、浜田大輔、安井夏生　アメリカ仮出願（2005年3月16日）
7. 糖尿病疾患感受性遺伝子、及び糖尿病罹患の難易を検出する方法　板倉光夫、国立大学法人徳島大学　特願2005-074076、特願2005-074074、特願2005-074072、特願2005-074071、特願2005-074070（2005年3月15日）
8. 顎骨骨幹形成症GDDの原因遺伝子GDD1とその用途　板倉光夫、堤聡、井上寛、国立大学法人徳島大学　特願2004-313511（2004年10月28日）
9. 糖尿病治療剤スクリーニング方法　板倉光夫、山之内製薬株式会社、富士通株式会社、ｱﾌﾟﾗｲﾄﾞﾊﾞｲｵｼｽﾃﾑｽﾞｼﾞｬﾊﾟﾝ株式会社　特願2004-134332（2004年4月28日）
10. 疾患感受性遺伝子の同定方法並びにそれに用いるプログラムおよびシステム　板倉光夫、山之内製薬株式会社、富士通株式会社、ｱﾌﾟﾗｲﾄﾞﾊﾞｲｵｼｽﾃﾑｽﾞｼﾞｬﾊﾟﾝ株式会社　PCT/JP2003/14888（2003年11月21日）
11. 疾患感受性遺伝子の同定方法並びにそれに用い

るプログラムおよびシステム　板倉光夫、山之内製薬株式会社、富士通株式会社、ｱﾌﾟﾗｲﾄﾞﾊﾞｲｵｼｽﾃﾑｽﾞｼﾞｬﾊﾟﾝ株式会社　特願2002-339901（2002年11月22日）

12. ゲノム解析方法、ゲノム解析プログラムおよびゲノム解析装置　板倉光夫、富士通株式会社　PCT10/270,197（2002年10月15日）
13. 糖尿病の発症危険性判定方法　板倉光夫、三共株式会社　特願2002-90861（2002年3月28日）
14. ゲノム解析方法、ゲノム解析プログラムおよびゲノム解析装置　板倉光夫、富士通株式会社　特願2002-89516（2002年3月27日）
15. SNPスコアリングシステム、SNPスコアリング方法及びSNPスコアリングプログラム　板倉光夫、高浜洋介、独立行政法人産業技術総合研究所、PSS株式会社日立ｿﾌﾄｳｪｱｴﾝｼﾞﾆｱﾘﾝｸﾞ株式会社　特願2001-200202（2001年6月29日）
16. 遺伝物質シーケンス決定用懸濁系、その懸濁系を用いた遺伝物質シーケンス決定方法およびその懸濁系を用いたSNPs高速スコアリング方法　板倉光夫、ﾌﾟﾚｼｼﾞｮﾝ・ｼｽﾃﾑ・ｻｲｴﾝｽ株式会社　PCT/JP00/7050（2000年10月11日）
17. 平板ゲル電気泳動装置用試料導入装置およびその試料導入方法　板倉光夫、ﾌﾟﾚｼｼﾞｮﾝ・ｼｽﾃﾑ・ｻｲｴﾝｽ株式会社　特願2000-205784（2000年7月26日）
18. 遺伝物質シーケンス決定用懸濁系、その懸濁系を用いた遺伝物質シーケンス決定方法およびその懸濁系を用いたSNPs高速スコアリング方法　板倉光夫、ﾌﾟﾚｼｼﾞｮﾝ・ｼｽﾃﾑ・ｻｲｴﾝｽ株式会社　特願平11-2902465（1999年10月11日）

(3) 若手の育成

	ポスドク	大学院生	共同研究員
2005 年	1	5	8
2004 年	1	5	11
2003 年	0	5	11
2002 年	1	4	11
2001 年	3	3	11
2000 年	3	2	6
1999 年	0	0	1
1998 年	0	0	0

(4) 主な学会活動

日本栄養・食糧学会　中国・四国支部　評議員、日本生化学会　評議員、日本遺伝子診療学会　委員会委員、日本遺伝子診療学会　評議員、日本遺伝子診療学会学術委員、日本糖尿病学会　学術評議員、日本痛風・核酸代謝学会　副理事長、日本痛風・核酸代謝学会　学会賞選考委員、日本痛風・核酸代謝学会「痛風と核酸代謝」編集委員長、日本痛風・核酸代謝学会治療ガイドライン作成委員会　評価委員、痛風研究会　評議員、日本内分泌学会　代議員、日本内分泌学会四国地方会評議員、日本糖尿病学会　評議員、痛風研究会　評議員

(5) 民間企業における業務分担

1. 株式会社ハプロファーマ　取締役
2. 株式会社大塚製薬工場　「安全性検討委員会」アドバイザー

(１０．2)【分子機能解析分野】
－塩見教授研究室－

IF: by year of 2004

1. Miyoshi, K., Tsukumo, H., Nagami, T., Siomi, H., and Siomi, MC. 2005 Slicer function of Drosophila Argonautes and its involvement in RISC formation. *Genes & Development* 19: 2837-2848. Genes & Development **IF 16.385**

2. Saito, K., Ishizuka, A., Siomi, H., and Siomi, MC. 2005. Processing of pre-microRNAs by the Dicer-1-Loquacious complex in Drosophila cells. PLoS Biology 3(7): e235. PLoS Biology **IF13.9**

3. Siomi, MC., Tsukumo, H., Ishizuka, A., Nagami, T., and Siomi, H. 2005. A potential link between transgene silencing and poly(A) tail. RNA 11: 1004-1011. RNA **IF 5.842**

4. Okamura, K., Ishizuka, A., Siomi, H., and Siomi, MC. 2004. Distinct roles for Argonaute proteins in small RNA-directed RNA cleavage pathways. Genes & Development 18: 1655-1666. Genes & Development **IF 16.385**

5. Siomi, H., Ishizuka, A and Siomi, MC. 2004. RNA Interference: A New Mechanism by Which FMRP Acts in the Normal Brain? - What can Drosophila teach us? – MRDDR review, 10: 68-74. MRDDR review **IF 3.114**

6. Siomi, MC., Higashijima, K., Ishizuka, A. and Siomi, H. 2002. Casein kinase II phosphorylates the fragile X syndrome protein and modulates its biological properties. Mol. Cell. Biol. 22: 8438-8447. Molecular and Cellular Biology **IF 7.822**

7. Ishizuka, A., Siomi, MC. and Siomi, H. 2002. A Drosophila fragile X protein interacts with components of RNAi and ribosomal proteins. Genes & Development 16: 2497-2508. Genes & Development **IF 16.385**

8. Inoue, SB., Shimoda, M., Nishinokubi, I., Siomi, MC., Okamura, M., Nakamura, A., Kobayashi, S., Ishida, N. and Siomi, H. 2002. A role for the Drosophila fragile X related gene in the circadian output. Current Biology 12: 1331-1335. Current Biology **IF 11.901**

9. Tabara, H., Yigit, E., Siomi, H. and Mello, CC. 2002. The double-stranded RNA binding protein RDE-4 interacts in vivo with RDE-1, DCR-1 and a conserved DExH-box helicase to direct RNA interference in C. elegans. Cell. 109:861-871. Cell **IF 28.389**

10. Siomi, MC. 2000. Molecular mechanisms of messenger RNA nuclear export. Cell Structure & Function. 25: 227-235. Cell Structure & Function **IF 1.66**

Book Chapter:

1. Ishizuka, A., Saito, K., Siomi, MC., and Siomi, H. 2005. In vitro pre-miRNA processing assays using Drosophila S2 cell lysates. Methods in Molecular Biology series. (ed., Ying, Shao-Yao) in press.

2. Siomi, MC., and Siomi, H. 2005. Identification of components of RNAi pathways using the Tandem Affinity Purification (TAP) method. Methods in Molecular Biology series. Volume #: 309. RNA Silencing: Methods and Protocols (ed., Carmichael, Gordon) ISBN: 1-59259-935-4.pp1-9.

3. Taura, T., Siomi, M. C. and Siomi, H. The molecular mechanisms of mRNA export. pp161-174. In Nuclear Import and Export in Plants and Animals. (ed., Tzfira, T and Citovsky, V.) ISBN:0-306-48241-X. Landes Bioscience, New York. 2005.

分子機能解析分野・業績のまとめ
(教授・塩見春彦、助教授・塩見美喜子)

1) RNA 発現異常による疾患発症機序の解明を脆弱 X 症候群原因遺伝子 FMR1 を中心に進め、脆弱 X 症候群発症機構解明の一助となるモデル動物としてショウジョウバエ dFMR1 欠失変異体を作成した。さらに、この変異体個体が行動（概日リズム、性行動、記憶等）異常、および特定神経細胞の形態異常を示すことを見いだした。

2) 生化学的解析により dFMR1 タンパク質の性状(蛋白質—蛋白質相互作用、蛋白質—RNA 相互作用等）がリン酸化により制御されており、またこのリン酸化に直接関与する酵素として CKII を同定した。さらに、生化学的解析を進め、dFMR1 タンパク質が RNAi（RNA 干渉）関連分子装置と相互作用する因子であることを明らかにした。これは「RNAi 関連分子装置の異常による疾患」というヒト分子遺伝学の全く新しい領域を開くさきがけとなった。また、この発見は、RNAi 分子経路が脳神経系の機能と形態形成に関与している可能性を示唆するものである。

3) 一方、小分子 RNA(21 塩基長程度)による遺伝子発現制御機構である「RNA サイレンシング」の分子メカニズムを、トリガーRNA のプロセシング反応から必須因子のリサイクリングシステムまで、体系的に解明することを目指し、線虫やショウジョウバエを用い研究を行なった。その結果、哺乳生物においては RNAi と microRNA の作用経路で機能する RISC 複合体は同一であると報告されたが、線虫やショウジョウバエにおいては、各々の経路において作用する RISC が異なる事を見出した。特に、ショウジョウバエを用いて、RNAi 分子経路と miRNA 分子経路の類似点と相違点を明確にした。

4) ショウジョウバエ RNAi 分子経路において、標的 RNA の切断に直接関与する酵素（'Slicer'）が Argonaute (AGO)タンパク質であることを明らかにした。ヒトの場合、AGO2 のみが Slicer 活性を持つことが知られているが、ハエにおいては AGO1 および AGO2 いずれもが Slicer 活性を有することを明確にした。また、この Argonaute タンパク質が持つ Slicer 活性が、直接、２本鎖 siRNA の１本鎖化に関与していることを示した。

5) miRNA 前駆体を成熟 miRNA へとプロセスする Dicer-1 のパートナー分子として Loqs を同定し、Loqs が Dicer-1 のプロセッシング活性を増強し、さらに基質の特異性にも関与することを示した。

以上の「脆弱 X 症候群原因遺伝子 FMR1 の個体レベルの機能」に関する研究成果を土台として、RNA サイレンシング分子経路の解析へと発展させ、ゲノム機能学の研究を推進している。

社会貢献実績（1999～2005 分子機能解析分野）

（１）新聞雑誌掲載、テレビ報道

生化学的解析によりdFMR1タンパク質がRNAi/miRNA分子装置に組み込まれた因子であることを明らかにした論文は(Genes Dev 16:2497-2508, 2002)、Science 誌のEditors' choice (Vol 298, Issue 5593, 497 , 18 October 2002)やNature Medicine誌の News and Views (8: 1204-1205, 2002)等に取り上げられ、「RNAi/miRNA分子装置の異常による疾患」というヒト分子遺伝学の全く新しい領域を開くさきがけとして高く評価されている。また、ショウジョウバエを用いて、RNAi分子経路と miRNA分子経路の類似点と相違点を明確にした論文（Genes Dev 18: 1655-1666, 2004）は、Nature Reviews Genetics (5, 638-639, 2004)にとりあげられ、詳しく解説された。さらに、 miRNA前駆体を成熟miRNAへとプロセスするDicer-1のパートナー分子としてのLoqs分子の同定(*PLoS Biology* 3(7): e235, 2005)は、Current BiologyのDispatch (15: R603-605, 2005)にとりあげられた。

（２）特許権等知的財産権

特になし。

（３）若手の育成

	ポスドク	大学院生	共同研究員
2005 年	3	7	
2004 年	2	7	
2003 年	1	5	
2002 年	3	2	
2001 年	3	1	
2000 年	2	1	
1999 年	1	0	

備考：
＜日本学術振興会特別研究員＞
石塚明（現在、博士課程３年） DC1 （2003 年より）
岡村勝友（2005 年学位取得）PD (2005 年より、国立遺伝学研究所博士研究員)
三好啓太（現在、博士研究員）2006 年４月より PD.

（４）受賞

塩見美喜子：
財団法人三菱財団第 31 回自然科学研究助成受賞(2000

年）、林女性自然科学者研究助成受賞（2003 年）

（5）主な学術講演

塩見春彦：
Max-Plank Institute for Biochemistry, 新潟大学脳研究所、Banbury Center （Cold Spring Harbor Laboratory）, 京都大学ウイルス研究所, 熊本大学理学部、奈良先端技術大学院大学バイオサイエンス研究科、大阪バイオサイエンス研究所、基礎生物学研究所、東京大学理学部、理化学研究所、名古屋大学大学院理学研究科、Natcher Conference Center (NIH).

塩見美喜子：
東京大学医科学研究所、京都大学農学部、神戸大学理学部、Keystone Meeting, Uppsala 大学（Sweden）、東洋紡敦賀バイオ研究所、大阪薬科大学ハイテクリサーチセンター、

（6）主な学会活動

日本 RNA 学会　評議委員、米国 FRAXA Research Foundation（faculty member）
日本 RNA 学会年会（年会会長　淡路島夢舞台　2006 年 7 月）

（7）雑誌審査：

Cell, Genes & Development, PLoS Biology, Current Biology, Trends in Genetics, Molecular and Cellular Biology, Nucleic Acids Research, RNA, Molecular Biology of the Cell, Human Molecular Genetics, Oncogene, Journal of Neurochemistry, Genes to Cells, Gene, J. RNAi and Gene Silencing, BBRC, Biology of the Cell, Cytogenetic and Genome Research, Biochimica et Biophysica Acta (BBA), Brain Research Protocols, J. Human Virology, J. Neuroscience Research, J. Medical Investigation

（8）グラント審査：

NSF（米国）、University of Antwerp （Belgium）、日本学術振興会（学術創成　2004 年、2006 年）、日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員（平成 15 年-17 年）、理研フロンティア研究システム、The Austrian Genome Research Programme GEN-AU (the Austrian Ministry of Education, Science and Culture), The Fund for Scientific Research – Flanders (Belgium)(FWO), Wellcome Trust（英国）、科学研究費委員会専門委員（調査審議）（平成 18 年 1 月 1 日から一年間）

(１０．３)【遺伝子実験施設、免疫系発生研究分野として】
－高浜教授研究室－

IF: by year of 2004

1. Nitta T, Nasreen M, Seike T, Goji A, Ohigashi I, Miyazaki T, Ohta T, Kanno M, Takahama Y.
IAN family critically regulates survival and development of T lymphocytes.
PLoS Biology. in press **IF: 13.9**

2. Tomita S, Maekawa SI, Rahman M, Saito F, Kizu R, Tohi K, Ueno T, Nakase H, Gonzalez FJ, Hayakawa K, Korenaga T, Takahama Y.
Thymic involution produced by diesel exhaust particles and their constituents in mice.
Toxicology and Environmental Chemistry. in press
IF: not available

3. Ramsdell F, Zuniga-Pflucker JC, Takahama Y.
In vitro systems for the study of T cell development: fetal thymus organ culture and OP9-DL1 cell co-culture.
Current Protocols in Immunology. in press.
IF: not available

4. Kurobe H, Liu C, Ueno T, Saito F, Ohigashi I, Seach N, Arakaki R, Hayashi Y, Kitagawa T, Lipp M, Boyd RL, Takahama Y.
CCR7-dependent cortex-to-medulla migration of positively selected thymocytes is essential for establishing central tolerance.
Immunity. 24:165-177 (2006) **IF: 15.4**

5. Takahama Y.
Journey through the thymus: stromal guides for T-cell development and selection.
Nature Rev Immunol. 6:127-135 (2006) **IF: 32.7**

6. Hollander G, Gill J, Zuklys S, Iwanami N, Liu C, Takahama Y.
Cellular and molecular events during early thymus development.
Immunol. Rev. 209:28-46 (2006) **IF: 7.9**

7. Ueno M, Tomita S, Nakagawa T, Ueki M, Iwanaga Y, Ono J, Onodera M, Huang CL, Kanenishi K, Shimada A, Maekawa N, Sakamoto H.
Effects of aging and HIF-1alpha deficiency on permeability of hippocampal vessels.
Microsc Res Tech. 69:29-35 (2006) **IF: 2.6**

8. Ueno M, Tomita S, Ueki M, Iwanaga Y, Huang CL, Onodera M, Maekawa N, Gonzalez FJ, Sakamoto H.
Two pathways of apoptosis are simultaneously induced in the embryonal brains of neural cell-specific HIF-1alpha-deficient mice.
Histochem Cell Biol. 2005:1-10 (2005) **IF: 2.6**

9. Izawa Y, Yoshizumi M, Fujita Y, Ali N, Kanematsu Y, Ishizawa K, Tsuchiya K, Obata T, Ebina Y, Tomita S, Tamaki T.
ERK1/2 activation by angiotensin II inhibits insulin-induced glucose uptake in vascular smooth muscle cells.
Exp Cell Res. 308:291-299 (2005) **IF: 4.0**

10. Gray DHD, Ueno T, Chidgey AP, Malin M, Goldberg GL, Takahama Y, Boyd RL.
Controlling the thymic microenvironment.
Curr Op Immunol. 17:137-143 (2005) **IF: 12.1**

11. Kuroda N, Mitani T, Takeda N, Ishimaru N, Arakaki R, Hayashi Y, Bando Y, Izumi K, Takahashi T, Nomura T, Sakaguchi S, Ueno T, Takahama Y, Uchida D, Sun S, Kajiura F, Mouri Y, Han H, Matsushima A, Yamada G, Matsumoto M.
Development of autoimmunity against transcriptionally unrepressed target antigen in the thymus from Aire-deficient mice.

J Immunol. 174:1862-1870 (2005) **IF: 6.5**

12. Liu C, Ueno T, Kuse S, Saito F, Nitta T, Piali L, Nakano H, Kakiuchi T, Lipp M, Hollander GA, Takahama Y.
The role of CCL21 in recruitment of T-precursor cells to fetal thymi.
Blood. 105:31-39 (2005) **IF: 9.8**

13. Ueno T, Liu C, Nitta T, Takahama Y.
Development of T-lymphocytes in mouse fetal thymus organ culture.
Methods Mol Bio**l.** 290:117-134 (2005)
IF: not available

14. Talukder SR, Dudley DD, Alt FW, Takahama Y, Akamatsu Y.
Increased frequency of aberrant V(D)J recombination products in core RAG-expressing mice.
Nucleic Acids Res. 32:4539-4549 (2004) **IF: 7.3**

15. Ueno T, Saito F, Gray DH, Kuse S, Hieshima K, Nakano H, Kakiuchi T, Lipp M, Boyd RL, Takahama Y.
CCR7 signals are essential for cortex-to-medulla migration of developing thymocytes.
J Exp Med. 200:493-505 (2004) **IF: 14.6**

16. Iwanami N, Takahama Y, Kunimatsu S, Li J, Takei R, Ishikura Y, Suwa H, Niwa K, Sasado T, Morinaga C, Yasuoka A, Deguchi T, Hirose Y, Yoda H, Henrich T, Ohara O, Kondoh H, Furutani-Seiki M.
Mutations affecting thymus organogenesis in medaka, Oryzias latipes.
Mech Dev. 121: 779-789 (2004) **IF: 3.3**

17. Furutani-Seiki M, Sasado T, Morinaga C, Suwa H, Niwa K, Yoda H, Deguchi T, Hirose Y, Yasuoka A, Henrich T, Watanabe T, **I**wanami N, Kitagawa D, Saito K, Asaka S, Osakada M, Kunimatsu S, Momoi A, Elmasri H, Winkler C, Ramialison M, Loosli F, Quiring R, Carl M, Grabher C, Winkler S, Del Bene F, Shinomiya A, Kota Y, Yamanaka T, Okamoto Y, Takahashi K, Todo T, Abe K, Takahama Y, Tanaka M, Mitani H, Katada T, Nishina H, Nakajima N, Wittbrodt J, Kondoh H.
A systematic genome-wide screen for mutations affecting organogenesis in Medaka, Oryzias latipes.
Mech Dev. 121: 647-658 (2004) **IF: 3.3**

18. Watanabe T, Asaka S, Kitagawa D, Saito K, Kurashige R, Sasado T, Morinaga C, Suwa H, Niwa K, Henrich T, Hirose Y, Yasuoka A, Yoda H, Deguchi T, Iwanami N, Kunimatsu S, Osakada M, Loosli F, Quiring R, Carl M, Grabher C, Winkler S, Del Bene F, Wittbrodt J, Abe K, Takahama Y, Takahashi K, Katada T, Nishina H, Kondoh H, Furutani-Seiki M.
Mutations affecting liver development and function in Medaka, Oryzias latipes.
Mech Dev. 121: 791-802 (2004) **IF: 3.3**

19. Elmasri H, Winkler C, Liedtke D, Sasado T, Morinaga C, Suwa H, Niwa K, Henrich T, Hirose Y, Yasuoka A, Yoda H, Watanabe T, Deguchi T, **I**wanami N, Kunimatsu S, Osakada M, Loosli F, Quiring R, Carl M, Grabher C, Winkler S, Del Bene F, Wittbrodt J, Abe K, Takahama Y, Takahashi K, Katada T, Nishina H, Kondoh H, Furutani-Seiki M.
Mutations affecting somite formation in the Medaka (Oryzias latipes).
Mech Dev. 121: 659-671 (2004) **IF: 3.3**

20. Sasado T, Morinaga C, Niwa K, Shinomiya A, Yasuoka A, Suwa H, Hirose Y, Yoda H, Henrich T, Deguchi T, Iwanami N, Watanabe T, Kunimatsu S, Osakada M, Okamoto Y, Kota Y, Yamanaka T, Tanaka M, Kondoh H, Furutani-Seiki M.
Mutations affecting early distribution of primordial germ cells in Medaka (Oryzias latipes) embryo.
Mech Dev. 121: 817-828 (2004) **IF: 3.3**

21. Morinaga C, Tomonaga T, Sasado T, Suwa H, Niwa K, Yasuoka A, Henrich T, Watanabe T, Deguchi T, Yoda H, Hirose Y, Iwanami N, Kunimatsu S, Okamoto Y, Yamanaka T, Shinomiya A, Tanaka M, Kondoh H, Furutani-Seiki M.
Mutations affecting gonadal development in Medaka, Oryzias latipes.
Mech Dev. 121: 829-839 (2004) **IF: 3.3**

22. Yasuoka A, Hirose Y, Yoda H, Aihara Y, Suwa H, Niwa K, Sasado T, Morinaga C, Deguchi T, Henrich T, Iwanami N, Kunimatsu S, Abe K, Kondoh H, Furutani-Seiki M.
Mutations affecting the formation of posterior lateral line system in Medaka, Oryzias latipes.
Mech Dev. 121: 729-738 (2004) **IF: 3.3**

23. Yoda H, Hirose Y, Yasuoka A, Sasado T, Morinaga C, Deguchi T, Henrich T, Iwanami N, Watanabe T, Osakada M, Kunimatsu S, Wittbrodt J, Suwa H, Niwa K, Okamoto Y, Yamanaka T, Kondoh H, Furutani-Seiki M.
Mutations affecting retinotectal axonal pathfinding in Medaka, Oryzias latipes.
Mech Dev. 121:715-728 (2004) **IF: 3.3**

24. Loosli F, Bene FD, Quiring R, Rembold M, Martinez-Morales JR, Carl M, Grabher C, Iquel C, Krone A, Wittbrodt B, Winkler S, Sasado T, Morinaga C, Suwa H, Niwa K, Henrich T, Deguchi T, Hirose Y, Iwanami N, Kunimatsu S, Osakada M, Watanabe T, Yasuoka A, Yoda H, Winkler C, Elmasri H, Kondoh H, Furutani-Seiki M, Wittbrodt J.
Mutations affecting retina development in Medaka.
Mech Dev. 121: 703-714 (2004) **IF: 3.3**

25. Kitagawa D, Watanabe T, Saito K, Asaka S, Sasado T, Morinaga C, Suwa H, Niwa K, Yasuoka A, Deguchi T, Yoda H, Hirose Y, Henrich T, Iwanami N, Kunimatsu S, Osakada M, Winkler C, Elmasri H, Wittbrodt J, Loosli F, Quiring R, Carl M, Grabher C, Winkler S, Del Bene F, Momoi A, Katada T, Nishina H, Kondoh H, Furutani-Seiki M.
Genetic dissection of the formation of the forebrain in Medaka, Oryzias latipes.
Mech Dev. 121:673-685 (2004) **IF: 3.3**

26. Aizawa K, Mitani H, Kogure N, Shimada A, Hirose Y, Sasado T, Morinaga C, Yasuoka A, Yoda H, Watanabe T, Iwanami N, Kunimatsu S, Osakada M, Suwa H, Niwa K, Deguchi T, Hennrich T, Todo T, Shima A, Kondoh H, Furutani-Seiki M.
Identification of radiation-sensitive mutants in the

Medaka, Oryzias latipes.
Mech Dev. 121:895-902 (2004) **IF: 3.3**

27. Kajiura F, Sun S, Nomura T, Izumi K, Ueno T, Bando Y, Kuroda N, Han H, Li Y, Matsushima A, Takahama Y, Sakaguchi S, Mitani T, Matsumoto M.
NF-kB-inducing kinase establishes self-tolerance in a thymic-stroma dependent manner.
J Immunol. 172:2067-2075 (2004) **IF: 6.5**

28. Sheard MA, Liu C, Takahama Y.
Developmental status of CD4-CD8+ and CD4+CD8- thymocytes with medium expression of CD3.
Eur J Immunol. 34:25-35 (2004) **IF: 5.0**

29. Tomita S, Jiang HB, Ueno T, Takagi S, Tohi K, Maekawa S, Miyatake A, Furukawa A, Gonzalez FJ, Takeda J, Ichikawa Y, Takahama Y.
T cell-specific disruption of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator gene causes resistance to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced thymic involution.
J Immunol. 171:4113-4120 (2003) **IF: 6.5**

30. Takagi S, Tojo H, Tomita S, Sano S, Itami S, Hara M, Inoue S, Horie K, Kondoh G, Hosokawa K, Gonzalez FJ, Takeda J.
Alteration of the 4-sphingenine scaffolds of ceramides in keratinocyte-specific Arnt-deficient mice affects skin barrier function.
J Clin Invest. 112:1372-82 (2003) **IF: 14.2**

31. Nasreen M, Ueno T, Saito F, Takahama Y.
In vivo treatment of class II MHC-deficient mice with anti-TCR antibody restores the generation of circulating CD4 T cells and optimal architecture of thymic medulla.
J Immunol. 171:3394-3400 (2003) **IF: 6.5**

32. Tomita S, Ueno M, Sakamoto M, Kitahama Y, Ueki M, Maekawa N, Sakamoto H, Gassmann M, Kageyama R, Ueda N, Gonzalez FJ, Takahama Y.
Defective brain development in mice lacking HIF-1 alpha in neural cells.
Mol Cell Biol. 23:6739-6749 (2003) **IF: 7.8**

33. Nakase H, Takahama Y, Akamatsu Y.
Effect of CpG methylation on RAG1/RAG2 reactivity: implications of direct and indirect mechanism for controlling V(D)J cleavage.
EMBO R. 4:774-780 (2003) **IF: 7.6**

34. Akamatsu Y, Monroe R, Dudley DD, Elkin SK, Gartner F, Talukder SR, Takahama Y, Alt FW, Bassing CH, Oettinger MA.
Deletion of the RAG2 C-terminus leads to impaired lymphoid development in mice.
Proc Natl Acad Sci USA. 100:1209-1214 (2003) **IF: 10.5**

35. Ueno T, Hara K, Willis MS, Malin MA, Hopken UE, Gray DH, Matsushima K, Lipp M, Springer TA, Boyd RL, Yoshie O, Takahama Y.
Role for CCR7 ligands in the emigration of newly generated T lymphocytes from the neonatal thymus.
Immunity. 16: 205-218 (2002) **IF: 15.4**

36. Yoh K, Sugawara T, Motohashi H, Takahama Y, Koyama A, Yamamoto M, Takahashi S.
Transgenic overexpression of MafK suppresses T cell proliferation and function in vivo.
Genes to Cells. 6:1055-1066 (2001) **IF: 4.1**

37. Tada M, Takahama Y, Abe K, Nakatsuji N, Tada T.
Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells.
Current Biology. 11:1553-1558 (2001) **IF: 11.9**

38. Sano S, Takahama Y, Sugawara T, Kosaka H, Itami S, Yoshikawa K, Miyazaki J, van Ewijk W, Takeda J.
Stat3 in thymic epithelial cells is essential for postnatal maintenance of thymic architecture and thymocyte survival.
Immunity. 15: 261-273 (2001) **IF: 15.4**

39. Masuyama N, Oishi K, Mori Y, Ueno T, Takahama Y, Gotoh Y.
Akt inhibits the orphan nuclear receptor Nur77 and T cell apoptosis.
J Biol Chem. 276, 32799-32805 (2001) **IF: 6.4**

40. Takahama Y.
Genetic modulation of immature T lymphocytesand its application.
J Med Invest. 48: 25-30 (2001) IF: not available

41. Hayashi K, Natsume W, Watanabe T, Abe N, Iwai N, Okada H, Ito Y, Asano M, Iwakura Y, Habu S, Takahama Y, Satake M.
Diminution of the AML1 transcription factor function causes differential effects on the fates of CD4 and CD8 single positive T cells.
J Immunol. 165: 6816-6824 (2000) **IF: 6.5**

42. Sheard MA, Sharrow SO, Takahama Y.
Synchronous deletion of Mtv-superantigen-reactive thymocytes in the CD3 medium/high CD4+CD8+ subset.
Scand J Immunol. 52:550-554 (2000) **IF: 1.9**

43. Spain LM, Lau LL, Takahama Y.
Retroviral infection of T cell precursors in thymic organ culture.
Methods Mol Biol. 136:79-86 (2000)
IF: not available

44. Kaneta M, Osawa M, Sudo K, Nakauchi H, Farr AG, Takahama Y.
A role for Pref-1 and HES-1 in thymocyte development.
J Immunol. 164: 256-264 (2000) **IF: 6.5**

45. Takahama Y.
Differentiation of murine thymocytes in fetal thymus organ culture.
Methods Mol Biol. 134: 37-46 (2000)
IF: not available

46. Apostolou I, Takahama Y, Belmant C, Kawano T, Huerre M, Marchal G, Cui J, Taniguchi M, Nakauchi H, Fournie JJ, Kourilsky P, Gachelin G.
Murine natural killer T cells contribute to the granulomatous reaction caused by mycobacterial cell walls.

Proc Natl Acad Sci USA. 96:5141-5146 (1999)
IF: 10.5

遺伝子実験施設（免疫系発生研究分野として）・業績のまとめ
(教授・高浜洋介、助教授・冨田修平)

先天的なゲノム情報の限界を超越して多様な生体外情報に適応する生体を理解するために、免疫システムの発生機構を題材として、以下の研究を行っている。

1) Ｔリンパ球の自己・非自己識別を担う細胞生死選択の分子シグナル：

胸腺にて発生する幼若なＴリンパ球は、発現する抗原レセプターの抗原認識特異性に従って「正の選択」または「負の選択」とよばれる生死選択を受ける。しかし、生死の異なる細胞運命をもたらす抗原レセプター信号の相違は明確でない。私たちの研究成果としては、まず、負の選択におけるアポトーシス誘導に必須の転写因子 Nur77 がセリンスレオニンキナーゼ Akt によってリン酸化され転写活性が抑えられることがわかった。一方、PI3 キナーゼと Akt の阻害は正の選択によるＴリンパ球分化を抑制した。これらの結果から、正の選択においては抗原レセプターシグナルの下流で PI3 キナーゼと Akt 活性化の発動が Nur77 のリン酸化をもたらし、その結果アポトーシス誘導が抑制されることが示唆された。すなわち、正と負の選択におけるＴリンパ球の生死運命分岐に AKT と Nur77 を介した新たな制御スイッチが存在することが示唆された（J.Biol.Chem.’01）。

また、正の選択をひきおこすシグナル伝達機構を網羅的に解明するために、正の選択と負の選択がひきおこされる抗原レセプタートランスジェニックマウスの幼若胸腺細胞を対象にマイクロアレイ遺伝子発現解析を行った。その結果、胸腺Ｔリンパ球の選択過程に伴って発現上昇のみられる分子として Immune-associated nucleotide-1（IAN1）および IAN4 を見出した。IAN1 と IAN4 はリンパ球に特異的に発現される IAN ファミリーに属し、IAN1 は幼若胸腺細胞のアポトーシスを誘導する活性がある一方、IAN4 は幼若胸腺細胞の正の選択による分化に必須であった。更に興味深いことに、IAN1 はアポトーシス誘導活性をもつ Bax に会合する一方で IAN4 は抗アポトーシス活性をもつ Bcl2 ファミリー分子に会合することが明らかになり、正と負の選択をもたらす抗原レセプターシグナルはそれぞれ IAN1 と IAN4 の発現誘導と Bcl2 ファミリー分子への会合を介したアポトーシス制御へと至る可能性が示唆された（PloS Biology’06）。胸腺内での正と負の選択に関与する分子の研究によって新たに見出された新規 Bcl-2 ファミリー会合性 IAN 分子群の機能解析を進めていくことで、免疫細胞の生存機構解明や腫瘍制御に貢献していきたい。

2) リンパ球系前駆細胞からＴリンパ球系譜への分化方向決定機構：

リンパ球系前駆細胞は、胸腺ではＴリンパ球へと分化する一方で他の細胞種を産生しない。この細胞分化系譜決定機構の解明をめざして、外来遺伝子の挿入によってリンパ球系前駆細胞が胸腺内でＴリンパ球ではなくＢリンパ球へと分化する劣性変異マウス系統を対象に、変異責任遺伝子の解明を目指している。この目的で、まず、ゲノム連鎖解析を実施し、連鎖解析で明らかになったトランスジーン挿入範囲約１Ｍｂについて、パルスフィールドサザンハイブリダイゼーション法により挿入部位を絞り込むとともに、当該変異マウスのゲノムライブラリーをスクリーニングすることで、最近トランスジーン挿入部位の同定に至った（未発表）。現在、トランスジーン挿入部位に近接し当該変異マウス胸腺での発現が変動している遺伝子の過剰発現または欠失により変異が再現できるか実験を行っている。この研究により、Ｔリンパ球への分化系譜を決定的に制御する新たな遺伝子の同定に至ることが期待される。

3) Ｔリンパ球分化に伴う細胞移動の分子機構と意義：

Ｔリンパ球分化は胸腺にて起こるが、一次造血組織から胸腺への前駆細胞移動や胸腺から二次リンパ組織への成熟細胞移動の分子機構はほとんど明らかではない。そこで私たちは、新しい細胞動態可視化追跡法を独自に開発することによって、Ｔリンパ球の分化に必要な細胞移動と場の構築の分子メカニズム解明を目指してきた。その結果、胎生期において肝臓にて発生したＴリンパ球前駆細胞が胸腺器官に移住するとき、胸腺がＴリンパ球前駆細胞を能動的かつ特異的に誘引することを示すとともに、胸腺上皮細胞の発現するケモカインを網羅的に機能解析することによって、２つのケモカイン CCL21 と CCL25 がＴ前駆細胞の胎生期胸腺への誘引に関与することを同定した（Blood ’05; 投稿中）。これらケモカイン依存性の胸腺移入の免疫システム形成における意義について現在更なる解析を進めている（Curr.Op.Immunol.’05）。

また、胸腺内Ｔリンパ球は、正の選択に伴う細胞分化に連動して皮質から髄質へ移住するが、この細胞移動を制御する機構は不明であった。本研究では、Ｔリンパ球分化における細胞移動を経時的に直接可視化して追跡する動態解析技術を開発することで、正の選択に伴う皮質から髄質への細胞移動には CCR7 ケモカインが必須の関与を示すことを明らかにした（Immunity ’02; J.Exp.Med.’04）。リンパ球分化に伴う細胞移動は古くから知られていたがその意義は全くわかっていなかったが、私たちは更に、CCR7 ケモカイン依存性の皮質から髄質への細胞移動が中枢性自己免疫寛容の成立に必須であることを見出した（Immunity’06; Nature Rev. Immunol.’06）。

4) 胸腺の器官形成と機能維持の分子機構：

ヒトを含めた脊椎動物の免疫システムの中枢を担うＴリンパ球の成熟は胸腺で起こる。しかし、Ｔリンパ球の成熟支持能に至る胸腺器官形成の分子機構は殆ど不明である。そこで、エチルニト

ロソウレアによりランダムに誘発した突然変異をホモ接合に持つメダカ胚を作成し、胸腺に発現する rag1 遺伝子プローブを用いて後期胚胸腺を可視化検出することで、胸腺形成変異体の大規模スクリーニングを行った（ERATO 近藤誘導分化プロジェクトとの共同研究）。これまでにメダカ全ゲノムの約 60%をカバーする 538 の F2 ファミリーをスクリーニングすることにより、胸腺形成に特異的な異常を示す変異体系統を 22 得た（Mech.Dev.'04; Immunol.Rev.'06）。そのうち表現型がより胸腺発生に特異的な 10 系統の変異体に関して、胸腺発生の何れの段階に異常が見られるのかを細胞系譜特異的遺伝子発現パターンの解析によって明らかにした。現在、マイクロサテライトマーカーを指標にしたポジショナルクローニングにより原因遺伝子に近づき、BAC ライブラリーを用いた染色体歩行を行うことで、変異体の原因遺伝子の同定を目指している。最近、2 つの新規遺伝子を見出している（未発表）。
また、Ｔリンパ球の分化と選択を支持する胸腺環境を形成維持する分子シグナルを解明すべく、胸腺上皮細胞特異的な遺伝子改変法を開発することにより、胸腺上皮細胞内の Stat3 が胸腺器官の機能と構築の維持に必須であることを明らかにした（Immunity '01）。

Ｔリンパ球の分化過程には、生体に有用な抗原認識特異性を持つ細胞のみが成熟を許される生死の選択、多様なＴリンパ球機能亜集団へと分岐する一方で他の細胞種を産生しない分化系譜の決定、そして胸腺移住や胸腺内移動における細胞の位置移動といった、多細胞生物に固有の精緻な、しかし未だ機構不明の生体制御が内包されている。そして一方、Ｔリンパ球系の異常に基づく種々の免疫不全症や自己免疫疾患の克服には、Ｔリンパ球の分化機構の理解が不可欠である。以上の研究成果を土台として、高次生命体に固有で複雑な現象に向き合った個体レベルでのゲノム機能学の研究を推進している。

なお、2001 年から 2003 年まで、講師および助教授として共に研究室を運営した赤松謙子は、主にリンパ球の抗原認識多様性形成を担う分子の機能解析において成果を挙げ（PNAS'03; EMBOR'03; NAR'04）、米国の Protein Design Laboratories 社の Senior Scientist として独立していった。後任助教授の冨田修平は、低酸素応答を司る転写因子の機能解析を中心に免疫細胞の動態研究を進めている（JCI'03; JI'03; MCB'03; ECR'05 など）。

社会貢献実績（1999～2005 免疫系発生研究分野として）

（１）特許権等知的財産権

1. 高浜洋介・冨田修平『胸腺器官発生因子ＴＯＦ１及びＴＯＦ２両遺伝子とその用途』特許出願 2004-296317・国立大学法人徳島大学・2004 年 10 月 8 日
2. 町田雅之、萩原央子、板倉光夫、高浜洋介、田島秀二『複数検査並行方法および複数検査並行用混合液』特許出願 2002-167394・独立行政法人産業技術総合研究所、プレシジョンシステムサイエンス株式会社・2002 年 6 月 7 日
3. 板倉光夫、高浜洋介、町田雅之、森田敏樹、陶山美香『ＳＮＰスコアリングシステム、ＳＮＰスコアリング方法及びＳＮＰスコアリングプログラム』特許出願 2001-200202・板倉光夫、高浜洋介、独立行政法人産業技術総合研究所、プレシジョンシステムサイエンス株式会社、日立ソフトウェアエンジニアリング株式会社・2001 年 6 月 29 日・特許公開 2003-014612
4. Takahama Y. Method of acquiring immunological tolerance（後天的免疫寛容の獲得方法）米国、カナダ、ヨーロッパ特許出願 PCT/JP00/06379・科学技術振興事業団・2000 年 9 月 19 日
5. 高浜洋介『後天的免疫寛容の獲得方法』特許出願平 11-324771・科学技術振興事業団・1999 年 11 月 15 日・特許公開 2001-139496
6. Apostolou I, Gachelin G, Kourilsky P, Takahama Y. Composition pharmaceutique comprenant des cellules NKT activees par des PIM et son utilisation en therapie.（PIM による NKT 細胞活性化の薬理構成成分とその治療応用）フランス特許出願 9904897・INSERM・1999 年 4 月 19 日

（２） 若手の育成

	博士研究員	大学院生（博士課程）	大学院生（修士課程）	学部生
2005 年	3	6	5	0
2004 年	4	6	3	1
2003 年	5	6	5	1
2002 年	7	5	5	2
2001 年	3	5	2	2
2000 年	3	3	1	3
1999 年	2	0	0	1

（３）受賞

日本免疫学会賞（2000 年, 高浜洋介）
日本免疫学会 Melchers Award（2005 年, 黒部裕嗣, 大学院生）
日本免疫学会 Melchers Award（2002 年, Mariam Nasreen, 大学院生）
徳島大学大学院人間自然環境研究科学生表彰受賞（2004 年, 国松早苗, 大学院生）
徳島大学庚楽賞受賞（2003 年, 原恭子, 学部学生）

（４）主な学術講演

北海道大学大学院医学研究科、東北大学大学院医学研究科、新潟大学大学院医学研究科、東京医科歯科大学大学院医学系研究科、信州大学医学部、金沢大学医学部、大阪大学大学院薬学研究科、大阪大学大学院理学研究科、神戸大学大学院医学系研究科、鳥取大学医学部、広島大学医学部、長崎大学医学部、Imperial 大学医学部、Birmingham 大学医学部、Pasteur 研究所、Zurich 大学医学部、Basel 大学医学部、Monash 大学医学部、Miami 大学医学部、Georgia 医科大学、米国国立衛生研究所

（5）主な学会活動

日本免疫学会 広報委員長, 学術集会委員, 第 14 回国際免疫学会議組織委員会広報委員長
国際胸腺研究集会連合日本側代表幹事, 日本胸腺研究会代表幹事, 京都Ｔ細胞会議世話人

（6）会議主催

日本学術振興会先端研究拠点事業「胸腺器官発生の分子機構」国際会議（2004 徳島, 2005 京都；2004 年 4 月 28 日徳島新聞に掲載）

（7）専門誌における審査業務

The Journal of Immunology, The Journal of Experimental Medicine, Immunity, European Journal of Immunology, Nature Reviews in Immunology, Immunology, International Immunology, Cellular Immunology, FASEB Journal, Blood, The Journal of Biological Chemistry, Mechanisms of Development, Cancer Science, Oncology Research, Journal of Histochemistry and Cytochemistry, Biochemical and Biophysical Research Communications, Cell and Tissue Research.

（8）行政等における業務分担

医薬基盤研究所基礎的研究評価委員会専門委員（2006-）
日本学術振興会科学研究費委員会専門委員（2005-）
文部科学省科学研究費補助金特定領域研究審査意見書作成委員（2004）
科学技術振興機構科学技術理科教育のための革新的なデジタル教材開発監修（2003-2004）
文部科学省科学技術政策研究所科学技術動向研究センター専門調査員（2002-）
日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員（2001-2003）

（9）民間企業における業務分担

株式会社メディビック顧問 (2006-)
Scientific Advisory Board, Norwood Immunology Ltd., UK (2003-)

(１０．４)【遺伝子発現分野】
－篠原教授研究室－

IF: by year of 2004

1. Suryono, Kido J, Hayashi N, Kataoka M, Shinohara Y, Nagata T: Norepinephrine stimulates calprotectin expression in human monocytic cells. J Periodontal Res 2006 (in press) **IF: 1.831**

2. Hayashi N, Kido J, Suryono, Kido R, Wada C, Kataoka M, Shinohara Y, Nagata T: Regulation of calprotectin expression by IL-1a and TGF-b in human gingival keratinocytes. J Periodont Res 2006 (in press). **IF: 1.831**

3. Wada C, Kataoka M, Seto H, Hayashi N, Kido J, Shinohara Y, Nagata T: High turnover osteoporosis is induced by cyclosporin A in rats. J Bone Miner Metab 2006 (in press) **IF: 1.496**

4. Kataoka M, Kido J, Shinohara Y, Nagata T: Drug-induced gingival overgrowth - a review. Biol Pharm Bull 2005;28:1817-1821. **IF: 1.392**

5. Yamamoto T, Terauchi S, Tachikawa A, Yamashita K, Kataoka M, Terada H, Shinohara Y: Two critical factors affecting the release of mitochondrial cytochrome c as revealed by studies using N, N'-dicyclohexylcarbodiimide as an atypical inducer of permeability transition. J Bioenerg Biomemb 2005;37:299-306. **IF: 2.180**

6. Kajimoto K, Terada H, Baba Y, Shinohara Y: Essential role of citrate export from mitochondria at early differentiation stage of 3T3-L1 cells for their effective differentiation into fat cells, as revealed by studies using specific inhibitors of mitochondrial di- and tricarbodylate carriers. Mol Gen Metabol 2005;85:46-53. **IF: 2.502**

7. Terauchi S, Yamamoto T, Yamashita K, Kataoka M, Terada H, Shinohara Y: Molecular basis of the morphological changes of mitochondrial membrane accompanied with induction of permeability transition as revealed by studies using immuno-electron microscopy. Mitochondrion 2005;5:248-254. **IF: 1.537**

8. Kihira Y, Majima E, Shinohara Y, Terada H: Cysteine labeling studies detect conformational changes in region 106-132 of the mitochondrial ADP/ATP carrier of Saccharomyces cerevisiae. Biochemistry 2005;44:184-192. **IF: 4.008**

9. Ogino M, Kido J, Bando M, Hayashi N, Wada C, Nagata T, Nishimura F, Soga Y, Takashiba S, Kubota T, Itagaki M, Shimada Y, Tai H, Yoshie H, Yamazaki N, Shinohara Y, Kataoka M: α2 integrin +807 polymorphism in drug-induced gingival overgrowth. J Dent Res 2005;84:1183-1186. **IF: 3.131**

10. Yamada Y, Shinohara Y, Kakudo T, Chaki S, Futaki S, Kamiya H, Harashima H: Mitochondrial delivery of mastoparan with transferrin liposomes equipped with a pH-sensitive fusogenic peptide for selective cancer therapy. Int J Pharm 2005;303:1-7. **IF: 2.039**

11. Kataoka M, Fukura Y, Shinohara Y, Baba Y: Analysis of mitochondrial membrane potential in the cells by microchip flow cytometry. Electrophoresis 2005;26:3025-3031. **IF: 3.743**

12. Dang F, Shinohara S, Tabata O, Yamaoka Y, Kurokawa M, Shinohara Y, Ishikawa M, Baba Y: Replica multichannel polymer chips with a network of sacrificial channels sealed by adhesive printing method. Lab Chip 2005;5:472-478. **IF: 5.047**

13. Dang F, Tabata O, Kurokawa M, Ewis AA, Zhang L, Yamaoka Y, Shinohara S, Shinohara Y, Ishikawa M, Baba Y: High-performance genetic analysis on microfabricated capillary array electrophoresis plastic chips fabricated by injection molding. Anal Chem 2005;77:2140-2146. **IF: 5.450**

14. Mohamadi MR, Kataoka M, Mahmoudian L, Jabasini

M, Shinohara Y, Baba Y: Analysis of sources of error in quantification of purified DNA fragments and unpurified PCR products by DNA microchip electrophoresis. Chromatographia 2005;61:339-344. **IF: 1.145**

15. Zhu B, Ping G, Shinohara Y, Zhang Y, Baba Y: Comparison of gene expression measurements from cDNA and 60-mer oligonucleotide microarrays. Genomics 2005;85:657-665. **IF: 3.840**

16. Suryono, Kido J, Hayashi N, Kataoka M, Nagata T. Calprotectin expression in human monocytes: Induction by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-α, and interleukin-1β. J Periodontol 2005;76:437-442. **IF: 1.569**

17. Yamamoto T, Tachikawa A, Terauchi S, Yamashita K, Kataoka M, Terada H, Shinohara Y: Multiple effects of diS-C3(5) on mitochondrial structure and function. Eur J Biochem 2004;271:3573-3579. **IF: 3.260**

18. Kihira Y, Iwahashi A, Majima E, Terada H, Shinohara Y: Twisting of the second transmembrane alpha-helix of the mitochondrial ADP/ATP carrier during transition between 2 carrier conformational states. Biochemistry 2004;43:15204-15209. **IF: 4.008**

19. Tachibana R, Ide N, Shinohara Y, Harashima H, Hunt CA, Kiwada H: An assessment of relative transcriptional availability from nonviral vectors. Int J Pharm 2004;270:315-321. **IF: 2.039**

20. Yuasa T, Kakuhata R, Kishi K, Obata T, Shinohara Y, Bando Y, Izumi K, Kajiura F, Matsumoto M, Ebina Y: Platelet-derived growth factor stimulates glucose transport in skeletal muscles of transgenic mice specifically expressing PDGF receptor in the muscle, but does not affect blood glucose levels. Diabetes 2004;53:2776-2786. **IF: 8.848**

21. Unami A, Shinohara Y, Kajimoto K, Baba Y: Comparison of gene expression profiles between white and brown adipose tissues of rat by microarray analysis. Biochem Pharmacol 2004;67:555-564. **IF: 3.436**

22. Kataoka M, Inoue S, Kajimoto K, Shinohara Y, Baba Y: Usefulness of microchip electrophoresis for reliable analyses of non-satndard DNA samples and subsequent on-chip enzymatic digestion. Eur J Biochem 2004;271:2241-2247. **IF: 3.260**

23. Zhelev Z, Ohba H, Bakalova R, Hadzhimitova V, Ishikawa M, Shinohara Y, Baba Y: Phenothiazines suppress proliferation and induce apoptosis in cultured leukemic cells, without any influence on the viability of normal lymphocytes. Cancer Chemother Pharmacol 2004;53:267-275. **IF: 2.216**

24. Bakalova R, Ohba H, Zhelev Z, Kubo T, Fujii M, Ishikawa M, Shinohara Y, Baba Y: Antisense inhibition of bcr-abl/c-abl synthesis promotes telomerase activity and upregulates tankyrase in human leukemia cells. FEBS Lett 2004;564:73-84. **IF: 3.843**

25. Bakalova R, Ohba H, Zhelev Z, Kubo T, Fujii M, Ishikawa M, Shinohara Y, Baba Y: Atypical protein-kinase Cζ, but neither conventional Ca^{2+}-dependent protein-kinase C isoenzymes nor Ca^{2+}-calmodulin, participates in regulation of telomerase activity in Burkitt's lymphoma cells. Cancer Chemother Pharmacol 2004;54:161-172. **IF: 2.216**

26. Zheleva Z, Bakalova R, Ohba H, Ewisa A, Ishikawa M, Shinohara Y, Baba Y: Suppression of bcr-abl synthesis by siRNAs or tyrosine kinase activity by Glivec alters different oncogenes, apoptotic/antiapoptotic genes and cell proliferation factors. FEBS Lett 2004;570:195-204. **IF: 3.843**

27. Ohba H, Zhelev Z, Bakalova R, Ewis A, Omori T, Ishikawa M, Shinohara Y, Baba Y: Inhibition of bcr-abl and/or c-abl gene expression by small interfering, double-stranded RNAs: cross-talk with cell proliferation factors and other oncogenes. Cancer 2004;101:1390-1403. **IF: 4.434**

28. Kido J, Kido R, Suryono, Kataoka M, Fagerhol MK, Nagata T: Induction of calprotectin release by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide in human neutrophils. Oral Microbiol Immun 2004;19:182-187. **IF: 1.759**

29. Azuma H, Kido J, Ikedo D, Kataoka M, Nagata T: Substance P enhances the inhibition of osteoblastic cell differentiation induced by lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis. J Periodontol 2004;75:974-981. **IF: 1.569**

30. Almofti MR, Ichikawa T, Yamashita K, Terada H, Shinohara Y: Silver ion induces a cyclosporine A-insensitive permeability transition in rat liver mitochondria and release of apoptogenic cytochrome c. J Biochem 2003;134:43-49. **IF: 2.292**

31. Kajimoto K, Daikoku T, Kita F, Yamazaki N, Kataoka M, Baba Y, Terada H, Shinohara Y: PCR-select subtraction for characterization of messages remarkably expressed in brown adipose tissue. Mol Gen Metabol 2003;80:255-261. **IF: 2.502**

32. Yamashita K, Ichikawa T, Yamamoto T, Kataoka M, Nakagawa Y, Terada H, Shinohara Y: Three-way effect of cyanine dye on the structure and function of mitochondria. J Health Sci 2003;49:448-453. **IF: 0.707**

33. Kajimoto K, Daikoku T, Yamazaki N, Terada H, Shinohara Y: Expression profiles of 3 isoforms of inositol (1,4,5)trisphosphate receptor in brown adipose tissue of the rat. Biochem Pharmacol 2003;65:995-998. **IF: 3.436**

34. Yamazaki N, Yamanaka Y, Hashimoto Y, Hiramatsu T, Shinohara Y, Terada H: The gene encoding muscle type carnitine palmitoyltransferase I: comparison of the 5'-upstream region of human and rodent genes. J Biochem 2003;133:523-532 **IF: 2.292**

35. Almofti MR, Harashima H, Shinohara Y, Almofti A, Baba Y, Kiwada H: Cationic liposome-mediated gene delivery: Biophysical effect on mechanism of internalization. Arch Biochem Biophys 2003;410:246-253. **IF: 2.657**

36. Almofti MR, Harashima H, Shinohara Y, Almofti A, Li W, Kiwada H: Lipoplex size determines lipofection efficiency with or without serum. Mol Memb Biol 2003;20:35-43. **IF: 5.667**

37. Bakalova R, Ohba H, Zhelev Z, Ishikawa M, Shinohara Y, Baba Y: Cross-talk between Bcr-Abl tyrosine kinase, protein kinase C and telomerase - a potential reason for resistance to Glivec in chronic myelogenous leukemia. Biochem Pharmacol 2003;66:1879-1884. **IF: 3.436**

38. Kido J, Kido R, Suryono, Kataoka M, Fagerhol MK, Nagata T: Calprotectin release from human neutrophils is induced by Porphyromonas gingivals lipopolysaccaride via the CD-14-Toll-like receptor-NF-κB pathway. J Periodont Res 2003;38:557-563. **IF: 1.831**

39. Suryono, Kido J, Hayashi N, Kataoka M, Nagata T: Effect of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-α and interleukin 1β on calprotectin release in human monocytes. J Periodontol 2003;74:1719-1724. **IF: 1.569**

40. Kataoka M, Seto H, Wada C, Kido J, Nagata T: Decreased expression of α2 integrin in fibroblasts isolated from cyclosporine A-induced gingival overgrowth in rats. J Periodont Res 2003;38:533-537. **IF: 1.831**

41. Shinohara Y, Almofti MR, Yamamoto T, Ishida T, Kita F, Kanzaki H, Ohnishi M, Yamashita K, Shimizu S, Terada H: Permeability transition-independent release of mitochondrial cytochrome c induced by valinomycin. Eur J Biochem 2002;269:5224-5230. **IF: 3.260**

42. Yamazaki N, Shinohara Y, Tanida K, Terada H: Structural properties of mammalian mitochondrial ADP/ATP carriers. Mitochondrion 2002;1:371-379. **IF: 1.537**

43. Majima E, Takeda M, Miki S, Shinohara Y, Terada H: Close location of the first loop to the third loop of the mitochondrial ADP/ATP carrier deduced from cross-linking catalyzed by copper-o-phenanthroline of the solubilized carrier with Triton X-100. J Biochem 2002;131:461-468. **IF: 2.292**

44. Hino M, Shinohara Y, Kajimoto K, Terada H, Baba Y: Requirement of continuous transcription for production of certain amount of protein by Rapid Translation System. Protein Express Purif 2002;24:255-259. **IF: 1.336**

45. Tachibana R, Harashima H, Ide N, Ukitsu S, Ohta Y, Suzuki N, Kikuchi H, Shinohara Y, Kiwada H: Relationship between the amount of plasmid delivered into nucleus and gene expression revealed by quantitative evaluation of intranuclear plasmid. Pharm Res 2002;19:377-381. **IF: 2.940**

46. Tabuchi M, Hino M, Shinohara Y, Baba Y: Cell-free protein synthesis on a microchip. Proteomics 2002;2:430-435. **IF: 5.483**

47. Tachibana R, Harashima H, Ishida T, Shinohara Y, Hino M, Terada H, Baba Y, Kiwada H: Effect of cationic liposome in an in vitro transcription and translation system. Biol Pharm Bull 2002;25:529-531. **IF: 1.392**

48. Shimizu Y, Kataoka M, Seto H, Kido J, Nagata H: Nifedipine induces gingival epithelial hyperplasia in rats through inhibition of apoptosis. J Periodontol 2002;73:861-867. **IF: 1.569**

遺伝子発現分野・業績のまとめ
(教授・篠原康雄、助教授・片岡正俊)

遺伝子発現分野では、篠原がエネルギー代謝、とりわけミトコンドリアの構造と機能を中心にした研究を、また片岡が薬物誘発性歯周病の発症メカニズムに関する研究を展開している。これらの研究に加え、遺伝子発現の規格化に向けた研究やナノバイオデバイスの開発研究にも着手している。

1) 従来、ミトコンドリアはエネルギー変換の場であるとされてきたが､最近の研究によって細 胞死の制御をも担っていることが明らかにされた。ミトコンドリアの内膜は通常溶質やイオンをほとんど通さないが、アポトーシスのシグナルがミトコンドリアに伝わると内膜の溶質やイオンに対する透過性が顕著に亢進した「透過性遷移」と呼ばれる状態となり、透過性遷移の誘起に伴ってミトコンドリア膜間に存在するシトクロムｃが細胞質へと放出されると考えられてきた。そこで単離したミトコンドリアを種々の薬物で処理し、透過性遷移とミトコンドリアからのシトクロムｃ放出の関係について解析した結果、ミトコンドリアからのシトクロムｃの放出に透過性遷移の誘導は必ずしも必要不可欠でないことを明らかにすることができた。しかしシトクロムｃの放出メカニズムならびに透過性遷移の誘導メカニズムは依然として明らかでない｡そこでこれらの問題を解明するために､遺伝子改変が容易である酵母のミトコンドリアを用いた透過性遷移の評価系の確立を試みた。その結果、酵母のミトコンドリアでも哺乳類のミトコンドリアと同様に透過性遷移を誘導できること、ならびに酵母のミトコンドリアでも透過性遷移の誘導に伴ってシトクロムｃの放出が観察されることを明らかにすることができた。また、透過性遷移の発現に関与しているとされているミトコンドリア内膜の ADP/ATP carrier と外膜の電位依存性アニオンチャネル（voltage dependent anion channel, VDAC）の構造と機能に関する研究を推進中である。

2) 褐色脂肪組織のミトコンドリアには脱共役タンパク質というタンパク質が組織特異的に発現しており、このタンパク質が酸化的リン酸化反応を阻害

することによって生体が摂取した余剰のエネルギーを熱として発散させることが知られている。しかし、効率の良い熱産生を可能にするためには褐色脂肪組織において脱共役タンパク質以外のタンパク質マシナリーも協調的に機能していることが予測されるため、①白色脂肪組織と褐色脂肪組織に発現した遺伝子を比較する、ならびに②常温で飼育した動物の褐色脂肪組織と褐色脂肪組織の機能が亢進することが知られている寒冷条件下で飼育した動物の褐色脂肪組織で発現している遺伝子を比較するという２つの戦略で、褐色脂肪組織において熱産生に関わっているタンパク質マシナリーの同定を進めた。その結果、①褐色脂肪組織では白色脂肪組織に比べ脂肪酸代謝に関わる遺伝子の転写レベルが顕著に亢進していること、ならびに②熱産生機能が亢進した褐色脂肪組織では、脂肪組織よりも筋組織に発現していることが知られているタンパク質アイソフォームが高度に発現していることを明らかにすることができ、褐色脂肪組織でのエネルギー代謝の理解に寄与することができた。これらの研究に加え、最近では脂肪組織に選択的に発現した遺伝子の探索研究にも着手している。

3) 抗てんかん薬、免疫抑制剤、あるいは降圧薬などを服用する患者において歯肉が異常に腫れる症状がしばしば見受けられる。このような薬物誘発性の歯肉増殖症の発症メカニズムはいまだ明らかにされていないが、歯肉の線維芽細胞におけるコラーゲンの生合成と分解の恒常性の破綻によるものである可能性が示唆されてきている。ニフェジピンやシクロスポリンＡを投与することによって作成された歯肉増殖症の動物モデルを用いた実験から、歯肉の増殖は歯肉結合織の線維芽細胞におけるⅠ型コラーゲンの分解抑制、すなわち線維芽細胞においてⅠ型コラーゲンの受容体として機能しているα２インテグリンの発現抑制を伴っていることを明らかにしてきた。更につい最近、患者の臨床サンプルを用いた多型解析によって同遺伝子の 807 番目のヌクレオチドの多型が歯肉増殖症発症の頻度にリンクしていることを明らかにした。

4) 上述のような疾患感受性の遺伝子の探索をはじめとする遺伝子の多型解析には従来多大な時間と手間がかかってきた。一方、最近の技術革新に伴ってナノ構造を有する分離デバイスの開発が進み、1 μm 以下のサイズの溝の中での核酸の電気泳動が可能になり、わずか１分程度の電気泳動によって核酸を高い分解能で分離することができるマイクロチップ型電気泳動装置が開発された。このような電気泳動装置は最近３社から市販されるようになったが、推奨される DNA の分離条件は極めて限定されたものであり、実際のバイオの実験条件とはかなりかけ離れたものであった。そこで、市販のチップ型電気泳動装置を実際のバイオ分野での実験にどのくらい適用することが可能であるのかを検討したところ、装置にロードされる核酸試料は数μl であるが、実際に分析に供されるのはこのうちごくわずかであるため、DNA 試料に酵素を加えて同じ試料を経時的に繰り返し分析することによって、DNA の酵素反応の kinetics を解析することが可能であることが明らかになった。また、核酸だけでなく、超微量の代謝産物や血中試料の高速分離分析が可能であることから、現在臨床検査医に用いられている多くの反応をチップ上に実現することができる可能性が示唆された。

5) 遺伝子発現の解析には Northern blotting、RT-PCR、SAGE 法やマイクロアレイ法などが利用されるが、SAGE 法を除けば DNA の２本鎖形成を核酸の特異的な検出原理として用いている。しかし、①プローブとして用いられる DNA 試料の標的遺伝子との親和性はプローブごとで異なっていること、また②プローブは一般に蛍光試薬やアイソトープで標識して利用されるが標識効率がプローブごとに異なっていること、などの理由から遺伝子発現の定量的評価が困難である。試験管内で合成された mRNA を利用するなどの方策によってこの問題についても解明を試みている。

上記１～３の研究課題については遺伝子発現分野を核にして薬学部や歯学部と連携を図りながら実験を行っている。４ならびに５の課題については(独)産業技術総合研究所健康工学研究センターとの共同研究として推進中である。

社会貢献実績（2002～2005 遺伝子発現分野）

(１) 新聞掲載、テレビ報道

1. 2003年1月24日 （スポーツニッポン）「褐色脂肪細胞」分析で肥満解明

(２) 学術講演

2005年 05月	武漢大学
2005 年 03 月	岡山大学大学院医学研究科
2005 年 03 月	京都大学再生医科学研究所
2004 年 04 月	第 10 回日韓ドラッグデザインシンポジウム
2004 年 02 月	生命工学部会中四国地域部会
2003 年 05 月	第 25 回膜シンポジウム
2002 年 12 月	北海道大学大学院薬学研究科

(３) 特許権等知的財産権

1. 遺伝子発現量を規格化するための標準遺伝子 石川 満、篠原康雄、馬場嘉信 特願2005-322472（2005年11月7日）
2. 脂肪組織に特異的に発現する遺伝子 篠原康雄、片岡正俊、山崎尚志 特願2005-286980（2005年9月30日）
3. 薬物の長期服用による歯肉増殖症の発症の危険度を判定するための方法 荒井元義、片岡正俊、篠原康雄 特願2004-328913（2004年11月12日）
4. マイクロ流路制御方法および制御装置 大家利彦、馬場嘉信、篠原康雄 特願2004-116467（2004年4月12日）
5. ボンクレキン酸前駆化合物及びその製造方法 宍戸宏造、新藤 充、篠原康雄、寺田 弘 特開2002-105045（2001年1月15日）

(４) 若手の育成

ポス	共同	大学院生	学部

	ドク	研究員	博士後期課程	博士前期課程	学生
2005 年	0	0	5	10	8
2004 年	1	0	4	8	4
2003 年	0	0	3	6	5
2002 年	0	0	4	7	4

(１０．５)【蛋白情報分野】
－原　教授研究室－

IF: by year of 2004

1. Maehara, K., Yamakoshi, K., Ohtani, N., Kubo, Y., Takahashi, A., Arase, S., Jones, N. & Hara, E.Reduction of total E2F/DP activity induces senescence-like cell cycle arrest in cancer cells lacking functional pRB and p53.
J. Cell Biol., *167*, 553-560 (2005) **IF: 11.602**

2. Laman, H., Funes, J., Ye, H., Henderson, S., Galinanes-Garcia, L., Hara, E., Knowles, P., McDonald, N., & Boshoff, C.
Transforming activity of Fbxo7 is mediated specifically through regulation of cyclinD/cdk6.
EMBO J., *24*, 3104-3116 (2005) **IF: 10.492**

3. Han, J., Tsukada, Y., Hara, E., Kitamura, N. & Tanaka, T.Hepatocyto growth factor induces redistribution of $p21^{Cip1}$ and $p27^{Kip1}$ through Erk-dependent $p16^{INK4a}$ upregulation, leading to cell cycle arrest at G1 in HepG2 hepatoma cells. J. Biol. Chem., *280*, 31548-31556 (2005) **IF: 6.355**

4. Ohtani, N., Brennan, P., Gaubatz, S., Sanij, E., Wolvetang, E., 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) **IF: 11.602**

蛋白情報分野・業績のまとめ
(教授・原　英二、助教授・大谷直子)

私たちの研究室では徳島大学に移る以前から細胞老化の分子機構とその生物学的意義の解明を目指し研究を行ってきた。その結果、細胞老化は様々な発癌ストレスに反応してサイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害因子をコードする$p16^{INK4a}$ 遺伝子や$p21^{Cip1/Waf1}$ 遺伝子の発現が促進されるために起こることを明らかにしてきた (Ohtani *et al.*, ***Nature*** 2001; Sugimoto *et al.*, ***Genes & Dev.***, 1999)。 これらの研究を基に現在、以下の３つの研究を通して細胞老化の癌抑制と個体老化における役割の解明を目標に研究を行っている。

1) E2F/DP 転写因子複合体の細胞老化における役割：
$p16^{INK4a}$ 及び$p21^{Cip1/Waf1}$ はRB (retinoblastoma tumor suppressor) 蛋白の活性化を通してE2F/DP転写因子複合体の活性を制御している事が知られている。しかし、E2Fには複数のfamily遺伝子が存在し、そのうちの幾つかは細胞増殖を促進する働きだけでなく抑制する働きも持っているため、E2F/DPは細胞老化を抑制しているのか促進しているのか分からなかった。私たちは、RNAiによりE2F/DP複合体の働きを完全に阻害したところ癌細胞を含む如何なる細胞においても細胞老化様の増殖停止を起こすことを見出した(Maehara *et al.,* **J. Cell Biol.,** 2005)。現在E2F/DP複合体を標的とした抗ガン剤開発の可能性等について更に検討を行っている。

2) $p16^{INK4a}$ による不可逆的増殖停止機構の解明：
$p16^{INK4a}$ はRBを介して細胞周期をＧ１期に停止させる働きを有することが知られていた。しかし、最近、我々は$p16^{INK4a}$ はRB非依存的に細胞周期をM期に停止させる活性も有することを見出した。現在、この作用機序とその癌抑制における役割を解明している。

3) 発癌防御反応の real-time in vivo imaging system の構築：
これまで培養細胞を用いた研究から細胞老化は様々な発癌ストレスに反応して$p16^{INK4a}$ 遺伝子や$p21^{Cip1/Waf1}$ 遺伝子の発現が促進されるために起こる癌抑制機構である可能性が指摘されてきた。しかし、これらの結果は全て培養細胞を用いた実験により得られた結果であり、生体内においても本当にこのような反応が起こるかについては不明なままである。私たちの研究室では、$p16^{INK4a}$ 遺伝子や$p21^{Cip1/Waf1}$ 遺伝子の発現をマウスの生体内においてreal-timeに可視化、計測出来るシステムを構築し、発癌防御反応のReal-time *in vivo* imagingを試みている。今後このシステムを用い、細胞周期制御に関わる様々な遺伝子の発現を生体内でreal-timeに解析し、細胞周期制御と発癌および個体老化の関係について解明して行く予定である。

社会貢献実績（2003～2005 蛋白情報分野）
（１）新聞掲載、テレビ報道
2003年7月21日　（BBCニュース）How virus causes cancer ?

（２）非常勤講師
2005年度：福井大学大学院医学研究科
2003年度：京都大学大学院医学研究科

（３）主な招待講演
2006年3月　JBS国際シンポジウム（軽井沢）
2005年12月　日本分子生物学会- シンポジウム（福岡）
2005年4月　横浜皮膚悪性腫瘍研究会- 基調講演（横浜）
2005年4月　幹細胞シンポジウム（淡路島）
2004年11月　細胞周期制御国際シンポジウム(木更津)
2004年9月　日本癌学会- シンポジウム（福岡）
2004年8月　神戸市医師会産婦人科分科会-基調講演（神戸）
2004年2月　バイオフィジオロジー研究会- 基調講演

（京都）
2003年12月　日本分子生物学会- シンポジウム（神戸）
2003年11月　細胞情報伝達系研究会- 基調講演（札幌）
2003年9月　日本癌学会- シンポジウム（名古屋）
2003年4月　Cancer Research UK-Symposium (Warwick, UK)

（4）論文査読

Nature Genetics　2回
Genes & Deve.　1回
Mol. Cell. Biol.　14回
Nucl. Acids Res.　1回
Mol. Biol. Cell　2回
Oncogene　9回
Carcinogenesis　1回
Trends in Cell Biol.　1回
BBA Review on Cancer　1回

（5）グラント審査

Wellcome Trust（イギリス）　2回
Cancer Research UK（イギリス）　6回
Biotechnology & Biological Sciences Research Council（イギリス）　5回
Swiss Cancer League（スイス）　2回

（6）若手の育成

	ポスドク	大学院生	共同研究員
2005 年	2	0	0
2004 年	1	0	0
2003 年	0	0	0

現在、高橋暁子（日本学術振興会 特別研究員）と小川原陽子（井上科学振興財団 井上フェロー）の２名をポスドクとして受け入れている。

2005 年 10 月より正式に本学大学院医学研究科の兼任が認められたので、2006 年度から大学院生１名を受け入れる予定である。

１１．教育研究支援組織としての遺伝子実験施設の活動

－高浜教授研究室－

ゲノム機能研究センター遺伝子実験施設は、平成 11 年 3 月に開設されて以来、免疫系発生研究分野としての研究活動に加えて、学内共同教育研究施設のひとつ「遺伝子実験施設」として教育研究支援活動を実施している。

１．学内向けの遺伝子組換え実験の安全取扱支援

遺伝子実験施設の教員高浜は、平成 11 年着任後すぐ全国遺伝子実験施設連絡会議担当者および徳島大学組換えＤＮＡ実験安全管理専門委員会（平成 16 年度以降は徳島大学遺伝子組換え実験安全管理専門委員会）委員となり、平成 15 年以降は副委員長を務めている。また、平成 13 年からは徳島大学ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員、平成 14 年からは徳島大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員も務め、学内におけるライフサイエンス分野の倫理・安全に対する支援活動に貢献している。

とりわけ、平成 13 年以降は、徳島大学組換えＤＮＡ実験安全管理専門委員会の主催事業として、年２度の定期的な『組換えＤＮＡ実験従事者の安全取扱講習会』を行っている。平成 16 年の「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」関連法令施行をうけて学内規則改正等の対応を行い、それ以降は、徳島大学遺伝子組換え実験安全管理専門委員会の主催として、年２回の『遺伝子組換え実験従事者の安全取扱講習会』を行っている。出席者数は次の通りである。

平成 17 年度　合計 440 名
平成 16 年度　合計 410 名
平成 15 年度　合計 403 名
平成 14 年度　合計 372 名
平成 13 年度　合計 356 名

そのなかで、平成 17 年 7 月に「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」の遵守について、文部科学省より徳島大学にて不適切な使用等があることが指摘され、厳重注意をうけるという事態が発生した。このような事態の再発防止に向けて、学内規則の改正を進めるとともに、平成 17 年 12 月と平成 18 年 3 月に臨時講習会を 8 回開催し、合計 700 名以上の参加を得て、法令等の周知徹底を図った。

２．地域社会への遺伝子組換え実験の教育研修

平成 15 年度と平成 16 年度には、文部科学省のサイエンス・パートナーシップ・プログラムとして、県教育委員会との共催にて、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」を開催した。2 日間の研修会として開催し、平成 15 年度は 19 名、平成 16 年度は 21 名の参加があった。

平成 17 年度には、県内の高等学校からの要望をうけて、高等学校の生徒を対象にした組換えＤＮＡ実験講習会を実施した。夏休みに２日間実施し、県内の高校から 22 名の生徒が参加した。

３．その他

2002 年 5 月 26 日放送「阿波紳士録」
四国放送ラジオ
2003 年 8 月 1 日「理科教員のための組換えＤＮＡ実験教育研修会に関する記事」
徳島新聞・毎日新聞
2005 年 8 月 5 日「高等学校の生徒を対象にした組換えＤＮＡ実験講習会に関する放送」
ＮＨＫ徳島放送局
2004 年 7 月 27 日 蔵前工業会徳島支部講演「ゲノムと地域産業」
2005 年 7 月 5 日　徳島ニュービジネス協議会例会講演「ゲノムと徳島」

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学術研究国際部産学連携・研究推進課（088-633-9420）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。

徳島大学遺伝子組換え実験従事者安全取扱講習会の開催

徳島大学にて遺伝子組換え実験を行うには、一年を超えない期間毎に徳島大学遺伝子組換え実験安全管理委員会主催による安全取扱講習会を受講し、法令および学内規則を遵守する旨の誓約書を提出する必要があります。実験従事者はもちろん、遺伝子組換え実験を含む科学研究費の代表者など実験責任者や、遺伝子組換え生物等の飼育に従事する非常勤職員等の受講も必要です。

平成１８年度も、徳島大学遺伝子組換え実験安全管理委員会の主催により遺伝子組換え実験従事者の安全取扱講習会が実施され、８月４日現在で合計９回の講習会に８３４名の参加がありました。講習会の実施は、主にゲノム機能研究センター遺伝子実験施設の職員が担当しました。

本年度に徳島大学で遺伝子組換え実験に従事したい方で、まだ本年度の講習会を受講していない方は、早急にゲノム機能研究センター遺伝子実験施設（内線 9464）までお知らせ下さい。

高校生向け遺伝子組換え実験講習会の開催

平成１８年８月１～２日、高校生を対象にした『遺伝子組換え実験講習会』が開催されました。昨年にひきつづいて二度目の開催で、ゲノム機能研究センター遺伝子実験施設の職員と学生が指導にあたりました。県内の高校から２３名の生徒が参加しました。

2006年（平成18年）8月2日

遺伝子組み換え
高校生が実体験

大腸菌の遺伝子組み換えの実験をする高校生＝徳島大ゲノム機能研究センター