

Institute for Genome Research
The University of Tokushima

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1日、徳島大学に新しい学内共同教育研究施設「疾患ゲノム研究センター」が設立されました。同時に、その前身であるゲノム機能研究センターは10年の歴史に幕を下ろしました。新しく設立された徳島大学疾患ゲノム研究センターとはどのような組織でしょうか。また、従来のゲノム機能研究センターとはどのように違うのでしょうか。疾患ゲノム研究センターの設立準備に関与してきたひとりであり、この度、第1期のセンター長に任じられた者として、徳島大学疾患ゲノム研究センターについて概要をご紹介します。

ちょうど十年前の平成10年、徳島大学医学部を母体にして、個体レベルでのゲノム機能学を標榜するゲノム機能研究センターが設置されました。地方大学に置かれた5研究室の小組織であったにもかかわらず、小分子RNAによるゲノム情報制御機構の発見など優れた成果を挙げ、トップジャーナルといわれるCell, Nature, Science誌への成果掲載を実現するなど、その強力な研究遂行能力は国内外から高く評価されてきました。また、遺伝子実験施設としてカルタヘナ法の施行に呼応して、全学の遺伝子組換え実験に関する教育訓練及び安全管理について支援業務を提供してきたことも高く評価されてきました。

一方、ここ十年間のヒトゲノムプロジェクトの爆発的な進展は、生物の多様性や複雑さ(いのちの不思議)が遺伝子の配列そのものや数といった古典的ゲノム理解では説明されないことを明らかにしてきました。すなわち、ゲノムの研究といっても、古典的なドグマを越えたゲノム情報制御機構の解明や、個々のゲノム情報制御ユニットが細胞や個体のレベルで統合され生命システムを形成する原理の解明といった、より複合的で高次元の新目標を設定しなおす必要が明確になってきたのです。また、ゲノムの理解を通して何を指すのか、研究指向性を明示する必要も高まってきました。

並行して、徳島大学として打ち出していくべき研究の特色という観点から、ゲノム機能研究センターを含む研究拠点のありかたが全学的に議論されてきました。折しも、先端的な医療創生を目指した教育研究拠点として、平成16年に大学院医科学教育部、口腔科学教育部、薬科学教育部、栄養生命科学教育部が結集して、大学院ヘルスバイオサイエンス研究部が設置されていました。ゲノム機能研究センターは、このヘルスバイオサイエンス研究部との連携を一層緊密に前進させ、疾患の克服を目指したゲノム研究を指向していくべきであるとの見解の一致がみられました。また、歴史のある疾患酵素学研究センターとより一層協調していくべきであるとの展望が共有されました。これらの議論をうけて、未来に向けた新目標を設定し直したゲノム研究を通して未解決の病気の克服を目指す「疾患ゲノム研究センター」の構想が培われました。

この構想をもとに文部科学省学術機関課との相談を重ね、平成19年1月の徳島大学役員会にて、ゲノム機能研究センターを改組し、『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』疾患ゲノム研究センターを設立することが決定されました。併せて、増員による組織拡大も決定されました。

その後の一年あまりをかけて、運営体制の整備や、新分野担当教授の選考など、これまで以上に強力な研究を推進していくための準備が進められ、今般の新センター設立に至りました。またこの間、ゲノム機能研究センター准教授のヘルスバイオサイエンス研究部への配置換えなど、学内部局間の双方向人事交流も開始されました。

こうして徳島大学疾患ゲノム研究センターは設立されました。新任3教授を含めた6研究室体制は若く活気に満ちています。若い力を生かして職員一丸となつて、徳島大学のプレゼンスを国内外にアピールしていく研究拠点として、また、大学院生や若手研究者を集め育成する魅力的な研究拠点として、活動を開始いたします。更に、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、徳島大学発の特色ある国際的かつ先鋭的な研究成果を旺盛に発信していきます。言うまでもなく、遺伝子組換え実験の安全管理や共同機器室の運用など研究支援も学内外との連携にて強化していきます。

新たな時代を拓く気概を以て、思う存分ちからの限り、質の高い研究を進めて参りたいと存じます。若き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。

2008年4月



徳島大学疾患ゲノム研究センター長

高濱 洋介

疾患ゲノム研究センターの構成

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の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)
免疫抑制受容体PD-1の異常が、1型糖尿病など自己免疫疾患の発症に関与すること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先駆的な実績をもとに、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の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先鋭的な研究実績をもとに、生命システムの監視とその破綻の原理の解明を目指します。
- ・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制するミトコンドリアに関する独自の研究実績をもとに、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ます。
- ・生命システム形成分野 (高濱洋介教授併任)
免疫細胞の運命分岐機構に関する先端的な研究実績をもとに、生命システムの頑強性と適応性の原理の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います。また、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ます。

ゲノム情報部門

Section of Genomics

ゲノム機能分野 Division of Immune Regulation

tokazaki@genome.tokushima-u.ac.jp

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

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。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います。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います。

自己免疫疾患の遺伝解析

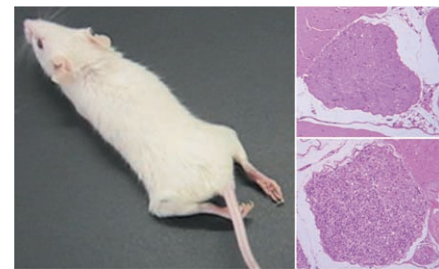
我々は、PD-1 (Programmed cell death 1) という分子の解析を主に行なっています。PD-1は活性化したリンパ球に発現する膜蛋白質であり、リガンドであるPD-L1、及びPD-L2と結合してリンパ球の活性化を抑制します。面白いことに、PD-1を欠損させたマウスは、マウスの系統により様々な種類の自己免疫疾患を自然発症します。例えば、C57BL/6系統ではヒトのSLEに類似した腎炎や関節炎を発症しますし、BALB/c系統では胃炎や拡張型心筋症を発症します。また最近、1型糖尿病のモデルマウスであるNOD系統では、PD-1を欠損することにより1型糖尿病の発症が大幅に促進されることを見出しました。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います。既に自己免疫疾患を抑制する遺伝子を1個同定することに成功しており、現在はその機能解析を中心に行なっています。また、1型糖尿病の発症に関与する染色体領域をいくつか同定しており、原因遺伝子の決定にも尽力しています。

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となりました。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。

発症メカニズムの研究

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、発症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います。



NOD.H2b.PD-1欠損マウスは、自己免疫性の末梢神経炎を自然発症し、四肢に麻痺を生じる。(文献より改変)



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)。



岡崎 拓 教授
 1999年 京都大学医学部卒業
 2000年 日本学術振興会特別研究員 (DC1)
 2003年 京都大学大学院医学研究科において学位取得
 日本学術振興会特別研究員 (PD)
 京都大学大学院医学研究科・助手
 2004年 京都大学大学院医学研究科・特任准教授
 2008年 現職

Yoshida T, Jiang F, Honjo T, Okazaki T. PD-1 deficiency reveals various tissue-specific autoimmunity by H-2^d and dose-dependent requirement of H-2^d for diabetes on NOD background. Proc Natl Acad Sci USA. 105:3533-8 (2008).

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

Okazaki T, Otaka Y, Wang J, Hiai H, Takai T, Ravetch JV, Honjo T. Hydronephrosis associated with antiretroviral and antinuclear autoantibodies in BALB/c-Fcg2b^{-/-} Pdcd1^{-/-} mice. J Exp Med. 19:202:1643-8 (2005).

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. Nature Med. 9:1477-83 (2003).

ゲノム制御分野 Division of Genome Medicine

tkatagi@genome.tokushima-u.ac.jp



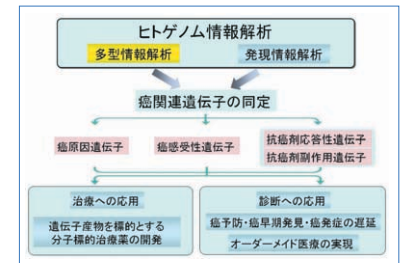
片桐 豊雅 教授
 1991年 香川大学大学院農学研究科農学専攻修士課程修了
 1991年 大塚製薬(株)研究員
 1992年 (財)癌研究会癌研究所生化学部国内留學
 1995年 (財)癌研究会癌化学療法センターゲノム解析研究部研究員
 1998年 医学博士(大阪大学)
 1998年 英国ロンドン大学ガイズ・キングス・セントトーマス校医学部リサーチフェロー
 2001年 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター助手
 2004年 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター助教授
 2008年 徳島大学発症ゲノム研究センター教授

ヒトゲノム情報解析による癌化機構の解明と臨床応用可能な創薬研究

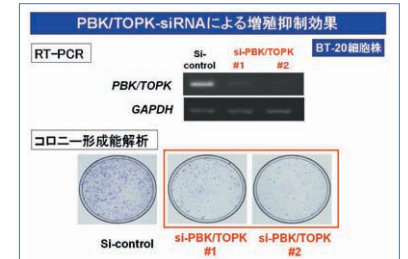
ヒトゲノムDNAの全塩基配列の解読が2003年4月に完了し、ヒトの遺伝子の総数は約2万数千種類であると報告されました。私たち、医科学研究に従事するものにとって、この膨大なゲノム情報を理解し、どのようにして医療に還元していくかが21世紀の最重要課題であります。すなわち、医学的に重要な遺伝子、疾患関連遺伝子を探索し、それらの遺伝子(遺伝子産物)の疾患での役割を解明するための機能解析を行うことが診断・治療へ応用していくために極めて重要です。これまでの疾患関連遺伝子研究は、ごく少数の遺伝子や遺伝子産物を中心にその発症機構について分子レベルで説明されてきましたが、実際にはそれらだけで複雑な病態を理解することはできませんでした。近年、特に癌研究の分野において、網羅的、体系的にゲノム全体をカバーする遺伝子発現・遺伝子多型解析により、癌関連遺伝子が数多く同定されてきています。特に遺伝子発現情報解析は、同一臓器由来の多数の癌症例の発現解析を行うことで、多くの症例で共通に発現変動する遺伝子を同定することが可能です。また発現変動を示した遺伝子産物の癌細胞における機能を詳細に解析することで、癌の発生・進展のメカニズムの解明につながり、新たな抗癌剤および診断法の開発を可能にします。さらに、ヒトの正常臓器における遺伝子発現情報を比較することにより、癌細胞のみで発現が認められ、正常細胞では発現の認められない癌特異的分子の選抜も可能となり、このような癌特異的分子を標的とした治療薬は、既存の抗癌剤とは異なり、より少ない副作用でより大きな効果を得る治療法を確立することが可能となります。

当研究室では、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターとの共同研究から、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、臨床的観点から癌の発症機構の解明および癌の新規治療法(新規治療薬、抗体薬、RNA干渉薬)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きており(創薬のためのシーズの探索)(図上)、現在までに複数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機構、進展、浸潤や転移における役割解明のための機能解析を行っています。

その一つとして、乳癌で高発現する新規分裂期キナーゼPBK/TOPKに着目しています。PBK/TOPKは、精巣を除く全ての正常臓器で発現を認めず、乳癌細胞において高頻度に高発現を認める遺伝子です。RNA干渉法によるPBK/TOPK発現抑制実験では複数の乳癌細胞の細胞増殖を顕著に抑制し、細胞質分裂異常を呈することを証明しました(図下)。PBK/TOPKは、細胞周期依存的な細胞内局在を示し、間期では細胞質、G2/M期で核内へ移行します。またM期で最も高い発現を示し、自己リン酸化によって活性化され、ヌクレオソームを構成するヒストンH3を基質として、10番目のセリン残基をリン酸化することで染色体安定性に関与することを証明しました。現在、このようなPBK/TOPKをはじめとする治療標的分子の機能解析により、臨床応用可能な創薬の開発を目指しております。



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す。



乳癌治療標的キナーゼPBK/TOPK
 癌特異的分子であるPBK/TOPKは、PBK/TOPKは乳癌臨床検体および細胞株において発現亢進を認め、正常臓器では精巣でのみ高発現を示す癌特異的分子である。またPBK/TOPK特異的siRNAを用いた発現抑制により、顕著な乳癌細胞(BT-20株)の増殖抑制効果が確認され、乳癌細胞増殖に重要な分子であることがわかる。

Kanehira M, Katagiri T, Shimo A, Takata R, Shuin T, Miki T, Fujioka T, Nakamura Y. Oncogenic role of MPHOSPH1, a cancer-testis antigen specific to human bladder cancer. Cancer Res. 67:3276-85 (2007).

Park JH, Lin ML, Nishidate T, Nakamura Y, Katagiri T. PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase, a putative cancer/testis antigen having an oncogenic activity in breast cancer. Cancer Res. 66:9186-95 (2006).

Togashi A, Katagiri T, Ashida S, Fujioka T, Maruyama O, Wakumoto Y, Sakamoto Y, Fujime M, Kawachi Y, Shuin T, Nakamura Y. Hypoxia-inducible protein 2 (HIG2), a novel diagnostic marker for renal cell carcinoma (RCC) and potential target for molecular therapy. Cancer Res. 65:4817-26 (2005).

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).

蛋白質情報部門

Section of Proteomics

生体機能分野 Division of Molecular Biology

oyadomar@genome.tokushima-u.ac.jp

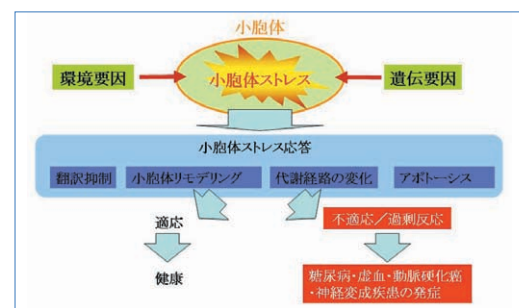
小胞体ストレス応答シグナルによる生体機能制御の解明

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情報に基づいてプログラム化された応答機構を持ちます。これには最初の応答として翻訳抑制（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）と時間・空間的にも極めて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。近年ではこの応答経路の分子機構も次々と明らかになり、さらに虚血、動脈硬化、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。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。

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、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合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構築して、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徳島大の強みであるプロテオーム・メタボローム解析により生体機能を調べることその全容解明に迫りたいと思います。また小胞体ストレスは糖尿病以外の様々な病因としても注目されていることから、共同研究により他の疾患の理解にも貢献したいと考えています。

生命科学研究の目標は、生命の理解と病気の克服です。波及効果の大きい臨床応用の創出には、物事の本質を理解する基礎研究が欠かせません。そのような将来の臨床に役立つ基礎研究を徳島大学で行いたいと思っておりますので、皆様の温かいご支援・ご協力を宜しくお願い申し上げます。



小胞体機能の破綻（小胞体ストレス）は糖尿病発症へと繋がる様々な原因で小胞体の環境は乱され、小胞体ストレスとなります。その適応に必須の小胞体ストレス応答の破綻が糖尿病をはじめとする様々な病態形成に関与することが示唆されており、小胞体ストレスの研究が注目を浴びています。



小胞体ストレス応答を手がかりに糖尿病発症など様々な病態解明に挑む。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構築して、病態の解明を挑み、創薬ターゲットに結びつく発見や新たな診断・治療の進捗に役立つ発見を目指します。



親泊 政一 教授

1995年 熊本大学医学部 卒業
 1997年 熊本大学医学部附属病院にて研修修了
 2001年 熊本大学大学院医学研究科修了 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ポール研究所 研究員
 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授

Oyamomari S, Yun C, Fisher EA, Kreglinger N, Kreibich G, Oyamomari 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*. 25;126:727-39 (2006).

Oyamomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ*. 11:381-9 (2004).

Oyamomari 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).

Oyamomari 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*. 11;98:10845-50 (2001).

蛋白質発現分野 Division of Protein Expression

yshinoha@genome.tokushima-u.ac.jp



篠原 康雄 教授

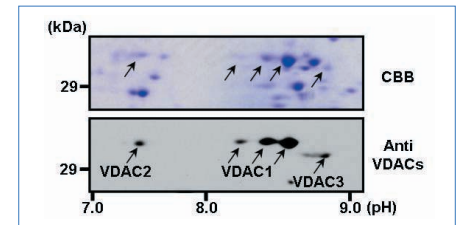
1961年 松山市生まれ
 1984年 徳島大学薬学部卒業
 1990年 同大学大学院薬学研究所博士後期課程を修了
 徳島大学薬学部の助手、助教授を経て
 2002年からゲノム機能研究センター教授 薬学部教授を兼務

エネルギー代謝の調節機構の解明

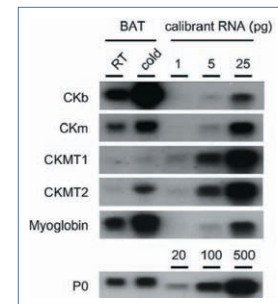
蛋白質発現分野では、主としてミトコンドリア膜の状態とシクロムc放出制御機構と褐色脂肪組織に特徴的な遺伝子発現の解明という2つの研究課題に取り組んできました。

前者の課題に関連して、我々は以前からミトコンドリア膜の状態変化に関する研究に取り組んできましたが、永らくその生理的意味は不明のままでした。最近になって、実はこれがアポトーシスの主要な制御機構の一つであることが明らかになり、ホットな研究課題になっています。この研究課題に関する最近の成果としては、ミトコンドリア膜の状態変化はシクロムcの放出とは必ずしもリンクしておらず、両者は切り離して考える必要があること(Eur. J. Biochem. 2002、2004年、J. Bioenerg. Biomembr. 2005年)、プロテオミクス解析によってミトコンドリアからのタンパク質の漏出に関わるとされている外膜のチャンネルタンパク質 voltage dependent anion channelの多様性を解き明かしたこと(J. Proteome Res. 2006年)、およびミトコンドリアからのタンパク質漏出の選択性について明らかにしたこと(山本ら、投稿準備中)が挙げられます。また、後者の研究課題、すなわち褐色脂肪組織に特徴的な遺伝子発現についても、以前から主として differential screening や subtractive hybridization などの方法で白色脂肪組織での遺伝子発現の比較解析を進めてきましたが、マイクロアレイを用いた網羅的解析により、その全貌を明らかにすることができました(Biochim. Biophys. Acta 2008年)。褐色脂肪組織における熱産生の調節機構に関与した遺伝子の洗い出しに成功しただけでなく、従来筋組織にしか発現していないと考えられていたミオグロビンが褐色脂肪組織にも発現していたことは、褐色脂肪組織における遺伝子発現が筋組織における遺伝子発現に似ているという従来の我々の結論を支持するものであるとともに、褐色脂肪組織における活発な酸化的リン酸化反応を可能にする因子の一つとして注目しています。また、知的クラスター創成事業の支援を受け、白色脂肪組織に選択的に発現した遺伝子の同定をも手助け、脂肪組織に選択的に発現した機能が未だ同定されていないいくつかの遺伝子を同定することができました(特開2007-89539)。特に、これらのうち一つの遺伝子は、脂肪組織では高度に発現しているにも関わらず、脂肪細胞のモデルとして用いられてきた3T3-L1細胞を分化させても発現が確認されないことから、興味深い研究課題へと発展するのではないかと期待しています。

更に、バイオインダストリー協会の支援を受け、最近の研究において多用しているマイクロアレイについて、遺伝子発現の定量的評価に用いることができないかという問題にも着手しています。



ミトコンドリア外膜の3つのVDACアイソフォームの発現プロファイル解析。質量分析と特異性の高い抗体の調製によって、ミトコンドリア外膜の voltage dependent anion channelの3つのアイソフォームの発現プロファイルを明らかにすることができた。



室温飼育した動物と寒冷暴露された動物の褐色脂肪組織における遺伝子発現。マイクロアレイとNorthern解析によって、褐色脂肪組織におけるクレーアチンキナーゼアイソフォームとミオグロビンの発現プロファイルを明らかにすることができた。

Kakuha R, Watanabe M, Yamamoto T, Obana E, Yamazaki N, Kataoka M, Ooie T, Baba Y, Hori T, Shinohara Y. Importance of probe location for quantitative comparison of signal intensities among genes in microarray analysis. *J Biochem Biophys Methods*. 24;70:926-31 (2008).

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).

Yamamoto T, Yamada A, Watanabe M, Yoshimura Y, Yamazaki N, Yoshimura Y, Yamauchi T, Kataoka M, Nagata T, Terada H, Shinohara Y. VDAC1, having a shorter N-terminus than VDAC2 but showing the same migration in an SDS-polyacrylamide gel, is the predominant form expressed in mitochondria of various tissues. *J Proteome Res*. 5:3336-44(2006).

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 Biomembr*. 37:299-306 (2005).

生体情報部門

Section of Systems Biology

病態ゲノム分野 Division of Genetic Information

itakura@genome.tokushima-u.ac.jp

遺伝子変異・多型と表現型の対比によるゲノム機能の解析

先天性代謝異常症の疾患原因遺伝子の解明

疾患家系の連鎖解析とポジショナルクローニングにより、いくつかの先天性代謝異常症の疾患原因遺伝子を明らかにしてきました。具体的には、家族性若年性高尿酸血症性腎症の原因遺伝子として *UMOD* (*uromodulin*) 遺伝子を複数家系で同定し、顎骨骨幹異形成症の原因遺伝子として *GDD1* 遺伝子を日本人家系と黒人家系で同定しました。また、日本人家系を対象として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*) のスプライシング変異を同定しました。更に、*GDD1* に対する抗体を作成し、細胞内の局在、糖化修飾の存在、in situ hybridizationによる発現初期の発現様式を明らかにしました。現在、*GDD1* ノックアウトマウスの作成を行い、*GDD1* の機能解析を進めています。

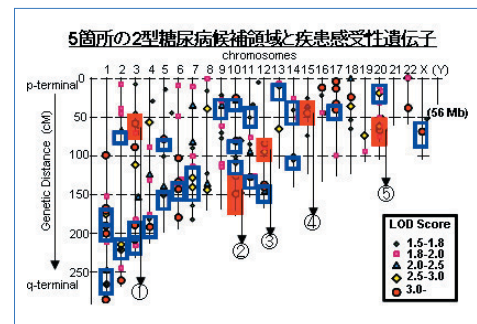
ヒトを対象とする糖尿病、関節リウマチの関連解析による疾患感受性遺伝子の同定

2型糖尿病・関節リウマチ、および健常対照者由来末梢血不死化Bリンパ芽球株をそれぞれ1,000株以上収集しています。その結果、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、ASNPデータベースとしてインターネット公開 http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dgi/JAPDGI/ASNP/index_Japanese.html するとともに、マイナーアレル頻度が比較的高いスニップス(15%以上)を、約70,000個特定しています。また、2型糖尿病と関節リウマチ等の「ありふれた病気」を対象として、1)罹患同胞対等の連鎖解析で疾患感受性が示唆される領域を対象とし、2)遺伝子領域を中心として一定間隔(〜10kb)にひとつ、マイナーアレル頻度が高いSNPsを用いて、760〜950例程度の患者群と同数の健常対照者を用いる段階的関連解析により、疾患感受性遺伝子を抽出してきました。更に、2型糖尿病の候補領域解析により、*ENDOG1* 遺伝子、*SOC2* 遺伝子、*UBR1* 遺伝子、*MYL9* 遺伝子を疾患感受性遺伝子として抽出するとともに、日本人の関節リウマチの罹患同胞対等解析の結果得られた第7番染色体上の候補領域から *EXOC4* (*SEC8L1*) 遺伝子、第14番染色体の候補領域から疾患感受性候補遺伝子 *PRKCH* 遺伝子を抽出し、機能解析を進めています。

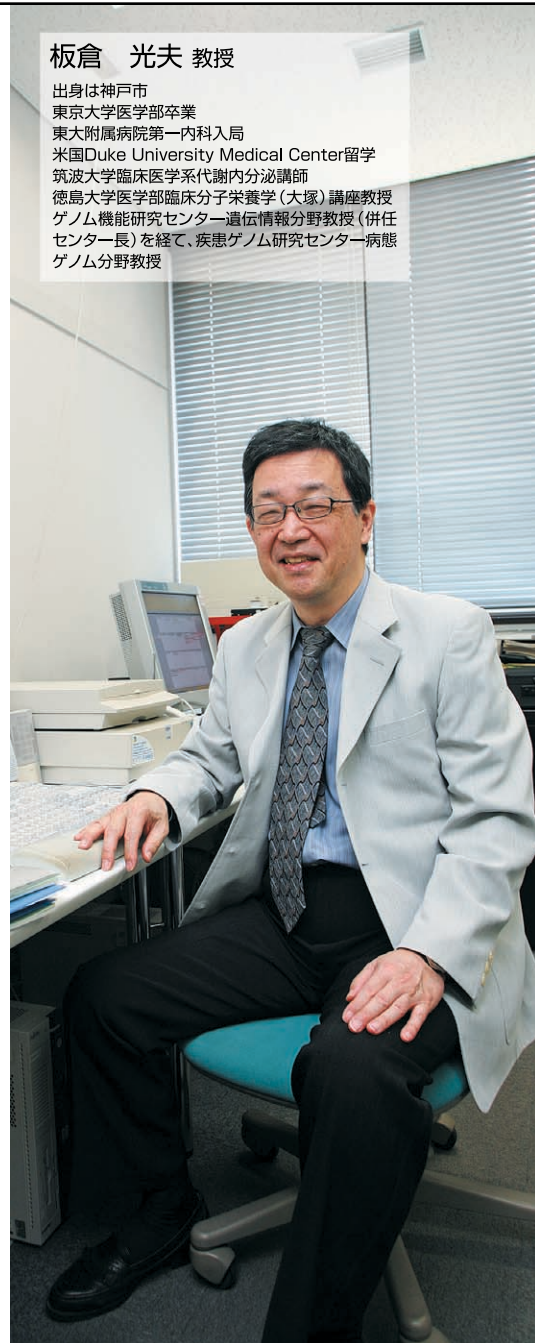
2型糖尿病発症マウスと糖尿病を発症しないマウスの雑種第二世代におけるQTL解析

レプチン受容体欠損によりホモで糖尿病を発症する *db* マウスを、糖尿病を発症しないマウス系統(*BDA2*, *C3H*) に交配し、雑種第二世代のQTL解析を行い、約20箇所の疾患感受性座位を特定しました。*db* マウスと *DBA2* マウスとの交配系では、27組の遺伝子相互作用を明らかにしました。また、*db* マウスと *DBA2* マウスとの交配系で得られた4座位に関するコンジェニックマウス内の、第5番染色体上の座位を有する系統が雑種第2世代で認められた表現型を再現しました。領域に対するサブコンジェニックマウスを作成することにより、体重、内臓脂肪量を制御する座位を5 Mb以下の領域に狭め、最終的に修飾遺伝子を同定しました。大塚製薬と共同で現在、本遺伝子を分子標的とするゲノム創薬を進めています。

以上、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。



抽出遺伝子: ① *ENDOG1* gene ② *A* novel gene ③ *SOC2* gene ④ *UBR1* gene ⑤ *MYL9* gene マウスの種類により連鎖の強さを表している。



板倉 光夫 教授

出身は神戸市
東京大学医学部卒業
東大附属病院第一内科入局
米国Duke University Medical Center留学
筑波大学臨床医学系代謝内分泌講師
徳島大学医学部臨床分子栄養学(大塚)講座教授
ゲノム機能研究センター遺伝情報分野教授(併任
センター長)を経て、疾患ゲノム研究センター病態
ゲノム分野教授

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).

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* 15, 113-28 (2006).

Kato, H. et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in the suppressor of cytokine signaling 2 (*SOC2*) gene with type 2 diabetes in the Japanese. *Genomics* 87, 446-58 (2006).

Tsutsumi, S. et al. The novel gene encoding a putative transmembrane protein is mutated in gnathodiaphyseal dysplasia (GDD). *Am J Hum Genet* 74, 1255-61 (2004).

生命システム形成分野 Division of Experimental Immunology

takahama@genome.tokushima-u.ac.jp



高濱 洋介 教授

1988年 大阪大学大学院医学研究科修士
医学博士
1989年 米国国立癌研究所
1993年 シンテックス免疫研究所
1995年 筑波大学基礎医学系
1999年 徳島大学ゲノム機能研究センター教授
2008年 疾患ゲノム研究センター長

2000年 日本免疫学会賞
2007年よりスイスBasel大学医学部客員教授

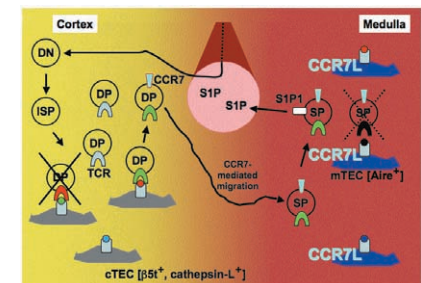
Tリンパ球の胸腺分化制御による免疫疾患治療法の開発

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、また、胸腺はどのようにTリンパ球分化を支持できるように器官形成され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。

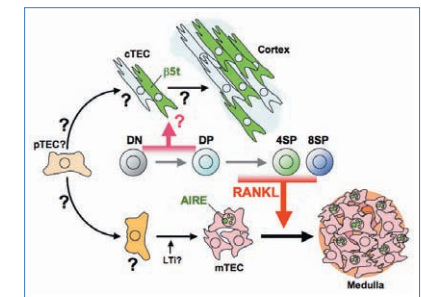
胸腺におけるTリンパ球の分化過程には、生体にとって有用な幼若Tリンパ球だけが成熟を許される「正と負の選択」のプロセスが内包されており、この選択プロセスは「自己と非自己を識別し外来非自己のみ攻撃する」という、私たち人間が地球上で健康に生きていくために必要な免疫システムの根幹的性状の形成に不可欠です。胸腺内で分化を開始したTリンパ球は、遺伝子再構成により任意の特異性を持つ抗原レセプターを発現しますが、その結果、自己成分に強く反応してしまう認識特異性を持った細胞は有害な細胞として排除され(負の選択)、一方、外来抗原に対して認識特異性を持つ細胞は有用な細胞として生存と成熟を誘導されます(正の選択)。1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

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極めて遅れています。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理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β5tを同定し、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てきました。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、免疫疾患の新しい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。サイエンスは、あくまで個々の人間による知的活動であるという基本スタンスに立ち、その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おります。研究テーマ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。



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。

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).

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*. 4:e103 (2006).

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).

共同施設

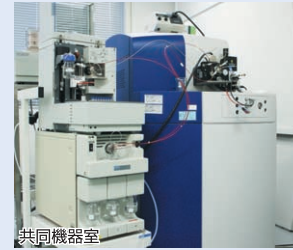
学内共同教育研究施設である疾患ゲノム研究センターには、共同機器室、RI実験室、動物実験室、共同利用実験室が設置されています。学内から利用しやすい運営体制の整備を進めることで、疾患ゲノム研究センター内はもとより、大学院ヘルスバイオサイエンス研究部や疾患酵素学研究センターなど学内各部署との密接な連携を推進します。それぞれの利用法など詳細はウェブサイトをご覧ください。

共同機器室

疾患ゲノム研究センターの1階には、センター内外から広く利用できるような共同機器室（4部屋）を新たに設置しました。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。徳島大学での疾患研究の充実した連携的推進を図るため、利用しやすい開かれた運営体制の整備を進めています。



共同機器室



共同機器室



共同機器室



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（³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ¹²⁵I）を用いたライフサイエンス実験を行うことができます。

動物実験室

疾患ゲノム研究センターの5階と6階には、specific-pathogen-freeマウスを対象とした動物実験室が設置されています。



動物実験室

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（貸しラボ）が設置されています。

品名	メーカー型式	台数	品名	メーカー型式	台数	品名	メーカー型式	台数
DNAシーケンサ	ABI 3730 x96	3台	蛍光細胞分析装置	Becton-Dickinson FACSCalibur	1台	マイクロフラコレ	Dionex Probot	1台
	ABI 3100 x16	1台		共焦点レーザー顕微鏡	ZEISS LSM510		1台	ガンマカウンタ
リアルタイムPCR	ABI 7900HT x384	1台	オリンパス IX70	1台	液体シンチカウンタ	ベックマン LS6500	1台	
	ABI 7900HT x96	1台	マイクロダイセクタ	ZEISS PALM	1台	有機廃液冷却炉	ラドクリン HS-30N	1台
イメージアナライザ	Roche LightCycler x48	1台	アロカ AH-101	1台	自動現像機	フジフィルム FPM800A	1台	
	アトー COMBO II AE6982FXCP	1台	質量分析計 ESI-Q-TOF	Micromass 4700	1台	顕微注入機	ライカ/マニピュレータ	2式
パルスフィールド泳動器	Bio-Rad CHEF Mapper	1台	質量分析計 MALDI-TOF/TOF	ABI 4700	1台	X線照射装置	ヒタチメディコ MBR-1505	1台
	デントメータ	Bio-Rad GS-800	1台	質量分析計 MALDI-TOF	ABI Voyager DE PRO	1台	生体内化学発光解析装置	ローバー Versarray XP1
蛍光細胞高速分取装置	Becton-Dickinson FACSAria	1台	分子間相互作用解析装置	Biacore 3000	1台			
蛍光細胞分取装置	Becton-Dickinson FACSVantage	1台	2次元クロマトグラフィ	Vision Workstation	1台			
			クロマトグラフィ	GE AKTApexplorer 10S	1台			

遺伝子実験施設

疾患ゲノム研究センターには遺伝子実験施設が設置されており、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っています。主な活動は、遺伝子組換え実験安全取扱講習会の実施、遺伝子解析ソフトウェアのオンライン提供、医学部先端医療研究資源技術支援センターとの協力による実験受託業務、高校生向け遺伝子組換え実験講習会の実施などです。ご要望やご質問は遺伝子実験施設（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の実施

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1600名以上（20回以上、平成19年度実績）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。

遺伝子解析ソフトウェアのオンライン提供

疾患ゲノム研究センターでは、情報処理サーバーの設置によって遺伝子解析ソフトウェア GENETYX を学内向けに公開しています。400名以上の登録者が年間のべ57000時間以上利用されています（平成19年度実績）。

タンパク質同定サービスの受託業務

医学部先端医療研究資源技術支援センターとの協力でQ-TOF質量分析によるタンパク質同定サービスの受託業務を実施しています。

高校生向け遺伝子組換え実験講習会の実施

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組換えDNA実験講習会を毎年、夏休みの期間に実施しています。



実験講習会



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る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」の事務局は徳島大学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

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、大学院医学部または大学院薬学教育部に所属し、大学院生を指導しています。前身であるゲノム機能研究センターの年度実績では、大学院生38名、ポスドク9名、共同研究員8名が在籍。

大学院担当		
医学部教育免疫制御学	ゲノム機能分野	岡崎 拓教授
医学部教育ゲノム医学	ゲノム制御分野	片桐豊雅教授
医学部教育生体機能学	生体機能分野	親泊政一教授
薬学教育遺伝子発現分野	蛋白質発現分野	篠原康雄教授
医学部教育ゲノム遺伝情報学	病態ゲノム分野	板倉光夫教授
医学部教育免疫系発生学	遺伝子実験施設	高瀬洋介教授

研究環境

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ピッタリな環境が徳島にはあります。



徳島大学蔵本キャンパス



鳴門の渦潮



眉山



阿波踊り



徳島駅周辺



吉野川



施設



5F 動物実験室 共同利用実験室

4F ゲノム機能分野 岡崎 拓教授
Division of Immune Regulation, Professor Dr. T. Okazaki

生体機能分野 親泊政一教授
Division of Molecular Biology, Professor Dr. S. Oyadomari

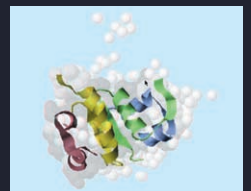
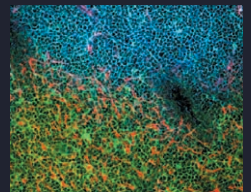
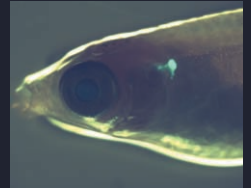
3F ゲノム制御分野 片桐豊雅教授
Division of Genome Medicine, Professor Dr. T. Katagiri

病態ゲノム分野 板倉光夫教授
Division of Genetic Information, Professor Dr. M. Itakura

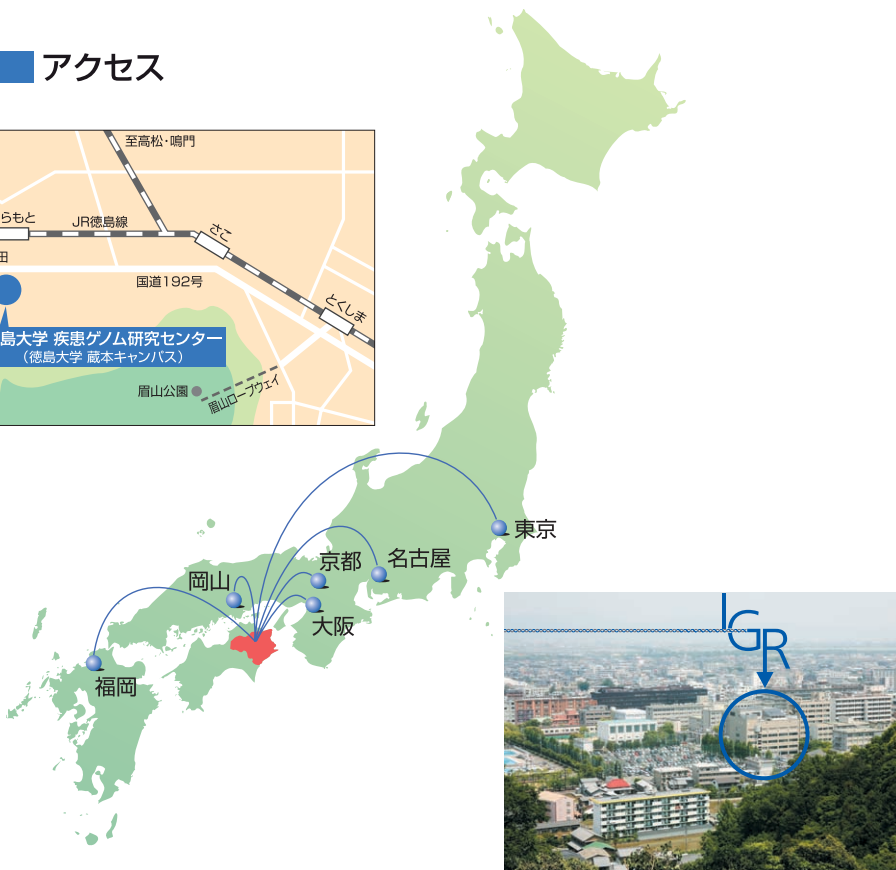
2F 蛋白質発現分野 篠原康雄教授
Division of Protein Expression, Professor Dr. Y. Shinohara

遺伝子実験施設
生命システム形成分野 高濱洋介教授
Division of Experimental Immunology, Professor Dr. Y. Takahama

1F 共同機器室 RI実験室 会議室



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>