

生命情報医科学講座／分子遺伝学領域

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	菅井 学	平成 27 年 3 月～
教授	横田 義史	平成 12 年 9 月～平成 26 年 2 月
准教授	黒岡 尚徳	平成 15 年 8 月～（平成 16 年 3 月～現職）
助教	森 健太郎	平成 20 年 4 月～
特命助教	美谷島 杏子	平成 22 年 2 月 1 日～平成 27 年 3 月

2. 研究概要

哺乳動物における増殖分化制御機構

● 研究概要

本領域の主要な研究テーマは、細胞の分化と増殖の制御機構に関するものである。basic helix-loop-helix (bHLH) モチーフを持つ転写因子（例：MyoD など）は細胞の分化・増殖制御に重要な役割を担っているが、Id (inhibitor of DNA binding) は、これらの転写因子の機能をタンパク質レベルで抑制する helix-loop-helix (HLH) 因子である。哺乳動物において 4 種類同定されている Id (Id1～Id4) は増殖刺激によって早期に発現誘導のかかる遺伝子群に含まれ、種々の癌細胞における高発現が認められ、悪性度と発現レベルの相関も報告されている。また、種々の細胞系列の運命決定や分化制御に深く関わっている。本領域では Id2 を中心として Id が関わる細胞の増殖と分化の連関した制御機構、および、生体応答機構に関する研究をこれまで行っている。

● 業績年の進捗状況

1) Id2 欠損マウスにみられる小腸腫瘍

Id2 欠損マウスでは空腸/回腸移行部近傍に異所性胃組織を素地とした 1～数個の腫瘍が形成される。消化管上皮細胞の発生分化および上皮-間充織間相互作用の観点からその発症機序について分子レベルと個体レベルで解析を行い、消化管の領域特異的な運命決定の調節機構の解明を目指している。DNA マイクロアレイおよび HiCEP 法を用いた遺伝子発現解析により、マウス胎仔腸管において Id2 依存的な発現調節を受ける候補遺伝子を複数同定している。これまでに、その中の一つの転写因子（ここでは遺伝子 X とする）についてトランスジェニックマウスを作出したところ、一部の個体において Id2 欠損マウスと同様に異所性胃上皮組織を含む小腸腫瘍を発症することを確認した。現在、遺伝子 X と同様に同定された転写因子（遺伝子 Y とする）についてもトランスジェニックマウスを作出し、解析を進めている（森）。また、消化管の領域特異的な運命決定過程および小腸腺腫形成過程における Id2 と Wnt シグナルの関係を明らかにするため、Id2 と Apc 複合欠損マウスを作成し病態解析を行った。その結果、Id2/Apc 複合欠損マウスでは異所性上皮形成の消失は見られなかったが、Apc 欠損マウスに比べ腸管の特定の領域において形成される腫瘍数が減少する事が確認され、現在その詳細を検討中である（森、美谷島）。

2) Id タンパク質の生理機能に関する生化学的検討

Id タンパク質の活性は様々な制御をうけるが、毒性半金属であるヒ素が Id3 に結合して細胞質に局在を集積させることを示し、その分子機構を明らかにした。そして、ヒ素が Id3 タンパク質を細胞質に集積させることで、その転写阻害機能を抑制し、ヒ素応答遺伝子の発現が誘導されることを明らかにした（黒岡）。

● 特色等

細胞の分化と増殖の制御は、形態形成過程においても、組織の修復過程においても常に連関して制御されている。本領域における研究の特色は、増殖と分化の制御機構の接点に位置する分子である

Id という転写調節因子をツールとして、生体の分化増殖制御機構を明らかにしようとする点にある。Id は、細胞の分化・増殖制御に重要な役割を担う basic helix-loop-helix (bHLH) モチーフを持つ転写因子（例：MyoD など）の機能抑制因子であり、哺乳動物において4種類（Id1～Id4）同定されている。いずれの Id も増殖刺激によって早期に発現が誘導される遺伝子であり、種々の癌細胞における高発現が報告されている。この中で特に Id2 に着目し、in vitro の実験系と Id2 欠損マウスの病態解析を併用し、生体における機能解析を行っている。

● 本学の理念との関係

本領域における転写調節因子 Id2 に関する研究は、遺伝子欠損マウスの病態解析を中心として世界に先駆けて行ってきた独自の知見に基づくものであり、独創的といえる。国内だけでなく各国の研究グループと情報を共有しながら共同研究を実施しており、当該分野の発展に貢献している。大学院生の教育はこうした状況を背景に行われるものであり、高い教育効果があるものと考えられる。以上のことは、世界的水準での教育・研究を推進し、独創的な先端医学研究をおこなうことを目指す本学の理念に合致するものである。

3. 研究実績

区 分		編 数		インパクトファクター（うち原著のみ）	
		2009～2014 年分	2014 年分	2009～2014 年分	2014 年分
和文原著論文		1	0	—————	—————
英文論文	ファーストオーサー	2	0	5.001（5.001）	0.000（0.000）
	コレスポンデイングオーサー	3	0	7.649（7.649）	0.000（0.000）
	その他	16	0	165.027（165.027）	0.000（0.000）
	合計	19	0	172.676（172.676）	0.000（0.000）

(A) 学会の実績

学会の名称	役職名	氏名
日本生化学会	評議員	横田 義史

4. 産業・社会への貢献

(A) 国・地域等への貢献

(1) 審議会・委員会・公益法人・会社等への参加状況

区分	機関・委員会の名称等	役職	氏名	期間
公益法人等	日本学術振興会	専門委員	横田 義史	2013.12.01～ 2014.11.30