

群馬大学大学院理工学府

分子科学部門 分子生物科学研究室

■研究テーマ

- 肝臓で発現する核内受容体の機能解析
- 肝臓における遺伝子発現制御ネットワークの解明

■キーワード

肝臓、核内受容体、ノックアウトマウス、転写制御、生活習慣病

■産業界の相談に対応できる技術分野

遺伝子工学全般、細胞培養

■主な設備

遺伝子解析装置全般、細胞培養室、動物実験室



井上裕介 准教授

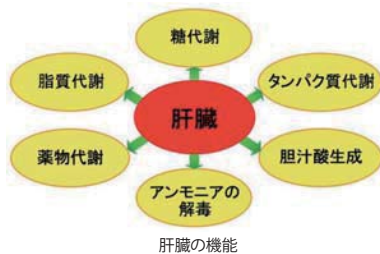
連絡先 分子科学部門 井上裕介 TEL:0277-30-1431 FAX:0277-30-1431 e-mail:yinoue@chem-bio.gunma-u.ac.jp

研究概要

肝臓の機能を制御する遺伝子の機能探索

肝臓は非常に多くの物質の代謝を行う中心的な臓器です。肝臓の機能不全は、様々な原因により脂肪肝をはじめとする生活習慣病を引き起こすことが分かっています。

当研究室では、肝臓の代謝異常を引き起こす原因の1つとして核内受容体と呼ばれる因子に注目してその機構解析を行っています。核内受容体はヒトでは48種類あり、ホルモンなどの脂溶性低分子が結合することにより活性化され、多くの遺伝子の転写を調節しています。現在では核内受容体を標的とした多くの医薬品が開発されています。しかし、これらの核内受容体の機能はまだ分かっていないことが多くあります。



特徴と強み

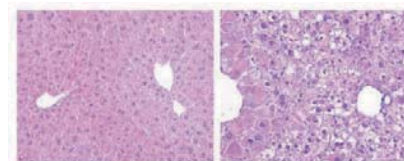
遺伝子を欠損させたマウスを解析して病気になる機構を解明する

ヒトゲノム計画の結果から、ヒトには約2~3万個の遺伝子があるとされています。遺伝子にはそれぞれ役割があり、多くの遺伝子はタンパク質となって複雑なネットワークの一部となり体の恒常性を維持しています。ヒトの病気は、1つの遺伝子の中のほんの一部の変化(突然変異)が原因で起こることがあります。我々が研究している核内受容体遺伝子は、肝臓の機能維持に重要であることが今までの「試験管内研究」から分かっていますが、実際の肝臓での機能については未解明でした。

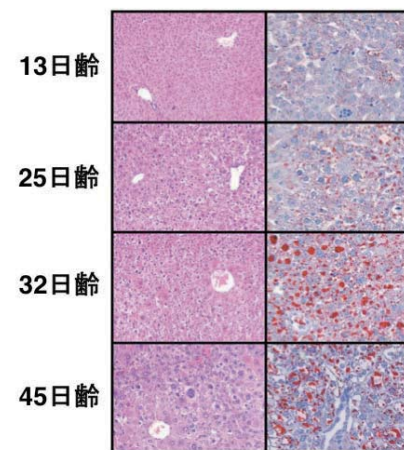
また私は大学時代、がんやウイルスの研究を「試験管内」で行ってききましたが、この試験管内で得られた結果は、生体中で実際に起われている働きを忠実に反映しているのか? という疑問が常にありました。そこで現在行っている研究では、遺伝子工学的手法を用いて核内受容体遺伝子を肝臓特異的に欠損させたマウス(ノックアウトマウス)を使用しています。そしてノックアウトマウスの肝臓で起こっていることを組織学的、かつ遺伝子およびタンパク質レベルで詳細に正常マウスと比較す

ることにより、核内受容体の機能解明に挑んでいます。この解析により、ヒトが病気になる機構の解明の糸口になり、さらにはその治療法の開発や創薬に応用することが可能になってきます。

実際にこのノックアウトマウスの表現型解析を行ったところ、顕著な脂肪肝を示すことが分かりました。その他にもこのマウスは、アンモニア解毒能が低い、血中胆汁酸濃度が顕著に高い、血液凝固因子の産生能が低いなどの非常に多くの表現型を示すことが分かりました。従って、我々が標的とする核内受容体は肝臓の多くの機能を維持する中心的な因子であることが証明された訳です。現在では、核内受容体によって表現型が引き起こされる分子機構を解析しています。



マウス肝臓の組織像
(左)正常マウスの肝臓
(右)ノックアウトマウスの肝臓は脂肪肝を示す



ノックアウトマウスの脂肪肝が進行する様子
(左)ノックアウトマウス肝臓の組織像
(右)ノックアウトマウス肝臓の脂肪染色(赤い部分)



細胞培養の様子

今後の展開
生活習慣病予防・治療へ

生活習慣病は誰にでも起こる可能性のある疾患です。しかし未治療のまま放置すると重篤化し、場合によっては命を落とす危険性があります。我々が標的としている核内受容体は肝臓の様々な代謝に関与していることが分かったため、脂肪肝や糖尿病などの生活習慣病の発症機構を転写レベルで解明することに焦点を当てています。

また、核内受容体の機能を活性化したり、阻害する分子のスクリーニングを行い、将来的には様々なヒト疾患の予防や治療薬の開発を目指したいと考えています。

本研究室は、2005年に発足した比較的新しい研究室です。共同研究などは大歓迎です。我々の研究に興味があればぜひ声をかけてください。



研究室メンバー

ライフサイエンス

情報通信

環境

ナノテクノロジー

エネルギー

製造ものづくり

社会課題

フロンティア

茨城大学

宇都宮大学

群馬大学

埼玉大学