

遺伝情報と健康の関連研究の動向調査

日本薬科大学 客員教授 高垣 洋太郎

調査研究の報告概要

(1) 実施体制

以下の日本薬科大学のメンバーから、支援を受けながら、下記の研究チームが活動した。

学長教授	丁宗鐵	(医師、統合医科学、東洋医学分野)
準教授	井上裕子	(生命医療薬学分野)
客員教授	田中建志	(血液学、臨床検査学分野)
業務 GP 庶務係	黒木重夫	(収納管理)
事務局経理課	奈良慶子	(経理管理)

研究チーム：本申請者 高垣洋太郎 に加えて

東京女子医科大学医学部法医学教室 助教 町田光世(医学博士)

元群馬大学内分調研究所核内情報制御分野研究員イー・カーリ・カレン(医学博士)

東京女子医科大学医学部微生物・免疫学教室 助教 大森深雪(医学博士)

(当初予定された東京女子医科大学国際分子細胞免疫学研究所 羽山恵美子(医学博士)は、iPS 研究に従事するため本人より辞退の申出があり、代わりに大森博士が 12 月に補充された。)

尚、上記メンバー中、丁学長、田中教授、町田博士、イー博士、大森博士及び高垣は、2005 年度文部科学省科学技術振興調整費「戦略的拠点育成プログラム(通称：スーパー COE)」に採択された東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート (IREIIMS) のメンバーであった。

(2) 具体的実施項目

- 1) 研究チームは、6 月 4 日、10 月 15 日、12 月 30 日、1 月 21 日、2 月 11 日と、各々約半日費やして、調査項目検討と作戦の会議を行い、これをベースに、各自が自宅或いは大学図書館にて調査活動を継続したが、当初予定の工程は、調査の進行に対応して、大幅に変更させた。
- 2) 高垣は、6 月 27 日から 7 月 9 日まで米国ボストン近郊に滞在し、以下(#印)の二つの研究会議に参加し、その他は、専ら M.I.T.(マサチューセッツ工科大学)Hayden Science Library 及び Harvard Medical School .Countway Library of Medicine にて、情報収集と文献探索を行った。
 - # FASEB 科学研究会議"Dynamic DNA structures in Biology" 7 月 10-15 日 Saxtons River,VA.,
 - # Gordon 研究会議"Protein Processing, Trafficking & Secretion" 7 月 24-29 日、New London, NH.
 又、平成 29 年 3 月 7 日から 13 日まで米国ボストン近郊に滞在した際(私用)、夏と同様の調査について追加調査をした。尚、ボストン市、及びブルックライン市立図書館も訪れた。
- 3) 高垣は、以下の有料の国内学会に参加した。
 - # 第 89 回日本生化学会大会 9 月 25-27 日仙台国際センター・東北大学川内北キャンパス
 - # 第 13 回アジアミトコンドリア学会[ASMRM]及び第 16 回日本ミトコンドリア学会[J-mit]合同学会、10 月 30 日-11 月 01 日、東京、品川
 - # 第 45 回日本免疫学会学術集会：12 月 5 日-7 日沖縄県那覇市沖縄コンベンション Ctr
 - # 第 39 回日本分子生物学会年会：11 月 30 日-12 月 2 日横浜パシフィコ
 又、その他の多数の無料の研究集会に参加した。
- 4) 平成 29 年 3 月 25 日、日本薬科大学お茶の水キャンパス 1 号館 2 階にて、日薬レトロポゾン研究会を開催し、参加者約 20 名を得た。内容としては、高垣の総説兼概要説明に次いで、

明海大学歯学部薬理学奥平准之助教「体細胞における LINE-1 レトロトランスポジションの転移機構」、北海道大学理学大学院生物科学伊藤秀臣助教「植物における環境ストレス応答性レトロトランスポゾンと適応進化」、慶応義塾大学理工学研究科三宅力特任教授の「脊索動物におけるゲノム構造と機能の進化ダイナミクス」の講演を基に、討論が行われた。(ポスター及び資料を添付)

- 5) 本調査に関連して、長時間ボストン近郊に滞在したが、その結果、遺伝情報と健康の相関について、現在の研究の最先端が一般市民向けにどのように啓蒙書籍として出回っているかについても調査できた。今回は **The New York Times** のベストセラーとなったものを中心に、内容が外せない書籍、及び重要な教科書をそろえた。(Nick Lane は、2年遅れで邦訳された。)

Lamarck's Signature: How Retrogenes Are Changing Darwin's Natural Selection Paradigm by Edward J. Steele,

Robyn A. Lindley, Robert V. Blanden 1998 Helix Books

Life from an RNA World: The Ancestor Within by Michael Yarus 2011 Harvard Univ.Press

The Genome generation by Elizabeth Finkel 2012 Melbourne University Press

Paleofantasy: What Evolution Really Tells Us about Sex by Marlene Zuk 2013 W W Norton and Company

Tales of the Ex-Apes: How We Think about Human Evolution Jonathan Marks 2015 Univ.California Press

Humankind: how biology and geography shape human diversity by A.H. Harcourt 2015 Pegasus Books

The Vital Question: energy, evolution and the origin of complex life by Nick Lane 2015 WW Norton and Company

The deeper genome by John Parrington 2015 Oxford Univ. Press

The Gene: An Intimate History by Siddhartha Mukherjee 2016 Vintage Digital

Behaving: What's Genetic, What's Not, and Why should we care ? by Kenneth F. Schaffner 2016 Oxford Univ. Press

Neuroimmunity: A New Science That Will Revolutionize How We Keep ... by Michal Schwartz 2015 Yale Univ. Press

Lysenko's Ghost by Loren Graham 2016, Harvard University Press

Mobile DNA III by Nancy L Craig, Robert Craigie 2015 ASM Press

Membrane Structural Biology With Biochem. Biophys. Foundations by Mary Luckey 2014 Cambridge Univ. Press

Molecular and Genome Evolution by Dan Graur 2015 Sinauer

The Cytoskeleton by Thomas D. Pollard & Robert D. Goldman 2016 Cold Spring Harbor Lab. Press

21st Century Genetics: Genes at Work(CSHSymp.Quant.Biol. vol80) 2016 Cold Spring Harbor Lab. Press

又、**The New York Times** の科学欄を体系的に調査し、記事の内容のレベルを確認した。

残念ながら、本邦においては、新聞の科学欄やNHK スペシャルを含めて、世界のバイオサイエンスの潮流を啓蒙する記事は、非常に少ない。更に、長年バイオサイエンスに貢献してきた「蛋白質・核酸・酵素」と「細胞工学」が廃刊され、ジャーナリズムが寂しくなっている。

ひとつには、現在時代を牽引している研究の多くが、ビッグサイエンス化して、ポストクレベルの研究者が分業体制の駒とされ、学者として成長の機会が減少してきていることがある。

又、ビッグプロジェクトは、研究内容が把握しにくくなっており、それ自体の資金的継続を慮っての発表に偏りがちで、シャープな批判的意見が、討論の場に出無くなっている。ジャーナリストとしては、ビッグプロジェクトの推進者に媚び、冒険を避ける傾向が一般的に見える。本邦の科学ジャーナリズムに、批判的かつ建設的な役割を担う自覚をお願いしたい。

- 6) 文献検索は、申請書に上げた総説誌やジャーナルを起点に、研究チームの協力を得て、その他の総説誌やジャーナルに拡大でき、大きく分補足できた。その意味で、多岐に渡って、より緻密な調査となっていたが、纏めあげる作業が当初の目論見より遅れている。

日薬レトロポゾン研究会

2017年3月25日(土) 1:30~5:00

日本薬科大学お茶の水キャンパス【1号館2階】

文京区湯島3丁目15-9

東京メトロ千代田線:湯島駅5番出口から徒歩2分

東京メトロ丸の内線、JR総武線:御茶ノ水駅から徒歩10分

ヒトゲノムの半分は化石化したトランスポゾンからなり、更に、約100コピーの活性を持つレトロポゾンが動いて、疾患や老化の原因となっているとされています。ゲノムの90%をレトロポゾンが占めている植物があり、更に、進化のドライバーとしてのレトロポゾンについても、新しく考察せねばならない概念です。

今回は、活性レトロポゾンの環境との関わり合いを、新進気鋭の若手研究者にお話し頂き、解剖学とゲノム学との狭間で長年研究されてきた重鎮に巨視的な視点でお話し頂きます。

1:30-2:00 高垣洋太郎 日本薬科大学客員教授

「ポストヒトゲノム後の健康科学: 活性内在レトロポゾンの関わりについて」

2:00-2:50 奥平准之 明海大学歯学部薬理学分野

参考文献1)

「体細胞におけるLINE-1レトロトランスポジションの転移機構」

-----休憩-----

3:10-4:00 伊藤秀臣 北海道大学理学大学院生物科学分野 参考文献2)

「植物における環境ストレス応答性レトロトランスポゾンと適応進化」

4:00-4:50 ミヤケツトム 慶應義塾大学大学院理工学研究科特任教授

「脊索動物におけるゲノム構造と機能の進化ダイナミクスー全ゲノム重複、多重遺伝子族、トランスポゾン、遺伝子制御ネットワーク」 参考文献3)

4:50 閉会

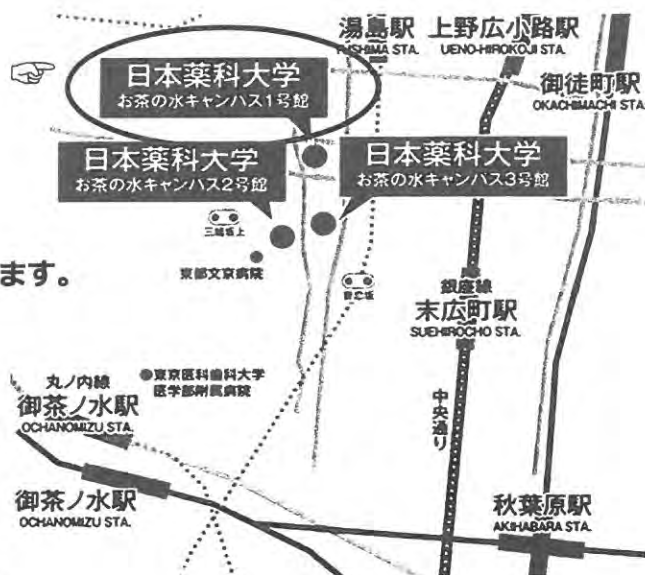
参考文献1) 2012 生化学 84(10) 870-4

参考文献2) 2013 化学と生物 51(9) 603-8

参考文献3) 2014 遺伝 68(3) 261-266

本研究会は一般財団法人新技術振興渡辺記念会の助成を受けています。
参加費無料。皆様の是非ご参加ください。

お問い合わせ先: 日本薬科大学 高垣洋太郎
yohtaroh.takagaki@gmail.com



日薬レトロポゾン研究会 2017年3月25日

日本薬科大学お茶の水キャンパス 1号館 2階

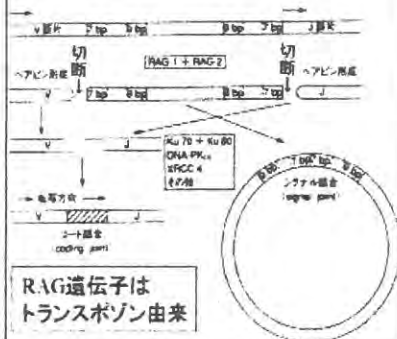
- 1:30-2:00 高垣 洋太郎 「ポストヒトゲノム後の健康科学：活性内在レトロポゾンの関わりについてのイントロダクション」
- 2:00-2:50 奥平 准之 「体細胞における LINE-1 レトロトランスポジションの転移機構」
- 休憩
- 3:10-4:00 伊藤 秀臣 「植物における環境ストレス応答性レトロトランスポゾンと適応進化」
- 4:00-4:50 ミヤケ ツトム 「脊索動物におけるゲノム構造と機能の進化ダイナミックス
—全ゲノム重複,多重遺伝子族,トランスポゾン,遺伝子制御ネットワーク—
- 4:50 閉会

(本研究会は一般財団法人 新技術振興渡辺記念会の助成を受けている)

1951年Barbara McClintock
トウモロコシTransposition説

1976年利根川進、免疫グロブリン遺伝子 (Ig) 再構成発見

獲得免疫系IgとTcR遺伝子は、
RAG-1・RAG-2複合体による
ゲノムDNA切断で再構成を開始
RAG: Recombination activating gene



高垣 洋太郎

1970年 東京大学農学部農芸化学科卒業

東大応微研、阪大蛋白研、国立遺伝研、マサチューセッツ工科大学(1976-1989)、三菱生命研、北里大医学部(教授)、東女医大国際統合医科学インスティテュート(特任教授)を経て、現在、日本薬科大学客員教授

- 2012 Factors involved in signal transduction during vertebrate myogenesis, by Takagaki Y., Yamagishi H. and Matsuoka R. in *Int.Rev.Cell.Mol.Biol.* 296:187-272.
- 2011 Machida M., Takagaki Y. et al., *Int.J.Cardiol.*153(3):296-305, Proteomic comparison of spherical aggregates and adherent cells of cardiac stem cells.
- 2008 「ベータシクマスター発生物学, 東中川ら編」 326-342, 高垣洋太郎 (分担執筆: ヒトの発生異常) オーム社
- 1998 「やさしい分子生物学 菊池ら編」 202-220, 高垣洋太郎, 亀山孝三 (分担執筆: 免疫) 丸善
- 1991 「現代免疫学第2版 山村ら編」 50-64, 高垣洋太郎 (分担執筆: T細胞レセプターと遺伝子) 医学書院
- 1990 実験医学 8:946-952. 高垣洋太郎 「 γ δ T細胞の分布と機能」 羊土社
- 1983 生物物理 23:305-307. 高垣洋太郎 「フォトラベル法の膜蛋白の構造と機能研究への応用」
- 1979 蛋白質・核酸・酵素 24:843-860. 高垣洋太郎 「コリンシンKの作用機作」 共立出版

Transposable Elements in the Human Genome					
	Structure	Size	Copy number	% of genome	Copies active for transposition
Retrotransposons					
Active					
Autonomous	5'UTR ORF1 ORF2 3'UTR Poly A				
LINE	LI	~6 kb	~516,000	17.6%	50-100
Non-autonomous	L1-7SL R-7SL Poly A				
SINE	Alu	~300 bp	~1,100,000	11%	~800
	Alu-like SINE-like Poly A				
SV4	CCCTCT VNTR	~2 kb	~2,700	0.2%	20-50
Inactive					
Processed pseudogene/Retrogene	Poly A	Variable	~12,000		None
	Cellular mRNA				
ERV	LTR Gag Pro Pol Env LTR	8-11 kb	~54,000	3.0%	None
Solo LTR	LTR	0.5-3 kb	~490,000	5.3%	None
DNA transposons					
Inactive					
Autonomous	ORF Transposase	2-3 kb	~300,000	3.4%	None
Non-autonomous		0.1-3 kb			

N.L.Craig "Mobile DNA 3rd ed" Chap1, p31 (2014), ASM press

奥平 准之 先生

これまでの生命科学研究は、主として蛋白質をコードする遺伝子とその機能解析を中心として展開されてきた。2003年にヒトゲノムの全配列が発表され、ヒトゲノム全配列中の蛋白質をコードする領域は約1%強にすぎず、「動き回り得る遺伝子」(TP 遺伝子:トランスポゾン)由来のものが半分近くを構成している事が明らかになった。中でも、1ゲノム中に約52万コピー(全ゲノムの約17%)存在するLong Interspersed Element-1 (LINE-1 以下 L1)は特徴的で、80-100コピーは正常細胞中でも転移機能を有している(retrotransposition 以下 RTP)。L1の転移はゲノム不安定性を誘導し、癌や自己免疫疾患等多くの難治疾患の原因となっている。本講演では、LINE-1の駆動因子と細胞内宿主因子の統制機構について概説する。また 今後の LINE-1 研究の展望について概説する。

2005 年 北里大学医療衛生学部卒
2007 年 国立国際医療研究センター研究所 難治性疾患研究部
2012 年 筑波大学大学院博士取得
2012 年 兵庫医科大学 医学部法医学教室 助教
2015 年 人間総合科学大学 健康栄養学科 助教
2015 年 9 月 明海大学 歯学部病態診断治療学講座 薬理学分野 助教

- 2016 *In vivo (Athens, Greece)* 30(2):113-118. Okudaira N. et al., Morphine and fentanyl citrate induce retrotransposition of Long Interspersed Element-1.
- 2016 *Retrovirology*, 10:83. Iijima, Okudaira N. et al., Retrotransposition of long interspersed element-1 in the kidney by human immunodeficiency virus type-1 Vpr.
- 2014 *J. Biol. Chem.* 289:25476-25485. Okudaira N. et al., Retrotransposition of long interspersed element 1 induced by methamphetamine or cocaine
- 2013 *Oncogene* 32:4903-12, Okudaira N. et al., Long interspersed element-1 is differentially regulated by food-borne carcinogens via the aryl hydrocarbon receptor.
- 2012 *Front. Microbiol.* 3 article191:1-8, Ishizaka Y., Okudaira N. et al., Modes of retrotransposition of long interspersed element-1 by environmental factors.
- 2011 *Cancer Sci.* 102:2000-2006, Okudaira N. et al., Involvement of retrotransposition of long interspersed nucleotide element-1 in DMBA/TPA-induced skin carcinogenesis.
- 2010 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107:18487-18492. Okudaira N. et al., Induction of long interspersed nucleotide element-1 (L1) retrotransposition by 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ), a tryptophan photoproduct.
- 2012 生化学 84:870-874. 奥平准之、石坂幸人「難病発症に関わる内在性レトロエレメントの活性化とその機構」日本生化学会.
- 2012 Ishizaka Y, Okudaira N, & Okamura T. "Regulation of retrotransposition of long interspersed element-1 by mitogen-activated protein kinases" in "Protein Kinases/Book 1 (Gabriela Da Silva Xavier ed.)" pp187-198. InTech - Open Access Publisher, Croatia (<http://www.intechopen.com/books/protein-kinases>)

伊藤 秀臣 先生

北海道大学大学院理学研究院 生物科学部門 生物科学分野

多くの生物種のゲノムを構成するトランスポゾン配列は、近年詳しい解析が進む中、生物学的な重要性が明らかになってきた。ヘテロクロマチンに複数存在するトランスポゾン配列は、ゲノムの安定性に関わっていると考えられている。また、ある遺伝子の近傍に挿入されたトランスポゾンは、その遺伝子の発現をコントロールするという報告もある。トランスポゾンの多くは、通常 DNA のメチル化やヒストン修飾などによりゲノム内で活性が抑制された状態にある。しかし、ある条件下では抑制が解除され、トランスポゾンの転写、転移が活性化することが報告されてきた。私はシロイヌナズナを材料にトランスポゾンがどのような環境下で活性化するのかということに興味を持ち、トランスポゾンの制御と環境ストレスの関係という側面からこの謎に迫ろうと考えている。

1999 年 京都大学農学部

2004 年 京都大学農学研究科博士課程修了

2004 年 国立遺伝学研究所育種遺伝部門 研究員

2007 年 スイス国ジュネーブ大学植物遺伝学研究室 博士研究員

2010 年 北海道大学 理学(系)研究科(研究院) 助教

2011 年～ 現職(JST さきがけ研究員兼務)

- 2016 *Plant and Cell Physiology*, 58: 375-384. Masuta et al., Inducible Transposition of a Heat-Activated Retrotransposon in Tissue Culture.
- 2016 *Scientific Reports*, 6: 23181. Ito et al., A stress-Activated Transposon in Arabidopsis Induces transgenerational Abscisic Acid Insensitivity.
- 2015 *Front Plant Sci*, 6:48. Matsunaga et al., A small RNA mediated regulation of a stress-activated retrotransposon and the tissue specific transposition during the reproductive period in Arabidopsis.
- 2014 *Chromosome research*, 22: 217-223. Ito H. and Kakutani T., Control of transposable elements in Arabidopsis thaliana.
- 2013 *Gene*, 518: 256-261. Ito et al., Evolution of the ONSSEN retrotransposon family activated upon heat stress in Brassicaceae.
- 2013 *Genes Genet Syst*, 88: 3-7, Ito, Small RNAs and regulation of transposons in plants.
- 2012 *Plant and Cell Physiology*, 53: 824-833 Matsunaga et al. The effects of heat induction and the siRNA biogenesis pathway on the transgenerational transposition of ONSSEN, a copia-like retrotransposon in Arabidopsis thaliana.
- 2011 *Develop Growth Different*, 54: 100-107, Ito, Small RNAs and transposon silencing in plants.
- 2011 *Nature*, 472: 115-119, Ito et al., A siRNA pathway prevents transgenerational retrotransposition in plants subjected to stress.
- 2017 「エピジェネティクスの生態学」伊藤秀臣(分担執筆:環境ストレスと進化・ストレス活性型トランスポゾンと宿主の関係) 文一総合出版 ISBN: 978-4-8299-6207-7
- 2015 生物科学 67(1): 10-17. 伊藤秀臣「環境ストレス活性型トランスポゾンからストレス耐性遺伝子の誕生」日本生物科学者協会
- 2014 “Plant Models of Transgenerational Epigenetic Inheritance.” by Ito H. in “Transgenerational Epigenetics” Elsevier ISBN:978-0-12-40594-4
- 2013 化学と生物 51(9): 603-608. 伊藤秀臣「環境ストレスとゲノム進化」日本農芸化学会
- 2013 実験医学増刊 31(7):225-230. 伊藤秀臣「小分子 RNA と世代間シグナル」羊土社.

ミヤケ ツトム 先生

慶應義塾大学大学院 理工学研究科 特任教授

生まれも育ちも東京下町で、無類の生物好き。大学は海洋学部へ進学。上野輝彌先生(魚類古生物学)、黒沼勝造先生(魚類学)に学ぶ。農林水産庁海洋丸にて4ヶ月間のオーストラリア魚類調査に参加。寄港地でたまたま手にした Ernst Mayr と T.Dobzhansky の著書に魅了され、米国の大学院進学を決意する。ハーバート大学比較動物博物館で軟骨魚類エイ目の比較解剖に没頭し、比較解剖学・集団遺伝学・進化生物学・分岐系統学・科学哲学を学び博士号を取得。同じ頃、S.J.Gould、K.F. Liem らと親交を深め、個体発生系統学・機能形態学に出会う。この学問との出会いがきっかけとなり、形態発生・進化を極めるべく、カナダへと移動し B.K.Hall 博士の門戸をたたく。Hall 博士と共に魚類・鳥類・齧歯類を用いた神経堤細胞、筋・骨格形成、顔面形成の研究を行い、骨格細胞凝縮が骨格形成のキーイベントであることを発見。並行して、W.R.Atchley 博士と共にマウス下顎骨の発生進化を骨発生学・数量遺伝学・集団遺伝学的切り口から研究。その後、C.T.Amemiya 博士と共に NIH ゲノムプロジェクトの一環としてアフリカシーラカンスを含む脊椎動物の BAC ライブラリー作成等を経て分子遺伝学およびゲノム学研究に着手。Hox、Dlx 遺伝子クラスターの比較ゲノム研究を進め、今日に至る。30 年間米語圏に在住。カナダ国籍。

- 1976 年 東海大学海洋学部水産増殖学科卒業
 - 1980 年 ミシガン大学(米国ミシガン州)理学部生物学科修士課程修了
 - 1988 年 テキサス A&M 大学(米国テキサス州)農学部野生水生動物学科博士課程修了
 - 1988 年 ダルハウジー大学(加国ノヴァスコシア州)理学部生物学科博士研究員 B.K.Hall 教授
 - 1990 年 米国 NIH 博士研究員兼務
 - 1995 年 ダルハウジー大学(加国ノヴァスコシア州)理学部生物学科常任研究員
 - 2000 年 ボストン大学(米国マサチューセッツ州)医学部人類遺伝学センター・小児科助手
 - 2001 年 ベナロヤ研究所(米国ワシントン州)分子遺伝学部門副主任研究員
 - 2008 年 東京慈恵会医科大学解剖学講座客員准教授
 - 2012 年～ 現職 (至 2017 年 3 月)
 - 2017 年 東京慈恵会医科大学解剖学講座客員教授
-
- 2016 *Anat Rec*, 299:1203-1223. Miyake et al., The pectoral fin muscles of the Coelacanth *Latimeria chalumnae*; Functional and evolutionary implications for the fin-to-limb transition and subsequent evolution of tetrapods.
 - 2014 遺伝, 68 (3): 261-266. Miyake「シーラカンス Hox 遺伝子クラスターを通して考える魚類から四肢動物への進化」
 - 2013 *Nature*, 496: 311-316. Amemiya et al., The African coelacanth genome provides insights into tetrapod evolution.
 - 2012 *J Exp Zool B*, 318: 639-650. Sumiyama, Miyake et al., Theria-Specific Homeodomain and cis-Regulatory Element Evolution of the *Dlx3-4* Bigene Cluster in 12 Different Mammalian Species.
 - 2010 *Proc Natl Acad Sci USA*, 107: 3622-3627. Amemiya et al., Complete HOX cluster characterization of the coelacanth provides further evidence for slow evolution of its genome.
 - 2004 *Comp Biochem Physiol Part C*, 138: 233-244. Miyake and Amemiya. BAC libraries and comparative genomics of aquatic chordate species.
 - 2000 *BioEssay*, 22: 138-147. Hall and Miyake, All for one and one for all: condensations and the initiation of the skeletal development.
 - 1994 *J Exp Zool*, 268: 22-43. Miyake and Hall, Development of *in vitro* organ culture techniques for differentiation and growth of cartilages and bones from teleost fish with comparisons with *in vivo* skeletal development.
 - 1992 *J Morphol*, 212: 213-256. Miyake et al., Edgeworth's legacy of cranial muscle development with an analysis of the ventral gill arch muscles in batoid fishes (Batoidea: Chondrichthyes).
 - 1991 *Zool J Linn Soc*, 102: 75-100. Miyake et al., The morphology and evolution of the ventral gill arch skeleton in batoid fishes (Chondrichthyes: Batoidea).