

Institute for Genome Research  
The University of Tokushima

# IGR



徳島大学 疾患ゲノム研究センター

## ごあいさつ

平成20年4月に設立された徳島大学の学内共同教育研究施設「疾患ゲノム研究センター」は、『生命システムを統合する原理の解明とその破綻による疾患の機序解明』を目標に掲げ、『他部局等との共同研究や人事交流の推進等により国際的にインパクトの高い研究を継続して発信する』とともに、『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の充実を図る』ことを使命としています。

今年2月に実施された外部評価委員会において、設立以来2年間の活動については「総合評価としては最高ランクの評点」と評価いただくとともに、今後近未来の活動については「徳島大学における生命医科学研究の発展に大きく寄与することが期待」と示していただきました。また、今後の発展に有用となる指針として、1) 研究ミッションの明確化、2) 学内他組織との連携強化、3) 研究室相互の連携強化、4) 研究の意義の国内外への発信、5) 研究の意義の国民への説明、6) インセンティブなどオープンで柔軟な仕組みの構築、の6点を提示いただきました。これら外部評価に基づいて、徳島大学における生命医科学研究の発展に大きく寄与していくべく、今後の運営を進めて参る所存です。

教員の6割以上が30代以下の新任という疾患ゲノム研究センターは活気に満ちています。若い力を生かして職員一丸となって、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まいります。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まいります。今後とも徳島大学疾患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。

2010年4月



徳島大学疾患ゲノム研究センター  
センター長

高濱洋介

### 遺伝子実験施設



実験講習会

疾患ゲノム研究センター遺伝子実験施設は、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をご覧ください。また、ご要望やご質問は内線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。疾患ゲノム研究センター遺伝子実験施設では、年間約1500名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。

#### 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。

#### 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, GEMS launcher, Eldorado, Gene2Promoter)を学内向けにオンライン提供しています。400名以上の登録者が年間のべ約75000時間利用しています。

#### 共同機器室

疾患ゲノム研究センター1階に、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。シーケンサやリアルタイムPCR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、高速セルソータや共焦点レーザー顕微鏡などの細胞解析機器をはじめ、25以上の大型共通機器を備えています。年間約1300件の利用があります。また、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共同で蛋白質同定受託業務を実施しています。年間約240件の利用があります。

### 疾患ゲノム研究センターの目標と構成

疾患ゲノム研究センターは、生命システムを統合する原理の解明とその破綻による疾患の機序解明を目標に掲げ、他部局等との共同研究や人事交流の推進により国際的にインパクトの高い研究を継続して発信するとともに、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の充実を図ります。

#### ゲノム情報部門

新たな観点からの解析が必要なゲノム情報の包括的研究を基盤に、生命システムを統合する原理解明を目指すとともに、疾患の克服に向けた標的分子の同定を図ります。

- ・ゲノム機能分野(岡崎拓教授)  
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(片桐豊雅教授)  
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。

#### 蛋白質情報部門

ゲノムにコードされる蛋白質機能の包括的研究を基盤に、生命システムを統合する原理解明を目指すとともに、疾患の克服に向けた分子同定を図ります。

- ・生体機能分野(親泊政一教授)  
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の原理解明を目指しています。
- ・蛋白質発現分野(篠原康雄教授)  
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。

#### 生体情報部門

システム生命科学に基づいて高次生命システムを統合する原理の解明と、その破綻による疾患の理解を図ります。

- ・病態ゲノム分野(板倉光夫教授)  
糖尿病を主な対象にした疾患感受性遺伝子のゲノム網羅的多型解析の実績をもとに、難治性疾患をもたらす生命システムの破綻機構の解明と治療法開発を目指しています。
- ・生命システム形成分野(高浜洋介教授併任)  
免疫細胞の運命分岐機構に関する研究実績をもとに、生命システムの頑強性と適応性の原理解明とその破綻による免疫疾患発症機構の解明を目指しています。
- ・システム生物学分野(客員分野)  
コンピュータ科学に基づいて生命システム情報の統合と破綻のモデル構築を図ります。

#### 遺伝子実験施設

全学の遺伝子組換え実験を対象に安全管理の研究支援を担うとともに、共同利用実験室や共同利用機器の提供サービスを充実させています。

#### 〈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(癌研究所がん生物部)
- 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)

### 研究者の育成

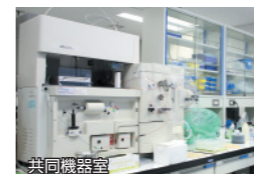
疾患ゲノム研究センターでは、若手研究者の育成に力を入れています。そのため、疾患ゲノム研究センターの教員は、大学院医学教育課または大学院薬科学教育部に所属し学生を指導しています。現在、36名の学生(大学院生21名と学部学生15名)と9名の若手研究者が在籍しています(学生と職員をあわせてセンター常駐者合計67名;平成21年度)。

#### 大学院担当

|               |         |        |
|---------------|---------|--------|
| 医学教育課免疫制御学    | ゲノム機能分野 | 岡崎 拓教授 |
| 医学教育課ゲノム医学    | ゲノム制御分野 | 片桐豊雅教授 |
| 医学教育課生体機能学    | 生体機能分野  | 親泊政一教授 |
| 薬科学教育課遺伝子発現分野 | 蛋白質発現分野 | 篠原康雄教授 |
| 医学教育課ゲノム遺伝情報学 | 病態ゲノム分野 | 板倉光夫教授 |
| 医学教育課免疫系発生学   | 遺伝子実験施設 | 高濱洋介教授 |

#### 共同利用実験室

疾患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更に充実させるための共同利用実験室が設置され、利用されています。



共同機器室

#### 動物実験室

疾患ゲノム研究センターの5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、利用されています。



共同機器室

#### RI実験室

疾患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(<sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I)を用いたライフサイエンス実験に利用されています。



動物実験室

### 特定非営利活動法人ゲノム徳島

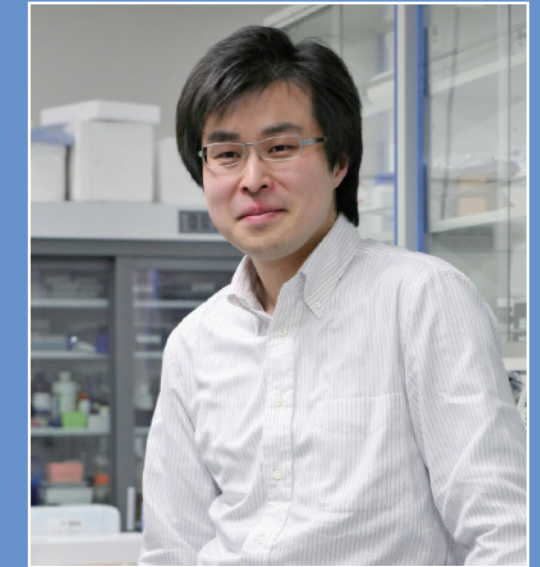
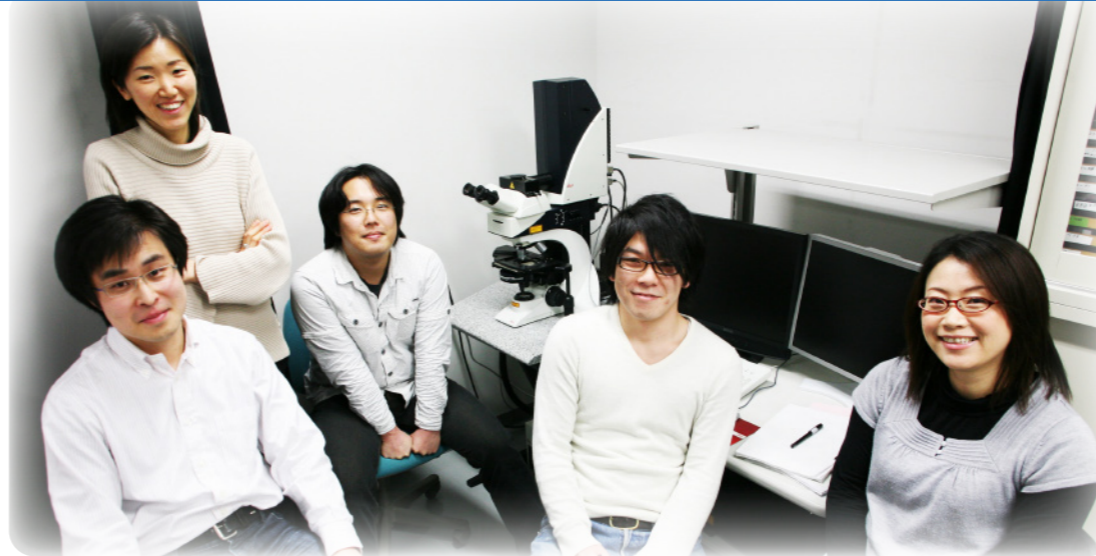
ゲノムや遺伝子に関する研究は、医療や食品をはじめ、多彩なかたちで市民生活に直接大きな影響を及ぼすようになってきました。その有用性と問題点の正確な理解を求め社会からのニーズを背景に、徳島大学でゲノム研究を推進している研究者らが中心になって、地域の人々からのニーズに直接効果的に応え、魅力ある地域社会の基盤づくりに貢献することを目的として、平成16年に特定非営利活動法人(NPO法人)「ゲノム徳島」を設立しました。「ゲノム徳島」の事務局は徳島疾患ゲノム研究センターに置かれています。公開講演会の開催は「ゲノム徳島」の中心的な活動です。



公開講演会

## ゲノム機能分野

### ゲノム解析による自己免疫疾患の原因解明と新規治療法の開発



岡崎 拓 教授

tokazaki@genome.tokushima-u.ac.jp

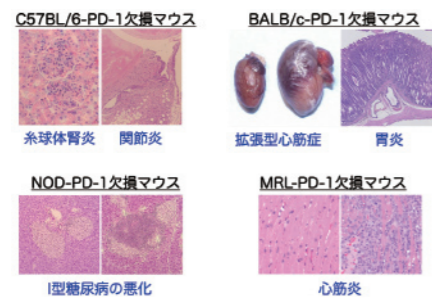
分子生物学の発達により様々な分子が発見され、個々の機能が詳細に解析されてきましたが、分子間の関連はあまりわかっていません。ヒトの病気のほとんどは複数の遺伝子が関与する多遺伝子疾患であるため、病態の解明には分子群の相互作用を理解することが必要不可欠です。我々の研究室では多遺伝子疾患の一つである自己免疫疾患に注目し、自己免疫疾患の発症に関与する遺伝子を網羅的に探索し、各遺伝子間の相互作用を解析することにより疾患発症機序を分子レベルで解明することを目指しております。また、免疫応答を自在に制御することにより癌や慢性感染症を治療する試みや、独自に開発した自然発症モデルマウスを用いた発症メカニズムの研究も行っております。

#### 自己免疫疾患の遺伝解析:

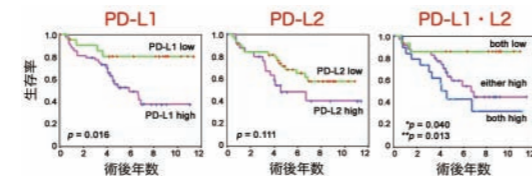
我々は、PD-1 (Programmed cell death 1) という分子の解析を主に行なっております。PD-1は活性化したリンパ球に発現する膜蛋白質であり、リガンドであるPD-L1、及びPD-L2と結合してリンパ球の活性化を抑制します。面白いことに、PD-1を欠損させたマウスは、マウスの系統により様々

な種類の自己免疫疾患を自然発症します。例えば、C57BL/6系統ではヒトのSLEに類似した腎炎や関節炎、BALB/c系統では胃炎や拡張型心筋症、MRL系統では致死性の心筋炎を発症します。また、I型糖尿病のモデルマウスであるNOD系統では、PD-1を欠損することによりI型糖尿病の発症が大幅に促進されます。PD-1を欠損することにより、各々の系統が遺伝的に持っている自己免疫素因が増強された結果、各疾患が発症したと考えられましたので、各系統のPD-1欠損マウスを用いて連鎖解析を行ない、自己免疫素因にかかわる遺伝子を探索しております。特に、連鎖解析で連鎖を示した遺伝子座を、疾患抵抗性系統に導入することにより、疾患抵抗性系統で疾患を遺伝的に再構築することを目指しております。そうすることにより、疾患の発症に必要な全ての遺伝素因を同時に解析できますので、疾患発症機序を段階的、かつ包括的に解明できると考えております。

最近、飼育しているマウスの中により重い自己免疫疾患を発症するマウスがいるのに気づきました。そのマウスをライン化して *aida* マウスと命名し、解析を続けております。



PD-1欠損マウスは、マウスの系統によって様々な種類の自己免疫疾患を自然発症する。



卵巣がん患者さんにおける解析では、がん組織がPD-L1を発現している患者さんほど、生命予後が悪かった。PD-L1を発現することによりがん組織に対する免疫が阻害されているためと考えられ、PD-1阻害剤による治療効果が期待される (Hamanishi et al. PNAS 2007)。

#### 癌と慢性感染症の治療:

PD-1は自己に対する不適切な免疫応答を抑制する分子ですが、その機能が癌細胞やウイルス感染細胞に悪用されていることが明らかになってきました。すなわち、一部の癌細胞やウイルス感染細胞がPD-1のリガンドを発現することによりリンパ球を抑制し、宿主の免疫監視機構から逃れているのです。そこで、PD-1とPD-1リガンドの結合を阻害することにより、癌や慢性感染症を治療できると考え、安全かつ効果的なPD-1阻害剤の開発を進めています。中でもPD-1の機能を阻害する抗体が臨床試験に進んでおり、好ましい治療効果を示すことが分かって来ております。

#### 発癌メカニズムの研究:

最近我々は、癌の免疫療法を研究している過程で偶然、皮膚癌を自然発症するモデルマウスを樹立しました。現在このマウスを用いて、発癌の臓器特異性がどのように決まっているかを、遺伝学的に解析しております。



PD-1シグナルを阻害すれば、癌や慢性感染症を治療できる可能性がある(上)。一方、PD-1シグナルを増強すれば、自己免疫疾患やアレルギーを治療できる可能性がある(下)。

- 2003年 京都大学大学院博士課程修了 医学博士
- 2003年 京都大学 博士研究員
- 2003年 京都大学 助手
- 2004年 京都大学 特任准教授
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授

#### 代表的論文

Chikuma S, Terawaki S, Hayashi T, Nabeshima R, Yoshida Y, Shibayama S, Okazaki T, Honjo T. PD-1-mediated suppression of IL-2 production induces CD8+ T-cell anergy in vivo. *J. Immunol.* 182(11):6682-6689 (2009).

Kido M, Watanabe N, Okazaki T, Akamatsu T, Tanaka J, Saga K, Nishio A, Honjo T, Chiba T. Fatal autoimmune hepatitis induced by concurrent loss of naturally arising regulatory T cells and PD-1-mediated signaling. *Gastroenterology.* 135(4):1333-43 (2008).

Okazaki T, Honjo T. Rejuvenating exhausted T cells during chronic viral infection. *Cell.* 10;122(3):459-61 (2006).

Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, Mitsuiye T, Mizoguchi A, Wang J, Ishida M, Hiai H, Matsumori A, Minato N, Honjo T. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for the dilated cardiomyopathy in PD-1 deficient mice. *Nat Med.* 9(12):1477-83 (2003).

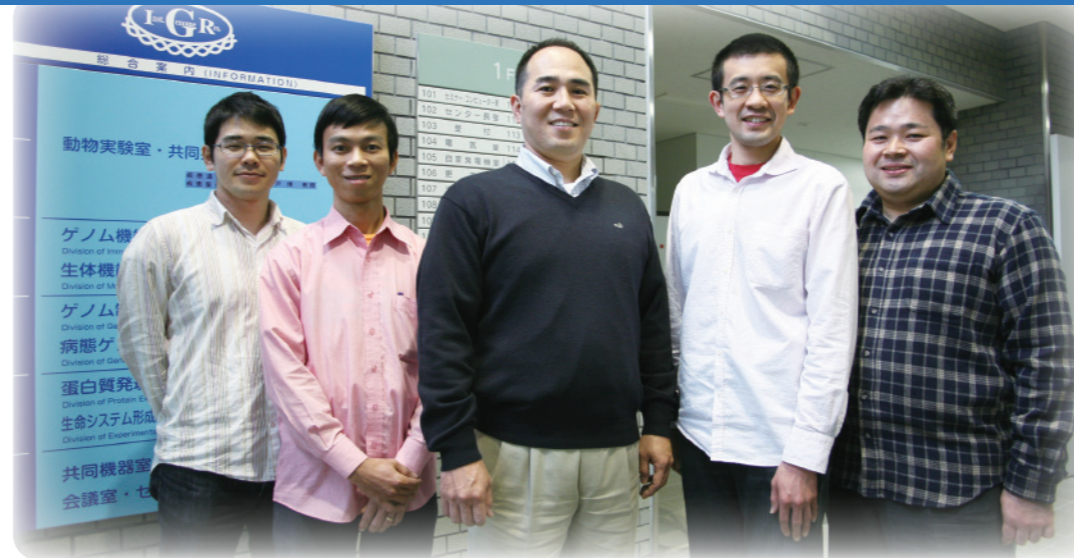
#### 岡崎 一美

- 2003年 京都大学大学院博士課程修了 医学博士
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 助教

#### 杉浦 大祐

- 2009年 東京大学大学院博士課程修了 薬学博士
- 2009年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教

ゲノム制御分野

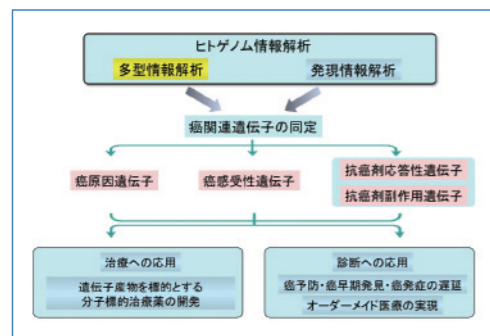


ヒトゲノム情報解析による癌発症・進展機構の解明とゲノム創薬研究

ポストゲノム時代に突入り、ゲノム情報をどのようにして医療に還元していくかが、21世紀の最重要課題です。すなわち、医学的に重要な遺伝子、疾患関連遺伝子を探し、それらの遺伝子(遺伝子産物)の疾患での役割を解明するための機能解析を行うことが診断・治療へ応用していくために極めて重要です。近年、特に癌研究分野において、網羅的、体系的にゲノム全体をカバーする遺伝子発現・遺伝子多型解析などの先端的なヒトゲノム研究が目まじしい速度で進歩を続け、癌関連分子が数多く同定されてきています。これら癌関連分子の癌細胞における機能を詳細に解析することは、癌の発生・進展機構の解明、そして新たな抗癌剤や診断法の開発につながります。

癌治療標的分子の同定および機能解析

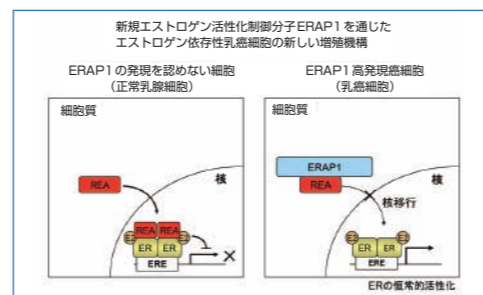
当研究室では、ゲノムワイドな発現情報解析および体系的な多型情報解析を通じて、癌の発症機構の解明および新規



当研究室の研究戦略  
ゲノムワイドな発現情報解析および体系的な多型情報解析により、臨床的観点から癌の発症機構の解明および新規治療薬・診断法開発のための標的遺伝子の探索とその機能解析によって創薬を目指しています。

治療法および診断法を開発するために有用な遺伝子の探索を行っており(創薬のためのシーズの探索)、現在までに多くの新規標的分子を同定しています。これらの分子の癌細胞の増殖・進展における役割解明のための機能解析を行っています。

現在、その一つとして、エストロゲン依存性乳癌にて高発現する新規エストロゲン受容体活性化制御分子ERAP1 (estrogen receptor activity-regulated protein 1)に着目しています。ERAP1は、乳癌特異的に発現亢進を認める分子であり、細胞質にてER選択的調節因子Repressor of Estrogen Receptor Activity (REA)と結合します。このREAはエストロゲン存在下で細胞質から核移行してERと直接結合し、その転写活性を抑制する機能を有することが知られている分子です。我々は、種々の実験からERAP1が細胞質内においてREAと結合することで、その核移行を阻害し、核内におけるREAのER転写活性化の抑制を解除させて、活性化

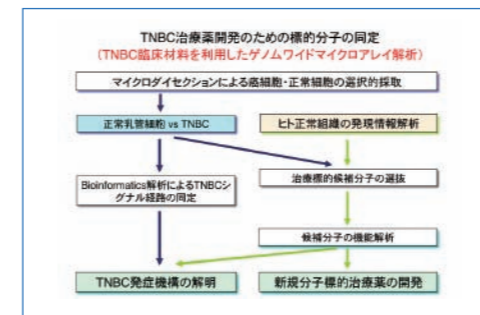


エストロゲン(E2)依存性乳癌細胞の新しい増殖機構  
ERAP1の発現を認めない正常細胞では、E2存在下においてREAは核移行し、ERα結合配列上にてERと結合して、その転写活性化を抑制します(左図)。一方、ERAP1の発現亢進している乳癌細胞では、細胞質にてREAと結合して、その核移行を阻害し、REAによるERα転写活性抑制を阻害する。その結果、ERαを恒常的に活性化させ、ERα下流遺伝子群の活性化によって細胞増殖を促進させると考えられます(右図)。

させることを証明しました。現在、ERAP1のさらなる詳細な機能解析を通じて、創薬を目指しています。

トリプルネガティブ乳癌の発症機構の解明と新規治療薬の開発

現在の乳癌治療としては主に外科療法、放射線療法、ホルモン療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われていますが、未だ十分な有効性が認められていないのが現状です。特に、最近では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癌(TNBC; Triple Negative Breast Cancer)の存在が指摘されており、これらの症例は転移しやすく、悪性度が高いことが報告されています。また、これらの症例は、これらの受容体を標的とするタモキシフェン、アロマターゼ阻害剤、LH-RHアゴニストまたはトラスツズマブといった薬剤によって制御することができず、通常の乳癌患者に用いられる効果的な治療の選択ができないことが非常に問題となっています。現在、網羅的遺伝子発現解析により、このTNBCの発症機構の解明および治療標的分子の同定を目指して研究を行っています。



TNBC発症機構の解明および治療薬開発の戦略



片桐 豊雅 教授

tkatagi@genome.tokushima-u.ac.jp

- 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

代表的論文

- 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. 2010, in press.
- 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).
- Fukukawa C, Nagayama S, Tsunoda T, Toguchida J, Nakamura Y, Katagiri T. Activation of non-canonical Dvl-Rac1-JNK pathway by Frizzled-homologue 10 (FZD10) in human synovial sarcoma. Oncogene. 28:1110-20 (2009).
- Miki Y, Katagiri T, Kasumi F, Yoshimoto T, Nakamura Y. Mutation analysis in the BRCA2 gene in primary breast cancers. Nature Genet. 13:245-247 (1996).

松尾 泰佑

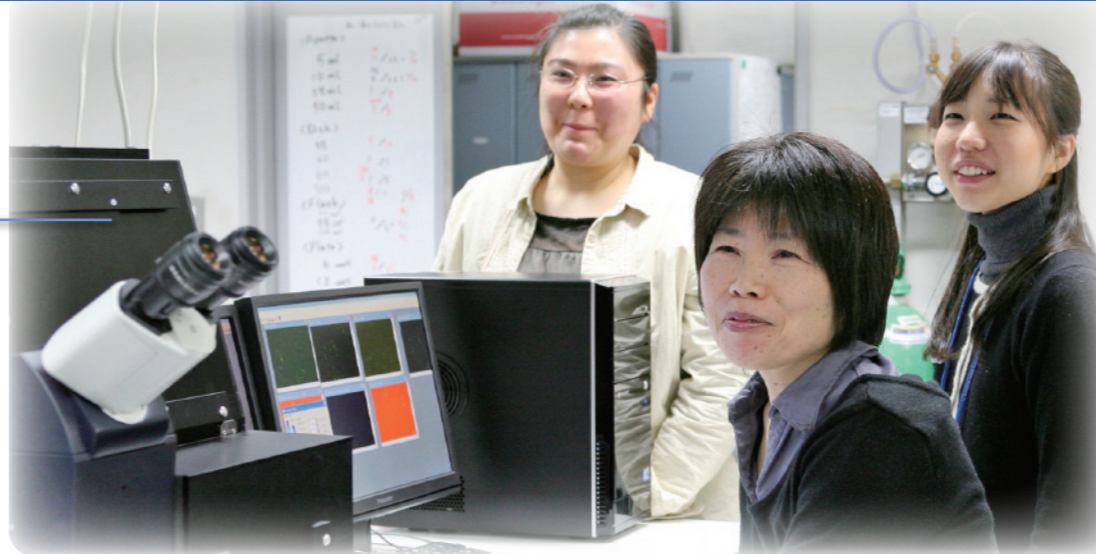
- 2010年 徳島大学大学院博士課程修了 薬学博士
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 助教

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

生体機能分野

小胞体ストレス応答シグナルによる  
生体機能制御の解明



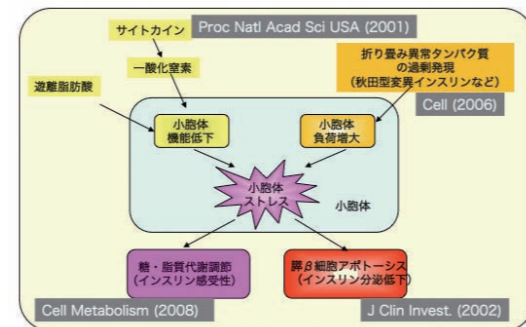
親泊 政一 教授

oyadomar@genome.tokushima-u.ac.jp

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あって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、今までと全く異なる観点から代謝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。

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

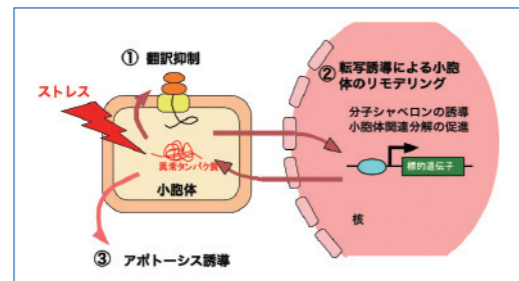
レスに適応できない細胞を除外する）と具合に、時間・空間的に精緻で複雑な仕組みで構成されることがわかってきました。近年ではこれらの応答経路の分子機構も次々と明らかになり、小胞体ストレスと疾患発症との関連が注目されています。我々はこれまでに小胞体ストレスが糖尿病の発症に関与することを世界で初めて発見し、小胞体ストレス応答経路の分子機構についての研究を進めてきました。



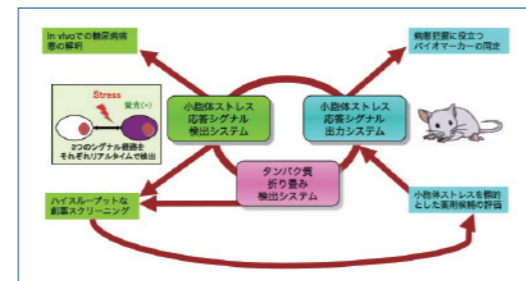
これまでに明らかにした小胞体ストレス応答による代謝制御と小胞体ストレスによる糖尿病発症のメカニズム

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その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、その仮説の検証を行いたいと考えています。作製した遺伝子改変マウスの網羅的な遺伝子発現解析やプロテオーム・メタボローム解析により生体機能を調べることでその全容解明に迫りたいと思います。

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



小胞体ストレス応答シグナルを手がかりに疾患発症メカニズムに迫る研究戦略



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

- 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謝内科 医員
- 2002年 熊本大学医学部分子遺伝学講座 研究員
- 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

代表的論文

Oyamadori S, Harding HP, Zhang Y, Oyamadori M, Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2alpha enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metabolism*. 7: 520-32 (2008).

Oyamadori S, Yun C, Fisher EA, Kreglinger N, Kreibich G, Oyamadori 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).

Oyamadori 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).

Oyamadori 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).

細田 章

- 2003年 奈良先端科学技術大学院大学博士課程修了 バイオサイエンス博士
- 2010年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教

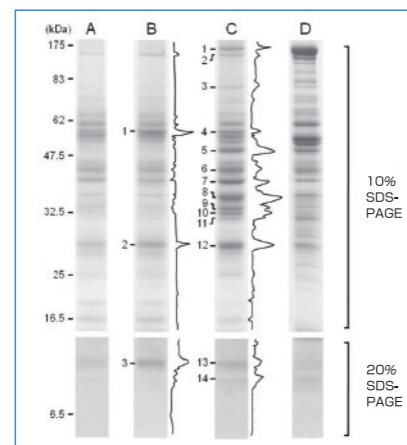
## 蛋白質発現分野



### エネルギー代謝と細胞死制御の分子メカニズム

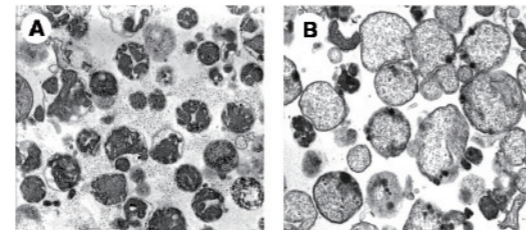
蛋白質発現分野では主としてミトコンドリア膜の状態変化とシトクロムcの漏出機構と脂肪組織、特に褐色脂肪組織に特徴的な遺伝子発現の解明という2つの研究課題に取り組んでいます。

ミトコンドリアは永らく細胞内でのエネルギー変換の場として捉えられてきましたが、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ました。すなわち、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の変化が起こり、これに伴って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、これがアポトーシスの引き金を引くことが明らかにされました。ミトコンドリア内膜の透過性の変化が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の解明に向け、



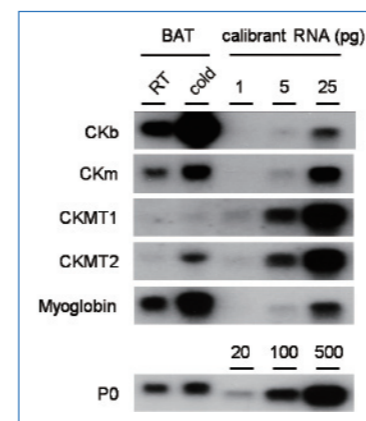
ミトコンドリアから漏出したタンパク質の  
プロテオミクス解析  
ミトコンドリアから漏出したタンパク質の解析によ  
って、ミトコンドリア内外膜の透過性の変化を測定するこ  
とができた。

多くの研究がなされていますが、まだ全貌の解明には至って  
おりません。私たちはこれまでの研究によってシトクロムc  
の漏出に内膜の透過性の亢進が必要不可欠ではないことを見  
出してきました (Eur. J. Biochem, 2002年)。さらに、この  
ようなシトクロムc漏出機構の多様性を分子レベルで理解す  
るために、漏出するタンパク質のプロテオミクス解析を進め、  
漏出するタンパク質の分子種を特定することによって、ミト  
コンドリア内外膜の透過性の変化を可視化することができま  
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、特定のタ  
ンパク質を欠落させたミトコンドリアの調製が必要不可欠  
であり、この目的では酵母のミトコンドリアを利用することが  
考えられますが、酵母のミトコンドリアでは哺乳類のミトコ  
ンドリアで見られるような内膜の透過性の変化は起こらな  
いとされてきました。しかし私たちは、至適な実験条件下では酵  
母のミトコンドリアでも内膜の透過性の変化をとらえること  
ができ、かつこれがシトクロムcの漏出とリンクしているこ  
とを明らかにすることができました (Biochim. Biophys.  
Acta 2009年)。

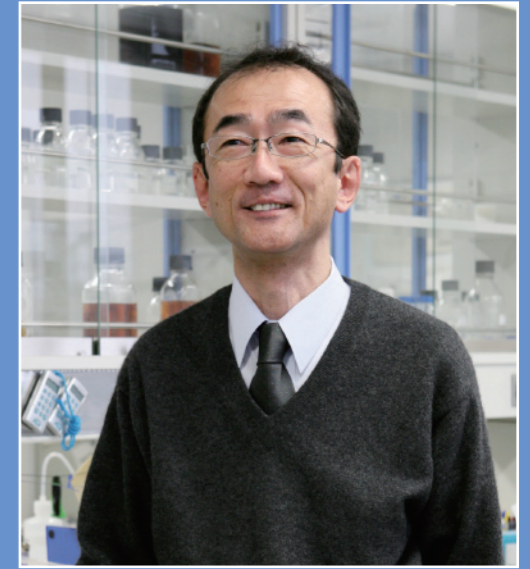


酵母のミトコンドリアで観察された内膜の透過性の変化  
哺乳類のミトコンドリア同様、酵母のミトコンドリアでもCa<sup>2+</sup>を添加  
することによって内膜の透過性の亢進を引き起こすことができ、この変  
化に伴ってシトクロムcの漏出も起こることが明らかになった。

また、後者の研究課題については、褐色脂肪組織の熱産生と  
いうユニークな機能発現を可能にしている遺伝子発現を理解  
することを目的として、主として白色脂肪組織との比較によ  
る解析を進めてきました。その結果、褐色脂肪組織では白色脂  
肪組織よりもむしろ筋組織に似た代謝反応が営まれているこ  
とを明らかにしてきました。また、褐色脂肪組織の熱産生機能  
亢進に伴った遺伝子発現の変動をマイクロアレイで網羅的に  
解析し、ミオグロビンの発現が顕著に変化することをつきと  
めることに成功しました。ミオグロビンはこれまで筋組織に  
発現していると考えられてきましたが、褐色脂肪組織におい  
ても活発な酸素供給に関与している可能性が明らかになりま  
した。



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。



篠原 康雄 教授

yshinoha@genome.tokushima-u.ac.jp

- 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)

#### 代表的論文

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, Kakuwata 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).

Yamamoto T, Yoshimura Y, Yamada A, Gouda S, Yamashita K, Yamazaki N, Kataoka M, Nagata T, Terada H, Shinohara Y.  
Distinct behaviors of adenylate kinase and cytochrome c observed following induction of mitochondrial permeability transition by Ca<sup>2+</sup> in the absence of respiratory substrate.  
J Bioenerg Biomembr. 40:619-23(2008).

#### 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

#### 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
- 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教

## 病態ゲノム分野

### 2型糖尿病、小児低身長症等 「ありふれた病気」の遺伝的発症機序解析



先天性代謝異常症、糖尿病発症マウスQTL解析、関連解析を用いる2型糖尿病等の疾患感受性遺伝子の多型解析の実績をもとに、小児低身長症を対象として難治性疾患をもたらす生命システムの破綻機構の解明と治療法開発を目指しています。

#### 先天性代謝異常症の疾患原因遺伝子の解析：

頸骨骨幹異形成症(GDD)の原因遺伝子 *GDD1(TMEM16E, ANO5)* を日本人家系と黒人家系で初めて同定した(2004)。共同研究により、*GDD1(TMEM16E, ANO5)* 遺伝子が、LGMD2L(Limb-Girdle Muscular Dystrophy 2L)、およびMMD(non-dysferlin Miyoshi myopathy)3の原因遺伝子であることを明らかにした(2010)。機能未知の *GDD1(TMEM16E, ANO5)* 遺伝子ノックアウトマウスの解析を進めています。

#### 2型糖尿病発症マウスの雑種二世世代におけるQTL解析：

糖尿病を発症するdbマウス、Akitaマウス、TGFbTgを対象としてQTL解析を行ってきた。その中で、dbマウスを、糖尿病を発症しないマウス系統(*DBA2, C3H*)に交配した、雑種二世世代のQTL解析、およびコンジェニックマウス解析により、体重、内臓脂肪量を制御する座位から、修飾遺伝子を同定し、本遺伝子を分子標的とする肥満・2型糖尿病に対するゲノム創薬を進めています。

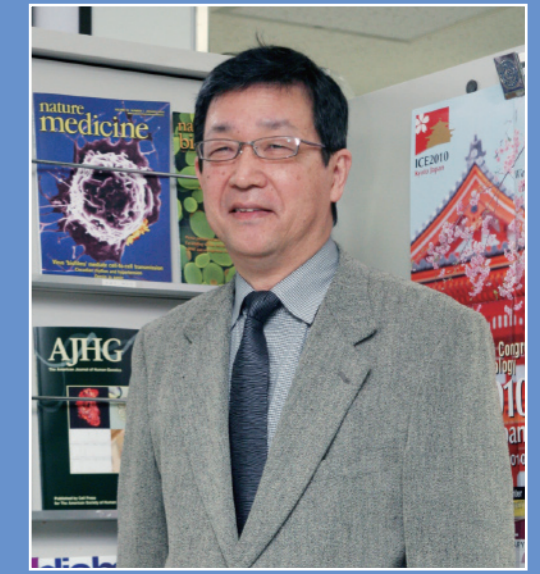
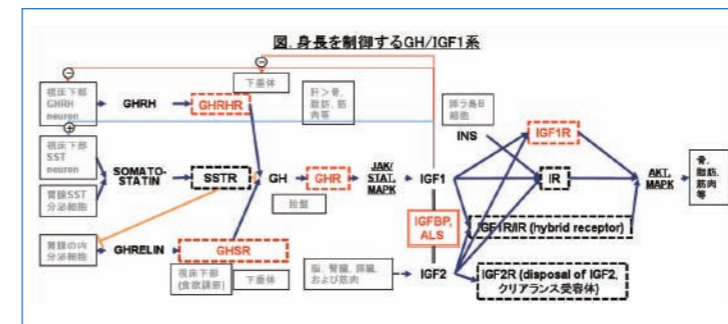
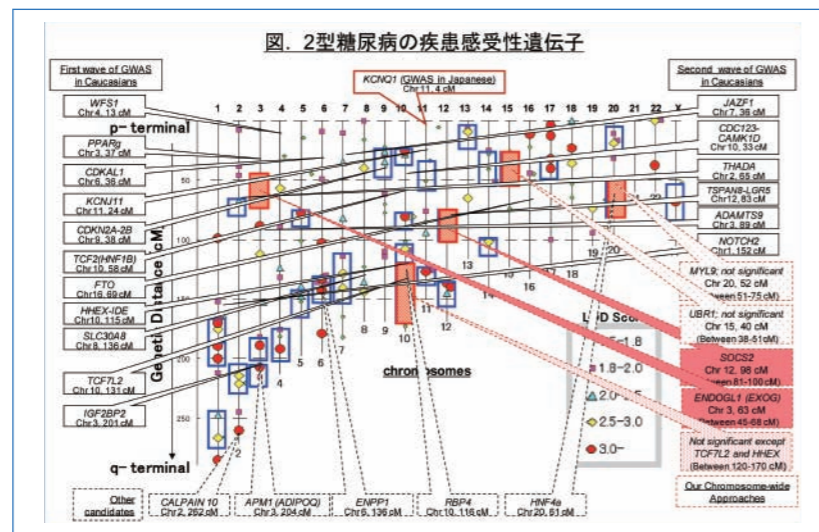
#### 日本人2型糖尿病、関節リウマチ等の疾患感受性遺伝子同定：

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(ASNPデータベースとして、ホームページに掲載 [http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dgi/JAPDGI/ASNPs/index\\_Japanese.html](http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dgi/JAPDGI/ASNPs/index_Japanese.html))。2型糖尿病、関節リウマチ、

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2型糖尿病では *ENDOG1, SOCS2, KCNJ11, KCNQ1* 等を候補遺伝子として抽出した。図は、連鎖解析により報告されているLODスコアとこれまでに報告されている2型糖尿病の疾患感受性遺伝子の染色体上の位置を示します。日本人関節リウマチでは *EXOC4[SEC8L1], PRKCH, PADI4, STAT5, TRAF1-C5* 等を候補遺伝子として抽出した。

#### 日本人小児低身長症原因遺伝子の探索：

小児内分泌科医が協力を成長ゲノムコンソーシアムで収集された日本人小児低身長症127家系を対象として、Common variants以外の遺伝的多様性による発症機序を検討しています。図は成長を制御するGH(成長ホルモン)/IGF1系を示します。GH/IGF-1系に含まれる疾患候補遺伝子についてDNAシーケンスによる稀な多型、エピジェネティクス制御、およびコピー数多型による発症機序を検討しています。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ヒトおよびマウスを対象として、個体レベルで解析する研究を土台として、ゲノム機能学の研究を推進しています。



板倉 光夫 教授

itakura@genome.tokushima-u.ac.jp

- 1973年 東京大学医学部医学科卒業
- 1980年 筑波大学臨床医学系 講師(代謝内分科)
- 1982年 東京大学医学博士
- 1990年 徳島大学医学部臨床分子栄養学(大塚)講座客員教授
- 1998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機能研究センター 教授

#### 代表的論文

Bolduc, V. et al. Recessive Mutations in the Putative Calcium-Activated Chloride Channel Anoctamin 5 Cause Proximal LGMD2L and Distal MMD3 Muscular Dystrophies. *Am J Hum Genet* 86, 213-221 (2010).

Yasuda, K. et al. Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 40, 1092-7 (2008).

Takata, Y. et al. Genetic association between the *PRKCH* gene encoding protein kinase Ceta isozyme and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 56, 30-42 (2007).

Moritani, M. et al. Genomic association of single nucleotide polymorphisms in endonuclease G-like 1 gene with type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia* 50, 1218-27 (2007).

#### 井上 寛

2000年 山口大学医学博士  
2010年 疾患ゲノム研究センター 特任教授

#### 寒川 奈津美

2009年 徳島大学大学院博士前期課程 修了  
2010年 徳島大学 疾患ゲノム研究センター 特任助教

生命システム形成分野

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

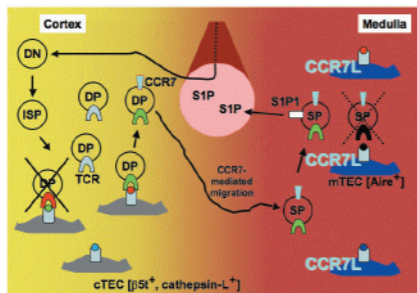


高濱 洋介 教授

takahama@genome.tokushima-u.ac.jp

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、また、胸腺はどのようにTリンパ球の分化と選択を支持するのかに興味を持って研究しています。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、胸腺のことがだいすきだからです。

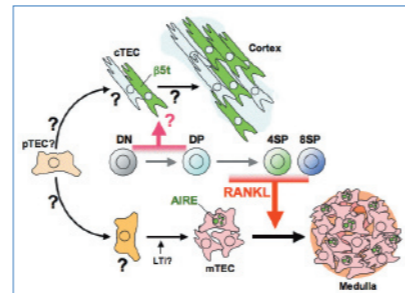
胸腺におけるTリンパ球の分化過程には、生体にとって有用な幼若Tリンパ球だけが成熟を許される「正と負の選択」のプロセスが内包されており、この選択プロセスは「自己と非自己を識別し外来非自己のみ攻撃する」という、私たち人間が地球上で健康に生きていくために必要な免疫システムの根幹的性状の形成に不可欠です。胸腺内で分化を開始したTリンパ球は、遺伝子再構成により任意の特異性を持つ抗原レセプターを発現しますが、その結果、自己成分に強く反応してしまう認識特異性を持った細胞は有害な細胞として排除され(負の選択)、一方、外来抗原に対して認識特異性を持つ細胞は有用な細胞として生存と成熟を誘導されます(正の選択)。1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



胸腺でのTリンパ球分化には、皮質での抗原受容体(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、胸腺微小環境間でのダイナミックな細胞移動が伴う。

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應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。

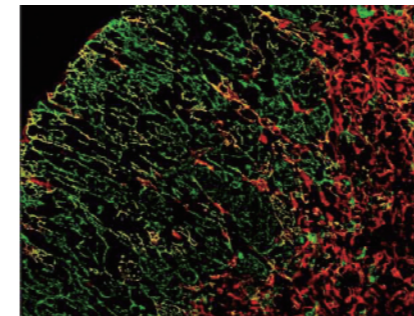
また、Tリンパ球の分化は胸腺という小器官の中で起こります。しかし、Tリンパ球を含む血球細胞の生物学が比較的進んでいるのに対して、血球細胞の分化や機能を制御するリンパ組織の微小環境の分子細胞生物学的理解は遅れています。私たちは、胸腺皮膜直下の皮質上皮細胞にTGFβが発現され幼若Tリンパ球の細胞周期回転と分化を調節していることを明らかにしたのを皮切りに胸腺微小環境の分子本體解明に向けた研究を開始し、正の選択をうけて成熟するTリンパ球が胸腺皮質から髄質へと移動するには髄質上皮細胞に発現されるCCR7ケモカインシグナルが必須であり、CCR7依存性の髄質移動が中樞性自己寛容の確立に必須であることを明らかにするとともに、胸腺皮質上皮細胞特異的なプロテアソーム構成鎖β5tを同定し、



胸腺髄質上皮細胞の増殖と髄質の形成には成熟Tリンパ球由来のRANKLを介したシグナルが必須であることを最近明らかにしたが、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や分化機構は未だ殆ど不明である。

β5tを含む胸腺プロテアソームがCD8陽性キラーTリンパ球の生成に必須であることを明らかにしました。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體の解明を目指す研究は、血球細胞ばかり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。科学とは、あくまで個々の人間による知的活動であるという基本姿勢に立ち、そういった個人が共同して生体の新たな仕組みを解き明かしていく場が研究室であるとの認識を共有することによって、人類の知的財産蓄積に貢献したい、また、免疫疾患の克服に貢献したい、と考えています。研究内容に興味を共有し、研究活動によって自身の発露を目指す、諸君の参加を期待しています。



胸腺の微小環境を構築する胸腺皮質上皮細胞(緑)と胸腺髄質上皮細胞(赤)

1988年 大阪大学大学院博士課程修了 医学博士  
 1989年 米国立衛生研究所  
 1993年 Syntex免疫研究所  
 1995年 筑波大学基礎医学系  
 1999年 徳島大学教授  
 2008年 疾患ゲノム研究センター長  
 2007年~ スイスBasel大学医学部 客員教授  
 2008年~ 日本免疫学会理事

■代表的論文

Nitta T, Murata S, Sasaki K, Fujii H, Mat Ripen A, Ishimaru N, Koyasu S, Tanaka K, Takahama Y. Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8+ T cells. *Immunity*. 32: 29-40 (2010).

Nitta T, Nitta S, Lei Y, Lipp M, Takahama Y. CCR7-mediated medulla migration of developing thymocytes is essential for negative selection to tissue-restricted antigens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:17129-17133 (2009).

Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I, Yano K, Ishimaru N, Hayashi Y, Matsumoto M, Matsuo K, Penninger JM, Takayanagi H, Yokota Y, Yamada H, Yoshikai Y, Inoue J, Akiyama T, Takahama Y. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. *Immunity*. 29:438-450 (2008).

Murata S, Sasaki K, Kishimoto T, Niwa S, Hayashi H, Takahama Y, Tanaka K. Regulation of CD8+ T cell development by thymus-specific proteasomes. *Science*. 316:1349-1353 (2007).

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).

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

新田 剛  
 2002年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 医学博士  
 2010年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 講師

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 徳島大学疾患ゲノム研究センター 講師

大東 いすみ  
 2000年 徳島大学大学院博士課程修了  
 2010年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教



## 研究環境



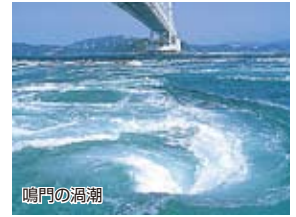
徳島大学 蔵本キャンパス

徳島大学疾患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、疾患酵素学研究センターなどがあり、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。



眉山



鳴門の渦潮



吉野川



徳島駅周辺

## 施設



- 5F 動物実験室 共同利用実験室

---

- 4F ゲノム機能分野  
生体機能分野

---

- 3F ゲノム制御分野  
病態ゲノム分野

---

- 2F 蛋白質発現分野  
遺伝子実験施設・  
生命システム形成分野

---

- 1F 共同機器室 R1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

**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

**鉄道** 岡山-徳島 2時間10分

## 徳島大学 疾患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 088-633-9422  
<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp>