

研究室紹介



ゲノム医学研究センター ゲノム科学部門/
トランスレーショナルリサーチ部門
岡崎 康司



ゲノム科学部門ではゲノムワイド解析と遺伝学的アプローチにより疾患遺伝子同定や病態解明を行っています。これまでメタボリック症候群や骨粗鬆症などの病態解明、病態改善のための創薬標的の同定、診断マーカーの開発を目指して、転写制御ネットワークの解明を行いました。現在は、細胞内小器官であるペルオキシソームや、核の遺伝子異常によるミトコンドリア病遺伝子の同定、及びその機能解析に精力的に取り組んでいます。また、糖尿病関連遺伝子の探索や、糖尿病に関連する分泌タンパク質の同定も行っています。また、他部門と共同して、病態解明や治療薬のスクリーニングを目的として疾患患者由来のiPS細胞などを作成しています。このように当部門ではヒトの病態に迫る研究を積極的に展開し、基礎研究と臨床研究の橋渡しを目指しています。

トランスレーショナルリサーチ (TR) 部門では、臨床医学研究室と密接にコラボすることにより、主として疾患の原因遺伝子あるいは疾患感受性遺伝子の同定を目指しています。

マイクロアレイ・高速シーケンサーという実験系と、遺伝学とバイオインフォマティクススキルを活用することで、疾患遺伝子にたどりつくアプローチをとっています。これらの疾患遺伝子の機能解析を行うことにより、疾患の病態解明や、診断への応用を目指して基礎と臨床の橋渡し研究を展開しています。

以下に、これまでの代表的な業績と、現在進行中の研究を示します。

【ゲノム科学】達成できた研究の詳細

1) Id4 遺伝子の機能解析

間葉系幹細胞の脂肪細胞・骨芽細胞分化スイッチとしてId4 遺伝子を同定しました。KOマウス実験により、Id4 は脂肪細胞分化を抑制し、骨芽細胞分化に必須のRunx2 遺伝子の働きを促進することを明らかにしました。

2) PPAR γ 遺伝子の制御標的の探索

脂肪細胞分化制御因子PPAR γ が調節を行う標的遺伝子

を探索しました。プロモーターアレイを用いたChIP-chip 解析を用いて、新規のPPAR γ 標的遺伝子群を同定しました。

3) Tysnd1 の機能解析

細胞内小器官ペルオキシソームにおいて、内部の酵素を切断・活性化させるプロテアーゼTysnd1 遺伝子を同定し、これがペルオキシソームプロセッシングプロテアーゼである事を世界で初めて明らかにしました。KOマウス解析により、雄性不妊が起こることを示しました。

4) マイクロRNAと間葉系幹細胞分化

脂肪細胞・骨芽細胞分化時に、分化を調節するマイクロRNAを、発現アレイを用いた実験により複数同定しました。特に、miR-125b, miR-210が骨芽細胞分化を負、正にそれぞれ調節する因子であることを新たに突き止めました。

5) ALEX1 遺伝子の発現制御および機能解析

ALEX1の発現にWNTシグナルやDNAメチル化が関わる事や大腸癌における発現低下および予後との関連性、過剰発現による増殖抑制を明らかにし、ALEX1 ががん抑制遺伝子として機能する可能性を示しました。

6) ミトコンドリア病の原因遺伝子同定

小児科との共同により、核にコードされた遺伝子が原因となるミトコンドリア呼吸鎖異常症の原因遺伝子を複数、全エキソンシーケンス(WES)により同定しました。

7) 糖尿病・脂質代謝関連遺伝子の同定

PPAR γ によって制御される新規のセラミド合成酵素Fam57bを同定した。新規インクレチンである、IBCAPを同定しました。

【TR】達成できた・現在進行中の研究の詳細

1) FOP原因変異の探索

病態生理部門との共同研究において、進行性骨化性線維異形成 (FOP) において、国内の患者さんにも同様の変異が認められることを明らかにしました。

2) AMD 関連遺伝子の探索

眼科・遺伝子情報制御部門との共同研究において、

国内に加齢性黄斑変性症 (AMD) に HTRA1 遺伝子が関与していることを明らかにしました。

3) ミトコンドリア呼吸鎖異常症の原因遺伝子解明

ミトコンドリア呼吸鎖異常症 (MRCD) は、小児に見られる難病の一つで、およそ 7000 人に 1 人と高頻度に発症する先天性代謝異常である。現在、小児科およびゲノム科学部門との共同研究において MRCD 100 症例を超すエキソーム解析のバイオインフォマティクス解析を行ない、原因遺伝子候補を複数同定しています。

4) 性同一性障害診断に利用可能なバイオマーカーの開発

性同一性障害 (GID) の診断には分子的な指標がなく、確定診断にいたるまで長い期間を必要とします。そこで我々は GID の診断に利用可能なバイオマーカーの開発を目指して研究を進めています。現在はモデル動物を利用した発現解析による GID 関連遺伝子群の探索を行っています。

5) 染色体微細構造異常解析と高速シーケンス解析による精神発達遅滞原因遺伝子の同定

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神遅滞リサーチ・リソースの拡充と病因・病態解明をめざした遺伝学的研究」班に登録されている家系のうち、染色体上に同祖領域が存在することが確認できている 5 家系について、全エキソームシーケンスを行っています。現在、これらの中から原因変異を探索していくことを進めています。

6) 悪性高熱症の原因遺伝子探索

悪性高熱症は、骨格筋の Ca^{2+} 調節の異常により発症する疾患で、発症すると、筋小胞体から異常に Ca^{2+} が放出されて骨格筋の異常収縮が起こり、結果として高熱・筋硬直・アシドーシスなどの代謝亢進症状を呈します。本症は常染色体優性遺伝形式をとり、その中でも 50% 以上の患者で骨格筋筋小胞体のリアノジン受容体をコードする *RYR1* に変異が見つかっている。*RYR1* 以外にも L 型カルシウムチャネルをコードする *CACNA1S* ならびに、染色体上に 4 領域で悪性高熱症との関連が報告されています。また麻酔科と共同で、全エキソーム解析により、新規の原因遺伝子探索に取り組んでいます。

主要論文

- Mizuno Y, Ninomiya Y, Nakachi Y, Iseki M, Iwasa H, Akita M, Tsukui T, Shimosawa N, Ito C, Toshimori K, Nishimukai M, Hara H, Maeba R, Okazaki Y, Al-Odaib AN, Al-Amoudi M, Jacob M, Alkuraya FS, Horai Y, Watanabe M, Motegi H, Wakana S, Noda T, Kurochkin IV, Mizuno Y, Schönbach C, Okazaki Y. Tysnd1 deficiency in mice interferes with the peroxisomal localization of PTS2 enzymes, causing lipid metabolic abnormalities and male infertility. *PLoS Genet* 2013 (in press).
- Yamashita-Sugahara Y, Tokuzawa Y, Nakachi Y, Kanesaki-Yatsuka Y, Matsumoto M, Mizuno Y, Okazaki Y. Family with sequence similarity 57, member B (Fam57b), a Novel Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Target Gene that Regulates Adipogenesis through Ceramide Synthesis. *J Biol Chem* 2013 (in press).
- Iseki H, Takeda A, Andoh T, Kuwabara K, Takahashi N, Kurochkin IV, Ishida H, Okazaki Y, Koyama I. ALEX1 suppresses colony formation ability of human colorectal carcinoma cell lines. *Cancer Sci* 2012;103(7):1267-71.
- Hagiwara K, Morino H, Shiihara J, Tanaka T, Miyazawa H, Suzuki T, Kohda M, Okazaki Y, Seyama K, Kawakami H. Homozygosity mapping on homozygosity haplotype analysis to detect recessive disease-causing genes from a small number of unrelated, outbred patients. *PLoS One* 2011;6(9):e25059.
- Hishida T, Nozaki Y, Nakachi Y, Mizuno Y, Okazaki Y, Ema M, Takahashi S, Nishimoto M, Okuda A. Indefinite self-renewal of ESCs through Myc/Max transcriptional complex-independent mechanisms. *Cell Stem Cell* 2011;9(1):37-49.
- Tokuzawa Y, Yagi K, Yamashita Y, Nakachi Y, Nikaido I, Bono H, Ninomiya Y, Kanesaki-Yatsuka Y, Akita M, Motegi H, Wakana S, Noda T, Sablitzky F, Arai S, Kurokawa R, Fukuda T, Katagiri T, Schönbach C, Suda T, Mizuno Y and Okazaki Y. Id4, a new candidate gene for senile osteoporosis acts as molecular switch promoting osteoblast differentiation. *PLoS Genet* 2010;6(7):e1001019.
- Mizuno Y, Tokuzawa Y, Ninomiya Y, Yagi K, Yatsuka-Kanesaki Y, Suda T, Fukuda T, Katagiri T, Kondoh Y, Amemiya T, Tashiro H and Okazaki Y. miR-210 promotes osteoblastic differentiation through inhibition of AcvR1b. *FEBS Lett* 2009;583(13):2263-8.
- Nakachi Y, Yagi K, Nikaido I, Bono H, Tonouchi M, Schönbach C, Okazaki Y. Identification of novel PPAR γ target genes by integrated analysis of ChIP-on-chip and microarray expression data during adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372(2):362-6.
- Mizuno Y, Yagi K, Tokuzawa Y, Kanesaki-Yatsuka Y, Suda T, Katagiri T, Fukuda T, Maruyama M, Okuda A, Amemiya T, Kondoh Y, Tashiro H, Okazaki Y. miR-125b inhibits osteoblastic differentiation by down-regulation of cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;368(2):267-72.
- Kurochkin IV, Mizuno Y, Konagaya A, Sakaki Y, Schönbach C, Okazaki Y. Novel peroxisomal protease Tysnd1 processes PTS1 and PTS2-containing enzymes involved in β -oxidation of fatty acids. *EMBO J* 2007;26(3):835-45.