

医系科学研究科 医化学教室

広島大学大学院医系科学研究科 医化学教室では、卒業大学、学部を問わず、熱意のある大学院生を募集いたします。

「医化学教室の研究テーマ」

医化学教室では、糖・脂質代謝異常、さらに癌、筋や神経系疾患の発症に関わる分子機構を解明し、新しい治療方法を開発することを目標にしています。

メタボリックシンドロームに関しては、耐糖能異常(糖尿病)、高脂血症、内臓肥満、高血圧を併せ持つ病態で、患者は中年期に心筋梗塞や脳梗塞を発症することが多く、直ちに死に至らなくても、種々の障害を残した状態で老後を過ごすことになりがちです。

これは、超高齢化社会を迎えるわが国の医療財政上にも大きな問題となっています。

平成18年の国民健康・栄養調査結果では、糖尿病が強く疑われる人は約820万人、糖尿病の可能性が否定できない人は約1,050万人で、合わせて約1,870万人と報告されています。

現在、40～74歳の男性では2人に1人、女性では5人に1人が、メタボリックシンドロームあるいは予備群と考えられる、まさに危機的な状況です。

また、肥満状態では慢性的な炎症が存在していることが広く知られるようになり、動脈硬化等の臓器障害や発癌には、慢性炎症が密接に関与することが近年、注目されています。

そこで、医化学教室では、最先端の分子生物学の手法を取り入れて、

- (1) 糖や脂質の代謝が、どのように調節されているか？
- (2) メタボリックシンドローム(具体的には、糖尿病、高脂血症、脂肪肝NASH、動脈硬化の発症メカニズム、癌、筋変性)

「医化学教室の簡単な紹介」

医化学教室は、昭和50年4月に創設された生化学第二講座が前身となっています。初代教授は武田誠郎先生、2代目教授は五十嵐和彦先生(現、東北大学医学部)で、平成18年4月に3代目の教授として浅野知一郎が着任しました。今年4月で教室のスタートから3年になりますが、この間に、中津講師、山本屋助教が加わると共に、修士と博士課程を合わせ多数の大学院生が入学し、研究に励んでいます。医学部卒業者のみではなく、薬学部、理学部、農学部、歯学部を卒業した多彩なメンバーが加わって、活躍しています。メタボリックシンドロームは既に大きな社会

実験の経験が無くても丁寧に指導しますので、問題はありません

tasano_k@oshima-u.ac.jp

「医化学教室の現在のメンバー」

教授: 浅野 知一郎
 講師: 中津 祐介
 助教: 山本屋 武
 助教: 神名 麻智
 技術補佐員: 中西 魅加子
 技術補佐員: 大島 侑乃
 大学院生:

金本 麻裕 (D3)
 内藤 美季 (D3)
 長谷井 俊 (D3)
 水野 優 (D2)
 赤坂 保行 (D2)
 青山 峻也 (M2)
 城戸 裕史 (M1)



「医化学教室の研究プロジェクトとストラテジー」

現在、私たちの教室での研究手法の一部を以下に紹介します。これらがすべてではありませんし、これからは新規の実験手段を取り入れていきます。

(1) 細胞内複合体解析からの手法——さまざまな細胞現象は、多段階にわたるシグナル伝達や転写因子を介したステップによって誘導されます。この経路を構成するタンパクを網羅的に同定



(2) 新規yeast two hybrid法による膜タンパクに対する結合タンパクの同定——細胞膜には受容体やトランスポーターなどの重要なタンパクが多く存在します。このような膜タンパクに対しては、結合するタンパクを同定する効果的な手法がありませんでした。私たちは、膜タンパク全長をbaitに用いる新規のyeast two hybrid systemを取り入れ、未知の結合タンパクを同定し、その役割の解明を進めつつあります。

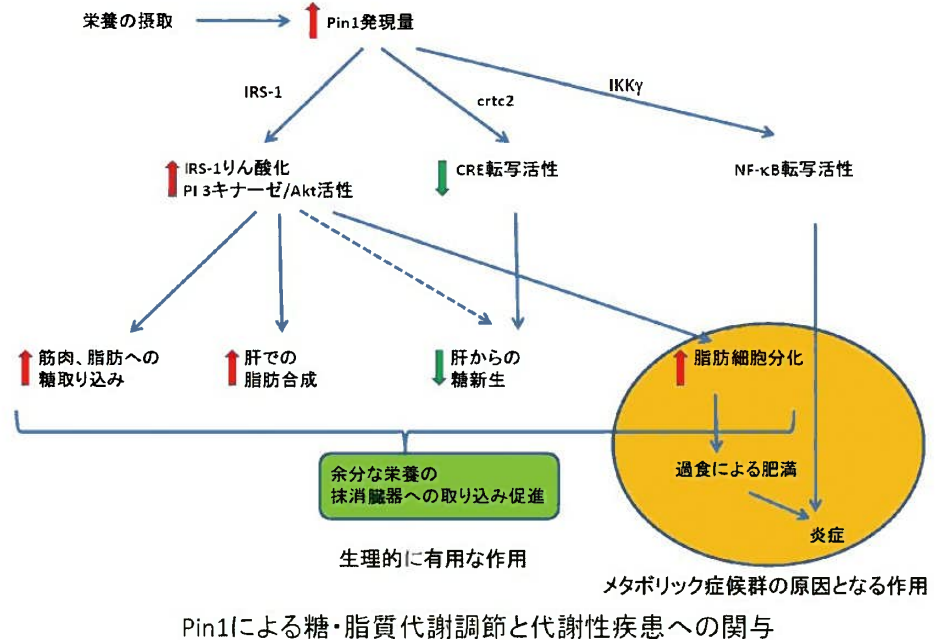
(3) プロリン異性化酵素による代謝調節と病態への関与の解明

プロリン異性化酵素とは、プロリンを含む特定のmotifに結合し、プロリンのcis-trans間での構造変化を触媒する酵素です。私達は、前述の(1)の手法から、代表的なプロリン異性化酵素であるPin1がIRS-1に結合することを見いだしました。Pin1はIRS-1に結合してインスリン作用を増強することや、脂肪細胞の分化に必須であること、さらにCrtc2やCreb1に結合しCRE転写活性抑制を介して肝臓からの糖新生を抑制することを報告してきました。さらに、多くの重要なタンパクがPin1によって活性制御を受けていることを私達は見出しており、培養細胞とKOマウスを用いて詳細な解明を進めています。

また、未だ殆ど研究されていないPin1類似プロリン異性化酵素としてPAR14というタンパクが存在します。

今後、Pin1とPAR14の臓器特異的なKOマウスを掛け合わせるなどし、代謝や肥満、炎症から血管、癌や脳神経機能に至るまで多くの役割を明らかにしていく予定です。

プロリン異性化の反応を細胞内で検知するシステムがないことが、この分野の研究が遅れている原因の一つと思われます。これから多くの発見ができる有望なテーマと楽しみながら、実験を進めています。



Pin1による糖・脂質代謝調節と代謝性疾患への関与

(4) 疾患の分子メカニズム解明から新規治療薬の開発

私達は、高脂肪食負荷によって、肝臓、筋肉、脂肪、膵β細胞内のPin1が顕著に増加する知見を

得たことから、疾患との関連に関心を持って研究を進めています。多くの癌ではPin1の発現量が増えており、悪性度と高い関連性があります。また、このような癌はPin1の発現を低下させると、アポトーシスに陥ることも知られています。

一方、私達は、Pin1の臓器ごとの役割を解明するために、世界に先駆けて、Pin1の臓器特異的KOマウスを樹立しました。まず、Pin1を肝臓で欠失させると、肝機能は正常ですが、高度な脂肪肝や非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を発症しません(下図はマウスの肝臓における脂肪沈着を示す)。また、Pin1 KOマウスは、高脂肪食を与えても肥満せず、低温環境下で発熱量が高いことも判明しました。

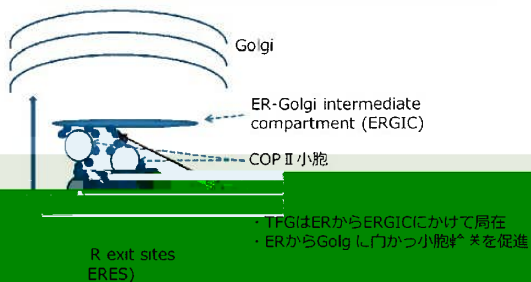
これらを踏まえて、私達は、Pin1の発現を抑制することが、NASHの最大目標です。

正常マウス		Pin1 KO マウス	
通常食	メチオニン・コリン欠乏食	常食	

(5) Trk-fused gene (TFG)の代謝調節と神経機能における役割

Trk-fused gene (TFG)は、Trkと融合しキメラタンパクが合成すると、癌遺伝子となることから命名されたタンパクです。ごく最近までTFG自体の機能は不明でしたが、我々は、Pin1に結合すること、肥満マウス(ob/ob)では肝臓、筋肉、脂肪とも発現量が顕著に減少することから、その重要性に着目し、Cre-loxPのシステムによる臓器特異的なTFG KOマウスを作成しました。その後、TFGが遺伝性運動感覚ニューロパチー(HMSN)やCharcot-Marie-Tooth病(CMT)の原因遺伝子であることの報告が他グループよりなされました。従って、TFGは神経機能と代謝調節の両方に重要な役割を有しているようです。私達は、各種臓器におけるTFGの生理的な役割と、TFGの遺伝子異常が生じた場合に細胞内におきる分子機構を解明していきます。

TFGは小胞体 (ER) からGolgi体へのCOP II小胞を介した輸送に重要な役割を担っている



TFG遺伝子変異が神経変性疾患の原因となる

	近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (HMSN-P)	Charcot-Marie-Tooth病 (軸索型)	遺伝性痙性対麻痺 (HSP)
TFG変異部位	p.Pro285Leu (heterozygous)	p.Gly269Val (heterozygous)	p.Arg106Cys (homozygous)
障害神経	主に運動ニューロン	末梢神経	上位運動ニューロン
主要症状	近位筋優位の筋力低下・筋萎縮、線維束性収縮 糖尿病・脂質異常症の合併が多い	四肢遠位部優位の筋力低下・感覚低下	下肢の痙縮、筋力低下
機序	不溶性の凝集形成 TDP-43陽性封入体	不溶性の凝集形成	Oligomer形成障害

(6)慢性炎症の分子メカニズム

肥満では、恒常的な慢性炎症の状況が引き起こされています。これには、肥大した脂肪細胞へのマクロファージの浸潤がメカニズムの一つとして提唱されています。私達は、前述したPin1が、脂肪細胞のバシラチンまた生体下を促進することを見出しています。さらに、マクロファージではPin1が増悪させるように働いています。

この代謝異常と炎症の繋がりを改善することで、新規の治療方法を検討しています。

「医化学教室の週間スケジュール」

火曜日 9:30から10:30: 論文抄読会およびデータクラブ

水曜日 17:00から17:40: データの検討や実験の相談

論文抄読会では、最近の注目すべき論文を紹介し、みんなで討論します。また、データクラブでは、毎回1人が研究の進行状況を報告し、意見交換を行います。水曜日の会では、研究進行状況を簡単にチェックして、メンバー全員で協力して実験を進められるように相談します。

「教授からのメッセージ」

みなさんは、既に臨床研修を終えた後、大学院への進学を考えておられると思います。私は、大学を卒業後、ほぼ20年間、代謝や内分泌を中心とした内科診療に関わってきました。患者を診察することは充実感もありましたが、何か、病気の原因の解明や治療方法のヒントとなる発見をしたいと思うようになったのが、生化学教室へ異動した理由です。研究は自分のアイデアで計画を企画し、自分のペースで進めることができる点で、楽しみがあります。毎日、夜遅くまで実験をするつらい生活を思い浮かべる人もいますが、むしろ自由度が高く、自分の個性を發揮できる場であると、私は思います。また、若いうちには、新しいことにチャレンジしていかなければ進歩がありませんので、将来的に臨床に戻る方でも、研究の経験は役にたつものと思います。

私たちの教室は、個人の自由をある程度は尊重し、みんな和気あいあいと過ごしています。もちろん、実験の経験がなくても丁寧に指導しますので、問題はありませんし、新しい研究の手法を取り入れることを考え、効果的に成果を出せるように協力して進めています。

あくまで目指すのは、「教科書に書き加えられる発見をすること」と「新しい診断や治療に結びつく発見をすること」であると考えています。ぜひ、意欲のある方(若干、不安であっても)は、私たちの教室への進学を検討していただければ幸いです。質問等あれば、メール(tasano@hiroshima-u.ac.)もしくは電話(082-257-5135)に気軽に問い合わせいただければ幸いです。

ホームページ: http://home.hiroshima-u.ac./ika_aku/researches.html

教室内外でのメンバーの写真: <http://30d.jp/ikagaku/2>