



## 研究環境

徳島大学疾患プロテオゲノム研究センターは、徳島市蔵本町の徳島大学蔵本キャンパスにあります。蔵本キャンパスには、疾患プロテオゲノム研究センターとともに、医学部、歯学部、薬学部、付属病院、疾患酵素学研究中心などがあり、疾患克服を目標を共有する多くの研究者が活発に交流しつつ先鋭的な研究を進めています。

徳島市には、万葉集にも詠まれた眉山や、第十堰や河口の干潟を擁する吉野川があり、豊かな自然に恵まれています。地方小都市ならではの美しい生活環境と安い物価、「同じ阿呆なら踊らな損々」の阿波踊り文化、遍路道ならではの「お接待」の気風、四国唯一の旧制医学専門学校時代から医学系大学人を大事にする土地柄など、じっくりと腰を落ち着けて研究に没頭するのに適した環境が徳島にはあります。



徳島大学 蔵本キャンパス

## 施設



- 6F 動物実験室・共同利用実験室
- 5F
- 4F 病態プロテオゲノム分野  
生体機能分野
- 3F ゲノム制御分野  
ゲノム機能分野
- 2F 蛋白質発現分野  
生命システム形成分野・遺伝子実験施設
- 1F 共同機器室(A)~(D)・R I 実験室  
会議室・交流ホール

## アクセス



### 交通アクセス

飛行機	東京-徳島	1時間
	名古屋-徳島	1時間
	福岡-徳島	1時間30分
鉄道	岡山-徳島	2時間10分
高速バス	京都-徳島	2時間30分
	大阪-徳島	2時間10分
	三宮-徳島	1時間30分
	舞子-徳島	1時間
	関西空港-徳島	2時間40分

## 徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター

Institute for Genome Research, The University of Tokushima

〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18番地の15 TEL 088-633-9420 FAX 088-633-7405  
<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp>

# 疾患プロテオゲノム 研究センター



# ごあいさし

疾患プロテオゲノム研究センターは、平成24年4月、徳島大学に新たに誕生した学内共同教育研究施設です。前身の疾患ゲノム研究センターの成果を基盤に、『ヒトゲノムとその遺伝情報発現を担うエピゲノムさらにその産物であるタンパク質情報を担うプロテオームの統合的理解、すなわち「プロテオゲノミクス」の遂行による、ヒトの健康の増進と疾患の克服』を目標に掲げる生命科学の研究センターです。

疾患プロテオゲノム研究センターは、国が定めた「学術研究の大型プロジェクトの推進に関する基本構想（ロードマップ2012）」の『ヒトプロテオゲノミクスネットワーク：ヒト生命と病気の解明を目指す研究体制の構築』を始動させ、国内外との連携での研究拠点化を図ることで、徳島大学のみならず我が国全体のライフサイエンス研究の進展に寄与することを研究面での大きなミッションとして掲げています。また、学内他組織との連携強化、研究室相互の連携強化、研究の意義の国内外への発信、研究の意義の国民への説明、インセンティブなどオープンで柔軟な仕組みの構築を推進することで、国際的にインパクトの高い研究を継続的に発信するとともに、大学院生を含む若手研究者の育成を推進してまいります。更に、遺伝子実験施設を強化し、全学の遺伝子組換え実験に関する教育訓練、研究支援及び安全管理体制を充実させてまいります。

3部門7分野の研究グループと遺伝子実験施設を擁し、教員の半数以上が30代以下という疾患プロテオゲノム研究センターは、若く活気に満ちています。職員一丸となって、また、学内外の関係組織と有機的かつ実質的な共同研究や連携活動を推進していくことで、徳島大学のプレゼンスを国内外にアピールし、大学院生や若手研究者を育成する、魅力的な研究拠点として活動を展開していきます。また、遺伝子組換え実験の安全管理や共同機器室の運用による研究支援を強化していきます。今後とも徳島大学疾患プロテオゲノム研究センターをお引き立てくださいますようお願い申し上げます。

2012年4月

徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター長  
**高濱 洋介**

## 研究教育支援

疾患プロテオゲノム研究センターは、遺伝子実験施設として、全学の遺伝子組換え実験の安全かつ有効な実施の支援を担うとともに、学内から利用しやすい共同機器室、共同利用実験室、RI実験室、動物実験室の提供サービスを行っています。それぞれの利用法など詳細はウェブサイト<<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp>>をご覧ください。また、ご要望やご質問は学内より内線9464までお問い合わせください。

### 遺伝子組換え実験安全取扱講習会

徳島大学にて遺伝子組換え生物を使用するには、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。疾患プロテオゲノム研究センター遺伝子実験施設では、全学向けに年間約1,500名以上を対象にした遺伝子組換え実験安全取扱講習会を実施しています。授業・実習などでのオンデマンド講習も行っています。

### 共同機器室

疾患プロテオゲノム研究センター1階には、センター内外から広く利用しやすい共同機器室4室を設置しています。次世代シーケンサを含むDNAシーケンサ・リアルタイムPCR・マイクロアレイ解析装置などの遺伝子解析機器、Q-TOF質量分析計やBiacore分子間相互作用解析装置などのタンパク質解析機器、高速セルソータ・共焦点レーザー顕微鏡・蛍光マイクロディセクタなどの細胞解析機器をはじめ、30以上の大型共通機器を備えています。学内外から年間1,500件以上の利用があります。また、次世代シーケンサ、マイクロアレイ解析装置、Q-TOF質量分析計については、HBS研究部先端医療研究資源技術支援センターとの共同などによって受託業務を実施しています。

### 遺伝子・ゲノム解析ソフトウェアのオンライン提供

情報処理サーバの設置によって遺伝子・ゲノム解析ソフトウェア(GENETYXとGENOMATIX)を学内向けにオンライン提供しています。全学的に300名以上が利用しています。

### 共同利用実験室

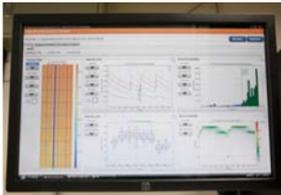
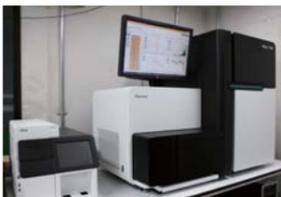
疾患プロテオゲノム研究センターの5階には、徳島大学での疾患研究を充実させるための共同利用実験室が設置され、学内より利用されています。

### 動物実験室

疾患プロテオゲノム研究センターの5階と6階には、specific-pathogen-freeマウスを対象にした動物飼育実験室が設置され、センター内外から利用されています。

### RI実験室

疾患プロテオゲノム研究センターの1階には、放射性同位元素研究施設(RI実験室)が設置されています。非密封の放射性同位元素5核種( $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ )を用いたライフサイエンス実験に利用されています。



## 研究

疾患プロテオゲノム研究センターは、ヒトゲノムとその遺伝情報発現を担うエピゲノムさらにその産物であるタンパク質情報を担うプロテオームの統合的理解、すなわち「プロテオゲノミクス」の遂行による、ヒトの健康の増進と疾患の克服』を目標に掲げ、国内外との連携での研究拠点化を図ります。また、学内他組織との連携強化、研究室相互の連携強化、研究の意義の国内外への発信、研究の意義の国民への説明、インセンティブなどオープンで柔軟な仕組みの構築を推進することで、国際的にインパクトの高い研究を継続的に発信するとともに、大学院生を含む若手研究者の育成を推進します。更に、遺伝子実験施設を強化し、全学の遺伝子組換え実験に関する教育訓練、研究支援及び安全管理体制を充実させます。

### ゲノム情報

#### ゲノム情報部門

先天的遺伝情報の総和であるゲノムと後天的ゲノム修飾情報の総和であるエピゲノムに関する包括的研究を基盤に、ヒトの健康の増進と疾患の克服を目指す研究を推進します。

#### ゲノム機能分野

1型糖尿病など自己免疫疾患の発症を制御するPD-1の病態関与を解明してきた実績をもとに、新たなゲノム情報発現制御と破綻機構の研究を推進しています。

#### ゲノム制御分野

悪性腫瘍に発現される遺伝子のゲノム網羅的解析に関する実績をもとに、ゲノム情報発現の病態制御とその臨床応用を目指した疾患ゲノム研究を推進しています。

### プロテオーム情報

#### プロテオーム情報部門

ゲノムにコードされるタンパク質情報の総和としてのプロテオームに関する包括的研究を基盤に、ヒトの健康の増進と疾患の克服を目指す研究を推進します。

#### 生体機能分野

蛋白質品質管理の分子機構と2型糖尿病における異常の解明に関する実績をもとに、生命システムの監視とその破綻機構の研究を推進しています。

#### 蛋白質発現分野

エネルギー代謝と細胞死を統御するミトコンドリアに関する研究実績をもとに、蛋白質機能の病態制御を目指したプロテオミクス解析研究を推進しています。

### 生体システム情報

#### 生体システム情報部門

ゲノム・エピゲノム・プロテオームを統合してヒトの健康の増進と疾患の克服を目指す研究を推進します。

#### 病態プロテオゲノム分野

ヒトの遺伝性アトピーなど免疫難病の病因を同定してきた実績をもとに、ゲノム・エピゲノム・プロテオームによるアプローチからヒトの難病の克服を目指す研究を推進します。

#### 生命システム形成分野

生命システムの自己識別を担う免疫担当細胞の分化選択を担う胸腺の器官形成と機能解明に関する研究実績をもとに、生命システムの頑強性と環境適応性の形成原理解明を目指した研究を推進しています。

#### システム生物学分野(客員)

コンピュータ科学に基づいたモデル構築をはじめとする生命システム情報の研究により、生命システム情報の統合と破綻の解明を図ります。

#### 客員教授

上田泰己(理化学研究所発生・再生科学総合研究センター)  
塩見春彦(慶應義塾大学医学部)  
原 英二(がん研究所がん生物学)  
板倉光夫(医療法人平成博愛会世田谷記念病院)  
Georg Hollander(スイスBasel大学医学部)  
Richard Boyd(オーストラリアMonash大学免疫幹細胞研究所)  
Graham Anderson(英国Birmingham大学医学部)



## 教育

疾患プロテオゲノム研究センターでは、若手研究者の育成に力を入れています。そのため、疾患ゲノム研究センターの教員は、大学院医学部または大学院薬学部所属の学生を指導しています。現在、39名の学生(留学生6名を含む大学院生27名と学部学生12名)と若手研究者を含む38名の職員が在籍しています(学生と職員をあわせてセンター常駐者合計77名;平成24年6月1日現在)。

### 大学院担当

医学部免疫制御学	ゲノム機能分野	岡崎 拓教授
医学部ゲノム医学	ゲノム制御分野	片桐豊雅教授
医学部生体機能学	生体機能分野	親泊政一教授
薬学部遺伝子発現分野	蛋白質発現分野	篠原康雄教授
医学部ゲノム遺伝情報学	病態プロテオゲノム分野	峯岸克行教授
医学部免疫系発生学	遺伝子実験施設・生命システム形成分野	高濱洋介教授

## 社会貢献



### 特定非営利活動法人 ゲノム徳島

ゲノムや遺伝子に関する研究は、医療や食品をはじめ、多彩なカタチで市民生活に直接大きな影響を及ぼすようになってきました。その有用性と問題点の正確な理解を求める社会からのニーズを背景に、徳島大学で疾患プロテオゲノム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年に特定非営利活動法人(NPO法人)「ゲノム徳島」を設立しました。「ゲノム徳島」の事務局は徳島疾患プロテオゲノム研究センターに置かれています。一般向けの公開講演会の開催は「ゲノム徳島」の中心的な活動です。

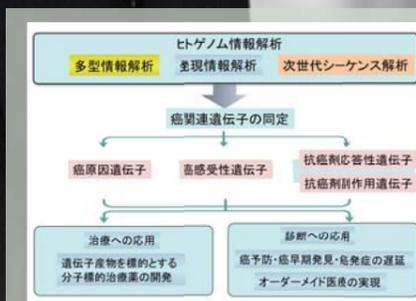
### 高校生向け遺伝子組換え実験講習会

文部科学省のサイエンス・パートナーシップ・プログラムの一環として、県内の高等学校の生徒を対象にした遺伝子組換え実験講習会を毎年、夏休み期間中に実施しています。毎年約20名の高校生が参加しています。





# ゲノム解析によるがん増殖機構の 解明とゲノム創薬研究



#### 当研究室の研究戦略

発現情報解析・体系的な多型情報解析・次世代シーケンス解析により、臨床的観点からがんの発症機構の解明およびゲノム創薬のための標的分子の同定と機能解析を進めています。

現在、本邦において死亡原因の第1位はがんであり、がんを罹患する生涯リスクは、男性の2人に1人、女性の3人に1人であることから、がんの予防、早期診断法・新規治療法の開発、個別化医療の確立が急務です。近年、がん研究分野では、網羅的遺伝子発現・遺伝子多型解析の進歩や、さらに、次世代シーケンスの開発によってゲノム全解読が現実のものとなり、多くのがん関連遺伝子が同定されてきています。これらががん関連分子の機能解析を詳細に解析することは、がん発症・進展機構の解明、そしてそれらを標的とした新たな抗がん剤の開発につながります。

当研究室では、ゲノムワイドな遺伝子発現情報解析を通じて、乳がん、腎臓がんの発症・進展機構の解明および新規治療薬の開発のための標的分子を多数同定し、それらの機能解析を精力的に行っています。さらに、次世代シーケンスを用いたがん細胞における体細胞変異、染色体再構成などゲノム変化の同定から新規がん関連遺伝子の同定も目指しています。

#### がん特異的分子の同定および機能解析

##### ERAP1 (Estrogen receptor activity-regulated protein 1)

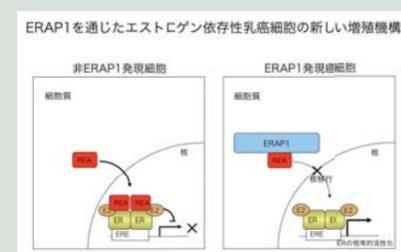
現在、新規エストロゲンシグナル制御分子ERAP1に着目しています。本邦の女性で最も多い乳がんの約70%は女性ホルモンであるエストロゲン依存性です。現在、その治療法としては、内分泌療法が主に行われていますが、長期投与による抵抗性や不応性の患者もあり、このエストロゲン経路をより詳細に解明し、新たな治療薬の開発が望まれています。私たちは、これまでに、ERAP1がエストロゲン受容体陽性乳がん細胞のエストロゲン依存性細胞増殖の中心的な役割を担うことを明らかにしました。現在、新たなERAP1を介したエストロゲンシグナル経路モデルの提唱およびERAP1標的治療薬の開発を目指しています。

##### RCCDH (RCC-related Dead-box Helicase)

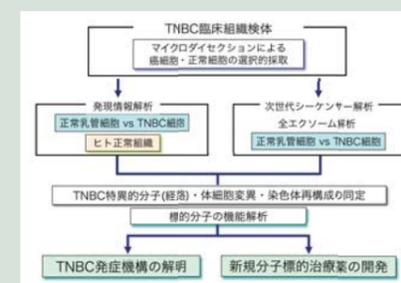
腎細胞がんにて高頻度に発現亢進を認め、正常臓器では発現の極めて低い新規核小体制御分子RCCDHに着目しています。私たちは、これまでにこの分子が癌抑制機能を有するNucleophosmin(NPM1)と核小体で結合することで、DNA損傷などのストレス依存性のNPM1の核質移行を阻害し、その結果、HDM2によるp53の分解促進を明らかにしました。現在、腎細胞癌におけるRCCDHによるNPM1の機能制御を通じた新しいp53の不活化機構の解明およびRCCDH標的治療薬の開発を目指しています。

#### トリプルネガティブ乳がんの発症機構の解明と新規治療薬の開発

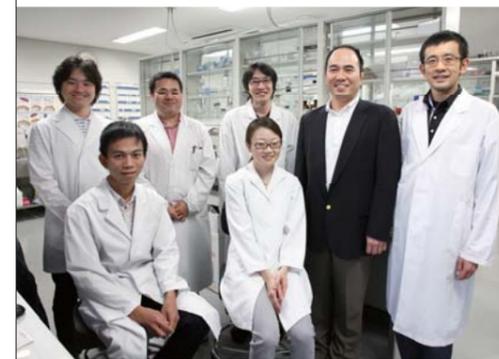
現在、乳がんでは、予後不良で、治療標的の存在しないホルモンレセプター(エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PgR))陰性・Her2陰性のトリプルネガティブ乳がん(TNBC; Triple Negative Breast Cancer)の存在が深刻な問題となっています。現在、網羅的遺伝子発現解析および次世代シーケンス解析より、このTNBCの発症・進展関連分子の同定およびそれらの機能解析による分子機構の解明を目指して研究を行っています。



新規エストロゲンシグナル制御分子ERAP1を通じたエストロゲン依存性乳癌細胞の新しい増殖機構  
ERAP1の発現を認めない正常細胞では、E2存在下においてREAは核移行し、ER結合配列上にてERと結合して、その転写活性化を抑制します(左図)。一方、ERAP1の発現亢進している乳癌細胞では、細胞質にてREAと結合して、その核移行を阻害し、REAによるERα転写活性化抑制を阻害する。その結果、ERαを恒常的に活性化させ、ERα下流遺伝子群の活性化によって細胞増殖を促進させると考えられます(右図)。



TNBC発症機構の解明および治療薬開発のための標的分子同定の戦略



## 片桐 豊雅 教授

tkatagi@genome.tokushima-u.ac.jp

#### 略歴

- 1991年 香川大学大学院修士課程 修了
- 1991年 大塚製薬株式会社 研究員
- 1992年 財団法人癌研究会癌研究所生化学部 研究生
- 1995年 同癌化学療法センターゲノム解析研究部 研究員
- 1998年 大阪大学医学博士
- 1998年 英国ロンドン大学ガイズ・キングス・セントトーマス校医学部 リサーチフェロー
- 2001年 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 助手
- 2004年 同 助教授
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 教授

#### 最近の論文

- Dat LT, Matsuo T, Yoshimaru T, Kakiuchi S, Goto H, Hanibuchi M, Kuramoto T, Nishioka Y, Sone S, Katagiri T. Identification of genes potentially involved in bone-metastasis by genome-wide gene-expression profiling analysis of non-small cell lung cancer in mice. *Int J Oncol.* 2012. In press.
- Harada Y, Kanehira M, Fujisawa Y, Takata R, Shuin T, Miki T, Fujioka T, Nakamura Y, Katagiri T. Cell-permeable peptide DEPDC1-ZNF224 interferes with transcriptional repression and oncogenicity in bladder cancer cells. *Cancer Res.* 70:5829-39 (2010).
- Park JH, Nishidate T, Kijima K, Ohashi T, Takegawa K, Fujikane T, Hirata K, Nakamura Y, Katagiri T. Critical roles of MUC1 glycosylation by transactivated GALNT6 (UDP-N-acetyl-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase-6) in mammary carcinogenesis. *Cancer Res.* 70:2759-69 (2010).
- Ueki T, Park JH, Nishidate T, Kijima K, Hirata H, Nakamura Y, Katagiri T. Ubiquitination and downregulation of BRCA1 by UBE2T overexpression in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 69:8752-60 (2009).

#### スタッフ

##### 松尾 泰佑

- 2010年 徳島大学大学院博士課程修了 薬学博士
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 助教
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教

##### 吉丸 哲郎

- 2000年 九州大学大学院博士課程修了 農学博士
- 2010年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教

##### 清谷 一馬

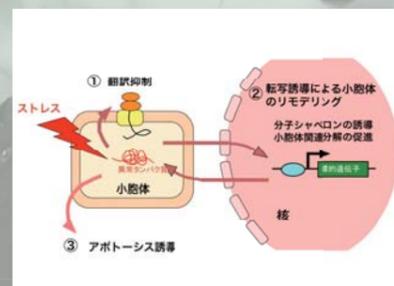
- 2006年 北海道大学大学院博士課程修了 薬学博士
- 2011年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 助教
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教

ゲノム情報

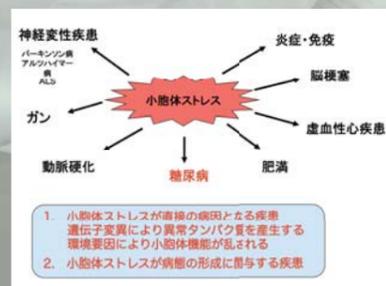
プロテオーム  
情報

生体システム  
情報

# 小胞体ストレス応答シグナルによる生体機能を制御する遺伝子発現ネットワークの解明



小胞体でのタンパク質の折り畳み不全(小胞体ストレス)に、細胞は大きく分けて3つの応答(小胞体ストレス応答)により適応をはかる



小胞体ストレスは糖尿病以外にも様々な疾患の発症に関与する

ポストゲノムの時代を迎えましたが、ゲノム情報が病気の治療に直結するわけではありません。例えば糖尿病など環境要因の影響が大きく、複数の遺伝子が関わる場合は、遺伝子の異常が分かっても病態の解明や治療には簡単に結びつきません。疾患を細胞から個体レベルに至るいくつもの階層で関連し、進行する多重プロセスとして捉え直し、遺伝情報が発現する各段階を統合的に把握することが病態の解明に必要となります。生体機能分野では、小胞体ストレス応答シグナルの解析を通して、今までとは異なる観点から生体機能制御の解明に取り組み、新しい生命現象の理解を目指したいと考えています。

## 小胞体ストレスの観点から疾患発症メカニズムに迫る

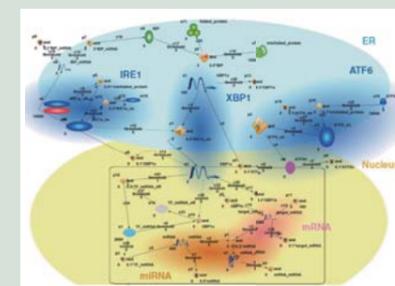
細胞のタンパク質合成工場である小胞体は、様々な要因で容易にその内部環境が影響を受けることが明らかになり、これらをまとめて小胞体ストレスと呼んでいます。細胞は小胞体ストレスに適応するために、小胞体ストレス応答と呼ばれるゲノムにプログラムされた応答機構を持ちます。この応答は、最初に翻訳抑制(一時的にタンパク質の合成を止めて小胞体の負担を減らす)、次に小胞体のリモデリングや代謝経路の変化(転写誘導により工場としての小胞体の機能を高める)、そして最後にアポトーシス(個体としての生存のためにストレスに適応できない細胞を除外する)という具合に、時間・空間的に精緻で複雑な仕組みで構成されることがわかってきました。近年では、これらの応答経路の分子機構も次々と明らかになり、小胞体ストレスと疾患発症との関連が注目されています。我々は小胞体ストレスが糖尿病の発症に関与することを世界で初めて発見し、小胞体ストレス応答経路の分子機構についての研究を進めてきました。小胞体ストレスは、糖尿病以外にも、脳梗塞、虚血性心疾患、癌や神経変成疾患など様々な疾患の病態形成への関与が示唆されて大変注目を浴びています。小胞体ストレスの観点から他の疾患についても共同研究を推進することで、学内共同利用センターとしての役割を果たしていきたいと考えています。

## 小胞体ストレス応答シグナルによる遺伝子発現ネットワークを解明する

日本人を含めたアジア型の糖尿病は、欧米型と異なり著明な肥満を伴う率が少なく、比較的やせ型の糖尿病といえます。これは太るために必要なインスリンの分泌が少ないからだと考えられますが、その原因はよくわかっておらず、我々はインスリンを生成する小胞体の機能低下が原因なのではないかと予想しています。そこで遺伝子改変マウスなどを用いて、小胞体ストレスを検出するシステムや小胞体ストレスシグナルのみを自在に出力できるシステムを作製しており、小胞体ストレス応答シグナルの生体機能調節における役割の解明を目指しています。作製した遺伝子改変マウスの表現型を明らかにすると同時に、マイクロアレイや次世代シーケンサーなどを用いた網羅的な遺伝子発現解析や質量分析機を用いたプロテオーム・メタボローム解析により集積する様々なオームクス情報を統合して、生体機能制御における小胞体ストレス応答シグナルによる遺伝子発現ネットワークの全容解明に取り組んでいます。



これまでに取り組んだ小胞体ストレス応答の破綻による疾患発症研究の概要



In silicoシミュレーションを加えた小胞体ストレス応答遺伝子発現ネットワーク解析



## 親泊 政一 教授

oyadomar@genome.tokushima-u.ac.jp

### 略歴

- 2001年 熊本大学大学院博士課程修了 医学博士
- 2001年 熊本大学医学部附属病院代内内科 医員
- 2003年 ニューヨーク大学医学部スカボール研究所 研究員
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授
- 2010年 徳島大学糖尿病臨床・研究センター 糖尿病開発研究部門長(兼任)
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 教授

### 最近の論文

- Birkenfeld AL, Lee HY, Majumdar S, Jurczak MJ, Camporez JP, Jornayvaz FR, Frederick DW, Guigni B, Kahn M, Zhang D, Weismann D, Arafat AM, Pfeiffer AF, Lieske S, Oyadomari S, Ron D, Samuel VT, Shulman GI. Influence of the hepatic eukaryotic initiation factor 2alpha endoplasmic reticulum (ER) stress response pathway on insulin-mediated ER stress and hepatic and peripheral glucose metabolism. *J Biol Chem.* 286:36163-70 (2011)
- Oyadomari S, Harding HP, Zhang Y, Oyadomari M, Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2alpha enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metabolism.* 7:520-32 (2008).
- Oyadomari S, Yun C, Fisher EA, Kreglinger N, Kreibich G, Oyadomari M, Harding HP, Goodman AG, Harant H, Garrison JL, Taunton J, Katze MG, Ron D. Cotranslocational degradation protects the stressed endoplasmic reticulum from protein overload. *Cell* 126:727-39 (2006).
- Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, Gotoh T, Akira S, Araki E, Mori M. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. *J Clin Invest.* 109:525-32 (2002).
- Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M, Gotoh T, Matsumoto M, Wada I, Akira S, Araki E, Mori M. Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic beta cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98:10845-50 (2001).

### スタッフ

#### 井上 寛

- 1992年 山口大学医学博士
- 2004年 徳島大学ゲノム機能研究センター遺伝子情報分野 助教授
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 准教授
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 講師

#### 三宅 雅人

- 2010年 東北大学大学院博士課程修了 農学博士
- 2010年 東北大学大学院農学研究科 博士研究員
- 2011年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教

ゲノム情報

プロテオーム  
情報生体システム  
情報

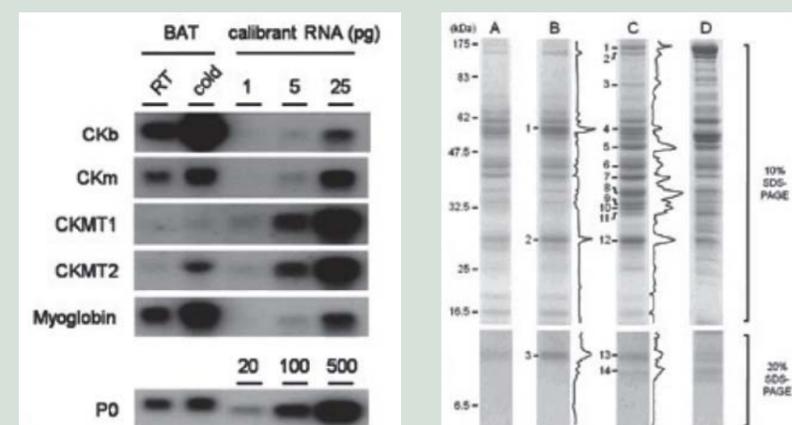
# エネルギー代謝と細胞死制御の 分子メカニズム



蛋白質発現分野では主としてミトコンドリア膜の状態変化とシトクロムcの漏出機構と褐色脂肪組織に特徴的な遺伝子発現の解明という2つの研究課題に取り組んでいます。

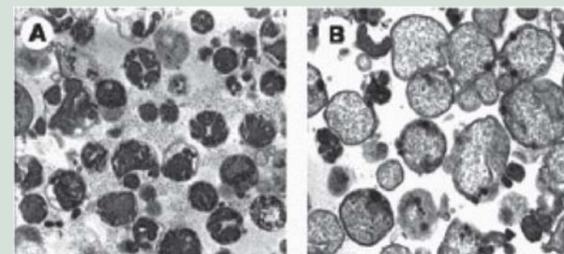
前者の課題については、ミトコンドリアにアポトーシスのシグナルが伝わると、ミトコンドリア内膜の透過性が高まり、膜間スペースに存在していたシトクロムcが細胞質に漏出し、アポトーシスの引き金を引くことが知られています。ミトコンドリア内膜の透過性が高まると、どのようにしてシトクロムcが漏出するようになるのかという問題はまだ解き明かされていません。私たちはこの問題にプロテオミクス解析によるアプローチを行い、ミトコンドリア内外膜のタンパク質透過性の変化を可視化することに成功しました(Mol. Cell. Proteomics 2009年)。また、内膜の透過性の変化に関わるタンパク質を同定するためには、遺伝子改変された生物のミトコンドリアの利用が有効です。酵母ではミトコンドリア内膜の透過性の亢進やシトクロムc漏出は起こらないのでこの目的での研究には不向きと考えられていましたが、我々の研究によって酵母でもこれらの変化が起こることが明らかになり、この問題への遺伝学的解析の道を拓くことができました(Biochim. Biophys. Acta 2009年)。

我々はまた、ミトコンドリア外膜のタンパク質に焦点をあてた解析も進めています。哺乳類ではミトコンドリアの外膜の物質透過性を担うvoltage dependent anion channel, VDACに3種のアイソフォームが存在し、これらのうち1型アイソフォームが高度に発現していることを明らかにしています(J. Proteome Res. 2006年)。最近の研究により、げっ歯類ではVDAC1に10種以上の偽遺伝子が存在し、その一部が転写されており、mRNAレベルでの発現解析を困難にしていることを明らかにすることができました(Mamm. Genome 2012年)。



褐色脂肪組織の機能が亢進している条件下での遺伝子発現の解析  
褐色脂肪組織の機能更新に伴った遺伝子発現のマイクロアレイ解析によって、褐色脂肪組織の熱産生機能の発現にミオグロビンが重要であることを明らかにすることができた。

ミトコンドリアから漏出したタンパク質のプロテオミクス解析  
ミトコンドリアから漏出したタンパク質の解析によって、ミトコンドリア内外膜の透過性の変化を測定することができた。



酵母のミトコンドリアで観察された内膜の透過性の変化  
哺乳類のミトコンドリア同様、酵母のミトコンドリアでもCa<sup>2+</sup>を添加することによって内膜の透過性の亢進を引き起こすことができ、この変化に伴ってシトクロムcの漏出も起こることが明らかになった。



## 篠原 康雄 教授

yshinoha@genome.tokushima-u.ac.jp

### 略歴

- 1990年 徳島大学大学院博士課程修了 薬学博士
- 1990年 徳島大学薬学部 助手
- 1993年 徳島大学薬学部 助教授
- 2002年 徳島大学ゲノム機能研究センター 教授 (薬学部教授を兼務)
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授 (薬学部教授を兼務)
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 教授 (薬学部教授を兼務)

### 最近の論文

- Ido Y, Yamamoto T, Yoshitomi T, Yamamoto A, Obana E, Ohkura K, Shinohara Y. Pseudogenes of rat VDAC1: 16 gene segments in the rat genome show structural similarities with the cDNA encoding rat VDAC1, with 8 slightly expressed in certain tissues. *Mamm Genome*. 23:286-93 (2012).
- Yamada A, Yamamoto T, Yamazaki N, Yamashita K, Kataoka M, Nagata T, Terada H, Shinohara Y. Differential permeabilization effects of Ca<sup>2+</sup> and valinomycin on the inner and outer mitochondrial membranes as revealed by proteomics analysis of proteins released from mitochondria. *Mol Cell Proteomics*. 8:1265-77 (2009).
- Yamada A, Yamamoto T, Yoshimura Y, Gouda S, Kawashima S, Yamazaki N, Yamashita K, Kataoka M, Nagata T, Terada H, Pfeiffer DR, Shinohara Y. Ca<sup>2+</sup>-induced permeability transition can be observed even in yeast mitochondria under optimized experimental conditions. *Biochim Biophys Acta*. 1787:1486-91 (2009).
- Watanabe M, Yamamoto T, Kakuha R, Okada N, Kajimoto K, Yamazaki N, Kataoka M, Baba Y, Tamaki T, Shinohara Y. Synchronized changes in transcript levels of genes activating cold exposure-induced thermogenesis in brown adipose tissue of experimental animals. *Biochim Biophys Acta*. 1777:104-12 (2008).

### スタッフ

#### 山本 武範

- 2007年 徳島大学大学院博士課程修了 薬学博士
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 助教
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教

#### 尾華 絵里子

- 2010年 徳島大学大学院博士前期課程修了 薬学修士
- 2010年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教

ゲノム情報

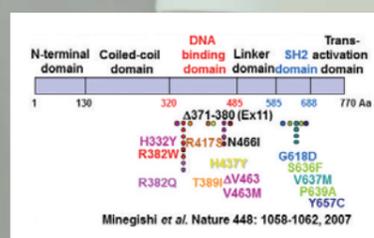
プロテオーム  
情報

生体システム  
情報

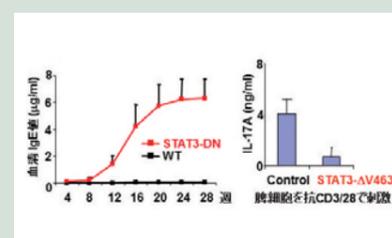
# ゲノム・エピゲノム・プロテオーム研究から ヒト疾患の病因・病態解明と制御法開発に挑む



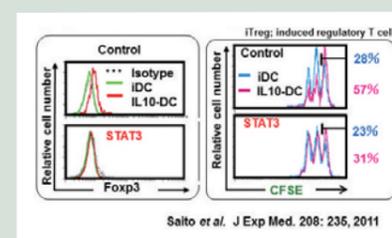
**A. 遺伝性アトピー・高IgE症候群の臨床症状**  
高IgE症候群の患児は、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、著しい高IgE血症を伴うアトピー性皮膚炎、骨異常を呈する。



**B. 高IgE症候群の原因となるSTAT3遺伝子変異**  
我々が、世界に先駆けて高IgE症候群の原因がSTAT3遺伝子のドミナントネガティブ (DN) 変異であることを明らかにした。



**C. 高IgE症候群のモデルマウスでは、高IgE血症やIL-17の産生障害などヒトの高IgE症候群と同じ症状を呈する**  
STAT3-DNを発現する高IgE症候群のモデルマウスは、ヒトと同様の高IgE血症、黄色ブドウ球菌感染症、骨異常を呈した。



**D. 高IgE症候群ではiTreg細胞の誘導が低下する**  
高IgE症候群の樹状細胞では、IL-10のシグナル伝達が障害され、ナイーブT細胞に対するFoxp3の発現誘導と増殖抑制が低下する。

臨床的に重要な疾患(=罹患率 and/or 死亡率の高い疾患)の多くは、遺伝要因と環境要因の両者が複雑に関与して発症する多因子疾患ですが、その病因・病態の解明には、全ゲノム中の1塩基対の突然変異が原因で発症する単一遺伝子病の病因・病態研究が大きな貢献を果たしてきました。私たちは、小児科医として患者さんを診察する中で、高IgE症候群という興味深い臨床症状を呈する患者さんを見だし、その病因・病態の解明、新規治療法開発を目的として医学研究を開始しました。

## 高IgE症候群の病因の解明

高IgE症候群はアトピー性皮膚炎と高IgE血症、骨粗鬆症と易骨折、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、真菌感染症、脊椎側弯症などのさまざまな臨床症状を呈する遺伝性の疾患です。比較的頻度の高い遺伝性疾患であるにもかかわらず、その原因は40年以上に渡り不明で、そのため治療も対症療法に限られていました。

私たちは、高IgE症候群症例のサイトカインのシグナル伝達を検討し、常染色体劣性遺伝の高IgE症候群においてはチロシンキナーゼTYK2のナンセンス変異が、常染色体優性遺伝の高IgE症候群においては転写因子STAT3の片アレルのドミナントネガティブ変異がその原因であることを明らかにしました。また、病因不明の高IgE症候群症例が多数残されており、血族結婚症例にhomozygosity mappingとwhole-exome sequencingを適応し、その病因を明らかにしていきます。

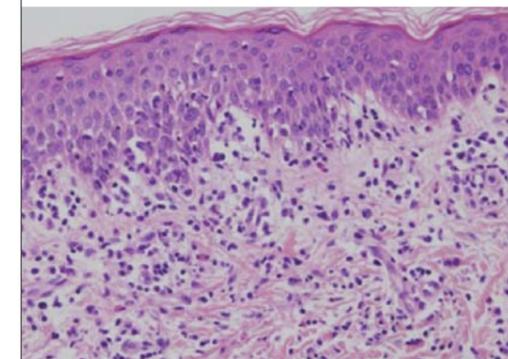
## 高IgE症候群の病態の解析

高IgE症候群の原因遺伝子が明らかになっても、どのようにして高IgE血症やアトピー性皮膚炎、皮膚と肺に限局した黄色ブドウ球菌感染症を起こすかは判りませんでした。そこで病態形成メカニズムを詳細に検討し、①黄色ブドウ球菌感染症が皮膚と肺に限局して発症するのは、T細胞のTh17細胞分化障害と皮膚と肺の上皮細胞がIL-17依存性に黄色ブドウ球菌抵抗性物質を産生していることが関与していることを見いだしました。さらに、②アトピーの発症には、樹状細胞におけるIL-10のシグナル伝達障害とそれによる誘導性制御性T細胞 (iTreg cell) の分化障害が関与していることを明らかにしました。

最近さらにSTAT3のドミナントネガティブ変異体を全身に発現する高IgE症候群のモデルマウスの樹立に成功し、このマウスも併用して病態解明を加速していきます。

## アトピーに対する新規治療法の開発

ヒト血液中のIgE量は、アトピー性疾患の発症率と密接に関連します。すなわち、血清IgE値が高いほどアトピー性疾患の発症率が高くなります。さらに、血清IgEを中和抗体 (omalizumab; ゴリア®) で低下させることにより、ほとんどのアトピー性疾患が改善しますが、この中和抗体は非常に高価なため、既存治療に抵抗性の気管支喘息以外では適応となっていません。そこでヒト高IgE症候群の高IgE血症のメカニズムを明らかにすることから、血清IgEの新たな制御法を見出すことを目標にして研究を展開しています。



## 峯岸 克行 教授

yminegishi@genome.tokushima-u.ac.jp

### 略歴

- 1994年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 医学博士
- 1996年 St. Jude小児病院 研究員
- 2001年 東京医科歯科大学大学院 小児科学 助手
- 2003年 東京医科歯科大学大学院 免疫アレルギー学 准教授
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 教授

### 最近の論文

- Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Nonoyama S, Karasuyama H, Minegishi Y. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic DCs and induced regulatory T cells. *J Exp Med* 208:235-249 (2011)
- Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara H, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Karasuyama H. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 206:1291-1301 (2009)
- Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 21:487-492 (2009)
- Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Pasic S, Stojkovic O, Metin A, Karasuyama H. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 448:1058-1062 (2007)
- Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, Takada H, Hara T, Kawamura N, Ariga T, Kaneko H, Kondo N, Tsuge T, Yachie A, Sakiyama Y, Iwata T, Bessho F, Ohishi T, Joh K, Imai K, Kogawa K, Shinohara M, Fujieda M, Wakiguchi H, Pasic S, Abinun M, Ochs HD, Renner ED, Jansson A, Belohradsky BH, Metin A, Shimizu N, Mizutani S, Miyawaki T, Nonoyama S, Karasuyama H. Human Tyk2 deficiency reveals requisite roles of Tyk2 in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *J Exp Med* 208:235-239 (2011)

ゲノム情報

プロテオーム  
情報

生体システム  
情報

# 胸腺内Tリンパ球分化機構の解明と

## 免疫疾患治療法の開発

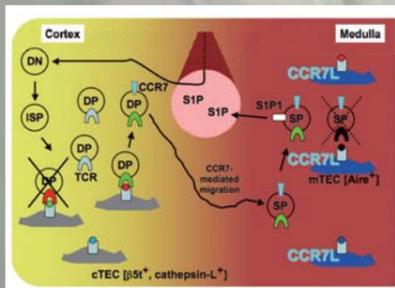


免疫応答の司令塔として生体防御の中心的役割を担うTリンパ球は、造血前駆細胞に由来し胸腺にて分化します。私たちは、Tリンパ球が胸腺内でどのように分化し選択されるのか、胸腺微小環境の分子本態解明に視点を据えて研究しています。生命システムの頑強性と適応性の原理解明につながるからです、免疫疾患発症機構の解明と根本的治療法の開発をもたらすからです。もちろん、胸腺のことが大好きだからです。

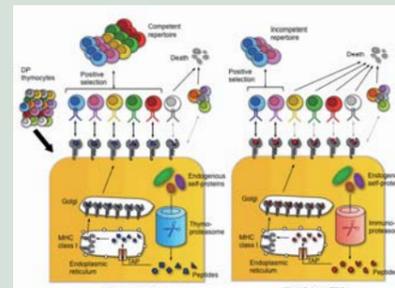
胸腺におけるTリンパ球の分化過程には、生体にとって有用な幼若Tリンパ球だけが成熟を許される「正と負の選択」のプロセスが内包されており、この選択プロセスは「自己と非自己を識別し外来非自己のみ攻撃する」という、私たち人間が地球上で健康に生きていくために必要な免疫システムの根幹的性状の形成に不可欠です。胸腺にて分化を開始したTリンパ球は、核内でのゲノム構造再構成により任意の特異性を持つ抗原レセプターを発現しますが、その結果、自己成分に強く反応してしまう認識特異性を持った細胞は有害な細胞として排除され(負の選択)、一方、外来抗原に対して認識特異性を持つ細胞は有用な細胞として生存と成熟を誘導されます(正の選択)。1種類の抗原レセプターからの信号による分化制御であるにもかかわらず、信号の質と量によって全く正反対の生死運命がもたらされる正と負の選択がそれぞれどのように決定されるかは、私たちを含め多くの研究者が興味を共有して旺盛に研究を進めていますが、現在もまだ不明です。Tリンパ球選択の分子機構解明に向けた研究は、先天的なゲノム情報の限界を超越して多様な外部情報に適応する生体の頑強性と適応性の理解という観点から興味深いテーマです。

一方、Tリンパ球の分化と選択は胸腺という小器官の中で起こります。しかし、Tリンパ球を含む血液系細胞の生物学が比較的進んでいるのに対して、血液系細胞の分化や機能を制御するリンパ組織ストローマ細胞の分子細胞生物学的理解は遅れています。私たちは、胸腺皮膜直下の皮質上皮細胞にTGF $\beta$ が発現され幼若Tリンパ球の細胞周期回転と分化を調節していることを明らかにしたのを皮切りに胸腺微小環境の分子本態解明に向けた研究を開始し(1994)、正の選択をうけて成熟するTリンパ球が胸腺皮質から髄質へと移動するには髄質上皮細胞に発現されるCCR7ケモカインシグナルが必須であり、CCR7依存性の髄質移動が中枢性自己寛容の確立に必須であることを明らかにするとともに、胸腺皮質上皮細胞特異的なプロテアソーム構成鎖 $\beta$ 5tを同定し、 $\beta$ 5tを含む胸腺プロテアソームがCD8陽性キラーTリンパ球の正の選択に必須であることを明らかにしてきました。また、自己寛容の確立を制御する胸腺髄質の形成が正の選択を受けた成熟Tリンパ球由来のサイトカインRANKLによって制御されていることを明らかにしました。これら独自の成果に基づいて胸腺微小環境の分子本態の解明を目指す研究は、血液系細胞に注目した従来の研究からは明らかにされることのなかった、免疫疾患の画期的な制御法開発を提示すると期待される興味深いテーマです。

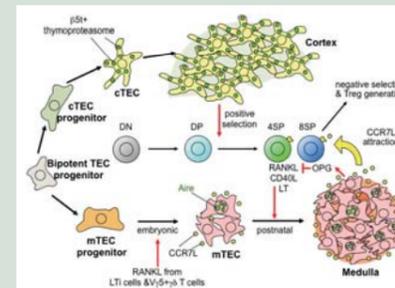
私たちは胸腺でのTリンパ球分化に興味の中心に据え、「なぜだろう・なぜかしら」という個人個人のすなおな疑問にすなおに立ち向かうように心がけています。私たちのラボに関する更なる詳細と最新情報はラボのウェブサイト(<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dei>)をご覧ください。



胸腺でのTリンパ球分化には、皮質での分化開始と抗原受容体(TCR)発現にひきつづく正と負の選択、正の選択を受けたTリンパ球の髄質への移動と髄質での更なる自己寛容確立といった、異なる胸腺微小環境のあいだでのダイナミックな細胞移動が伴う。



正常マウスの胸腺皮質上皮細胞(cTEC)は、 $\beta$ 5t鎖を含む胸腺プロテアソームが産生する自己ペプチドが細胞表面に提示され、機能的に有用なレパトアをもつTリンパ球の正の選択を誘導する。一方、 $\beta$ 5t欠損マウスのcTECは胸腺プロテアソームをもたず、細胞表面に提示する自己ペプチドが正常とは異なるため、産生数においても免疫応答においても役立つはずのTリンパ球レパトアしか産生できない。



胸腺プロテアソームを発現する胸腺皮質上皮細胞(cTEC)によって正の選択を受けた成熟Tリンパ球(4SP/8SP)は、髄質上皮細胞の産生するケモカインCCR7Lによって誘引され髄質へと移動する。また、胸腺髄質上皮細胞の増殖と髄質の形成には、正の選択を受けた成熟Tリンパ球由来のRANKL等のサイトカインシグナルが必須である。皮質と髄質の微小環境を構築する皮質上皮細胞と髄質上皮細胞の由来・分化・分岐機構は未だ殆ど不明である。



### 高濱 洋介 教授

takahama@genome.tokushima-u.ac.jp

#### 略歴

- 1982年 東京工業大学理学部卒業
- 1988年 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士
- 1989年 米国国立衛生研究所 博士研究員
- 1993年 Syntex免疫研究所 研究グループリーダー
- 1995年 筑波大学基礎医学系 講師
- 1999年 徳島大学ゲノム機能研究センター 教授
- 2008年 徳島大学 疾患ゲノム研究センター長
- 2012年 徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター長

#### 最近の論文

- Anderson G, Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. *Trends in Immunology*. 33:256-263 (2012)
- Takahama Y, Takada K, Murata S, Tanaka K.  $\beta$ 5t-containing thymoproteasome: specific expression in thymic cortical epithelial cells and role in positive selection of CD8<sup>+</sup> T cells. *Current Opinion in Immunology*. 24:92-98 (2012)
- Lei Y, Mat Ripen A, Ishimaru N, Ohigashi I, Nagasawa T, Jeker L, Bosl M, Hollander GA, Hayashi Y, de Waal Malefyt R, Nitta T, Takahama Y. Aire-dependent production of XCL1 mediates medullary accumulation of thymic dendritic cells and contributes to regulatory T cell development. *The Journal of Experimental Medicine*. 208:383-394 (2011)
- Nitta T, Murata S, Sasaki K, Fujii H, Ripen A, Ishimaru N, Koyasu S, Tanaka K, Takahama Y. Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8<sup>+</sup> T cells. *Immunity*. 32:29-40 (2010)

#### スタッフ

##### 高田 健介

- 2005年 北海道大学大学院博士課程修了 獣医学博士
- 2009年 疾患ゲノム研究センター 講師
- 2012年 疾患プロテオゲノム研究センター 講師

##### 笠井 道之

- 1983年 東京工業大学博士後期課程修了 理学博士
- 2004年 国立感染症研究所血液安全性研究部 主任研究官
- 2011年 疾患ゲノム研究センター 講師
- 2012年 疾患プロテオゲノム研究センター 講師

##### 大東 いずみ

- 2000年 徳島大学大学院博士前期課程修了
- 2010年 医学博士 疾患ゲノム研究センター 特任助教
- 2012年 疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教

ゲノム情報

プロテオーム情報

生体システム情報