

## 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、疾患酵素学研究所などがあり、疾患克服で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 病態プロテオゲノム分野
- 4F 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)・R1 実験室  
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
	福岡-徳島	1時間30分
鉄道	岡山-徳島	2時間
	高速バス	
京都-徳島	2時間30分	
大阪-徳島	2時間	
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30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>

2014年7月発行



Institute for Genome Research, The University of Tokushima



# 徳島大学 疾患プロテオゲノム 研究センター

2014 - 2015



# ごあいさつ

子どもの研究センターは、平成10年にわずか3分野からなる「ゲノム機能研究センター」として発足しました。平成14年には2分野増設が認められて5分野体制となり、生体内における遺伝子機能の解析や疾患関連遺伝子の同定、小分子RNAによるゲノム情報制御機構などのゲノム機能研究を強力に推進してきました。

センター設立からの10年間は、ヒトゲノムの完全解読が終了するなど、ゲノム研究が爆発的な発展を遂げた時期でした。同時に、塩基配列の解読だけでは生命の多様性や複雑さが説明できないことが明らかになり、ゲノム研究の将来の方向性の見直しが求められるようになりました。このような状況のもと、当センターでも将来の方向性が活発に議論され、平成20年にセンターの新たな目標として「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」を掲げ、1分野増設するとともに、センターを「疾患ゲノム研究センター」に改組しました。更に、平成24年にはセンターの目標を「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」に再設定するとともに、センター名を「疾患プロテオゲノム研究センター」に改称しました。

センターの立ち上げと礎作りの時期であった平成10年からの10年間は板倉光夫教授が、またセンター改革期とも言べき平成20年からの6年間は高濱洋介教授がそれぞれセンター長として強いリーダーシップを発揮し、組織の発展につなげてきました。一方で、少子高齢化が進む日本における国立大学のありかたの見直しが強く求められるようになってきており、文部科学省は平成25年に「国立大学改革プラン」を発表しました。これを受け、徳島大学でも各部署の見直しを進めており、蔵本キャンパスにおける生命医科学研究センターのありかたの議論が始まっております。

この1、2年は、センターの新たな目標として掲げた「疾患プロテオゲノム研究」を強力に推し進めつつ、疾患酵素学研究センターや今年新たに設立された藤井節郎記念医科学センターとの連携のありかたを模索していく必要があります。関係各位のご支援とご協力をよろしくお願いいたします。

2014年6月

徳島大学  
疾患プロテオゲノム研究センター長

篠原 康雄

## 遺伝子実験施設

疾患プロテオ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開かれた共同機器室、マウス飼育室、R1実験室の提供サービスを行っています。また、大型機器を用いた受託解析、遺伝子・ゲノム解析ソフトウェアのオンライン提供を行っています。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実験を行うには、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1800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。

### 共同機器室と受託解析

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シーケンサ、デジタルPCRを含むリアルタイムPCR、マイクロアレイ解析装置などの遺伝子解析機器、Biacore分子間相互作用解析装置や較正済みデンストメータ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、蛍光マイクロタイ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。年間1500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。

### マウス飼育室

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、ひろく全学的に利用されています。

### R1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（R1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。

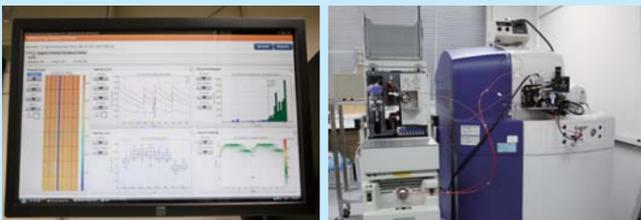
### 高校生向け遺伝子組換え実験講習会

文部科学省のサイエンス・パートナーシップ・プログラムなどとの連携で、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25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。



## 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部)
板倉光夫(医療法人平成博愛会世田谷記念病院)
渡邊 武(公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院)
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)

## 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います。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、概ね年一回の頻度で開催しています。



## 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、大学院医科学教育部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、38名の学生(留学生5名を含む大学院生25名と学部学生13名)と若手研究者を含む43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81名;平成26年6月23日現在)。

大学院担当		
医科学教育部免疫制御学	ゲノム機能分野	岡崎 拓教授
医科学教育部ゲノム医科学	ゲノム制御分野	片桐豊雅教授
医科学教育部生体機能学	生体機能分野	親泊政一教授
薬科学教育部遺伝子発現分野	蛋白質発現分野	篠原康雄教授
医科学教育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
医科学教育部免疫系発生物学	生命システム形成分野・遺伝子実験施設	高濱洋介教授

## 沿革

H10年 4月	徳島大学ゲノム機能研究センター設置 ゲノム情報分野・分子機能解析分野・ 遺伝子実験施設の2分野1施設を設置 板倉光夫教授、センター長就任
H11年 3月	高濱洋介教授、塩見春彦教授着任
H12年 2月	研究棟竣工(東側3,400m <sup>2</sup> )
H14年10月	2分野増設、篠原康雄教授着任
H15年 3月	原 英二教授着任 研究棟増築(西側1,920m <sup>2</sup> )
7月	2分野増設、増築竣工記念式典・講演会開催
H16年 8月	NPO法人ゲノム徳島設立
H20年 1月	塩見春彦教授退職(慶應義塾大学医学部へ) ゲノム機能研究センターを締めくくる 国際シンポジウム開催
2月	親泊政一教授着任
3月	原 英二教授退職(がん研究会がん研究所へ)
4月	疾患ゲノム研究センターに改組、1分野増設 高濱洋介センター長就任 岡崎 拓教授就任
5月	片桐豊雅教授就任 新任3教授着任記念シンポジウム開催
H24年 3月	板倉光夫教授定年退職(世田谷記念病院へ)
4月	疾患プロテオゲノム研究センターに改称
6月	峯岸克行教授着任
H26年 4月	篠原康雄センター長就任

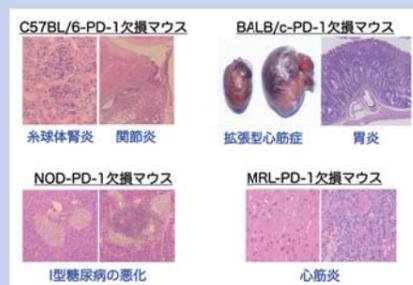


## ゲノム機能分野 Division of Immune Regulation

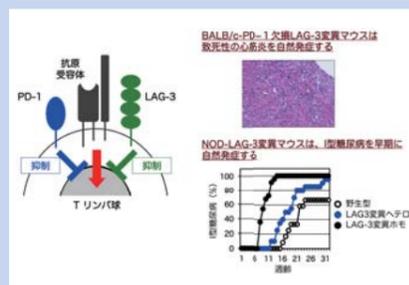
## ゲノム解析による自己免疫疾患の原因解明と新規治療法の開発

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標としております。自己免疫応答の制御機構が解明できれば、やはり不適切な免疫応答であるアレルギー疾患や移植片の拒絶、一種の自己免疫応答である腫瘍免疫、自己の細胞に感染して毒性を發揮するウイルス感染症等についても、その制御機構を解明するとともに、効果的な治療法を開発することが可能となると期待されます。



**PD-1欠損マウスが発症する自己免疫疾患**  
各系統のマウスが有する自己免疫素因が異なるために、PD-1欠損下で発症する自己免疫疾患の種類が変化すると考えられる。そこで、連鎖解析により系統特異的な自己免疫素因の解明を試みている。



**PD-1とLAG-3**  
PD-1とLAG-3は、協調的にT細胞の活性化を抑制することにより自己免疫疾患の発症を抑制している(左)。PD-1とLAG-3両分子の機能が欠失したBALB/cマウスは、激しい心筋炎を自然発症して早期に死亡する(右上)。NODマウスにおいては、LAG-3の機能不全により1型糖尿病が促進される(右下)。



**免疫抑制受容体の機能制御による疾患の治療**  
PD-1やLAG-3の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やLAG-3の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)。

## 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。PD-1欠損マウスが、マウスの系統により異なる種類の自己免疫疾患を自然発症することから、連鎖解析により系統特異的な自己免疫素因の解明を試みております。また、最近、飼育しているPD-1欠損マウスの中により重症の自己免疫疾患を自然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解析したところ、LAG-3という別の遺伝子に突然変異を同定し、その変異が自己免疫疾患発症の原因であることを証明しました。LAG-3もPD-1と同様に、活性化したリンパ球の細胞表面に発現する免疫抑制受容体だと考えられておりますが詳しくは分かっておりません。そこで、LAG-3の機能をPD-1との関連に着目して解析しております。

## リンパ球活性化制御メカニズムの解明:

リンパ球の活性化は、抗原受容体刺激に加え、PD-1やLAG-3をはじめとした様々な免疫補助受容体によって厳密に制御されています。同一の抗原に対する免疫応答であっても、リンパ球は毎回同じように活性化するのではなく、状況に応じて応答しない場合、不可逆的な不応答状態に至る場合、長期の免疫記憶を担う場合、免疫抑制活性を獲得する場合など様々です。その決定において、免疫補助受容体が重要な役割を担っていることが明らかとなってきていますが、その詳細は依然不明です。そこで、PD-1やLAG-3を中心に、複数の免疫補助受容体による協調的な制御ネットワークの解明を試みております。

## 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。

Most of the human autoimmune diseases are polygenic disease and many genetic polymorphisms are involved in the development and progression of the disease. Thanks to the recent advancement in the genetic engineering, many genes have been identified and their functions in the immune system have been vigorously analyzed. However, it is largely unknown which genes are really involved and how multiple genes collaborate in the regulation of autoimmune diseases. We are trying to identify autoimmune susceptible genes comprehensively by genetically dissecting autoimmune susceptible mice and analyze their synergistic function to fully understand the molecular mechanisms of immunological tolerance.



## 岡崎 拓 教授

tokazaki@genome.tokushima-u.ac.jp

## 略歴

- 2003年 京都大学大学院博士課程修了 医学博士
- 2003年 京都大学大学院医学研究科 日本学術振興会特別研究員
- 2003年 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 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

Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat. Immunol.* 14(12):1212-1218 (2013)

Okazaki T, Okazaki IM, Wang J, Sugiura D, Nakaki F, Yoshida T, Kato Y, Fagarasan S, Muramatsu M, Eto T, Hioki K, Honjo T. PD-1 and LAG-3 inhibitory co-receptors act synergistically to prevent autoimmunity in mice. *J. Exp. Med.* 208(2):395-407 (2011)

Yoshida T, Jiang F, Honjo T, Okazaki T. PD-1 deficiency reveals various tissue-specific autoimmunity by H-2b and dose-dependent requirement of H-2g7 for diabetes on NOD background. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105(9):3533-3538 (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)

## スタッフ

## 岡崎 一美

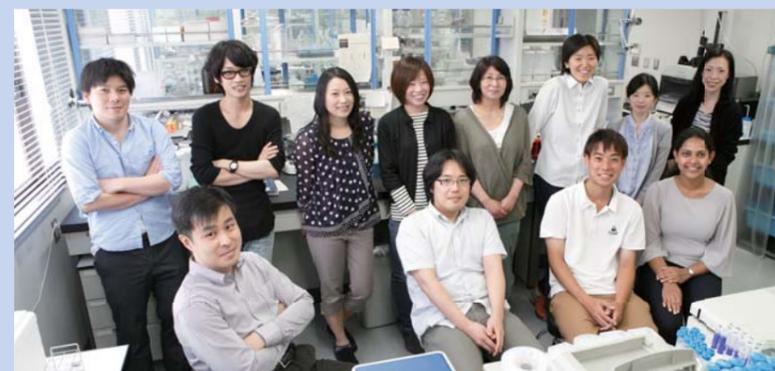
- 2003年 京都大学大学院博士課程修了 医学博士
- 2003年 京都大学大学院医学研究科 日本学術振興会特別研究員
- 2007年 京都大学大学院医学研究科 助教
- 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 助教
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 准教授

## 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
- 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

## 丸橋 拓海

- 2013年 東京大学大学院博士課程修了 理学博士
- 2013年 東京理科大学生命医学研究所 特任研究員
- 2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教



私たちの研究活動は、日本科学技術振興機構の「戦略的創造研究推進事業」による支援を受けています。

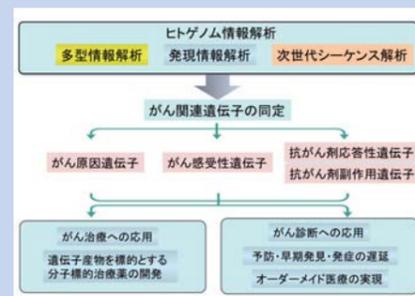
## ゲノム制御分野 Division of Genome Medicine

ゲノム解析によるがん発症・進展機構の  
解明と新規がん治療法の開発

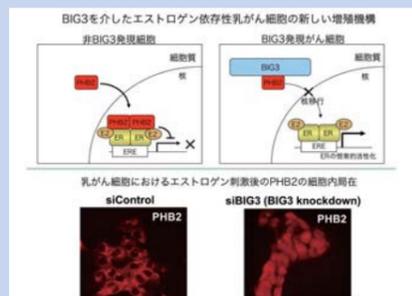
現在、本邦において死亡原因の第1位はがんであり、がんを罹患する生涯リスクは、男性の2人に1人、女性の3人に1人であることから、がんの予防、早期診断法・新規治療法の開発、個別化医療の確立が急務です。近年、がん研究分野では、網羅的遺伝子発現・遺伝子多型解析の進歩、さらに次世代型高速シーケンサーの開発によるゲノム全解読を通じた「パーソナルゲノムシーケンス時代」となり、がん研究が大きな変

革期を迎えています。今後は、膨大なゲノム情報解析によりがんを包括的にとらえて、より詳細にがん関連分子の同定、機能解析を行うことで、がん発症・進展機構の解明を進め、新たな抗がん剤の開発につなげることが必須です。

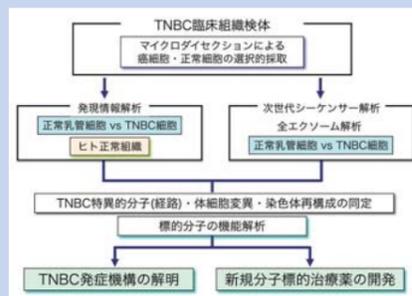
当研究室では、網羅的遺伝子発現情報解析、体系的遺伝子多型解析および次世代シーケンス解析を通じて、がん細胞において特異的に



**当研究室の研究戦略**  
発現情報解析・体系的多型情報解析・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。



**新規エストロゲンシグナル制御分子BIG3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**  
BIG3非発現細胞(正常細胞)では、エストロゲン(E2)存在下にてPHB2は核移行してERと結合して転写活性化を抑制する(上左図)。一方、BIG3発現乳がん細胞では、細胞質BIG3はPHB2と結合して核移行を阻害し、PHB2のERα転写活性化抑制を阻害することで、ERαの恒常的活性化を導く(上右図)。BIG3発現乳がん細胞(siControl)では、E2刺激後もPHB2は細胞質に局在する(下左図)。一方、siRNAによるBIG3発現抑制細胞(siBIG3)では、E2刺激後PHB2は核移行する(下右図)。



**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**

機能する(変異を有する)「がん特異的機能分子」をこれまでに多数同定し、それらの機能解析から、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、肺がん、前立腺がんはじめとしたがんの発症・進展機構の解明および新規治療薬の開発を目指しています。

## がん特異的機能分子の機能解析と治療薬の開発

BIG3 (brefeldin A-inhibited guanine nucleotide-exchange protein 3)

現在、がん特異的機能分子の1つとして、新規エストロゲンシグナル制御分子BIG3に着目しています。乳がんの約70%はエストロゲン依存性で、その治療には主にホルモン療法が行われていますが、長期服用による耐性獲得や不応性の患者もあり、エストロゲン制御機構の詳細な解明、新規治療薬の開発が望まれています。私たちは、これまでに、BIG3がER抑制因子PHB2と相互作用し、その抑制機能を制御することを通じてエストロゲン依存性乳がん細胞増殖の中心的な役割を担うことを初めて明らかにしました。さらに、BIG3-PHB2の結合阻害ドミナントネガティブペプチドの樹立に成功し、エストロゲン依存性乳がん、特に抗エストロゲン剤であるタモキシフェン耐性乳がんに抗腫瘍効果を認めることを明らかにしました。現在、新たなBIG3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BIG3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・機能解析による分子機構の解明と創薬研究を行っています。

The aim of our laboratory is to understand the mechanism of carcinogenesis, and develop novel molecular-targeting anti-cancer drugs. Toward this goal, we have been analyzing the comprehensive genome analyses in various cancers, and identified several cancer-specific functional molecules that are involved in carcinogenesis. In the past year, we have achieved the important accomplishments that is identification of cancer-specific protein BIG3 and the tumor suppressor PHB2 complex play a pivotal role in estrogen-signalling modulation in breast cancer. More importantly, the specific disruption of this interaction leads to the inhibition of estrogen-signallings driving the growth of breast cancer by reactivating PHB2 tumour suppressive activity. Thus, the regulation of estrogen-signalling by targeting the BIG3-PHB2 interaction introduces a new potential therapeutic approach for endocrine-resistant tumors. Our findings imply cancer-specific functional molecules identified through comprehensive genomic analyses to be a promising target for development of novel anti-cancer drugs.



私たちの研究活動は、科学技術試験研究委託事業「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」による支援をうけています。



## 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・セントローマス校医学部 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

- Matsuo T, Komatsu M, Yoshimaru T, Kiyotani K, Miyoshi Y, Sasa M, Katagiri T.  
Involvement of B3GALNT2 overexpression in cell growth of breast cancer.  
*Int J Oncol.* 44:427-34 (2014)
- Yoshimaru T, Komatsu M, Matsuo T, Chen YA, Murakami Y, Mizuguchi K, Mizohata E, Inoue T, Akiyama M, Miyoshi Y, Sasa M, Nakamura Y, Katagiri T.  
Targeting BIG3-PHB2 interaction to overcome tamoxifen resistance in breast cancer cells.  
*Nat Commun.* 4:2443 (2013)
- Komatsu M, Yoshimaru T, Matsuo T, Kiyotani K, Miyoshi Y, Tanahashi T, Rokutan K, Yamaguchi R, Saito A, Miyano S, Nakamura Y, Sasa M, Shimada M, Katagiri T.  
Molecular features of triple negative breast cancers by genome-wide gene expression profiling analysis.  
*Int J Oncol.* 42:478-506 (2013)
- Fukawa T, Ono M, Matsuo T, Uehara H, Miki T, Nakamura Y, Kanayama H, Katagiri T.  
DDX31 regulates the p53-HDM2 pathway and rRNA gene transcription through its interaction with NPM1 in renal cell carcinomas.  
*Cancer Res.* 72:5867-77 (2012)

## スタッフ

## 吉丸 哲郎

- 2000年 九州大学大学院農学研究所博士課程修了 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
- 2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教

## 小松 正人

- 2013年 徳島大学大学院医学科教育博士課程修了 医学博士
- 2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教

## 木村 竜一郎

- 2010年 東京理科大学大学院基礎工学研究科博士課程修了 工学博士
- 2014年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教

生体機能分野 Division of Molecular Biology

# 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

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かの階層で関連し、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。

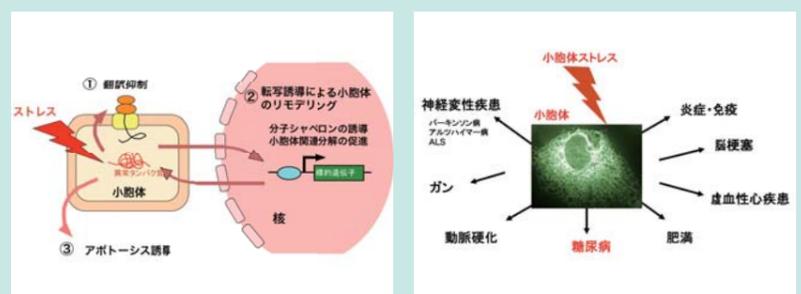
小胞体ストレスの観点から疾患発症メカニズムに迫る

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

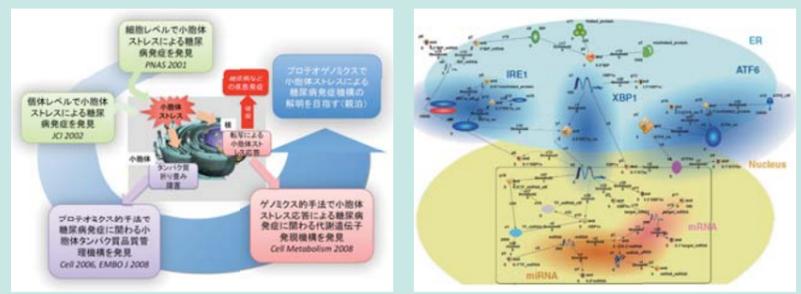
胞を除外する)という具合に、時間・空間的に精緻で複雑な仕組みで構成されることがわかってきました。近年では、これらの応答経路の分子機構も次々と明らかになり、小胞体ストレスと疾患発症との関連が注目されています。我々は小胞体ストレスが糖尿病の発症に関与することを世界で初めて発見し、小胞体ストレス応答経路の分子機構についての研究を進めてきました。小胞体ストレスは、糖尿病以外にも、脳梗塞、虚血性心疾患、癌や神経変成疾患など様々な疾患の病態形成への関与が示唆されて大変注目を浴びています。小胞体ストレスの観点から他の疾患についても共同研究を推進することで、学内共同利用センターとしての役割を果たしていきたいと考えています。

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、比較的に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



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



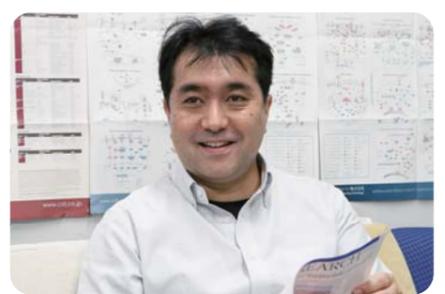
これまでに取り組んだ小胞体ストレス応答の破綻による疾患発症研究の概要    *In silico*シミュレーションを加えた小胞体ストレス応答遺伝子発現ネットワーク解析

Endoplasmic reticulum (ER) is the site of synthesis and folding of secretory proteins. Perturbations of ER homeostasis affect protein folding and cause ER stress. ER can sense the stress and respond to it through gene expression program so called ER stress response. ER stress response is important for normal cellular homeostasis and development and suggested to involve in the pathogenesis of many diseases. The long-term goal of our research is to understand the role of ER stress response in metabolism regulation and to integrate these into an understanding of the pathogenesis of diabetes and other ER stress-related diseases.

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。



私たちの研究活動は、文部科学省イノベーションシステム整備事業「地域イノベーション戦略支援プログラム」による支援をうけています。



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謝内科 医員
  - 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
  - 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
  - 2014年 徳島大学藤井節郎記念医科学センター 副センター長(兼任)

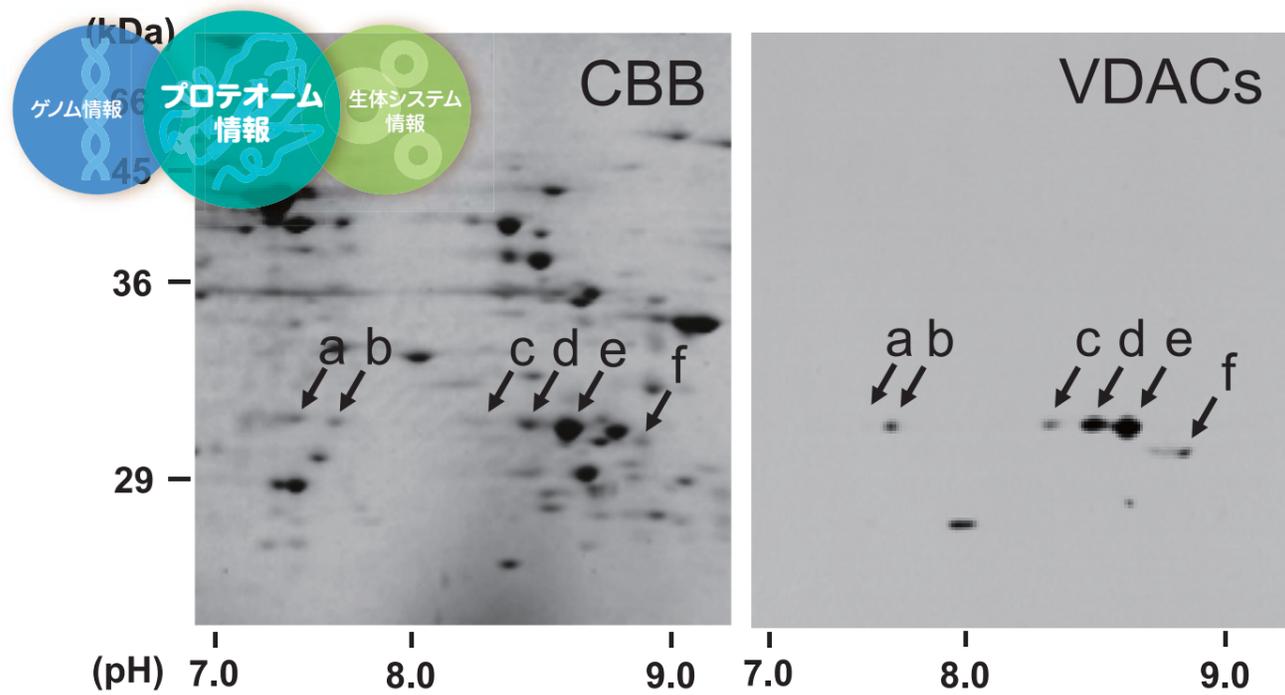
最近の論文

Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oiyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. 499: 97-101(2013)

Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira SI, Ohshiro H, Ikema T, Yamakawa K, Higa M, Tanaka H, Takayama C, Matsushita M, Oiyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Brown Rice and Its Component,  $\gamma$ -Oryzanol, Attenuate the Preference for High-Fat Diet by Decreasing Hypothalamic Endoplasmic Reticulum Stress in Mice. *Diabetes*. 61: 3084-93 (2012)

Morotomi-Yano K, Oiyadomari S, Akiyama H, Yano KI. Nanosecond pulsed electric fields act as a novel cellular stress that induces translation suppression accompanied by eIF2 $\alpha$  phosphorylation and 4E-BP1 dephosphorylation. *Exp Cell Res*. 318: 1733-44 (2012)

- スタッフ
- 三宅 雅人  
2010年 東北大学大学院博士課程修了 農学博士  
2011年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教  
2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教
- 入江 美帆  
2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 技術補佐員  
2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教
- 松尾 顕  
2011年 熊本大学大学院医学教育部博士課程修了 医学博士  
2014年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任研究員
- 張 君  
2012年 広島大学大学院医歯薬保健学研究院博士課程修了 医学博士  
2014年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任研究員
- 谷内 秀輔  
2011年 岡山大学大学院自然科学研究科博士後期課程修了 理学博士  
2014年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任研究員

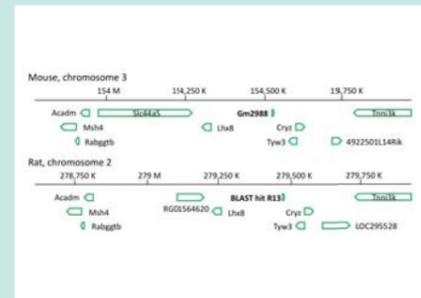


蛋白質発現分野 Division of Protein Expression

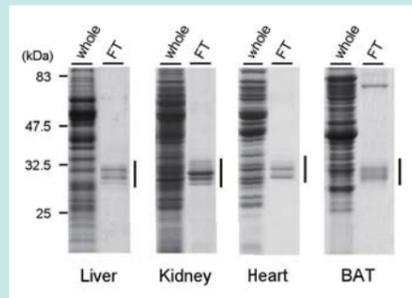
# ミトコンドリアの構造と機能の理解を通じて疾病発症におけるその役割を考える

真核生物に存在するミトコンドリアは、エネルギー変換の場として機能するだけでなく、細胞の生死をも制御していることが明らかにされてきました。従ってミトコンドリアは多くの疾病の発症と密接に関わっていると考えられ、ミトコンドリアの機能を人為的に制御することができれば、新たな疾病治療法の確立に繋がる可能性を秘めています。

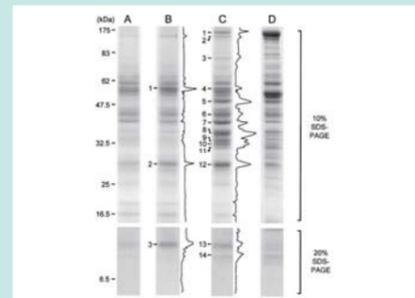
私どもの研究室ではミトコンドリアの構造と機能、とりわけ①内膜の透過性変化の分子メカニズムと透過性亢進に伴ったミトコンドリアタンパク質の漏出、②外膜を介した分子の移動に関わるとされるvoltage dependent anion channel (VDAC)とcanitine palmitoyltransferase 1 (CPT1)、および③内膜の溶質輸送担体の構造と機能に焦点をあてた研



遺伝的に保存されたVDAC1の偽遺伝子の一例  
ラットのゲノムのBLAST hit R13と記された領域はVDAC1のmRNAと弱い構造類似性を示したが、偽遺伝子とは断定できなかった。しかし、マウスのゲノムの相当する領域にGm2988 (我々の研究を受け、Mouse Genomic Nomenclature CommitteeによってVdac1-ps5と命名された)が見出され、両者がsyntenyであったことから、ラットのBLAST hit R13もVDAC1の偽遺伝子であると判断することができた。



それぞれの組織から調製したミトコンドリアタンパク質 (whole) と、それを可溶化してヒドロキシアパタイトカラムに添加した素通り画分 (FT) のSDS-PAGE像  
同じミトコンドリア画分であっても、組織によってタンパク質のバンド強度に顕著な違いがあることが分かる。またそれを反映して、ヒドロキシアパタイトカラムの素通り画分のタンパク質にも顕著な差異が認められた。しかし、素通り画分に観察されたタンパク質には類似した特性構造が認められた。



シトクロムcの漏出様式の多様性  
レーンA~Cはそれぞれ未処理のミトコンドリア(A)、バリノマイシン(B)あるいはCa<sup>2+</sup>を添加したミトコンドリア(C)を遠心した上澄に回収されたタンパク質を、またDは全ミトコンドリアタンパク質を示す。B、Cの条件下でシトクロムcが漏出するが、Bでは膜間スペースのタンパク質が選択的に漏出し、Cでは膜間スペースのみならず、マトリクスからタンパク質の漏出が見られることが判明し、シトクロムcの漏出様式の多様性があることを明らかにすることができた。

究を進めています。

①の課題に関する最近の研究成果としては、これまで酵母のミトコンドリアにCa<sup>2+</sup>を添加しても透過性遷移は起きないと報告されていましたが、酵母のミトコンドリアでも哺乳類のミトコンドリア同様にCa<sup>2+</sup>の添加によって透過性遷移を誘起することができることを見出ししました(Biochim Biophys Acta, 2009年)。また透過性遷移はシトクロムcをはじめとするアポトーシス関連タンパク質の漏出に関わっていますが、ミトコンドリアからのタンパク質漏出方法には外膜の透過性だけが高まる場合と、内外の両方の膜の透過性が高まる場合があることを明らかにしました(Mol Cell Proteomics, 2009年)。

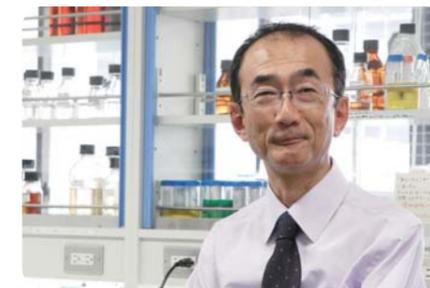
また、②のVDACについては、哺乳類では構造の類似した3つのアイソフォームが発現しており、ミトコンドリアにどのアイソフォームがどれだけ発現しているのかという基本的な問題が永らく未解決でしたが、山本らの研究によってこの問題に対する明快な回答を得ることができました(J Proteome Res, 2006年)。また、最近の研究成果として、哺乳類のゲノムにはVDACの偽遺伝子が多く存在しており、そのいくつかは脳や精巣で発現していること(Mamm Genome, 2012年)、またマウスとラットでは遺伝的に保存された偽遺伝子が3つ存在すること(Genomics, 2014年)を明らかにすることができました。  
また、②のCPT1の構造機能協関の理解に向け、哺乳類の細胞と酵母細胞を用いた発現系のキャラクタリゼーションを進めました(Protein Expr Purif, 2012年)。両者の結果を定量的に比較するためにはより詳細な解析が必要なようです。

③の内膜の輸送担体に関する研究課題としては、界面活性剤で可溶化された輸送体がヒドロキシアパタイトに結合しないという物性を示すことに注目してプロテオミクスと組換え体を用いた解析を展開し、結合しない理由について分子レベルで説明することができました(J Chromatogr A, 2013年)。また、H24年からは農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業として、酵母の発現系を用いて「輸送タンパク質の構造種差」を標的としたアグロケミカルシーズ創生に取り組んでいます。

Recent studies revealed that mitochondria are functioning not only as a major site of cellular energy conversion but also as a regulatory site of cell death. Therefore, the studies on mitochondrial structure and function are important for considering the strategies of future remedies against various diseases. In our laboratory, we are studying 1) release of proteins from mitochondria caused by induction of mitochondrial permeability transition, 2) structure and function of voltage dependent anion channel (VDAC) and canitine palmitoyltransferase1 (CPT1) in the mitochondrial outer membrane, and 3) structure and function of solute carriers in the mitochondrial inner membrane.



私たちの研究活動は、「農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業」による支援をうけています。



## 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, Yoshitomi T, Ohkura K, Yamamoto T, Shinohara Y. Utility of syntenic relationships of VDAC1 pseudogenes for not only an understanding of the phylogenetic divergence history of rodents, but also ascertaining possible pseudogene candidates as genuine pseudogenes. *Genomics*. in press (2014)

Yamamoto T, Tamaki H, Katsuda C, Nakatani K, Terauchi S, Terada H, Shinohara Y. Molecular basis of interactions between mitochondrial proteins and hydroxyapatite in the presence of Triton X-100, as revealed by proteomic and recombinant techniques. *J Chromatogr A*. 1301:169-178 (2013)

Hada T, Kato Y, Obana E, Yamamoto A, Yamazaki N, Hashimoto M, Yamamoto T, Shinohara Y. Comparison of two expression systems using COS7 cells and yeast cells for expression of heart/muscle-type carnitine palmitoyltransferase 1. *Protein Expr Purif*. 82:192-196 (2012)

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*. 1787:1486-1491 (2009)

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*. 8:1265-1277 (2009)

### 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
- 2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 講師

## 病態プロテオゲノム分野 Division of Molecular Medicine

# プロテオゲノム研究でアトピー・黄色ブドウ球菌感染症・骨粗鬆症の病因と病態解明に挑む

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、遺伝的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。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、そのため治療法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、homozygosity mappingやwhole-exome sequencingにより、その病因を検討しています。

## 高IgE症候群の病態の解明

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、皮膚と肺に局限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局限して発症するのは、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;ゾレア®)で低下させることにより、ほとんどのアトピー性疾患の臨床症状は改善しますが、この中和抗体は非常に高価なため、既存治療に抵抗性の重症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。

The goals of our laboratory are to understand molecular mechanisms and to develop therapeutic strategies of human disorders. Recent studies from our laboratory indicate that the signal transducer and activation of transcription (STAT3) molecule contribute to the pathogenesis of multiple common human diseases, including atopic dermatitis, Staphylococcus aureus infection, and osteoporosis. Ongoing studies are examining the influence of host genetic factors and environmental agents on the development and resolution of these disorders. The findings of these studies will provide the potential to identify novel therapeutic targets to limit allergic, infectious, and bone diseases.



私たちの研究活動は、厚生労働科学研究委託費「高IgE症候群の病因・病態解明と新規治療法開発」による支援を受けています。



## 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

- Egawa M, Mukai K, Yoshikawa S, Iki M, Kawano Y, Minegishi Y, Karasuyama H. Inflammatory monocytes recruited to allergen-exposed skin acquire an anti-inflammatory property via basophil-derived IL-4. *Immunity*. 38: 570-580 (2013)
- 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, 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. *Immunity*. 25: 745-755 (2006)

## スタッフ

## 西川 裕美子

- 2006年 岡山大学大学院博士課程修了 工学博士
- 2006年 岡山大学新技術研究センター 助教
- 2008年 徳島大学疾患酵素学研究センター 助教
- 2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教

## 和田 剛

- 2010年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 医学博士

- 2010年 医薬基盤研究所長類研究センター 研究員
- 2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教

## 齋藤 雅子

- 2011年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 医学博士
- 2011年 日本学術振興会 特別研究員
- 2012年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特別研究員

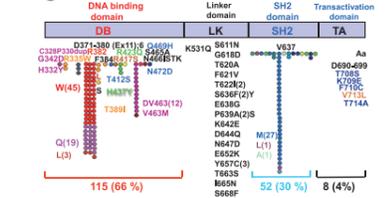
## 高IgE症候群の臨床症状



アトピー性皮膚炎  
高IgE血症  
皮膚膿瘍  
黄色ブドウ球菌による  
肺炎  
肺炎後の肺嚢胞  
脊椎側弯症  
骨粗鬆症  
易骨折  
独特の顔貌  
乳歯の脱落遅延

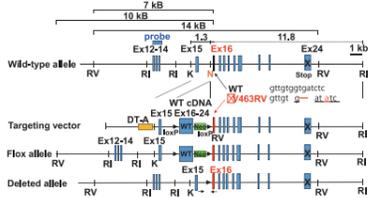
高IgE症候群の患児は、アトピー性皮膚炎、高IgE血症、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍・肺炎、肺炎後の肺嚢胞、各種の骨と歯牙の異常を呈する。

## 高IgE症候群におけるSTAT3の遺伝子変異



STAT3の遺伝子変異は片アレルのミスセンス変異で、DNA binding domain, SH2 domain, Transactivation domainに集中し、機能的にはdominant negativeに働く。

## 高IgE症候群の疾患モデルマウス



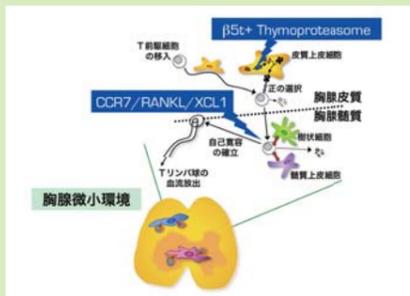
Stat3はES細胞に必須であるため、まず上記のfloxedマウスを樹立した。これを全身にCre recombinaseを発現するマウスと交配して、高IgE症候群の疾患モデルマウスを樹立した。

# 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

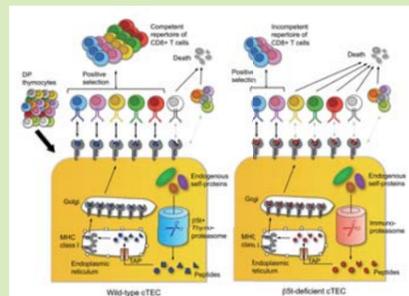
免疫応答の司令塔として生体防御の中心的役割を担うTリンパ球は、造血幹細胞に由来し胸腺にて分化します。私たちは、Tリンパ球が胸腺内でどのように分化し選択されるのか、胸腺微小環境の分子本態解明に視点を据えて研究しています。生命システムの頑強性と適応性の原理解明につながるからです、免疫疾患発症機構の解明と根本的治療法の開発をもたらすからです。もちろん、胸腺のことがだいすきだからです。

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。胸腺にて分化を開始

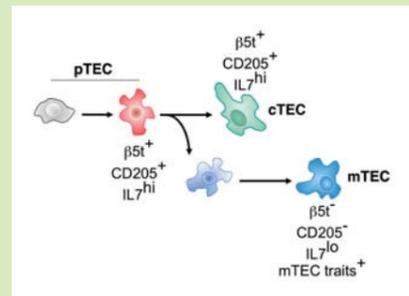
したTリンパ球は、核内でのゲノム構造の不可逆的変更(VDJ再構成)により任意の特異性を持つ抗原レセプターを発現します。しかしその結果、自己の生体成分に強く反応してしまう認識特異性を持つ細胞は有害な細胞として排除され(負の選択)、一方、外来抗原に対して認識特異性を持つ細胞は有用な細胞として生存と成熟を誘導されます(正の選択)。一種類の抗原レセプターからの信号による分化制御であるにもかかわらず、信号の質と量によって全く正反対の生死運命がもたらされる正と負の選択がそれぞれどのように決定されるかは、私たちを含め多くの研究者が興味を共有して旺盛に研究を進めていますが、現在もまだ不明です。Tリンパ球選択の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



胸腺でのTリンパ球分化は、胸腺皮質に移入してきたT前駆細胞の抗原受容体発現とそれによる正と負の選択、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を巡るダイナミックな細胞移動を伴う。私たちの研究室は、胸腺微小環境と細胞移動に視点をひろげて、胸腺でのTリンパ球分化機構の解明を目指している。



正常マウスの胸腺皮質上皮細胞(cTEC)は、β5t鎖を含む胸腺プロテオソームが産生する自己ペプチドを細胞表面に提示し、機能的に有用なレパトアをもつCD8陽性Tリンパ球の正の選択を誘導する(左)。一方、β5t欠損マウスのcTECは胸腺プロテオソームを発現でき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たずのCD8陽性Tリンパ球レパトアしか産生できない(右)。β5t欠損マウスの解析結果は、cTEC特異的な胸腺プロテオソームがCD8陽性Tリンパ球の正の選択に必須であることを明らかにした。



皮質と髄質の微小環境を構築する皮質上皮細胞(cTEC)と髄質上皮細胞(mTEC)は、いずれも第三咽頭嚢の内胚葉上皮前駆細胞(pTEC)に由来する。最近私たちは、成熟mTECはcTEC固有分子β5tを発現することを見出し、mTECへの分化能を保持したpTECは成熟cTECと同様の分子発現プロファイルをもつ細胞であることを明らかにした。

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非血液系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サイトカイン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態解明に向けた研究を開始し(高濱ら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(上野ら2004)、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(黒部ら2006)、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(村田ら2007)、β5tを含む胸腺プロテアソームがCD8陽性キラーTリンパ球の正の選択に必須であることを明らかにしてきました(新田ら2010)。また、自己寛容の確立を制御する胸腺髄質の形成に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が必要であること(彦坂ら2008)、髄質上皮細胞に発現されるケモカインXCL1が樹状細胞を誘引することでTリンパ球の自己寛容確立を担うこと(雷ら2011)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リンパ球分化を興味を中心に据え、「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。

## T cell repertoire formation in the thymic microenvironments

During development in the thymus, newly generated repertoire of diverse TCR-αβ recognition specificities in immature T cells is selected to form the functionally competent and self-tolerant repertoire of mature T cells. Positive selection supports the survival of potentially useful self-MHC-restricted thymocytes upon low-affinity TCR engagement, whereas negative selection deletes potentially harmful self-reactive thymocytes upon high-affinity TCR engagement. Recent advances in the biology of thymic non-hematopoietic cells have indicated that proximal interplay among developing T cells, dendritic cells, and medullary epithelial cells that promiscuously express tissue-specific self-antigens is essential for the establishment of self-tolerant TCR repertoire and the generation of regulatory T cells. It has also been revealed that the formation of immunocompetent TCR repertoire requires positive selection by thymic cortical epithelial cells that express unique protein degradation machineries, including the β5t-containing thymoproteasome. These results suggest the vital role played by self-peptide repertoires specifically expressed by multiple thymic microenvironments in the development of functionally competent and self-tolerant T cell repertoire.



私たちの研究活動は、文部科学省科学研究費新学術領域研究「免疫四次元空間ダイナミクス」による支援を受けています。



## 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 主任研究員
- 1995年 筑波大学基礎医学系 講師
- 1999年 現職着任

### 最近の論文

- Ohgashi I, Zuklys S, Sakata M, Mayer CE, Zhanybekova S, Murata S, Tanaka K, Hollander GA, Takahama Y. Aire-expressing thymic medullary epithelial cells originate from beta5t-expressing progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 110:9885-9890 (2013)
- Nakagawa Y, Ohgashi I, Nitta T, Sakata M, Tanaka K, Murata S, Kanagawa O, Takahama Y. Thymic nurse cells provide microenvironment for secondary TCR-alpha rearrangement in cortical thymocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109:20572-20577 (2012)
- Lei Y, Mat Ripen A, Ishimaru N, Ohgashi 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. *J Exp Med*. 208:383-394 (2011)
- 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)
- Hikosaka Y, Nitta T, Ohgashi 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)
- Kurobe H, Liu C, Ueno T, Saito F, Ohgashi 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)

### スタッフ

#### 高田 健介

- 2005年 北海道大学大学院獣医学研究科博士課程修了 獣医学博士
- 2005年 ミネソタ大学免疫学センター 博士研究員
- 2009年 現職着任 (講師)

#### 大東 いずみ

- 2000年 徳島大学大学院栄養学研究所博士前期課程修了 医学博士
- 2010年 現職着任 (助教)

#### 金 鳳柱

- 2008年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士
- 2013年 現職着任 (助教)

#### 香西 美奈

- 2013年 徳島大学大学院栄養生命科学教育部博士後期課程修了 栄養学博士
- 2013年 現職着任 (研究員)