

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 ↓ 富田修平	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

1 0 . 各分野・施設の研究業績

(1 0 . 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, Ziegler 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 insulinitis 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⁺ TCRββββ⁺ 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β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。*reg1* 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/ASNP/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、現在骨髓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、アフライト[®]バイオシステムズ[®]ジャパン株式会社 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、アフライト[®]バイオシステムズ[®]ジャパン株式会社 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、アフライト[®]バイオシステムズ[®]ジャパン株式会社 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ジニアリング株式会社 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尾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、プレジジョン・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、プレジジョン・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尾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、プレジジョン・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

	ポストク	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

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* **IF 13.9**
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-Planck 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**
(preliminary)
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 Biol. 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, Iwanami 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, 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 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- κ B-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 lymphocytes and 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, Belmont 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・富田修平）

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同時に、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樞を担う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。後任助教授の富田修平は、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・富田修平 『胸腺器官発生因子 T O F 1 及び T O F 2 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、プレジ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、プレジ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 actives 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-)

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 tricarboxylate 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: $\alpha 2$ 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-1 β . *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-standard 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 C ζ , but neither conventional Ca²⁺-dependent protein-kinase C isoenzymes nor Ca²⁺-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 gingivalis* lipopolysaccharide via the CD-14-Toll-like receptor-NF- κ B 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 1 β 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 α 2 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 $\alpha 2$ 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を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に異なっていること、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. ボンクレキニ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

	ポスドク	共同研究員	大学院生		学部学生
			博士後期課程	博士前期課程	
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

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.
Hepatocyte 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 G 1 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ないで **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。

1 1. 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」