

教 授 | 西中村 隆一 にしなかむら・りゅういち
ryuichi@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile

東京大学医学部医学科卒業。
同大学部付属病院、自治医科大学付属病院などで内科医として4年間勤務。
1991年、東京大学医科学研究所で研究を開始。
1993年、米国DNAX研究所客員研究員。
1996年、東京大学医科学研究所大学院医学系研究科博士課程修了後、同大医学研究所教員。
同大客員助教授を経て、2004年、熊本大学発生医学研究センター教授に就任。
2009年、発生医学研究所教授。

References

- Yuri, S., Fujimura, S., Nimura, K., Takeda, N., Toyooka, Y., Fujimura, Y., Aburatani, H., Ura, K., Koseki, H., Niwa, H., and Nishinakamura, R. Sall4 is essential for stabilization, but not pluripotency, of embryonic stem cells by repressing aberrant trophectoderm gene expression. *Stem Cells* 27:796-805, 2009.
- Kawakami, Y., Uchiyama, Y., Esteban, R.C., Inenaga, T., Koyano-Nakagawa, N., Kawakami, H., Marti, M., Kmita, M., Monaghan-Nichols, P., Nishinakamura, R., and Belmonte, J.C. Sall genes regulate region-specific morphogenesis in the mouse limb by modulating Hox activities. *Development* 136: 585-594, 2009.
- Sakaki-Yumoto, M., Kobayashi, C., Sato, A., Fujimura, S., Matsumoto, Y., Takasato, M., Kodama, T., Aburatani, H., Asashima, M., Yoshida, N., and Nishinakamura, R. The murine homolog of SALL4, a causative gene in Okihiro syndrome, is essential for embryonic stem cell proliferation, and cooperates with Sall1 in anorectal, heart, brain and kidney development. *Development* 133: 3005-3013, 2006.
- Osafune, K., Takasato, M., Kispert, A., Asashima, M., and Nishinakamura, R. Identification of multipotent progenitors in the embryonic mouse kidney by a novel colony-forming assay. *Development* 133: 151-161, 2006.
- 内山裕佳子、西中村隆一「腎臓形成と再生」蛋白質 核酸 酵素 52:1413-1418, 共立出版, 2007.

新たな遺伝子も発見 Sall1遺伝子をベースに、 腎臓発生の謎に迫る

発生・再生医学が脚光を浴びているが、腎臓などの複雑な臓器の再生は簡単ではない。しかし、Sall1遺伝子の発見に加え、腎臓前駆細胞が示している新たな遺伝子も発見した西中村隆一教授の研究は、着実に成果をあげている。

現実味を帯びてきた腎不全治療の可能性

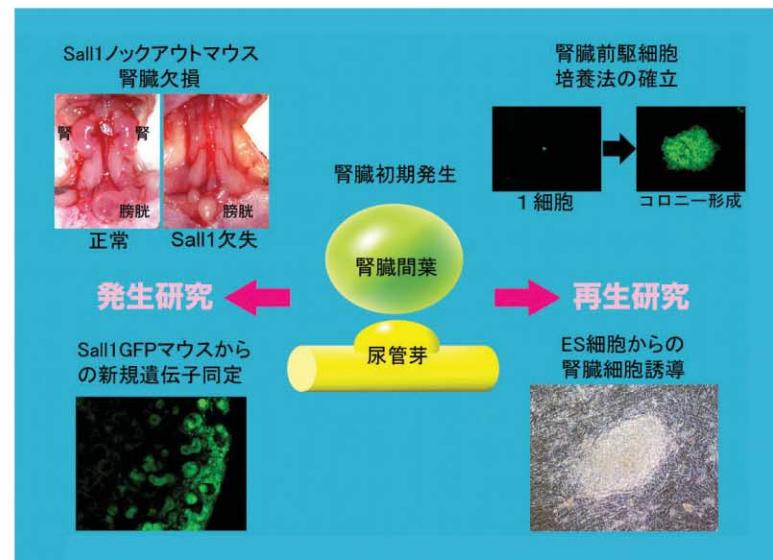
腎臓発生にかかわる遺伝子の検索実験とノックアウトマウスの実験を経て、Sall1という腎臓形成に重要な役割を果たす遺伝子を発見した西中村教授。「この遺伝子がなくなれば、腎臓は形成されません」。Sall1がどんな役割を持ち、Sall1の上流や下流にどんな遺伝子が存在し、どうやって腎臓が形成されていくのか。そのメカニズムを解明し、腎臓の再生を可能にする。それが西中村教授の研究テーマである。

現在、腎不全で人工透析を受けている人は全国で約25万人といわれる。腎臓のような複雑な臓器を再生することは容易ではないが、「腎不全も、最初は1~2種類の細胞が壊れることから始まります。初期の段階なら、だめになった細胞を補充するという治療が、現実味を帯びるところまでできています」

幹細胞学の様相を帯びてきた腎臓研究

ここ数年で、研究はさらに進化した。複雑な臓器である腎臓の大部分が、実は一種類の前駆細胞から形成されていくことが判明したのである。「その前駆細胞が、腎臓形成に重要なSall1を非常に強く出していることが分かりました」。腎臓形成が単一細胞レベルで解析できるという可能性を帯びた研究結果は、『Development』誌の巻頭で紹介された。

この前駆細胞からSall1以外にどのような遺伝子が出ているかを解析した結果、西中村教授は新しい遺伝子を発見した。その遺伝子をつぶしたノックアウトマウスには、腎臓が形成されなかつたのである。次は「腎臓形成の前駆細胞を作ること」を視野に入れているという西中村教授。ES細胞やiPS細胞を使い、困難といわれる腎臓再生への階段を一步ずつ確実に上っている。





教授 小椋 光 おぐら・てる
ogura@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile

1954年生まれ。岡山県出身。
広島大学理学部生物学科卒業。
京都大学大学院理学研究科博士課程修了。理学博士。
国立予防衛生研究所研究員を経て、1985年に熊本大学医学部附属遺伝医学研究施設助手。1987年に同講師。1990年、同助教授。
英國エインバラ大学研究員を経て、2000年、熊本大学発生医学研究センター助教授。2002年、同センター教授。2008年、同センター長。
2009年、熊本大学発生医学研究所教授、同所長。

References

- Matsushita-Ishiodori, Y., Yamanaka, K., Hashimoto, H., Esaki, M., Ogura, T. The conserved aromatic and basic amino acid residues in the pore region of *C. elegans* spastin play critical roles in microtubule-severing. *Genes Cells*, in press.
- Nishikori, S., Yamanaka, K., Sakurai, T., Esaki, M., Ogura, T. p97 homologs from *C. elegans*, CDC-48.1 and CDC-48.2, suppress the aggregate formation of huntingtin exon1 containing expanded polyQ repeat. *Genes Cells* 13, 827-838, 2008.
- Yamauchi, S., Higashitani, N., Otani, M., Higashitani, A., Ogura, T., Yamanaka, K. Involvement of HMG-12 and CAR-1 in the *cdc-48.1* expression of *Caenorhabditis elegans*. *Dev. Biol.* 318, 348-359, 2008.
- Sasaguri, Y., Yamanaka, K., Nishikori, S., Ogura, T. *Caenorhabditis elegans* p97/CDC-48 is crucial for progression of meiosis I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 358, 920-924, 2007.
- Yakushiji, Y., Nishikori, S., Yamanaka, K., Ogura, T. Mutational analysis of the functional motifs in the ATPase domain of *C. elegans* fidgetin homologue FIGL-1: Firm evidence for an intersubunit catalysis mechanism of ATP hydrolysis by AAA ATPases. *J. Struct. Biol.* 156, 93-100, 2006.
- Okuno, T., Yamanaka, K., Ogura, T. An AAA protease FtsH can initiate proteolysis from internal sites of a model substrate, apo-flavodoxin. *Genes Cells* 11, 261-268, 2006.
- Yamanaka, K., Okubo, Y., Suzuki, T., Ogura, T. Analysis of the two p97/VCP/Cdc48p proteins of *Caenorhabditis elegans* and their suppression of polyglutamine-induced protein aggregation. *J. Struct. Biol.* 146, 242-250, 2004.

タンパク質の“介添人”AAAシャペロン そのメカニズムを探る

立体構造を持つ細胞内のタンパク質。想像を超える物質がひしめく細胞内で、構造形成がうまくいかなかったり、変性を起こす場合がある。その際に重要な役割を果たすタンパク質AAAシャペロンの解析が、小椋光教授の研究テーマである。

繊細なタンパク質の介添人

小椋教授は「タンパク質はその形が命」と語る。立体構造を持つ細胞内のタンパク質は、アミノ酸の並び方が決まれば、機能するために必要な形をとる。しかし、細胞内には私たちが想像するよりもはるかに多くの物質が密集し、タンパク質の構造形成がなかなかうまくいかない場合がある。しかもとても繊細で、例えば細胞に熱ストレスをかけると、タンパク質は熱変性してしまう。

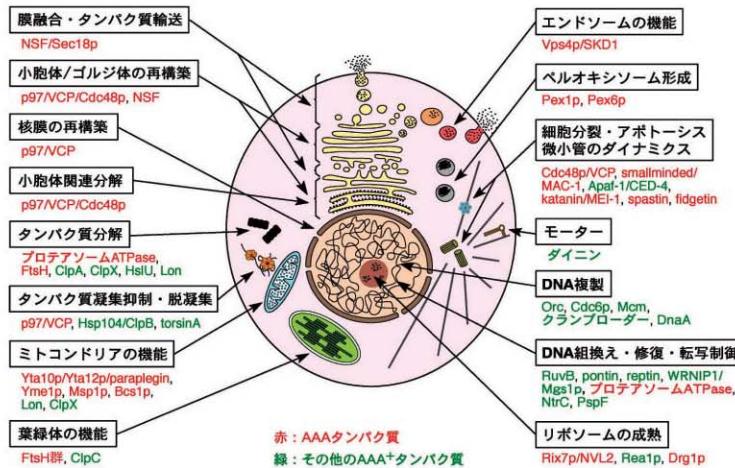
その際に大切な働きをするのが分子シャペロンだ。「シャペロンとはフランス語で、社交界に出る若い女性に付き添う介添人のこと。変性してしまったタンパク質が他のタンパク質と接着し、凝集体となって機能しなくなるのを防ぐ重要な役割があります」と小椋教授。その分子シャペロンの中でも、多様な機能を発揮するAAA(トリプルA)シャペロンが小椋研究室の研究テーマである。

神経変性疾患予防・治療への道も

AAAシャペロンは、他のシャペロンと違った多様な機能を発揮する。「AAAシャペロンは、凝集体のタンパク質をほどくことができるのです。ゆで卵を生卵に戻すことはできませんが、原理的にAAAシャペロンはそれができます」。いわばゴミの再利用である。さらに、AAAシャペロンには、変性して不要になったタンパク質を壊してアミノ酸に戻してしまうものもある。アミノ酸は新しいタンパク質を作る材料として使われるので、こちらはゴミのリサイクルである。「つまり、AAAシャペロンは、ゴミの再利用やリサイクルをする細胞のエコシステムというわけです」と小椋教授は語る。

このような機能を持つAAAシャペロンの解析が進み、その活性をうまく制御できるようになれば、アルツハイマー病やパーキンソン病などの変性したタンパク質が原因で起こる疾患の予防・治療への道が開けることも期待されている。

AAAタンパク質の多彩な細胞機能





教 授 | 山田 源 やまだ・げん
gensan@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile

大阪大学基礎工学部生物工学卒後、阪大修士課程、博士課程(中退)。医博(大阪大学)。

サイトカインシグナル伝達(浜岡研究室、高津博士)、サイトカイン(現在はIL5)のクローニングのため癌研生化学部(谷口維紹部長)に派遣、阪大細胞工学センター助手、ドイツマックスプランク研究所(Peter Gruss研究室)研究員、鹿児島大学工学部助教授、久留米大学先端癌セ助教授を経て、1998年、熊本大学生命資源研究・支援センター教授。

2009年より発生医学研究所教授。

1990年フンボルトフェロー(辞退)、HFSPフェロー。

谷口教授から多くの事を学ぶ。セミナーは谷口研の影響を受け英語で。Peter Grussラボで多くの多国籍の若い方々と交流できた経験を活かしたい。21世紀COE、グローバルCOE2期連続担当講座。

References

- Miyagawa,S., et al. Genetic interactions of the Androgen and Wnt/ β -catenin Pathways for the Masculinization of External Genitalia. *Mol.Endocrinol.*, in press
- Suzuki,K., et al. Embryonic hair follicle fate change by augmented β -catenin through Shh and Bmp signaling. *Development*, 136:367-372, 2009.
- Nishida,H., et al. Positive regulation of steroidogenic acute regulatory protein (STAR) gene expression through the interaction between Dlx and GATA-4 for testicular steroidogenesis. *Endocrinology*, 149:2090-7, 2008
- Ohta,S., et al. Cessation of gastrulation is mediated by suppression of Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) at the Ventral ectodermal ridge. *Development*, 134:4315-24, 2007
- Haraguchi,R. et al. Molecular analysis of coordinated bladder and urogenital organ formation by Hedgehog signaling. *Development* 134: 525-533, 2007
- Suzuki,K. et al. Regulation of outgrowth and apoptosis for the terminal appendage, external genitalia, development by concerted functions of Bmp signaling. *Development*. 131: 6209-6220, 2003.
- Haraguchi,R. et al. Unique functions of Sonic hedgehog signaling during external genitalia development. *Development*, 128, 4241-4250, 2001.
- Haraguchi,R. et al. Molecular analysis of external genitalia formation: the role of fibroblast growth factor (Fgf) genes during genital tubercle formation. *Development*, 127, 2471-2479, 2000.
- Miyado,K., *Yamada,G., *Yamada,S., et al. Requirement of CD9 on the egg plasma membrane for fertilization. *Science*, 287, 321-324, 2000. *equally contributed first author

医学的課題も視野に入れた研究 器官形成プログラムと性差

これまでほとんど解明されていなかった、哺乳類の生殖系器官発生メカニズムを探ることが山田源教授の研究テーマ。生殖系器官に多い先天性発生異常や、性差にかかる病態との関連にも注目している。

細胞増殖因子群のカスケードを解明

山田源教授の研究チームは、生殖系器官発生に必要な細胞増殖因子群の、お互いに協調した流れ(カスケード)を世界で初めて解明。「それらカスケードには、代表的細胞増殖因子のWnt、ヘッジホッグ、Fgf、Bmpシグナルなどが含まれています」と山田教授。これまで、手足などの器官形成において、細胞増殖因子群の組み合わせが重要であることは解明されつつあった。山田研究室は、哺乳類にとって重要な生殖系器官発生過程において未解明であった細胞増殖因子群の機構解明に、世界初の先鞭をつけたと言える。四肢等の発生に必要な発生プログラムと比較して、生殖器官発生プログラムの特長が判明してきた。「雌雄差を示す点は、生殖系器官の発生機構において極めて重要な特徴であり、これについて、Wntシグナルの関与があるという手がかりが、今得られつつあるところです」

生殖系器官にかかる病態にも注目

生殖系器官は、先天性発生異常や疾患が多く起こる部位でもある。山田教授は、先天性発生異常に関与する遺伝子を、世界で初めて細胞増殖因子系で示唆。その中には、前立腺ガンなどに関与が疑われていたヘッジホッグという増殖因子も含まれ、その病態を解明する糸口となる可能性も生まれている。

また、生殖系器官の上皮の特徴づけを行う因子として、Wntシグナルの関与を示す知見が得られている。他の器官の上皮発生では、例えば異物から体を守るバリア機能を可能にするためにWntシグナルは重要な働きを持つ。「“異物”である受精を経た胚を受容する子宮内膜などの上皮形成においては、この因子はどう働くのか。興味深い疑問です」と山田教授。生殖器系と一般器官の臓器群の発生メカニズムの解明は、性という特殊化と一般性を解明するテーマとして期待される。





教 授 山村 研一 やまむら・けんいち
yamamura@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile

信州大学医学部卒業後、大阪大学大学院医学研究科博士課程修了。医学博士。
富山医科薬科大学助手、米国イエール大学リサーチフェロー、大阪大学助手、同大講師を経て、1986年、熊本大学医学部附属遺伝医学研究施設教授。
2000年、医学部改組に伴い熊本大学発生医学研究センター教授。
2009年、熊本大学生命資源研究・支援センター教授。

References

- Hashimoto, D., Ohmura, M., Hirota, M., Yamamoto, A., Suyama, K., Baba, H., Araki, K., Mizushima, N., and Yamamura, K. Involvement of autophagy in trypsinogen activation. *J. Cell Biol.* 181: 1065-1072, 2008.
- Suyama, K., Ohmura, M., Hirota, M., Ozaki, N., Ida, S., Endo, M., Araki, K., Gotoh, T., Baba, H., and Yamamura, K. C/EBP homologous protein is crucial for the acceleration of experimental pancreatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 367: 176-182, 2008.
- Ohmura, M., Hirota, M., Araki, M., Mizushima, N., Matsui, M., Mizumoto, T., Haruna, K., Kume, S., Takeya, M., Ogawa, M., Araki, K. and Yamamura, K. Autophagic cell death of pancreatic acinar cells in serine protease inhibitor Kazal Type 3 deficient mice. *Gastroenterology*. 129:696-705, 2005.
- 山村研一:「ポストゲノム後の動物モデルの位置づけ」pp5-8,別冊・医学のあゆみ(山村研一編集)、医歯薬出版、2004年1月



画期的な 「可変型遺伝子トラップ法」を開発し、 疾患の発生遺伝学研究を進める

独自のトラップベクターの考案により、遺伝子を網羅的に破壊し、研究に必要なミュータント(変異)マウスを迅速に作製することを可能にした山村研一教授。本グローバルCOEをはじめ、多くの研究者がその恩恵に預かっている。山村教授は、発生工学の観点からその手法のさらなる改良を進めてゲノム解析を急ぐとともに、臨床医学と連携し遺伝性のヒト疾患に関する研究などを進めている。

ゲノム解析を中心としたベーコン型研究

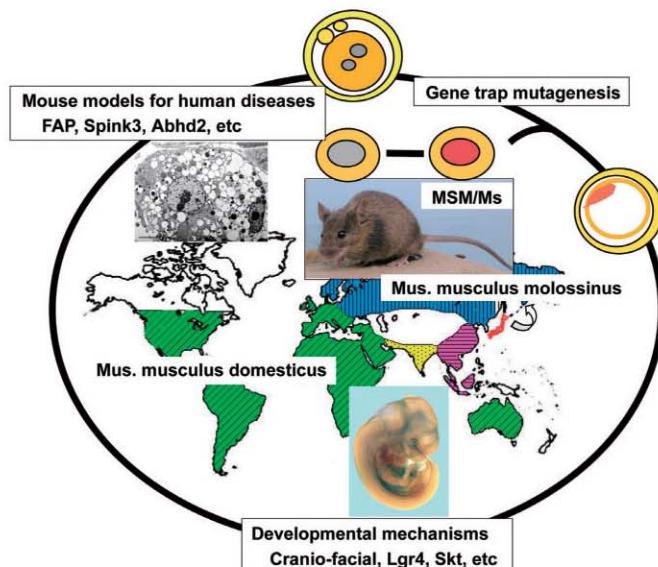
山村教授が開発した「可変型遺伝子トラップ法」は、マウスの細胞にトラップベクター(現在は21番目のバージョンpU-21を採用)を導入して、マウス内在性遺伝子を完全破壊した後、どんな遺伝子も挿入できるようにした画期的なノックアウトマウスの作製法だ。実験用マウスを効率よく作成できる手法として高く評価され、2007年、米国でベクター構造に関する特許が成立した。

山村研究室は、発生工学技術の進歩に合わせ、遺伝子トラップ法の改良を行っている。しかし、「研究者の仕事はマウスを作ることではなく、それを解析して研究を進めること」という方針の下、ゲノム上の遺伝子にヒットしないトラップ alleleの解析など、ゲノムの解析研究にも精力を注いでいる。同研究室は、これらの研究を帰納法的に進めており、山村教授はこれを「ベーコン型研究」と名付けている。

山村研究室のベーコン型研究の中でも、今最も注目されているのが、欧米産の実験用マウスに比べてガンの抵抗性が高い日本産野生マウス由来の近交系マウスの研究だ。山村教授は「既にES細胞の樹立に成功し、そのミュータントマウスの作製と解析を進めています。これは、ガン治療に新たな発見をもたらす可能性が高いのではと期待しています」と語る。

疾患と発生における遺伝と環境の相互作用を研究

山村研究室の研究のもう一つの柱が、「家族性アミロイドポリニューロパチー」(末梢神経の障害から運動障害や自律神経障害などを起こし、最終的に死に至る疾患)のほか、膵炎・膵ガンなど、遺伝性のヒト疾患の病態解明や、メタボリックシンドロームにおけるAbhd2遺伝子の役割に関する研究など、疾患と発生における遺伝と環境の相互作用に関する仮説検証型の研究だ。仮説を組み立てては実証する研究を積み重ね、病気の発症機構や頭顔面骨形成の仕組みなどを明らかにしている。





教 授 | 甲斐 広文 かい・ひろふみ
hirokai@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile

熊本大学薬学部を卒業後、宮田健教授の下で同大学薬学研究科修士課程を修了。
その後、エーザイ(株)研究所で研究員としての勤務を経て、熊本大学薬学部助手として呼吸器系の薬理学、細胞生物学を専門とする。薬学博士。
1992年から約2年間カリфорニア大学サンフランシスコ校でBasbaum教授の薰陶を得て気道上皮細胞の分化を研究。
帰国後、1996年から熊本大学薬学部助教授、2000年から遺伝子機能応用学分野の教授。1999年から博士後期課程の学生を海外に長期派遣するシステムを独自に構築し、国際的センスを持つ多くの若手研究者を輩出。

References

- Susuki S, Sato T, Miyata M, Momohara M, Suico MA, Shuto T, Ando Y, Kai H. The endoplasmic reticulum-associated degradation of transthyretin variants is negatively regulated by BiP in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 284(13):8312-8321 (2009)
- Taura M, Eguma A, Suico MA, Shuto T, Koga T, Komatsu K, Komune T, Sato T, Sayu H, Li JD and Kai H. p53 regulates TLR3 expression and function in human epithelial cell lines. *Mol. Cell. Biol.* 28(21):6557-6567 (2008)
- Morino S, Kondo T, Sasaki K, Adachi H, Suico MA, Sekimoto E, Matsuda T, Shuto T, Araki E, and Kai H. Mild Electrical Stimulation with heat shock ameliorates insulin resistance via enhanced insulin signaling. Increases Ubiquitinated Proteins and Hsp72 in A549 Cells via Attenuation of Proteasomal Degradation. *PLoS ONE* 3(12):e4068 (2008)
- Sato T, Susuki S, Suico MA, Miyata M, Ando Y, Mizuguchi M, Takeuchi M, Dobashi M, Shuto T, Kai H. Endoplasmic reticulum quality control regulates the fate of transthyretin variants in the cell. *EMBO J.* 26:2501-2512 (2007)
- Chirifu M, Hayashi C, Nakamura T, Toma S, Shuto T, Kai H, Yamagata Y, Davis SJ, Ikemizu S. Crystal structure of the IL-15-IL-15Ralpha complex, a cytokine-receptor unit presented in trans. *Nature Immunol.* 8(9):1001-7 (2007)
- Shuto T., Furuta T., Oba, M., Xu, H., Li, JD., Cheung, J., Gruenert, DC., Uehara, A., Suico, MA., Okiyoneda, T., and Kai, H. Promoter hypomethylation of toll-like receptor-2 gene is associated with increased proinflammatory response towards bacterial peptidoglycan in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. *FASEB J.* . 20: 782-784, (2006)
- Harada K, Okiyoneda T, Hashimoto Y, Ueno K, Nakamura K, Yamahira K, Sugahara T, Shuto T, Wada I, Suico MA, and Kai H. Calreticulin negatively regulates the cell surface expression of CFTR. *J. Biol. Chem.* 281: 12841-12848 (2006)
- Okiyoneda T, Harada K, Takeya M, Yamahira K, Wada I, Shuto T, Suico MA, Hashimoto Y, and Kai H. DeltaF508 CFTR pool in the ER is increased by calnexin overexpression. *Mol. Biol. Cell.* 15:563-574 (2004)
- Suico MA, Yoshida H, Seki Y, Uchikawa T, Lu Z, Shuto T, Matsuzaki K, Nakao M, Li JD, and Kai H. The ETS transcription factor MEF up-regulates lysozyme transcription in Epithelial cells through interaction with PML protein. *J. Biol. Chem.* 279: 19091-19098 (2004)

研究・人的交流を活発化し 医学・薬学をつなぐ 創薬基礎研究に取り組む

グローバルCOEプログラムにおいて、甲斐広文教授は薬学分野の立場から、細胞系譜制御研究の成果を医療技術・医療機器の開発・実用化に導く大切な役割を果たしている。

若手研究者育成で国際的な成果目指す

細胞系譜制御研究の成果と実社会との接点に、甲斐広文教授の開発的研究である創薬基礎研究分野がある。グローバルCOEプログラムのポイントは、熊大発生医学研究センターでの基礎的研究・開発的研究との共同研究によって、創薬や医療機器の開発につなげていくこと。そして、世界をリードする若手研究者を育て、国際的に卓越した研究を推し進めることにある。

毎週水曜日の昼休みに開催される「リエゾンラボ」では、研究者の先端的研究成果が発表されるとともに、若手研究者も参加した活発な質疑応答が行われる。薬学部甲斐研究室では、学部内にテレビ会議システムを設置し、熊本大学発生医学研究センターとリンクすることで若手研究者に刺激を与え、医学・薬学をつないだ創薬基礎研究の取り組みを活発化している。

難病の治療薬・治療法に取り組む

甲斐教授は上皮細胞の細胞系譜の解析に関する研究に携わり、気道上皮由来の基底細胞から粘液分泌細胞への分化誘導や、肺胞上皮細胞の分化誘導について世界的な研究成果を積み上げてきた。ここ数年は、上皮細胞に発現する病態関連分子の発現抑制や細胞内トラフィックに注目し、遺伝病などの難病の新たな治療薬や治療法の開発研究を行っている。また「メタボ改善」に向け、地場企業との産学連携による新しい医療機器の開発・実用化にも成功した。

甲斐研究室は、グローバルCOEプログラムへの参加により、細胞系譜制御研究分野との研究・人的交流を活発化させ、次世代へ向けた世界的な研究成果を導き出そうとしている。

