

HBS研究部だより



Vol. 5

巻頭言



HBS研究部設置構想の原点に返って

研究部長 曾根 三郎

目次

巻頭言	p. 1
研究部長 曾根 三郎	
特集・知的クラスター創生事業	p. 2
生体情報内科学分野 松本 俊夫	
生体情報内科学分野 藤中 雄一	
小杉 知里	
松本 俊夫	
情報伝達薬理学分野 玉置 俊晃	
病態情報診断学分野 桑島 正道	
分子薬理学分野 吉本 勝彦	
〈産業クラスター連携プロジェクト〉	
分子薬理学分野 石川 康子	
ホットニュース	p. 6
栄養生命科学教育部長 中屋 豊	
附属病院動物実験施設	p. 7
松本 耕三	
研究・教育連携組織	p. 8
●分子酵素学研究センター	
酵素分子科学部門	
酵素分子生理学部門	
分子遺伝学部門	
遺伝制御学部門	
分子細胞学部門	
情報細胞学部門	
ヘルスバイオサイエンス研究部の 充実期を迎えて	p.10
広報委員会委員長 福井 義浩	
新任教授ご挨拶	p.10
生体分子機能解析学分野 田中 秀治	
学会賞等受賞	p.11
第3回 HBSシンポジウム	p.11
HBS市民講座	p.11
科学研究費獲得状況	p.12
学会情報	p.12
編集後記	

医歯薬の統合大学院設立構想は、平成14年度の秋に黒田前医学部長の掛け声から始まった。当時、旧帝大はすべて大学院化され、地方大学にとっては生き残りを賭けて研究大学か教育大学かの選択肢が早急になされる時流にあった。平成14年度より医学部はプロテオミクス医科学専攻を新設し大学院部局化を既に整え、蔵本団地全体の医歯薬を統合するという大きな構想へと発展する基盤になったとも云える。当時、蔵本地区での大学院統合化の動きは歯学部より打診があり、薬学部も教授会ですぐに決議したことから医歯薬が一つになる統合化の動きが一気に表面化した。11月中旬ごろから医学部長を引き継ぎ、最初の大きな課題とし統合大学院設立が浮上した。今から思えば、蔵本団地での新しい歴史を刻む特記すべき出来事とも言えるし、医歯薬の統合大学院を目指した最後のチャンスでもあった。

医歯薬の教員だけの組織である研究部構想を実現するには、実に多くの議論がなされ、最終的にヘルスバイオサイエンス研究部が登場した。その過程で文科省医学教育課（宮田課長補佐ら）からのヒアリングは当時の三宅前歯学部長、際田前薬学部長共々その対応に苦戦したのを懐かしく思い出す。ヒアリングとは名ばかりで最初からお説教の連続であった。何故、統合大学院設立か、その必要性は、メリットは、今までの実績、問題点の整理、社会的ニーズに応えるものか、将来計画などと今までに考えたことのない厳しい質問が実に多くなされ、次回までに的確な回答を求められた。法人化後の今、医学教育課の対応は他人行儀へと様変わりし、以前の叱咤激励型が懐かしいとも言える。

当時の主だった質問をあげると、①学部・大学院ごとに問題点・課題等の整理と解決策、②社会的見地から、大学評価に耐えられる体制の構築、③大学教育・研究が、社会の安全、進化、幸せ、健康増進などにどうつながるのか、④生命科学教育だけでなく、親子の関係、地域との関係、環境面などの社会科学教育をいかに取り込むか、⑤教育での総合性、専門性、人間性の担保をどうするか、社会への還元、アピールのあり方、⑥管理運営組織の整理、⑦統合医療教育のコンテンツの明確化、⑧学部教育、大学院教育、組織編成、科学研究等の在り方等を含めた大学全体の基本構想の策定、⑨医歯薬が一緒になって何が出来るのか、いかに発展させるのかの具体的な計画、⑩現場が危機意識を持って対応するシステムの構築などなどがある。

これらの課題に対する取り組みは平成16年度の設置後に中期計画・目標の中にも入っており、副研究部長である坂東歯学部長、山内薬学部長、中屋学科長と共に着々と進めているが、今後の継続課題である事項も多い。特に、⑨医歯薬が一緒になって何が出来るのか？ HBS研究部が誕生して2年半近くとなるが、研究部シンポジウム、市民公開講座、交流懇親会などのイベントは定着しつつあるが、本来の目的や目標を踏まえて教育・研究面での実績作りに成果をあげているとは言いがたい。平成18年度より毎月一回の3学部長懇談会をスタートさせ、蔵本団地の教育・研究に関する情報の共有化、それぞれの専門性を担保に統合化・効率化、将来計画などに関する意見交換を行っている。医学系総合実験棟の第二期改修工事が完成した段階（平成19年6月ごろ）でHBS研究部教授会を毎月一回開催することで合意している。医歯薬の全教授がお互いに知り合い、医療人育成に向けた教育や共同研究がより効率よく行える体制につながるものと期待している。薬剤師育成教育が6年制となり、医療人育成という観点からは医学・歯学と同じラインに並んだとも言える。また、質の高い教育・研究支援体制がそれぞれの系だけにとどまらず、横断的に出来る体制も徐々にではあるが、進んでいる。また、第3病棟跡地への医歯薬の一部の臨床系分野の移転構想も実現すれば3学系の英知を結集し、HBS研究部内での連携・連帯がより進む原動力になると思われるし、他大学との競走に打ち勝つためのインフラ整備にも役立つ。HBS研究部設立当時の原点に戻って、蔵本地区の医療系大学院を構築していく方向性を再確認し、関係各位のご尽力並びにご協力をお願いしたい。



肥満研究プロジェクトの概要

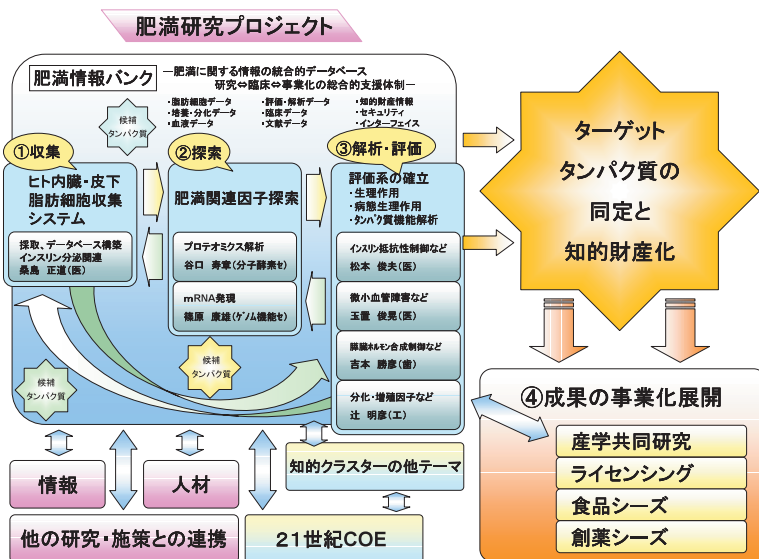
生体情報内科学分野 松本 俊夫

肥満、インスリン抵抗性、高血圧、高脂血症等を併せ持つメタボリック症候群は、癌と共に死因の上位を占める心血管障害を来す最大の原因となっています。メタボリック症候群は、エネルギー平衡の破綻・脂肪蓄積により肥大した脂肪細胞や周囲のマクロファージが産生する因子が、インスリン抵抗性や血管内皮機能障害等を惹起することにより発症します。しかし、これらの因子の全体像は今なお不明です。そこで本プロジェクトは、メタボリック症候群の新たな制御因子を同定しその作用を明らかにすると共に、これを診断・治療へと応用することを目的としています。

メタボリック症候群の形成には、とりわけ内臓脂肪細胞由来の因子の肝臓および全身への作用が重要と考えられています。そこで腹部手術時に同意が得られた肥満患者様から内臓脂肪と皮下脂肪を採取させて頂き、内臓脂肪と皮下脂肪との間でディファレンシャル解析を行うことで、蛋白あるいはmRNA発現量が大きく異なるものや新規蛋白をメンバーが分担して探索しています。これらのうち主要なものにつき順次リコンビナント蛋白の発現系を立ち上げ、①脂肪細胞分化、②肝でのインスリン抵抗性に関わる糖新生系酵素群と脂肪酸分解系酵素群の発現制御系、③血管内皮細胞でのNOや活性酸素の産生・代謝制御系、血管平滑筋細胞の遊走・増殖等につき、各研究者が分担し多面的な評価を進めています。

これらの研究を通じ、脂肪細胞分化の制御因子が同定されればその機能制御による新たな肥満治療法の開発に繋がる可能性があります。また、インスリン抵抗性の発現に重要な肝臓での糖新生系や脂肪酸代謝系を統合的に制御する因子が同定されれば肥満とインスリン抵抗性を繋ぐ経路の解明が進みこれを標的とした治療薬の開発も可能となるものと期待されます。更に、血管内皮機能および血管平滑筋の増殖制御因子の同定に繋がれば、動脈硬化症の新たな制御法の開発への展望も開けるものと期待されます。

肥満に関する情報の統合的データベース
研究⇄臨床⇄事業化の総合的支援体制



肥満者由来ヒト脂肪細胞が産生する脂肪細胞分化、インスリン抵抗性および血管内皮細胞機能の制御因子の探索的研究

生体情報内科学分野 藤中 雄一、小杉 知里、松本 俊夫



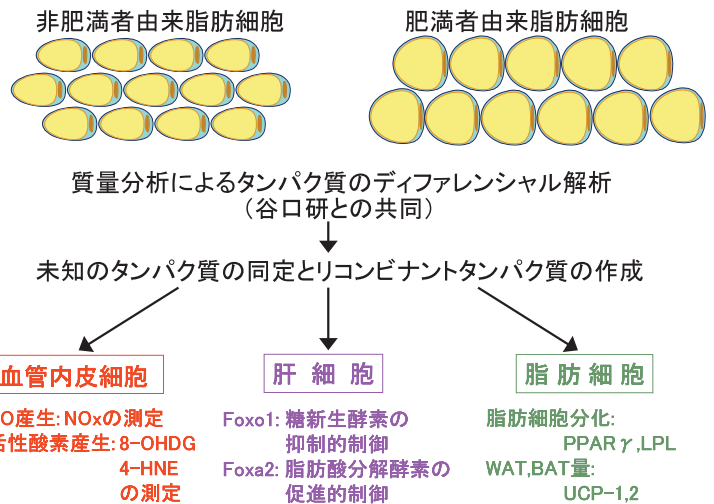
メタボリックシンドロームの病態は内臓肥満、高血糖、高脂血症、高血圧により形成され、その中でも内臓脂肪は中心的役割を果たしていると考えられています。その発症機序には脂肪細胞から分泌される物質、アディポサイトカインの関与が指摘されており、炎症性サイトカインやアディポネクチンがその代表的なものとして研究されています。しかし、これらのアディポサイトカインのみでは臨床的な問題を全て説明するには至っていないことから、

私共の研究室では手術時に得られた肥満者由来のヒト脂肪細胞を用いて新規アディポサイトカインを発見するべく研究を行っております。

まず、ヒト肝細胞株を用いたインスリン抵抗性の評価系として、各培養条件における糖・脂質代謝に関係した35種類の遺伝子の転写状況についてリアルタイムPCRによる検討を行っております。患者由来の内臓脂肪細胞や皮下脂肪細胞を共培養することで幾つかの遺伝子が増減することから、今後は内臓脂肪と皮下脂肪の機能的な相違や健常人と肥満者で

の相違について検討を進める予定です。また、肝臓におけるインスリン抵抗性のマーカーとして重要視されている、糖新生に関与する酵素Glucose-6-phosphatase (G6Pase)とPEPCKの遺伝子の転写調節領域を用いたルシフェラーゼアッセイ系を確立しております。このアッセイ系を用いることで肝臓での糖代謝に影響を及ぼす因子を同定し、新規アディポサイトカインの分離・同定を推し進めていく予定です。

内臓脂肪に関しては、臨床的な意義が拡大していく一方で、皮下脂肪細胞との相違点など、その発生や機能については十分解明されていないのが現状です。我々は、この知的クラスター事業を通じて、ヒトの臨床検体、臨床データを用いることにより、より病態に即した内臓脂肪の機能的特性を解明したいと考えております。



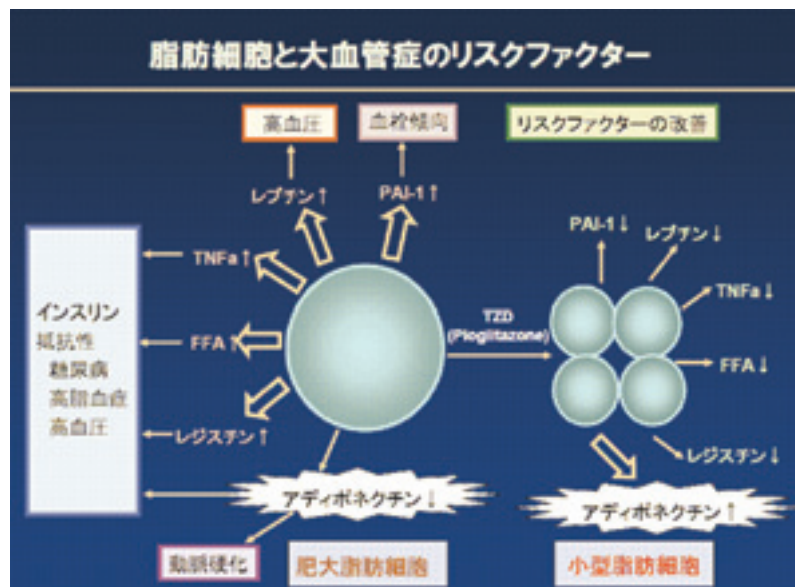
培養血管平滑筋細胞・血管内皮細胞を用いた肥満関連タンパク質による微小血管障害を解析、評価するスクリーニング系の開発

情報伝達薬理学分野 玉置 俊晃

平成15年2月に文部省より地域指定を受けた「知的クラスター創生事業」は、徳島県・徳島大学・徳島地域の企業が力を結集して「徳島健康・医療クラスターの創成」を目指しています。平成17年度より肥満プロジェクトが始まり、私どもは、これまでに蓄積してきた心・腎・血管障害に関する研究成果を基に肥満関連タンパク質による微小血管障害を解析、評価するスクリーニング系の開発を担当しています。肥満や糖尿病では微小血管障害による心血管合併症を引き起こし、その結果、重大な臓器障害を引き起こし人々の生活の質を著しく低下させます。内臓脂肪細胞からは、各種アディポサイトカインが遊離されていることが知られており、これらのアディポサイトカインによる微小血管障害の予防は、肥満および糖尿病時に伴う循環器障害の予防に直接つながります。脂肪細胞からはアディポネクチンやTNF- α が分泌されており、肥満に伴い分泌量が変化し内皮細胞や血管平滑筋細胞に対して生理活性を持つことが既に知られています。私どもの研究では、以下のことが明らかになっています。1) アディポネクチンはPDGF刺激により生じる細胞遊走を有意に抑制し、PDGF刺激によるp38MAP kinase活性化をアディポネクチンは有意に抑制した。2) TNF- α は、臍帯静脈内皮細胞の遊走を惹起す

ると共に、細胞の増殖や遊走に関与すると考えられているMAP kinaseの1つであるp38 MAP kinaseを活性化した。アディポネクチンはTNF- α 刺激によるp38 MAP kinaseの活性化を有意に抑制すると共にHUVECの遊走も抑制した。

この肥満プロジェクトによりヒト脂肪細胞から新しい肥満関連タンパク質が発見されれば、そのタンパク質による微小血管障害を解析・評価して、肥満や糖尿病で引き起こされる心血管合併症を治療・予防する新しい方法を提案したい。





研究用脂肪細胞収集システムの構築

病態情報診断学分野 桑島 正道

メタボリックシンドロームの根底には内臓脂肪蓄積があり、その分泌蛋白が糖尿病や動脈硬化などの発症・進展に関わっていると考えられるようになってきた。しかし、内臓脂肪組織の発現遺伝子を分析すると、まだ多くの未知の分泌蛋白が内臓脂肪に潜んでいると考えられている。その中にはメタボリックシンドロームに伴う病態の診断指標や、治療薬の開発につながるものが含まれていると期待されているので、研究用ヒト脂肪細胞収集システムを構築することにした。

1 ヒト脂肪細胞収集

本研究は、臨床研究倫理審査委員会にて2005年1月25日に承認されたので、内臓脂肪組織、皮下脂肪組織、血液採取をしている。これには4つの外科系診療科の全面的協力を得て行われている。また知的クラスターの他のメンバー（6名）に希望どおり組織を譲渡し、研究に使用してもらっている。

2 データベースの作成

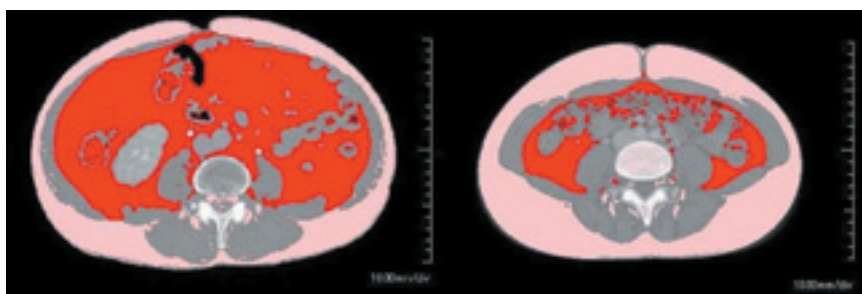
患者データを集めるのは臨床研究の鉄則なので、並行してデータベ-

ースを作成している。これを結果の解析、研究の方向性を決めるのに活用している。

3 新規物質の同定

3つの柱を立てて研究を進めている。これには共通して同一人物から得られた内臓脂肪組織と皮下脂肪組織を比較する方法をとっている。

プロジェクトの開始の時から断えることなく、学内外の多くの方々のご協力をいただいています。この場を借りて心より御礼申し上げます。



内臓脂肪肥満

皮下脂肪肥満

腹部CTの臍部断面像

■ : 内臓脂肪
■ : 皮下脂肪

膵島ホルモンおよびインクレチンの合成を制御する新規アディポサイトカインの獲得

分子薬理学分野 吉本 勝彦



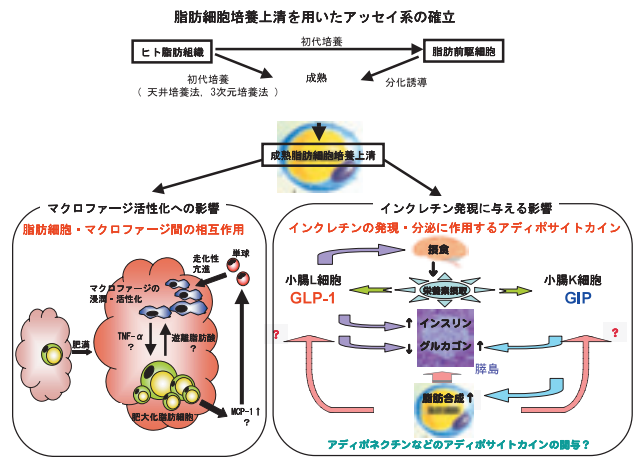
肥満は高インスリン血症を呈することが多く、肥満と高インスリン血症はメタボリックシンドロームの起点として臨床的に重要である。肥満に起因する高インスリン血症の機序として、肥満によるインスリン抵抗性を代償するため膵島インスリン分泌が亢進すると教科書レベルに記載されているが、その詳細な機序は不明である。

インクレチンとは、腸管における栄養素の消化・吸収を引き金として小腸から分泌され、インスリン分泌を促進する消化管ホルモンのことで、十二指腸と小腸上部から分泌されるグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)と小腸下部から分泌されるグルカゴン様ペプチド-

1 (GLP-1) の2つが知られている。どちらも膵臓のβ細胞に働いてインスリン分泌を促す点は同じであるが、GLP-1には消化管運動抑制、食欲低下、膵β細胞増殖作用などがある。肥満や2型糖尿病があるとGLP-1の分泌機能が低下するとの報告があるが、その分子機構は明らかでない。またGIPには、膵臓のβ細胞への作用の他に、脂肪組織に直接作用して肥満を促進する作用があることから、インクレチンは多様な生理活性を有すると考えられる。脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインがインスリン・GIP・GLP-1などの糖・脂質代謝調節ホルモンの合成・分泌を正あるいは負に調節しており、これが肥満において変調をきたすという仮説をたて、これを検証する研究を進めている。

さらに、肥満患者の脂肪組織ではマクロファージの浸潤が増加し、脂肪組織における炎症性変化がメタボリックシンドロームの病態の基盤として注目されていることから、アディポサイトカインによるマクロファージ活性化機構の解明を進めている。また、インスリン遺伝子発現の転写因子ネットワークに及ぼすアディポサイトカインの影響を検討するための基礎研究やヒト脂肪組織から単離した脂肪前駆細胞を用いた脂肪細胞への分化誘導、成熟脂肪細胞の天井培養・コラーゲルゲルを用いた3次元培養を進めている。

以上の研究により、メタボリック症候群や糖尿病の発症予測を可能とするマーカーの同定を目標としている。



〈産業クラスター連携プロジェクト〉

唾液腺機能検査試験法の確立と 病態別人工唾液の開発と実用化

分子薬理学分野 石川 康子

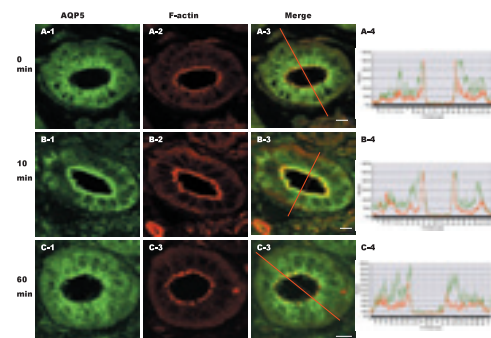
平成16年10月20日・21日に第19回「大学と科学」公開シンポジウム“みずみずしい体のしくみ・水の通り道‘アクアポリン’の働きと病気”が開催され、「口腔乾燥症と唾液分泌促進薬」について、講演する機会を得た。その時、フロアサイドから「抗ヒスタミン薬を飲んでいて唾液が出ないがどうしたらいいか」「舌痛で唾液が出ないが口の中を快適に保つ方法はないか」「年をとってからは夜、口が乾く」等々の質問と「口の中を快適に保つ事ができるようにしてほしい」との要請を頂いた。

そこで、口腔環境を快適に保つ事が出来るように、病状の改善と様々な病因・病因遺伝子の解明を目指し、オーダーメイド医療の一端が担えるように大塚製薬(株)と共同研究を始めた。口腔乾燥症発症の病因はその30%は老化、30%は薬物の副作用、30%は糖尿病や高血圧などの生活習慣病、残り10%は唾液腺炎やシェーグレンをはじめとする自己免疫疾患、神経系の器質的、機能的障害などとされている。しかし、唾液腺の機能変化の度合いの検査法やその検査結果と疾患との関連性の研究は皆無なのが現状である。まず、アクアポリン水チャネルやイオンチャネルをはじめとする膜輸送蛋白質の唾液腺および唾液中動態を各々の特異抗体を用いて可視化・数値化し、その変化と唾液腺機能の変化は勿論疾患との関連性を研究している。さらに、疾患に伴う唾液成分の変化そして生体内物質や服用薬物の唾液中濃度の変化をナノテクノロジーを利用して検出を試みており、全身疾患の診断への応用を目指している。また、これらのデータを活用して疾患別人口唾液を調製し、口腔乾燥症の口腔の病状の改善を試みる。

この事業の礎となる研究は、日本の研究者はもとより、歯学部・薬理学講座で2000年度にPh.D.を取得後ポーランドへ帰国、ポーランドのワルマニー大学で教育、デンマークのオーフス大学で研究し、唾液腺の電子顕微鏡写真を送って来ているMariusz T. Skowronski氏、同様に2002年度にPh.D.を取得し、現在、北京大学附属病院内分泌科助教授の袁振芳氏や郭曉恵教授、北京大学医学部薬理学講座の潘燕氏(現在、本事業の学術研究員)等の多くの研究者の協力を得て、国際的な基盤の上で進展している。



The 15th World Congress of Pharmacology (July 2-7, 2006)、北京にて
右から2番目が研究代表者





臨床栄養社会人大学院支援事業について

栄養生命科学教育部長 中屋 豊

この度、文部科学省の18年度教育改革経費により予算をいただき、栄養生命科学教育部で社会人のための専門職業人養成のためのコースを新しく設けることになった。臨床栄養学をインターネットを通じて学ぶシステムで、日本中（世界中）どこからでも、単位が取得できるシステムである。

医療情報部の協力で、本年の4月の時点で、eラーニングのシステムはほぼ完成した。蔵本地区では、栄養生命科学教育部が最初にこのシステムを利用することになった。すでに、授業のコンテンツは作り始めており、今試験運用を行っている。今年の10月から学生を受け入れ、本格的に稼働していく予定である。このコースでは、修士と博士課程学生の両方を採用する予定である。修士は入学試験を行わず、書類選考のみで選ぶ予定である。大学卒業後、4年間の臨床栄養での経験を積んで、現在臨床栄養の分野で活躍していることが条件になる。後述する単位をeラーニングを中心に取得し、終了時に、修士論文を臨床栄養に関するものでまとめてもらう予定である。博士課程では、従来の社会人大学院生と同じ方法で採用する。入学試験も一般の大学院受験生と同じ英語の試験を課す。同じような授業科目であるが、臨床の研究を行うことを要求している。また、博士は従来と同じで、英語で学術雑誌にアクセプトされることが必要条件となる。修士と博士合計で1年に10名を予定している。

大学院での講義は主にネットで行う予定であるが、一部はスクーリングを考えている。授業の形式としては、3種類準備しており、それぞれの項目をある程度ずつ単位取得することを義務づける。1つの形態は、徳島大学構内、あるいは東京（秋葉原駅前のダイビル内）、大阪（中之島）の徳島大学のサテライトオフィスにおいて4日間程度のスクーリングにより、小人数でのセミナー形式の授業を行う。徳島大学のサテライトオフィスは交通の便利なところにあり、大学院生以外にも解放した講義との抱き合わせで大学院講義を開催する予定である。2つめは、講義形式あるいは資料をネットで提供し、それに対するレポートという形で単位を与えることにしている。3つめが最も特徴的で、症例などを呈示して、所見、診断、治療、栄養管理法などについて受講者が自己学習し、ネット上の掲示板で意見を交換するというものである。また、新しい疑問なども出してもらい、さらに討論を深めてもらう。自己学習を通して、実力をつけるというものである。これは年間を通して行い、参加具合で単位を与えることにする。チュートリアルとよく似た方法であるが、授業で終わるとの違い各個人が参加したかどうか記録に残る。毎回ある程度の意見を出さなければ単位がとれないことになる。この3番目の

方法は日本にはあまりない方式であるが、アメリカのeラーニングでは、むしろこちらの方が主体となっている。週の最初に症例およびその問題点などを呈示して、学生には金曜日から次の月曜日にかけて意見を書き込んでもらう。教員は、討論のまとが外れたときなどに、たまに意見を述べたり、必要なことを勉強させるために、資料を提供したりする。このため、学生は聞いているだけではダメで、調べ物が多くなり、毎週末は非常に忙しくなる。10人の定員を設定したのは、この単位を一つのグループとして意見交換などを行うために少ない人数に設定した。控えめな日本人にこの方式がうまくいくかどうかは不安なところがあるが、学生には意見を出さなければ単位を与えないことを、あらかじめ言い聞かせておく。

eラーニングはアメリカでは非常に盛んになってきている。その理由の一つは、学ぶ側のメリットで、仕事を続けながらどこでも勉強ができ、学位を取得できること。また、自分のペースで勉強できるため、通常の授業より理解しやすい点がある。また、大学の経営者側にとっても大きなメリットがあり、通学生と同じ授業料に設定されているため、多くの学生を採用すれば、場所の確保をしなくても授業料が入るという経済的にも大きなメリットがある。アメリカの大学ではどんどん推奨している。また、教育側にとっても一度コンテンツを作成すれば、同じものがある程度の期間使うことができるという利点もある。ネットさえ繋がっていれば、一流の講師を世界中から、簡単に集めることができる。

うまく運営するためには、モチベーションの高い学生を集めることであり、幸いに現在、社会に出ている栄養士さんは、今非常に臨床栄養学の知識に飢えており、ちょうどいい機会を提供できるものと考えている。臨床栄養学担当の教員にとっては負担がまた増えるが、大学のため、また、勉強したい栄養士の希望を叶えるために努力したいと考えている。

No.	授業科目名	担当教員	単位数	備考
1	栄養学概論(1)	中屋 豊	2	栄養学概論(1)
2	栄養学概論(2)	中屋 豊	2	栄養学概論(2)
3	栄養学概論(3)	中屋 豊	2	栄養学概論(3)
4	栄養学概論(4)	中屋 豊	2	栄養学概論(4)
5	栄養学概論(5)	中屋 豊	2	栄養学概論(5)
6	栄養学概論(6)	中屋 豊	2	栄養学概論(6)
7	栄養学概論(7)	中屋 豊	2	栄養学概論(7)

●施設を取り巻くトピックス (ケタミン=麻薬)

最近の動物実験を取り巻く状況と、施設教官自体の研究内容についての概説をしたいと思います。最近のトピックスはやはり「動物愛護法」の改正であり、実験動物に対する扱いが大きく方向転換しようとしています。時代の流れでもあります。実験動物であってもより思いやりのある方法が求められているとも云えます。

もう一つは非常によく利用されている麻酔薬、ケタミン(ケタール)の麻薬指定という何とも厳しい設定です。今年の春に決定されており、来年、平成19年1月1日より施行されます。施行後、許可無くケタミンを保持していると、麻薬の不法所持となり「1年以上10年以下の懲役、ならびに300万円の罰金」が課せられることとなります。いずれにしろ来年の1月1日以降は麻薬保管金庫以外に許可されたケタミンを置いておく場所はありませんのでご注意ください。また、よく利用されているネブタールは向精神薬指定を受けていますので、これも施設に置いておけません。その都度持ち込み、持ち出し、各自での施錠出来る場所での管理をお願いします。

●研究トピックス (肥満性2型糖尿病モデル、胸腺CD4分化)

当施設では肥満性2型糖尿病モデルラット、OLETFの糖尿病原因遺伝子座を特定し、更に、その原因遺伝子そのものの探索のためのラットを開発しています。OLETFラットのいいところは中程度の肥満に達すると2型糖尿病を発症するところです。体重を減らすことにより病気は改善しますし、はじめから食べる量をわずかに抑えるだけで糖尿病発症を防ぐことが出来ます。その意味では人の肥満性糖尿病モデルにまさにピッタリなのです。ただ一般に疾患モデル動物の弱点として、症状は人の病気にそっくりでも、遺伝的に異なる原因で生じているのではないかという疑念はいつもつきまといました。似て非なるものということです。ところが最近では人の全ゲノムシーケンスを端緒として、マウス、ラットの全ゲノムシーケンスも完了し、全ゲノムレベルで簡単に人とマウス・ラットとを染色体上で比較できるようになりました。

人の糖尿病原因遺伝子は複数存在するため、単一遺伝子のように染色体上のある一点として特定できず、ある領域とし

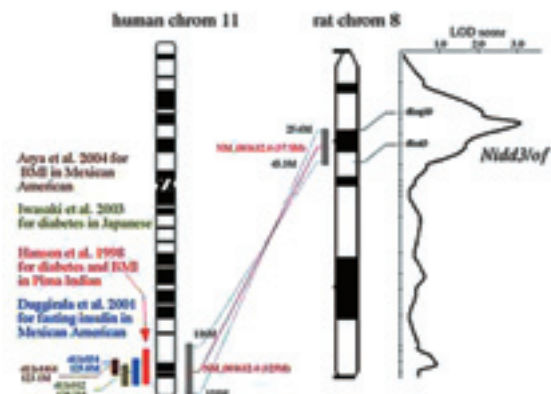


て特定されます。それをQTLと呼んでいます。その領域にはまだたくさんの遺伝子があり、どれが本当の原因遺伝子かを特定することはとても難しい状態となっています。実はOLETFラットでも状況は同じで、たくさんの糖尿病原因遺伝子座を特定しましたが、それらは同じく領域で特定されています。しかし実験動物のよいところは、その部位を更に細かく分けていくことが可能です。そのため、最終的には染色体上のある一点を特定する可能性が高いと云えます。

それゆえ、人糖尿病原因遺伝子座とOLETFラットにおける糖尿病原因遺伝子座とがはたして遺伝的に本当に関連があるのか、それとも関連がないのかが大きな問題となります。もし、その領域が同じ遺伝子群を含んでいれば、疾患モデルラットから人糖尿病原因遺伝子を外挿することが可能となるからです。図に示してあるのはその一例です。右側がOLETFラットの糖尿病原因遺伝子座の一つです。その領域が人11番染色体長腕テロメア側のヒト糖尿病原因遺伝子座の領域とピッタリ対応しているのを見て取れると思います。その場所は複数の民族で糖尿病原因遺伝子座として特定されている場所で、非常に重要な原因遺伝子が含まれていると考えられます。詳しくは

http://www.anex.med.tokushima-u.ac.jp/diabetes/diabetes_03.htmlに記載してありますのでそれを参照して下さい。その理由が分かるように書いてあります。そのため、ラットのその遺伝子座領域についてのコンジュニック系統を作成し、更にそのコンジュニック系統からサブコンジュニック系統を作成することにより、非常に高い確率でヒト糖尿病原因遺伝子そのものを特定することが可能となるのです。現在その方向で研究が進んでいます。興味のある方は是非ご連絡下さい。

一方、免疫のもっとも大きな関心事の一つである胸腺におけるT細胞分化の分子的機構に関しても最近、CD4+8+からCD4+8- シングルポジティブT細胞への分化に関係する遺伝子を生体防御医学分野との共同研究で、クローニングに成功しました。今回はスペースの関係で紹介できませんが、別の機会にでもご紹介しましょう。



ラット糖尿病原因遺伝子 Nidd3/ofのヒト対応領域

【分子酵素学研究センター】

酵素分子科学部門

酵素分子生理学部門

分子遺伝学部門

遺伝制御学部門

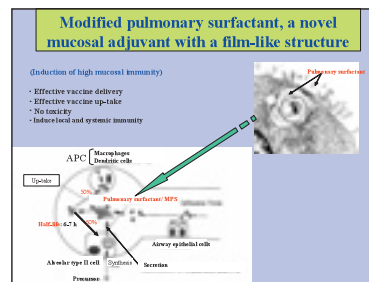
分子細胞学部門

情報細胞学部門

酵素分子科学部門

教授 木戸 博

応用分子酵素学分野では、病気の原因と治療を酵素学とメタボローム、プロテオミクス解析から研究している。扱う酵素は、蛋白質分解酵素と蛋白質の立体構造を管理する分子



シャペロンで、病気はインフルエンザ感染、シャペロン病、アレルギーである。具体的にはインフルエンザ感染トリガー酵素の検索、インフルエンザ脳症の発症機序解明、インフルエンザ粘膜ワクチンの研究が行われ、新興・再興感染症の研究拠点として経鼻粘膜ワクチン、抗インフルエンザ薬の開発研究が進んでいる。シャペロン病研究では、



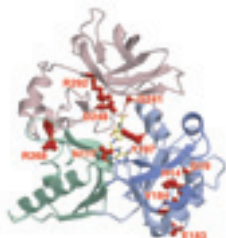
凝集塊を溶かすシャペロン14-3-3を発見、アレルギー研究では、アレルギーエピトープ蛋白チップの開発、実用化研究が進んでいる。

酵素分子生理学部門

教授 谷口 寿章

当部門では質量分析を中心としたプロテオミクス解析技術の開発とその様々な細胞生物学、医学への応用研究を行っている。21世紀COE「多因子疾患のプロテオミクス」研究拠点において、様々な臨床グループと感染症、骨粗鬆症や発がんメカニズムに関する共同研究を展開しているほか、タンパク質立体構造解析など独自の研究テーマも展開している。それらは、(1)細胞内の様々な構造体(オルガネラ)のプロテオミクスによる、神経の興奮伝達に關与する後シナプス肥厚部、脂肪代謝に關わるペルオキシソーム、脂質の貯蔵に關与する脂肪滴などの構成タンパク質の解析。(2)EGF受容体の下流シグナル伝達系路のリン酸化タンパク質プロテオミクスによる網羅的解析。(3)感染性大腸菌O157の分泌タンパク質の網羅的解析による感染機構の研究。(4)X線結晶解析による疾患関連タンパク質の立体構造解析によるタンパク質の構造機能相関、疾患の発症機構などの研究などである。

グリシン開裂酵素系を構成するTタンパク質の立体構造(右図)。遺伝子変異により引き起こされる非ケトーシス型高グリシン血症の分子基盤を明らかにした。



分子遺伝学部門

教授 蛭名 洋介

主要研究テーマ：インスリン作用の分子メカニズムと糖尿病の解明

最近の遺伝子工学、細胞工学、生化学、発生工学のめざましい進歩は、基礎医学研究からの疾病原因の解明を可能にしている。我々のグループは、1985年にヒトインスリン受容体のcDNAクローニングに成功して以来、遺伝子工学と発生工学を2本の柱として“インスリン作用の分子メカニズムと糖尿病の解明”に重点をおいて研究を進めている。

基礎的なテーマとしてはインスリン作用の中でもっとも特徴的な“インスリンはいかなる分子メカニズムで生体における血中グルコース濃度を低下させるのか”について研究を進めている。インスリンは細胞増殖因子の一つであるので、広く細胞増殖因子のシグナル伝達の観点から研究を行っている。また、発生工学の手法を用い、モデルマウスを作製することにより2型糖尿病の病因解明に向けての研究を進めている。

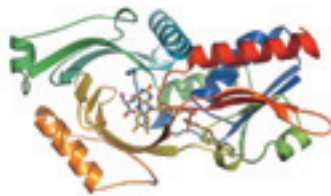
遺伝制御学部門

教授 福井 清

新規神経調節因子 D-セリンの代謝酵素である D-アミノ酸化酵素と新規アポトーシス制御因子として発見したヌクリングを対象として、ヒト疾患の診断・治療への医学応用を目指した研究を行っています。

(1) D-アミノ酸化酵素 (DAO) は、DAO activator (DAOA) とともに、統合失調症の疾患感受性遺伝子として報告され、統合失調症の病態として、DAOA による DAO 活性の上昇が想定されています。生体内における D-アミノ酸代謝システムの解析は、本症の病因・病態の解明に重要であり、また本酵素の X 線結晶構造解析 (下図参照) および病態生理学的意義の解明を通じて、新しい病因モデルに基づく治療薬の開発を目指しています。

(2) 心筋細胞分化の過程で発現誘導されるヌクリング遺伝子は、新しい細胞死制御システムを構成し、Apaf-1/カスパーゼ9を介したアポトーシス経路を正に制御して細胞死を誘導します。またガレクチン-3の発現をNF-κBを介して制御しています。さらに、本遺伝子を欠失したマウスでは、肝細胞癌が誘導されることから、発癌の病態解明を目指しています。



分子細胞学部門

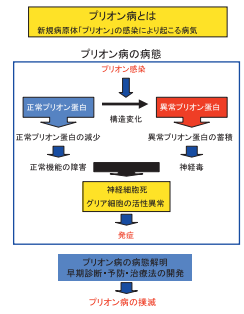
教授 坂口 末廣

主な研究テーマ：プリオン病の撲滅を目指して

- (1) プリオン蛋白とそのホモログ分子の正常機能解明
- (2) プリオン病の分子病態解明
- (3) プリオン病の予防・治療法の開発研究

研究内容

プリオン病は、これまでの病原微生物とは異なる病原体「プリオン」の感染により起こる中枢神経変性疾患である。プリオンの実態はまだ完全に解明されていないが、我々の体内に存在する正常プリオン蛋白が構造変化を起こした異常プリオン蛋白がその主要成分だと考えられている。本部門では、上記の研究テーマを掲げ、プリオン病の撲滅を目指したいと考えている。プリオン病に興味をお持ちの方、特に学生諸君の来訪を歓迎します。



左から林・井上・坂口・森・山口・村下

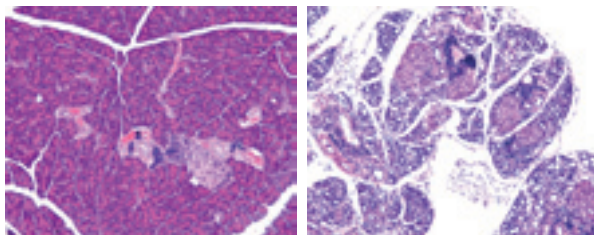
坂口 (教授) : とにかく九州男児です
 井上 (助教授) : 今日もマイペースト
 山口 (助手) : アイスcreamが主食
 森 (学術研究員) : 九州弁のファンタジスタ
 林 (博士課程2年) : 健脚&美声の持ち主
 村下 (秘書) : お笑い大好き

情報細胞学部門

教授 松本 満

自己免疫疾患の標的組織はどのようにして決まるか

自己免疫疾患は原因不明の難病である。本来、外敵の侵入に対して発動すべき免疫システムが自己の組織を攻撃する病態が自己免疫疾患である。自己免疫疾患によって攻撃を受ける組織は病気の種類によりさまざま、例えばリウマチでは関節滑膜が、またI型糖尿病では膵臓のランゲルハンス島が標的となる。同じ自己免疫疾患でありながら、このような標的組織の違いはどのようなメカニズムによって生ずるのだろうか。私どもは遺伝性自己免疫疾患の原因遺伝子AIREが標的組織を決定する作用をもつことを見いだした。すなわち、遺伝的にI型糖尿病を発症するNODマウスをAIRE欠損状態にすると、本来の標的組織であるランゲルハンス島はもはや攻撃を受けなくなり、かわってランゲルハンス島を取り巻く腺房細胞が攻撃対象となった。AIRE遺伝子の働きを理解することによって、自己免疫疾患における標的組織決定機構の解明に重要な手がかりが得られるものと期待している。



I型糖尿病を発症するNODマウスではランゲルハンス島の破壊と萎縮が見られる(左)。これに対して、AIREを欠損させたNODマウスではランゲルハンス島は攻撃を受けないが、かわってそれを取り巻く腺房細胞が攻撃されている(右)。Niki S, et al. J. Clin. Invest.116:1292, 2006より転載。

〈分子酵素学研究センター外観〉





ヘルスバイオサイエンス研究部の 充実期を迎えて

広報委員会委員長 福井 義浩

平成16年4月に蔵本地区の医学・歯学・薬学・栄養学の4研究科が統合し、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部が発足しました。合わせて80分野の大世帯です。分子酵素学研究センター、ゲノム機能研究センターを加えると、徳島大学蔵本キャンパスは日本でも有数の生命科学の教育・研究機関が集積しています。

ヘルスバイオサイエンス研究部広報委員会は、研究部で最初に設立されたかつ唯一の委員会です。広報誌（研究部だより）の発行、ホームページの運用、ポスター作成等の活動を通じて、研究活動の潤滑油として研究部の活性化に貢献してきたのではないかと自負しています。野間隆文前委員長はじめ各委員が尽力し、研究部概要を毎年2回発行し、研究部HPを立ち上げ、大学院生の募集ポスターを製作しました。「HBS研究部だより」も、今回で第5号を発行できるようになりました。第1号から第4号で研究部全80分野の研究内容の紹介を行いました。今後も、各分野の研究内容をお互いに知る手段として「HBS研究部だより」を利用していただき、蔵本地区の共同研究をさらに推進できれば良いと思っています。

広報委員会として研究部の融和・発展のために今後何を行うべきか、何が求められているのかが問われています。広く構成員の方々からご意見を出していただき、更なる研究部の活性化・発展に繋がりたいと考えています。ぜひ、建設的なご意見を編集部あるいは各委員にお寄せ下さい。

●新任教授ご挨拶



生体分子機能解析学分野 田中 秀治

このたび平成18年4月1日付で徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報薬科学部門分子情報薬学講座生体分子機能解析学分野教授に着任し、併せて薬学部創製薬科学科製薬学講座製薬分析科学研究室（同日付で薬品物理化学研究室を改称）を担当させていただくことになりました。昭和63年に徳島大学薬学部へ赴任して以来、薬品分析学研究室（現 創薬理論化学研究室）では18年間、公私とも格別のご支援とご厚情を賜りまして、心より感謝いたしております。前任のスタッフ3名が移動あるいは退職されたため、事実上新しい研究室として第1歩を踏み出すことになりました。これまでのフロー分析の研究成果を基盤として、医薬品や生体関連分子等の濃度や物性を完全自動かつ高効率で測定できる新規分析法を探究していきたいと存じます。薬学教育6年制化という大きな変革の中で身に余る重責ですが、精一杯努力していく所存ですので、今後とも一層のご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

■日本ビタミン学会賞



福澤 健治 衛生薬学分野 教授
「膜におけるビタミンEの
抗酸化ダイナミクス」

■Young Investigator Poster Award



八木 秀介 生体情報内科学分野 大学院生
XIV International Symposium
on Atherosclerosis (Rome, Italy,
June 18-22, 2006)

■日本歯科理工学会論文賞



今 政幸 生体材料工学分野 助手
受賞論文
Strengthening of calcium
phosphate cement by
compounding calcium carbonate
whiskers.
Dental Materials Journal 24(2005)104-110.

■日本歯科理工学会研究奨励賞



藤原 江美 生体材料工学分野 大学院生
受賞論文
ストロンチウム含有型アパタイトセ
メントの創製

■2006年度日本歯周病学会奨励賞



足立(荻野)真理 歯周歯内治療学分野 大学院生
受賞論文
 α 2 integrin +807 polymorphism in
drug-induced
gingival overgrowth. Journal of
Dental Research 84(12): 1183-1186, 2005.

■日本結合組織学会論文賞



山下 菊治 口腔顎顔面形態学 助教授
受賞論文
Extracellular Matrix Formed by
MC 3 T 3 -E 1 Osteoblast-Like
Cells Cultured on Titanium.
Connective Tissue Vol.36, No.1, 1 ~8, 2004

第3回 HBS シンポジウム

日 時：平成18年11月22日（水曜日）
13時00分から17時00分
場 所：徳島大学長井記念ホール
テーマ：多因子疾患克服へ向けた分子戦略

●プログラム

- 13:00 開会の辞 青野敏博 学長
- 13:10 佐々木卓也 (分子病態学分野)
- 13:40 細井和雄 (口腔分子生理学分野)
- 14:10 伊藤孝司 (創薬生命工学分野)
- 14:40 福井清 (分子酵素学研究センター)
(5分休憩)
- 15:15 John E. Heffner, MD (President-Elect,
ATS, Garnjobst Chair of Medical Education,
Providence Portland Medical Center)
「Update on Pathophysiology of Pleural
Disease」
- 16:00 中西重忠 (大阪バイオサイエンス研究所)
「脳の機能としくみ：機能分子からシステムへ」

HBS市民講座

日 時：平成18年10月1日（日曜日）
13時30分から15時30分
場 所：日亜会館 2階（徳島大学新蔵キャンパス）
演 題：若く、美しくありつづけるために
～口を中心とした健康科学～

講 師

- 北村清一郎 (口腔顎顔面形態学)
顔と年齢—大人の顔・子供の顔・老人の顔
- 武田 英二 (臨床栄養学)
骨、歯の健康管理と栄養
- 松本 和也 (形成外科学)
形成外科医の立場から
- 大庭 康男 (口腔顎顔面矯正学)
口からはじまる美しさと健康

座 長：板東 永一 (歯学部長)

問合せ先

口腔顎顔面補綴学分野 (088)633-7347

科学研究費獲得状況

●医学系

(単位: 円)

区分		平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	計
科学研究費補助金	文部科学省	288,018,000	244,530,000	250,520,000	300,422,000	330,000,000	299,500,000	1,712,990,000
科学研究費補助金	厚生労働省	6,600,000	76,700,000	81,300,000	92,750,000	97,500,000	90,200,000	445,050,000
計		294,618,000	321,230,000	331,820,000	393,172,000	427,500,000	389,700,000	2,158,040,000

●歯学系

区分		平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	計
科学研究費補助金	文部科学省	180,940,000	154,000,000	171,370,000	131,700,000	111,500,000	181,423,642	930,933,642
科学研究費補助金	厚生労働省	1,250,000	2,100,000	0	1,000,000	8,500,000	7,500,000	20,350,000
計		182,190,000	156,100,000	171,370,000	132,700,000	120,000,000	188,923,642	951,283,642

●薬学系

区分		平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	計
科学研究費補助金	文部科学省	114,700,000	84,500,000	123,300,000	75,300,000	85,950,000	60,690,000	544,440,000
科学研究費補助金	厚生労働省	3,000,000	0	0	0	0	7,500,000	10,500,000
計		117,700,000	84,500,000	123,300,000	75,300,000	85,950,000	68,190,000	554,940,000

学会情報

●第11回国際転移学会

(International Congress of Metastasis Research Society)

会長 曾根三郎

日時: 平成18年9月3日(日)～6日(水)

会場: ホテルクレメント徳島

問合先: 分子制御内科学分野

TEL: 088-633-7127 FAX: 088-633-2134

●第7回長井長義記念シンポジウム 主催 徳島大学薬学部

日時: 平成18年9月6日(水)、7日(木)

会場: 徳島大学長井記念ホール

●日本小児麻酔学会第12回大会 会長 大下修造

日時: 平成18年9月8日(金)、9日(土)

会場: ホテルクレメント徳島

問合先: 侵襲病態制御医学分野

TEL: 088-633-7182 FAX: 088-633-7182

●ヘルスバイオサイエンス研究部市民講座

日時: 平成18年10月1日(日)

会場: 徳島大学日亜会館

問合先: 口腔顎顔面補綴学分野 TEL: 088-633-7347

●第16回日本磁気歯科学会学術大会 準備委員長 郡 元治

日時: 平成18年10月28日(土)、29日(日)

会場: 香川県歯科医師会館東館

問合先: 咬合管理学分野

TEL: 088-633-7350 FAX: 088-633-7391

●第16回無機リン化学討論会 (日本無機リン化学会主催)

開催責任者 嶋林三郎 (薬学部)

開催副責任者 杉山茂 (工学部)

日時: 平成18年11月7日(火)、8日(水)

会場: ホテルグランドパレス徳島

問合先: 製剤設計薬学分野

TEL: 088-633-7267 FAX: 088-633-9510

●市民フォーラム

「歯と歯ぐきの健康 -元気で長生きは歯が命-」

日時: 平成18年11月18日(土) 14:00～16:00

会場: 阿波観光ホテル

主催: NPO法人日本歯科保存学会

歯周歯内治療学分野 永田俊彦

後援: 徳島県歯科医師会

問合先: 歯周歯内治療学分野

TEL: 088-633-7344 FAX: 088-633-7345

●第80回日本泌尿器科学会四国地方会 会長 金山博臣

日時: 平成19年1月27日(土) 12:00～18:00

会場: 阿波観光ホテル

問合先: 泌尿器科学分野

TEL: 088-633-7127 FAX: 088-633-2134

●第36回日本心脈管作動物質学会

日時: 平成19年2月9日(金)

会場: 東急イン 徳島市元町1-24

問合先: 情報伝達薬理学分野

TEL: 088-633-7061 FAX: 088-633-7062

編集後記

研究部だより第5号をお届けします。特集で、産学官連携、地域貢献への研究部の活動の一端として、知的クラスター創生事業に参加している研究内容について紹介しております。事業タイトルにもある「知」は無限の財産です。皆さんの「知」を結集していくことが、研究部の発展に繋がります。そこで、前号までの全80分野紹介に続いて、今回から研究部附属施設および研究・教育連携組織を順次紹介して参ります。お役に立てば幸いです。

委員会も衣替えをし、発足時の委員から半数が交代しました。これから2年間、新委員で研究部だよりのより一層の充実を目指して編集を行って参りますので、企画等についてご意見を研究部広報委員会までお寄せ頂ければ幸いです。(瀧口祥令)

HBS研究部だより 第5号

発行日: 平成18年9月1日

発行: 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

編集: 研究部広報委員会

広報委員: 福井義浩(委員長)、瀧口祥令、大下修造、太田房雄

羽地則雄、伊藤博夫、樋口富彦、玉置俊晃、明渡志郎

<http://healthbio.basic.med.tokushima-u.ac.jp>

問合先: 医学・歯学・薬学部等事務部第一総務係: 木村

isysoumu1k@jim.tokushima-u.ac.jp

