

Gunma Univ, Akita Univ, Nagoya Univ, Collaborative investigation project
The elucidation of the etiology of life-style diseases and search for molecular targets

2013▶

gan cip



群馬大学 × 秋田大学 × 名古屋大学 生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学生体調節研究所 / 群馬大学大学院医学系研究科・保健学研究科・理工学研究院
秋田大学大学院医学系研究科 / 名古屋大学環境医学研究所

研究七転び八起き。



群馬大学・秋田大学・名古屋大学ハイブリッドキャラクター
“だるな丸”

群馬大学生体調節研究所
生活習慣病解析センター事務局

〒371-8512 群馬県前橋市昭和町 3-39-15
TEL.027-220-8845 FAX.027-220-8849

群馬大学×秋田大学×名古屋大学 生活習慣病の病態解明と分子標的の探索

群馬大学生体調節研究所 / 群馬大学大学院医学系研究科・保健学研究科・理工学研究院
秋田大学大学院医学系研究科 / 名古屋大学環境医学研究所

目次 / Contents

●所長挨拶(岡島史和)	04
●本プロジェクトの概要	05
●事業推進担当者研究概要	06
北村忠弘(群馬大学生体調節研究所)	06
畑田出穂(群馬大学生体調節研究所)	07
泉 哲郎(群馬大学生体調節研究所)	07
岡島史和(群馬大学生体調節研究所)	08
小島 至(群馬大学生体調節研究所)	08
佐藤 健(群馬大学生体調節研究所)	09
佐藤隆史(群馬大学生体調節研究所)	09
徳永文稔(群馬大学生体調節研究所)	10
山下孝之(群馬大学生体調節研究所)	10
荒川浩一(群馬大学大学院医学系研究科) ...	11
和泉孝志(群馬大学大学院医学系研究科) ...	11
倉林正彦(群馬大学大学院医学系研究科) ...	12
対馬義人(群馬大学大学院医学系研究科) ...	12
村上正巳(群馬大学大学院医学系研究科) ...	13
山田正信(群馬大学大学院医学系研究科) ...	13
土橋邦生(群馬大学大学院保健学研究科) ...	14
横山知行(群馬大学大学院保健学研究科) ...	14
井上裕介(群馬大学大学院理工学研究院) ...	15
武田茂樹(群馬大学大学院理工学研究院) ...	15
佐々木雄彦(秋田大学大学院医学系研究科) 16	
山崎正和(秋田大学大学院医学系研究科) ...	16
山田祐一郎(秋田大学大学院医学系研究科) 17	
林 良敬(名古屋大学環境医学研究所)	17
●事業推進担当者一覧	18・19

ゲノム・エピゲノム解析による生活習慣病の病態解明とその制御を目指した分子標的の探索研究プロジェクト

岡島 史和

群馬大学
生体調節研究所
所長

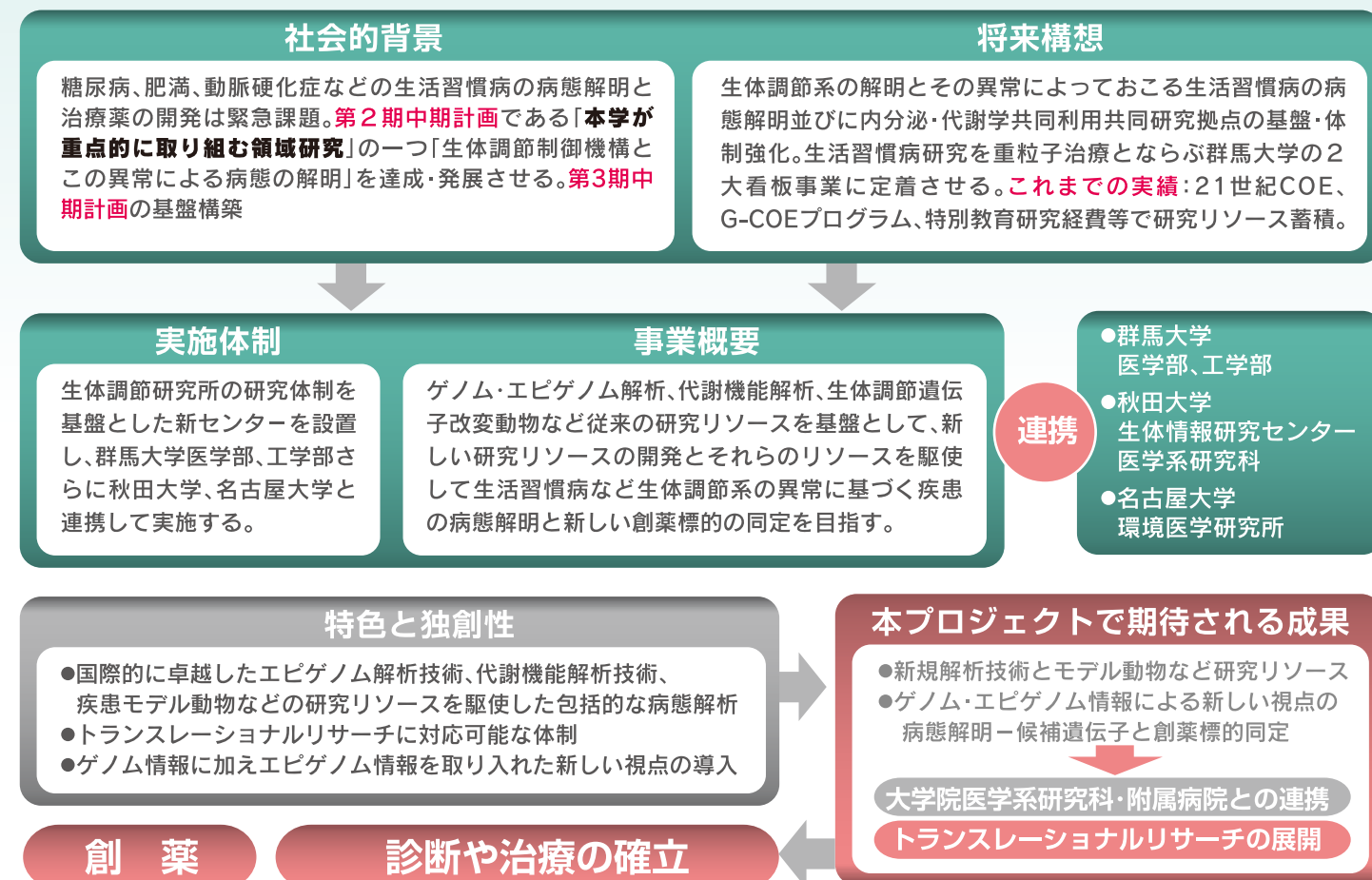
新しい研究リソースの開発とそれらのリソースを駆使して生活習慣病など生体調節系の異常に基づく疾患の病態解明と新しい創薬標的の同定を目指す

平成25年度の概算要求で申請しておりました「ゲノム・エピゲノム解析による生活習慣病の病態解明とその制御を目指した分子標的の探索研究プロジェクト」(略称名:生活習慣病の病態解明と分子標的探索)が採択されました(図1)。糖尿病、肥満、動脈硬化症、高血圧、骨粗鬆症、アレルギー疾患といった生活習慣病など生体調節系の異常に基づく疾患は増加の一途をたっており、これらの疾患の病態解明とその治療薬の開発は緊急の課題であります。本プロジェクトは2つの特徴を有しています。第一の特徴は、ゲノム情報に加えエピゲノム情報を取り入れる点です。いうまでもなく、本来同一の遺伝子セットをもっているヒトが異なった表現系(遺伝子発現)を発揮するには主に2つのしくみがあります。一つはゲノム多型の違いであり、これは先天性の違いです。もう一つはエピゲノムの違いです。これは後天性のDNAやヒストンの化学修飾(メチル化、アセチル化など)の違いに基づいています。生活習慣病の発症もこの

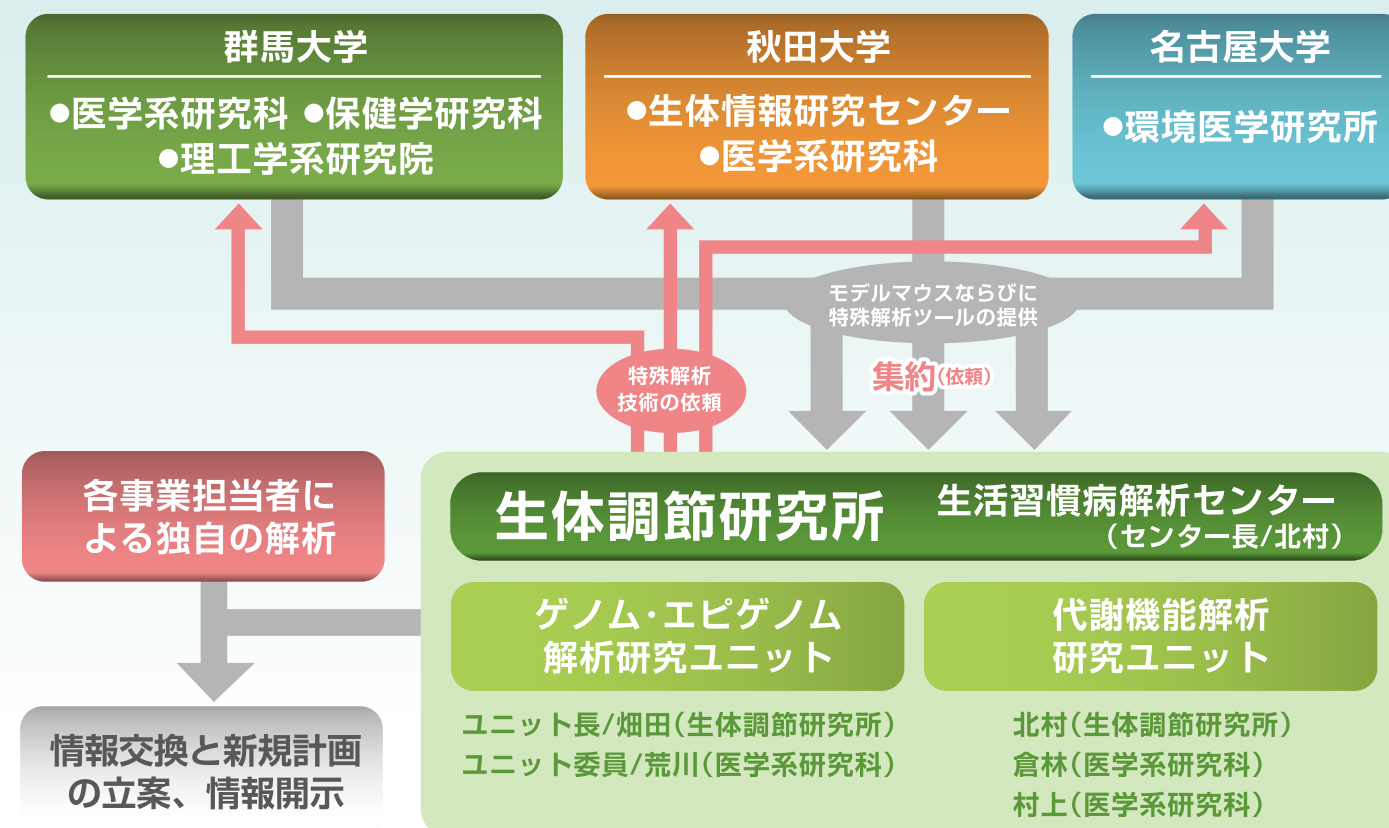
2つのしくみによって制御されており、本プロジェクトは生まれつき生活習慣病になりやすい素因と、その後の生活習慣によって誘発される原因を解明し、新しい創薬標的の同定を目指すために計画されました。これらの研究成果は今後、臨床検体を用いた新たな疾患マーカーの探索、トランスレーショナル研究への応用も期待されます。第二の特徴は、部局や機関の壁を取り払った研究チームを作った点です。即ち、群馬大学生体調節研究所、医学系研究科、保健学研究科、理工学研究院のオール群馬大学の生活習慣病研究者に加え、秋田大学生体情報研究センター、秋田大学医学部、名古屋大学環境医学研究所の関連研究者との連携を推進するために、生体調節研究所内に生活習慣病解析センターを設置しました(図2)。今後、この解析センターを中心とした新しい視点による生活習慣病の研究が発展するよう努力する所存です。関係各位のご支援を宜しく御願いたします。

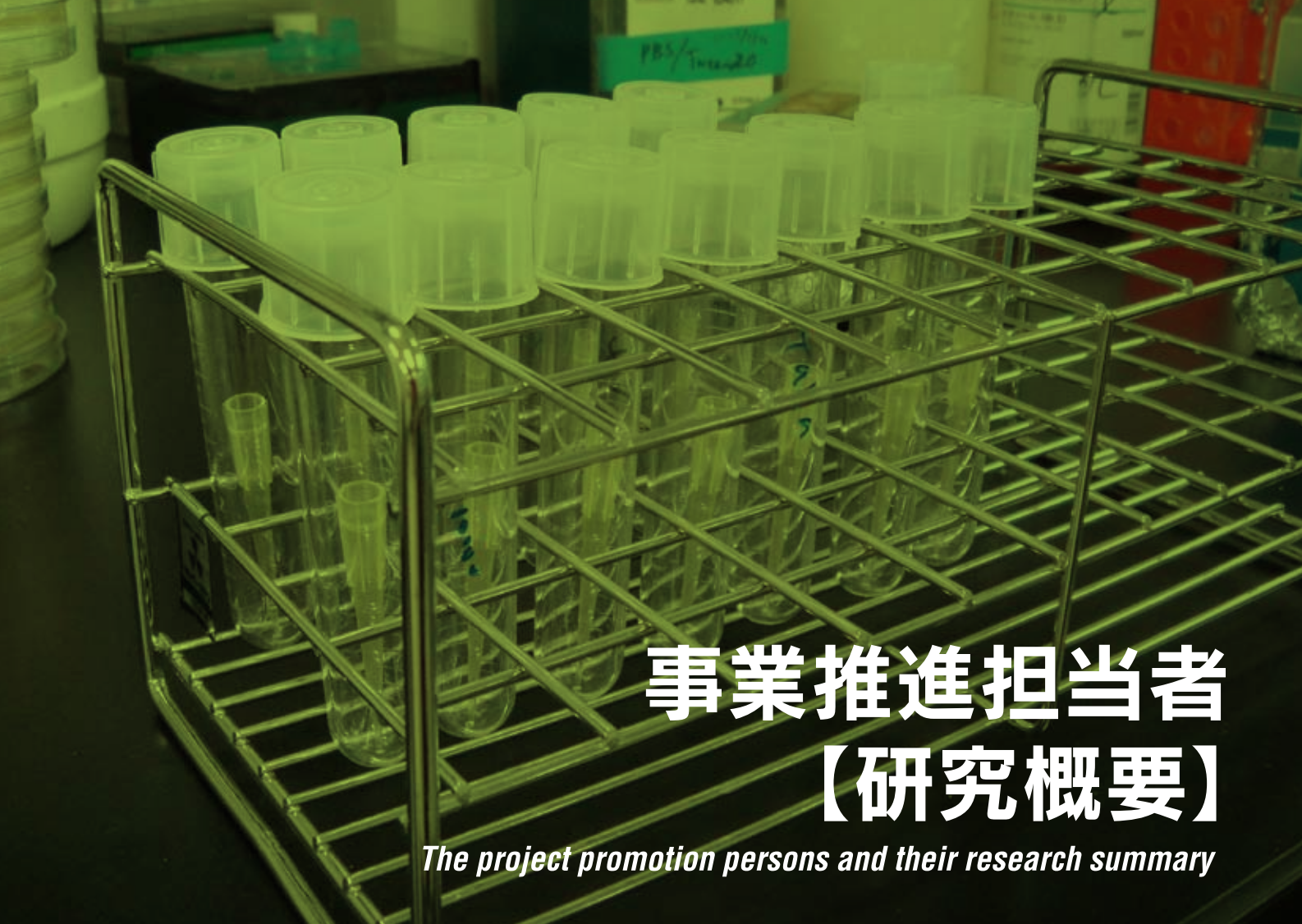
ゲノム・エピゲノム解析による生活習慣病の病態解明とその制御を目指した分子標的の探索研究プロジェクト(新規)(図1)

プロジェクト区分/国際的に卓越した教育研究拠点機能 事業実施期間/9年計画



本プロジェクトの実施体制と新センターの設置(図2)





事業推進担当者 【研究概要】

The project promotion persons and their research summary

生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



畑田 出穂

群馬大学
生体調節研究所
ゲノム科学リソース分野
教授

エピゲノム解析による生活習慣病関連遺伝子の探索

URL: <http://epigenome.dept.showa.gunma-u.ac.jp/~hatada/>

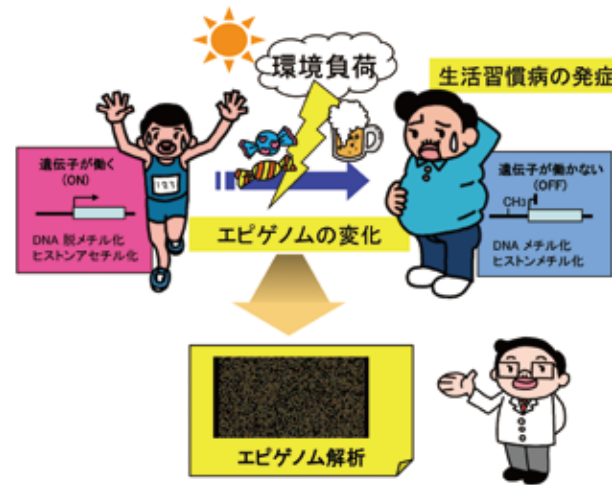
現在の関連研究内容

近年、環境によるエピゲノムの変化は生活習慣病の原因となると考えられるようになってきている。我々はこれまでRLGS法、MIAMI法、MBD1-DIP法といった様々なエピゲノム解析法を開発して様々な疾患や生命現象におけるエピゲノムの変化を研究してきた。現在このような方法を用い、高脂肪食誘導肥満マウスのエピゲノム解析をおこない肥満の原因を明らかにしようとしている。

どのような成果が期待されるか

高脂肪食誘導肥満マウス(C57BL/6)のエピゲノム解析をおこない肥満の候補となる遺伝子を選び出す。さらにこれらの遺伝子のノックアウトiPS細胞などを作成して機能解析をおこない、肥満遺伝子であることを確認する。

環境負荷によるエピゲノムの変化



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013

生体の代謝制御機構の分子レベルでの解明とその応用

URL: <http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/lab/metsig/index.html>

現在の関連研究内容

細胞内エネルギーセンサーのSirt1、インスリンシグナル下流分子のFoxO1、環境順応性分子ATF3などの視床下部、及び膵臓(β細胞とα細胞)における生理的役割を解明し、肥満、2型糖尿病などの生活習慣病との関連を明らかにする。

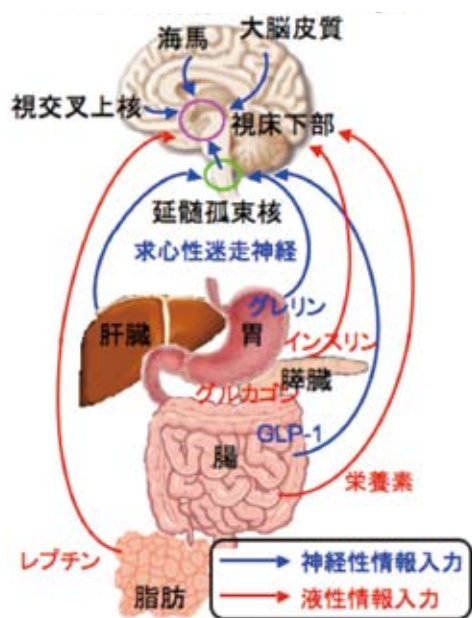
どのような成果が期待されるか

新しいエネルギー代謝制御メカニズムを分子レベルで明らかにすることができれば、糖尿病、肥満症といった生活習慣病に対する新しい治療法、あるいは予防法の開発に貢献することが期待される。また、世界的に遅れているα細胞(グルカゴン)研究を加速させる為のリソースを開発し、それを用いて未知の糖代謝制御メカニズムを解明することができれば、新しいタイプの糖尿病薬開発に結びつく可能性がある。

本プロジェクトに役立つ技術、 研究リソース

小動物呼吸代謝測定システムOxymax
行動量解析装置Actimo-100
小動物定位脳手術法
グルコースクランプ法
各種代謝関連分子の遺伝子改変マウス
高特異性・高感度グルカゴン測定系(開発中)

全身のエネルギー代謝を 制御する情報ネットワーク



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



泉 哲郎

群馬大学
生体調節研究所
遺伝生化学分野
教授

糖尿病、肥満症の成因、病態生理の基盤となる インスリン分泌、脂肪蓄積の分子機構解明

URL: <http://molend.showa.gunma-u.ac.jp>

現在の関連研究内容

- 1.動物モデルを用いた、糖尿病、肥満の成因や病態生理
- 2.分泌顆粒の開口放出機構、特に膵β細胞におけるインスリン分泌機構

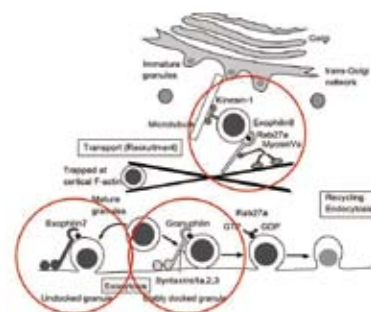
どのような成果が期待されるか

調節性分泌経路に共通して働く低分子量GTPase Rab27a/bと、各分泌細胞特異的に機能するRab27エフェクター分子の機能を分子、細胞、個体レベルで解析することにより、分泌機構の生理的機構とその破綻による疾患の病態生理を解明する。また、脂肪細胞における脂肪蓄積・分解を制御する新規ALK7シグナル系の機能を、分子、細胞、個体レベルで解析し、肥満症病態における役割を解析する。最終的には、糖尿病、肥満症、その他分泌異常を示す疾患の治療ターゲットを見出す。

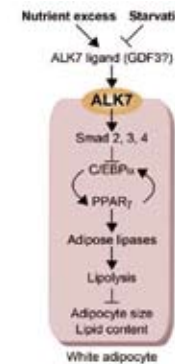
本プロジェクトに役立つ技術、 研究リソース

インスリン分泌、脂肪蓄積などに関わる遺伝子の自然、人工変異マウス(10種以上)を作製・保有している)

分泌顆粒開口放出における Rab27 エフェクターの役割



ALK7 は、脂肪分解を亢進し 脂肪細胞を小型化する



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



岡島 史和

群馬大学
生体調節研究所
シグナル伝達分野
教授

リゾ脂質受容体と炎症性疾患

URL: <http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/lab/sigtra/>

現在の関連研究内容

リゾ脂質受容体にはスフィンゴシン1-リン酸(S1P)等のリゾ脂質やプロトンを感じするファミリーが存在する。動脈硬化症発症に重要な内皮細胞機能におけるS1P等の機能解析。プロトン感知性受容体欠損マウスを用いた糖脂質代謝制御、骨代謝、喘息における受容体の機能の役割の解析。

どのような成果が期待されるか

プロトン感知性受容体マウスを用いた解析研究を継続しておこなうことによって、骨粗鬆症、喘息、癌など炎症性疾患の病態におけるプロトン感知性GPCRの役割ならびに新規の創薬ターゲットの提供が期待される。また、脂質異常症マウスapoM抗体を用いた解析は動脈硬化症との関連が示唆されるリポタンパク代謝におけるapoMと脂質メチエーターの関係の理解、apoMの臨床検体を用いた解析へと繋がることとが期待される。

本プロジェクトに役立つ技術、 研究リソース

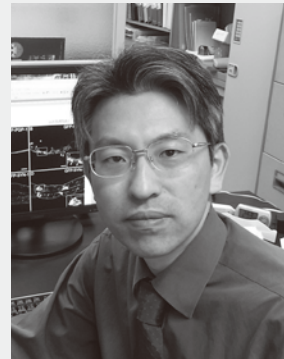
プロトン感知性受容体(OGR1,GPR4, TDAG8)欠損マウス、脂質異常症(ABCA1欠損、LCAT欠損)マウス、新規アポタンパクapoM抗体

プロトン感知性 OGR1 ファミリー G 蛋白連受容体の生理機能



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



佐藤 健

群馬大学
生体調節研究所
細胞構造分野
教授

疾患動物モデルにおける代謝・分泌・発生の 分子メカニズムの解析

URL: <http://traffic.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

現在の関連研究内容

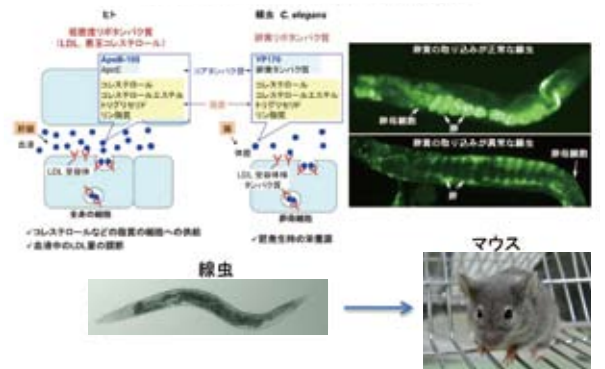
線虫を用いた LDL コレステロールの分泌、取り込み、代謝に関連する新規因子の探索と解析。これらの新規関連因子の動物培養細胞における基本的な分子機構の解析とノックアウトマウスを用いた哺乳動物個体における脂質代謝機構の解析。代謝関連オルガネラであるミトコンドリアの選択的排除機構の解析。

どのような成果が期待されるか

ほ乳動物の細胞による LDL の分泌、取り込みの基本メカニズムの解明や血中コレステロール量を調節する薬剤の開発、遺伝子診断などに活用できるのではないかと期待される。また、分泌、エンドサイトーシスやミトコンドリア分解の分子基盤を明らかにすることにより、動物個体の形態形成、恒常性維持におけるこれらの生理機能を明らかにできるとと思われる。

本プロジェクトに役立つ技術、 研究リソース

低密度リポタンパク質を可視化した線虫を用いた細胞内コレステロール取り込み関連因子の遺伝学的解析技術、コレステロール取り込み関連因子のノックアウトマウス。



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



小島 至

群馬大学
生体調節研究所
細胞調節分野
教授

糖尿病、肥満などの病態に関与するシグナル分子の動態解析

URL: <http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/lab/celphy/>

現在の関連研究内容

糖尿病・肥満などの病態に関与する調節因子、とくに膵β細胞や脂肪細胞の機能を調節するホルモン、サイトカイン、糖・脂肪酸・アミノ酸などの栄養因子の作用機構の解明。これら因子が細胞内で産生する Ca^{2+} や cAMP シグナルの動態解析。これら因子の作用機構の解明。

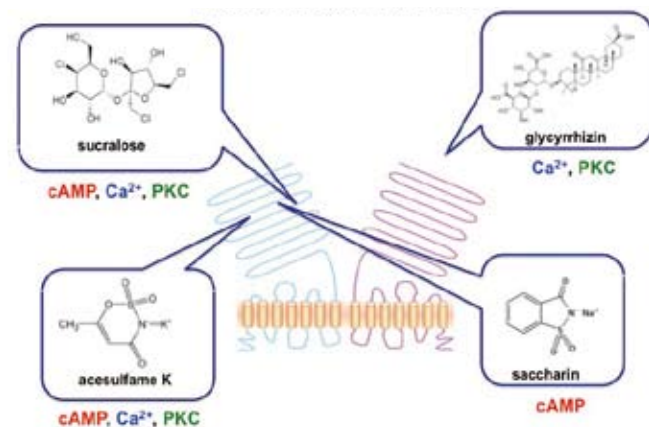
どのような成果が期待されるか

膵β細胞や脂肪細胞の機能を調節する諸因子の受容体の中で、とくに甘味受容体、うまみ受容体などの味覚受容体による機能制御とそのシグナル伝達機構について研究を進めている。これまでこれら受容体の機能や生理学的意義、病態生理学的意義に関する研究はほとんどなく、未開拓な領域である。研究が進むことにより、これら受容体の機能や作用機構、さらには病態生理学的意義が明らかになると予想される。また多様なリガンド結合能をもつなど、ユニークな機能をもつ受容体であることから、新たな創薬の標的になる可能性が高いと考えられる。

本プロジェクトに 役立つ技術、 研究リソース

細胞内 Ca^{2+} 、cAMP
シグナル解析装置
イオンチャネル解析装置

甘味受容体のリガンド結合部位



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



佐藤 隆史

群馬大学
生体調節研究所
核内情報制御分野
准教授

炎症・代謝シグナルとステロイドホルモンシグナルの クロストークにおけるエピゲノムスイッチ機構の解析

URL: <http://kakunai.dept.showa.gunma-u.ac.jp/kitagawa/>

現在の関連研究内容

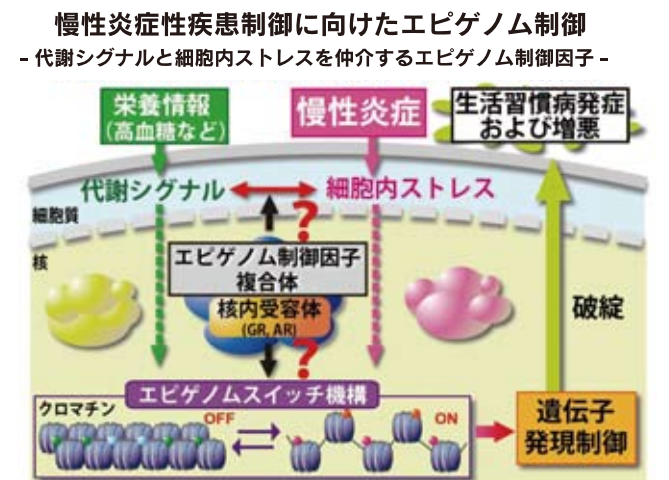
マクロファージおよび血管内皮特異的なホルモン受容体欠損動物における炎症制御および代謝制御の破綻のin vivo解析とその疾患発症メカニズムの in vitro解析

どのような成果が期待されるか

生活習慣病の発症と密接に関係する生理的なステロイドホルモンの新しい作用および作用メカニズムが明らかになるとともに、疾患エピゲノム制御を目指した新しい創薬標的(特異的なタンパク修飾および未知エピゲノム修飾因子、など)の同定を目指している。

本プロジェクトに 役立つ技術、 研究リソース

- アンドロゲン受容体およびグルココルチコイド受容体の組織特異的な欠損動物(作成中)
- 生化学的手法を用いた核内結合タンパク取得および同定システムおよびその解析システム



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



徳永 文穂

群馬大学
生体調節研究所
分子細胞制御分野
教授

炎症応答の分子シグナル機構解析

URL: <http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/lab/molcb/>

現在の関連研究内容

炎症応答や免疫制御に中心的なシグナル伝達系であるNF- κ B経路の新規直鎖状ユビキチン化修飾による制御機構の解析。NF- κ Bシグナルの破綻によって惹起される癌、糖尿病など生活習慣病、炎症性疾患、自己免疫疾患の発症機構解明。直鎖状ユビキチンを標的とした創薬シーズの探索。プログラム細胞死を制御するキナーゼ群の作用機作解析。

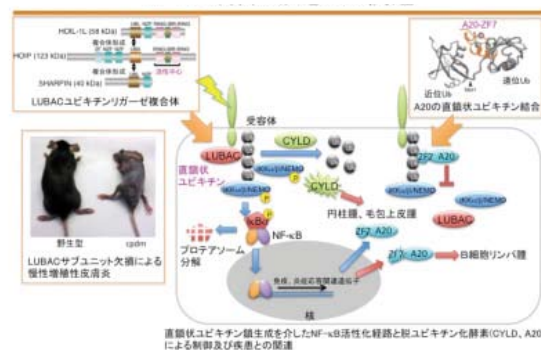
どのような成果が期待されるか

直鎖状ユビキチン鎖を生成するLUBACは古典的NF- κ Bシグナル制御に重要であり、その制御不全はB細胞リンパ腫などの癌や皮膚炎など炎症性疾患発症に関わる(図参照)。
TNF- α など炎症性サイトカイン応答やNF- κ Bシグナルは、慢性炎症の分子要因として深く関わると考えられ、直鎖状ユビキチン鎖は生活習慣病発症に関わる可能性は高い。また、この経路は糖尿病治療を目指した新たな創薬標的として期待される。

本プロジェクトに役立つ技術、研究リソース

In vitroユビキチン化反応酵素システム、ユビキチン連結鎖特異的抗体、直鎖状ユビキチン鎖特異的検出システム、NF- κ Bシグナル解析用資材

LUBAC による直鎖状ユビキチン化を介した NF- κ B 制御と疾患との関連



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



荒川 浩一

群馬大学大学院
医学系研究科
小児科学
教授

小児免疫疾患・生活習慣病における ゲノム・エピゲノム解析による病因・病態の解明

URL: <http://ped.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

現在の関連研究内容

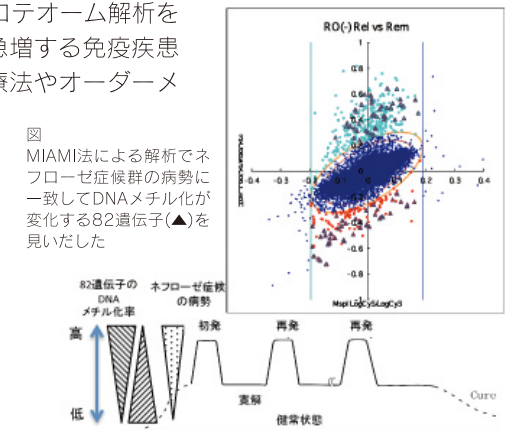
- 食物アレルギー児の寛解に至る過程でのエピゲノム解析
- アレルギー疾患患者由来単球のサイトカインIL-12遺伝子のDNAメチル化の検討
- ネフローゼ症候群におけるナイーブT細胞と単球におけるゲノムワイドDNAメチル化解析と病勢との関連の検討
- 炎症性腸疾患患者におけるCD14陽性細胞およびCD4陽性細胞でのゲノムワイドDNAメチル化と遺伝子発現解析と病勢との関連の検討
- 血液腫瘍疾患モデルにおける薬剤耐性獲得機構に果たすトランスポゾン役割
- 早期に肥満を呈する小児の病態制御機構の解明

どのような成果が期待されるか

免疫系のエピゲノム破綻は、内分泌・代謝を中心とした生体調節系の異常や、慢性炎症に起因する疾患に関与すると考えられる。慢性炎症性の免疫疾患や、肥満などの小児生活習慣病において、エピゲノム解析と同時にトランスクリプトーム・プロテオーム解析を進め、エピゲノム破綻との関連性を探ることで、急増する免疫疾患や生活習慣病の病因・病態の解明に迫り、新規治療法やオーダーメイド医療への発展が可能となる。

本プロジェクトに役立つ技術、研究リソース

- 小児慢性疾患(アレルギー疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、肥満など)病期別患者サンプル及び臨床情報
- 患者末梢血リンパ球サブセットの分取およびそのエピゲノム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



山下 孝之

群馬大学
生体調節研究所
遺伝子情報分野
教授

生活習慣病における DNA・蛋白損傷ストレス応答機構の役割

URL: <http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/lab/molgen/>

現在の関連研究内容

様々な環境因子、代謝産物、発がんシグナルは、DNA 損傷や蛋白損傷に対する種々のストレス応答機構を介して、がんを含む生活習慣病の発症に関与する。特に、発がんシグナルによる DNA 異常複製機構と熱ショック因子による細胞老化の制御機構に焦点を当てて解析する。

どのような成果が期待されるか

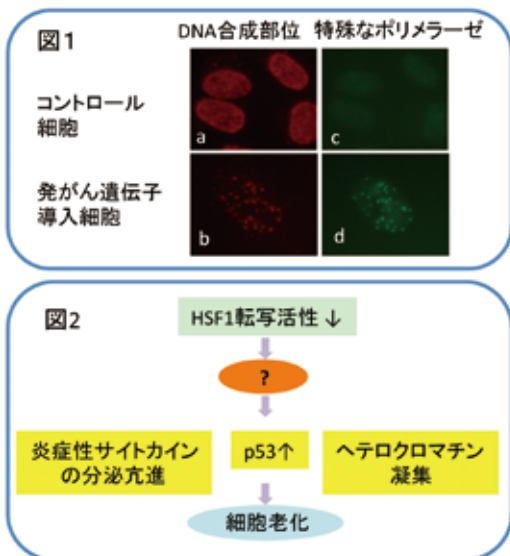
(1)発がんシグナルによるDNA異常複製の分子機構

発がんシグナルが誘導するDNA異常複製部位(図1b)に、変異を導入しやすい特殊なDNAポリメラーゼが集積すること(図1d)を見出した。病態解明や治療標的として期待される。

(2)熱ショック因子HSF1の発現抑制

による細胞老化誘導

蛋白損傷ストレス応答に関与する主要転写因子HSF1の発現を抑制すると、p53の発現上昇、炎症性サイトカインの発現、ヘテロクロマチン凝集などをもたう細胞老化が起こる(図2)。細胞老化機構の新たな側面の解明が期待される。



本プロジェクトに役立つ技術、研究リソース

DNAの複製・損傷や蛋白損傷などのストレス応答の解析技術、エピゲノム制御因子スクリーニングに用いるshRNAライブラリー

生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



和泉 孝志

群馬大学大学院
医学系研究科
生化学分野
教授

リン脂質代謝と生理活性脂質の生活習慣病における役割の解明

URL: <http://www.med.gunma-u.ac.jp/med-organization/bioreg/bioreg-function/123.html>

現在の関連研究内容

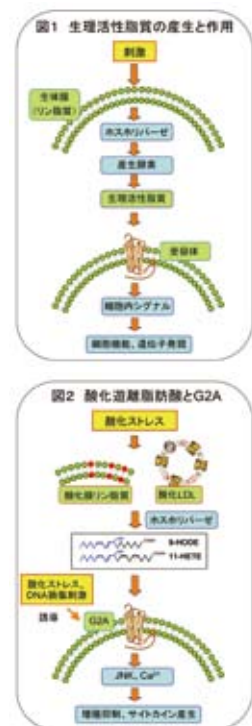
生理活性脂質の生体機能解析を目標として、リン脂質代謝やGPCRからのシグナル解析を中心に研究を進めている。また、アラキドン酸代謝物であるロイコトリエン、マリファナ受容体の生理的リガンドであるアナンダミドや血清中の主な細胞増殖因子であるLPAの研究を行っている。さらに、ストレス誘導性の GPCRであるG2Aのリガンドが9-HODEなどの酸化遊離脂肪酸であることを発見し、その生理的意義の解明を行っている。

どのような成果が期待されるか

生活習慣病の多くは脂質代謝異常を伴うことが多い。リン脂質加水分解酵素はこのような脂質代謝異常に関わる代表的な酵素である。また、生理活性脂質は、免疫反応、炎症反応、幹細胞などの調節を通じて、生活習慣病の様々な病態の形成に大きな役割を果たしている。脂質代謝や生理活性脂質の生活習慣病における役割を解明することで、病態の解明や新しい治療法の開発、バイオマーカーの探索へ繋げていくことが期待される。

本プロジェクトに役立つ技術、研究リソース

- リン脂質代謝酵素および関連酵素: PLD, SMase, DG-lipase, PDE, 5-リポキシゲナーゼ等の酵素学的解析および生体機能の解析
- 生理活性脂質: 遊離酸化脂肪酸, S1P, 2AG, ロイコトリエン, プロスタグランジンの定量、およびそれらの細胞膜受容体を介するシグナル解析及び機能解析
- LC/MS/MS, MALDI-TOFによるタンパク質同定やバイオマーカーの探索、タンパク質修飾の解析



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



徳永 文穂

群馬大学
生体調節研究所
分子細胞制御分野
教授

炎症応答の分子シグナル機構解析

URL: <http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/lab/molcb/>

現在の関連研究内容

炎症応答や免疫制御に中心的なシグナル伝達系であるNF- κ B経路の新規直鎖状ユビキチン化修飾による制御機構の解析。NF- κ Bシグナルの破綻によって惹起される癌、糖尿病など生活習慣病、炎症性疾患、自己免疫疾患の発症機構解明。直鎖状ユビキチンを標的とした創薬シーズの探索。プログラム細胞死を制御するキナーゼ群の作用機作解析。

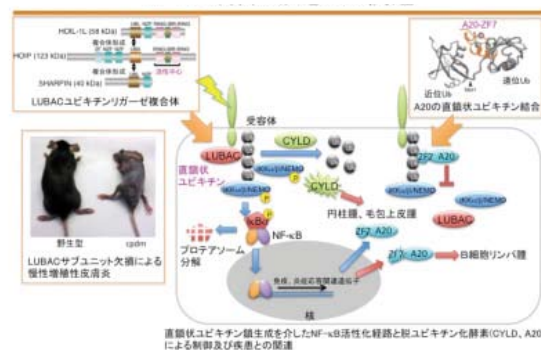
どのような成果が期待されるか

直鎖状ユビキチン鎖を生成するLUBACは古典的NF- κ Bシグナル制御に重要であり、その制御不全はB細胞リンパ腫などの癌や皮膚炎など炎症性疾患発症に関わる(図参照)。
TNF- α など炎症性サイトカイン応答やNF- κ Bシグナルは、慢性炎症の分子要因として深く関わると考えられ、直鎖状ユビキチン鎖は生活習慣病発症に関わる可能性は高い。また、この経路は糖尿病治療を目指した新たな創薬標的として期待される。

本プロジェクトに役立つ技術、研究リソース

In vitroユビキチン化反応酵素システム、ユビキチン連結鎖特異的抗体、直鎖状ユビキチン鎖特異的検出システム、NF- κ Bシグナル解析用資材

LUBAC による直鎖状ユビキチン化を介した NF- κ B 制御と疾患との関連



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



荒川 浩一

群馬大学大学院
医学系研究科
小児科学
教授

小児免疫疾患・生活習慣病における ゲノム・エピゲノム解析による病因・病態の解明

URL: <http://ped.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

現在の関連研究内容

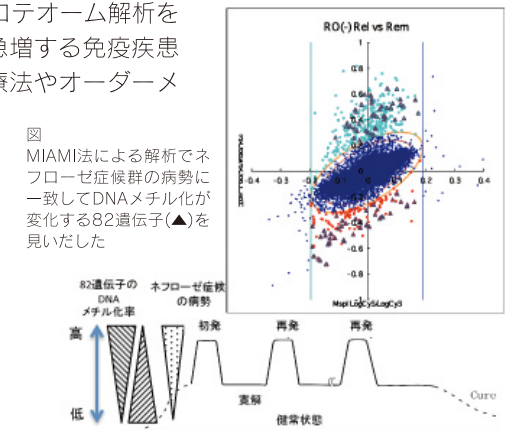
- 食物アレルギー児の寛解に至る過程でのエピゲノム解析
- アレルギー疾患患者由来単球のサイトカインIL-12遺伝子のDNAメチル化の検討
- ネフローゼ症候群におけるナイーブT細胞と単球におけるゲノムワイドDNAメチル化解析と病勢との関連の検討
- 炎症性腸疾患患者におけるCD14陽性細胞およびCD4陽性細胞でのゲノムワイドDNAメチル化と遺伝子発現解析と病勢との関連の検討
- 血液腫瘍疾患モデルにおける薬剤耐性獲得機構に果たすトランスポゾン役割
- 早期に肥満を呈する小児の病態制御機構の解明

どのような成果が期待されるか

免疫系のエピゲノム破綻は、内分泌・代謝を中心とした生体調節系の異常や、慢性炎症に起因する疾患に関与すると考えられる。慢性炎症性の免疫疾患や、肥満などの小児生活習慣病において、エピゲノム解析と同時にトランスクリプトーム・プロテオーム解析を進め、エピゲノム破綻との関連性を探ることで、急増する免疫疾患や生活習慣病の病因・病態の解明に迫り、新規治療法やオーダーメイド医療への発展が可能となる。

本プロジェクトに役立つ技術、研究リソース

- 小児慢性疾患(アレルギー疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、肥満など)病期別患者サンプル及び臨床情報
- 患者末梢血リンパ球サブセットの分取およびそのエピゲノム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



山下 孝之

群馬大学
生体調節研究所
遺伝子情報分野
教授

生活習慣病における DNA・蛋白損傷ストレス応答機構の役割

URL: <http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/lab/molgen/>

現在の関連研究内容

様々な環境因子、代謝産物、発がんシグナルは、DNA 損傷や蛋白損傷に対する種々のストレス応答機構を介して、がんを含む生活習慣病の発症に関与する。特に、発がんシグナルによる DNA 異常複製機構と熱ショック因子による細胞老化の制御機構に焦点を当てて解析する。

どのような成果が期待されるか

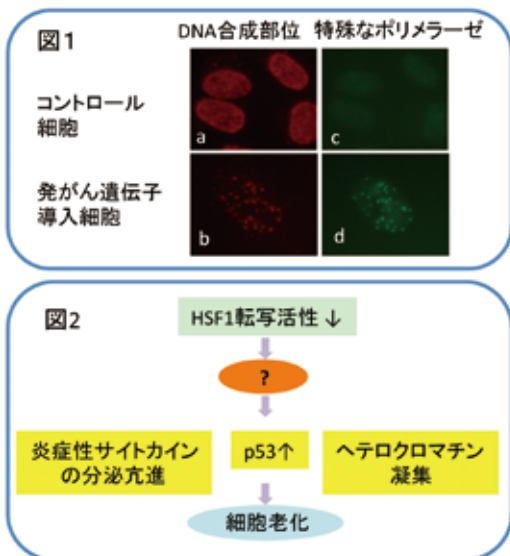
(1)発がんシグナルによるDNA異常複製の分子機構

発がんシグナルが誘導するDNA異常複製部位(図1b)に、変異を導入しやすい特殊なDNAポリメラーゼが集積すること(図1d)を見出した。病態解明や治療標的として期待される。

(2)熱ショック因子HSF1の発現抑制

による細胞老化誘導

蛋白損傷ストレス応答に関与する主要転写因子HSF1の発現を抑制すると、p53の発現上昇、炎症性サイトカインの発現、ヘテロクロマチン凝集などをもたう細胞老化が起こる(図2)。細胞老化機構の新たな側面の解明が期待される。



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



和泉 孝志

群馬大学大学院
医学系研究科
生化学分野
教授

リン脂質代謝と生理活性脂質の生活習慣病における役割の解明

URL: <http://www.med.gunma-u.ac.jp/med-organization/bioreg/bioreg-function/123.html>

現在の関連研究内容

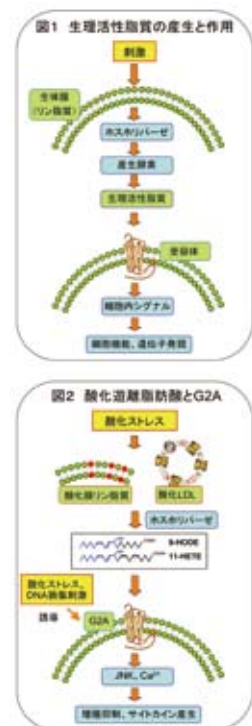
生理活性脂質の生体機能解析を目標として、リン脂質代謝やGPCRからのシグナル解析を中心に研究を進めている。また、アラキドン酸代謝物であるロイコトリエン、マリファナ受容体の生理的リガンドであるアナンダミドや血清中の主な細胞増殖因子であるLPAの研究を行っている。さらに、ストレス誘導性の GPCRであるG2Aのリガンドが9-HODEなどの酸化遊離脂肪酸であることを発見し、その生理的意義の解明を行っている。

どのような成果が期待されるか

生活習慣病の多くは脂質代謝異常を伴うことが多い。リン脂質加水分解酵素はこのような脂質代謝異常に関わる代表的な酵素である。また、生理活性脂質は、免疫反応、炎症反応、幹細胞などの調節を通じて、生活習慣病の様々な病態の形成に大きな役割を果たしている。脂質代謝や生理活性脂質の生活習慣病における役割を解明することで、病態の解明や新しい治療法の開発、バイオマーカーの探索へ繋げていくことが期待される。

本プロジェクトに役立つ技術、研究リソース

- リン脂質代謝酵素および関連酵素: PLD, SMase, DG-lipase, PDE, 5-リポキシゲナーゼ等の酵素学的解析および生体機能の解析
- 生理活性脂質: 遊離酸化脂肪酸, S1P, 2AG, ロイコトリエン, プロスタグランジンの定量、およびそれらの細胞膜受容体を介するシグナル解析及び機能解析
- LC/MS/MS, MALDI-TOFによるタンパク質同定やバイオマーカーの探索、タンパク質修飾の解析



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



土橋 邦生

群馬大学大学院
保健学研究科
教授

細胞内グルタチオンレドックスによる Th1/Th2 バランス の制御のメカニズムの解析

E-mail: dobashik@gunma-u.ac.jp

現在の関連研究内容

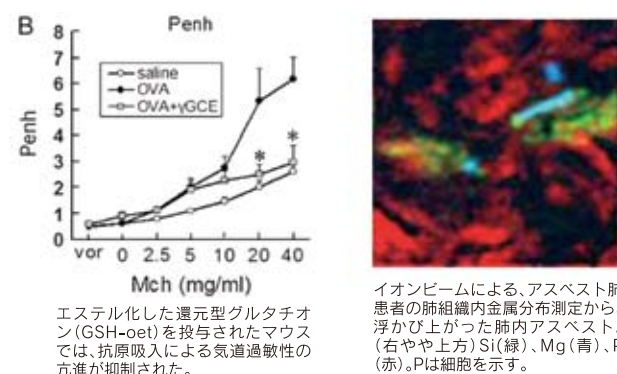
①酸化ストレスがあると酸化型 グルタチオンが増加し、細胞内で還元型/酸化型グルタチオン比が変化する。人マクロファージ内の還元型/酸化型グルタチオン比が低下するとマクロファージからの IL-12産生が抑制され、その結果、TH2サイトカイン産生増加、Th2反応の増強が惹起される。マウス喘息モデルにおいて、薬剤により還元型グルタチオンを増加させると抗原吸入による喘息症状の悪化を抑制することを明らかにしている。
②職業や環境からの吸入されたアスベストなどが、肺組織に沈着し、その周囲にマクロファージの集積とFASの発現の増強を引き起こし、その結果 肺の線維化が増悪することを明らかにした。

どのような成果が期待されるか

①喫煙その他の各種酸化ストレスによる、細胞内還元型/酸化型グルタチオン比の変化を測定し、生活習慣病の発症へのグルタチオンレドックスの影響を評価できる。また、細胞内還元型/酸化型グルタチオン比を薬剤で制御し治療実験も可能である。
②イオンビームによる組織内の各種金属元素の2次元分布の測定法により、各種生活習慣病と組織内金属分布との関係を解析できる。

本プロジェクトに 役立つ技術、研究リソース

酸化型・還元型グルタチオン測定。イオンビームによる組織内の各種金属元素の2次元分布の測定



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



井上 裕介

群馬大学大学院
理工学研究院
分子科学部門
准教授

核内受容体による代謝制御機構の解明

現在の関連研究内容

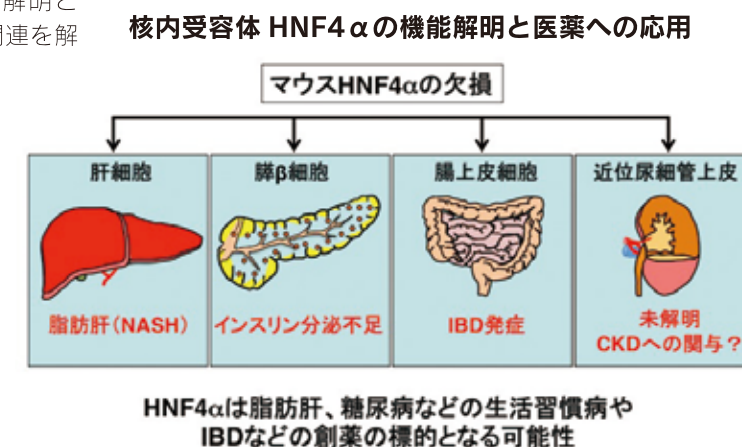
HNF4 α は肝臓で高発現する核内受容体であり、肝臓の遺伝子発現ネットワークの最上流に位置する。肝臓特異的HNF4 α 欠損マウスは血糖値や血中脂肪の低下や脂肪肝を示すため、HNF4 α の新規標的遺伝子を同定することにより、これらの表現型発症機構の解明を目指している。さらに、HNF4 α は腸や腎臓でも発現しているため、IBDとCKDとの関連性についての解析も目指している。

どのような成果が期待されるか

HNF4 α の新規標的遺伝子や代謝制御因子を同定することにより、HNF4 α を頂点とする肝臓の遺伝子発現ネットワークの解明が期待される。また、糖尿病、高脂血症、NASHなどの生活習慣病やIBD、対する創薬の標的となる可能性がある。加えて、肝臓や肝再生との関連やその病態解明に貢献できる。さらには、腎臓特異的HNF4 α 欠損マウスの樹立により、腎臓HNF4 α の機能解明とCKDなどの腎疾患との関連を解明できる可能性もある。

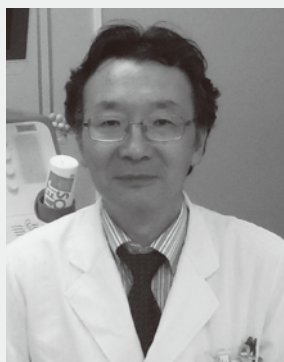
本プロジェクトに 役立つ技術、 研究リソース

HNF4 α 欠損マウス、
初代肝細胞



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



横山 知行

群馬大学大学院
保健学研究科
生体情報検査科学講座
教授

モデル動物を用いた肥満による心不全および動脈硬化の解析

URL: <http://heart.health.gunma-u.ac.jp>

現在の関連研究内容

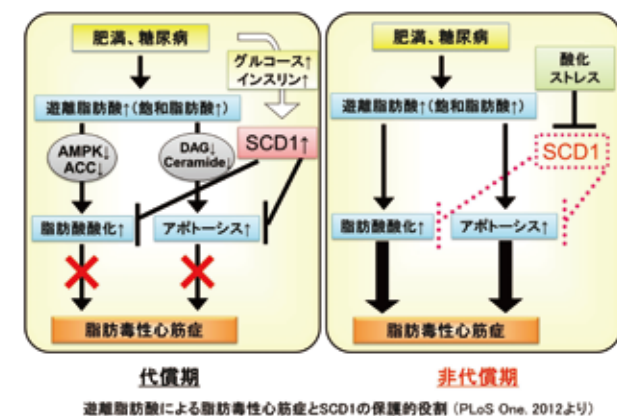
食餌性肥満動物モデルの心臓での中性脂肪蓄積、遊離脂肪酸分画と心機能、心肥大、糖および脂質代謝の解析。動脈硬化モデルの血管での中性脂肪蓄積、遊離脂肪酸分画と血管平滑筋の分化、石灰化、アポトーシス、ROS産生の解析。

どのような成果が期待されるか

飽和脂肪酸を不飽和脂肪酸に変換する酵素(SCD-1)および脂肪酸鎖長を延長する酵素(Elovl-6)に注目し、SCD-1欠損マウスおよびElovl-6欠損マウスを用いた動物レベルでの研究とSCD-1およびElovl-6遺伝子を心筋細胞、血管内皮細胞および血管平滑筋細胞に過剰発現またはノックダウンした分子、細胞レベルでの研究を組み合わせることで、飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸と肥満、心不全、動脈硬化の関係を明らかにする。これらの基礎研究をもとに、心不全および動脈硬化予防を目的とした質的な肥満改善のための治療法開発へ結びつくと期待される。

本プロジェクトに 役立つ技術、研究リソース

モデル動物(遺伝子改変動物を含む)の心機能解析と心臓、血管の病態解析。心筋細胞、血管内皮細胞および血管平滑筋への遺伝子導入と解析。



生活習慣病の病態解明 と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学
共同プロジェクト2013



武田 茂樹

群馬大学大学院
理工学研究院
分子科学部門
教授

Gタンパク質共役受容体の新規リガンド探索と創薬への応用

URL: <http://stakeda.dept.eng.gunma-u.ac.jp/~stakeda/>

現在の関連研究内容

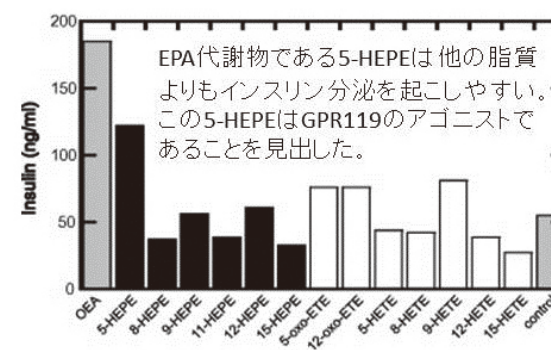
- Gタンパク質共役受容体に働く脂質メディエーター、生理活性ペプチドの探索
- インスリン分泌を促す化合物の探索とそのシグナル伝達系の解析
- 恒常的活性化状態にあるGタンパク質共役受容体の分子機構
- Gタンパク質共役受容体の新規低分子リガンドの同定

どのような成果が期待されるか

さまざまなGPCRに対してハイスループットスクリーニング系を構築し、合成低分子化合物のライブラリーなどをスクリーニングすることで、創薬のシーズ化合物を提供する。

本プロジェクトに役立つ技術、 研究リソース

GPCRに対するハイスループットスクリーニング系、新規リガンド探索用の各種ライブラリー(約650種類の糸状菌培養液ライブラリー、理化学研究所から供与された約1万2千種類の化合物ライブラリー、など)、GPCRを発現したTGカイコ



現在開発中の新規GPCRリガンドの例
オピオイド受容体新規アゴニスト
マウスでの鎮痛作用が確認済み
GLP-1の分泌に関わるTGR5の新規アゴニスト
糖尿病などの治療薬の開発のために
化合物の構造－機能相関を検討中



佐々木 雄彦

秋田大学大学院
医学系研究科
病態制御医学系 微生物学講座
教授

秋田大学 生体情報研究センター
センター長

イノシトールリン脂質代謝異常症

URL: <http://www.med.akita-u.ac.jp/~bisei/>

現在の関連研究内容

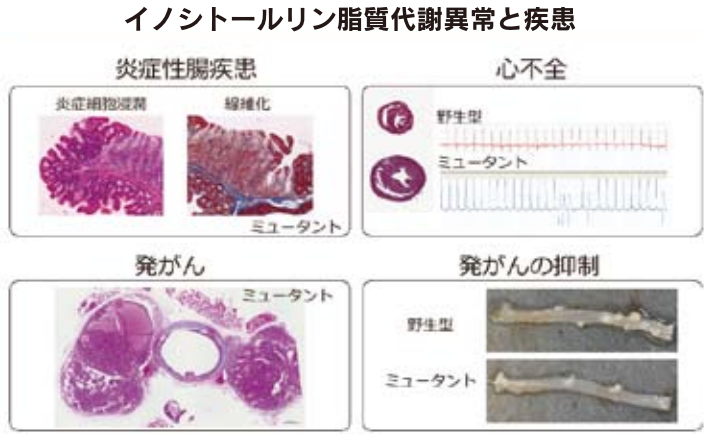
生体膜のイノシトールリン脂質は増殖、分化、細胞死、遊走、分泌など様々な細胞機能の発現を調節する。これまでに、イノシトールリン脂質の代謝酵素や標的タンパク質をコードするいくつかの遺伝子の変異が、がんや神経疾患をはじめとするヒト疾患の原因として同定されている。

どのような成果が期待されるか

イノシトールリン脂質代謝酵素欠損マウスを用いた研究によって、炎症性疾患、がん、心不全などの病態におけるイノシトールリン脂質代謝の役割ならびに新規の創薬ターゲットの提供が期待される。また、質量分析を原理とした、世界で屈指の脂質解析技術により、ゲノム・エピゲノム変化に伴う病態発現の機序を理解する、独自の研究成果が期待される。

本プロジェクトに 役立つ技術、 研究リソース

- 臨床検体へ適用できるイノシトールリン脂質定量解析技術 (Non-RI、絶対定量、高感度)
- イノシトールリン脂質代謝酵素欠損マウス



山田 祐一郎

秋田大学大学院
医学系研究科
内分泌・代謝・老年内科学
教授

インクレチンシグナルと生活習慣病

URL: <http://www.med.akita-u.ac.jp/~rounen/>

現在の関連研究内容

インクレチン (GIPとGLP-1) は消化管に発現するインスリン分泌促進ペプチドである。膵β細胞のほかに、中枢神経系、肺、脂肪組織、骨、腎臓、精巣など、さまざまな組織に作用し、食事から得られたシグナルをもとに生体の代謝調節を担っていることを解明してきた。

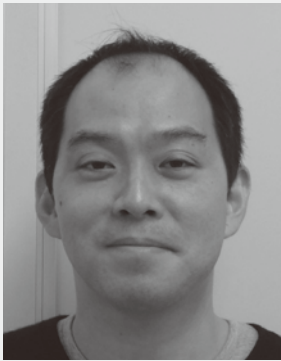
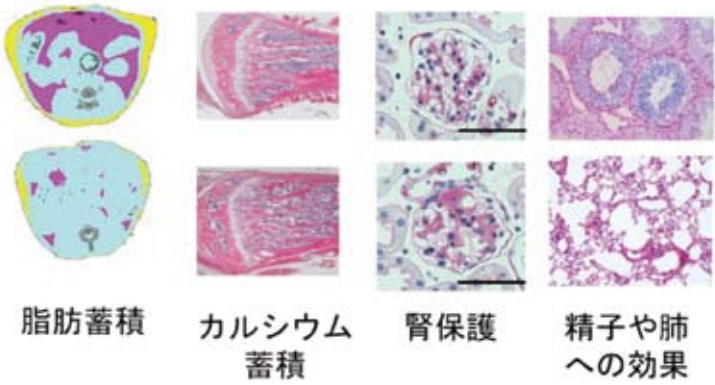
どのような成果が期待されるか

さまざまな食生活環境下で飼育したインクレチン受容体欠損マウスを用いた研究を継続しておこなうことによって、糖尿病・糖尿病腎症・肥満症・慢性閉塞性肺疾患・骨粗鬆症・不妊などの生活習慣に関わる疾患群の発症・進展におけるインクレチンシグナルの意義を解明する。新たな創薬へのシーズを提供するとともに、エビデンスに基づく食事療法による生活習慣病の発症進展阻止につなげる。

本プロジェクトに 役立つ技術、 研究リソース

インクレチン (GIP、GLP-1)
受容体欠損マウス、糖尿病モ
デルAkitaマウス (遺伝背景
BL/6またはKK/Ta)

インクレチンシグナルの多様性



山崎 正和

秋田大学大学院
医学系研究科
細胞生物学講座
准教授

モデル生物を用いた RNAi スクリーニング

URL: <http://www.med.akita-u.ac.jp/dat/cgi/kouza.php?koza=kaibox>

現在の関連研究内容

上皮組織内の細胞の多くは、細胞の頂部一基部軸と直交する組織平面の軸に沿った極性を獲得する。これは平面内細胞極性 (planar cell polarity) と呼ばれ、ほとんどの多細胞生物において見られる一般的な現象である。最近、PCP制御系が組織・器官構築のみならず、膵β細胞の分化や幹細胞の運命決定などの様々な生命現象に関与することが明らかになりつつある。これまでにショウジョウバエを用いた組織特異的なRNAiスクリーニングにより新規PCP遺伝子を多数同定している。

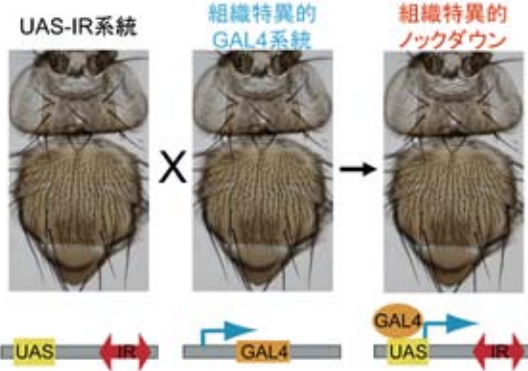
どのような成果が期待されるか

新規PCP遺伝子の機能解析を通じてPCPの分子機構が明らかになると同時に、PCP制御系が関与する生命現象や疾患の理解が深まる。また、ショウジョウバエは、肥満などの生活習慣病のモデルとして有用であることが知られており、ショウジョウバエ個体を用いたRNAiスクリーニングは本プロジェクトにおける有益なツールとして期待される。

本プロジェクトに役立つ技術、 研究リソース

ショウジョウバエ個体を用いた組織特異的なRNAiスクリーニングのノウハウ

ショウジョウバエを用いた組織特異的 RNAi



林 良敬

名古屋大学
環境医学研究所
発生遺伝分野
准教授

プログルカゴン由来ペプチドと代謝制御異常

URL: http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/hassei_iden.html

現在の関連研究内容

グルカゴン遺伝子にコードされるプログルカゴンを前駆体として膵島α細胞ではグルカゴン、腸管上皮L細胞ではグルカゴン様ペプチド (GLP) などが産生される。これらペプチドの産生制御機構と生理作用の解析、またこれらペプチドを産生する細胞の発生・分化・増殖の制御機構の解析を行っている。

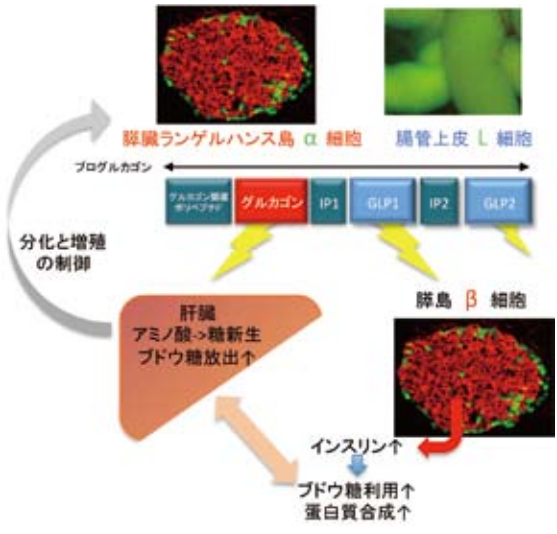
どのような成果が期待されるか

血糖値上昇作用を示すグルカゴンの産生と膵島α細胞の増殖を抑制するメカニズムを解明することにより、新しい機序の抗糖尿病薬の開発・新規創薬ターゲットの提供が期待される。

一方、膵島β細胞に対して細胞保護作用やインスリン分泌刺激作用を示すGLP-1の産生と腸管L細胞の増殖を促進するメカニズムを解明することにより、新しい機序のインクレチン関連薬の開発が期待される。さらに、プログルカゴン由来ペプチド欠損による代謝異常の解析を介してこれらペプチドの新たな生理作用の解明が期待できる。

本プロジェクトに役立つ技術、研究リソース

グルカゴン遺伝子緑色蛍光蛋白質ノックインマウス、グルカゴン遺伝子欠損マウス





新しい研究リソースの開発とそれらのリソースを駆使して生活習慣病など
生体調節系の異常に基づく疾患の病態解明と新しい創薬標的の同定を目指します。

We aim to elucidate the etiology of life-style diseases and identify
the molecular targets to treat these diseases by developing and
utilizing new research resources



北村 忠弘

群馬大学
生体調節研究所
代謝シグナル解析分野
教授



畑田 出穂

群馬大学
生体調節研究所
ゲノム科学リソース分野
教授



泉 哲郎

群馬大学
生体調節研究所
遺伝生化学分野
教授



倉林 正彦

群馬大学大学院
医学系研究科
臓器病態内科学分野
教授



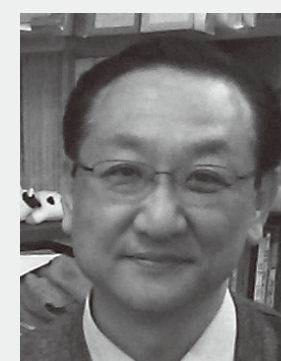
対馬 義人

群馬大学大学院
医学系研究科
放射線診断核医学分野
教授



村上 正巳

群馬大学大学院
医学系研究科
臨床検査医学
教授



山田 正信

群馬大学大学院
医学部医学系研究科
病態制御内科学
教授



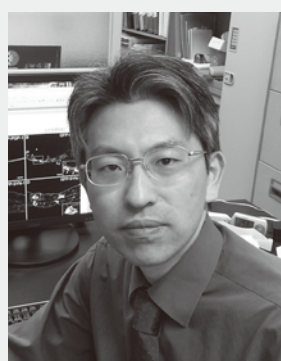
岡島 史和

群馬大学
生体調節研究所
シグナル伝達分野
教授



小島 至

群馬大学
生体調節研究所
細胞調節分野
教授



佐藤 健

群馬大学
生体調節研究所
細胞構造分野
教授



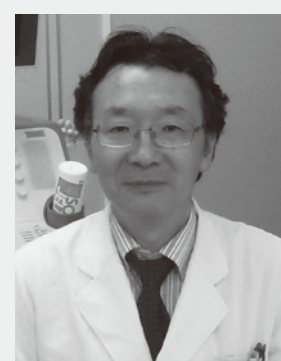
佐藤 隆史

群馬大学
生体調節研究所
核内情報制御分野
准教授



土橋 邦生

群馬大学大学院
保健学研究科
教授



横山 知行

群馬大学大学院
保健学研究科
生体情報検査科学講座
教授



井上 裕介

群馬大学大学院
理工学研究院
分子科学部門
准教授



武田 茂樹

群馬大学大学院
理工学研究院
分子科学部門
教授



徳永 文穂

群馬大学
生体調節研究所
分子細胞制御分野
教授



山下 孝之

群馬大学
生体調節研究所
遺伝子情報分野
教授



荒川 浩一

群馬大学大学院
医学系研究科
小児科学
教授



和泉 孝志

群馬大学大学院
医学系研究科
生化学分野
教授



佐々木 雄彦

秋田大学大学院
医学系研究科
病態制御医学系 微生物学講座
教授
秋田大学 生体情報研究センター
センター長



山崎 正和

秋田大学大学院
医学系研究科
細胞生物学講座
准教授



山田 祐一郎

秋田大学大学院
医学系研究科
内分泌・代謝・老年内科学
教授



林 良敬

名古屋大学
環境医学研究所
発生遺伝分野
准教授