

FSO NEWSLETTER

特集 特任教員の紹介

昨年5月から8名の若手研究者が本学に着任しました。ここでは、文部科学省科学技術振興調整費「若手研究者の自立的研究環境整備促進プログラム」に採択された本学の「新領域創成をめざす若手研究者育成特任制度」によって採用された7名の特任教員をご紹介します。なお、本機構のホームページも参照してください。

氏名	専門分野	学位・最終学歴
ふくま たけし 福間 剛士	ナノバイオサイエンス	博士（工学） 京都大学大学院工学研究科
いのうえ ひろし 井上 啓	内分泌代謝学	博士（医学） 神戸大学大学院医学系研究科
ウォング リチャード Wong, Richard	分子細胞生物学	博士（医学） 東京大学大学院医学研究科
もりした ともあき 森下 知晃	岩石学	博士（理学） 金沢大学大学院自然科学研究科
さとう まこと 佐藤 純	脳神経科学	博士（理学） 東京大学大学院理学系研究科
ほりけ しんいち 堀家 慎一	分子生物学	博士（医学） 鳥取大学大学院医学研究科
おおた つぐひと 太田 嗣人	栄養代謝・内分泌学	博士（医学） 金沢大学大学院医学系研究科
まつき あつし 松木 篤	大気環境科学	博士（理学） 名古屋大学大学院環境学研究科

注）福間先生の研究内容については、vol. 1で紹介していますので、ご参照ください。
FSOのホームページでもご覧頂けます。

中枢神経による肝臓の糖脂質代謝制御機構を解明する

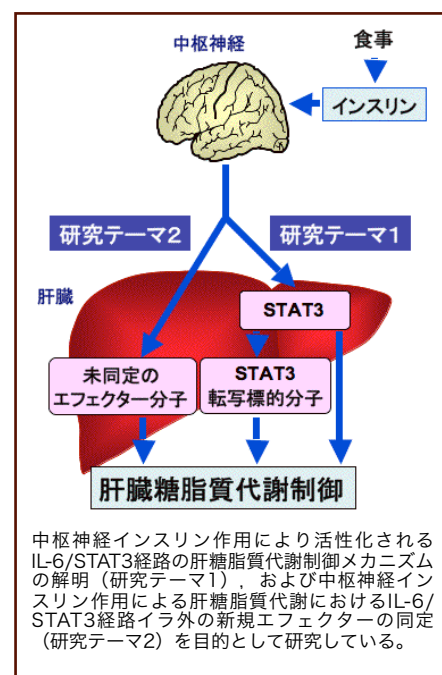
特任准教授 井上 啓

インスリンは、末梢臓器への直接的作用のみならず、中枢神経を介した間接的作用によっても、個体糖脂質代謝を調節している。中枢神経特異的インスリン受容体欠損マウスの解析などから、インスリンは摂食制御とは独立して中枢性のエネルギー代謝調節作用を持つことが示され、中枢神経インスリン作用が個体糖代謝調節に重要な役割を果たすことが明らかにされている。また、脳室内へのインスリン注入実験などを通じて、個体糖脂質代謝調節に中心的役割を果たす肝糖脂質代謝が、中枢神経インスリン作用により調節されていることも指摘されている。

我々は、肝臓糖脂質代謝制御におけるインスリン作用の役割について研究を行ってきた。その過程において、転写調節因子STAT3が肝臓における糖代謝酵素遺伝子の発現抑制因子であり、個体レベルでの代謝恒常性の維持に重要な機能を果たすことを明らかにした(Nat Med. 10:168, 2004.)。さらに、中枢神経のインスリン受容体の活性化に伴い、肝臓でIL-6産生が促され、IL-6のバラクライン機構によってSTAT3が活性化し糖新生系遺伝子発現が低下するという、新規な中枢神経インスリン作用の肝糖脂質代謝制御機構を解明した(Cell Metab. 3:267, 2006.)。

現在、我々は、中枢神経インスリン作用による肝糖脂質代謝制御メカニズムのさらなる解明を目的として研究を進めている。具体的には、中枢神経インスリン作用により活性化されるIL-6/STAT3経路の肝糖脂質代謝制御メカニズムの解明、および中枢神経インスリン作用による肝糖脂質代謝制御におけるIL-6/STAT3経路以外の新規エフェクターの同定を目的として研究している。

中枢神経インスリン作用による肝糖脂質代謝制御メカニズムの詳細を解明し、個体糖脂質代謝調節の新規メカニズム、さらには中枢神経-肝臓間臓器間ネットワークを解明することは、インスリン抵抗性の新規病態理解を深めるだけでなく、インスリン抵抗性の新規治療標的の同定に繋がる可能性を持ち、その臨床的意義も大きいといえる。



FSO NEWSLETTER

Nuclear pore蛋白質群Nucleoporinsの動的構造と機能

特任准教授 Wong, Richard

当研究室は、蛋白質輸送に関与する核孔構成蛋白質群の機能を解明することに重心を置き、核孔構成蛋白質群Nucleoporinの集合、分解のプロセスを理解することを目指している。この研究成果によって、ナノ核孔がどのように形成されているかを明らかにする。これらの研究は基礎生物学と医学の両面から重要であり、分子細胞生物学の最重要分野の一つである。

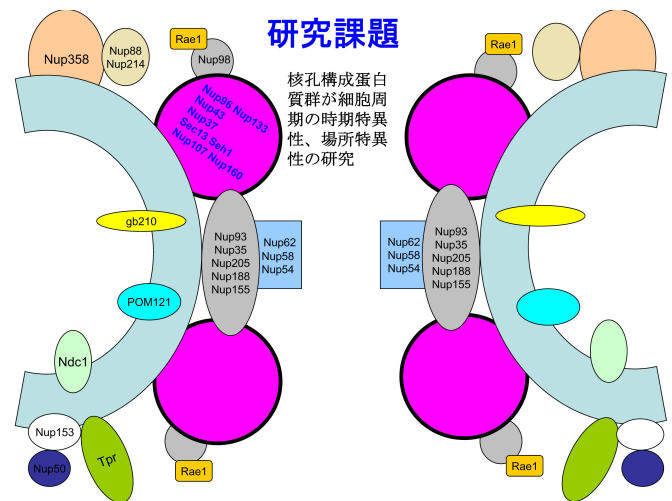
細胞内は遺伝子の転写を行う領域（核）と転写産物から蛋白質へ翻訳する場（細胞質）の二つの領域に分けることができる。この二つの領域を核膜が隔てていて、核膜に多く存在する核膜孔複合体（NPC）によって、核-細胞質間の全ての物質輸送が行われている。転写産物（mRNA, tRNA, ncRNA）は核内から細胞質へ輸送される。細胞質では、転写産物から転写因子、核内の構築因子等が合成され、再び核内に輸送される。この輸送の循環によって細胞は恒常性を維持しつつ、細胞内外の状況に素早く反応している。

核-細胞質間輸送に関係するNPCの構造は主に三つの領域に1)細胞質側領域2)中央部領域3)核質側領域分けられる。更に、NPCの中央部は3つのレイヤー1) membrane layer 2) scaffold layer 3) FG layerからなる。このNPCは500~1000個ものポリペプチド鎖からなる巨大複合体である。

核膜は細胞分裂のM期の前期に一度消失し、再度M期の終期に出現する。この時、NPCも分解と再集合がおこる。このNPCの動態は細胞周期に合わせ厳密に制御されている必要がある。このNPCが消失している間の核膜孔因子の機能と局在は不明である。

NPCを構成するタンパク質の一つRae1はBlobel研究室で同定され、RNAの輸送に重要な役割を持っている。更に、分裂期の微小管重合体に結合しNuMAと影響して紡錘体極の形成に働き染色体の正常な分配に関与している(Wong R et al.,PNAS, 2006)。更に、核膜孔因子Nup98とともに細胞周期に関する因子Securinの分解に働いている。

核膜孔因子が細胞周期の時期特異性、場所特異性に異なった機能を持ち、細胞周期においてどんな重要な役割をしているのか明らかにすることを目指している。更に、様々な機能を持つ核膜孔構成因子について遺伝子改変マウスを作成し、個体レベルでの経時的、空間的な解析を行ない、核膜孔因子の個体レベルでの機能を明らかにしていきたい。



人類未踏の地—マントルへ続く細く長い道—

特任准教授 森下 知晃

『古くて新しい大問題』

人類は月の物質を直接採取することができました。また、小惑星から地球を形成した物質が採取されることが期待されています。近い将来、火星からも直接物質を採取することが可能になるかもしれません。

しかし、我々は地球の足の下についてはすべてわかっているのでしょうか？地球は卵のような構造をもっています。地球は殻、「地殻」に覆われています。通常我々が生活している場です。殻をめくると白身、「マントル」と呼ばれる部分になります。さらに中心部は黄身である「核」です。しかし、この地球の構造は、地震の波の伝わり方という「間接的な」情報に基づいて想定されています。レントゲン写真で体の中を「手術」なしで見ると同じことです。

「地殻」の厚さは、海洋底ではおよそ7km程度、大陸では30km程度と見積もられています。地球の半径は6370kmですから、地殻は薄い殻です。その下にはマントルが広がっているはずですが、未だに人類は直接マントルからものを採取することができていません。この地球の基本構造ですら、我々はわかっていないのです。

『準備は整った！？』

マントルとは何か？この問題に答えるべく、日本を中心に海の底からマントルまで穴が掘れる能力を持つ調査掘削船『ちきゅう』が建造されました。ついに我々はマントルに届く夢を実現しようとしています。

『どこを掘るのか？』

ちきゅうでマントルまで穴を掘るには、同じ場所で3年以上掘り続ける必要があると言われていています。とてつもなく長く労力を必要とする作業が続きます。この広大な海のどこに穴を掘れば、もっとも地球のことがよくわかるのでしょうか？そして、実際にマントルを掘ることで何がわかるのでしょうか？

実は太平洋や大西洋と日本海はつながっていますが、地球のシステム上は「異なる」海なのです。日本海型の海は西太平洋域に点在し、日本海がどのように形成したのかという問題は、日本海だけの問題ではなく、地球システムの中で理解する必要があります。科学者は、どこを掘るのか？という問題に真剣に取り組む必要があります。

『そのときに向けて』

本研究室では、この「マントル物質の直接採取」に向けて、現在の海から採取された試料だけでなく天変地異によって現在の地表に露出している過去の海の調査研究を行います。その結果をもとに、この地球上の「どこを掘るのか？」、「マントルに到達したときに何がわかるのか？」という点において、世界に向けて研究計画を提案できるように、そして、「マントル物質の直接採取」ときに中心的となる研究室であることを目指します。

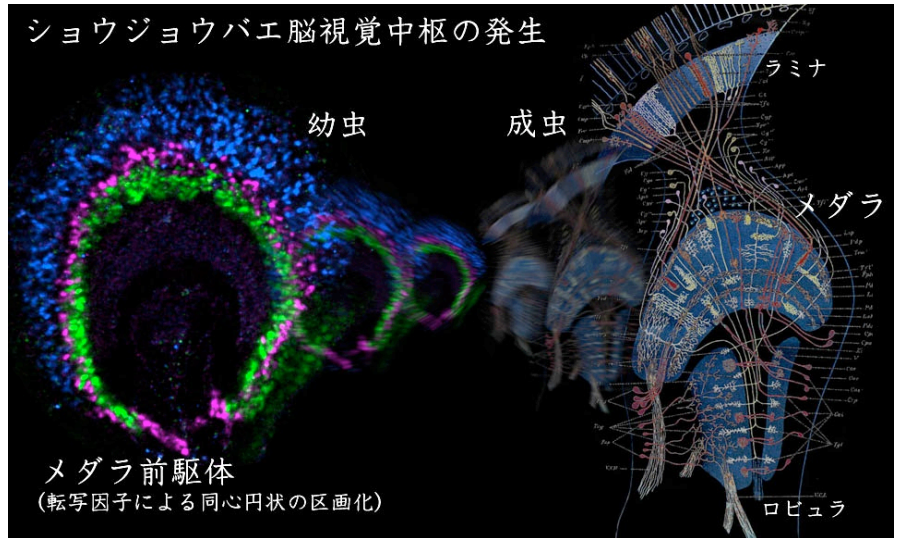
FSO NEWSLETTER

脳機能を生み出す発生メカニズム

特任准教授 佐藤 純

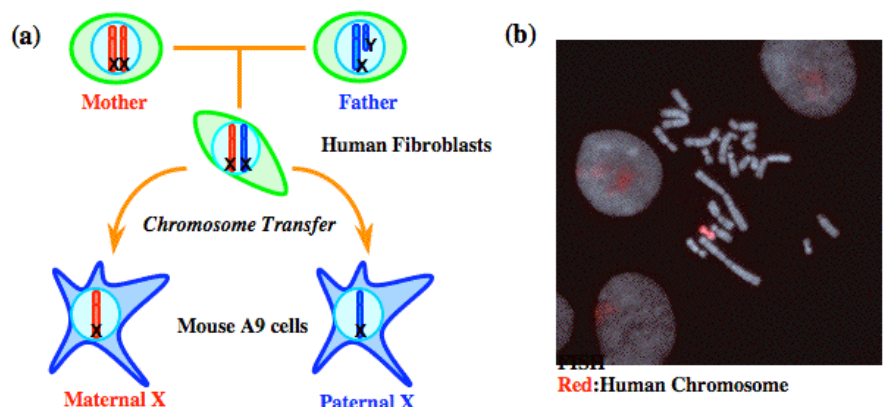
脳の高度な機能は神経回路およびその集積からなる層構造によって実現するが、それらは遺伝情報によってプログラムされた発生過程を経て形成する。普遍的な脳の動作原理を知るためには脳の発生初期から機能の発現までを一貫して追跡することが不可欠であると考えられるが、高等動物の脳の発生と機能発現を一貫して解析することは非常に困難である。そこで我々はショウジョウバエの脳の視覚中枢を用いて脳機能が生み出される発生メカニズムを研究している。ショウジョウバエはモデル動物として非常に優れているだけでなく、十分に複雑な構造と機能を備えた脳を持っている。特に視覚中枢のメダラ神経節においては多様な神経細胞および10層から成る層構造が同定されており、様々な視覚情報を処理すると考えられている。しかし、メダラの発生過程については何も分かっていない。メダラの発生は幼虫期に開始し、蛹期を経て成熟した成虫のメダラとなるが、この過程を支配する遺伝子は全く知られていない。私はこれまでの研究から幼虫期メダラにおいて同心円状に発現する4種の転写因子を見出した。このことは幼虫期のメダラがすでに遺伝子発現レベルでは層状に区画化されていることを意味する。しかし、蛹期になるとそれぞれの転写因子を発現する神経細胞が大幅に移動し、成虫においては全く異なる配置を示した。この細胞移動は神経回路形成において重要な意味を持っており、このような成熟過程を経て成虫の機能的なメダラ神経節が完成すると考えられる。さらに、ショウジョウバエの視覚系は高度な認識機能を備えているが、これらの脳機能を行動テストによって評価することが可能である。4種の転写因子を手がかりとしてメダラ神経節の発生および機能発現を研究することにより、脳機能を生み出す発生メカニズムを解明したいと考えている。

ショウジョウバエ脳視覚中枢の発生



染色体工学を用いたヒトX染色体上の自閉症関連遺伝子の同定 特任助教 堀家 慎一

私の研究は、自閉症をはじめとする遺伝性の精神・神経疾患の発症機序に関与する遺伝子の同定を目的としております。自閉症患者は、現在日本で100万人以上いるといわれており、遺伝的要因が強いと考えられていますが、その発症機序は未だ明らかにされておられません。しかしながら大変興味深いことに、自閉症患者の男女比が4:1であることなどから性染色体上に原因遺伝子の存在が示唆され、さらにその遺伝様式の一部は親由来依存的であることから、「ゲノム刷り込み」の関与も疑われております。そこで私はヒトX染色体に着目し、ヒトX染色体上のエピジェネティックな修飾状態の解析および新規刷り込み遺伝子の同定を行っていきたくと考えております。しかし、女性では2本あるX染色体の片方がランダムに不活化する「X染色体の不活性化現象」により、ヒトやマウスといった個体レベルでそれらの解析をおこなうことは非常に困難であります。そこで、本解析には、ヒトX染色体を1本含むマウス雑種細胞を用いようと考えました。ヒトの細胞内には父親由来と母親由来の染色体が1セットずつ存在しており、同じ染色体でも父親由来と母親由来ではエピジェネティックな修飾に違いがあることが知られていますが、この染色体1本を取り出しマウスの細胞に保持させることで、遺伝子多型を用いることなく親由来特異的な遺伝子発現・エピジェネティック修飾などをより精密に解析することを可能となります(図1)。また、DNAのメチル化やヒストンテールの修飾といったエピジェネティックな修飾は、発生、分化の過程で組織特異的、時期特異的にダイナミックに変化していると考えられているので、ヒトX染色体をマウスES細胞に移入し、ヒトX染色体を1本保持したトランスジェニックマウスを樹立することで、組織特異的、時期特異的に制御を受けたヒト染色体のより生理的な動態(遺伝子発現、エピジェネティック修飾)を検証する予定です。つまり、これまで非常に解析が困難であった組織特異的、時期特異的なヒト染色体のエピジェネティックな修飾状態を、マウス個体を借りて明らかにできるのではないかと考えております。最近の研究でゲノムの約70%の領域からRNAが転写されておりそれらが重要な機能を果たしていることが明らかにされ、これまでの遺伝子機能解析で見逃されてきた染色体領域およびその修飾因子が原因不明であった遺伝性疾患や多因子疾患の要因になりうる可能性が示唆されました。そこで、我々独自の手法により、このような機能未知の染色体領域と疾患の関連が明らかにできたらと期待しております。



FSO NEWSLETTER

肝脂質代謝の維持機構とその破綻が生活習慣病の発症に与えるインパクト

特任助教 太田 嗣人

1994年のレプチン発見以来わずか10年余りの研究から、過栄養・肥満が要因となる疾患(2型糖尿病, 動脈硬化など)を引き起こす主役は脂肪組織, とりわけ内蔵脂肪と考えられている。特に, 脂肪由来の生理活性物質アディポカインの産生異常が臓器間ネットワークを攪乱し病態発症の引き金となることが明らかとなってきた。しかし, 栄養代謝の中核・肝臓は脂肪と同等もしくはそれ以上の位置を占める可能性がある。なぜなら, 肝は生命活動に必須な栄養素(糖・脂質・蛋白質)を合成, 取込み, 放出し全身の栄養代謝を制御するのみならず, 生体内最大の分泌蛋白産生工場でもあるからである(1,2)。

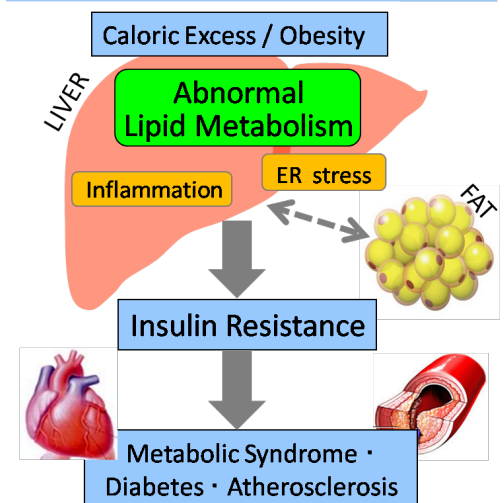
過栄養にさらされた肝臓はその脂質代謝機能が破綻し脂肪化する。また, 脂肪肝患者のほとんどはインスリン抵抗性を呈することはよく知られた事実である。これまで我々は, 過栄養・肥満モデル動物における肝脂質代謝の破綻にインスリン抵抗性と細胞内の小胞体(ER)に生じるストレスの両者が関与することを見出ししてきた(3,4)。さらに, 過栄養の肝で産生され血液中に放出される未知の分泌蛋白「ヘパトカイン」の一つがインスリン抵抗性を発症させることが明らかとなりつつある。

研究室では, 細胞生物学や発生工学などを駆使し, 糖尿病や動脈硬化症を中心に, 生活習慣病の分子レベルでの原因解明と新しい治療法の開発を見据えた基礎研究を行う。主に脂質代謝の面からアプローチし, 肝栄養代謝の恒常性維持がいかに生活習慣病の発生と維持に重要であるかを明らかにする(図)。すなわち, 1) 肝脂質代謝機能の破綻が, インスリン抵抗性を発症させるメカニズム, 2) 肝脂質代謝機能の破綻がインスリン抵抗性を基盤病態とする全身疾患に与えるインパクトを解明することを目標とする(図)。さらに, 肝栄養代謝の破綻と生活習慣病の発症とを直接リンクする, ヒトの肝発現遺伝子情報(1,2)に基づき同定された「ヘパトカイン」の機能解析を行う。最終的に, 過栄養状態では肝臓が発信基地となって生活習慣病を形成する可能性を探求していきたい。

Selected References:

1. Takamura T et al. *Diabetologia* 47:638-647, 2004
2. Mitsu H et al. *Diabetologia* 50:268-277, 2007
3. Ota T et al. *Gastroenterology* 132:282-293, 2007
4. Ota T et al. *J Clin Invest* 118:316-32, 2008

Liver Lipid Metabolism: Impact on Diabetes and Atherosclerosis



観測拠点拡充と国際共同観測に基づく大気エアロゾルの気候・環境学的研究

特任助教 松木 篤

大気エアロゾル(大気中に浮遊する数ナノメートル~数十マイクロンの微小な粒子)は太陽光や地球表面からの放射を吸収・散乱することで気候に影響を与えます。地域によってはその寒冷効果がCO₂による温室効果を相殺するといわれるほど, その影響は無視できないものです。しかし, 大気エアロゾルはCO₂などの温室効果ガスと比較して大気中における寿命が短いうえ, 発生源も多種多様であることから, それらが結果として地球をどれだけ温暖化・寒冷化するのが明確になっていません。このことが将来の気候変動を正確に予測する上での大きなハードルとなっています。本研究では, 事実発見型の現場主義に基づいて, 長期, 短期的観測のもつ長所を活かしながら大気エアロゾルが持つ気候学的・環境学的役割の解明にむけた研究を行っています。

急激な社会経済活動の発展を遂げる国々を抱える極東アジアでは今後, 大気環境を取り巻く問題は一層深刻化する傾向にあります。しかし, この地域において継続的に大気エアロゾルの観測が行える施設はごく限られており, そのデータの利用も主に観測者自身に限られてきました。これは衛星観測や化学輸送モデルの検証といった時代に即したデータ利用に好ましい状態とは言えません。本研究は国内外の関連機関との連携を通じ, 環日本海域における先端的な大気エアロゾル観測施設の拡充とその国際ネットワーク形成に取り組んでいます。

大気エアロゾルの気候影響評価を困難にしている要因の一つに, エアロゾルが雲の分布に与える影響があります。大気エアロゾルは水蒸気が凝結し雲粒が形成される上で必要な雲核・氷晶核として働くため, 間接的に気候に影響を与えます。そこで本研究では海外の雲物理観測の専門家らとの共同研究を通じ, 積極的に観測対象にアプローチできる航空機の機動力を活かした国際集中観測プロジェクトに参加するなど, 大気エアロゾル=雲相互作用に焦点を当てた観測も行っています。

