

脂肪を燃やす遺伝子（Ucp1）の転写後制御のしくみ

最新遺伝子研究による脂肪燃焼促進メカニズムの解明

研究の背景

肥満は糖尿病、高血圧、心疾患、癌など生活習慣病の危険因子であり、世界的な問題となっています。しかしながら、これまでに安全で効果的な治療法は確立されておらず、対策は健康的な生活習慣や運動、食事制限などの個人努力に限られています。

体型・代謝に関係する遺伝子は、これまで100種類近く確認されており、その1つである「Ucp1 (Uncoupling protein 1)」遺伝子により、脱共役タンパク質1 (UCP1) が合成されます。UCP1は、褐色脂肪細胞のミトコンドリア内で、蓄えられた脂肪を原料として熱を発生させる働きがあります。肥満に伴いUCP1が減少し、その減少により熱が発生しにくくなることで脂肪蓄積が進み、さらに肥満が進行することが明らかになっていますが、UCP1の増減がどのように行われているのか、遺伝子レベルでの詳しいメカニズムは分かっていませんでした。

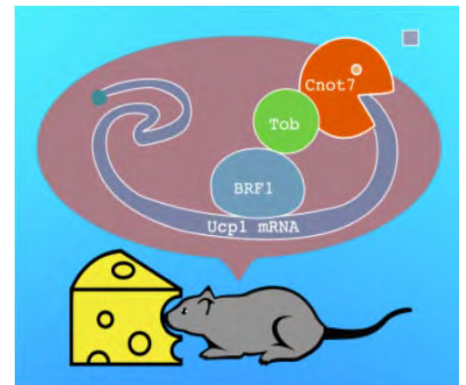
研究の内容

DNAの遺伝情報はメッセンジャーRNA (mRNA) にコピーされ (転写)、mRNAの情報をもとにタンパク質が合成されるため (翻訳)、mRNAは遺伝子の発現量をコントロールする重要な物質です。OISTでは、マウスの脂肪組織を用いた実験により、Cnot7とTobというタンパク質がUcp1のmRNAに結合し分解することで、Ucp1遺伝子の発現が抑制され、結果として脂肪燃焼が妨げられることを解明しました。

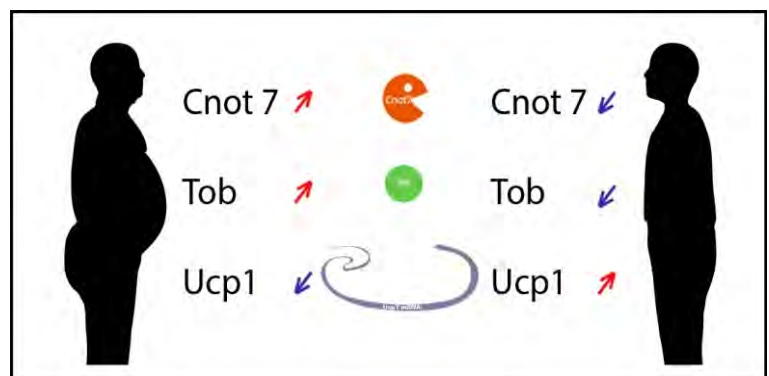
肥満マウスの脂肪組織では、Cnot7とTobを合成する遺伝子の発現量が増える一方、これらの遺伝子の欠損マウスでは、脂肪組織におけるUcp1遺伝子の発現量が顕著に増加し、通常のマウスと比べて同じ量の高カロリー食を食べても、肥満になりにくい傾向を示しました。

Cnot7とTobの働きを阻害し、Ucp1のmRNA分解を抑制する化合物の特定が進めば、抗肥満薬の創成につながる可能性があります。また、逆にUcp1のmRNA分解を促進し、家畜の体重を増量させるなど、畜産等への応用も期待できます。

(Cell Pressのオープンアクセス電子ジャーナル「Cell Reports」に掲載)



Cnot7、TobによるUcp1 mRNAの分解：Ucp1のmRNAの減少は、Cnot7とTobにより仲介される。



遺伝子レベルでの肥満のメカニズム：

肥満に伴いCnot7とTobの量が増加し、Ucp1 mRNAの量は減少する。このことは、痩せた人においてはCnot7とTobの量が少なく、Ucp1 mRNAの量が多いということを示唆している。

応用例/今後の発展

- 脂肪燃焼を促進する化合物の同定

共同研究・技術移転の可能性

- バイオ医薬品関連委託研究会社：阻害化合物の候補に関する物質移転協定（MTA）
- 製薬企業：抗肥満薬の共同開発

研究ユニット紹介

細胞シグナルユニット

ユニットリーダー：山本雅 教授

細胞シグナルユニットでは、マウスモデルを用いながら、がん、神経疾患、免疫疾患、および糖尿病、肥満などの様々な疾患の原因を分子レベルで解明しようとしています。そのために、環境からの刺激に応答して引き起こされる細胞内生化学反応に焦点をあて、その制御に関わる遺伝子の発現を制御する機構、つまりmRNA分解機構に着目して研究を進めています。

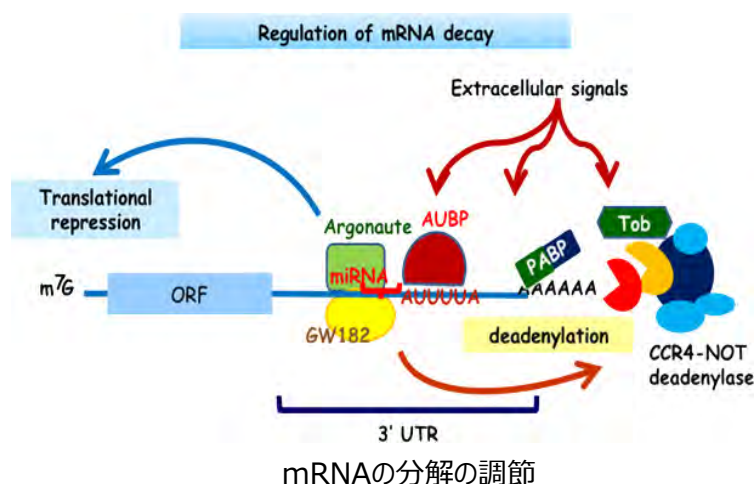
<関連する研究テーマ>

CCR4-NOT複合体の生理学的役割の解明

Cnot7を含む少なくとも11個のサブユニットから構成されるCCR4-NOT複合体は、転写調節因子としてmRNAの脱アデニル化（mRNAの分解）に重要な働きを担っています。CCR4-NOT複合体の各サブユニットの遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作成・解析することで、CCR4-NOT複合体がエネルギー代謝や精子形成など広範囲にわたる生命現象に関わることが明らかになっています。

プログラム細胞死の分子メカニズムの解明

計画的な細胞の自死を「プログラム細胞死（PCD）」といい、維持や分裂ができない古い細胞や有害な可能性のある細胞を除去するなど、生体の発育や組織の恒常性を維持する上で重要なしくみです。一方、PCDによる過剰な淘汰で神経変性が起こると、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病などの難病を発症します。CCR4-NOT複合体のサブユニットであるCnot3の欠損が、PCDの一種であるネクロプトーシスを誘導することが明らかになり、リウマチ性関節炎や乾癬などの一部のヒト炎症性疾患が、CCR4-NOT複合体の調節不全に起因している可能性が示されました。



リボザイム変異体の作製・分析技術

リボザイム研究における新たなメソッドの開発

研究の背景

DNAの塩基情報はRNAに写し取られ、そのRNAの情報をもとにタンパク質が合成され、タンパク質は酵素として、生体内の様々な化学反応を触媒しています。1980年代初頭、触媒として働くRNA酵素（リボザイム）が発見され、RNAが遺伝情報と生体内反応の両方を扱うことが明らかにされました。その後、脊椎動物を含む様々な生物にリボザイムが存在することが分かってきましたが、その役割や機能の多くは未だ解明されていません。

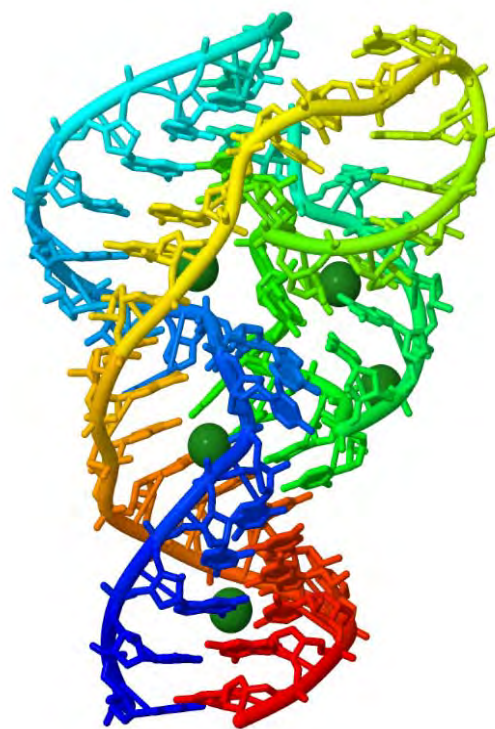
リボザイムの構造や特性を研究する際、通常、リボザイムの特定の塩基を別の塩基に置き換えた変異体を作製し、当該変異による機能面等の変化について検証します。「一塩基変異体」とは元のリボザイムと比べて一つの塩基が、「二塩基変異体」とは元のリボザイムと比べて二つの塩基が異なるリボザイムのことを言います。例えば、48塩基からなる比較的小さいリボザイムでも、合計10,296種類もの一塩基および二塩基変異体が存在しますが、これまでの技術では、一度の実験でせいぜい数十種程度の変異体しか作製できませんでした。したがって、研究者は、変異対象としてごく一部の部位を恣意的に選択する必要があり、機能的に重要な多くのリボザイム変異体を見逃してしまう可能性があったのです。

研究の内容

OISTでは、高性能DNA配列解析装置を用いて、特定のリボザイムについて網羅的に変異体を作製し、それらの機能を検証する方法を開発しました。この新しい方法を用いて、イネのゲノムの中から見つかった「ツイスター型リボザイム」における全ての一塩基および二塩基変異体を作製し、その触媒活性を測定することで、リボザイムの活性に重要な塩基を特定しました。また、作製した多くの変異体が活性を示したことから、リボザイムが変異に対して非常に耐性が高いことも分かりました。

今後、リボザイムの機能の解明が進めば、その知見を応用し、生きている細胞やウイルスの遺伝子発現を制御する技術が開発され、将来的には遺伝子治療や再生医療などの進歩につながることを期待されます。

（Angewandte Chemie 誌に掲載）



本研究で使用された「ツイスター型リボザイム」の三次元構造

応用例/今後の発展

- リボザイムによる遺伝子発現の制御
- 遺伝子治療や再生医療への応用

共同研究・技術移転の可能性

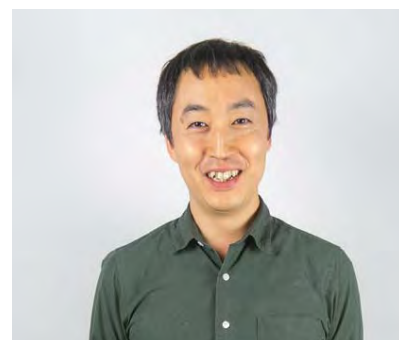
- 当技術の共同研究・ライセンスにご興味のある企業からのお問合せ受付中

研究ユニット紹介

核酸化学・工学ユニット

ユニットリーダー：横林洋平 准教授

DNAやRNAを含む核酸は生物を形作る基盤の一つです。核酸は、遺伝情報の保持、触媒、分子認識等の優れた化学的機能を示します。本ユニットでは核酸の多様な機能を活用して、試験管、デバイス、そして生きた細胞内で働く機能性核酸(DNA、RNA、および人工核酸)の設計と合成を行います。

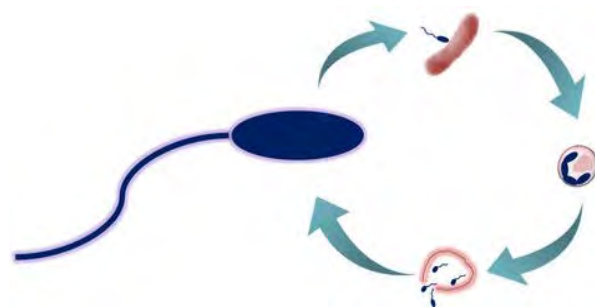


<関連する研究テーマ>

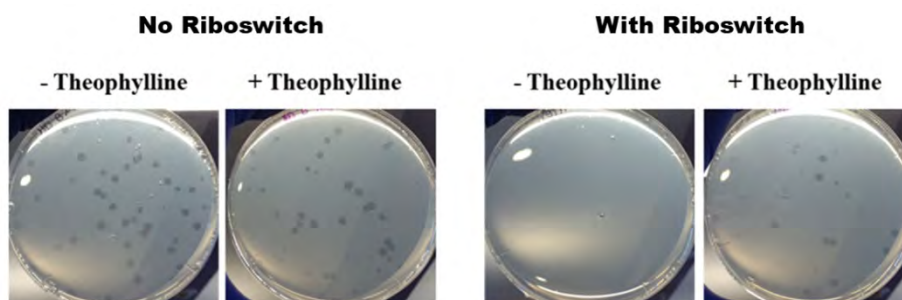
新たな抗生物質の開発に向けた捕食性細菌の研究

抗生物質に対する細菌の耐性が増し、結核や淋病などの感染症の治療が困難になる中、「生きた抗生物質」と呼ばれる捕食性細菌に注目が集まっています。微小肉食細菌のブデロビブリオ・バクテリオヴォルスは、人間にとっては無害な細菌ですが、大腸菌やサルモネラ菌、レジオネラ菌などの悪性のグラム陰性菌と呼ばれる捕食対象を死滅させます。現在、ブデロビブリオ・バクテリオヴォルスの捕食のタイミングと範囲を制御するための遺伝子操作技術の開発を進めています。

(アメリカ化学会が発行する ACS Synthetic Biology に掲載)



ブデロビブリオ・バクテリオヴォルスによる細菌の捕食



ブデロビブリオ・バクテリオヴォルスとその餌となる大腸菌を入れたシャーレ

沖縄県産難消化米

沖縄県産難消化米で生活習慣病予防を目指す

研究の背景

近年沖縄県では、男女共に肥満率が高く、県民の生活習慣病予防が喫緊の課題とされています。米などの炭水化物は、消化の過程でブドウ糖に分解され、主要なエネルギー源として利用されますが、過剰なブドウ糖は肥満や糖尿病をはじめとする生活習慣病の原因となります。

ブドウ糖に分解されにくいデンプンを多く含む品種を難消化米といい、約30年前に九州大学で「アミロモチ」が開発されました。アミロモチは、従来の米と比べ食感も硬く、味も劣っており、また、沖縄で栽培した場合の収穫量は、気候等の影響により、本州と比べ約半分まで減少します。

White rice

OIST new rice



Amiromochi

Yugafumochi

米粒：
白米（左上）、アミロモチ（左下）、
ゆがふもち（右下）、OISTで開発
された新品種米（右上）。

研究の内容

OISTでは、県の委託事業である「生活習慣病を予防・改善する沖縄県産高機能米開発」プロジェクト（2015年フード・アクション・ニッポン・アワード部門優秀賞（研究開発・新技術部門）受賞）において、アミロモチと沖縄の気候に適した地産の品種である「ゆがふもち」を交配し、亜熱帯性の気候でも高い収穫量が得られる難消化性の新品種米を開発しました。次世代ゲノムシーケンサーを用いた分子解析・ゲノム解析による効率的な選抜作業と、人工気象器による栽培期間の短縮により、プロジェクト開始から3年に満たない期間で圃場実験も開始しています。

さらに、琉球大学医学部、大阪府立大学、石川県立大学等と連携し、新品種米の有益性の評価を進めており、マウスを用いた実験評価では、血糖値の上昇の抑制、コレステロール値の低下、肝臓への脂質蓄積の減少が確認され、琉球大学医学部附属病院と共同でヒトでの臨床試験も行っています。

新品種の難消化米は様々な食品に応用可能であり、米粉を利用した加工品の開発も始まっています。沖縄県に限らず世界中で、2型糖尿病などを含む生活習慣病が問題となっている中、食事制限を必要としない減量法への応用など、病気を防ぐ有効手段として難消化米の価値が高まっています。



新品種米の圃場実験場：
2015年に新品種米の圃場実験を
開始。

応用例/今後の発展

- 難消化米を用いた健康食品の開発等による難消化米の市場形成

共同研究・技術移転の可能性

- 食品加工会社：難消化米を用いた加工品の開発
- 医療関連会社：糖尿病等生活習慣病予防を目的とした臨床実験

特許情報

品種登録出願中

研究ユニット紹介

植物エピジェネティクスユニット

ユニットリーダー：佐瀬英俊 准教授

遺伝子は生物の外見および活動を決定しますが、遺伝子もまた制御を受けています。エピジェネティクスとはある遺伝子が活性状態であるかどうか、すなわちその遺伝子が生物に影響を及ぼすかどうかを決定するメカニズムについて研究する分野です。植物エピジェネティクスユニットでは、シロイナズナおよびイネにおけるエピジェネティックな制御を研究しています。また、次世代シーケンシングテクノロジーによって得たゲノム情報を応用し、イネの品種改良に取り組んでいます。

<関連する研究テーマ>

転写因子の影響を抑えるメカニズムの解明

遺伝情報を持たない「ジャンクDNA」は人間のゲノム全体の98%を占めており、ジャンクDNAの多くは転移因子、もしくは「動く遺伝子」と呼ばれる遺伝子群に由来しています。転移因子はゲノムの中を動き回り無作為に自身を挿入するため、遺伝子の発現が変わり、多くの場合は遺伝病の原因になるなど有害な影響をおよぼします。入り込んできた転移因子に別の分子が結合し、元と異なる配列がmRNAに転写されるのを止める防御メカニズムが知られていますが、シロイナズナを使った実験により、IBM2と名付けられたタンパク質が、転移因子に接合することで、正常なmRNAの転写が進むことを発見しました。（「Nature Communications」に掲載）



研究ユニットホームページ：<https://groups.oist.jp/ja/peu>

マイクロ流体デバイス内の 生体分子パターンニング技術

ナノスケールの新技術がもたらす臨床検査応用への 大きな期待

研究の背景

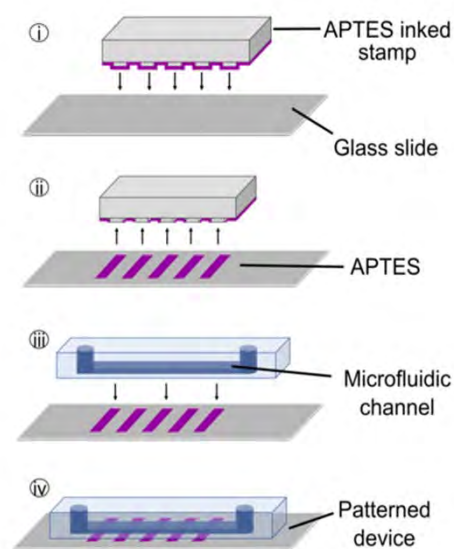
病気に罹患することで生体内に増えたり減ったりする特定の物質をバイオマーカーといい、疾患の状態や治癒の程度の指標として使われています。医療現場では、患者の生体サンプル中のバイオマーカーを簡便かつ迅速に、低コストで検知できる臨床検査キットが求められており、近年ではマイクロ流体デバイスが内蔵されたキットが利用されています。血液や尿などの体液を検査キットに注入すると、キットのセンサー表面にあらかじめ配置されたバイオレセプター（タンパク質）により体液中のバイオマーカーが捕捉され、捕捉されたバイオマーカーに結合する蛍光色素を添加すれば、そのシグナルの強弱からバイオマーカーの濃度が算出できます。

バイオレセプター分子は、マイクロコンタクト・プリンティング（Microcontact printing: μ CP）技術により、デバイスの基板表面に転写・配置されますが、この技術をDNA分子等を対象とするナノスケールに適用した場合、スタンプ形状の変形やバイオレセプターのダメージが発生し、検査結果が影響を受けるという問題がありました。

研究の内容

OISTでは、マイクロ流体デバイス内にバイオレセプターのパターンを作製する新しい手法として、マイクロ/ナノ・プリンティング技術を開発しました。手順としては、まず、バイオレセプターを捕捉する水溶性のインク（APTES：ケイ素と酸素の化合物）を基板に転写し、形成されたAPTES分子のパターンにバイオレセプターを捕捉させます。この技術を利用すると、ナノスケールのパターンニングを行う際のバイオレセプター分子の活性低下等の課題を回避でき、保存可能期間が長い高機能解像度の生物検定（バイオアッセイ）システムを高速かつ低コストで生産できます。また、1つのスタンプで異なる種類のバイオレセプター分子が配置された基板の作製が可能となり、癌のように一度に多くのバイオマーカーの検査を必要とする複雑な臨床検査への貢献が期待できます。

（イギリス王立化学会が発行する「Analyst」に掲載）



マイクロ/ナノ・プリンティング技術：
(i)スタンプの表面にAPTES溶液を塗布し、(ii)ガラス基板の表面に押しつけAPTES分子を転写し、(iii)パターンが形成されたガラス表面にマイクロ流路構造を組み合わせ、(iv)各流路のAPTES分子のパターン部分にバイオレセプターを結合させると検査キット等のセンサー素子が完成する。

応用例/今後の発展

- ナノスケールのDNA分析、タンパク質分析
- 業務用マイクロ接触プリンター等との接合によるマイクロ流体統合装置の開発
- 低容量な応用
- ポイントオブケア診断法の確立

共同研究・技術移転の可能性

- 診断医療機器メーカー等へのライセンスング

特許情報

PCT/JP2017/003621 「MICRO- AND NANOCONTACT PRINTING WITH AMINOSILANES: PATTERNING SURFACES OF MICROFLUIDIC DEVICES FOR MULTI- PLEXED BIOASSAYS」 (米国：仮出願62/290,067)

研究ユニット紹介

マイクロ・バイオ・ナノ流体ユニット

ユニットリーダー：エイミー・シェン 教授

マイクロ・バイオ・ナノ流体ユニットでは、複雑流体や複合流を使って、バイオテクノロジーやナノテクノロジー、エネルギー分野において応用可能な形態構造をもつ物質の作製に取り組んでいます。同ユニットでは、手のひらサイズのマイクロ流体プラットフォームを用いて、ナノスケールやミクロスケールにおける流体力学、質量運搬、流体の運動量、流体エネルギー、流体の反応過程について調べています。マイクロ流体プラットフォームのような斬新な装置デザインは、個々の細胞の特性や、発生生物学、神経科学への理解を深めるのに役立つ可能性をもっています。

そして、流体運動や特性を理解することで、疾病治療のための適当な化合物を同定するドラッグ・スクリーニングや、病気の診断、食の安全、エネルギー分野におけるバイオセンサーや化学センサーの開発に繋がることが期待されます。

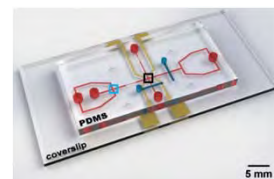
<関連する研究テーマ>

マイクロスケールにおける高分子溶液の流動挙動の解明

マイクロ流路内の微小空間における微少流体、特に生物由来の複雑流体の振る舞いについては未だ十分な理解が得られていません。溶液中において流れにより変形した高分子がもとの形状に戻るまでの時間（緩和時間）は、溶液中の高分子の分子運動を特徴づける重要な物理量ですが、少量および希薄溶液の緩和時間の測定は困難でした。新たなマイクロ流体デバイスを設計・開発したことで、そのような溶液の緩和時間を測定し流動特性を明らかにすることが可能となりました。（米国物理学協会が発行する「Journal of Rheology」に掲載）



マイクロ流体デバイス：流路内で様々な溶液の混合分離や化学反応を行う。



沖縄マリン・サイエンス・センター

沖縄周辺の熱水噴出孔及びサンゴ礁に生息する海洋生物への海流の影響の解明

研究の背景

沖縄マリン・サイエンス・センター（OMSC）は、OISTが設立した研究コンソーシアムです。沖縄県内の大学や研究機関に所属する研究員や学生から成るメンバー（会員）により構成されます。OMSCのメンバーは、OISTの最先端の研究施設・機器を利用することができます。

目的

沖縄には、サンゴ礁や熱水噴出孔、黒潮、マングローブといった独特の海洋環境があります。OMSCは、OISTが擁する世界最高水準の研究資源（施設・機器・人材）を活用し、沖縄に海洋科学分野の卓越した研究拠点を形成することを目的としています。

OISTマリン・サイエンス・ステーション （マリン・ステーション）

OISTの臨海実験研究施設は恩納村キャンパスから近い瀬良垣漁港内に立地し、海洋生物のサンプル採取やその長期飼育が可能です。また、物理的・生物学的・化学的条件を変えてサンゴの反応を見る管理実験などの研究を行なうことができます。学内外の研究者が利用可能です。

沖縄海洋観測システム

沖縄に生息するサンゴ礁の生態系をリアルタイムで継続的に観測するため、これまでケーブル式海洋観測システムが2台導入されています。海洋環境の物理的・生物学的・化学的变化をモニタリングし、プランクトン濃度の時間的変化を記録するための水中カメラも設置されています。毎月数回、海水サンプルを採取・保管し、水中センサーの精度確認およびサンプル処理を行っています。OISTと共同研究を行う研究者がセンサーを持参することも可能で、その接続及びメンテナンスはOISTが行います。観測データの保存も可能なため、海洋観測装置の試験サイトとしても最適です。

研究の内容

- 1) 地球温暖化や海洋酸性化がサンゴ礁の生態系へ及ぼす影響の調査
- 2) 熱水噴出域に生息する深海生物を研究することで地球生命の起源を探索

現在のプロジェクト

- 沖縄近海のサンゴ礁の継続的なリアルタイム・モニタリングを可能とする深海観測システムの開発
- 民間企業や他研究機関の研究船を利用した熱水噴出域の調査

各施設



- 1 OISTメインキャンパス
マリンセンター（第3研究棟内）
ゲノムシーケンサー
高性能電子顕微鏡
高性能コンピューター
質量分析計等
- 2 OISTシーサイドハウス
セミナールーム
ゲスト用宿泊施設
メインキャンパスから約2km
- 3 沖縄海洋観測システム1号機
メインキャンパスから約50km
- 4 沖縄海洋観測システム2号機
メインキャンパスから約47km
- 5 OISTマリン・サイエンス・ステーション
メインキャンパスから約8km

応用例/今後の発展

- 海底資源開発（海底下から金属資源を引き上げる海洋掘削作業）の際に、熱水噴出孔周辺に生息する固有種を保全するための実効性の高い計画の策定
- 海洋掘削を伴う資源開発の影響から生態系を守る取組の強化

共同研究・技術移転の可能性

- 海洋研究のテクノロジーコアとして、国内外の研究者がOMSCに参加可能
- 沖縄独自の海洋環境の調査に対する専門的アドバイス、共同研究が可能

研究ユニット紹介

海洋生態物理学ユニット

ユニットリーダー：御手洗哲司 准教授

海洋生態物理学ユニットでは、沖縄周辺の熱水噴出孔およびサンゴ礁に生息する海洋生物に、海流が与える影響について研究しています。本ユニットでは、漂流ブイ、集団遺伝学、コンピュータモデリング、波力で駆動する遠隔操作探査機、および物理的な海洋観測の手法を用い、黒潮海流のマッピング、深海生物の幼生分散の追跡、サンゴを食害するヒトデ発生源の探索、およびプランクトン発生状況のモニタリングを行っています。

<関連する研究テーマ>

熱水噴出域に生息する深海生物の幼生分散の定量化

深海には、最高で摂氏400度にもなる熱水が海底から噴出する熱水噴出孔とよばれる、いわば「海底温泉」が存在します。そこにはユノハナガニ (*Gandalfus yunohana*) やカイレイツノナシオハラエビ (*Rimicaris kairei*) など熱水噴出域固有の生物群が生息しています。これらの生物は、熱水噴出孔から湧き出る各種の化学物質を食料にして生存しています。そのような環境にある生態系の理解と保全に役立てるため、共同研究先と連携し、熱水噴出域に生息する深海生物の幼生分散の定量化を行いました。（結果は米国アカデミー紀要（PNAS）で報告）



研究ユニットホームページ：<https://groups.oist.jp/ja/mbu>