



徳島大学先端酵素学研究所

IAMS

Institute of
Advanced Medical Sciences
Tokushima University

2018

■ 先端酵素学研究所

徳島大学先端酵素学研究所は、従前運営されていた「疾患酵素学研究センター」と「疾患プロテオゲノム研究センター」を改組するとともに、「藤井節郎記念医科学センター」と「糖尿病臨床・研究開発センター」を附属施設として統合することによって、徳島大学が初めて設置した附置研究所です。

徳島大学先端酵素学研究所の由来する組織のうち、「疾患酵素学研究センター」は、1961年に設立された「医学部附属酵素研究施設」に端を発し、優れた研究成果を生み多くの優れた研究者を輩出してきました。また、「疾患プロテオゲノム研究センター」は、1998年に設立された「ゲノム機能研究センター」に由来し、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によるヒトの健康の増進と疾患の克服に向けて先端的な研究成果を挙げてきました。一方、「藤井節郎記念医科学センター」は、医学部酵素生理学部門教授を務められた故藤井節郎博士の功績を記念して設立された一般財団法人藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会からの寄付により設立され、学際・融合コンソーシアムを形成してオープンイノベーションを目指す医科学研究を推進しており、「糖尿病臨床・研究開発センター」は、糖尿病が徳島県で克服すべき最重要課題のひとつであることから糖尿病の発症予防、重症化の阻止、健康寿命の延伸を目指した基礎研究から臨床医学研究を推進してきています。

先端酵素学研究所は、上記4研究センターを統合することにより、酵素をはじめとするタンパク質の分子機能研究を基盤に、ゲノムから個体に至る生命情報を統合的に理解する先端的な基礎医学研究を推進し、国際的に先導的な成果を発信していくことで、健康長寿社会の実現に向けた難治性疾患および慢性疾患、とりわけ免疫難病と糖尿病、の根本的理解と治療法の開発を目指す研究所です。





所長挨拶



徳島大学先端酵素学研究所長事務取扱
佐々木 卓也

徳島大学は2016年4月、そのはじめての研究所「先端酵素学研究所」を新設し、3年目を迎えました。先端酵素学研究所は、1961年設立の「医学部附属酵素研究施設」を源流とする「疾患酵素学研究センター」と、1998年設立の「ゲノム機能研究センター」に端を発する「疾患プロテオゲノム研究センター」を統合するとともに、「藤井節郎記念医科学センター」と「糖尿病臨床・研究開発センター」を附属施設とする新しい研究所です。統合により、17研究分野を擁する研究所となり、徳島大学の掲げる疾患生命科学の研究拠点として、「大学の顔」となるべく日々研究に邁進しています。

徳島大学先端酵素学研究所は、第3期中期目標期間の中間地点を迎えるにあたって、上記4研究センター統合後の新たなミッションとして、「生命現象の中心的な役割を担う酵素について、生体反応の触媒としての構造・機能を探るこれまでの酵素学を基盤に、オミクス、ゲノム編集などの最新技術を用いて、ゲノムから個体に至る生命情報の本質的・統合的な理解につながる最先端の医科学研究を展開する。これにより、先導的な研究成果の世界への発信とともに、次世代を担う研究人材の育成を推進し、健康長寿社会の実現に向けて疾患の病態解明と医療への応用を目指す。」を定めました。現在、文部科学省の「共同利用・共同研究拠点事業」および「トランスオミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業」に参画していますが、これを機に、世界を席卷する先導的な成果を発信し続けていけるよう、心新たに精進する所存ですので、今後ともご協力ご支援を何卒よろしくお願い申し上げます。

組 織

先端酵素学研究所は、旧疾患酵素学研究センターと旧疾患プロテオゲノム研究センターに由来する13研究分野に加えて、附属する「藤井節郎記念医科学センター」の3研究分野と「糖尿病臨床・研究開発センター」の1研究分野を含めて、合計17研究分野によって構成され、合計60名の教員研究者を擁しています。その具体的な構成は次の通りです。

所 長 副所長	遺伝子染色体制御研究分野群		
	ゲノム制御学分野	片桐 豊雅 tkatagi@genome.tokushima-u.ac.jp	プロテオゲノム研究領域
	エピゲノム動態学分野	立花 誠 mtachiba@tokushima-u.ac.jp	次世代酵素学研究領域
蛋白質細胞情報研究分野群			
	蛋白質発現分野	篠原 康雄 yshinoha@genome.tokushima-u.ac.jp	プロテオゲノム研究領域
	疾患プロテオミクス研究分野		次世代酵素学研究領域
	細胞情報学分野	小迫 英尊 kosako@tokushima-u.ac.jp	オープンイノベーション領域
システム統御研究分野群			
	発発生生物学分野	竹本 龍也 takemoto.tatsuya@tokushima-u.ac.jp	オープンイノベーション領域
	免疫系発生物学分野		プロテオゲノム研究領域
	生体機能学分野	親泊 政一 oyadomar@genome.tokushima-u.ac.jp	プロテオゲノム研究領域
	炎症生物学分野	齊藤 達哉 saitohtatsuya@tokushima-u.ac.jp	次世代酵素学研究領域
システム病態研究分野群			
	病態システム酵素学分野	福井 清 kiyo.fukui@tokushima-u.ac.jp	次世代酵素学研究領域
	神経変性病態学分野	坂口 末廣 sakaguchi@tokushima-u.ac.jp	次世代酵素学研究領域
	免疫病態学分野	松本 満 mitsuru@tokushima-u.ac.jp	次世代酵素学研究領域
	免疫アレルギー学分野	峯岸 克行 yminegishi@genome.tokushima-u.ac.jp	プロテオゲノム研究領域
疾患制御研究分野群			
	免疫制御学分野	岡崎 拓 tokazaki@genome.tokushima-u.ac.jp	プロテオゲノム研究領域
	生体防御・感染症病態代謝分野	木戸 博 kido@tokushima-u.ac.jp	デザイン酵素・創薬イノベーション創出領域
	分子内分泌学研究分野	福本 誠二 fukumoto.seiji.1@tokushima-u.ac.jp	オープンイノベーション領域
	糖尿病診療分野	松久 宗英 matuhisa@tokushima-u.ac.jp	糖尿病臨床・研究開発領域

附属センター概要

藤井節郎記念医科学センター

藤井節郎記念医科学センターは、徳島大学教授を務められた藤井節郎博士のご功績を記念して、2013年に開設されました。博士は、癌（UFT）、肺炎（FOY、フオイパン、フサン）、胃炎（ノイエル）などの治療薬を発明・開発され、アカデミアのみならず社会にも大きく貢献されました。本センターは、博士の研究理念を継承し、学際融合研究によりイノベーションに繋がる優れた生命科学研究成果を挙げることを目指して、領域横断的なプロジェクト研究を展開する学内外に開かれた研究施設です。

糖尿病臨床・研究開発センター

糖尿病臨床・研究開発センターは、糖尿病克服に向けた戦略的研究体制の構築をめざし、2010年に徳島大学に設立されました。本センターは、(1)徳島大学病院での糖尿病診療を充実させ、県内医療機関との連携を推進する、(2)学内外とのグローバル連携および部局横断連携に基づく先進的な糖尿病研究開発を行う、(3)卓越した基礎研究成果のトランスレーショナルリサーチと臨床試験の推進を行う、(4)産学官連携を推進する知財活動を行う、(5)先進的医療を行う糖尿病関連人材の育成を行う、ことを目標とし、2部門8分野によって構成されています。

包括的ゲノム解析を通じた がん発症・進展機構の解明と個別化医療への応用

プロテオゲノム研究領域

遺伝子染色体制御研究分野群



教授 片桐 豊雅

tkatagi@genome.tokushima-u.ac.jp

1991年 香川大学大学院 修士課程・1998年 大阪大学 医学博士
 1991年 大塚製薬株式会社 研究員
 1995年 癌研究会癌化学療法センター 研究員
 1998年 英国ロンドン大学 リサーチフェロー
 2001年 東京大学医科学研究所 助手・助教授
 2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

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2人に1人、死亡率は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。がんはゲノムの異常の蓄積によって発症・進展することが分かっており、さらに網羅的遺伝子発現解析・遺伝子多型解析・シーケンス解析技術の発展を通じて、がん研究そのものが大きな変革期を迎えています。今後は、包括的ゲノム情報解析によりがんのゲノム異常を突き止めることで、患者、各個人に応じた予防、診断・治療法の開発を目指す「Precision Medicine」が進められていきます。

当研究室では、上述の包括的ゲノム解析を通じて同定した、がん細胞において特異的に機能する(変異を有する)「がん特異的機能分子」の詳細な機能解析を進めて、それらの成果を通じて、乳がん、腎臓がん、膀胱がんを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および診断薬の開発を目指しています。

1 がん特異的機能分子の機能解析を通じた治療薬の開発

新規エストロゲン受容体活性化制御分子 BIG3の機能解析

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がエストロゲン受容体(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(ERAP)の樹立と、分子内架橋型ERAP(stapled ERAP)の開発に成功し、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、BIG3の生理的・病態的機能解明およびBIG3標的治療薬の臨床開発を目指しています。

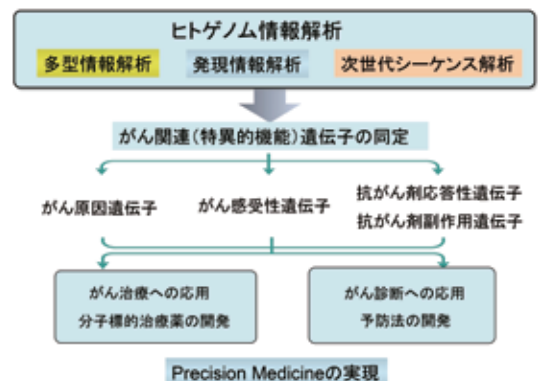
新規核小体制御分子DDX31の機能解析

腎細胞がんにて高頻度に発現亢進を認め、正常臓器では発現の極めて低い新規核小体制御分子DDX31に着目しています。私たちは、この分子が癌抑制機能を有するNPM1と核小体で結合することで、DNA損傷などのストレス依存性のNPM1の核質移行を阻害し、NPM1によるHdm2のp53分解阻害

の抑制を明らかにしました。この結果は、腎細胞がんにおけるDDX31による新しいp53の不活化機構を示唆するものです。さらに、膀胱癌において変異型p53とのDDX31の相互作用による悪性進展化への関与も明らかとなりました。現在、DDX31の新たな機能制御とDDX31標的治療薬開発を進めています。

2 トリプルネガティブ乳がんおよび家族性乳がんの新規関連遺伝子の同定

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の存在が深刻な問題となっています。また、家族性乳がん原因遺伝子として同定されたBRCA1, BRCA2の変異を有する遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)は全遺伝性乳癌患者の約60%程度ですが、他の原因遺伝子を有するHBOCの原因遺伝子はまだ同定されていません。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、このトリプルネガティブ乳がんの発症・進展関連分子の同定および家族性乳がん原因遺伝子の同定と機能解析による分子機構の解明と創薬研究を進めています。



当研究室の研究戦略

発現情報解析・体系的な多型情報解析・次世代シーケンス解析などの包括的ゲノム解析により、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がん関連(特別な機能)遺伝子の同定と機能解析を進めています。

スタッフ

講師: 吉丸 哲郎

2000年 九州大学大学院農学研究科博士課程修了 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
 2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教
 2016年 現職

助教: 松下 洋輔

2009年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士後期課程修了 薬学博士
 2015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
 2016年 現職

特任助教: 相原仁

2005年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士後期課程修了 医学博士
 2018年 現職

特任研究員: 高橋 定子

2011年 東京医科歯科大学大学院 生命情報科学教育部博士(後期)課程修了 理学博士
 2015年 徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センターゲノム制御分野 特任研究員
 2016年 現職



最近の主要論文

Daizumoto K, Yoshimaru T, Matsushita Y, Fukawa T, Uehara H, Ono M, Komatsu M, Kanayama H, Katagiri T.
 A DDX31/mutant-p53/EGFR axis promotes multistep progression of muscle invasive bladder cancer.
Cancer Res., 78 : 2233-47 (2018).

Yoshimaru T*, Aihara K, Komatsu M, Matsushita Y, Okazaki Y, Toyokuni S, Honda J, Sasa M, Miyoshi Y, Otaka A, Katagiri T*.
 Stapled BIG3 helical peptide ERAP extends potent antitumor activity for breast cancer therapeutics.
Sci Rep. 7: 1821 (2017)

Yoshimaru T, Ono M, Bando Y, Chen YA, Mizuguchi K, Shima H, Komatsu M, Imoto I, Izumi K, Honda J, Miyoshi Y, Sasa M, Katagiri T*.
 A-kinase anchoring protein BIG3 coordinates oestrogen signaling in breast cancer cells.
Nat Commun. 8: 15427 (2017)

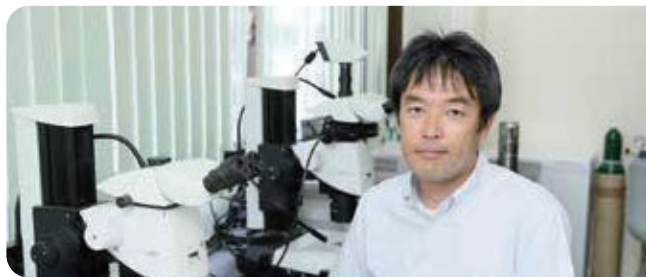
Yoshimaru T, Komatsu M, Matsuo T, Chen YA, Murakami Y, Mizuguchi K, Mizohata E, Inoue T, Akiyama M, Miyoshi Y, Sasa M, Nakamura Y, Katagiri T*.
 Targeting BIG3-PHB2 interaction to overcome tamoxifen resistance in breast cancer cells.
Nat Commun. 4:2443 (2013)

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)

ほ乳類の発生・分化過程における エピゲノムの動態とその制御機構の解明

次世代酵素学研究領域

遺伝子染色体制御研究分野群



教授 立花 誠

mtachiba@tokushima-u.ac.jp

1990年 東京大学農学部農芸化学科 卒業
 1995年 東京大学大学院農学系研究科博士課程 終了
 1995年 株式会社三菱化学生命科学研究所 特別研究員
 1998年 京都大学ウイルス研究所 助手
 2005年 京都大学ウイルス研究所 准教授
 2009年 JSTさきがけ「エピジェネティクスの制御と生命機能」研究者(兼任)
 2013年 徳島大学疾患酵素学研究センター 教授
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

ゲノムの一次配列は共通であるにもかかわらず、私たちの体には多種多様な細胞種が存在します。これらの各細胞のアイデンティティはどのようにして保証されているのでしょうか？近年の研究成果により、後天的な修飾を受けたゲノム、すなわち“エピゲノム”が、細胞のアイデンティティの確立・維持に大きな役割を果たしていることが分かってきました。私たちの体に存在するとされるおよそ200種類の細胞は、それぞれが特有のエピゲノムプロファイルを持っています。このエピゲノムプロファイルは、それぞれの細胞種に備わった特有の機能とも密接に関わっていることも明らかになってきました。エピゲノムの確立と維持には、ヒストン修飾やDNAメチル化などのエピゲノム制御酵素群が深く関与しています。エピゲノム制御酵素の機能破綻は細胞のアイデンティティの破綻にもつながります。このため、がんなどの様々な疾患の発症にもエピゲノムが深く関わっていることが明らかになってきました。生物を取り巻く環境は個体の表現型に影響を与えます。近年の研究によって、環境の変化はエピゲノムの変化を通じて表現型を変えうることも明らかになってきました。我々は、ほ乳類の体作りに必要なエピゲノムが何時、何処で、どのように形作られていくのかを理解すると共に、その破綻と疾患発症との関わりを解明することを目標に研究を進めています。

1 ほ乳類の性決定エピゲノム制御について

ほ乳類の性は胎仔期の生殖腺で決定します。性染色体がXYである個体では、胎仔期に性決定遺伝子であるSry(Sex-determining region of Y)が発現し、性的に未分化な生殖腺が精巣へと分化します。我々はヒストン脱メチル化酵素であるJmjd1aがマウスの性決定に深く関わることを見だししました(図1、2)。Jmjd1aをノックアウトしたマウスの成体を観察したところ、性染色体がXYであるにもかかわらず外見上は雌である個体がみられたこと、さらにJmjd1aを欠損した胎仔ではSryの発現が減少していることを見だししました。クロマチン免疫沈降などの実験により、Jmjd1aはSry遺伝子座のヒストンH3の9番目のリジン(H3K9)を脱メチル化し、Sryの転写を直接活性化することを明らかにしました。H3K9のメチル化は、転写が抑制されたクロマチンの代表的エピジェネティックマークです。本研究は、ほ乳類の性決定においてヒストン修飾酵素によるエピゲノム制御が重要な役割を担っていることを世界で初めて示したものでした。H3K9の脱メチル化以外にも様々なエピゲノム構造がマウス性決定に重要な機能を担っていることが想定されます。このことから、現在は主にマウスを使った遺伝学的手法によって、性決定エピゲノムのよ

り詳細を明らかにする研究を進めています。また、胎仔を取り巻く環境がそのエピゲノムをどう変化させるのかについても、今後研究を進めていきたいと考えています。

2 生殖細胞系列の分化過程におけるエピゲノム制御について

ほ乳類の精子や卵子の形成過程は、幹細胞の維持、増殖と分化、減数分裂、形態形成など、細胞の持つ重要な機能がいくつも発揮される場です。我々は、H3K9メチル化酵素が雌雄生殖細胞の減数分裂の進行に必須であること、H3K9脱メチル化酵素が精子の形態形成に重要であること、H3K9脱メチル化酵素ホモログが雄性生殖細胞における幹細胞の長期維持に必要であることなどを明らかにしてきました。これら一連の研究は、生殖細胞の発生・分化の過程ではダイナミックなエピゲノム再編成が絶えず起きていることを示すと共に、その再編成が次世代へ子孫を繋ぐために必須であることを示しました。生殖細胞に限らず、個体発生や細胞分化の多くの過程では、拮抗する活性を有するエピゲノム制御酵素が時期・細胞特異的なエピゲノム再編を担っていると考えられます。生殖細胞のみならず、“初期胚の発生”や“胚性幹細胞の機能”とH3K9メチル化エピゲノム動態との関わりを追求することも我々の研究目標です。



図1. ヒストンH3の9番目のリジン(H3K9)のメチル化は、転写が抑制されたクロマチンを代表するエピジェネティックマークである。胎仔期マウスの未分化生殖腺では、H3K9脱メチル化酵素であるJmjd1aが特異的に発現する。Jmjd1aによって性決定遺伝子SryのH3K9のメチル化が外されてその転写が活性化し、精巣への分化が進行する。

図2. Jmjd1aを欠損したXYマウス個体(3ヶ月齢)の生殖腺の像。向かって右側の生殖腺は卵巣で、左側のそれは精巣である。

最近の主要論文

Kuroki S and Tachibana M.
Epigenetic regulation of mammalian sex determination.
Mol Cell Endocrinol. 468: 31-38 (2018)

Kuroki S, Nakai Y, Maeda R, Okashita N, Akiyoshi M, Yamaguchi Y, Kitano S, Miyachi S, Nakato R, Ichihara K, Shirahige K, Kimura H, Shinkai Y, Tachibana M.
Combined loss of Jmjd1a and Jmjd1b reveals critical roles for H3K9 demethylation in the maintenance of embryonic stem cells and early embryogenesis.
Stem Cell Reports 10: 1340-1354 (2018)

Kuroki S, Okashita N, Baba S, Maeda R, Miyawaki S, Yano M, Yamaguchi M, Kitano S, Miyachi H, Itoh A, Yoshida M, Tachibana M.
Rescuing the aberrant sex development of H3K9 demethylase Jmjd1a-deficient mice by modulating H3K9 methylation balance.
PLoS Genet e1007034 (2017)

Kuroki S, Akiyoshi M, Ideguchi K, Kitano S, Miyachi H, Hirose M, Mise N, Abe K, Ogura A, Tachibana M.
Development of a general-purpose method for cell purification using Cre/loxP-mediated recombination
Genesis 53: 387-93 (2015)

Kuroki S, Matoba S, Akiyoshi M, Matsumura Y, Miyachi H, Mise N, Abe K, Ogura A, Wilhelm D, Koopman P, Nozaki M, Kanai Y, Shinkai Y, Tachibana M.
Epigenetic regulation of mouse sex determination by the histone demethylase Jmjd1a
Science 341: 1106-09 (2013)

スタッフ

助教:黒木 俊介 2003年 京都大学理学部 卒業
 2009年 京都大学大学院生命科学系研究科博士課程 単位取得退学(生命科学博士)
 2014年 現職

助教:岡下 修己 2010年 関西学院大学理工学部生命科学科 卒業
 2015年 関西学院大学理工学研究科医学研究専攻博士課程 修了(理学博士)
 2015年 現職

特任助教:宮脇 慎吾 2011年 岐阜大学応用生物科学部獣医学課程 卒業
 2015年 慶應義塾大学医学研究科医学研究専攻 修了(医学博士)
 2016年 現職



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

プロテオゲノム研究領域

蛋白質細胞情報研究分野群



教授 篠原 康雄

yshinoha@genome.tokushima-u.ac.jp

1990年 徳島大学大学院薬学研究科 博士後期課程修了、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 ゲノム機能研究センター 教授、薬学部教授を兼務

2016年 徳島大学先端酵素学研究所教授、薬学部教授を兼務

研究概要

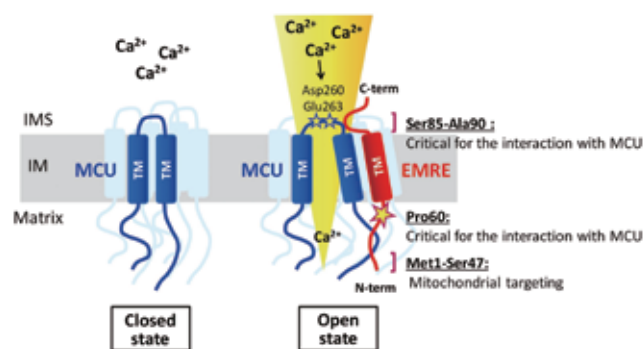
ミトコンドリアは細胞内でエネルギー変換の場として働いているだけでなく、細胞の生死の制御にも関わっていることが明らかにされてきました。従って、ミトコンドリアは多くの疾病の発症と密接に関わっていると考えられ、ミトコンドリアの機能を人為的に制御することができれば、新たな疾病治療法の確立に繋がる可能性を秘めています。

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電位依存性アニオンチャネル(VDAC)とカルニチンパルミトイル転移酵素1(CPT1)、および③内膜の輸送体の構造と機能に焦点をあてた研究を進めています。

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Ca²⁺を添加しても透過性の亢進(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Ca²⁺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)。更に、透過性遷移の誘導メカニズムに関しては、ミトコンドリアのタンパク質の役割ばかり議論されがちですが、脂質膜の重要性を指摘することができました(*FEBS J*, 2014年、*Arch Biochem Biophys*, 2018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かな回答を得ることができました。また、哺乳類のゲノムにはVDAC1の偽遺伝子が多く存在しており、マウスとラットでは遺伝的に保存された(syntenic)偽遺伝子が3つ存在することを明らかにすることができ、syntenicな関係が種の進化のプロセスの理解だけでなく、偽遺伝子の同定にも役立つことを明らかにしました(*Genomics*, 2014年)。一方、CPT1については機能評価が困難なため、まだ十分に研究が進んでいません。同酵素の機能評価の第一歩として、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)。

③の内膜の輸送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支援を受け、異種生物のミトコンドリアの内膜の輸送体を酵母に機能発現させる研究に取り組んでいます。最近の成果として、哺乳類のミトコンドリアのCa²⁺ユニポートアーを酵母に機能発現させることができ、その構造と機能特性を明らかにすることができたこと(*Biochim Biophys Acta*, 2016年)、および哺乳類ミトコンドリアのリン酸輸送体を酵母のミトコンドリアに機能発現させることに成功し、異種生物のミトコンドリアのタンパク質を酵母で機能発現させるために重要な因子の理解を深めることができたことが挙げられます(*Mitochondrion*, 2017年)。



酵母における発現系を用いて明らかにされた哺乳類のCa²⁺ユニポートアーの構造と機能

Ca²⁺ユニポートアーの機能発現にはMCUとEMREの2つのサブユニットが必須である。EMREのSer85～Ala90、Pro60がMCUとの相互作用に関与しており、両者が相互作用することで初めてCa²⁺輸送活性を発現することが明らかになった。

最近の主要論文

Yamamoto T, Tsunoda M, Ozono M, Watanabe A, Kotake K, Hiroshima Y, Yamada A, Terada H, Shinohara Y. Polyethyleneimine renders mitochondrial membranes permeable by interacting with negatively charged phospholipids in them. *Arch Biochem Biophys*. 652: 9-17 (2018)

Hiroshima Y, Yamamoto T, Watanabe M, Baba Y, Shinohara Y. Effects of cold exposure on metabolites in brown adipose tissue of rats. *Mol Genet Metab Rep*. 15: 36-42 (2018)

Yamagoshi R, Yamamoto T, Hashimoto M, Sugahara R, Shiotsuki T, Miyoshi H, Terada H, Shinohara Y. Identification of amino acid residues of mammalian mitochondrial phosphate carrier important for its functional expression in yeast cells, as achieved by PCR-mediated random mutation and gap-repair cloning. *Mitochondrion*. 32:1-9 (2017)

Yamamoto T, Yamagoshi R, Harada K, Kawano M, Minami N, Ido Y, Kuwahara K, Fujita A, Ozono M, Watanabe A, Yamada A, Terada H, Shinohara Y. Analysis of the structure and function of EMRE in a yeast expression system. *Biochim Biophys Acta*. 1857:831-9 (2016)

Yamamoto A, Hasui K, Matsuo H, Okuda K, Abe M, Matsumoto K, Harada K, Yoshimura Y, Yamamoto T, Ohkura K, Shindo M, Shinohara Y. Bongkrekic acid analogue, lacking one of the carboxylic groups of its parent compound, shows moderate but pH-insensitive inhibitory effects on the mitochondrial ADP/ATP carrier. *Chem Biol Drug Des*. 86:1304-22 (2015)

スタッフ

講師: 山本 武範 2007年 徳島大学大学院薬学研究科博士後期課程修了 博士(薬学)
2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 助教
2013年 現職

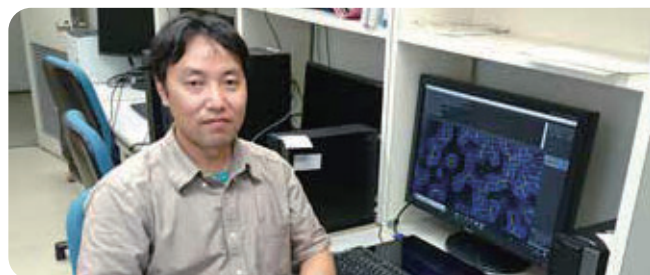
特任助教: 井戸佑介 2015年 徳島大学大学院薬学科学教育部博士後期課程修了 博士(薬学)
2017年 産総研健康工学研究部門博士研究員
2018年 現職



質量分析を基盤としたプロテオミクス・メタボロミクス研究とその疾患研究への応用

次世代酵素学研究領域

蛋白質細胞情報研究分野群



准教授 真板 宣夫

nmaita@tokushima-u.ac.jp

1994年 東京大学工学部反応工学科 卒業

2002年 奈良先端科学技術大学院大学博士後期課程修了、博士(バイオサイエンス)取得
農業生物資源研究所、NEDOフェロー、九州大学で博士研究員を経て

2007年 徳島大学疾患酵素学研究センター 助教

2010年 徳島大学疾患酵素学研究センター 准教授

2016年 徳島大学先端酵素学研究所 准教授

研究概要

本分野では、タンパク質立体構造解析による構造機能相関、構造情報に基づく薬剤設計、タンパク質結晶を用いたナノ技術開発など、次世代のライフサイエンス研究を推進しています。

1 疾患関連タンパク質の結晶構造解析

タンパク質の原子分解能での立体構造解析は、タンパク質の機能、反応機構、相互作用などを明らかにすることが出来ます。疾患の原因となるタンパク質であれば、詳細な分子モデルから疾患の原因を明らかにすることが出来ます。遺伝子的な病気である場合、その変異箇所からタンパク質の機能がどのように失われているか理解することが出来、それによる治療法や薬も開発することが可能となります。

リソソーム病はリソソームで働く様々な分解酵素の先天的な機能不全により重篤な症状を呈します。これらのタンパク質の立体構造を明らかにし、患者で見つかった変異を構造に当てはめることでその重篤度合いや、治療法を変異箇所ごとに対応することが出来るようになります。当分野ではHurler病(Ⅰ型ムコ多糖症)の責任遺伝子産物である α -イソロニダーゼの結晶構造を解明し、変異と疾患の関係を明らかにすることが出来ました。それ以外に、この酵素が327番目のアスパラギンに結合している糖鎖が活性に深く関与していることが判りました(Maita et al., 2013)。その他、GM2ガングリオシドーシスの遺伝子治療を目指して開発した変異体の結晶構造解析(Kitakaze et al., 2016)など、リソソーム病関連の結晶構造解析を行っています。

2 レトロトランスポゾンの構造解析

ヒトゲノム中の97%は遺伝子でない部分、所謂Junk DNAと呼ばれる領域になります。このうち“動く遺伝子”(＝トランスポゾン)が大多数を占めていますが、実にヒトゲノム中の17%がLINE1というレトロトランスポゾン由来の配列であることがわかっています。LINE1は現在でも一部がゲノム中を転移しています。転移箇所によっては新たな病気の原因となる一方、新規機能獲得の原動力となることも知られています。LINE型レトロトランスポゾンの構造解析は全く進んでおらず、難解析性タンパク質の一つです。当分野では高発現なLINEを使って、結晶構造解析またはクライオ電子顕微鏡での構造解析を目指しています。

3 タンパク質結晶を足場とした機能性マテリアルの開発

近年、材料化学分野では金属有機構造体(MOF: Metal Organic Frameworks)

によるナノマテリアルの開発が盛んに行われています。MOFのひとつの応用例として、内部に酵素を係留させた機能性ナノマテリアルの開発がありますが、タンパク質を結合させる方法がまだ不十分で実用化には多くの課題が残っています。タンパク質結晶の中には溶媒領域が極めて多く、多孔性のものがいくつかあります。私はこれらを多孔性マテリアルとして捉え、新しい機能性マテリアルの開発を行っています。

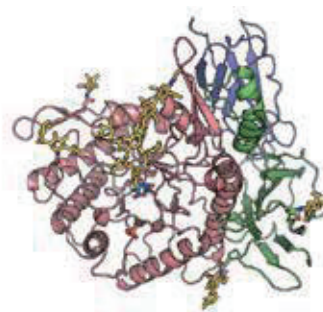


図1. Hurler病の原因となる α -イソロニダーゼの結晶構造

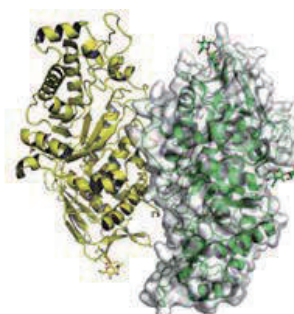


図2. GM2ガングリオシドーシスの治療を目的とした改変HexB

スタッフ

准教授: 真板 宣夫

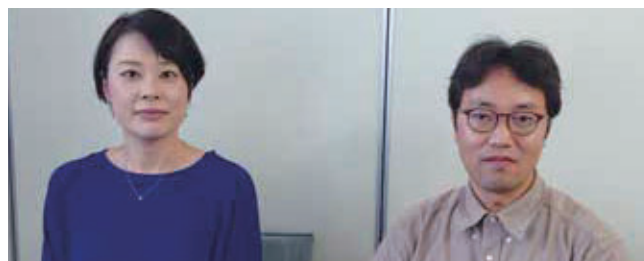
2002年 奈良先端科学技術大学院大学博士後期課程修了、博士(バイオサイエンス)取得
農業生物資源研究所、NEDOフェロー、九州大学で博士研究員を経て
2007年 徳島大学疾患酵素学研究センター 助教
2010年 現職

助教: 谷口 貴子

2003年 徳島大学工学部 卒業
2009年 徳島大学医科学教育部博士課程 修了
2009年 徳島大学疾患酵素学研究センター 学術研究員(特任助教)
2014年 現職

助教: 平岡 陽子

2002年 岐阜薬科大学 卒業
2003年 岐阜薬科大学 薬剤学教室 助手
病院勤務を経て
2015年 徳島大学 疾患酵素学研究センター 疾患プロテオミクス研究部門 学術研究員
2016年 現職



最近の主要論文

Kitakaze K, Mizutani Y, Sugiyama E, Tasaki C, Tsuji D, Maita N, Hirokawa T, Asanuma D, Kamiya M, Sato K, Setou M, Urano Y, Togawa T, Otake A, Sakuraba H & Itoh K. Protease-resistant modified human β -hexosaminidase B ameliorates symptoms in GM2 gangliosidosis model. *J Clin Invest*, 126:1691-1703 (2016).

Ohno A, Ochi A, Maita N, Ueji T, Bando A, Nakao A, Hirasaka K, Abe T, Teshima-Kondo S, Nemoto H, Okumura Y, Higashibata A, Yano S, Tochio H & Nikawa T. Structural analysis of the TKB domain of ubiquitin ligase Cbl-b complexed with its small inhibitory peptide, Cblin. *Arch Biochem Biophys*, 594:1-7 (2016).

Sugawara A, Maita N, Gouda H, Yamamoto T, Hirose T, Kimura S, Saito Y, Nakano H, Kasai T, Nakano H, Shiomi K, Hirono S, Watanabe T, Taniguchi H, Omura S & Sunazuka T. Creation of customised bioactivity within a 14-membered macrolide scaffold; design, synthesis, and biological evaluation using a family-18 chitinase. *J Med Chem*, 58:4984-4997 (2015).

Saito S, Ohno K, Maita N & Sakuraba H. Structural and clinical implications of amino acid substitutions in α -L-iduronidase: Insight into the basis of mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab*, 111:107-112 (2014).

Hirose T, Maita N, Gouda H, Koseki J, Yamamoto T, Sugawara A, Nakano H, Hirono S, Shiomi K, Watanabe T, Taniguchi H, Sharpless KB, Omura S & Sunazuka T. Observation of the controlled assembly of preclick components in the in situ click chemistry generation of a chitinase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110:15892-15897 (2013).

Maita N, Tsukimura T, Taniguchi T, Saito S, Ohno K, Taniguchi H & Sakuraba H. Human α -L-iduronidase uses its own N-glycan as a substrate-binding and catalytic module. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110:14628-14633 (2013).

リン酸化やセカンドメッセンジャーによる 細胞内シグナル伝達機構を最先端技術で解明する

オープンイノベーション領域

蛋白質細胞情報研究分野群



教授 小迫 英尊

kosako@tokushima-u.ac.jp

1996年 東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻修了 博士(理学)
 1996年 愛知県がんセンター研究所生化学部 研究員
 2000年 東京大学大学院医学系研究科神経生物学教室 助手
 2002年 東京大学医科学研究所細胞ゲノム動態解析寄附研究部門 助手(後に助教)相当
 2008年 徳島大学疾患酵素学研究所・疾患プロテオミクス研究部門 准教授
 2014年 徳島大学藤井節郎記念医科学センター細胞情報学分野 教授
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

私たちの研究室では、リン酸化を中心とした翻訳後修飾や新規セカンドメッセンジャーによる様々な細胞内シグナル伝達系の分子機構の解明を目指しています。このために、プロテオーム解析をはじめ、相互作用解析やイメージングなどの種々の技術を開発・導入しています。徳島大学にオープンラボ方式で新設された藤井節郎記念医科学センターにおいて、多くの共同研究者の協力を得て、現在は特に疾患の原因となる複数のタンパク質キナーゼの標的基質の大規模同定と生理・病理機能の解明を進めています。

リン酸化プロテオーム解析法の開発によるタンパク質キナーゼの標的基質の大規模同定と機能解明

細胞内において、多くのタンパク質はタンパク質キナーゼによるリン酸化とホスファターゼによる脱リン酸化という可逆的な制御を受けています。タンパク質のリン酸化は負電荷と親水性の付与によってタンパク質の酵素活性・局在・安定性・相互作用などをダイナミックに制御することが可能であり、真核生物において最も広範に認められる翻訳後修飾です。このためタンパク質キナーゼはヒトにおいて500種類以上と数多く存在し、様々な細胞内シグナル伝達系で中心的な役割を果たしています。タンパク質キナーゼをコードする遺伝子の変異は癌・パーキンソン病・ダウン症候群・心不全などの疾患と深く関連することが知られており、さらに炭疽菌・らい菌・赤痢菌などの多くの病原性細菌が特定のキナーゼを標的にしていることが最近明らかにされています。

個々のキナーゼの生理・病理機能を理解し、診断・創薬などの応用研究に役立てるためには、複雑で精緻なリン酸化ネットワークの全貌を解明することが必要になります。当研究室ではERK/MAPキナーゼやG蛋白質共役7回膜貫通型受容体キナーゼ(GRK)、および家族性パーキンソン病の原因遺伝子産物PINK1などをモデルとして、我々が独自に開発しつつあるリン酸化プロテオーム解析法によってその標的基質を大規模に同定してきました。そして興味深い新規基質のリン酸化の生理・病理機能を様々な相互作用解析やイメージング技術などを駆使して解明することを目標としています。

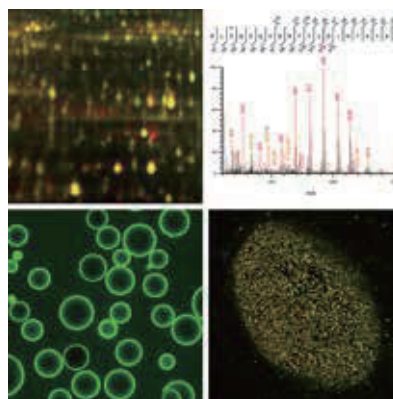
核膜孔複合体の翻訳後修飾による核一細胞質間物質輸送などの細胞機能の制御

ヒトの体内では毎分1kg以上もの物質が細胞質と核の間を行き来しており、これらは全て核膜を貫通する核膜孔を通路としています。約40kDa以上のサイズのタンパク質や核酸が通過するためにはインポーチンファミリータンパク質などの輸送運搬体の働きが必要です。この輸送運搬体と核膜孔との相互作用を介した核一細胞質間の選択的物質輸送は、真核生物にとって多様な生理・病理現象に関与する重要な細胞内プロセスの一つであり、核内への薬物送達システムの開発においても大きな課題となっています。しかしながら、細胞内シグナル伝達によるこの輸送経路の制御機構は殆ど明らかにされ

ていません。私たちは最近、ERK/MAPキナーゼが核膜孔複合体構成因子(ヌクレオポリン)をリン酸化することで輸送運搬体との相互作用を抑制し、核一細胞質間輸送を制御する可能性を示しました。現在、リン酸化、グリコシル化、ユビキチン化などの翻訳後修飾による核膜孔複合体の調節機構について、プロテオーム解析やイメージングなどの手法を用いて包括的に解明することを目指しています。

新規セカンドメッセンジャーcyclic GMP-AMPによる自然免疫誘導機構

cyclic AMPなどの環状ヌクレオチドは、セカンドメッセンジャーとして生体内で重要な役割を担っています。私たちは最近、非常にユニークな構造をとる新規環状ジヌクレオチドcyclic GMP-AMP (cGAMP)が哺乳類体内に存在することを見出しました。cGAMPは自然免疫シグナルにおいてセカンドメッセンジャーとして働くことが分かってきましたが、その詳細な作用機構は明らかになっていません。興味深いことに、細菌には多様な生理活性を有する別の環状ジヌクレオチドが存在します。cGAMPの生理作用、特に現在は自然免疫応答における役割に注目した研究を展開しており、哺乳類における環状ジヌクレオチドの生物学的重要性を明らかにすることを目標としています。



プロテオーム解析(左上: 2D-DIGE法による細胞内タンパク質の差異解析、右上: 質量分析計を用いたペプチドのリン酸化部位の同定)、相互作用解析(左下: Bead Haloアッセイによるin vitroでのタンパク質間相互作用の可視化)、およびイメージング解析(右下: 超解像顕微鏡を用いた核膜孔複合体の観察)などの様々な技術を駆使することにより、細胞内における多彩なシグナル伝達系の分子機構の解明を進めています。

最近の主要論文

- Motani K, Kosako H.
Activation of stimulator of interferon genes (STING) induces ADAM17-mediated shedding of the immune semaphorin SEMA4D.
J Biol Chem. 293: 7717-7726 (2018)
- Sato M, Sato K, Tomura K, Kosako H, Sato K.
The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*.
Nature Cell Biol. 20: 81-91 (2018)
- Ishikawa E, Kosako H, Yasuda T, Ohmura M, Araki K, Kurosaki T, Saito T, Yamasaki S.
Protein kinase D regulates positive selection of CD4⁺ thymocytes through phosphorylation of SHP-1.
Nature Commun. 7: 12756 (2016)
- Akabane S, Uno M, Tani N, Shimazaki S, Ebara N, Kato H, Kosako H, Oka T.
PKA regulates PINK1 stability and Parkin recruitment to damaged mitochondria through phosphorylation of MIC60.
Molecular Cell 62: 371-84 (2016)
- Koyano F, Okatsu K, Kosako H, Tamura Y, Go E, Kimura M, Kimura Y, Tsuchiya H, Yoshihara H, Hirokawa T, Endo T, Fon EA, Trempe JF, Saeki Y, Tanaka K, Matsuda N.
Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate Parkin.
Nature 510: 162-66 (2014)

スタッフ

- 助教: 茂谷 康**
 2011年 金沢大学大学院医学系研究科修了 博士(医学)
 2011年 京都大学大学院医学研究科 GCOE特定研究員
 2013年 日本学術振興会特別研究員(PD)
 2014年 現職
- 技術補佐員: 河野 恵** 2014年 現職
- 技術補佐員: 梶本 真弓美** 2014年 現職
- 技術補佐員: 岩田 真由美** 2014年 現職



たった一つの細胞・受精卵から 多様な体細胞系列が産み出される仕組みを探る

オープンイノベーション領域

システム統御研究分野群



教授 竹本 龍也

takemoto.tatsuya@tokushima-u.ac.jp

2005年 大阪大学大学院理学研究科 博士後期課程修了
 2005年 大阪大学大学院生命機能研究科 特任助手
 2008年 大阪大学大学院生命機能研究科 助教
 2013年 徳島大学藤井節郎記念医科学センター 初期発生研究分野 助教
 2017年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

脊椎動物の初期の発生において最初に形成されるのが頭部の組織です。そのうち、体幹部の組織が発生の進行とともに頸部から尾部にむかい段階的に形成されます。マウスの胚においては、妊娠7～8日目において頭部の組織が形成され、つづいて、体幹部（および、尾部）の組織が約5日（妊娠8～13日目）をかけて形成されます。この時期の胚では、神経管を中心として側方に体節中胚葉、中間中胚葉、側板中胚葉が形成されます。また、神経管の腹側には脊索および内胚葉が形成されます。こういった体幹部および尾部の段階的な形成は脊椎動物をつづき保存されています。ニワトリの胚においては、孵卵18～22時間の時期に頭部が形成され、体幹部や尾部は、頭部が形成されたのち、約6日をかけて段階的に形成されます。このように、体幹部の組織が頸部から尾部にかけて段階的に付加されながら形成される過程を体軸伸長とよびます。体軸伸長において、体幹部や尾部の組織は原腸陥入の場である原条とその周辺のエピプラスト（胚盤葉上層）あるいは尾芽から供給される細胞により形成されます。私たちは、これまで神経板（中枢神経系の前駆体）が産み出される仕組みを具体例として、原腸陥入期にエピプラスト（胚盤葉上層＝すべての体細胞の前駆体）から多様な体細胞系列が産み出される仕組みを研究してきました。

私たちは、転写因子SOX2が神経板の発生開始とともに発現することに注目して、その転写制御機構の研究を行い、次のことを示しました。1. 体幹部・尾部の神経板と中胚葉は、原腸陥入の場である原条の両側に分布する「体軸幹細胞」から産み出されます。2. 体軸幹細胞から、神経板と中胚葉のいずれが産み出されるかは、転写因子SOX2とTBX6の活性によって決定されます。高校の生物の教科書には、「原腸胚で生じた3種類の胚葉からいろいろな組織が形成される」と記されています。そして、「外胚葉からは神経管と表皮が分化し、中胚葉からは骨や筋肉（体節中胚葉）が分化する」と書かれています。しかしながら私たちが行った研究から、体幹部の神経管および体節中胚葉は共通の前駆体細胞である体軸幹細胞から分化することを明らかにしました。これらの研究成果は、けっして三胚葉そのものを否定するものではありません。分化した組織はその位置に応じていずれかの胚葉に分類されます。つまり、三胚葉とはあくまで組織の解剖学的な位置の記述であって、細胞運命の分岐ではありません。私たちは、体軸幹細胞という新しい細胞運命の分岐点の発見が、同じ時期に分化する多様な組織の起源を再考するきっかけになると考えています。

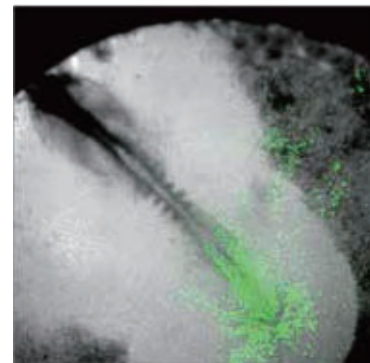
最近の主要論文

- Hashimoto M, Yamashita Y, Takemoto T.
Electroporation of Cas9 protein/sgRNA into early pronuclear zygotes generates non-mosaic mutants in the mouse.
Dev. Biol. 418 (1): 1-9 (2016)
- Takemoto T, Abe T, Kiyonari H, Nakao K, Furuta Y, Suzuki H, Takada S, Fujimori T, Kondoh H.
R26-Wnt1 reporter mice showing graded response to Wnt signal levels.
Genes Cells. 21: 661-669 (2016)
- Hashimoto M. and Takemoto T.
Electroporation enables the efficient mRNA delivery into the mouse zygotes and facilitates CRISPR/Cas9-based genome editing.
Sci Rep. 5: 11315 (2015)
- Takemoto T.
The mechanism of cell fate choice between neural and mesodermal development during early embryogenesis.
Congenit Anom. 53: 61-66 (2013).
- Kondoh H, Takemoto T.
Axial stem cells deriving both posterior neural and mesodermal tissues during gastrulation.
Curr Opin Genet Dev. 22: 1-7 (2012)
- Takemoto T, Uchikawa M, Yoshida M, Bell DM, Lovell-Badge R, Papaioannou VE, Kondoh H.
Tbx6-dependent Sox2 regulation determines neural or mesodermal fate in axial stem cells.
Nature. 470: 394-398 (2011)

現在、発生生物学分野では、体軸幹細胞の維持と分化の制御の仕組みと、原腸陥入期に多様な体細胞系列が産み出される仕組みを、マウス胚、ニワトリ胚、培養細胞をもちいて明らかにしようと研究を行っています。



図は、将来の体幹部・尾部の胚組織で蛍光タンパクを発現する遺伝子改変マウス。私たちは、体軸幹細胞の制御に関与する遺伝子の機能を欠失させることや、体軸幹細胞から産み出される細胞系列を標識することで解析を進めています。



原腸陥入にともなう細胞の挙動を追跡。ニワトリ胚は、卵生であり、また、卵から取り出して培養することが可能であることから、胚発生の経時的な変化を観察することが容易にできます。原腸陥入にともなって産み出される多様な細胞系列が、胚の中でどのように再配置されるのかを観察し、その過程に関わる仕組みを解析しています。

スタッフ

特任助教: 林 真一

2010年 奈良先端科学技術大学院大学大学院バイオサイエンス研究科博士課程修了
 2010年 奈良先端科学技術大学院大学大学院バイオサイエンス研究科 ポストドクター研究員
 2011年 東北大学生命科学研究科 ポストドクター研究員
 2015年 ミネソタ大学遺伝子細胞発生生物学研究科 ポストドクター研究員
 2017年 現職

技術補佐員: 鈴木 仁美

技術補佐員: 齋藤 衣里佳

技術補佐員: 清水 裕子



胸腺内Tリンパ球選択機構の解明

プロテオゲノム研究領域

システム統御研究分野群



准教授 大東 いずみ

ohigashi@genome.tokushima-u.ac.jp

1998年 徳島大学医学部栄養学科 卒業

2000年 徳島大学大学院栄養学研究科 修了

2011年 医学博士取得(徳島大学にて論文により学位取得)

2011年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 特任助教

2016年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 講師

2016年 徳島大学先端酵素学研究所 准教授

研究概要

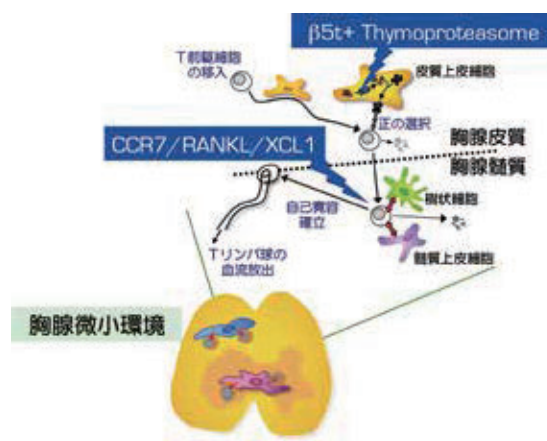
免疫応答の司令塔として生体防御の中心的役割を担うTリンパ球は、造血幹細胞に由来し胸腺で分化し選択されます。私たちは、Tリンパ球が胸腺内でどのように分化し選択されるのか、胸腺微小環境の分子本態解明に視点を据えて研究しています。生命システムの頑強性と適応性の原理解明につながるからです。免疫疾患発症機構の解明と根本的治療法の開発が展望されるからです。もちろん、胸腺のことがだいすきだからです。

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。胸腺皮質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、外来抗原に対して認識特異性を持ち得る細胞のみが有用な細胞の候補として生存と成熟を誘導され髄質へと移動します(正の選択)。胸腺髄質では、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)、また、自己寛容の保証を担う制御性T細胞の生成が誘導されることによって、自己生体への寛容確立がもたらされます。

私たちは、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(上野ら2004、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 $\beta 5t$ を同定し、 $\beta 5t$ を含む胸腺プロテアソームがCD8陽性キラーTリンパ球の正の選択に必須であることを明らかにしてきました(村田ら2007、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)を見出しました。最近では、これらの知見に基づいて、胸腺皮質上皮細胞に依存する正の選択とはTリンパ球機能的有用性のチューニングプロセスであること(高田ら2015)、胸腺髄質上皮細胞は胎生期から新生仔期の胸腺皮質上皮様前駆細胞に由来すること(大東ら2013,2015)を明らかにしてい

ます。現在更に、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しています。

私たちは胸腺でのTリンパ球分化選択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、免疫疾患の克服に寄与したい、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。これまでに、胸腺皮質上皮細胞特異的に発現される $\beta 5t$ を含む胸腺プロテアソームがCD8陽性キラーTリンパ球の正の選択に必須であること、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ること、自己寛容の確立を制御する胸腺髄質の形成には正の選択を受けた成熟Tリンパ球由来のサイトカインRANKLが必須であること、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、などを明らかにしてきている。

最近の主要論文

Sakata M, Ohigashi I, Takahama Y.
Cellularity of thymic epithelial cells in the postnatal mouse
The Journal of Immunology. 200:1382-1388 (2018)

Kozai M, Kubo Y, Kataikai T, Kondo H, Kiyonari H, Schaeuble K, Luther SA, Ishimaru N, Ohigashi I, Takahama Y.
Essential role of CCL21 in establishment of central self-tolerance in T cells.
Journal of Experimental Medicine. 214:1925-1935 (2017)

Takahama Y, Ohigashi I, Baik S, Anderson G.
Generation of diversity in thymic epithelial cells.
Nature Reviews Immunology. 17:295-305 (2017)

Uddin MM, Ohigashi I, Motosugi R, Nakayama T, Sakata M, Hamazaki J, Nishito Y, Rode I, Tanaka K, Takemoto T, Murata S, Takahama Y.
Foxn1- $\beta 5t$ transcriptional axis controls CD8+ T cell production in the thymus.
Nature Communications. 8:14419 (2017)

Ohigashi I, Ohte Y, Setoh K, Nakase H, Maekawa A, et al.
A human PSMB11 variant affects thymoproteasome processing and CD8+ T cell production.
JCI Insight. 18:2 (2017)

スタッフ

特命教授:高濱 洋介

米国 国立衛生研究所

助教:藤森 さゆ美

金沢大学大学院自然科学研究科 修了・薬学博士

専門研究員:近藤 健太

米国 国立衛生研究所

実験補佐員:久間 ひとみ

事務補佐員:山下 布紗乃

B棟共通機器管理補佐:竹口 雅代



生体機能を制御する小胞体ストレス応答シグナルとその破綻による疾患発症機構の解明

プロテオゲノム研究領域

システム統御研究分野



教授 親泊 政一

oyadomari@genome.tokushima-u.ac.jp

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ボール研究所 研究員

2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授

2010年 徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター 糖尿病開発研究部門長(兼任)

2016年 徳島大学藤井節郎記念医科学センター センター長(兼任)

2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

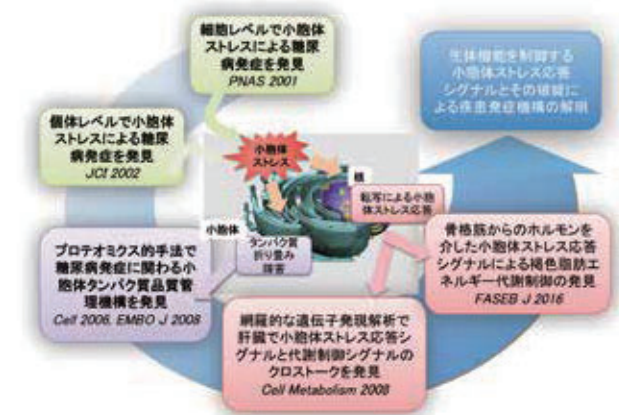
研究概要

小胞体ストレスと小胞体ストレス応答とは

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て、合成されるタンパク質の折り畳み異常を起こす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、最初にタンパク質の合成を止めて小胞体の負担を減らす翻訳抑制を一時的におこし、次にタンパク質の折り畳みを助ける分子シャペロンや折り畳み不全タンパク質を選別して分解する小胞体ストレス関連分解因子を誘導して、ストレスに適応できる小胞体へのリモデリングを起こします。それでも適応できないような重篤なストレス状態では、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はアポトーシスを誘導して除外します。このように、小胞体ストレス応答は、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。

小胞体ストレスによる疾患発症の解明とその克服

近年では、小胞体ストレス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。そこで遺伝子改変マウスなどを用いて、小胞体ストレスを検出するシステムや小胞体ストレスシグナルのみを自在に出力できるシステムを作製しており、小胞体ストレス応答シグナルの生体機能調節における役割の解明を目指しています。作製した遺伝子改変マウスの表現型を明らかにすると同時に、マイクロアレイや次世代シーケンサーなどを用いた網羅的な遺伝子発現解析や質量分析機を用いたプロテオーム・メタボローム解析により集積する様々なオミクス情報を統合して、生体機能制御における小胞体ストレス応答シグナルによる遺伝子発現ネットワークの全容解明に取り組んでいます。さらに、小胞体ストレスや小胞体ストレス応答を制御する化合物の探索も行っており、小胞体ストレスが関与する疾患の克服を目指しています。



これまでの研究成果の概要

膵β細胞がインスリン分泌のために豊富な小胞体を持つことに着目して小胞体ストレスによる細胞障害と糖尿病発症の関係を細胞レベルで発見 (PNAS 2001) したことが現在の研究の始まりで、次に個体レベルで小胞体ストレスによって糖尿病が発症することをAkitaマウスの解析で明らかにすることができました (JCI 2002)。またプロテオミクス的手法により小胞体タンパク質品質管理に関与する因子を同定し、その欠損で糖尿病発症となることも見出しました (Cell 2006, EMBO J 2008)。さらに網羅的な遺伝子発現解析から、小胞体ストレス応答シグナルが肝臓では代謝制御シグナルとクロストークすること (Cell Metabolism 2008) や骨格筋ではホルモン産生を制御することで褐色脂肪組織でのエネルギー代謝を制御すること (FASEB J 2016) を発見してきました。これらの結果から、我々は小胞体ストレス応答には、小胞体でのタンパク質の折り畳み不全に適応するための古典的な小胞体ストレス応答と、小胞体でのタンパク質の折り畳みとは直接は関連せず細胞機能を制御する非古典的な小胞体ストレス応答が存在することを新たに提唱しています。

最近の主要論文

Hisanaga S, Miyake M, Taniuchi S, Oyadomari M, Morimoto M, Sato R, Hirose J, Mizuta H, Oyadomari S. PERK-mediated translational control is required for collagen secretion in chondrocytes. *Sci Rep.* 8:773 (2018)

Fischer C, Seki T, Lim S, Nakamura M, Andersson P, Yang Y, Honek J, Wang Y, Gao Y, Chen F, Samani NJ, Zhang J, Miyake M, Oyadomari S, Yasue A, Li X, Zhang Y, Liu Y, Cao Y. A miR-327-FGF10-FGFR2-mediated autocrine signaling mechanism controls white fat browning. *Nat Commun.* 8:2079 (2017)

Miyake M, Kuroda M, Kiyonari H, Takehana K, Hisanaga S, Morimoto M, Zhang J, Oyadomari M, Sakaue H, Oyadomari S. Ligand-induced rapid skeletal muscle atrophy in HSA-Fv2E-PERK transgenic mice. *PLoS One.* 12:e0179955 (2017)

Yasue A, Kono H, Habuta M, Bando T, Sato K, Inoue J, Oyadomari S, Noji S, Tanaka E, Ohuchi H. Relationship between somatic mosaicism of Pax6 mutation and variable developmental eye abnormalities-an analysis of CRISPR genome-edited mouse embryos. *Sci Rep.* 7:53 (2017)

Suzuki T, Gao J, Ishigaki Y, Kondo K, Sawada S, Izumi T, Uno K, Kaneko K, Tsukita S, Takahashi K, Asao A, Ishii N, Imai J, Yamada T, Oyadomari S, Katagiri H. ER Stress Protein CHOP Mediates Insulin Resistance by Modulating Adipose Tissue Macrophage Polarity. *Cell Rep.* 18:2045-2057 (2017)

スタッフ

助教: 三宅 雅人 2011年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教

特任助教: 入江 美帆 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

特任研究員: 張 君 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

特任研究員: 谷内 秀輔 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

特任研究員: 山川 哲生 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

特任研究員: 北風 圭介 2016年 先端酵素学研究所 特任研究員

特任研究員: 濱田 良真 2017年 先端酵素学研究所 特任研究員



炎症の観点から疾患の発症メカニズムを解明し、治療薬を創出する

次世代酵素学研究領域

システム統御研究分野群



教授 齊藤 達哉

saitohtatsuya@tokushima-u.ac.jp

2005年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 博士課程修了
 2005年 日本学術振興会 特別研究員PD
 2007年 大阪大学微生物病研究所 助教
 2012年 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授
 2014年 大阪大学微生物病研究所 准教授
 2015年 徳島大学疾患酵素学研究センター 教授
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

炎症は異物排除のための防御応答であり、適切な強度の炎症が誘導されない場合には病原体に対して易感染性となります。一方で、炎症があまりに強く、あるいは誤って誘導された場合には、炎症による組織の損傷が組織の修復機能を上回り、疾患の発症につながります。現在では、感染症だけでなく、様々な疾患の発症に炎症が深く関わることが明らかになっています。本研究分野では、特にオルガネラや細胞内分解系の役割に着目しながら、炎症の研究に取り組んでいます。

1 炎症と疾患

炎症は病原体やがん細胞などの異物を排除し、感染症やがんの発症を防ぐ役割を果たします。一方で、制御機構の破綻によって非常に強く、あるいは慢性的に炎症が誘導されると、感染症やがんの発症を促進する要因ともなります。また、本来は異物に応じて誘導される炎症が、誤って自己由来成分や栄養成分に応じて誘導されると、自己免疫疾患、神経変性疾患、代謝内分分泌疾患や循環器疾患の発症要因となります。さらに、アスベストや黄砂のような環境汚染物質、あるいは抗癌剤などの治療薬の副作用により炎症が誘導されると、呼吸器疾患の発症要因となります。このように、炎症には正負の二面性があり、様々な疾患の発症に深く関わっています。本研究分野では、炎症の観点

から疾患の発症メカニズムを解明し、治療薬を創出することを目指して研究を進めています。

2 炎症反応とオルガネラ

異物を感知し、炎症を誘導する生体機構の一つとして、自然免疫があります。自然免疫においては、パターン認識受容体と呼ばれるセンサーが細胞内外の異物を感知し、サイトカインやインターフェロンなどの産生を介して炎症を誘導します。これまでの研究から、パターン認識受容体による異物感知から炎症性因子の産生に至るまでの過程には、ミトコンドリア、ファゴソームや小胞体などの様々なオルガネラが関わることが明らかになっています。本研究分野では、炎症反応のシグナル伝達制御においてオルガネラが果たす役割の解明を進めています。

3 炎症反応と細胞内分解系

細胞内分解系は、オルガネラと同様に、パターン認識受容体による炎症性因子の産生に関わっています。ユビキチン・プロテアソームによる特異的な基質の分解やオートファジーによる損傷オルガネラの除去は、パターン認識受容体下流のシグナル伝達を制御しています。また、炎症性因子の成熟を促進するプロテアーゼや炎症性因子のmRNA分解を誘導するヌクレアーゼなど、より直接的に炎症を制御する細胞内分解系も存在します。本研究分野では、炎症反応のシグナル伝達制御において細胞内分解系が果たす役割の解明を進めています。

4 炎症反応の制御

炎症は様々な疾患の発症に関わることから、有力な創薬標的と考えられています。本研究分野では、化合物ライブラリースクリーニングにより炎症反応を制御する化合物を同定しており、研究機関や製薬企業と共同しながら、当該化合物の作用機序の解明を進めています。また、前述の2や3の解析で同定した炎症制御因子を標的とする化合物や抗体の探索も今後は進めていきます。

炎症を理解し、制御法を確立することにより 様々な疾患の治療に貢献する



最近の主要論文

Takahama M, Akira S, Saitoh T.
Autophagy limits activation of the inflammasomes.
Immunol Rev. (2018) 281, 62-73.

Takahama M, Fukuda M, Ohbayashi N, Kozaki T, Misawa T, Okamoto T, Matsuura Y, Akira S, Saitoh T.
The RAB2B-GARIL5 complex promotes cytosolic DNA-induced innate immune responses.
Cell Rep. (2017) 20, 2944-2954.

Kozaki T, Komano J, Kanbayashi D, Takahama M, Misawa T, Satoh T, Takeuchi O, Kawai T, Shimizu S, Matsuura Y, Akira S, Saitoh T.
Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response.
Proc Natl Acad Sci U S A. (2017) 114, 2681-2686.

Saitoh T, Akira S.
Regulation of inflammasomes by autophagy.
J Allergy Clin Immunol. (2016) 138, 28-36.

Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, *Saitoh T, *Akira S. (*Corresponding authors)
Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome.
Nat Immunol. (2013) 14, 454-460.

スタッフ

助教:印東 厚

2010年 東京大学大学院総合文化研究科 博士課程修了
 2010年 ハーバード大学幹細胞・再生生物学部門 博士研究員
 2016年 徳島大学疾患酵素学研究センター 助教

助教:高瀬 充寛

2014年 大阪大学大学院生命機能研究科 博士課程修了
 2015年 徳島大学疾患酵素学研究センター 博士研究員
 2015年 徳島大学疾患酵素学研究センター 助教

特任助教:王 静

2011年 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程修了
 2011年 日本学術振興会 特別研究員PD
 2013年 カルガリー大学スナイダー研究所 博士研究員

非常勤講師: Md. Myn Uddin

2014年 The University of Chittagong, Department of Microbiology, Assistant Professor
 2017年 徳島大学大学院医学科学教育部 博士課程修了



D-アミノ酸代謝とアポトーシス制御システムをターゲットとした疾患酵素科学研究

次世代酵素学研究領域

システム病態研究分野群



教授 福井 清

kiyo.fukui@tokushima-u.ac.jp

1979年 京都大学医学部医学科 卒業
 1979年 ワシントン大学医学部 客員研究員
 1987年 国立循環器病センター研究所 研究室長
 1995年 徳島大学酵素科学研究センター 教授
 2010年 徳島大学 副理事/国際センター センター長
 2012年 徳島大学疾患酵素学研究センター センター長
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所教授 次世代酵素学研究領域領域長
 2018年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

これまで生体内には存在しないと考えられていたD-体のアミノ酸(D-セリン)が脳内に存在して、興奮性アミノ酸受容体の作動薬として作用し、D-アミノ酸化酵素(DAO)がこの新規神経調節因子D-セリンを代謝すること、また新規アポトーシス制御因子として発見したスクリングがNF- κ Bの活性化を制御することを見出しています。そこで、これらの生体機能調節因子の機能と病態に関する研究を行い、統合失調症や発癌(脳腫瘍・乳癌)の病態解明と治療薬の開発を目指しています。

1 統合失調症におけるD-アミノ酸化酵素の病態生理学的意義の解明と酵素創薬による新規治療法の開発への挑戦

興奮性アミノ酸受容体のサブタイプ(NMDA受容体)のコアゴニストとして働く新規神経調節因子D-セリンとその代謝酵素として位置づけられるD-アミノ酸化酵素の病態生理学的な意義の解明を目的として、脳内性D-セリンの代謝とその代謝産物の作用に関する検討を行っています。DAOはD-セリンの代謝分解を介して、グルタミン酸神経伝達の調節に関与していると想定され、統合失調症の疾患感受性を規定する遺伝子の一つであります。我々は、ヒトDAO遺伝子の転写因子としてPAX2とPAX5を初めて同定し、それらが作用する2つのプロモーター領域の同定を行いました。さらに、PAX2及びPAX5が関与する2つのプロモーターの使い分けによってヒトDAO遺伝子発現が調節される可能性を示唆しています。また、ヒト脳内におけるDAOの発現解析から、その発現が統合失調症患者で上昇している傾向にあることを見出しました。この結果は、統合失調症の病態において、D-セリンの減少に起因するグルタミン酸神経伝達の機能不全が引き起こされている可能性を示すものであります。現在、酵素活性阻害剤の探索を、様々な天然有機物を含む化合物のライブラリーのスクリーニングにより行っており、NMDA受容体の機能異常による統合失調症などの病態に対する新規治療薬の開発による酵素創薬を目指しています。

2 計算科学を利用した新しいタンパク質機能解析と創薬研究

タンパク質の立体構造情報は、新規治療薬を開発する上で非常に重要です。統合失調症の新規治療薬開発を目的として、その発症の鍵を握るG72タンパク質の立体構造の予測に成功しました。創薬開発に資する新規方法論の改良を進め、さらに精度の高い構造を予測することを目指しています。

3 アポトーシス制御の分子機構の解明による新規乳癌治療戦略の構築

スクリング分子は、アポトーシス経路を正に制御して細胞死を誘導します。

最近の主要論文

- Kato Y, Hin N, Maita N, Thomas AG, Kurosawa S, Rojas C, Yorita K, Slusher BS, Fukui K, Tsukamoto T. Structural basis for potent inhibition of D-amino acid oxidase by thiophene carboxylic acids. *E. J. Med. Chem.* 159: 23-34 (2018)
- Kohiki T, Kato Y, Nishikawa Y, Yorita K, Sagawa I, Denda M, Inokuma T, Shigenaga A, Fukui K, Otaka A. Elucidation of inhibitor-binding pockets of D-amino acid oxidase using docking simulation and N-sulfanylethylanilide-based labeling technology. *Org. Biomol. Chem.* 15: 5289-5297 (2017)
- Kato Y, Fukui K. Structure models of G72, the product of a susceptibility gene to schizophrenia. *J. Biochem.* 161: 223-230 (2017)
- Dang HV, Sakai T, Pham TA, Tran DH, Yorita K, Shishido Y, Fukui K. Nuclein, a Novel Apoptosis-associated Protein, Controls Mammary Gland Involution by Regulating NF- κ B and STAT3. *J. Biol. Chem.* 290: 24626-24635 (2015)
- Shibuya N, Koike S, Tanaka M, Ishigami-Yuasa M, Kimura Y, Ogasawara Y, Fukui K, Nagahara N, Kimura H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. *Nature Commun.* 4: e1366 (2013)

D-アミノ酸代謝システムを標的とする疾患酵素学研究

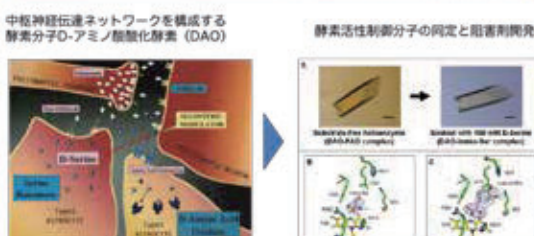


図1. D-セリンの過剰投与により惹起される細胞死に過酸化水素とともに β -hydroxyypyruvateも関与する可能性が示唆された。また、 β -hydroxyypyruvateによる細胞死は腎臓、肝臓由来の細胞ではなく、アストログリア細胞に顕著に認められる。

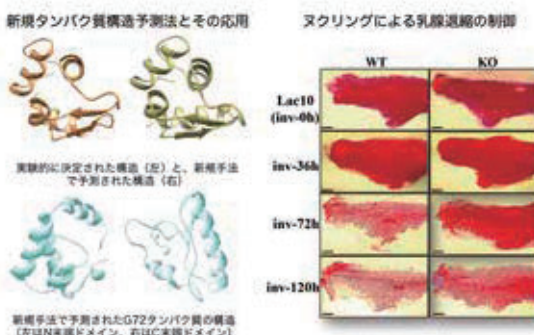


図2. 新規タンパク質構造予測法の開発(左図)と、スクリングによる乳腺退縮の制御(右図)

(左図) G72タンパク質は、DAOと相互作用することで、統合失調症の発症に関係すると考えられている。その立体構造は、従来の手法で解析することが困難であったため、新規構造予測手法を開発し、G72の2つのドメイン構造の予測に成功した。

(右図) 新規アポトーシス関連タンパク質であるスクリングのKOマウス(右)では、乳腺は正常な発達を示したが、乳腺の退縮過程が野生型マウス(左)に比べて遅れることが明らかとなった。

スタッフ

- 准教授: 加藤 有介 2005年 東京大学大学院農学生命科学研究科 特任助手
 2007年 Research Fellow, University of Leeds, UK
 2015年 徳島大学疾患酵素学研究センター 准教授(現職に至る)
- 助教: 穴戸 裕二 2002年 新潟大学脳研究所 ポスドク
 2010年 徳島大学疾患酵素学研究センター 助教(現職に至る)



プリオン病研究の新展開に向けて



教授 坂口 末廣

sakaguchi@tokushima-u.ac.jp

1989年 長崎大学医学部 卒業

1994年 長崎大学大学院医学研究科 博士課程修了

1994年 長崎大学医学部細菌学講座 助手

1999年 長崎大学医学部細菌学講座 講師

2005年 長崎大学大学院医学総合研究科感染分子病態学講座 助教授

2006年 徳島大学分子酵素学研究センター分子細胞学部門 教授

2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

神経細胞に発現する正常プリオンタンパク質が構造変化を起こすと、感染性タンパク質「プリオン」に変化しプリオン病を起こす(図1)。当分野では、プリオンタンパク質の正常機能、プリオンタンパク質がプリオンに変化するメカニズム、及びプリオン病の神経細胞死のメカニズムを解明することを目的とし研究に取り組んでいる。

プリオンタンパク質の神経機能

我々は、遺伝子改変マウスを用いてプリオンタンパク質の神経機能を明らかにした(Nature, 1996)。また我々は、プリオンタンパク質のC末領域のホモログ分子を発見し、ホモログ分子が神経毒性を発揮すること、そしてプリオンタンパク質はその神経毒性を阻害することを明らかにした(JBC, 2008)。今後、プリオンタンパク質の神経機能を分子レベルで明らかにして行く。

プリオンタンパク質の抗インフルエンザ活性

我々は、プリオンタンパク質が肺上皮細胞に発現し、致死性のインフルエンザウイルス感染に対して防御的に機能することを見出した(POLS Pathog, 2018)。プリオンタンパク質はインフルエンザウイルス感染により産生される活性酸素の産生を抑制し、その結果肺上皮細胞の細胞死を阻害し抗インフルエンザ活性を発揮していた。今後、プリオンタンパク質をターゲットにした新規の抗インフルエンザ治療薬の開発を進めて行く。

プリオン複製の分子メカニズムの解明

我々は、最近、プリオンが自身の増殖を促進するために、自身が分解されないようにする機構を有していることを明らかにした(PLOS Pathog, 2017)。現在、プリオンによる自身の分解阻害機構のメカニズムを研究している。また、ノーベル賞を受賞したプリシナー博士が提唱したプリオン仮説によると、プリオンが感染するとその構成成分である異常プリオンタンパク質が正常プリオンタンパク質の構造を何らかの機構を介して変化させプリオンの増殖が起こると考えられている。しかし、ほとんどのプリオン病のケースではプリオン感染以外の原因で発症していると考えられる。しかし、その原因は不明である。我々は、現在、この原因の解明に向け懸命に取り組んでいる。

プリオン複製の分子メカニズムの解明

プリオン病の神経細胞死のメカニズムは不明です。我々は、異常プリオンタン

パク質がエンドソームに蓄積し、ポストゴルジ小胞輸送を阻害することを見出した(Nature Commun, 2013; 図2)。つまり、プリオンが感染すると神経細胞の細胞膜蛋白の機能が障害され、細胞死が起こる可能性が考えられた。現在、プリオン病の神経細胞死の分子メカニズムの解明に向けてさらなる研究が続けている。

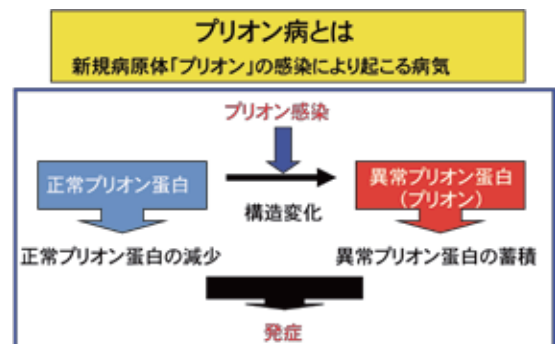


図1.プリオン病におけるプリオン蛋白構造変化

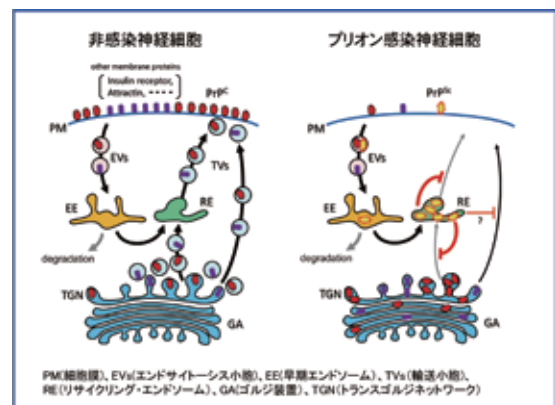


図2.プリオン病における神経細胞死のメカニズム

最近の主要論文

Chida J, Hara H, Yano M, Uchiyama K, Das NR, Takahashi E, Miyata H, Tomioka Y, Ito T, Kido H, Sakaguchi S.
Prion Protein Protects Mice from Lethal Infection with Influenza A Viruses.
PLOS Pathogens 14(5): e1007049 (2018).

Hara H, Miyata H, Das NR, Chida J, Yoshimochi T, Uchiyama K, Watanabe H, Kondoh G, Yokoyama T, Sakaguchi S.
Prion Protein Devoid of the Octapeptide Repeat Region Delays BSE Pathogenesis in Mice.
Journal of Virology 92(1). pii: e01368-17 (2017).

Uchiyama K, Tomita M, Yano M, Chida J, Hara H, Das NR, Nykjaer A, Sakaguchi S.
Prions Amplify through Degradation of the VPS10P Sorting Receptor Sortilin.
PLOS Pathogens 13(6): e1006470 (2017).

Uchiyama K, Muramatsu N, Yano M, Usui T, Miyata H, Sakaguchi S.
Prions disturb post-Golgi trafficking of membrane proteins.
Nature Communications 4:1846 (2013).

Yoshikawa D, Yamaguchi N, Ishibashi D, Yamanaka H, Okimura N, Yamaguchi Y, Mori T, Miyata H, Shigematsu K, Katamine S, Sakaguchi S.
Dominant-negative effects of the amino-terminal half of prion protein on neurotoxicity of PrP-like protein/doppel in mice.
Journal of Biological Chemistry 283(35): 24202-11 (2008).

Sakaguchi S, Katamine S, Nishida N, Moriuchi R, Shigematsu K, Sugimoto T, Nakatani A, Kataoka Y, Houtani T, Shirabe S, Okada H, Hasegawa S, Miyamoto T, Noda T.
Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for a disrupted PrP gene.
Nature 380: 528-531 (1996).

スタッフ

准教授:内山 圭司

1997年 大阪大学大学院工学研究科応用生物工学専攻 助手
2004年 三菱化学生命科学研究所・細胞構造・病態グループ 主任研究員
2007年 徳島大学疾患酵素学研究センター 准教授

助教:原 英之

2005年 東京大学医科学研究所基礎医科学部門遺伝子動態分野 研究員
2007年 国立感染症研究所細胞化学部 研究員
2012年 徳島大学疾患酵素学研究センター 助教

助教:千田 淳司

2006年 徳島大学分子酵素学研究センター酵素分子化学部門 特任助教
2008年 徳島大学疾患酵素学研究センター応用酵素・疾患代謝研究部門 助教
2012年 徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門 助教





教授 松本 満

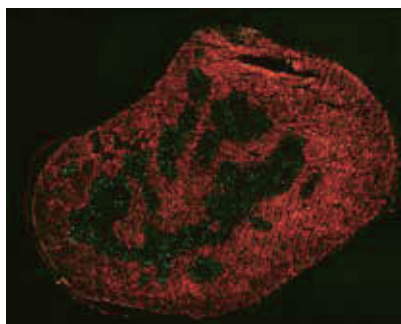
mitsuru@tokushima-u.ac.jp

1983年 愛媛大学医学部附属病院(第一内科) 医員
 1988年 愛媛大学大学院医学研究科博士課程 修了
 1989年 愛媛大学医学部附属病院(第一内科) 助手
 1993-1996年 米国ワシントン大学医学部 研究員
 1998年 愛媛大学医学部第一内科 助教授
 1998年 徳島大学分子酵素学研究センター 教授
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

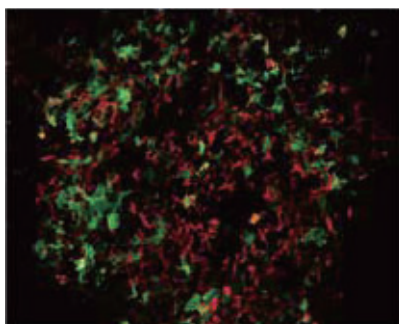
研究概要

私たちの身体には、細菌やウイルスといった外敵の侵入から身を守る手段として免疫システムが備わっている。ところが、何らかの原因により免疫系が自分自身の組織や臓器に攻撃をしかけるようになり、自己免疫疾患という難治性の病態が発生する。原因不明の難病である自己免疫疾患の病態を明らかにすることは、免疫システムの根幹をなす「自己・非自己の識別機構」の作動原理を理解することと、ほぼ同義である。とりわけ、胸腺における自己反応性T細胞の除去(負の選択:negative selection)と制御性T細胞(regulatory T cell)の産生は中枢性自己寛容(central tolerance)の要点であり、それらのメカニズムの全貌解明は免疫学における大きな課題である。こうした理由から、比較的真実な疾患であるにもかかわらず、Aire欠損症は自己免疫疾患の病態解明に重要な役割をはたすと考えられている。

Aireは胸腺の間質(stroma)を構成する髄質上皮細胞(medullary thymic epithelial cell: mTEC)に発現する転写因子で、北欧、なかでもフィンランドに多くの疾患家系が存在する遺伝性自己免疫疾患[自己免疫性多腺性内分泌疾患I型(autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy:APECED)]の原因遺伝子である。Aire遺伝子のクローニングから約20年が経過するが、未だに自己寛容成立過程におけるAireの真の役割については必ずしも統一見解に達しているとは言えない。私どもはAireがmTECの分化プロセスにおいて重要な役割を担い、それによって自己寛容の成立にはたらくという仮説を立てて、その検証に取り組んでいる。Aireの機能を明らかにする目的で、Aire遺伝子を標的としたさまざまな遺伝子改変マウスを樹立し、解析を行っている。Aire欠損症は実際に患者が存在するヒトの病気の原因遺伝子あることから、Aire遺伝子改変マウスの作製と解析によって、自己免疫疾患の研究においても、真の実験医学が可能になったと言える。



図A Nisikawa Y, et al. J. Immunol.192: 2585 (2014)



図B Yano M, et al. J. Exp. Med. 205: 2827 (2008)

遺伝子改変マウスを用いたAire発現細胞の可視化

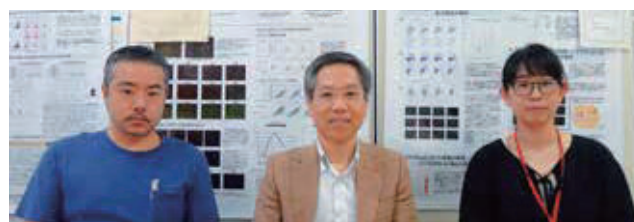
Aire遺伝子座に蛍光タンパク質であるGFP(green fluorescence protein)遺伝子を挿入したノックインマウスの胸腺を蛍光顕微鏡によって観察した。胸腺髄質上皮細胞のマーカーであるKeratin 5(赤)との同時染色によって、Aire発現細胞(緑)が胸腺髄質に存在することが分かる(図A)。Aire欠損状態でのAire発現細胞は丸みを帯びた未熟な形態をとる(図B)。このことから、Aireが胸腺髄質上皮細胞の分化プロセスに重要な役割を果たすと考えられる。

最近の主要論文

- Morimoto, J, Nishikawa, Y, Kakimoto, T, et al.
 Aire controls in trans the production of medullary thymic epithelial cells expressing Ly-6C/Ly-6G
J. Immunol. (21018) in press.
- Nishijima, H, Kajimoto T, Matsuoka Y, et al.
 Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmune regulator (AIRE).
J. Autoimmunity 86: 75-92 (2018)
- Mouri Y, Ueda Y, Yamano T, et al.
 Mode of tolerance induction and requirement for Aire are governed by the cell types that express self-antigen and those that present antigen.
J. Immunol. 199: 3959-71 (2017)
- Matsumoto M.
 Switching on the Aire conditioner.
Eur. J. Immunol. 195: 4641-9 (2015)
- Kawano H, Nishijima, H, Morimoto J, et al.
 Aire expression is inherent to most medullary thymic epithelial cells during their differentiation program.
J. Immunol. 195: 5149-58 (2015)
- Nishijima H, Kitano S, Miyachi H, et al.
 Ectopic Aire expression in the thymic cortex reveals inherent properties of Aire as a tolerogenic factor within the medulla.
J. Immunol. 195: 4641-9 (2015)

スタッフ

- 助教:西嶋 仁 2002年 九州大学大学院 学術研究員
 2005年 国立遺伝学研究所 助教
 2010年 徳島大学疾患酵素学研究センター 助教
- 助教:森本 純子 2004-2007年 米国ワシントン州立大学 研究員
 2007年 北海道大学遺伝子病制御研究所 助教
 2013年 徳島大学疾患酵素学研究センター 助教



免疫アレルギー疾患の謎を
次世代シーケンサーとモデルマウスで解明する

プロテオゲノム研究領域

システム病態研究分野群



教授 峯岸 克行

yminegishi@genome.tokushima-u.ac.jp

1994年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了 医学博士
 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
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

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関与して発症することが明らかになってきています。その遺伝的要因の解明には、全ゲノム中の1塩基の突然変異が原因で発症する単一遺伝子病の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療する中で、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、高IgE血症、骨粗鬆症、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難病です。比較的頻度の高い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以外ありませんでした。

私たちは、高IgE症候群症例のサイトカインのシグナル伝達を検討し、常染色体劣性遺伝の高IgE症候群においてはチロシンキナーゼTYK2のナンセンス変異が、常染色体優性遺伝の高IgE症候群においては転写因子STAT3の片アレルのドミナントネガティブ変異がその原因であることを明らかにしました。しかし約3分の1の高IgE症候群の原因は現在でも不明で、次世代シーケンサーを用いてその病因を解明していきます。

高IgE症候群の病態の解明

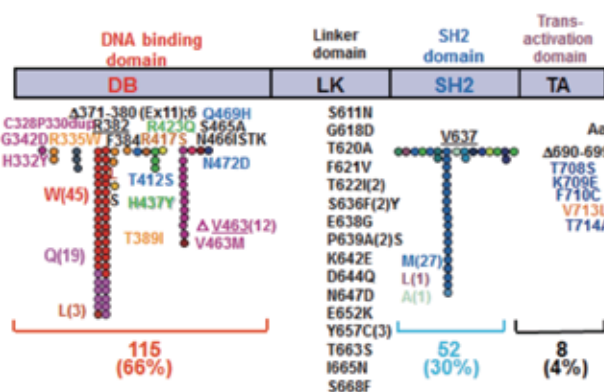
高IgE症候群の原因遺伝子が明らかになっても、STAT3分子は50以上のシグナル伝達経路に関与しているため、どのようにして高IgE血症、アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染症、骨粗鬆症を起こすかは判りませんでした。そこで患者由来細胞を用いて、病態形成メカニズムを検討し、黄色ブドウ球菌感染症が皮膚と肺に限局して発症するのは、T細胞のTh17細胞分化障害が存在し、上皮細胞がIL-17依存性にβ-defensin等の黄色ブドウ球菌を排除する物質を産生するためであることを見いだしました。さらに、アトピーの発症に

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。

現在は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、このマウスを詳細に検討して病態解明を加速しています。

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強い相関を示します。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いだすことを目指して研究を展開しています。



高IgE症候群の原因遺伝子変異

180家系の高IgE症候群症例から同定されたSTAT3の遺伝子変異。突然変異はSTAT3のDNA結合領域(DB)とSH2領域に集中し、1アミノ酸置換またはフレームシフトを伴わない小さなアミノ酸欠失である。コドン382のアルギニン(R382)、コドン463のバリン(V463)、コドン637のバリン(V637)が突然変異のホットスポットで全体の半数以上を占め、残りは40種類以上の多様な変異である。

最近の主要論文

Ma CS, Wong N, Rao G, Nguyen A, Avery DT, Payne K, Torpy J, O'Young P, Deenick E, Bustamante J, Puel A, Okada S, Kobayashi M, Martinez-Barricarte R, Elliott M, Sebren Kilic S, El Baghdadi J, Minegishi Y, Bousfiha A, Roberton N, Hambleton S, Arkwright PD, French M, Blincoe AG, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Fulcher DA, Cook MC, Stepensky P, Boztug K, Beier R, Ikinioçullari A, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Boisson-Dupuis S, Phan TG, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Uzel G, Casanova JL, Tangye SG. Unique and shared signaling pathways co-operate to regulate the differentiation of human CD4+T cells into distinct effector subsets. *J Exp Med*. 213: 1589-1608 (2016)

Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, Ramirez-Alejo N, Kilic SS, El Baghdadi J, Nonoyama S, Mahdavian SA, Ailal F, Bousfiha A, Mansouri D, Nievas E, Ma CS, Rao G, Bernasconi A, Sun Kuehn H, Niemela J, Stoddard J, Deveau P, Cobat A, El Azbaoui S, Sabri A, Lim CK, Sundin M, Avery DT, Halwani R, Grant AV, Boisson B, Bogunovic D, Itan Y, Moncada-Velez M, Martinez-Barricarte R, Migaoud M, Deswarte C, Alsina L, Kotlarz D, Klein C, Muller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, Cormier-Daire V, Rose-John S, Picard C, Hammarstrom L, Puel A, Al-Muhsen S, Abel L, Chaussabel D, Rosenzweig SD, Minegishi Y, Tangye SG, Bustamante J, Casanova JL, Boisson-Dupuis S. Mucobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. Human TYK2 deficiency *J Exp Med*. 212: 1641-1662 (2015)

Egawa M, Mukai K, Yoshikawa S, Iki M, Mukaida N, 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, Nonoyama S, Karasuyama H, Minegishi Y. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 208: 235-249 (2011)

Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya et al., Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 448, 1058-1062, 2007

スタッフ

助教:西川 裕美子

2006年 岡山大学大学院博士課程修了 工学博士
 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
 2016年 現職

特任助教: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 医薬基盤研究所霊長類研究センター 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
 2016年 現職



免疫補助受容体による免疫制御機構の解明と新規免疫制御法の開発

プロテオゲノム研究領域

疾患制御研究分野群



教授 岡崎 拓

tokazaki@genome.tokushima-u.ac.jp

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 助手

2004年 京都大学大学院医学研究科 21世紀COE特任助教授

2008年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 教授

2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

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発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。

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しております。PD-1は活性化したリンパ球に発現する免疫補助受容体であり、リガンドであるPD-L1および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、飼育しているPD-1欠損マウスの中に見出した、より重症の自己免疫疾患を発症するマウスをライン化して解析したところ、LAG-3と言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明らかにしております。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抑制性の免疫補助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

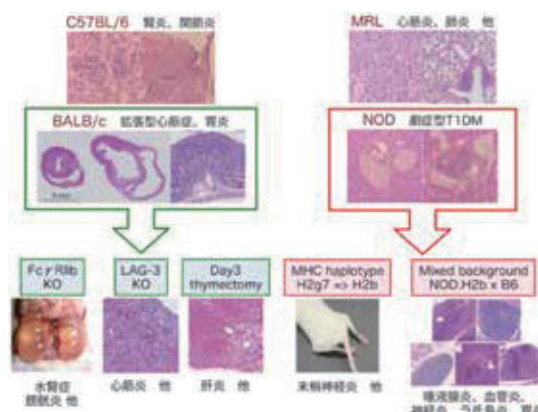
リンパ球の活性化は、抗原受容体刺激に加え、PD-1やLAG-3をはじめとした様々な免疫補助受容体によって厳密に制御されています。同一の抗原に対する免疫応答であっても、リンパ球は毎回同じように活性化するのはなく、状況に応じて応答しない場合、不可逆的な不応答状態に至る場合、長期の免疫記憶を担う場合、免疫抑制活性を獲得する場合など様々です。その決定において、免疫補助受容体が重要な役割を担っていることが明らかとなってきていますが、その詳細は依然不明です。そこで、PD-1やLAG-3を中心に、複数の免疫補助受容体による協調的な制御ネットワークの解明を試みております。

最近の主要論文

- Shimizu K, Nakajima A, Sudo K, Liu Y, Mizoroki A, Ikarashi T, Horai R, Kakuta S, Watanabe T, Iwakura Y.
IL-1 receptor type 2 suppresses collagen-induced arthritis by inhibiting IL-1 signal on macrophages.
J Immunol. 194:3156-3168 (2015).
- Maruhashi T, Kaifu T, Yabe R, Seno A, Chung SH, Fujikado N, Iwakura Y.
DCIR maintains bone homeostasis by regulating IFN- γ production in T cells.
J Immunol. 194:5681-5691 (2015).
- 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. 14:1212-1218 (2013).
- Okazaki IM, Okawa K, Kobayashi M, Yoshikawa K, Kawamoto S, Nagaoka H, Shinkura R, Kitawaki Y, Taniguchi H, Natsume T, Iemura S, Honjo T.
Histone chaperone Spt6 is required for class switch recombination but not somatic hypermutation.
Proc Natl Acad Sci USA. 108:7920-7925 (2011).
- 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. 208:395-407 (2011).

がん、自己免疫疾患の治療

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、がん細胞やウイルス感染細胞にその機能が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、一部のがん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。近年、がんの治療においてPD-1阻害抗体およびPD-L1阻害抗体が劇的な効果を示したことから、世界的に大きな注目を集めております。そこで、より効果的かつ副作用の少ないがん免疫療法の開発や、免疫応答を人為的に制御することにより自己免疫疾患やアレルギー疾患等、様々な疾患を治療する方法の開発を目的とした研究を、日本医療研究開発機構 (AMED) が推進する革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業の支援を受けて実施しています。



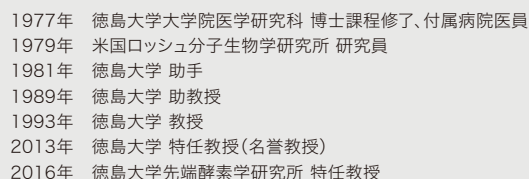
PD-1欠損マウスが発症する自己免疫疾患

PD-1欠損マウスは、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します。また、他の遺伝子変異が重なること等により、自己免疫症状が多彩に変化します。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います。

スタッフ

- 准教授: 岡崎 一美** 2003年 京都大学大学院博士課程修了 医学博士
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 現職
- 特任助教: 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 現職
- 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 現職
- 日本学術振興会 特別研究員: 清水 謙次** 2015年 東京大学大学院博士課程修了 生命科学博士
2015年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任研究員
2016年 現職







特任教授 福本 誠二

fukumoto-tky@umin.ac.jp

1982年 東京大学医学部医学科 卒業

1990年 東京大学大学院医学系研究科 修了

1990年 メルボルン大学 訪問研究員

1993年 東京大学 助手

1998年 東京大学 講師

2014年 徳島大学藤井節郎記念医学科学センター

2016年 徳島大学先端酵素学研究所 特任教授

研究概要

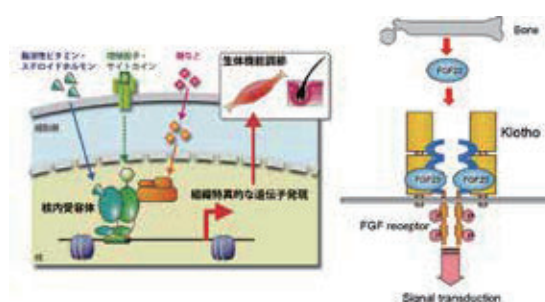
多細胞生物では、多様な細胞が協調しつつ独自の機能を発揮することで生命を維持しています。このため生体内では、他細胞の機能を調節する様々な手段が使用されています。遠隔細胞の機能調節方法の代用的なものが、神経系による制御とホルモンによる機能調節です。ペプチドホルモンやカテコラミンは細胞膜受容体に結合することにより作用を発揮するのに対し、ステロイドホルモンや1,25-水酸化ビタミンD[1,25(OH)₂D]は核内受容体を介して作用を発揮します。

1 核内受容体スーパーファミリーの機能解析

1,25(OH)₂Dは、ビタミンD受容体(vitamin D receptor: VDR)に結合し、核内受容体型転写因子として遺伝子発現を調節します。1,25(OH)₂Dは、腸管カルシウム吸収や腎遠位尿管カルシウム再吸収の促進などにより、血中カルシウム濃度を上昇させるカルシウム調節ホルモンとして機能しています。一方VDRは、腸管や腎臓に加え、皮膚や筋肉など多くの組織に発現が認められています。従ってVDRは、カルシウム代謝調節以外の多様な作用を有しているものと考えられています。特に皮膚に関しては、VDR遺伝子変異によるビタミンD依存症2型患者やVDRノックアウトマウスでの著しい脱毛が知られています。また、ビタミンD欠乏と筋力低下や転倒との関連も報告されています。そこで我々は、皮膚や筋肉特異的なVDRノックアウトマウスを作成、解析することで、これらの組織におけるVDRの標的分子を同定し、VDRの作用を解明することを目的としています。既に皮膚特異的なVDRノックアウトマウスでの網羅的遺伝子発現解析から、VDRの新たな標的遺伝子が同定されており、現在これらの遺伝子産物の機能解析を進めています。これらの研究で得られる知見は、活性型ビタミンD₃製剤が治療薬として応用されている乾癬等の慢性炎症性皮膚疾患に加え、加齢に伴う脱毛を含む皮膚疾患、不動や加齢に伴うサルコペニアへの新たな治療標的の同定に繋がるものと期待しています。加えて、糖代謝調節作用や抗炎症作用などを有するグルココルチコイドの受容体に関しては、特に解糖系代謝産物がもたらす翻訳後修飾の変動に着目し、代謝状態がグルココルチコイド感受性を制御する機構について解析しています(図左)。このグルココルチコイド受容体の解析には、質量分析装置を利用したプロテオミクス解析を用い、翻訳後修飾の種類や部位の同定から分子情報を解明します。将来的にこれらの知見は、グルココルチコイド作用をコントロールする方法の開発に繋がると考えています。

2 細胞膜受容体を介するホルモン作用調節機序の検討

細胞外電解質濃度が一定の範囲に維持されていることは、すべての細胞の機能維持に必須です。従来血中カルシウム濃度の維持には、カルシウム調節ホルモンである副甲状腺ホルモンや1,25(OH)₂Dの作用が必要であることが知られていました。一方血中リン濃度の異常は、くる病や骨軟化症、異所性石灰化などの原因となります。しかし血中リン濃度がどのような機序により調節されているのかは明らかではありませんでした。我々は、骨で産生される線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor 23:FGF23)が、Klotho-FGF受容体複合体に結合することにより作用を発揮するリン調節ホルモンであること(図右)、FGF23作用の調節がFGF23作用異常による疾患の治療に有用であることなどを報告してきました。しかし、現状ではFGF23の産生調節機序や作用機序の詳細には、不明な点が多く残されています。我々は、FGF23蛋白の翻訳後調節に注目し、FGF23作用調節機序、生体のリン感知機構の解明を目的として検討を進めています。



(左) 脂溶性ビタミンやステロイドホルモンをリガンドとする核内受容体は、組織特異的な標的遺伝子の発現を介して様々な生体機能を調節する。その組織特異的な制御にはリガンドのみならず、細胞外シグナル分子や細胞内の代謝状態が関与していると考えられる。

(右) 骨で産生されるFGF23は、Klotho-FGF受容体複合体に結合することにより作用を発揮する。

最近の主要論文

- Sawatsubashi S, Joko Y, Fukumoto S, Matsumoto T, Sugano SS. Development of versatile non-homologous end joining-based knock-in module for genome editing. *Sci Rep.* 8: 593 (2018)
- Kinoshita Y, Fukumoto S. X-linked hypophosphatemia and FGF23-related hypophosphatemic diseases: Prospect for new treatment. *Endocr Rev.* 39: 274-291 (2018)
- Dong B, Endo I, Ohnishi Y, Kondo T, Hasegawa T, Amizuka N, Kiyonari H, Shioi G, Abe M, Fukumoto S, Matsumoto T. Calcilytic ameliorates abnormalities of mutant calcium-sensing receptor (CaSR) knock-in mice mimicking autosomal dominant hypocalcemia (ADH). *J Bone Miner Res.* 30: 1980-93 (2015)
- Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, Watanabe S, Fukumoto S. Functional activities of mutant calcium-sensing receptors determine clinical presentations in patients with autosomal dominant hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 99: E363-8 (2014)
- Sawatsubashi S, Murata T, Lim J, Fujiki R, Ito S, Suzuki E, Tanabe M, Zhao Y, Kimura S, Fujiyama S, Ueda T, Umetsu D, Ito T, Takeyama K, Kato S. A histone chaperone, DEK, transcriptionally coactivates a nuclear receptor. *Genes Dev.* 24: 159-70 (2010)

スタッフ

- 特任講師: 沢津橋 俊 2005年 東京大学分子細胞生物学研究所 博士研究員
2006年 科学技術振興機構ERATO 研究員
2010年 群馬大学生体調節研究所 助教
2014年 現職(2015年より特任講師)

技術補佐員: 坂井 利佳

技術補佐員: 三浦 直子



糖尿病の克服をめざし、予防から治療まで 医学と医療の先進的研究成果を社会へ

糖尿病臨床・研究開発領域

疾患制御研究分野群



教授 松久 宗英

matushisa@tokushima-u.ac.jp

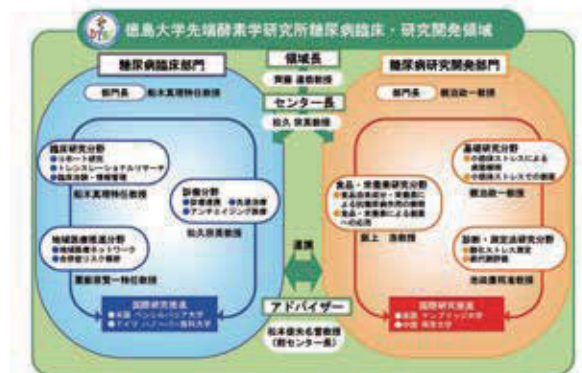
1987年 岡山大学医学部卒業、大阪大学医学部第一内科 入局
1993-5年 カナダトロント大学医学部生理学教室 客員研究員
2009年 大阪大学大学院内分分泌代謝内科学 講師
2010年 徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター糖尿病臨床部門診療分野 特任教授
2014年 徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター センター長
徳島大学病院アンチエイジング医療センター センター長
2017年 徳島大学先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター センター長・教授

研究概要

糖尿病は、世界保健機関(WHO)が克服すべき疾患として指定した唯一の慢性疾患です。世界では6秒にひとりの割合で、糖尿病を原因とする死亡が発生しています。とりわけ徳島県では、糖尿病死亡率の国内ワーストワンである状態が、1993年から2013年までほぼ毎年続いてきました。徳島大学では、この世界的かつ地域特有の重要な健康課題に対し、平成22年に糖尿病臨床・研究開発センターを設立し、糖尿病の予防、重症化の阻止、そして健康寿命の延伸をめざした研究と診療、そして人材育成を推進してきました。初代センター長に松本俊夫先生(現藤井節郎記念医学科学センター特任教授)が就任され、2014年より松久がそのバトンを引き継いでいます。

本センターは、小胞体ストレスを切り口に糖尿病の本態に迫り、新規治療薬の創出をグローバル企業と協働してめざす親泊政一教授(先端酵素学研究所プロテオゲノム研究領域生体機能学分野)、糖尿病・メタボリックシンドロームの発症因子の解明をめざす「徳島コホート」研究を進める船木真理特任教授(徳島大学病院糖尿病対策センター)、最も克服すべき糖尿病合併症である糖尿病性血管障害の病態解明と治療法開発をめざす池田康将准教授(医歯薬学研究部薬理学)、脂肪細胞の分化増殖の制御から抗肥満治療法の創出や栄養学に基づく糖尿病治療法の開発を進める阪上浩教授(医歯薬学研究部代謝栄養学)らを主要メンバーとして運営されてきました。

2016年4月から、本センターは疾患酵素学研究所、疾患プロテオゲノムセンター、藤井節郎記念医学科学センターと統合され、先端酵素学研究所の一領域として新しいスタートを切りました。本センターの領域長に齊藤達哉教授(先端酵素学研究所次世代酵素学研究領域炎症生物学分野)を迎え、臨床部門に糖尿病大血管症と脂質代謝異常症への造詣が深い栗飯原賢一特任教授(医歯薬学研究部糖尿病・代謝疾患治療学)に新しいメンバーとして加わっていただきました。これまでの組織横断的研究連携体制の強みがさらに強化され、各研究者の優れた技術と知見を共有する研究プラットフォーム基盤を介した先進的かつ独創的なトランスレーショナルリサーチを推進することで、世界的課題である糖尿病の克服に貢献していきます。



糖尿病臨床研究・開発領域(糖尿病臨床・研究開発センター)の機構図

診療分野

先進糖尿病治療研究

糖尿病治療の先進化は、インスリンの完全補完を必要とする1型糖尿病を対象に進んできました。高血糖の成因である食品中の糖質量の算出(カーボカウント)、それに応じた適切なインスリン投与アルゴリズム、それらを集約したインスリンポンプ療法など、エビデンスに基づく日本人に最適なインスリン治療法を提案します。

ICT活用医療連携に関する研究

通信情報技術(ICT)の進歩は、今医療を変えようとしています。徳島県でも、糖尿病患者の治療の質の均てん化と向上をめざし、ICTを介した診療情報連携基盤(徳島糖尿病克服ネットワーク)が構築され、その運用が拡大してきています。最適な糖尿病医療を実現するため、医療情報(Electronic Health Record: EHR)解析による地域課題および高リスク患者の抽出アルゴリズムの開発研究、また蓄積されたEHRを個人へ還元する診療支援Personal Health Record(PHR)の開発研究を進めています。

膵β細胞傷害の可視化

種保存的、臓器特徴的な遺伝子修飾に基づき、循環血中DNAから臓器障害を検知する研究開発を進めています。糖尿病に特徴的な膵β細胞傷害を早期に見つけることにより、1型糖尿病の早期診断や、膵・膵島移植時のグラフト障害の早期診断を可能とし、適切な治療介入の道を開きます。

スタッフ

領域長(併任教官): 齊藤 達哉教授 (次世代酵素学研究領域)
糖尿病研究開発部門: 部門長・基礎研究分野長 親泊 政一教授 (プロテオゲノム研究領域)
食品・栄養素研究分野長 阪上 浩教授 (医歯薬学研究部)
診断・測定法研究分野長 池田 康将准教授 (医歯薬学研究部)
糖尿病臨床部門: 部門長・臨床研究分野長 船木 真理特任教授 (徳島大学病院)
地域医療推進分野長 栗飯原 賢一特任教授 (医歯薬学研究部)
診療分野長 松久宗英教授 (糖尿病臨床・研究開発センター長)
診療分野: 黒田 暁生准教授/高土 祐一特任助教/森 博康特任助教/
山田 美鈴特任助教/明比 祐子客員准教授/
田嶋 基行専門研究員/谷口 諭専門研究員



最近の主要論文

- Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle M C, Bolli G B, Hirose T, on behalf of the EDITION JP 1 study group.
New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (Edition JP 1)
Diabetes, Obesity and Metabolism. 18(4):375-83 (2016)
- Kuroda A, Taniguchi S, Akehi Y, Mori H, Tamaki M, Suzuki R, Otsuka Y, Matsuhisa M.
Accuracy and Time Delay of Glucose Measurements of Continuous Glucose Monitoring and Bedside Artificial Pancreas During Hyperglycemic and Euglycemic Hyperinsulinemic Glucose Clamp Study.
J Diabetes Sci Technol. 11: 1096- 100 (2017)
- Namba M, Iwakura T, Nishimura R, Akazawa K, Matsuhisa M, Atsumi Y, Satoh J, Yamauchi T, on behalf of the Japan Diabetes Society (JDS) Committee for Surveys on Severe Hypoglycemia.
Current Status of Treatment-related Severe Hypoglycemia in Japanese Patients with Diabetes Mellitus: Report from the Japan Diabetes Society Committee for Surveys on Severe Hypoglycemia.
J Diab Invest. doi:10.1111/jdi.12790 (2018)
- Miyagi M, Uchino H, Kumashiro M, Higa M, Shin K, Sasamoto M, Kitazato H, Tamaki M, Matsuhisa M, Hirose T.
Up-titration strategy after DPP-4 inhibitor-based oral therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial shifting to a single-dose GLP-1 enhancer versus adding a variable basal insulin algorithm.
Diabetes Ther. 9: 1959- 68 (2018)
- Matsuhisa M, Kuroda A.
New risk factors of severe hypoglycemia.
J Diabetes Investig. doi: 10.1111/jdi.12925 (2018)

共同利用機器

先端酵素学研究所は主に、徳島大学蔵本キャンパスの、先端酵素学研究所A棟(次世代酵素学研究領域棟)、先端酵素学研究所B棟(疾患プロテオゲノム研究領域棟)、藤井節郎記念医科学センター棟、医学臨床A棟にて活動しています。

このうち先端酵素学研究所A棟2階には共同利用・共同研究オープンラボが設置されていて、フーリエ変換型質量分析計、オービトラップ型質量分析計、P3実験室等が整備されています。

また、先端酵素学研究所B棟1階には、研究所内外から広く利用しやすい共同機器室5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機器、1細胞遺伝子解析装置や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、蛍光マイクロダ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3000件以上の利用があります。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、医歯薬学研究部総合研究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。

加えて、藤井節郎記念医科学センターでは、3階と5階に研究分野の壁の枠を超えた学際融合研究プロジェクトを推進するためのオープンラボと生命科学を行うための基盤機器を完備した共通機器室が整備されており、利用手続き後すぐに研究を開始できる環境です。核酸解析機器(DNA自動分離装置、マイクロチップ電気泳動装置、リアルタイムPCR装置、微量分光光度計、ゲル撮影装置)、タンパク質解析機器(液体クロマトグラフ、密度勾配層分取装置、卓上型超遠心機、ケミルミイメジャー、蛍光イメジャー、分子間相互作用解析装置、ハイブリッド質量分析計、結晶化用ナノリッター分注装置)、細胞解析機器(フローサイトメトリー、細胞イメージングマルチモードリーダー、イルミノメーター、マルチウェルプレート分注機、遺伝子導入装置、共焦点レーザー顕微鏡、オールインワン蛍光顕微鏡、正立顕微鏡)などを備えています。3階と5階から等しくアクセスできる4階には、先端的な研究に必要な質量分析機などの大型機器室、学内外に向けた受託解析室、専有して学内外との共同研究をするための部屋が用意されています。平成28年現在で、藤井節郎記念医科学センター所属の3分野以外に8つの研究グループの利用があり、県や企業とも連携し、また学部や分野を横断した研究拠点としての活動を展開しています。



マウス飼育施設・ゲノム編集マウス作製支援

先端酵素学研究所B棟の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。また、ゲノム編集マウスの作製支援を実施しています。

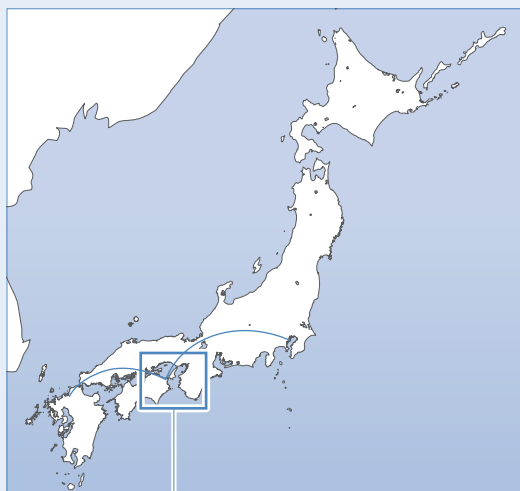
遺伝子・ゲノム解析ソフトウェアのオンライン提供

先端酵素学研究所では、遺伝子・ゲノム解析ソフトウェア(GENETYX, GENOMATIX, GeneSpring)を学内向けにオンライン提供しています。全学的に600名以上が利用しています。

大学発ベンチャーの発信

- ・小胞体ストレス研究所株式会社
(癌の予防診断マーカー、治療薬の研究開発・製造・販売) 親泊政一
- ・応用酵素医学研究所株式会社
(生体成分及び微生物成分に関連する医薬品等の研究開発・製造・販売) 木戸博、千田淳司
- ・株式会社大学シーズ研究所
(大学の保有する技術・特許等のシーズを利用した商品化・製造・販売) 沢津橋俊
- ・株式会社セツロテック
(ゲノム編集動物の作成及び解析、ゲノム編集受託) 竹本龍也、沢津橋俊

徳島大学先端酵素学研究所へのアクセス



航空機利用の場合

東京 約1時間10分 徳島空港 バス約30分
福岡 約1時間30分

鉄道利用の場合

JR岡山駅 瀬戸大橋経由 約1時間 JR高松駅 高徳線 約1時間10分

バス利用の場合

京都・神戸・大阪 明石海峡大橋・淡路島経由 約1時間50分～2時間50分
関西空港方面
高松・松山・高知 約2時間～3時間

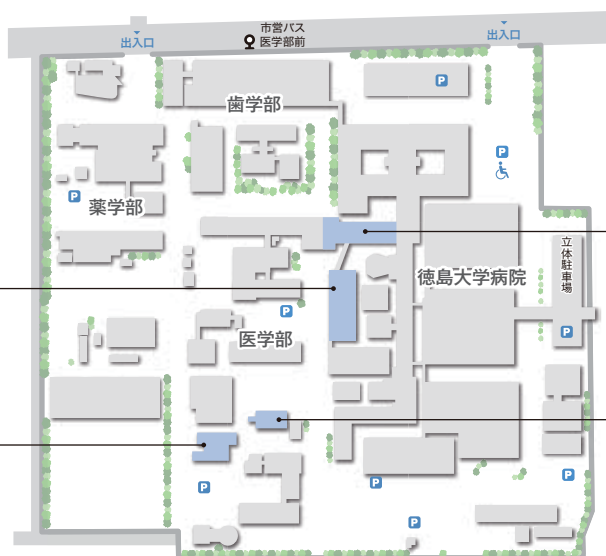
JR徳島駅



藤井節郎記念医科学センター



先端酵素学研究所B棟
(プロテオゲノム研究領域)



医学臨床A棟
(糖尿病臨床・研究開発センター)



先端酵素学研究所A棟
(次世代酵素学研究領域)

国立大学法人徳島大学 先端酵素学研究所

Institute of Advanced Medical Sciences Tokushima University

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目 18-15

TEL: 088-633-9420 FAX: 088-634-6457