



徳島大学先端酵素学研究所

IAMS

Institute of
Advanced Medical Sciences
Tokushima University

2020



■ 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
片桐 豊雅

徳島大学先端酵素学研究所は、本邦唯一の酵素学研究拠点として、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、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学研究を展開することをミッションとしています。

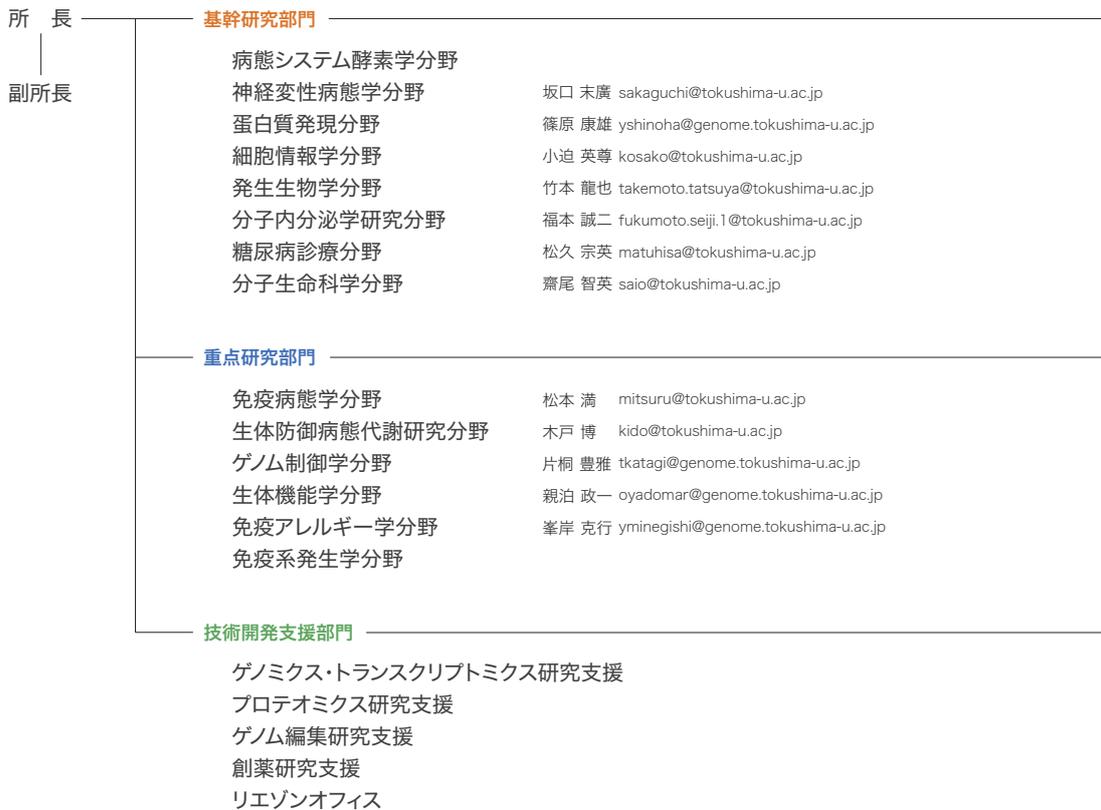
本研究所は、2016年4月、初代所長の高浜洋介教授の先導の元、酵素学研究の伝統と先端的基礎医学研究の融合を通じた国際的成果を推進する附置研究所として発進致しました。その後、第2代所長の佐々木卓也研究担当理事にて、より先鋭的な医学研究の発展を目指すことを目的に、徳島県の県民病ともいわれる糖尿病をはじめとした生活習慣病・がん・免疫疾患といった、従来異なる疾患として進められてきた研究を“慢性炎症”という共通する基盤病態で捉えた研究領域が構想されました。そして、2020年度から、組織としての方向性を明確とするために、酵素学研究拠点としての先導的な研究成果を基盤に病態解明と医療応用を目指す「基幹研究部門」と、慢性炎症研究を柱として新たな学術領域の創出と牽引を目指す「重点研究部門」の2部門に再編成し、この両輪を主とした拠点活動の拡充を進めています。

本研究所は、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」にも参画し、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、所員一丸となって日々研究に邁進しています。今後も、世界を席卷する先導的な成果を発信し続け、そして、次世代を担う若手研究者がグローバルな活躍ができる研究所となるよう精進する所存です。新たな先端酵素学研究所へのご協力ご支援を賜りますよう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、旧疾患酵素学研究中心と旧疾患プロテオゲノム研究中心に由来する研究分野に加えて、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14研究分野によって構成され、合計36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。



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。

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

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ヌクリングが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。

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、脳内在性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。

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。

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

ヌクリング分子は、アポトーシス経路を正に制御して細胞死を誘導します。離乳後の乳腺組織の退縮の過程は、乳腺が妊娠前の状態に戻るのに必要な生理学的プロセスであり、我々はヌクリングがNF- κ BとSTAT3の調節を介した新しいアポトーシス制御システムにより乳腺退縮を制御することを明らかにしました。乳腺退縮の生理学的調節機構を利用した、新たな乳癌治療戦略の構築を目指しています。

D-アミノ酸代謝システムを標的とする疾患酵素学研究

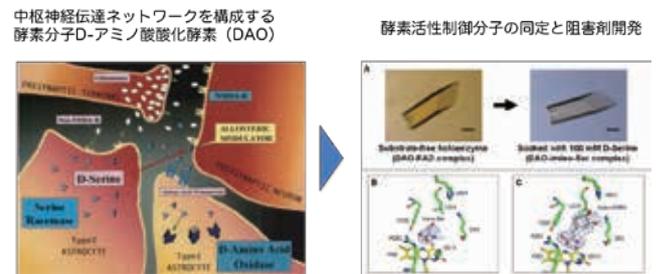


図1. D-セリンの過剰投与により惹起される細胞死に過酸化水素とともに β -hydroxy pyruvateも関与する可能性が示唆された。また、 β -hydroxy pyruvateによる細胞死は腎臓、肝臓由来の細胞ではなく、アストログリア細胞に顕著に認められる。

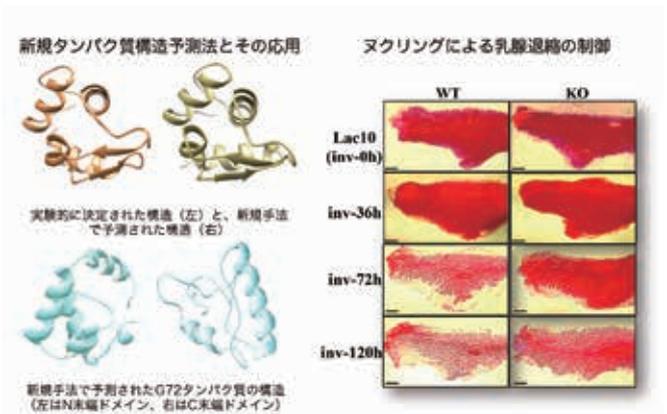


図2. 新規タンパク質構造予測法の開発 (左図) と、ヌクリングによる乳腺退縮の制御 (右図) (左図) G72タンパク質は、DAOと相互作用することで、統合失調症の発症に関係すると考えられている。その立体構造は、従来の手法で解析することが困難であったため、新規構造予測手法を開発し、G72の2つのドメイン構造の予測に成功した。(右図) 新規アポトーシス関連タンパク質であるヌクリングのKOマウス (右) では、乳腺は正常な発達を示したが、乳腺の退縮過程が野生型マウス (左) に比べて遅れることが明らかとなった。



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 長崎大学大学院医歯薬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中心分子細胞学部門 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衛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ブル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いている。

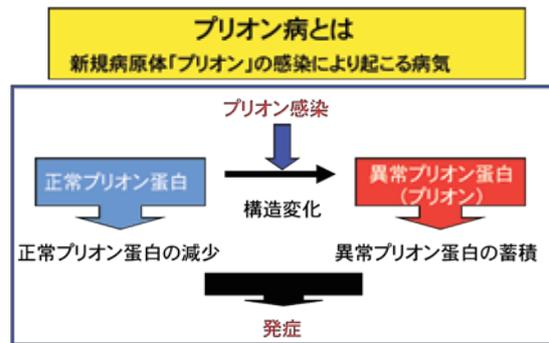


図1.プリオン病におけるプリオンタンパク質構造変化

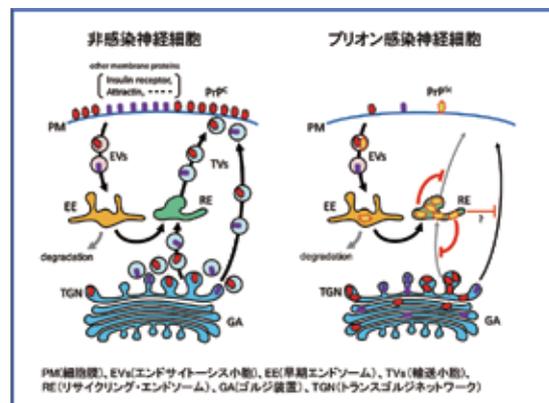


図2.プリオン病における神経細胞死のメカニズム

最近の主要論文

Chida J, Hara H, Uchiyama K, Takahashi E, Miyata H, Kosako H, Tomioka Y, Ito T, Horiuchi H, Matsuda H, Kido H, Sakaguchi S. Prion protein signaling induces M2 macrophage polarization and protects from lethal influenza infection in mice. *PLOS Pathogens* 16(8):e1008823 (2020).

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).

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学専攻 助手
 2004年 三菱化学生命科学研究所・細胞構造・形態グループ 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



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

基幹研究部門



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所 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主としていくつかのミトコンドリアのタンパク質の構造と機能の理解を通じて、ミトコンドリアの構造と機能の理解の深化を目指しています。

ADP/ATP輸送体

このタンパク質の研究の歴史は古く、一次構造が明らかにされた最初の輸送タンパク質としても知られています。このタンパク質の研究が飛躍的に進んだ理由として、親和性が極めて高い(それぞれのKdはおよそ10⁻⁹M)カルボキシアトラクチロシドとボンクレキシン酸という2つの阻害剤が発見されたことがあげられます。これらの化合物はそれぞれミトコンドリア内膜の外側と内側からADP/ATP輸送体に結合して輸送活性を阻害することが知られています。カルボキシアトラクチロシドの結合したADP/ATP輸送体の結晶構造は2003年に報告されましたが、ボンクレキシン酸の結合したADP/ATP輸送体の結晶化は長らく成功せず(後述の通り、2019年の初めに報告された)、ボンクレキシン酸がどのようにADP/ATP輸送体と相互作用しているのか、明らかにされておりました。

我々の研究室ではミトコンドリアのタンパク質の復帰変異株を効率よく獲得する実験系の確立に成功しました(山越ら、Mitochondrion, 2017年)。この実験系を使ってボンクレキシン酸存在下でも輸送活性を示す変異株を取得することができれば、ボンクレキシン酸と相互作用しているADP/ATP輸送体のアミノ酸残基の同定が可能であると考えて研究を進め、L142S、I200V、S245P、G298Sという変異株の取得に成功していました(問山ら、日本薬学会中国四国支部例会、2019年)。しかし、これらのアミノ酸残基が本当にボンクレキシン酸と相互作用していることを検証することができず、苦悩していました。2019年の初頭に、英国MRCのKunji博士らがボンクレキシン酸の結合したADP/ATP輸送体の結晶構造を報告し(Ruprechtら、Cell, 2019年)、実際にこれらのアミノ酸がボンクレキシン酸と相互作用していることを確認することができました(図1参照)。現在、①復帰変異株獲得法をファインチューニング

することによって、変異株獲得効率の更なる向上を目指す、②ボンクレキシン酸と相互作用しているアミノ酸残基のボンクレキシン酸との相互作用の強度を正確に評価する実験系の確立、③ボンクレキシン酸誘導体の作用の評価(九大先端研の新藤 充教授との共同研究)などの研究課題を推進中です。

また、弱いATPアナログとしての活性を有する化合物として知られてきたsuraminという化合物がADP/ATP輸送体を阻害するとの報告がなされましたが(Todiscoら、Biochem Pharmacol, 2016年)、その詳細な作用様式は明らかにされておりませんので、この問題の解明にも取り組んでいます。

褐色脂肪組織での熱産生に関するタンパク質

我々の研究室では褐色脂肪組織の熱産生を可能にしているタンパク質の同定を目指してトランスクリプトーム解析を進め、筋型カルニチンパルミトイル基転移酵素CPT1b、筋型脂肪酸結合タンパク質FABP3、およびミオグロビンが重要であることを報告してきました。現在、これらのタンパク質に加え、脱共役タンパク質UCP1や2型カルニチンパルミトイル基転移酵素CPT2などの構造と機能、生理的役割の理解に向けた研究に着手しています。

また、当研究室の出身で、2019年の11月まで研究室のスタッフとして活躍してきた山本武範博士(12月より国立医薬品食品衛生研究所の主任研究官)との共同研究も進行中です。

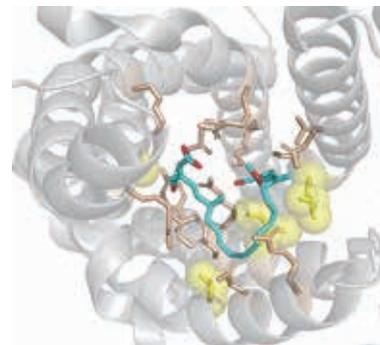


図1.ボンクレキシン酸と相互作用しているADP/ATP輸送体のアミノ酸残基

ボンクレキシン酸(炭素骨格=青、酸素原子=赤)と相互作用しているアミノ酸残基をstickで示し、そのうち我々が復帰変異株の獲得によって同定していた4つのアミノ酸残基を黄色で示した。原著論文はRuprechtら、Cell 176(2019)435。

最近の主要論文

Yamamoto T, Ozono M, Watanabe A, Maeda K, Nara A, Hashida M, Ido Y, Hiroshima Y, Yamada A, Terada H, Shinohara Y. Functional analysis of coiled-coil domains of MCU in mitochondrial calcium uptake. *Biochim Biophys Acta*. 1860: 148061 (2019)

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. Bongkrelic 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

- 助教:伊藤 剛**
- 2016年 日本学術振興会 特別研究員DC2
 - 2018年 京都大学大学院農学研究科 博士課程修了 博士(農学)
 - 2018年 Rensselaer Polytechnic Institute Center for Biotechnology and Interdisciplinary Sciences Postdoctoral Research Associate
 - 2020年 徳島大学先端酵素学研究所 助教
- 技術補佐員:小野寺麻那**
- 2019年 現職



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

基幹研究部門



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中心-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。

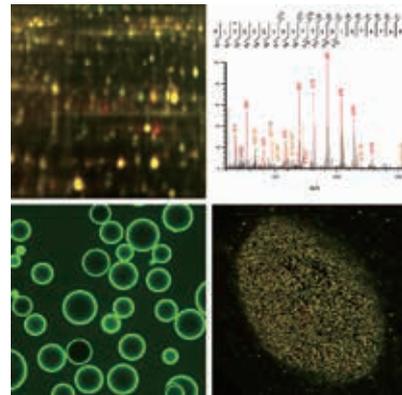
核膜複合体の翻訳後修飾による核一細胞質間物質輸送などの細胞機能の制御

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。

スタッフ

講師: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	藤井節郎記念医科学センター 助教
	2019年	現職
助教:吉川 治孝	2011年	東京農工大学大学院連合農学研究科博士課程修了 博士(農学)
	2011年	東京農工大学・首都大学東京 博士研究員
	2014年	英国ダンディー大学 博士研究員
	2020年	現職
特任技術員:西野 耕平	2020年	現職
教務補佐員:河野 恵	2020年	現職
教務補佐員:梶本 真弓美	2020年	現職
教務補佐員:岩田 真由美	2020年	現職



最近の主要論文

- Motani K, Kosako H. Bioid screening of biotinylation sites using the avidin-like protein Tamavidin 2-REV identifies global interactors of stimulator of interferon genes (STING). *J Biol Chem* 295: 11174-11183 (2020)
- Sakuragi T, Kosako H, Nagata S. Phosphorylation-mediated activation of mouse Xkr8 scramblase for phosphatidylserine exposure. *Proc Natl Acad Sci USA* 116: 2907-2912 (2019)
- 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*. *Nat Cell Biol* 20: 81-91 (2018)
- 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. *Mol Cell* 62: 371-384 (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: 162-166 (2014)

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



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。そののち、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じ保存されています。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ブラスト(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、原腸陥入期にエピブラスト(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)

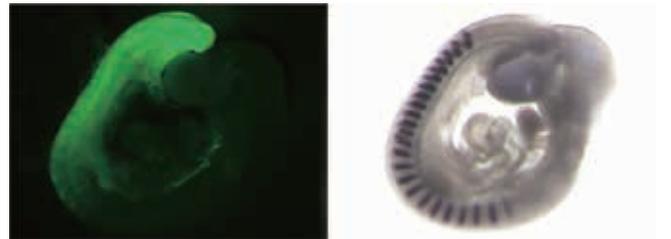
Hashimoto M. and Takemoto T. Electroporation enables the efficient mRNA delivery into the mouse zygotes and facilitates CRISPR/Cas9-based genome editing. *Sci Rep.* 5: 11315 (2015)

Takemoto T. The mechanism of cell fate choice between neural and mesodermal development during early embryogenesis. *Congenit Anom.* 53: 61-66 (2013).

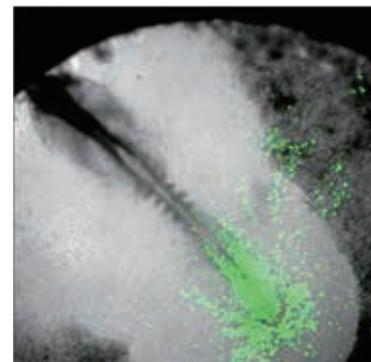
Kondoh H, Takemoto T. Axial stem cells deriving both posterior neural and mesodermal tissues during gastrulation. *Curr Opin Genet Dev.* 22: 1-7 (2012)

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して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と、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

准教授:高岡 勝吉 2009年 大阪大学大学院生命機能研究科博士課程修了
 2009年 大阪大学大学院生命機能研究科 助教
 2016年 マックスプランク生物物理化学研究所 博士研究員
 2019年 九州大学大学院医学研究院 特任助教
 2020年 現職

助教:千木 雄太 2018年 近畿大学大学院農学研究科バイオサイエンス専攻博士後期課程修了
 2018年 九州大学大学院医学研究院 学術研究員
 2018年 九州大学大学院 医学研究院 助教
 2020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:都築 仁美
技術補佐員:清水 裕子





特任教授 福本 誠二

fukumoto-ky@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科学センター 特任教授
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 特任教授

研究概要

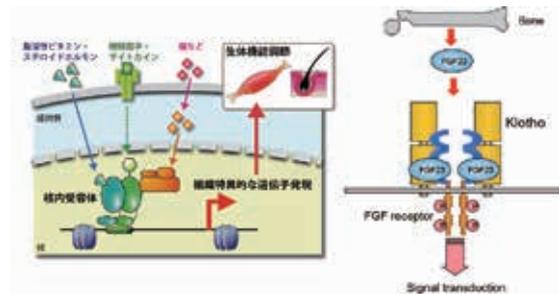
多細胞生物では、多様な細胞が協調しつつ独自の機能を発揮することで生命を維持しています。このため生体内では、他細胞の機能を調節する様々な手段が使用されています。遠隔細胞の機能調節方法の代表的なものが、神経系による制御とホルモンによる機能調節です。ペプチドホルモンやカテコラミンは細胞膜受容体に結合することにより作用を発揮するのに対し、ステロイドホルモンや1,25-水酸化ビタミンD[1,25(OH)₂D]は核内受容体を介して作用を発揮します。

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細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。

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

Imanishi Y, Ito N, Rhee Y, Takeuchi Y, Shin CS, Takahashi Y, Onuma H, Kojima M, Kanematsu M, Kanda H, Seino Y, Fukumoto S. Interim analysis of a phase 2 open-label trial assessing burosumab efficacy and safety in patients with tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* in press

Fukumoto S. FGF23 and bone and mineral metabolism. *Handb Exp Pharmacol.* 262: 281-308 (2020)

Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, Kinoshita Y, Ito N, Tsoumpra MK, Nangaku M, Abe M, Matsuhisa M, Kato S, Matsumoto T, Fukumoto S. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116: 11418-11427 (2019)

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)

スタッフ

特任教授: 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 徳島大学藤井節郎記念医科学センター(2015年より特任講師)
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 特任講師(2020年より特任准教授)

技術補佐員: 寺奥 亜紀

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

基幹研究部門



教授 松久 宗英

matuhisa@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 教授

研究概要

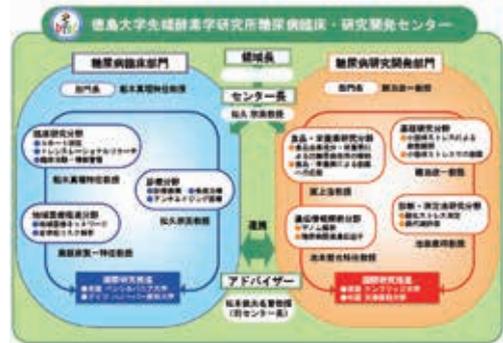
糖尿病は、世界保健機関(WHO)が克服すべき疾患として指定した唯一の慢性疾患です。世界では6秒にひとりの割合で、糖尿病を原因とする死亡が発生しています。とりわけ徳島県では、糖尿病死亡率の国内ワーストワンが、1993年から2019年まで頻りに続いてきました。徳島大学では、この世界的かつ地域特有の重大な健康課題に対し、2010年に糖尿病臨床・研究開発センターを設立し、糖尿病の予防、重症化の阻止、そして健康寿命の延伸をめざした研究と診療、そして人材育成を推進してきました。初代センター長に松本俊夫先生(現藤井節郎記念医科学センター顧問)が就任され、2014年より松久がそのバトンを引き継いでいます。2016年には、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、藤井節郎記念医科学センターと統合し、先端酵素学研究所の一員として活動の領域を広げています。

本センターは、糖尿病研究開発部門と糖尿病臨床部門に分かれ、前者に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(先端酵素学研究所生体機能学分野)、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分野)、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教授(医歯薬学研究部薬理学分野)、インスリン産生細胞による再生医療の実現を目指す池本哲也特任教授(徳島大学病院消化器・移植外科)が、後者は私とともに糖尿病・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)、徳島県南部医療圏の医療並びに人育成を推進する栗飯原賢一特任教授(医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野)らが主要メンバーとして活動してきました。基礎研究から臨床、地域医療まで幅広い組織横断的研究・臨床連携体制の強みを活かし、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形成し、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。

研究概要

先進糖尿病治療研究

日進月歩の糖尿病先進医療の最先端機関として、持続血糖モニタリングやインスリンポンプを駆使した1型糖尿病先進治療を推進し、日本人糖尿病患



糖尿病臨床・研究開発センターの機構図

者に最適な個別化医療を実現するためのインスリン治療のアルゴリズム開発および食事療法(カーボカウント)に関する研究を行い、国内のガイドラインに大きく貢献しています。

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、医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「阿波あいネット」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。

糖尿病の本態「 β 細胞傷害」の可視化研究

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 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、 β 細胞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。

糖尿病性筋障害研究

糖尿病患者の高齢化が著しく進む中、加齢による老年症候群が大きな問題として注目されています。中でも、糖尿病では、加齢性筋萎縮サルコペニアとともに筋力低下を主態とするダイナペニアが生じることを国内外で初めて示し、その病態解明に向けた研究を進めています。

スタッフ

- 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(先端酵素学研究所生体機能学分野) 食品・栄養素研究分野長 阪上 浩教授(医歯薬学研究部代謝栄養学分野) 診断・測定法研究分野長 池田 康将教授(医歯薬学研究部薬理学分野) 遺伝情報解析分野長 池本 哲也特任教授(徳島大学病院消化器・移植外科)
- 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(徳島大学病院糖尿病対策センター) 地域医療推進分野長 栗飯原 賢一特任教授(医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野) 診療分野長 松久 宗英教授(先端酵素学研究所糖尿病診療分野)
- 糖尿病診療分野:** 黒田 暁生准教授 / 森 博康助教 / 明比 祐子客員准教授 / 木下 智絵医師 / 山田 美鈴専門研究員 / 谷口 諭専門研究員 / 市原 靖子専門研究員



最近の主要論文

Mori H, Kuroda A, Yoshida S, Yasuda T, Umayahara Y, Shimizu S, Ryomoto K, Yoshiuchi K, Yamamoto T, Matsuoka TA, Shimomura I, Matuhisa M. High prevalence and clinical impact of dynapenia and sarcopenia in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: Findings from the Impact of Diabetes Mellitus on Dynapenia study. *J Diabetes Investig* doi: 10.1111/jdi.13436. (2020)

Matuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H: Nasal glucagon as a viable alternative to treat insulin-induced hypoglycemia in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: a phase 3 randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 22:1167-1175 (2020)

Danne T, Matuhisa M, Sussebach C, Goyeau H, Lauand F, Niemoeller E, Bolli B G: Lower risk for severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 u/ml vs glargine 100 u/ml in participants with type 1 diabetes: a meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 22:1880-1885 (2020)

Murata T, Kuroda A, Matuhisa M, Toyoda M, Kimura M, Hirota Y, Kato K, Sawaki H, Tone A, Kawashima S, Okada A, Watanabe T, Nirengi S, Suganuma A, Sakane N: Predictive factors of the adherence to real-time continuous glucose monitoring sensors: a prospective observational study (PARCS STUDY). *J Diabetes Sci Technol*. 1932296820939204. doi: 0.1177/1932296820939204, (2020)

Mori H, Kuroda A, Ishizu M, Ohishi M, Takashi Y, Otsuka Y, Taniguchi S, Tamaki M, Kurahashi K, Yoshida S, Endo I, Aihara KI, Funaki M, Akehi Y, Matuhisa M: Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 10:1332-1340 (2019)



教授 齋尾 智英

saio@tokushima-u.ac.jp

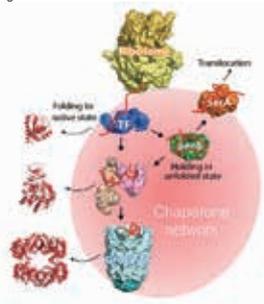
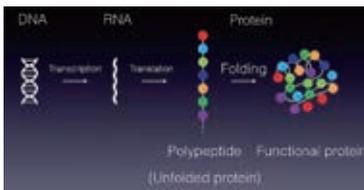
2011年 北海道大学大学院生命科学院 博士課程修了, 博士(生命科学)
 2011年 Postdoctoral Fellow, Chemistry & Chemical biology, Rutgers University
 2014年 北海道大学大学院理学研究院 助教
 2020年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

研究概要

私たちは、生体内のシャペロンネットワークに着目し、細胞内タンパク質の恒常性維持のメカニズムを分子レベルから明らかにすることを目指しています。シャペロンは、タンパク質のフォールディング制御だけではなく、タンパク質輸送・分解、または酵素の活性制御や液-液相分離タンパク質の制御など、様々な機能を持ちます。私たちの研究では、核磁気共鳴(NMR)法やクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析、生化学実験、ツール開発、などを行なっています。

タンパク質フォールディングと分子シャペロン
 —タンパク質社会の医療システム—

私たちが健康な生活を送るために病院や医療システムがあるように、細胞内のタンパク質が正しく機能するためには分子シャペロンが必須です。さらに、疾患ごとの専門医がいるように、シャペロンにもそれぞれの“専門”があり、複数のシャペロンがそれぞれ固有の機能を発揮することによって、新生タンパク質のフォールディング補助、失活した不良タンパク質の“治療”(再フォールディング)または分解などが行われます。翻訳されたタンパク質の大部分がシャペロンとの相互作用を介して成熟していき、シャペロン分子なしに細胞は生きていくことができません。また、ガン細胞においてはシャペロンの発現量が異常に高まっていたり、反対にシャペロンの機能不全がアルツハイマー病、ALSなどの神経難病の要因となったりと、シャペロンは疾病との関連も深い生体分子の一つです。私たちは、このように多彩な機能を持つシャペロンに着目し、シャペロンがどうやって機能しているのか、そのメカニズムを分子レベルから解明することを目指した研究をしています。

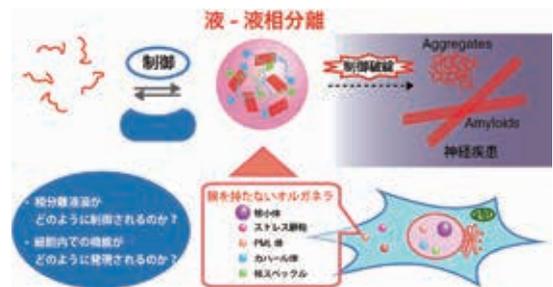


液-液相分離制御のメカニズム

—これまで知られていなかったタンパク質の“状態”制御—

最新の研究によって、細胞内のタンパク質が、不均一な状態であることが明らかになってきています。細胞膜で囲われていなくても、タンパク質の多量体形成を核とした「液-液相分離」によって、区分された液滴領域が形成され、生体

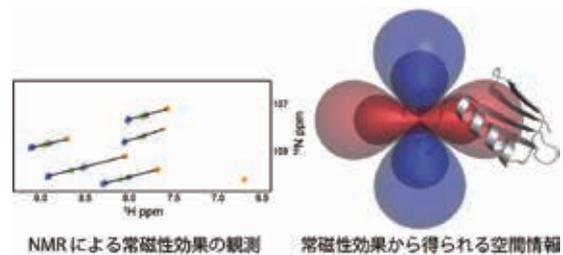
反応の“場”が形成されます。この、液-液相分離現象は、私たちの身近なところでは、ドレッシングの油滴などにおいてみられますが、このような現象が、私たちの細胞の中でも起きているのです。液-液相分離は、分子レベルでの現象と、細胞レベルでの機能をつなぐ概念としても注目されていますが、そればかりではなく、液-液相分離という概念は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)や認知症、アルツハイマー病などの神経疾患に対する研究を大きく変えようとしています。従来のアミロイド仮説に加え、液-液相分離の制御破綻と神経疾患の関連が強く示唆されています。私たちは、「相分離の制御と破綻」に着目し、特に相分離の制御因子に対する研究を推進しています。相分離制御因子についての立体構造解析から、相分離という状態がどのように制御されているのかを分子レベルで明らかにするとともに、制御破綻によって疾病が発症するメカニズムを理解します。



タンパク質の動的構造解析法

—新しい計測法から見えてくるタンパク質の本来の姿—

生命における“分子機械”として、タンパク質はそれぞれ特徴的な立体構造を有し、さらにそれをダイナミックに変化させることによって機能を発揮します。しかし、その構造変化がどの段階で、どのようなタイムスケールで起こるのか、といったタンパク質の“動き”に関する理解はほとんど進んでいません。私たちは、NMRや常磁性ランタノイドイオンなどを用いた戦略によって、タンパク質の立体構造変化を追跡する手法の開発に取り組んでいます。



最近の主要論文

*Saio, T., Ishimori, K. Accelerating structural life science by paramagnetic lanthanide probe methods. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* 1864, 129332, 2020.
 Kawagoe, S., Nakagawa, H., Kumeta, H., Ishimori, K., *Saio, T. Structural insight into proline *cis/trans* isomerization of unfolded proteins catalyzed by the trigger factor chaperone. *J. Biol. Chem.* 293, 15905-15106, 2018.
 *Saio, T., Kawagoe, S., Ishimori, K., *Kalodimos, C.G. Oligomerization of a molecular chaperone modulates its activity. *eLife* 7, e35731, 2018.
 Huang, C., Rossi, P., Saio, T., *Kalodimos, C.G. Structural basis for the antifolding activity of a molecular chaperone. *Nature* 537, 202-206, 2016.
 Saio, T., Ogura, K., Kumeta, H., Kobashigawa, Y., Shimizu, K., Yokochi, M., Kodama, K., Yamaguchi, H., Tsujishita, H., *Inagaki, F. Ligand-driven conformational changes of MurD visualized by paramagnetic NMR. *Sci. Rep.* 5, 16685, 2015.
 Saio, T., Guan, X., Rossi, P., Economou, A., *Kalodimos, C.G. Structural basis for protein anti-aggregation activity of the trigger factor chaperone. *Science* 344, 1250494, 2014.

スタッフ

助教:松崎 元紀
 技術補佐員:坂本 恵理





教授 松本 満

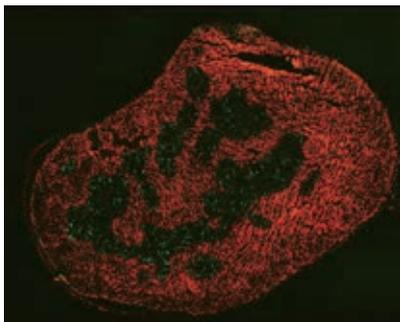
mitsuru@tokushima-u.ac.jp

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所 センター 教授
 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 教授

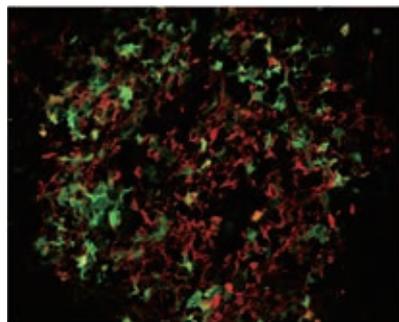
研究概要

私達の身体には、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、比較的新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。

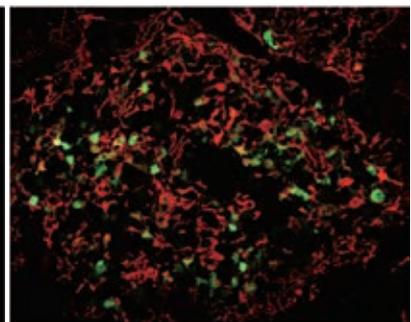
Aireは胸腺の間質(stroma)を構成する髄質上皮細胞(medullary thymic epithelial cell: mTEC)に発現する転写因子で、北欧、なかでもフィンランドに多くの疾患家系が存在する遺伝性自己免疫疾患[自己免疫性多腺性内分泌疾患I型(autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy:APECED)]の原因遺伝子である。Aire遺伝子のクローニングから約20年が経過するが、未だに自己寛容成立過程におけるAireの真の役割については必ずしも統一見解に達しているとは言い難い。私どもはAireがmTEC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であることから、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

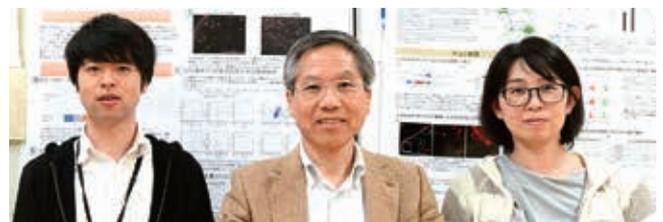
Aire遺伝子座に蛍光タンパク質であるGFP(green fluorescence protein)遺伝子を挿入したノックインマウスの胸腺を蛍光顕微鏡によって観察した。胸腺髄質上皮細胞のマーカーであるKeratin 5(赤)との同時染色によって、Aire発現細胞(緑)が胸腺髄質に存在することが分かる(図A)。Aire欠損状態でのAire発現細胞は丸みを帯びた未熟な形態をとる(図B)。このことから、Aireが胸腺髄質上皮細胞の分化プロセスに重要な役割を果たすと考えられる。

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. 201;3244-3257(2018).
- 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: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所 センター 助教
- 助教:宮澤 龍一郎 2019年 徳島大学先端酵素学研究所 助教





特任教授 木戸 博

kido@tokushima-u.ac.jp

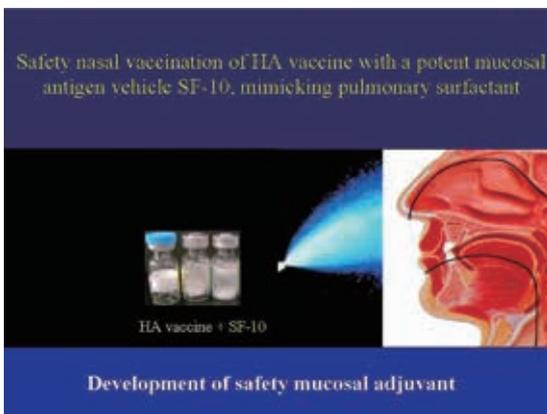
- 1977年 徳島大学大学院医学研究科 博士課程修了、付属病院医員
- 1979年 米国ロッシュ分子生物学研究所 研究員
- 1981年 徳島大学 助手
- 1989年 徳島大学 助教授
- 1993年 徳島大学 教授
- 2013年 徳島大学 特任教授(名誉教授)
- 2016年 徳島大学先端酵素学研究所 特任教授

研究概要

予防のための粘膜ワクチンアジュバントの開発研究と、治療のためのインフルエンザ感染重症化治療薬の開発研究

感染症予防のために、安全で有効なアジュバントが求められています。抗体誘導効果が増えるほど炎症と自己免疫等のアジュバント病のリスクが増加することから、代謝回転が速く、自然感染ルートの抗原運搬能を増強する生体成分アジュバント物質を検索し、肺サーファクタントに粘膜アジュバント効果を見出しました。これを基盤にヒト型の人工合成肺サーファクタント粘膜アジュバント、SF-10の開発に成功しました。このアジュバントは、経鼻接種ワクチンのみならず、経口接種ワクチンにも有効で、インフルエンザ等の気道感染症ワクチン、腸管感染症ワクチン、食物アレルギーワクチンへの開発研究が進んでいます。インフルエンザ経鼻接種ワクチンでは治験準備に入っています。

一方でインフルエンザ感染の死亡率を低下させるため、重症化を阻止する薬剤開発が求められています。インフルエンザ感染重症化機序の解析から、サイトカインストームが引き起こすエネルギー代謝不全が血管内皮細胞障害を引き起こし、重症化に引き金を引いていることが判明しました。このことからミトコンドリアのエネルギー代謝改善薬の創薬研究が展開され、幾つかの候補薬剤の前臨床試験を進めています。



粘膜アジュバントSF-10の医学応用

最近の主要論文

Kimoto T, Kim H, Sakai S, Takahashi E, Kido H. Oral vaccination with influenza hemagglutinin combined with human pulmonary surfactant-mimicking synthetic adjuvant SF-10 induces efficient local and systemic immunity compared with nasal and subcutaneous vaccination and provides protective immunity in mice. *Vaccine* 37:612-622 (2019)

Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 389: 276-86 (2017)

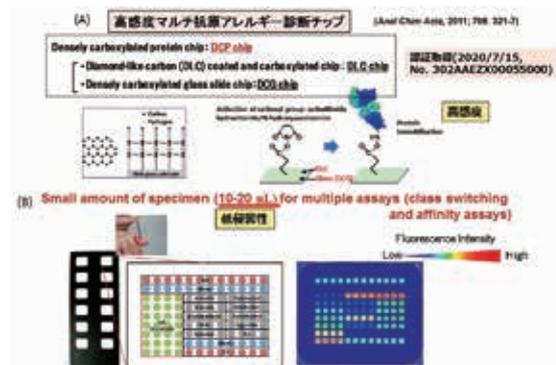
Mizuno D, Kimoto T, Sakai S, Takahashi E, Kim H, Kido H. Induction of protective immunity and maintenance of its memory against influenza A virus by nasal vaccination using a new mucosal adjuvant SF-10 derived from pulmonary surfactant in young cynomolgus monkeys. *Vaccine*. 34: 1881-8 (2016)

Kido H. Influenza virus pathogenicity regulated by host cellular proteases, cytokines and metabolites, and its therapeutic options. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 91: 351-68 (2015)

Kamemura N, Kawamoto N, Nakamura R, Teshima R, Fukao T, Kido H. Low-affinity allergen-specific IgE in cord blood and affinity maturation after birth. *J Allergy Clin Immunol*. 133: 904-5 (2014)

高性能蛋白チップの医学応用:アレルギーチップ、抗体チップによるアレルギーの予防と治療への応用

アレルギーの医療革命が進んでいるが、この革命の根幹となるアレルギーの予防と治療を支える高性能タンパクチップを開発しています。このデバイスは、アレルギーの発症と治療に伴う特徴的なイムノグロブリンクラススイッチと抗原親和性の変化を、微量検体で測定可能にしたデバイスです。チップ基板にアレルギーを高密度に共有結合させる静電層化学修飾を施した Densely Carboxylated Protein Chip (DCP chip) を用いて、クラススイッチを高感度測定できる他、抗原親和性の変化を測定できます。このデバイスを用いたアレルギーの予防、治療のための臨床研究が進んでいます。また2017年度より、環境省が実施する「子どもの健康と環境に関する全国調査」(エコチル調査)のアレルギー診断デバイスに選定され、大規模疫学調査を実施しています。なお、DCPチップによる特異的IgE価の測定は、認証取得し、2021年度に保険収載の予定。



アレルギーの予防と治療のためのデバイス開発

スタッフ

- 特任助教:高橋 悦久 2007年 徳島大学大学院医学教育博士課程 修了
2012年 現職
- 特任助教:木本 貴司 2013年 徳島大学医学教育プロトミクス医学専攻博士過程 修了
2015年 学術研究員
2020年 現職
- 教務補佐員:品原 和加子 2006年 徳島大学大学院医学教育部医学専攻修士課程 修了
2006年 現職
- 教務補佐員:堺 聡子 1991年 徳島大学薬学部薬学科 卒業
2011年 現職
- 教務補佐員:澤淵 貴子 1985年 藤田学術衛生技術短期大学衛生技術科 卒業
2014年 現職
- 教務補佐員:塩田 麻由美 2005年 徳島大学医学科医学専攻修士課程 修了
2019年 現職
- 教務補佐員:多田 仁美 1981年 徳島大学医学部栄養学科 卒業
2015年 現職
- 教務補佐員:亀田 桂子 2010年 滋賀医科大学 卒業
2019年 現職
- 教務補佐員:森田 涼子 1996年 東京理科大学理工学部応用生物学 卒業
2019年 現職
- 教務補佐員:坂井 利佳 1988年 奈良女子大学理学部化学科 卒業
2020年 現職



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の推進

重点研究部門



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修了・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 財団法人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ヒトゲノム解析センター 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、男性の2人に1人、女性の3人に1人であることから、がんの予防法・診断法・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(エピゲノム)の異常が蓄積することによって、多段階に発症・進展することが明らかになってきています。さらに、近年のオミクス技術革新により、がんの発症・進展の分子機構がより詳細に解明されてきています。しかしながら、蓄積した異常がどのように密接に関わり合い、「がん」という異常形質を現すことになるのかは、未だ十分にはわかっていません。

当研究室では、包括的ゲノム解析を通じて、がんの形質を現す「がん特異的機能分子」をこれまでに多数同定しており、それらの詳細な機能解析から、がんの発症・進展機構の解明および新規治療薬の開発から個別化医療(Precision Medicine)の推進を目指しています(図)。

がんシグナルを増強する新規がん特異的足場タンパク質BIG3の機能解析と創薬開発研究

現在、がん特異的機能分子の1つとして、新規がん特異的足場タンパク質(Scaffold protein)であるBIG3(Brefeldin A-Inhibited Guanine nucleotide-exchange protein 3)に着目し、その機能解析を進めています。BIG3は、エストロゲン受容体陽性乳がん細胞の細胞質にてホスファターゼPP1C α とキナーゼPKAと複合体を形成し、がん抑制因子PHB2(Prohibitin2)の抑制活性に必須なセリン残基のリン酸基を脱リン酸化し、その抑制活性を真に制御することを見いだしました。さらに、BIG3-PHB2相互作用阻害によるPHB2の抑制機能の活性化を利用した「BIG3-PHB2相互作用阻害ペプチド(ERAP)」を開発し、ER陽性乳がんの*in vivo*抗腫瘍効果を導くことに成功しました(*Nat. Communi.* 2013, 2017, *Sci. Rep* 2017)。現在、臨床応用に向けた開発研究を進めています。

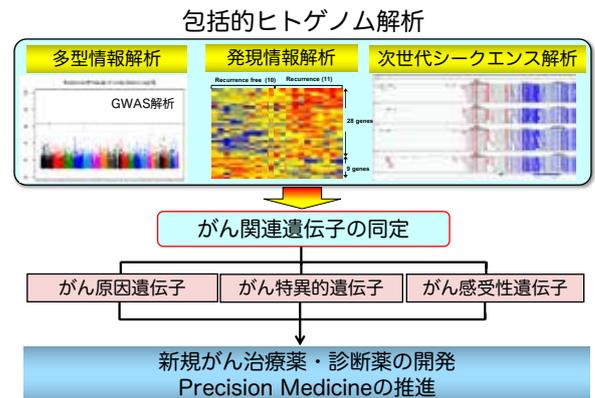
トリプルネガティブ乳がんの発症機構の解明と新規治療薬の開発

現在、乳がんでは生物学的悪性度が高く、予後不良で、治療標的の存在しないホルモン受容体(エストロゲン受容体,プロゲステロン受容体)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をはじめとした包括的ゲノム解析により、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進めています。

家族性乳がん新規原因遺伝子の同定

がんと診断された患者のうち、多数のがん患者が同一家系内に存在する家系の多くは、遺伝によってがんが発生しています。特に、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)では、その原因遺伝子BRCA1、BRCA2遺伝子の生殖細胞変異を調べる臨床検査が定着しています。しかしながら、これら遺伝子変異を有するHBOCは全遺伝性乳がん患者の約60%程度であり、残りは他の原因遺伝子を有するHBOCが存在することが古くから指摘されていますが、未だ同定に至っていません。私たちの研究室では、次世代シーケンス解析を通じて、新規の家族性乳がんの原因遺伝子を同定および診断系の開発を目指しています。



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などの包括的ゲノム解析を通じて、がんの発症・進展機構の解明および個別化医療の推進を目指しています。

最近の主要論文

Kimura R, Yoshimaru T, Matsushita Y, Matsuo T, Ono M, Park JH, Sasa M, Miyoshi Y, Nakamura Y, Katagiri T. The GALNT6/LGALS3BP axis promotes breast cancer cell growth. *Int J Oncol.* 56:581-595 (2020).

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)

スタッフ

准教授:吉丸 哲郎

2000年 九州大学大学院農学研科博士課程修了 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 徳島大学先端酵素学研究所 講師
2020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 徳島大学先端酵素学研究所 助教
2020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



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

重点研究部門



教授 親泊 政一

oyadomar@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

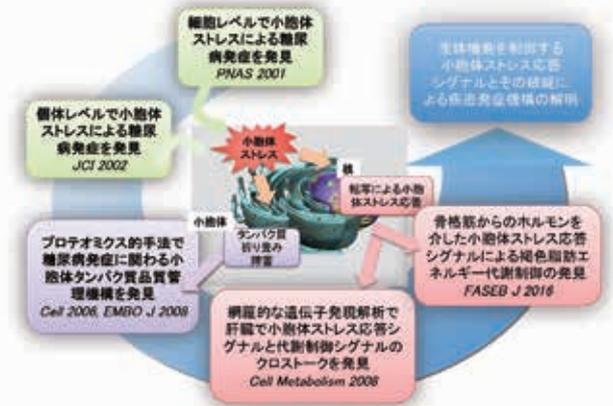
研究概要

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ームクス情報を統合して、生体機能制御における小胞体ストレス応答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性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。このように、小胞体ストレスと疾患発症の関係が明らかになるに従って、小胞体ストレスあるいは小胞体ストレス応答の制御により疾患を克服できる可能性が見えてきました。我々は、小胞体ストレス創薬を目指した創薬開発のプラットフォーム技術を開発しており、これまでに22万種の化合物ライブラリーから小胞体ストレスを緩和する科学シャペロンを同定(eLife 2019)してきました。今後さらに、小胞体ストレス関連疾患における発症・進展の分子機構を解明すると同時に創薬研究も進めています。

最近の主要論文

Kitakaze K, Taniuchi S, Kawano E, Hamada Y, Miyake M, Oyadomari M, Kojima H, Kosako H, Kuribara T, Yoshida S, Hosoya T, Oyadomari S. Cell-based HTS identifies a chemical chaperone for preventing ER protein aggregation and proteotoxicity. *Elife*. 8: pii: e43302 (2019)

Mogilenko DA, Haas JT, L'homme L, Fleury S, Quemener S, Levassesseur M, Becquart C, Wartelle J, Bogomolova A, Pineau L, Molendi-Coste O, Lancel S, Dehondt H, Gheeraert C, Melchior A, Dewas C, Nikitin A, Pic S, Rabhi N, Annicotte JS, Oyadomari S, Velasco-Hernandez T, Cammenga J, Foretz M, Viollet B, Vukovic M, Villacreses A, Kranc K, Carmeliet P, Marot G, Boulter A, Tavernier S, Berod L, Longhi MP, Paget C, Janssens S, Staumont-Sallé D, Aksoy E, Staels B, Dombrowicz D. Metabolic and Innate Immune Cues Merge into a Specific Inflammatory Response via the UPR. *Cell*. 177: 1201-1216.e19 (2019)

Taniuchi S, Miyake M, Tsugawa K, Oyadomari M, Oyadomari S. Integrated stress response of vertebrates is regulated by four eIF2α kinases. *Sci Rep*. : 32886 (2016)

Miyake M, Nomura A, Ogura A, Takehana K, Kitahara Y, Takahara K, Tsugawa K, Miyamoto C, Miura N, Sato R, Kurahashi K, Harding HP, Oyadomari M, Ron D, Oyadomari S. Skeletal muscle-specific eukaryotic translation initiation factor 2α phosphorylation controls amino acid metabolism and fibroblast growth factor 21-mediated non-cell-autonomous energy metabolism. *FASEB J*. : 98-812 (2016)

Oyadomari S, Harding HP, Zhang Y, Oyadomari M, Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2α enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metabolism*. : 520-532 (2008)

スタッフ

講師: 三宅 雅人	2010年	東北大学大学院農学研究科博士課程修了 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
	2019年	現職
助教: 濱田 良真	2016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
	2016年	岡山大学ナバイオ標的医療センター 研究員
	2017年	徳島大学先端酵素学研究所 特任研究員
	2019年	現職



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

重点研究部門



教授 峯岸 克行

yminogishi@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
- 1995年 セントジュード小児研究病院 博士研究員
- 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

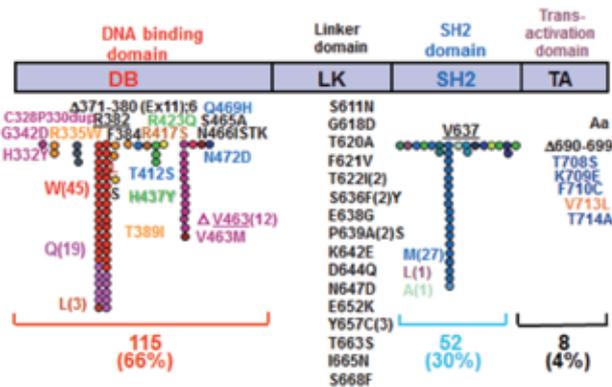
高IgE症候群の原因遺伝子が明らかになっても、STAT3分子は50以上のシグナル伝達経路に関与しているため、どのようにして高IgE血症、アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染症、骨粗鬆症を起こすかは判りませんでした。そこで患者由来細胞を用いて、病態形成メカニズムを検討し、黄色ブドウ球菌感染症が皮膚と肺に局限して発症するのは、T細胞のTh17細胞分化障害が存在し、上皮細胞がIL-17依存性にβ-defensin等の黄色ブドウ球菌を排除する物質を産生するためであることを見だしました。さらに、アトピーの発症に

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(Treg 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, Sebne K, Kilic S, El Baghdadi J, Minegishi Y, Bousfiha A, Robertson N, Hambleton S, Arkwright PD, French N, Blincoe AK, 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, Wamatz 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, Nieves 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, Migaud 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. Mycobacterial 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

技術補佐員: 峯岸 志津子
技術補佐員: 井上 史子





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所 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

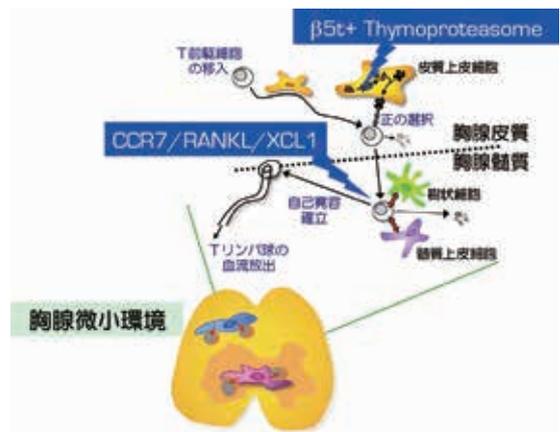
免疫応答の司令塔として生体防御の中心的役割を担うTリンパ球は、造血幹細胞に由来し胸腺で分化し選択されます。私たちは、Tリンパ球が胸腺内でのように分化し選択されるのか、胸腺微小環境の分子本態解明に視点を据えて研究しています。生命システムの頑強性と適応性の原理解明につながるからです、免疫疾患発症機構の解明と根本的治療法の開発が展望されるからです。もちろん、胸腺のことがだいすきだからです。

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β5tを同定し、β5tを含む胸腺プロテアソームがCD8陽性キラーTリンパ球の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、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

Kondo H, Matsumura T, Kaneko M, Inoue K, Kosako H, Ikawa M, Takahama Y, Ohigashi I. PITHD1 is a proteasome-interacting protein essential for male fertilization. *Journal of Biological Chemistry* 295:1658-1672 (2020)

Ohigashi I, Tanaka Y, Kondo K, Fujimori S, Kondo H, et al. Trans-omics impact of thymoproteasome in cortical thymic epithelial cells. *Cell Reports* 29:2901-2916 (2019)

Khanom US, Ohigashi I, Fujimori S, Kondo K, Takada K, Takahama Y. TCR affinity for in vivo peptide-induced thymic positive selection fine-tunes TCR responsiveness of peripheral CD8⁺ T cells. *The Journal of Immunology* 203:881-887 (2019).

Kondo K, Ohigashi I, Takahama Y. Thymus machinery for T-cell selection. *Int Immunology*. 3:119-125 (2019).

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

スタッフ

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
 実験補佐員: 久間 ひとみ
 日棟共通機器管理補佐: 竹口 雅代
 事務補佐員: 山下 布紗乃



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、先端酵素学研究所B棟、藤井節郎記念医科学センター棟、糖尿病臨床・研究開発センター（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おり、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、蛍光マイクロディセクタなどの細胞解析機器をはじめ、30以上の大型共通機器を備えています。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、医歯薬学研究所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、蛍光イメージャー、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、先進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。令和2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

共同利用・共同研究拠点事業（平成28年度～令和3年度）

事業名 最先端酵素学を基盤とするイノベーション創出のための共同利用・共同研究国際拠点の形成

事業概要

新たに先端酵素学研究所を設置し、研究者コミュニティからの要望の強い生命医学と医療応用領域の共同利用・共同研究事業推進のための教育・研究機能の基盤強化、新たな学術パラダイムとライフイノベーションの創出、国際共同研究・国際展開力強化、次世代研究者育成を図る。

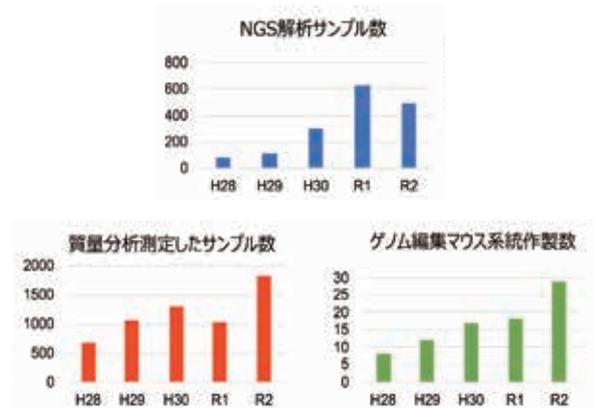
共同利用・共同研究課題の採択数

H28～R2年度までに157課題を採択。H28年度には熊本地震における研究室の被災により研究遂行に難渋している研究者への支援（3課題）を行った。



受託解析サービスの解析数の年次推移

共同利用体制の強化の1つとして、各種解析受託サービス（NGS解析、質量分析、ゲノム編集マウス系統作製）を実施している。利用数は年々増加しており、多くの研究成果発表に貢献している。



主な論文発表

- *Science* 370(6512):121-124, 2020
- *Nature Genetics* 52:669-679, 2020
- *Science* 364(6440):558-566, 2019
- *Proc Natl Acad Sci USA* 116:2907-2912, 2019
- *Cell Repots* 27:502-513, 2020
- *Cell* 177:1201-1216, 2019
- *Nature Cell Biology* 20:81-9, 2018
- *PLoS Pathog.* 14:e1007049, 2018
- *Lancet* 389:276-286, 2017
- *Nat Commun.* 12:2079, 2017
- *Nature Immunology* 18:899-910, 2017

トランスオミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業（平成28年度～R3年度） ー免疫難病研究拠点の構築と全国ネットワークへの参加ー

事業概要

ゲノムからタンパク質、代謝物に至る多階層の分子情報を系統的に理解する「トランスオミクス医学」を全国4拠点で連携推進することで、生体恒常性破綻による様々な疾患の病因解明、診断、治療に道を開く。徳島大学では免疫難病克服に向けた研究拠点を構築し、研究を推進する。

(九州大学生体防御医学研究所の本事業に関するホームページ)

https://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/mib/activities_collabo_transomics_j.html

参加共同利用・共同研究拠点

- 九州大学 生体防御医学研究所（多階層生体防御システム研究拠点）
- 東京医科歯科大学 難治性疾患研究所（難治疾患共同研究拠点）
- 徳島大学 先端酵素学研究所（酵素学研究拠点）
- 熊本大学 発生医学研究所（発生医学の共同研究拠点）

本事業にて、これまでに14報の共著論文を発表

- *J Cell Biol.* 219(10):e202001003, 2020
- *EMBO Rep.* 20(12):e47728, 2019
- *Nat Commun.* 9(1):4083, 2018
- *Elife.* 9:e55896, 2020
- *Cell Rep.* 29(9):2901-2916.e6, 2019
- *Nat Commun.* 9:1400, 2018
- *Nat Genet.* 52(7):669-679, 2020
- *Sci Rep.* 9(1):17332, 2019
- *Life Sci Alliance.* 3(3):e201900576, 2020
- *Development.* 146(14):dev177659, 2019

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 高德線 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



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

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