

文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

第70回 徳島大学 先端酵素学研究所 (2024.1.12)

12:05 – 12:10(5分) : 概要 松久宗英 所長

12:10 – 12:25(15分) : 若手研究者からのプレゼン
「小胞体タンパク質の恒常性制御を
介した代謝調節機構の解明と創薬」
生体機能学分野 三宅雅人 准教授

12:25 – 12:45(20分) : 質疑応答

徳島大学先端酵素学研究所



2023年7月30日 第1回先端酵素学研究所シンポジウム 於：藤井節郎記念医科学センターホール



徳島大学先端酵素学研究所
Institute of Advanced Medical Sciences,
Tokushima University

先端酵素学研究所の沿革・位置付け

- 1961年 医学部附属酵素学研究施設設置
- 1987年 酵素科学研究センターが医学部から独立して設置
- 1997年 分子酵素学研究センターへと改組
- 2007年 疾患酵素学研究センターへと改組
- 2010年 開設50年を機に全国共同利用・共同研究拠点として認定
- 2016年 酵素を基盤とした疾患生命科学研究を行う目的のため、疾患酵素学研究センターは疾患プロテオゲノム研究センターと改組するとともに、「藤井節郎記念医科学センター」と「糖尿病臨床・研究開発センター」を附属施設として統合し、本学初めての附置研究所として設置

組織（共同研究体制）とミッション

先端酵素学研究所

所長

[R5~]
副所長 2名

酵素学研究拠点

運営協議会 共同研究委員会

[R5~]
アドバイザリーボード

教員数43名
(併任7名含む)
うち女性：4名
(R5.11.1現在)

基幹研究部門 (先端医科学研究) 10分野

神経変性病態学分野 (坂口末廣)
蛋白質発現分野 (篠原康雄)
細胞情報学分野 (小迫英尊)
発生生物学分野 (竹本龍也)
分子生命科学分野 (齋尾智英)
分子細胞形態学分野 (福田善之) [R5~]
生体力学シグナル分野 (福井一) [R5~] クロアポ
糖尿病診療分野 (松久宗英)
バイオインフォマティクス分野 (夏目やよい) [R4~] クロアポ
遺伝子発現制御学分野 (小林穂高) [R5~]

重点研究部門 (慢性炎症研究) 10分野

生体防御病態代謝研究分野 (木戸博)
ゲノム制御学分野 (吉丸哲郎)
生体機能学分野 (親泊政一)
免疫アレルギー学分野 (峯岸克行)
免疫系発生学分野 (大東いずみ) [R4~ 教授へ]
ゲノム医科学分野 (片桐豊雅) クロアポ
病態シグナル学分野 (水谷清人) [R5~]
生体防御医学分野 (併：安友康二)
口腔分子病態学分野 (併：石丸直澄)
有機合成薬分野 (併：難波康祐)

技術開発 支援部門

ゲノム・トランスクリプトミクス研究支援分野 (併：片桐)
プロテオミクス研究支援分野 (併：小迫)
ゲノム編集研究支援分野 (併：竹本)
創薬研究支援分野 (併：親泊)
高深度オミクス研究支援分野 (併：竹本・齋尾)
リエゾンオフィス (沢津橋俊) [R4~]

附属施設

<30億円の寄附からスタート>
藤井節郎記念医科学センター 学内 20の研究グループ 学外 4つの企業・ベンチャー を支援
(オープンラボ・レンタルラボ集積)
糖尿病臨床・研究開発センター 糖尿病死亡率国内ワースト1を克服

若手人材育成プログラム (将来発展が期待出来る有望な学内若手研究者)

共同研究

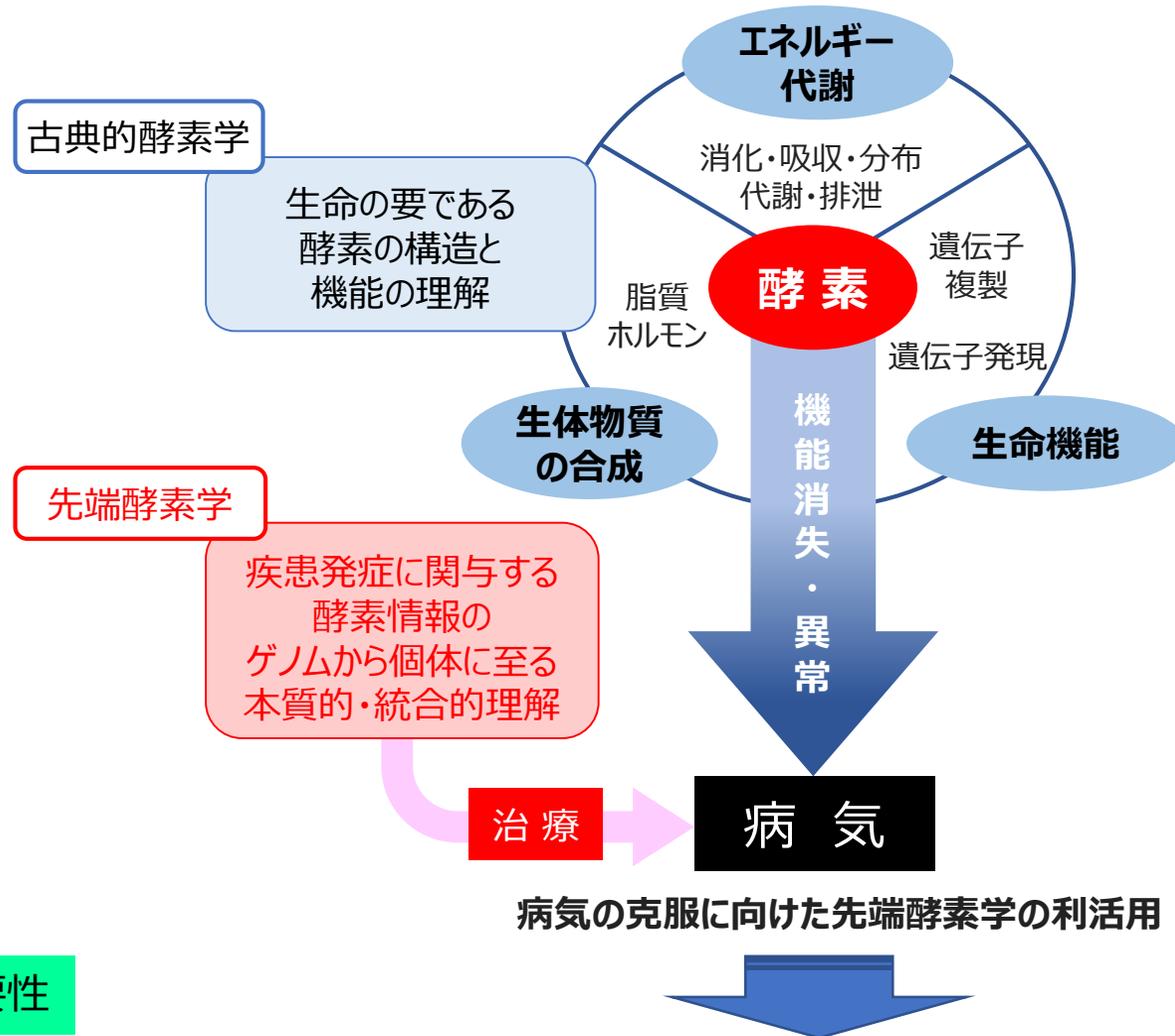
共同利用

創薬研究ネットワーク形成

創薬イノベーションの実現

共同研究・共同拠点の推進(第3期→第4期)

目的： 共同利用・共同研究事業推進の強化策として、主に医学領域の研究者コミュニティと連携、次世代を担う研究人材の育成基盤を構築する。それと共に第3期では新たな生命現象解明ネットワークを形成できたので、第4期では社会的要請の大きい**慢性炎症領域での創薬研究ネットワークの形成**と**創薬イノベーション基盤の確立**を目指す。



必要性・重要性

＜酵素学研究拠点である本所が中核となり、創薬研究ネットワークを形成し、**病態解明研究**と**創薬研究**を推進、社会実装への橋渡しを含め具現化する。＞

異分野融合型共同研究を促進するクラスター制度（学内制度）

本学のミッション実現のため、研究戦略目標として、「大学間連携」、「産官学連携」、「国際連携」、「若手育成」、「研究拠点形成」を掲げ、その達成に向け既に優れた実績のある、①「光工学」、②「免疫・慢性炎症」、③「食・栄養」、④「創薬・合成化学」、⑤「がん」の5分野を重点研究領域として設定。各領域の優れた研究者がPM（プログラスマネージャー）となり、ミッション実現クラスターを牽引（研究戦略室会議主導のもと）

[R4~]

特色のある実績を重点領域として設定し、PMを配置

⇒ 第4期のミッション実現を目指す

[中期計画8-1]

挑戦的研究における未踏の頂を目指すクラスター制度の推進

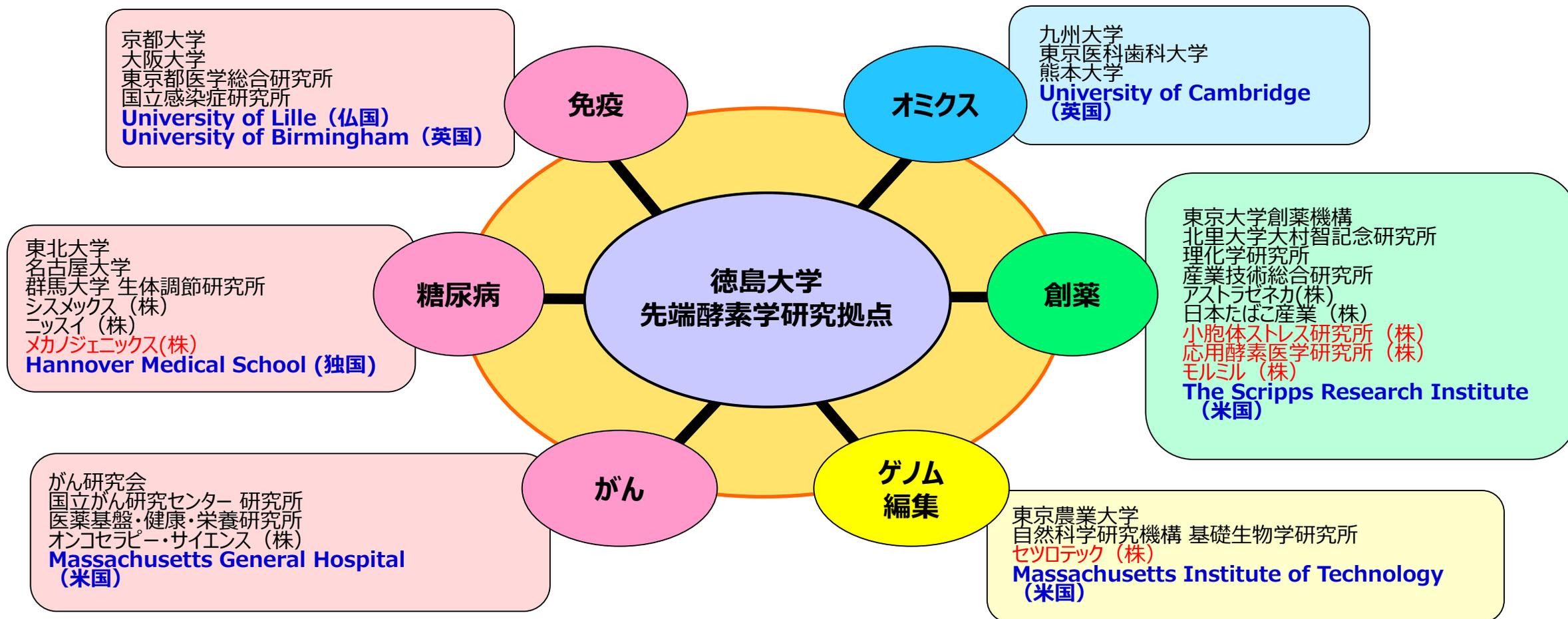
分野を超えた（異分野による）複数の研究者からなる研究集団（研究クラスター）に対する研究費の重点配分や共用機器の整備を行うことにより、新たなイノベーションを創出する「研究クラスター制度」は、令和4年度、本学のミッション実現と萌芽的研究のインキュベーションとしてスタート



慢性炎症領域における創薬研究ネットワーク（学外との連携状況）

第4期に目指す創薬イノベーションの実現には、生命現象の中心的な役割を担う酵素について、その解明・利活用に繋がる共同利用・共同拠点事業を推し進め、疾患発症に関与する酵素情報のゲノムから個体に至る本質的・統合的な理解が必要である。

そのため本研究所が中核となり、先端酵素学を基盤とした創薬研究ネットワークを強固なものとして病態解明研究と創薬研究を推進することが、学術的にも社会的にも極めて重要であり、実装化に向けた具現性が極めて高い。



黒字：国内、青字：海外、赤字：徳島大学発創薬関連ベンチャー

研究成果 論文実績・研究費獲得状況

○研究所の学術活動と拠点活動(論文実績)

2022年度 Scopus論文数 130報
国際共著論文数 23報

<最近の代表的な論文実績>

2022/11 Osteoblast/osteocyte-derived interleukin-11 regulates osteogenesis and systemic adipogenesis.

Nature Communications 松本俊夫・沢津橋俊 他

2022/12 ACBD3 concentrates STING at ER-Golgi contact sites to drive export from the ER.

Cell Reports 小迫英尊・茂谷康 他

2022/6 Identification of an endoplasmic reticulum proteostasis modulator that enhances insulin production in pancreatic β cells.

Cell Chemical Biology 親泊政一・三宅雅人 他

2021/4 The thymoproteasome hardwires the TCR repertoire of CD8+ T cells in the cortex independent of negative selection.

Journal of Experimental Medicine 大東いずみ・藤森さゆ美 他

○研究所の学術活動と拠点活動(外部資金)

令和4年度獲得金額 ①科学研究費+その他補助金 159百万円
(教員一人当たり3.7百万円) ②共同研究 64百万円
③受託研究 310百万円 ④奨学寄付金 60百万円

<最近の大型競争的研究資金の獲得状況>

◎シニア研究者

親泊政一 令和5年度難治性疾患実用化研究事業(AMED橋渡し)
木戸 博 令和4年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品等
開発推進研究事業(AMED新興・再興感染症)
令和3年度医療機器等における先進的研究開発・開発
体制強靱化事業(AMED先進的医療機器)

◎若手研究者

齋尾智英 令和4年度挑戦的研究(開拓)
大東いずみ 令和4年度戦略的創造研究推進事業(JSTさきがけ)
三宅雅人 令和4年度革新的先端研究開発支援事業(PRIME)
高岡勝吉 令和5年度学術変革領域研究(B)
令和3年度戦略的創造研究推進事業(JSTさきがけ)
福井 一 令和5年度創発的研究支援事業(JST)
水谷清人 令和5年度革新的先端研究開発支援事業(CREST)
令和3年度ムーンショット型研究開発事業(JST)
小林穂高 令和2年度戦略的創造研究推進事業(JSTさきがけ)

社会への発信・波及効果 等

<特色の可視化による全国～地域へのアナウンス>

- ◎研究成果を社会に還元し、更なる産学連携の推進及び知財獲得のため、所内に**リエゾンオフィス**を設置
新たに採用された専任准教授が主導して、令和5年度に研究所ホームページとパンフレットを刷新
→ 個々の研究実績から組織活動に至るまでの研究成果の見える化も含め、研究所の内外アナウンスを強化
また、次世代研究者へと、所内で実施された**小学生や高校生を対象とした研究公開プログラム**(組換え遺伝子講習会、ひらめきときめきサイエンス)の情報を発信

<拠点活動の充実による研究力強化・ネットワーク構築による全学の研究力向上>

- ◎**共同利用・共同研究 酵素学研究拠点**(第3期の採択件数(年平均38件)を上回る実績の確保)
次世代シーケンス/マイクロアレイ解析、プロテオーム解析、ゲノム編集マウス作製、ゲノムワイドノックアウト細胞ライブラリー作製等、本研究所が特色とする技術提供を基盤とする共同利用・共同研究を広く国内外に公募
直近、令和4年度における共同利用・共同研究の応募件数は、新規の共同利用・共同研究29件を加え60件(国内56件(11,819千円)、国際共同4件(1,170千円))、精査した上、同数を採択・支援
- ◎**高深度オミクス医学研究拠点整備事業**(シンポジウムの開催を含む組織単位の密接な連携)
従前のトランスオミクス医学研究拠点ネットワーク形成事業を更に発展させ、令和4年度から、責任細胞の特性から標的分子の挙動まで単一細胞レベルで解析、データ統合するための後継事業である高深度オミクス医学研究拠点整備事業に全国4拠点(九州大学、東京医科歯科大学、徳島大学、熊本大学)として参画

<国際展開>

- ◎国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))に採択され、教授1名と博士研究員1名によるオーストラリア国立大学への海外渡航を実施し、連携促進に努めた。
また、米国国立衛生研究所(NIH)からNico Tjandra教授を招待し、講演会と研究交流会を開催



小胞体タンパク質の恒常性制御を介した 代謝調節機構の解明と創薬

徳島大学先端酵素学研究所
生体機能学分野

三宅 雅人

発表者経歴

1982年生（41歳）、静岡県出身

2005年 東北大学農学部卒業

2007年 東北大学大学院農学研究科修士課程 修了

2010年 東北大学大学院農学研究科博士課程 修了

（日本学術振興会特別研究員DC2）

（機能形態学分野：山口高弘 教授、麻生久 准教授）

2010年 東北大学農学研究科博士研究員

（機能形態学分野：山口高弘教授、麻生久准教授）

2011年 徳島大学疾患ゲノム研究センター 特任助教

2013年 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 助教

2019年 徳島大学先端酵素学研究所 講師

2022年 徳島大学先端酵素学研究所 准教授

（生体機能学分野：親泊政一 教授）

現在に至る

家畜のmyostatin (MSTN)欠損の影響について研究
→骨格筋の増大と脂肪の低下
→タンパク質の産生機構や
末梢代謝臓器の制御機構に興味をもつ

対照



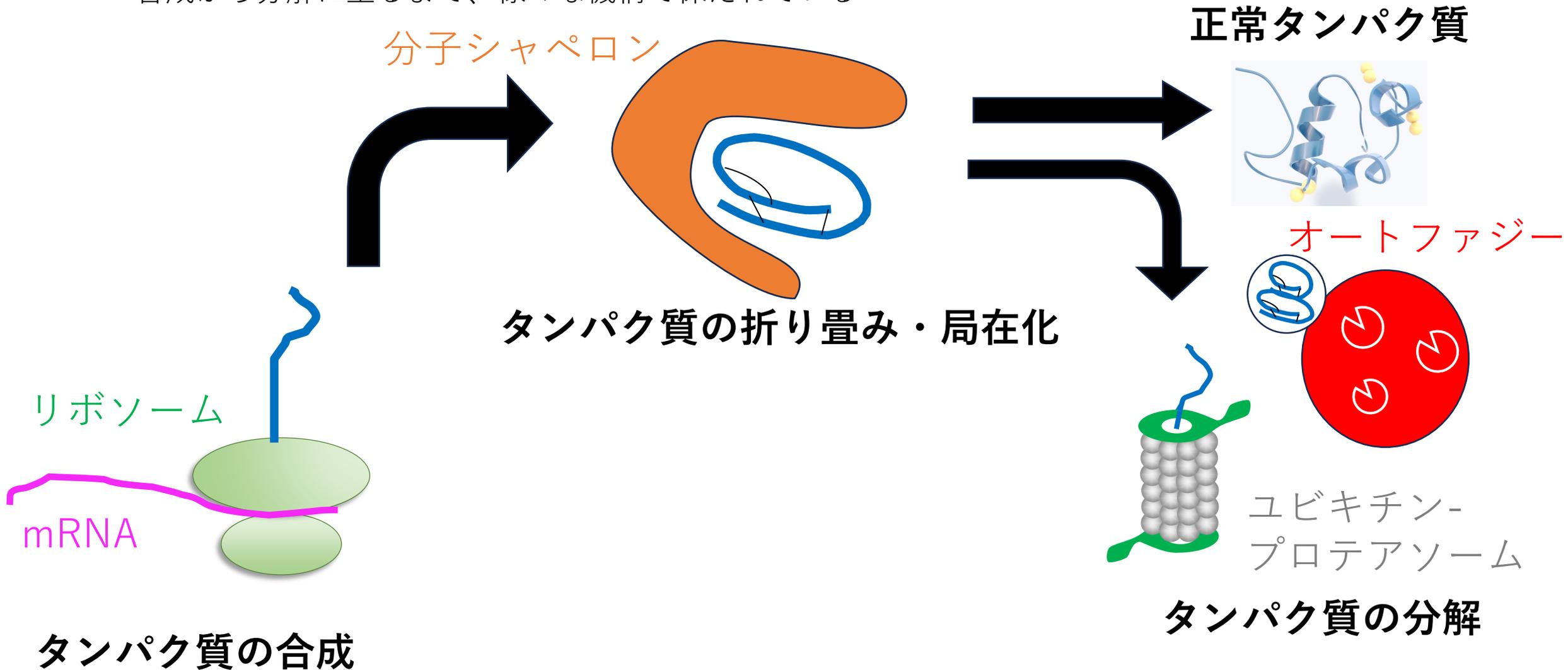
MSTN欠損



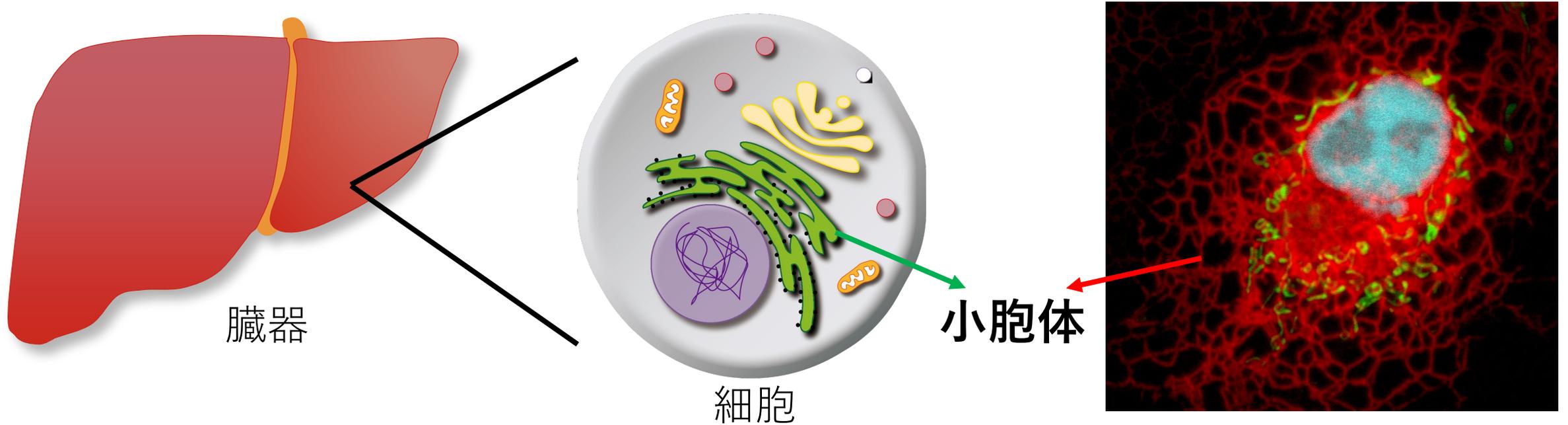
マウス遺伝学と生化学・分子生物学によって
代謝臓器の制御と疾患発症機構について研究

タンパク質は細胞の中で厳密に恒常性が保たれている

細胞の中のタンパク質恒常性はプロテオスタシス（プロテイン+ホメオスタシス）と呼ばれ、合成から分解に至るまで、様々な機構で保たれている



小胞体はタンパク質を産生工場である



①分泌、膜タンパク質の合成

ホルモン、受容体などは基本的に小胞体で合成される

②タンパク質のプロセッシング

正常な立体構造形成折（ジスルフィド結合）
糖鎖修飾の付加

③カルシウムの貯蔵

細胞内シグナリング、筋収縮

④脂質の合成、代謝

滑面小胞体で行われる

およそ1/3のタンパク質が小胞体で合成

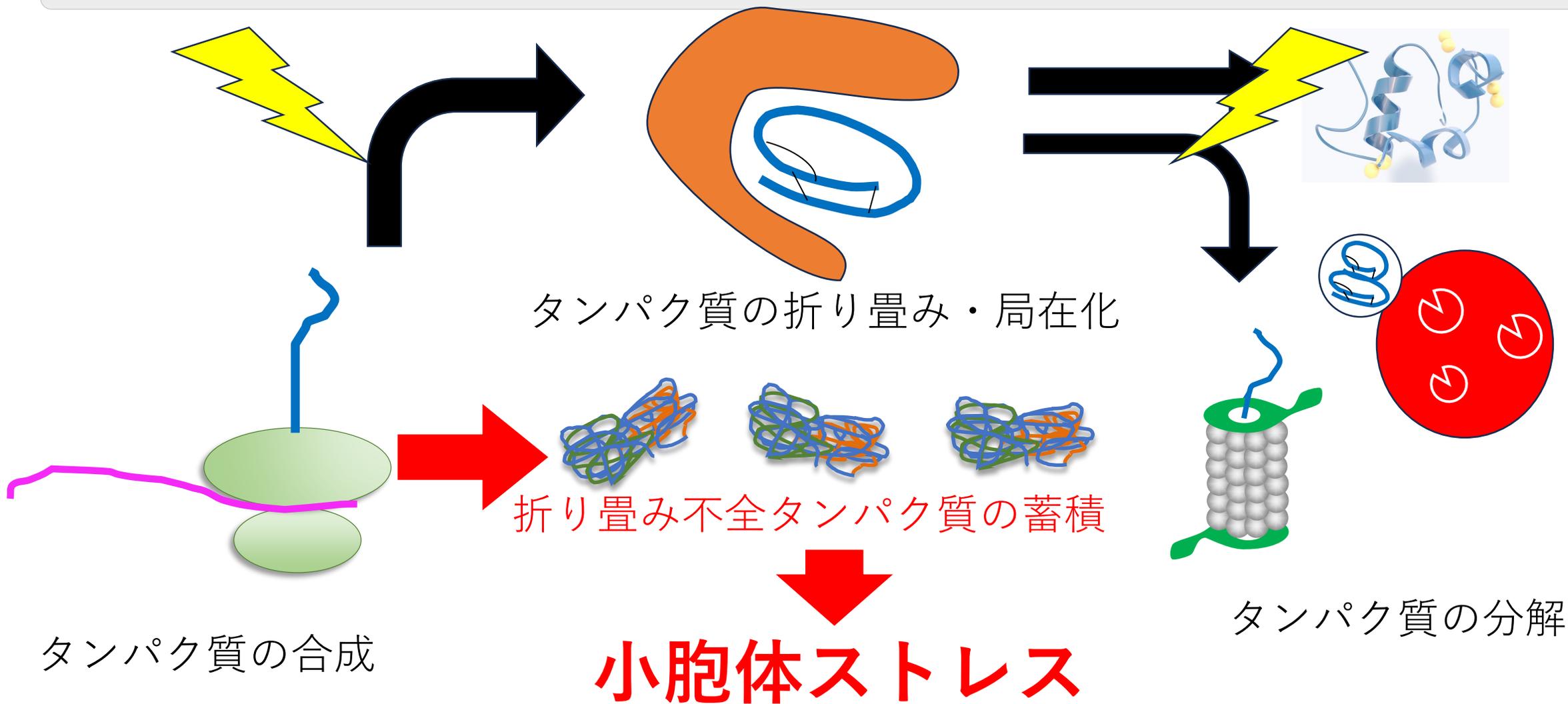
小胞体タンパク質恒常性の乱れは 小胞体ストレスを引き起こす

タンパク質の増産

エネルギー（ATP）の不足

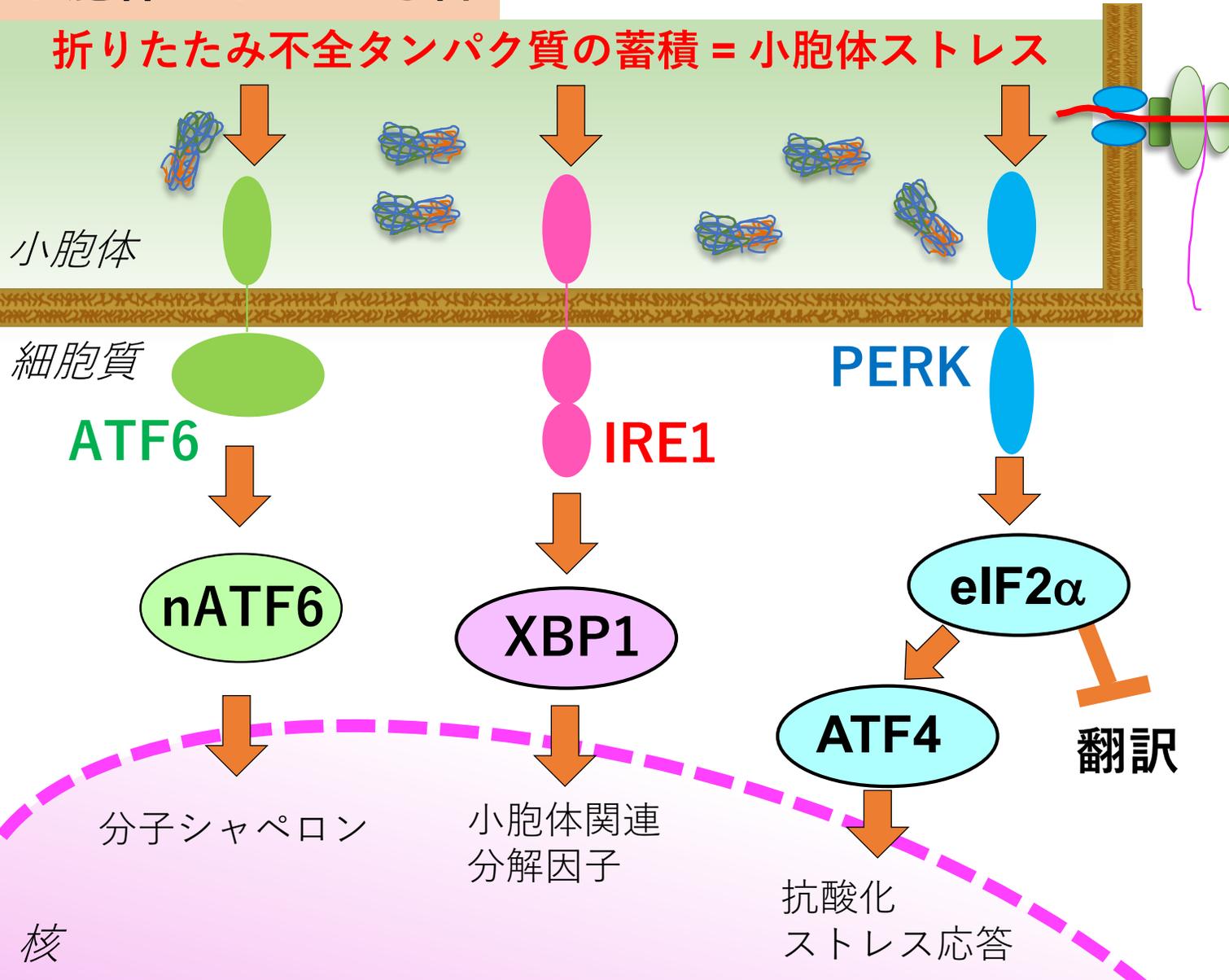
酸化還元環境の変化

遺伝子変異



小胞体ストレスを軽減する小胞体ストレス応答 (UPR)

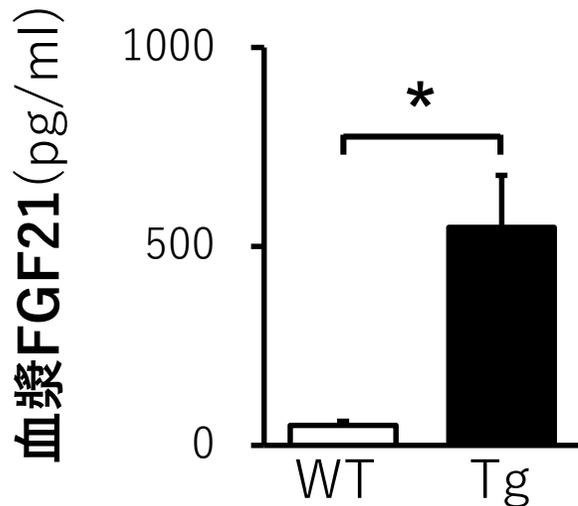
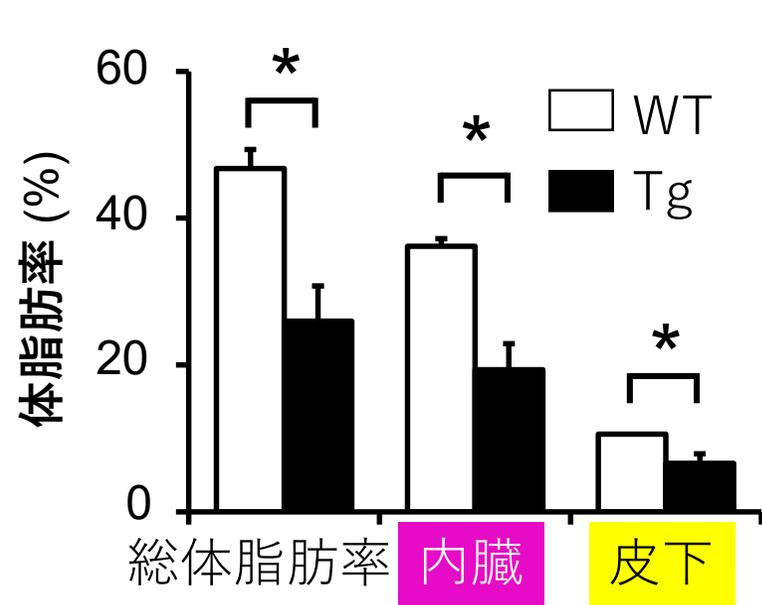
小胞体ストレス応答



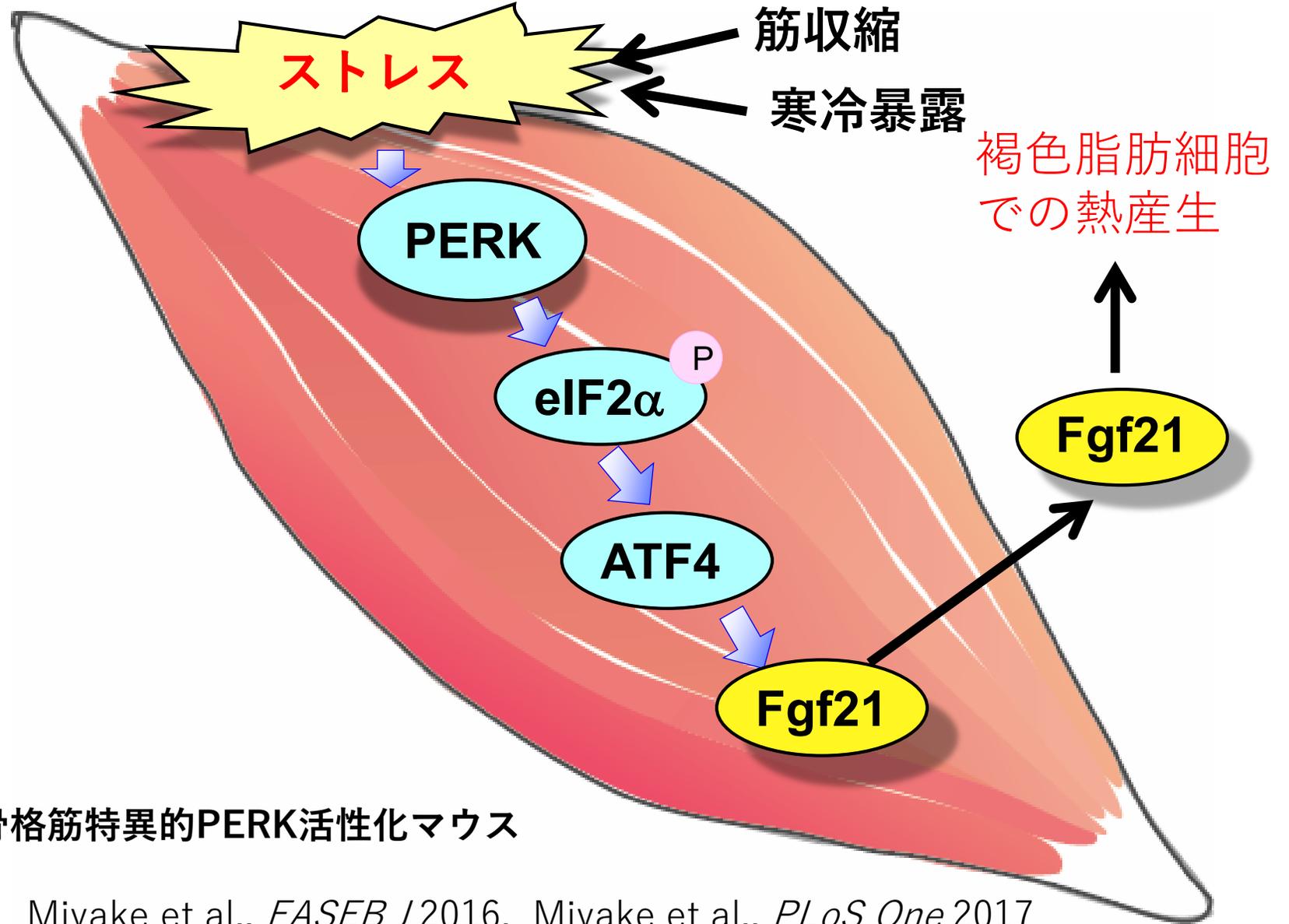
小胞体ストレスが関与する疾患

- 糖尿病 (1型、2型)
- 肥満
- 動脈硬化
- 神経変性疾患
(パーキンソン病、ALS etc.)
- がん
- 免疫疾患
- 感染症
- 老化

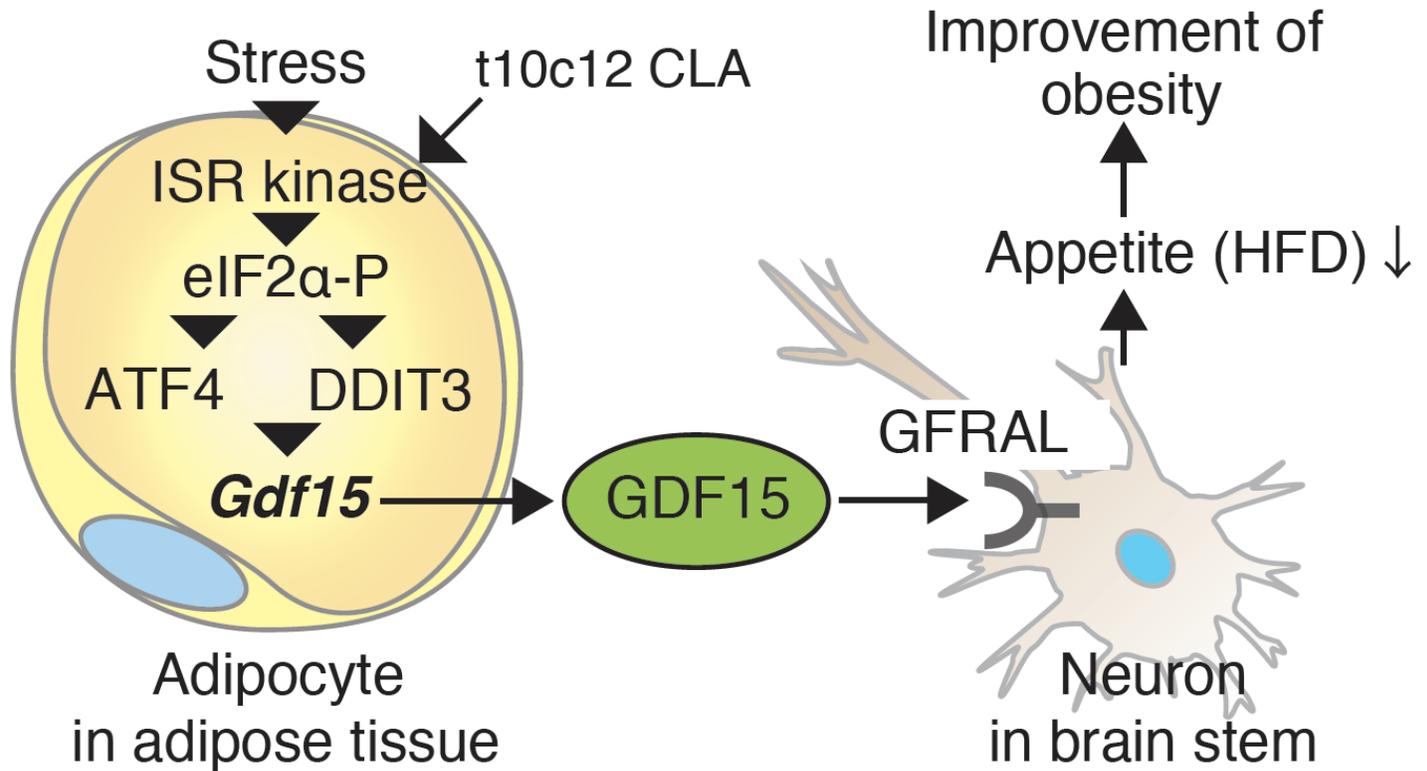
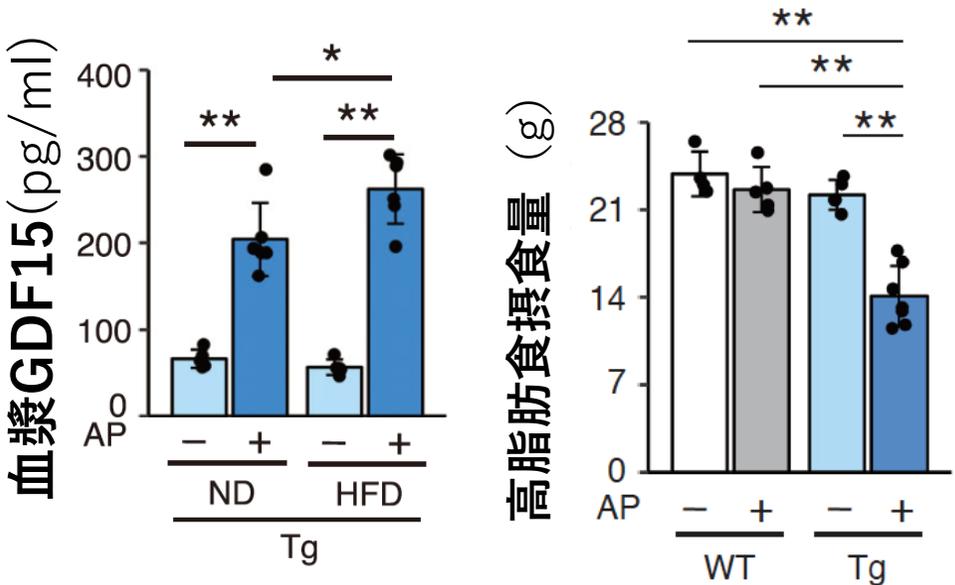
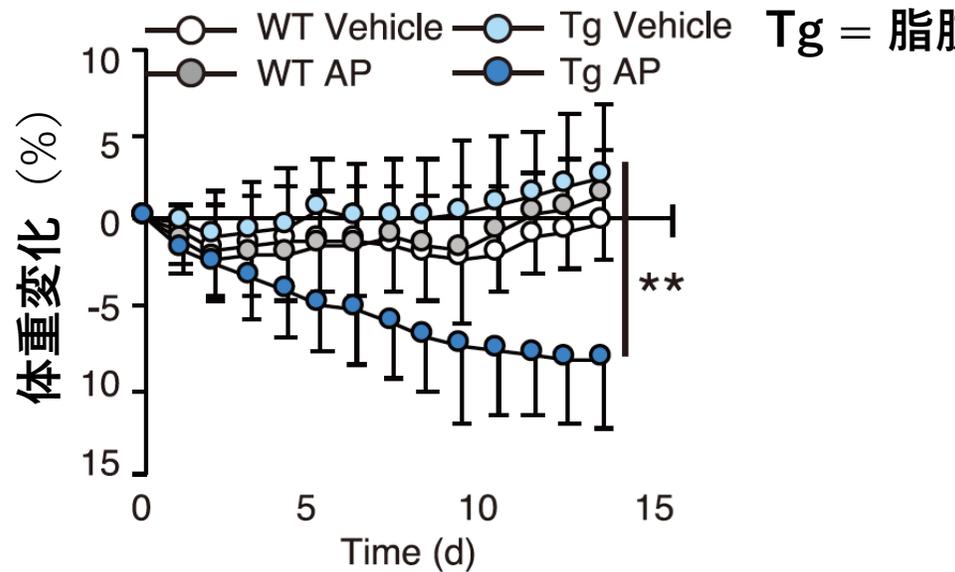
骨格筋でのUPRはPERK-eIF2 α のリン酸化を介して 全身の基礎代謝を活性化させる



Tg = 骨格筋特異的PERK活性化マウス

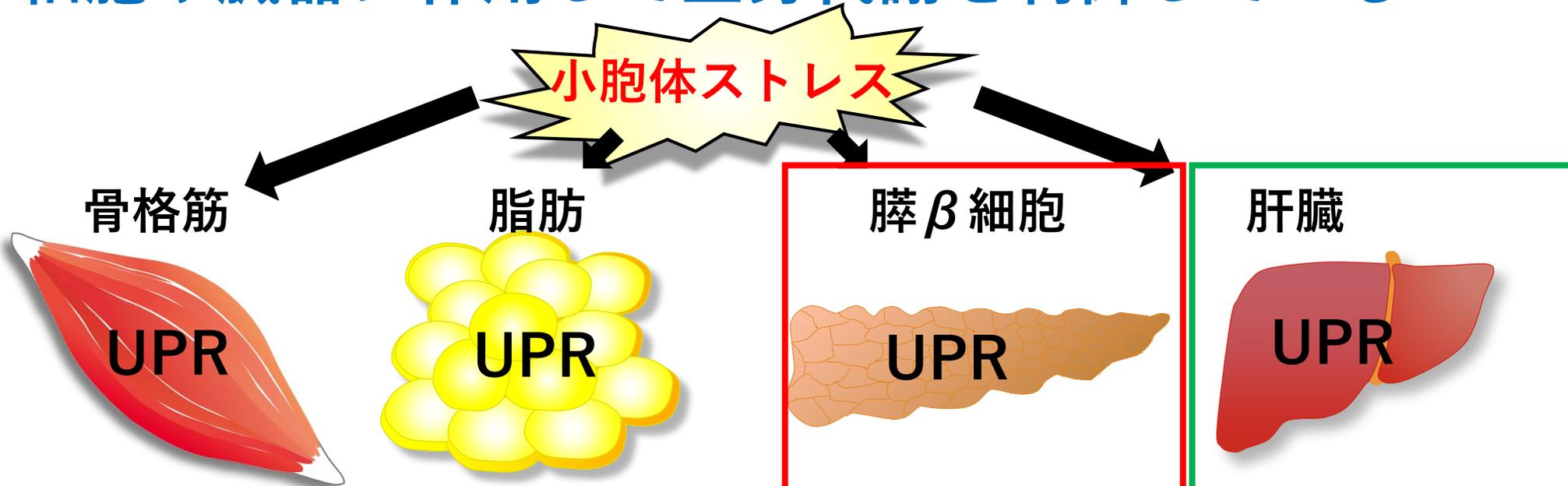


脂肪細胞でのUPRはPERK-eIF2 α のリン酸化を介した 摂食抑制を介して肥満を抑制する



Miyake et al., *iScience* 2021

小胞体ストレス応答シグナルは自身の細胞のみならず他の細胞や臓器に作用して全身代謝を制御している



自身の細胞での作用

アミノ酸代謝

ミトコンドリア機能

インスリン合成

脂肪蓄積

細胞・臓器をまたいだ作用

褐色脂肪組織の代謝制御

脳での摂食制御

全身のエネルギー代謝？

Miyake et al., *FASEB J.* 2016
Miyake et al., *PLoS ONE* 2017

Miyake et al., *iScience* 2021
Kato et al., *Life Sci Alliance.* 2020

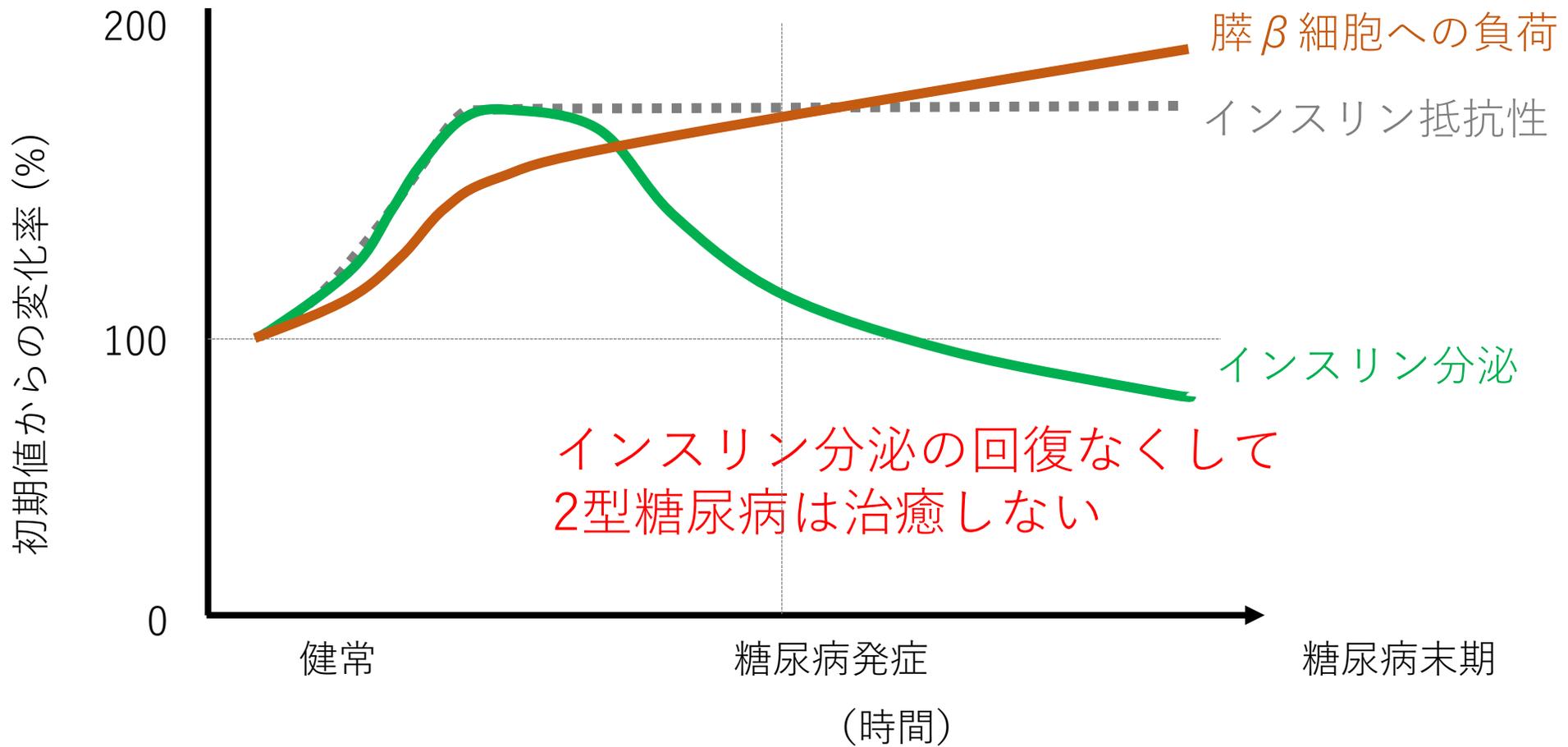
Sobajima, Miyake* et al. *BBRC.* 2022

On going project
MASLD/MASHを
標的とした研究

2型糖尿病は膵β細胞からの インスリン分泌機能が低下して発症する

2型糖尿病とは血糖降下作用をもつインスリンの

- ① 標的臓器（肝臓、脂肪、骨格筋など）における作用の低下
- ② **インスリン産生細胞である膵β細胞でのインスリン分泌の低下**



2型糖尿病では膵β細胞に 小胞体ストレスが機能低下を引き起こす

マウス単離膵島（培養24時間）

	マウス 通常		マウス 糖尿病	
培養グルコース 濃度(mM)	5.5	16.7	5.5	16.7

非還元

Proinsulin

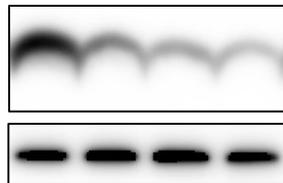


高分子
インスリン
=折り畳み
不全

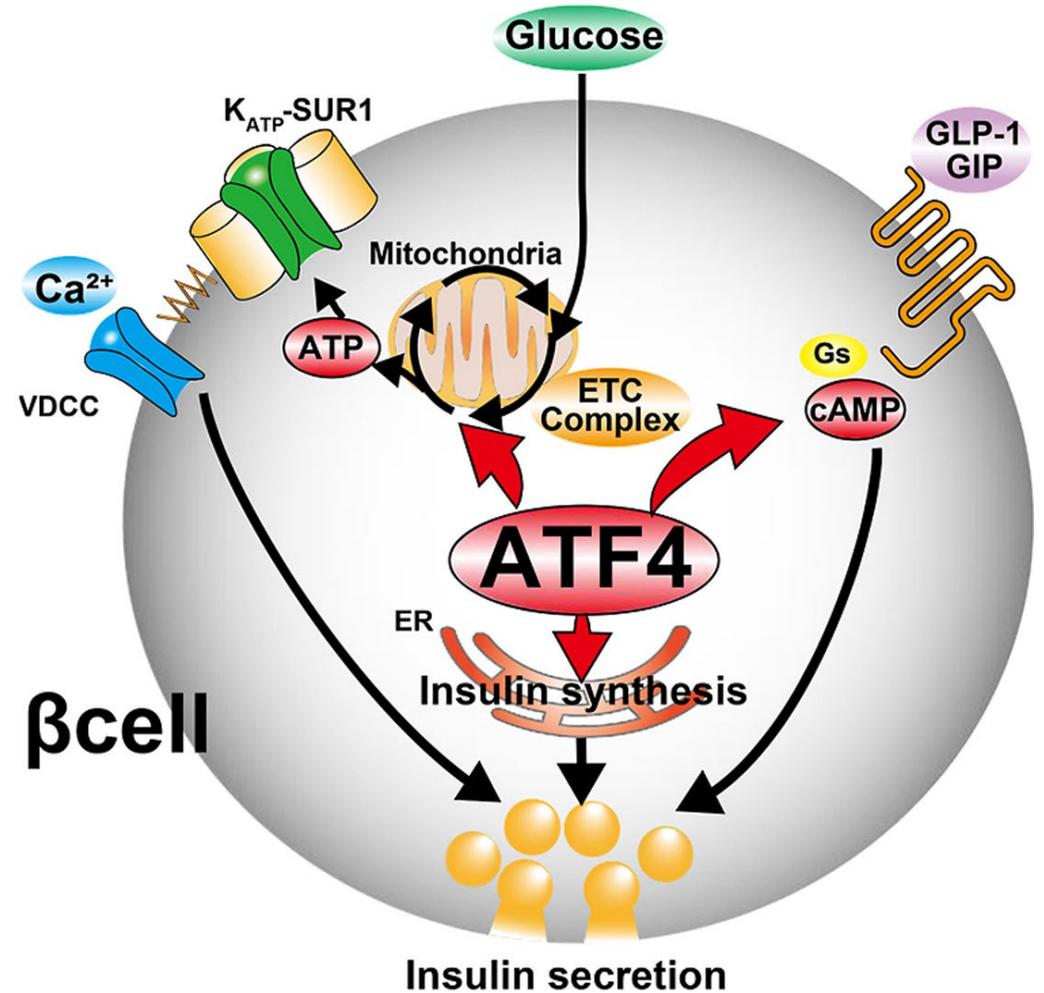
還元

Insulin

β -actin

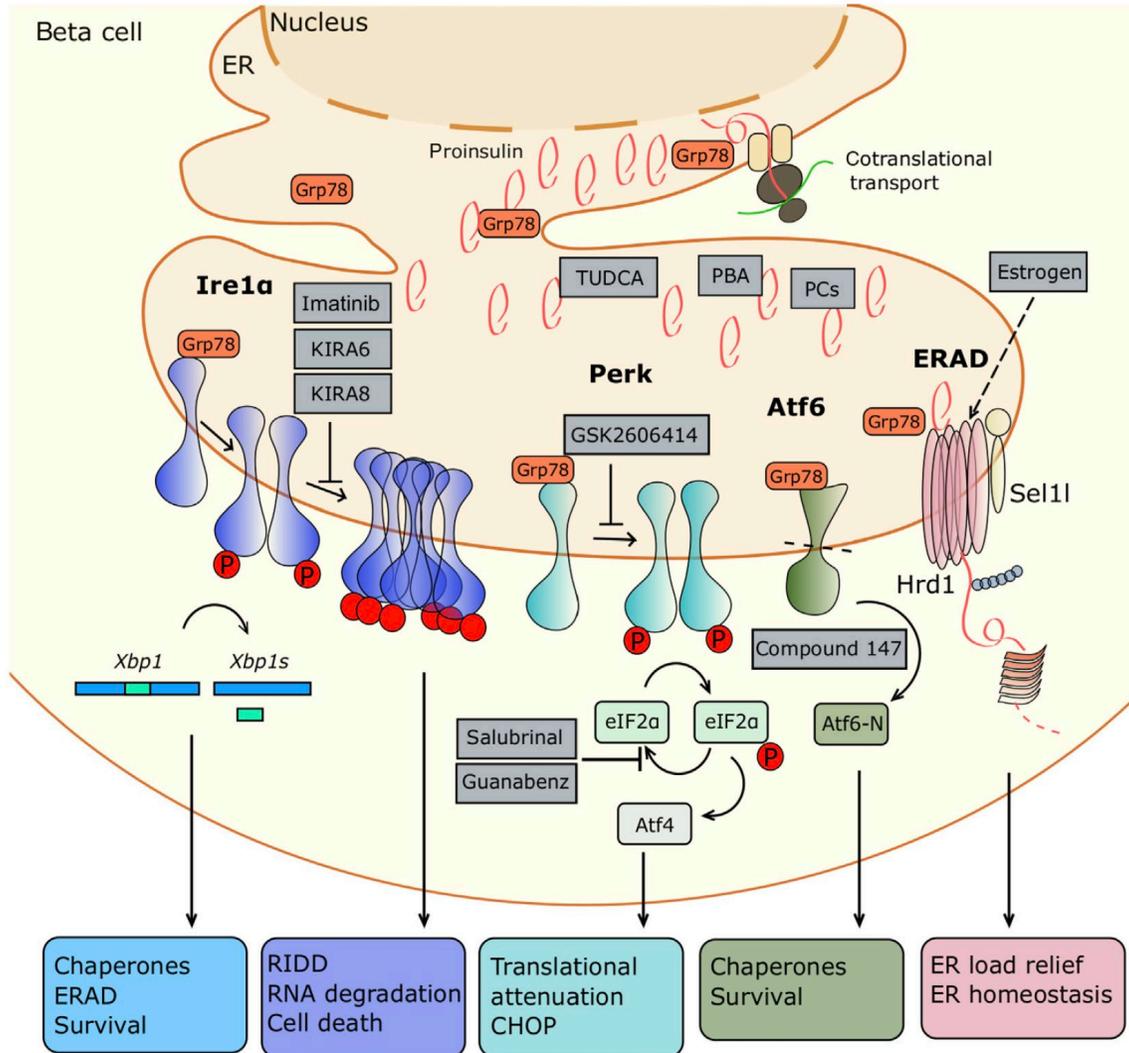


単量体
インスリン

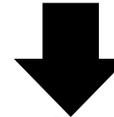


小胞体ストレスの制御による治療の可能性

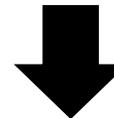
小胞体ストレスを標的とした膵β細胞機能回復薬候補



これまで報告された薬剤は
インスリン分泌の改善や細胞死の抑制



小胞体プロテオスタシスの制御はインスリン
産生の改善にもつながるはず



**小胞体ストレスを軽減して
インスリン産生を改善する薬剤の開発**

小胞体タンパク質恒常性を改善する 新規低分子化合物KM04794の同定

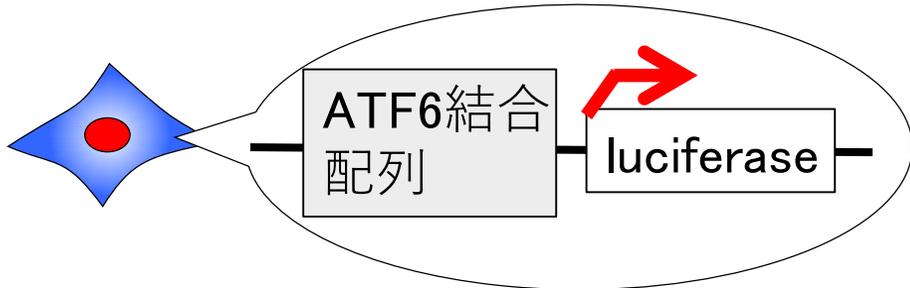
UPRレポーター細胞

PERK経路レポーター (MIN6: 膵β細胞)



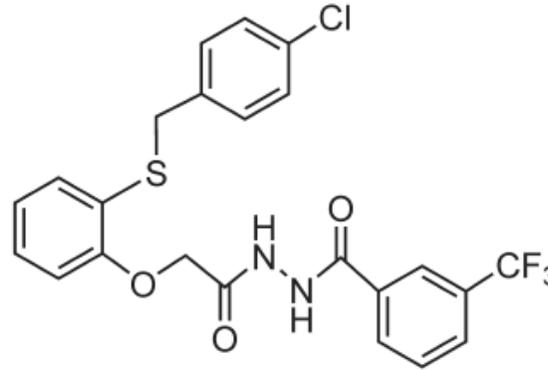
もしくは

ATF6経路レポーター (C2C12: 筋芽細胞)

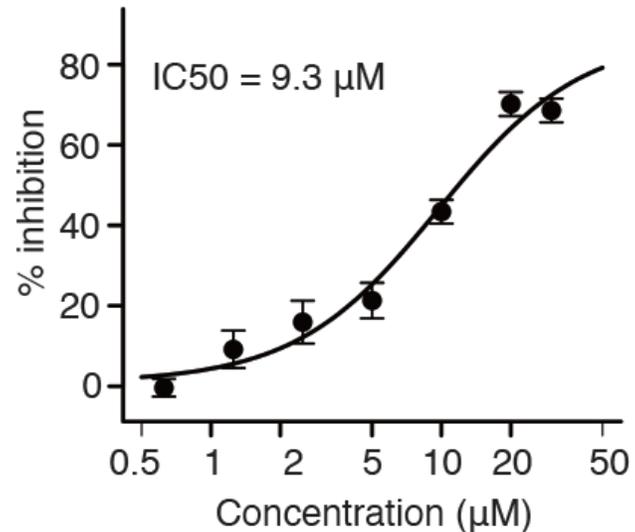


小胞体ストレスによるUPRの活性化を
指標として化合物スクリーニング

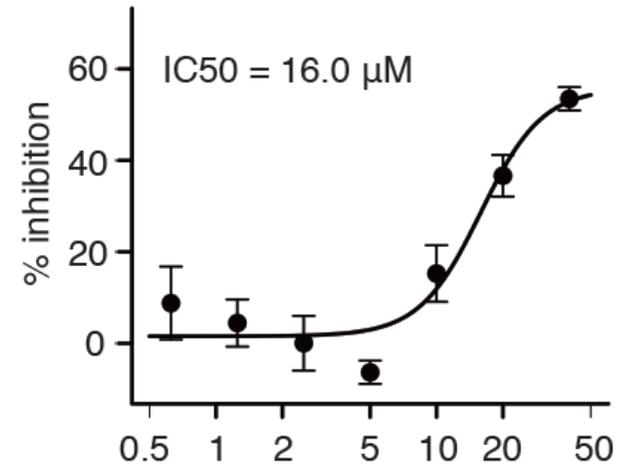
KM04794



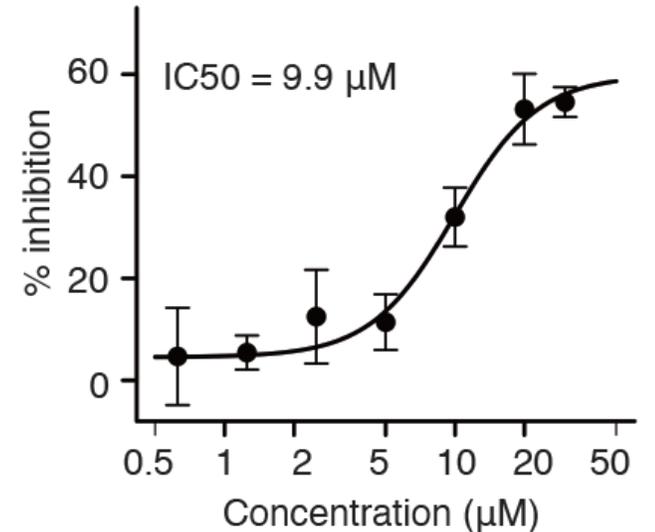
C2C12:UPRE



MIN6m9:AARE

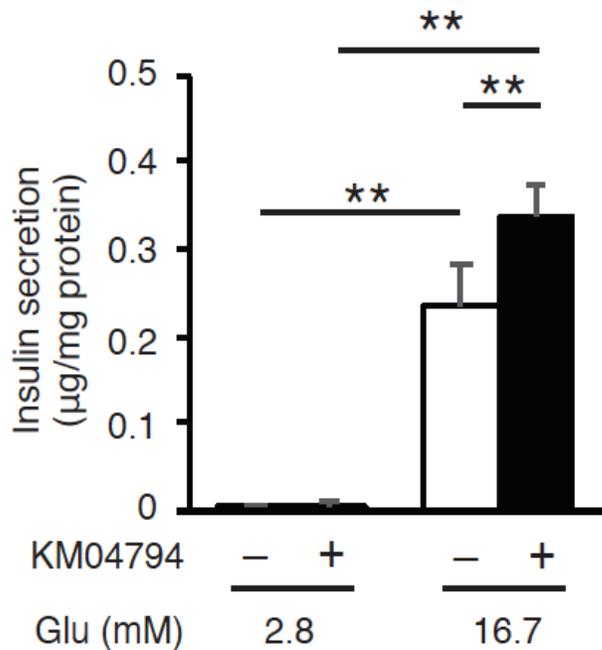


C2C12:ERSE

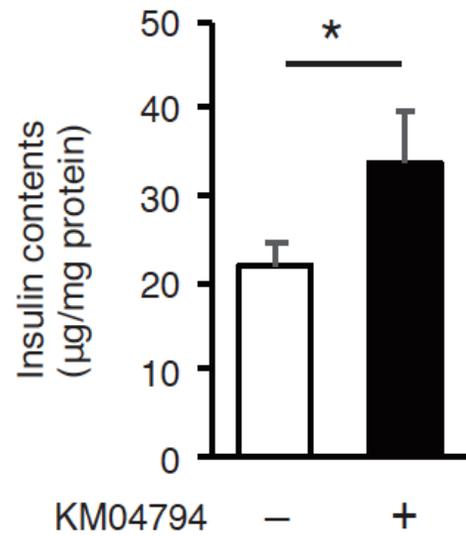


小胞体タンパク質恒常性を改善する 新規低分子化合物KM04794の同定

インスリン分泌



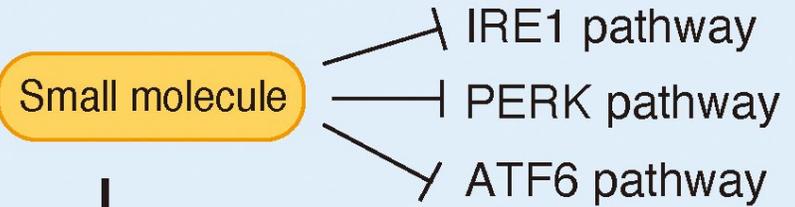
インスリン含量



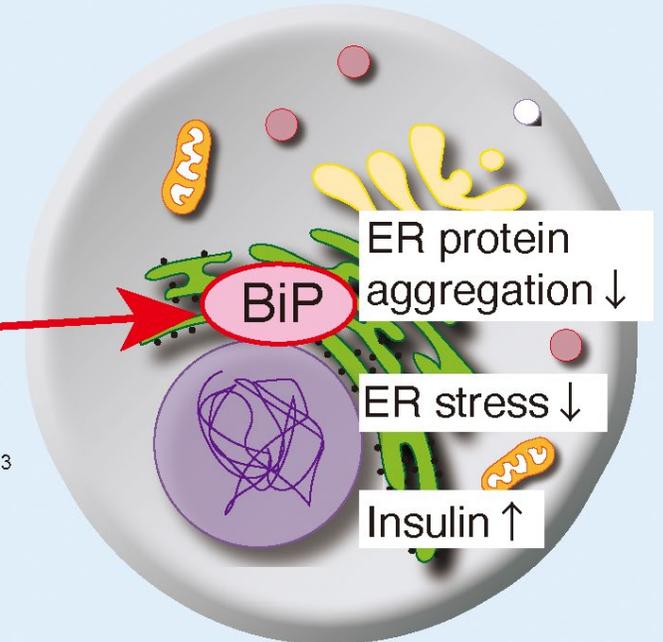
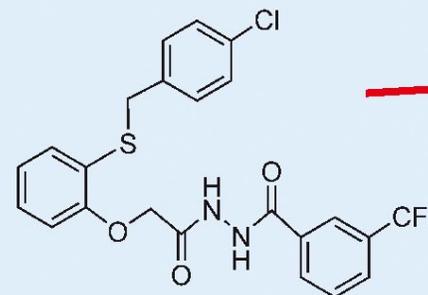
化合物と分子シャペロンBiPの結合



Identification of ER proteostasis modulator using parallel monitoring of UPR

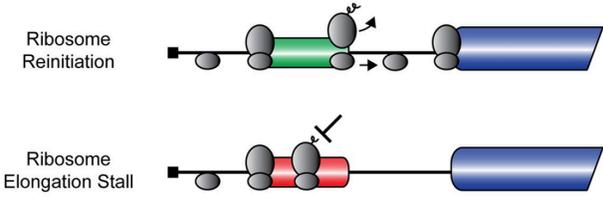


KM04794



Pancreatic β cell

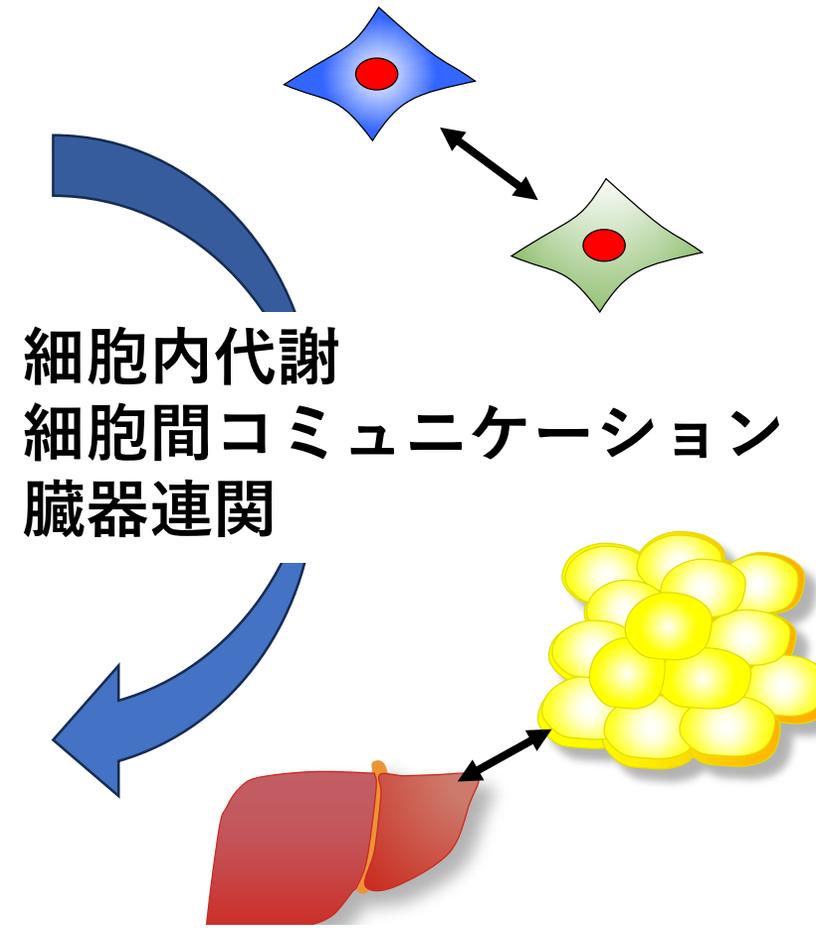
今後の目標



プロテオスタシス
(合成・分解・ストレス応答)

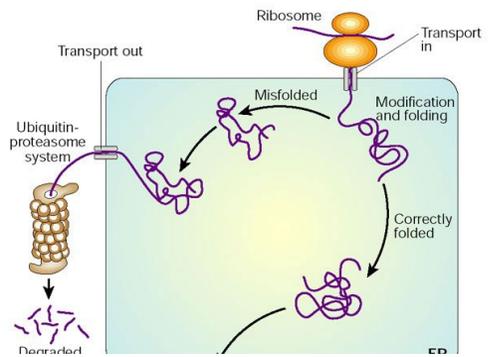


代謝
(糖・脂質・アミノ酸 etc.)



転写・翻訳制御
フォールディング

JBC 2016



**プロテオスタシスと全身代謝のカップリングに着目した
新しいストレス応答機構の解明と代謝疾患における新規治療ターゲット**

→創薬スクリーニングの構築から新規候補物質の同定まで