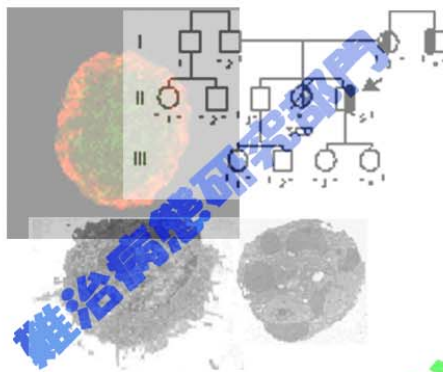


国立大学法人 東京医科歯科大学

難治疾患研究所

2010

MEDICAL
RESEARCH
INSTITUTE
TOKYO MEDICAL & DENTAL UNIVERSITY



所 長 挨拶



難治疾患研究所長

教授 北嶋 繁 孝

研究所の概要

難治疾患研究所は、「難治疾患の学理と応用」を目的とした“難治疾患”を標榜するわが国唯一の国立大学法人附置研究所です。昭和48年、医学部付属の農村厚生医学、難聴、綜合法医学、硬組織生理、遺伝病、心臓血管、内分泌の7つの研究施設の再編によって設置され、平成16年より、先端分子医学、難治病態、ゲノム応用医学の3部門21分野、フロンティア・プロジェクト研究室、2客員部門が所属しています。本研究所は、平成21年6月25日、文部科学大臣により全国共同利用・共同研究拠点「難治疾患共同研究拠点」に認定され、平成22年度より活動をスタートさせました。また、大学の学部教育、大学院教育にも多大な貢献をしています。

わが国をリードする研究活動

本研究所では、難治疾患を「病因・病態が明らかにされていないために未だ有効な診断法、治療法や予防法が確立されていない病気」と定義付け、生命誕生の時から老齢期にわたる各時期の難治疾患を対象にした研究を展開しています。特に、悪性腫瘍、循環器、運動器、免疫、代謝、神経および稀な遺伝疾患の研究では、各領域を牽引する成果をあげ、がんCGH解析、心筋症、先天異常症などの難治疾患バイオリソース、難治疾患オミックスデータベースを産み出しています。また、難治疾患研究を見据え、広い視点から基礎生命科学の最先端研究に大きな力を注いでおり、マウスは勿論、アフリカツメガエル、ショウジョウバエ、線虫、メダカを研究材料とした成果は、様々な疾患のモデル動物や細胞のリソースバンクとして蓄積されています。さらに、幹細胞研究の分野が加わり、発生・再生医学研究をさらに力強く推進しています。

充実した大学院教育研究支援施設

本研究所は、大学院教育研究支援施設を充実しており、現在、ゲノム解析室、プロテオーム解析室、遺伝子組換えマウス実験施設、形態機能解析室、バイオリソース支援室、幹細胞支援室、生命情報室、構造解析室の7つを整備しています。加えてケミカルバイオロジースクリーニングセンターが特別経費で運営されています。これらの研究支援室は、「難治疾患共同研究拠点」の活動と、本学の大学院教育を支援し、さらに、設備・機器と研究経費の有効利用に貢献しています。

学部、大学院生の教育および若手研究者の育成

本研究所の教員は、本学の医学部、歯学部、医歯学総合研究科の教育を担うと同時に、本学に設置されたもう1つの研究所である生体材料工学研究所とともに、大学院生命情報科学教育部・疾患生命科学研究所の大学院組織の母体として活動し、疾患研究領域と先端的生命科学との融合学際分野での人材育成にも関わっています。また、5年間のテニュアトラックプログラム（メディカルトップトラックMTT）に続いて若手研究者人材育成を目指して研究所のテニュアトラックを継続させています。一方、女性研究者育成についても支援を心がけています。

組 織 図

難治疾患研究所
Medical Research
Institute

先端分子医学研究部門
Advanced Molecular Medicine

- 分子代謝医学分野 Molecular Medicine and Metabolism
- 分子薬理学分野 Molecular Pharmacology
- 分子細胞生物学分野 Molecular Cell Biology
- 分子神経科学分野 Molecular Neuroscience
- 生体防御学分野 Biodefense Research
- 生体情報薬理学分野 Bio-informational Pharmacology
- 幹細胞制御分野 Stem Cell Regulation
- プロジェクト研究室

難治病態研究部門

- 神経病理学分野 Neuropathology
- 病態細胞生物学分野 Pathological Cell Biology
- 発生再生生物学分野 Developmental and Regenerative Biology
- 幹細胞医学 Stem Cell Biology
- 免疫疾患分野 Immunology
- 分子病態分野 Molecular Pathogenesis
- フロンティア研究室
 - └ ウイルス治療学 Virus Research Unit
- プロジェクト研究室

ゲノム応用医学研究部門
Medical Genomics

- 分子細胞遺伝学分野 Molecular Cytogenetics
- 分子遺伝学分野 Molecular Genetics
- 分子疫学分野 Molecular Epidemiology
- 遺伝生化学分野 Biomedical Genetics
- 形質発現分野 Functional Genomics
- エピジェネティクス分野 Epigenetics
- 生命情報学分野 Bioinformatics
- フロンティア研究室
 - └ レドックス応答細胞生物学 Redox Response Cell Biology
- プロジェクト研究室

MTT Medical Top Track Program

客員研究部門

病態発現機構研究部門 Pathogenetic Regulation

大学院教育研究支援実験施設

- ゲノム解析室
- プロテオーム解析室
- 遺伝子組換えマウス実験室
- 形態機能解析室
- バイオリソース支援室
- 構造解析室
- 幹細胞支援室

ケミカルバイオロジースクリーニングセンター

大学院疾患生命科学部
Graduate School of
Biomedical Science

疾患生命情報研究部門

- ゲノム多様性研究室 Genome Diversity
- システム情報生物学研究室 Computational Biology
- ゲノム構造制御研究室 Genome Structure and Regulation

応用構造情報研究部門

- 構造情報研究室 Structural Biology
- 薬化学研究室 Organic and Medical Chemistry
- 生命有機化学研究室 Laboratory of Chemical Bioscience

高次生命制御研究部門

- 形質発現制御学研究室 Gene Expression
- 分子神経科学研究室 Molecular Neuroscience
- 免疫学研究室 Immunology
- 生命システムモデリング研究室 Biosystem Modeling

分子代謝医学分野

教授 小川 佳宏

分子薬理学分野

教授 野田 政樹

分子細胞生物学分野

教授 澁谷 浩司

分子神経科学分野

(研究部分子神経科学研究室)

教授 田中 光一

生体防御学分野

教授 橋本 俊聡

生体情報薬理学分野

教授 古川 哲史

幹細胞制御分野

教授 田賀 哲也

プロジェクト研究室

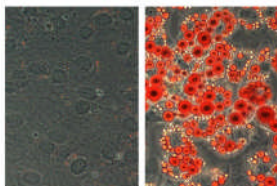
先端分子医学研究部門は、難治疾患の病因・病態形成解明の基礎ならびに診断・予防・治療法開発の基盤を築くため、最先端の分子生物学的・細胞生物学的・発生工学的・電気生理学的・光学的手法を駆使した研究を推進しています。生体の恒常性機構が破綻した状態と考えられる難治疾患の克服のためには、生活習慣や生活環境の多様化が著しい現代において、遺伝的要因と環境因子の双方から多角的・複合的なアプローチをすることが必要と考えられます。部門内の各分野においては、種々の異なる視点から細胞、器官、あるいは個体の恒常性維持と修復の分子基盤について、遺伝子や蛋白質の構造・機能から、多細胞集合体である器官、さらには日々適応を求められる個体に至るまでの様々なレベルで取り組んでいます。本部門の研究で得られた成果をもとに、今後増加することが予想される生活習慣病、骨粗鬆症、免疫疾患、神経疾患、循環器疾患、悪性腫瘍などの病因解明や新規治療法・予防法の確立に寄与したいと考えています。

(部門長 田賀 哲也)

● 分子代謝医学分野

Molecular Medicine and Metabolism

教授 小川 佳宏
准教授 亀井 康富
助教 菅波 孝祥



前駆
脂肪細胞 成熟した
脂肪細胞



体脂肪率、筋肉量、骨
密度などの測定



遺伝性肥満 ob/ob マウス(左)と
野生型マウス(右)

分子代謝医学分野では、肥満、特に内臓脂肪型肥満を基盤として発症し、動脈硬化性疾患の前駆段階と位置づけられているメタボリックシンドロームの成因の解明と新しい治療戦略の開発を目指しています。メタボリックシンドロームの基盤病態として慢性炎症とエピゲノム記憶に焦点を当て、アディポサイトカインや核内受容体や転写共役因子に関する基礎研究と医学応用を通して、国民の健康、医療、福祉の向上と健やかな高齢化社会の創出に貢献したいと考えています。

—研究テーマ—

- メタボリックシンドロームにおける慢性炎症の分子機構の解明
- メタボリックシンドロームにおけるエピゲノム記憶の分子機構の解明
- アディポサイトカインの病態生理的意義の解明と医学応用
- 核内受容体と転写共役因子の病態生理的意義の解明と医学応用
- 先天性代謝疾患の分子遺伝学的研究

—主な発表論文—

- T. Suganami et al. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J. Leukoc. Biol.* 2010 Apr 2. [Epub ahead of print]
- T. Suganami et al. Activating transcription factor 3 constitutes a negative feedback mechanism that attenuates saturated fatty acid/Toll-like receptor 4 signaling and macrophage activation in obese adipose tissue. *Circ. Res.* 105: 25-32, 2009
- S. Yura et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metabolism* 1: 371-378, 2005

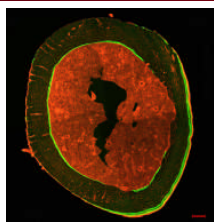
ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/prm/index.html>連絡先 : 小川佳宏 ogawa.mmm@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 4 階

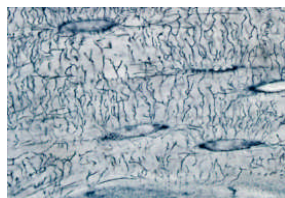
● 分子薬理学分野

Molecular Pharmacology

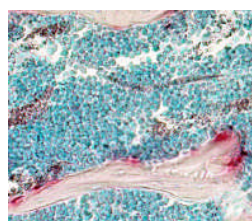
教授 野田 政樹
准教授 江面 陽一
助教 早田 匡芳
特任講師 納富 拓也



骨形成解析



骨細胞・骨細管システム



破骨細胞シグナル

運動器系の難治疾患（骨粗鬆症、変形性関節症、関節リウマチ）に対し病態成立の基盤となるカルシウム代謝異常、骨組織における細胞制御機構、サイトカインネットワークの分析を行いその病態成立の分子機構の解明を行う。カルシウム代謝異常に関わる生体内のホメオスタシスの破綻の分子メカニズムを解明する。

—研究テーマ—

- 骨格系細胞の分化制御に関わる転写因子の解析
- サイトカイン並びに成長因子による細胞機能制御機構の解析
- 細胞接着とメカニカルストレスによる細胞機能制御の分子機構の解析
- 骨芽細胞軟骨細胞分化に関わる発生生物学的解析

—主な発表論文—

Miyai K, Noda M, et al: ANA deficiency enhances BMP-induced ectopic bone formation via transcriptional events. *J Biol Chem* 284, 10593-600 (2009).

Izu Y, Noda M, et al: Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass. *J Biol Chem* 284, 4857-4864. (2009).

Morinobu M, Noda M, et al: The nucleocytoplasmic shuttling protein CIZ reduces adult bone mass by inhibiting bone morphogenetic protein induced bone formation. *J Exp Med* 201, 961-970 (2005).

Eleftheriou F, Noda M, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART *Nature* 434, 514-520 (2005).

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/mph/index.html>

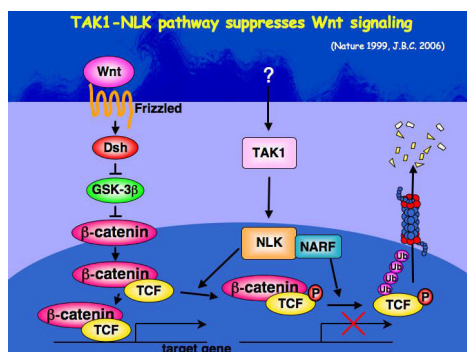
連絡先: 野田政樹 noda.mph@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&Dタワー24階

● 分子細胞生物学分野

Molecular Cell Biology

教授 澁谷 浩司
准教授 後藤 利保



細胞の運命決定は、細胞外に存在する様々なシグナルを、個々の細胞が細胞内シグナル伝達を介して認識しそれに適した応答を選択することによって行われている。また、細胞内シグナル伝達経路の異常が成体における疾患の要因となりうる事も明らかにされている。つまり、発生過程におけるシグナル伝達経路の理解が癌や高血圧症を含めた種々の疾患の発症機構を明らかにする事にもつながると考えられる。我々は発生過程の細胞の運命決定において重要な役割を担っている細胞内シグナル伝達経路に注目し、分子機能解析を行っている。

—研究テーマ—

- Wnt および TGF- β シグナルに関わる分子群の分子生物学、生化学的な単離と培養細胞系やモデル生物として *Xenopus* やマウスを用いた機能解析
- 高血圧症原因遺伝子 WNK の細胞内シグナル伝達機構の解析

—主な発表論文—

Satoh, K. et al. NLK-MEF2A signaling regulates anterior formation in *Xenopus* development. *Mol. Cell. Biol.* 27, 7623-7630 (2007).

Moriguchi, T. et al: WNK1 regulates phosphorylation of cation-chloride-coupled cotransporters via the STE20-related kinases, SPAK and OSR1. *J. Biol. Chem.* 280, 42685-42693 (2005).

Ohkawara B, et al: Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF- β -mediated mesoderm induction. *Genes Dev.* 18, 381-386 (2004)

ホームページ: http://www.tmd.ac.jp/mri/mri-mcb/index_j.html

連絡先: 澁谷浩司 shibuya.mcb@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&Dタワー23階

● 分子神経科学分野 (研究部分子神経科学研究室)

Molecular Neuroscience

教授 田中 光一
 助教 小峯 起
 助教 相田 知海



本研究室の最終目標は、記憶・学習などの脳高次機能及び機能異常の機構を、分子・細胞・個体レベルで明らかにすることである。そのため、様々な遺伝子改変動物を作成し、特定の分子・細胞の機能及び機能異常がどのように動物の個体レベルでの行動及び行動異常に反映されるかを解明している。

グルタミン酸トランスポーター欠損マウスでのてんかん発作

—研究テーマ—

- 精神神経疾患 (統合失調症、自閉症、うつ病、てんかん) の病態解明と新規治療法の開発
- 神経変性疾患 (正常眼圧緑内障) の病態解明と新規治療法の開発
- 小脳における神経前駆細胞の分化制御機構の解明
- 骨格筋の発生機序の解析とその異常による難治疾患の病態解明

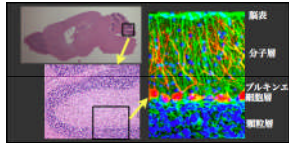
—主な発表論文—

Karlsson RM. Et al: Assessment of glutamate transporter (EAAT1) deficient mice for phenotypes relevant to the negative and executive/cognitive symptoms of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology** 34, 1578-1589 (2009)

Harada T. et al: The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. **J Clin Invest** 117, 1763-1770 (2007)

Komine O, et al: The monolayer formation of Bergmann glial cells is regulated by Notch/RBP-J signaling. **Dev Biol.** 311, 238-250 (2007)

Matsugami RT, et al: Indispensability of glutamate transporters GLAST and GLT1 to brain development. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 103, 12161-12166 (2006)



小脳の構造



グルタミン酸トランスポーターの末梢組織での発現

ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/aud/index.html>

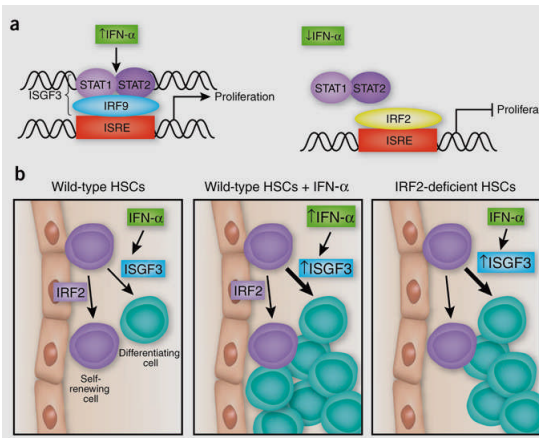
連絡先 : 田中光一 tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 1 階北側

● 生体防御学分野

Biodefense Research

教授 榑木 俊聡
 講師 小内 伸幸
 助教 手塚 裕之
 特任助教 佐藤 卓
 特任講師 中西 祐輔
 特任助教 四元 聡志
 特任助教 浅野 純平



転写因子 IRF2 は生理的インターフェロンシグナルを負に制御することで造血幹細胞の自己複製能を維持する
 News and Views (Nat Med 15, 612-613 (2009))
 より抜粋

生体の防御と恒常性維持に焦点をあて、それらを担う免疫細胞や造血細胞の分化や機能発現機構を正常および病態において明らかにします。主として樹状細胞や造血幹細胞を研究対象として目的達成を図ります。

—研究テーマ—

- 粘膜免疫系の寛容維持と破綻機構
- 樹状細胞の分化系譜と機能
- 造血幹細胞の恒常性維持と破綻機構

—主な発表論文—

Tezuka H and Ohteki T. Regulation of intestinal homeostasis by dendritic cells. **Immunol Rev** 234, 247-258 (2010)

Sato T et al. IRF-2 protects quiescent HSCs from type I IFN-dependent exhaustion. **Nat Med** 15, 696-700 (2009)

Tezuka H et al. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. **Nature** 448, 929-933 (2007)

Onai N et al. Identification of clonogenic common Flt3^{int}-CSFR⁺ plasmacytoid and dendritic cell progenitors in mouse bone marrow. **Nat Immunol** 8, 1207-1216 (2007)

ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/>

連絡先 : 榑木俊聡 ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp

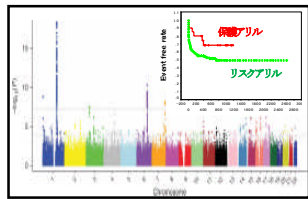
所在地 : 駿河台地区 難治疾患研究所 4 階

● 生体情報薬理学分野

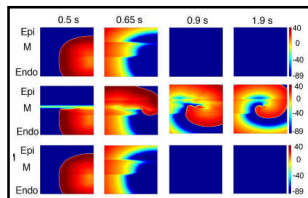
Bio-informational Pharmacology

教授 古川 哲史
助教 江花 有亮

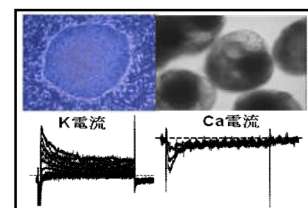
准教授 黒川 洵子



心房細動感受性 SNPs 研究 (GWAS [全ゲノムアプローチ])



システムバイロジー実験 (心臓不整脈の性差2次元モデル)



iPS 由来心筋細胞の電気生理

全ゲノム解析・エピゲノム解析・再生心筋を用いて心血管系難治疾患（特に突然死、不整脈）の次世代型研究を展開します。得られた知見を基に、新たな治療戦略（トランスレーショナルリサーチ）、特にオーダーメイド医療・性差医療 (Gender-Specific Medicine [GSM]) の確立を目指します。

—研究テーマ—

- 全ゲノムアプローチによる突然死・不整脈リスク遺伝子探索とオーダーメイド医療
- 疾患モデル動物を用いた突然死・不整脈研究
- 突然死・不整脈研究とエピゲノム調節
- 女性における心血管疾患（不整脈・微小血管狭心症・心筋梗塞）
- 患者 iPS 細胞由来心筋細胞を用いた突然死・不整脈研究

—主な発表論文—

Yang PC, Kurokawa J, Furukawa T, et al.: Acute effects of sex steroid hormones on susceptibility to cardiac arrhythmias: a simulation study. *PLoS Comput. Biol.* 6, e1000658 (2010)
 Kaihara A, Kurokawa J, Furukawa T: A genetically encoded bioluminescent indicator for the sodium channel activity in living cells. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 4188-4189 (2009)
 Asada K, Kurokawa J, Furukawa T: Redox- and calmodulin-dependent S-nitrosylation of the KCNQ1 channel. *J. Biol. Chem.* 284, 6014-6020 (2009)
 Nakamura H, Kurokawa J, Isobe M, Furukawa T, et al.: Progesterone regulates cardiac repolarization via a non-genomic pathway and protects against long QT-associated arrhythmias. *Circulation* 116, 2913-2922 (2007)

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/cph/index.html>

連絡先: 古川哲史 t_furukawa.bip@mri.tmd.ac.jp

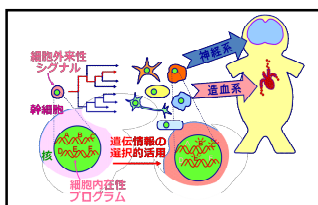
所在地: 湯島地区 M&D タワー19階

● 幹細胞制御分野

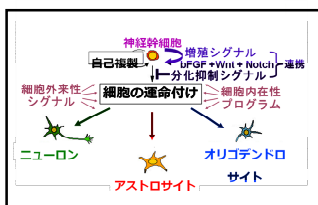
Stem Cell Regulation

教授 田賀 哲也
准教授 信久 幾夫
特任助教 アハメド ラマダン

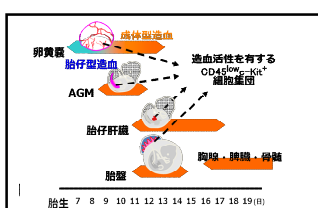
准教授 鹿川 哲史
特任助教 柏木 太一



幹細胞制御の分子機構 (神経系・造血系幹細胞をモデルに)



神経幹細胞の自己複製 (シグナル経路解明を手掛かりに)



胎生期造血組織の変遷 (造血幹細胞とニッチの特性理解)

生体内各組織の形成・維持・再生に重要な役割を果たす幹細胞に焦点をあてて、細胞外来性シグナルと細胞内在性プログラムの観点から幹細胞制御の分子基盤を明らかにすることを目的とした研究を実施しています。特に、神経幹細胞や造血幹細胞の多分化能維持や各細胞系譜への運命付けの分子基盤、あるいは癌幹細胞の特性と制御機構の解明に取り組んでいます。

—研究テーマ—

- 神経幹細胞の未分化性維持と分化の運命決定機構の研究
- 脳機能構築における中枢神経系各細胞系譜の起源と移動の研究
- 胎生期の造血幹細胞の性状とその増殖分化制御に関する研究
- 癌幹細胞の性状と増殖分化制御に関する研究
- 幹細胞制御を司る遺伝子発現制御シグナル群の相互作用の研究

—主な発表論文—

Shimizu T, Kagawa T, Inoue T, Nonaka A, Takada S, Aburatani H, and Taga T: Stabilized beta-catenin functions through TCF/LEF proteins and the Notch/RBP-Jkappa complex to promote proliferation and suppress differentiation of neural precursor cells. *Mol. Cell. Biol.* 28, 7427-7441 (2008)
 Inoue T, Kagawa T, Fukushima M, Shimizu T, Yoshinaga Y, Takada S, Tanihara H, and Taga T: Activation of canonical Wnt pathway promotes proliferation of retinal stem cells derived from adult mouse ciliary margin. *Stem Cells* 24, 95-104 (2006)
 Nobuhisa I, Kato R, Inoue H, Takizawa M, Okita K, Yoshimura A, and Taga T: Spred-2 suppresses aorta-gonad-mesonephros hematopoiesis by inhibiting MAP kinase activation. *J. Exp. Med.* 199, 737-742 (2004)

ホームページ: http://www.tmd.ac.jp/mri/b_1.html#5

連絡先: 田賀哲也 taga.scr@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&D タワー24階

神経病理学分野

教授 岡澤 均

病態細胞生物学分野

教授 清水 重臣

発生再生生物学分野

教授 仁科 博史

幹細胞医学分野

教授 西村 栄美

免疫疾患分野

(研究部免疫学教室)

教授 鐺田 武志

分子病態分野

(研究部ゲノム多様性教室)

教授 木村 彰方

フロンティア研究室

ーウイルス治療学

准教授 清水 則夫

プロジェクト研究室

難治病態研究部門では、難治疾患の病態形成機構の研究を通じて生命現象の基本的なメカニズムを解明し、新たな診断・治療法の開発に資することを理念とします。この理念に沿って、種々の疾患における難治病態に焦点を当て、病態形成機序の解明研究とそれに基づいた診断法および治療法の開発を念頭においた病態研究を時代の要請に応じて展開し、難治疾患を克服することを目的としています。

現時点における具体的な病態解明および診断法開発研究の対象には、心・血管系難治疾患（難治性不整脈、特発性心筋症、難治性動脈炎等）、神経系難治疾患（神経変性疾患）、感染症・免疫系難治疾患（自己免疫疾患、免疫不全、難治性ウイルス感染症等）などがあり、治療への応用開発研究の対象には、細胞治療（難治性感染症、悪性腫瘍等）、再生医療（肝細胞、皮膚幹細胞等）などがあります。

難治病態研究部門では、柔軟な研究体制を構築し、分野、部門を越えた共同研究や国内外の研究者との研究連携を推進することで、時代の要請に応じた難治疾患研究を展開します。

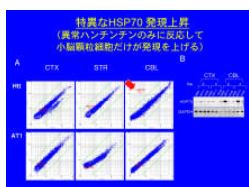
(部門長 木村 彰方)

● 神経病理学分野

Neuropathology

教授 岡澤 均
准教授 榎戸 靖
助教 田村拓也

特任助教 小室晃彦
特任助教 伊藤日加瑠



ポリグルタミンによる発現変化の網羅的解析

神経変性疾患（特にポリグルタミン病、アルツハイマー病、運動ニューロン疾患）および精神発達遅滞（特に PQBP1 異常症）の分子病態を解明し、これらの神経難病の治療法を開発する。また、治療応用の観点から神経幹細胞の分化機構を解析する。

—研究テーマ—

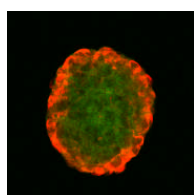
- 神経変性の分子病態解明と治療開発
- 発達障害の分子病態解明と治療開発
- 変性疾患、発達障害のモデル動物開発
- 変性疾患、発達障害の治療薬スクリーニング
- 神経幹細胞分化の分子機構

—主な発表論文—

Qi ML, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada YI, Watase K, Ishiura SI, Kanazawa I, Botas J, Saitoe M, Wanker EE, and Okazawa H: Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. *Nature Cell Biology* 9, 402-414 (2007)

Tagawa K, Marubuchi S, Qi ML, Enokido Y, Tamura T, Inagaki R, Murata M, Kanazawa I, Wanker EE and Okazawa H: The induction levels of hsp70 differentiate the vulnerabilities to mutant huntingtin among neuronal subtypes. *Journal of Neuroscience* 7, 868-880 (2007)

Hoshino M, Qi ML, Yoshimura N, Miyashita T, Tagawa K, Wada Y-i, Enokido Y, Marubuchi S, Harjes P, Arai N, Oyanagi K, Blandino G, Sudol M, Rich T, Kanazawa I, Wanker EE, Saitoe M and Okazawa H: Transcriptional repression induces a slowly progressive atypical neuronal death associated with changes of YAP isoforms and p73. *Journal of Cell Biology* 172, 589-604 (2006)



神経幹細胞と Oct-3/4

ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/npat/index.html>

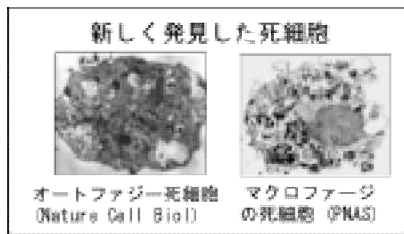
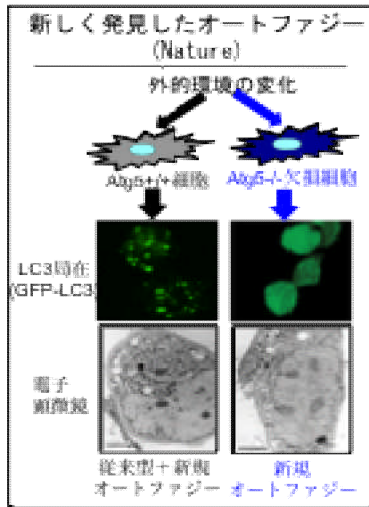
連絡先 : 岡澤 均 okazawa.npat@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 1 階

●病態細胞生物学分野

Pathological Cell Biology

教授 清水 重臣
 助教 荒川 聡子
 吉田 達士



当研究室では、1、新しく発見したオートファジー機構の生理機能と疾患との関連、2、細胞死機構の解析とその破綻に由来する疾患の克服、3、ミトコンドリア機能異常に由来する疾患の治療法開発、を3つの柱として研究を行っている。また、これらの知見を基盤に、生命の動作原理解明を目指す。

—研究テーマ—

- 新規に同定したオートファジー機構の生理機能と疾患との関連
- 非アポトーシス細胞死分子機構の解析 (オートファジー様細胞死、ネクローシス)
- アポトーシス分子機構の構造学的解析
- ミトコンドリア機能異常に基づく疾患の病態解明

—主な発表論文—

Nishida Y, Arakawa S, et al. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. *Nature* 2009 461(7264):654-8. Nakagawa T, Shimizu S et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature* 2005 434(7033):652-8. Shimizu S, Kanaseki T, et al. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat Cell Biol* 2004 Dec;6(12):1221-8. Konishi A, Shimizu S, et al. Involvement of histone H1.2 in apoptosis induced by DNA double-strand breaks. *Cell* 2003 Sep 19;114(6):673-88.

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/pcb/index.html>

連絡先: 清水重臣 shimizu.pcb@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&D タワー 2 2階

● 発生再生生物学分野

Developmental and Regenerative Biology

教授 仁科 博史
 助教 浅岡 洋一

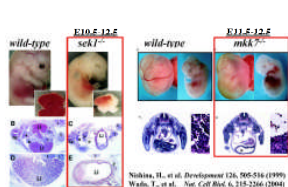


図1. 肝形成不全マウス

細胞の生死や器官形成を制御するシグナル伝達経路をモデル生物のマウスやメダカを用いて研究している。また、肝発生および肝機能を制御する遺伝子をメダカ変異体を単離することによって明らかにしようとしている。これら研究成果から、ヒト疾患を模倣するモデル生物の作出を行っている。

—研究テーマ—

- 生死を制御するストレス応答性 SAPK/JNK シグナル伝達系の解析
- 組織や器官形成を制御する Hippo シグナル伝達系の解析
- 肝形成不全および肝機能不全メダカ変異体の単離と解析

—主な発表論文—

Seo J, Asaoka Y et al.: Negative regulation of wnt11 by JNK signaling is required for convergent extension during vertebrate gastrulation. *J. Cell. Biochem.* in press (2010)
 Nakagawa K, et al.: Filamin Associates with Stress Signaling Kinases MKK7 and MKK4 and Regulates JNK Activation. *Biochem. J.* 427, 237-245 (2010).
 Matsumoto T, et al.: Medaka as a Novel and Accurate Model for Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Disease Models & Mechanisms* in press (2010).
 Negishi T, et al.: Retinoic acid signaling positively regulates liver specification by inducing wnt2bb gene expression in medaka. *Hepatology* 51, 1037-1045 (2010).

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/dbio/index.html>

連絡先: 仁科博史 nishina.dbio@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&D タワー 2 1階

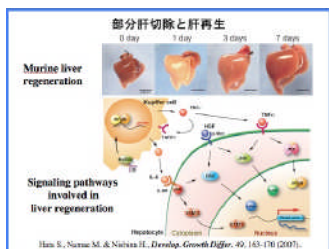


図2. 肝再生シグナル伝達系

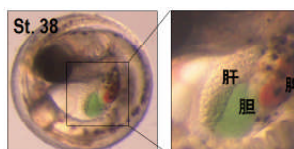
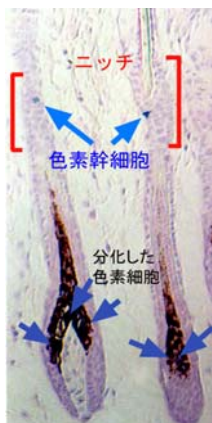


図3. 疾患モデルとしてのメダカ



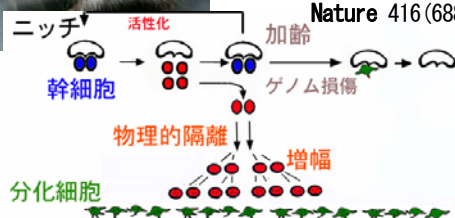
幹細胞システムは、生体を構築する多くの組織や器官の新陳代謝および恒常性維持において中心的な役割を果たしている。本研究分野では、幹細胞システムの動作原理の解明とその破綻によりおこる病態研究を中心として、生体組織の再生、老化、がん化の仕組みを理解し、治療戦略へと応用すべく研究を行っている。

—研究テーマ—

- マウス皮膚における幹細胞およびニッチ細胞の同定
- 組織幹細胞の維持機構の解明
- 加齢やゲノム損傷に抗して幹細胞プールを維持する仕組みの解明
- 組織の老化形質の発現および癌発生機序の解明
- iPS 細胞からの組織幹細胞の誘導と幹細胞の品質制御技術の開発

—主な発表論文—

Nishimura EK et al.: Key Roles for Transforming Growth Factor β in Melanocyte Stem Cell Maintenance. *Cell Stem Cell*, 6(2):130-140 (2010)
 Inomata K et al: Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation. *Cell*. 137(6):1088-99 (2009)
 Nishimura, E.K et al.: Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science* 307(5710):720-724 (2005)
 Nishimura, E.K et al.: Dominant Role of the Niche in Melanocyte Stem Cell Fate Determination. *Nature* 416(6883):854-60 (2002)



ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/>
 連絡先: 西村栄美 nishi.scm@mri.tmd.ac.jp
 所在地: 駿河台地区 難治疾患研究所3階

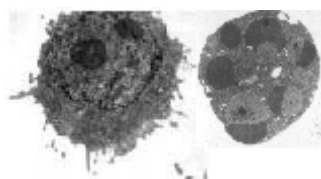


図1 Bリンパ球 (生細胞とアポトーシス細胞)

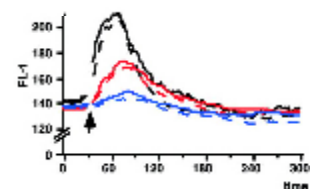


図2 細胞内シグナル伝達の解析 (細胞内カルシウム濃度の測定)

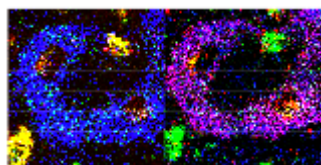


図3 免疫組織染色による解析 (脾臓の蛍光免疫組織染色)

免疫応答の基本的な仕組みについて、とりわけアポトーシスと糖鎖シグナルを中心に解明を進め、新たなコンセプトに基づく自己免疫やアレルギー、感染免疫の制御法の開発を行っている。

—研究テーマ—

- 正常な免疫応答ととりわけ抗体応答が、病原微生物にはおこるが、自己抗原や環境抗原には反応しないという仕組みの解明
- Bリンパ球の細胞ストレスや細胞死のメカニズムと役割の解明
- 免疫応答における糖鎖シグナルの機能解明
- 自己免疫やアレルギーの新たな治療戦略の開発
- 新しいコンセプトに基づく感染防御法の開発

—主な発表論文—

Ondera T, Poe J C, Tedder T F and Tsubata T: CD22 regulates time course of both B cell division and antibody response. *J. Immunol.* 180: 907-913 (2008).
 Nitschke L, Tsubata T: Molecular interactions regulate BCR signal inhibition by CD22 and CD72. *Trends Immunol.* 25, 543-550 (2004)
 Wakabayashi C, Adachi T, Wienands J, Tsubata T: A distinct signaling pathway used by the IgG-containing B cell antigen receptor. *Science* 298, 2392-2395 (2002)

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/imm/HP/index.html>
 連絡先: 鏑田武志 tsubata.imm@mri.tmd.ac.jp
 所在地: 湯島地区 M&D タワー2 1階

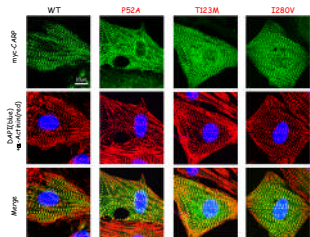


図1 心筋症原因遺伝子の発見

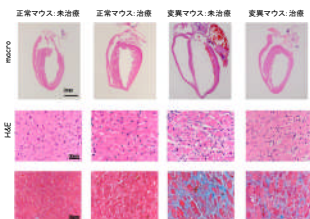


図2 心筋症発症予防法の開発

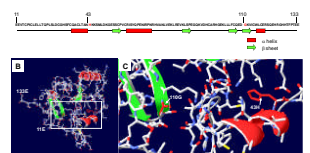


図3 HIV/AIDS感受性要因の発見

難治性心疾患（心筋症、不整脈、心筋梗塞など）、難治性動脈炎（高安病、バージャー病、慢性血栓性肺高血圧症など）、感染症・自己免疫疾患（AIDS、慢性関節リウマチなど）を対象として、病因、病態形成、または発症感受性に関わるヒトゲノムの多様性を同定し、その機能的意義を解明することにより、新たな治療戦略の開発を目指す。

—研究テーマ—

- 心・血管疾患の新規原因遺伝子の特定と病態形成機構の解明
- 疾患関連分子間の機能連関修飾による疾患治療法の開発
- 感染症・免疫関連遺伝子ゲノム多様性の進化的意義と機能解析

—主な発表論文—

Arimura T, et al. Cardiac ankyrin repeat protein gene (ANKRD1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 54(4): 334-342 (2009)

Moulik M, et al. ANKRD –the gene encoding cardiac ankyrin repeat protein– is a novel dilated cardiomyopathy gene. *J Am Coll Cardiol* 54(4):325-333 (2009)

Neely1 GG, et al. A global in vivo Drosophila RNAi screen identifies NOT3 as a conserved regulator of heart function. *Cell* 141(1): 142-153 (2010)

Arimura T, et al. Improvement of left ventricular dysfunction and of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model. *J Am Coll Cardiol* 55(14): 1503-1505 (2010)

Nakajima T, et al. Impact of novel TRIM5 α variants, Gly110Arg and G176del, on the anti-HIV-1 activity and the susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS* 23(16): 2091-2100 (2009)

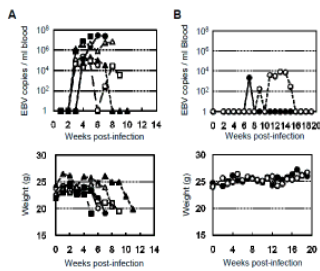
ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/m-path/index.html>

連絡先: 木村彰方 akitis@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&Dタワー2 2階北



湯島地区 M&Dタワー



EB ウイルス感染症
モデルマウスの開発

伝染性単核症や慢性活動性
EBV 感染症の再現に成功した

本研究室では、難治性ウイルス感染症の新規検査法、治療法の開発を目指し、網羅的ウイルス検査法の開発と臨床検査法への応用、ウイルス感染モデル動物の開発、さらに、臨床科と共同で活性化T細胞療法をウイルス感染症や癌治療に応用する研究を行っている。

—研究テーマ—

- ウイルス感染症モデルマウスの作成と抗ウイルス薬開発への応用
- 細胞製剤の品質管理や臨床検査に応用可能な網羅的ウイルス検査法の開発
- 活性化T細胞療法による難治性ウイルス感染症・腫瘍の治療
- EB ウイルス感染症の発症機構の解明

—主な発表論文—

Yajima M, et al, T cell-mediated control of Epstein-Barr virus infection in humanized mice. *J. Infect. Dis.*, 200:1611-1615, 2009.

Yamanaka Y et al, Aberrant overexpression of microRNAs activate AKT signaling via down-regulation of tumor suppressors in natural killer-cell lymphoma/leukemia. *Blood* 114:3265-3275, 2009.

ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/mri-vir/index.html>

: <http://www.tmd.ac.jp/grad/cct1/>

連絡先 : 清水則夫 nshivir@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 駿河台地区 難治疾患研究所4階

● プロジェクト研究室 (難治病態研究部門)

プロジェクト研究室は分野の枠を越えて機動的な難治疾患研究を担当します。

准教授 堀川 三郎 hori-pbc@mri.tmd.ac.jp 駿河台地区難治疾患研究所5階

研究テーマ : 虚血再灌流障害の発生メカニズムとその防御機構の解明

主な発表論文 : *Int J of Biochem Cell Biol* 2009; 41 (12): 2466-2476.

Clinical Nutrition 2008; 27 (5): 773-780.

Journal of Cell Biology 2008; 182 (3): 587-601.

Hepatology Research 2008; 38 (2): 194-201.

准教授 山口登喜夫 toki.bgen@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー24階

研究テーマ : ストレスにおけるヘム代謝系酵素の誘導と活性酸素の生成、

ストレス・マーカーとしてのバイオピリン (ビリルビン酸化生成物) の有用性

主な発表論文 : *J Anesth* 2009; 23, 295-297.

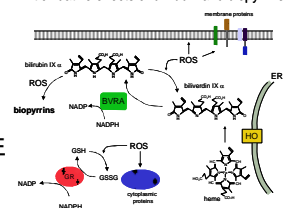
Circulation Journal 2008; 72 (9), 1520-1527.

Am J Transplantation 2007; 7, 1897-1906.

Biochem Biophys Res Commun 2006; 349, 775-780.

Biochem Biophys Res Commun 2006; 342, 1279-1283.

Antioxidative effects of bilirubin and biopyrins



分子細胞遺伝分野

教授 稲澤 譲治

分子遺伝分野

教授 三木 義男

分子疫学分野

教授 村松 正明

遺伝生化学分野

教授 北嶋 繁孝

形質発現分野

(研究部遺伝子発現制御学研究室)

教授 萩原 正敏

エピジェネティクス分野

教授 石野 史敏

生命情報学分野

(研究部システム情報生物学研究室)

教授 田中 博

フロンティア研究室

—レドックス応答細胞生物学

准教授 倉田 俊一

プロジェクト研究室

ゲノム応用医学分野では、原因が明らかでないために適切な治療法が確立されていない難治性の疾患や生活習慣病の克服を目的に、ヒトゲノムの構造や機能、さらにタンパク情報を併せた学術横断的な研究を行っています。さらに、研究の成果を通して得られた包括的な生命情報をもとに、難治疾患の病態を明らかにするとともに、「病気への罹りやすさ」といった、これまで体質と呼ばれてきたものを科学的に解明することに努めています。これにより、難治性の疾患の画期的な診断法の開発、個別化医療の実現、発症前診断や疾患予防法の開発を目指し、未来の医療に資する研究を展開しています。

(部門長 稲澤 譲治)

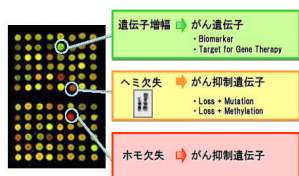
● 分子細胞遺伝分野

Molecular Cytogenetics

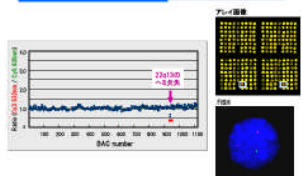
教授 稲澤 譲治
准教授 井本 逸勢
助教 井上 純

特任准教授 小崎 健一
特任助教 林 深

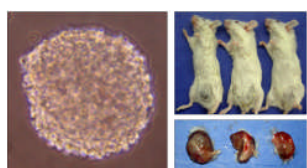
CGHアレイによるがん関連遺伝子の同定



検証: 22q13欠失症候群



遺伝疾患のCGHアレイ診断



がん幹細胞の *in vitro*, *in vivo* モデル系

難治性の癌や遺伝疾患におけるゲノム・エピゲノム異常の網羅的解析とそのシステムの開発、体系的発現解析、エピジェネティック遺伝子発現調節異常や機能性 DNA エLEMENTの探索などのポストシーケンス情報に基づく「難治性疾患の統合的ゲノム解析」を行い、疾患遺伝子の同定とその機能を明らかにすることで、個別化医療に資する新しい診断法、治療、予防法の開発を目指しています。

—研究テーマ—

- 難治がんの増殖、浸潤、転移に関わる遺伝子の同定と機能の解析
- 遺伝性疾患の原因遺伝子の同定と機能の解析
- システムバイオロジーによるがん化パスウェイ解析
- がんと遺伝疾患の画期的な診断法、治療法、予防法の開発
- 癌関連 miRNA の網羅的スクリーニングと RNA 創薬への応用

—主な発表論文—

- Inoue J et al: Lysosomal-associated protein multispansing transmembrane 5 gene (LAPTM5) is associated with spontaneous regression of neuroblastomas. *PLoS One*. 4:e7099. 2009
- Kozaki K, et al: Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res*. 68:2094-2105 (2008)
- Imoto I, et al.: Frequent silencing of the candidate tumor suppressor PCDH20 by epigenetic mechanism in non-small-cell lung cancers. *Cancer Res*. 66:4617-26, (2006)

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/cgen/framepage.html>

連絡先: 稲澤譲治 johinazcgen@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&D タワー 2 3 階南西

● 分子遺伝分野

Molecular Genetics

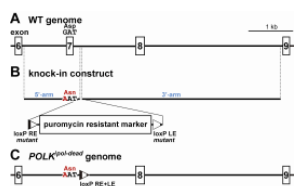
教授 三木 義男

准教授
特任准教授
助教

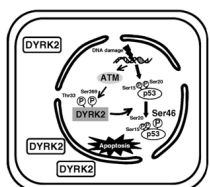
吉田 清嗣

中西 啓

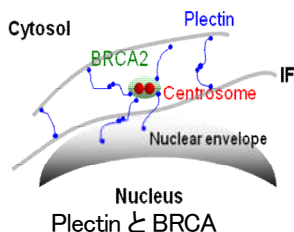
竹中 克也



ゲノム上変異導入による
表現型解析例



ATMによるDYRK2のリン酸化



がんの本態に迫る基礎生物学的研究と、それらによって得られた情報に基づく新しいがんの診断、治療の確立を目的とする。DNA 損傷に関わる機構の破綻は、癌をはじめとする広範な疾患の原因となる。そこで、発がんにおける DNA 損傷修復機能、細胞死誘導機能などの役割を解析するとともに、新たな関連機能分子の同定を目指した研究を行う。

—研究テーマ—

- 乳がん発生メカニズムの解明
- 乳がんのがん幹細胞の分離とその性質の解明
- DNA 損傷における細胞内シグナル伝達機構と細胞死
- ゲノム上点変異導入による損傷乗り越 DNA 合成酵素の分子内機能部位の解析

—主な発表論文—

Takenaka K, Miki Y. Introduction and characterization of a polymerase-dead point mutation into the POLK gene in vertebrates. *FEBS Lett.* 583, 661-4 (2009)

Taira, N., Yamamoto, H., Yamaguchi, T., Miki, Y.* and Yoshida, K. ATM augments nuclear stabilization of DYRK2 by inhibiting MDM2 in the apoptotic response to DNA damage. *J Biol Chem*, 285, 4909-19 (2010).

Niwa, T. et al. BRCA2 interacts with the cytoskeletal linker protein plectin to form a complex controlling centrosome localization. *Cancer Sci*, 100, 2115-25 (2009).

ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/mgen/index.html>

連絡先 : 三木義男 miki.mgen@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M & D タワー 2 3 階南東側

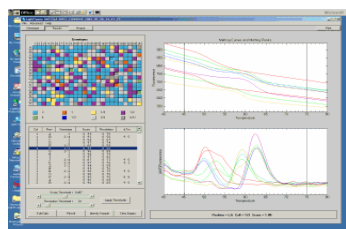
● 分子疫学分野

Molecular Epidemiology

教授 村松 正明

准教授 佐藤 憲子

助教 池田 仁子



SNP タイピング

当分野では、メタボリック症候群および動脈硬化の発症・進展に関わる要因を、ゲノムおよびエピゲノムの解析手法を疫学に応用し、明らかにすることを目的としています。これらの疾患は複数の遺伝子 (SNP : 一塩基多型) および生活環境因子の影響で起こる多因子疾患なので、両者の交互作用を考慮しながら研究します。さらに得られた遺伝子/遺伝子多型の機能を分子細胞生物学的手法を用いて解析し、疾患メカニズムの解明にも努めています。また成人病胎児期発症説に関する研究プロジェクトも進めています。

—研究テーマ—

- メタボリック症候群および動脈硬化の発症における遺伝子と環境因子の交互作用
- 成人病胎児期発症仮説とエピゲノム

—主な発表論文—

Oda K, Muramatsu M, et al. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases. *Hum Mol Genet.* 16, 592-599, 2007

Zhang L, Muramatsu M, et al. Cell death-inducing DNA fragmentation factor alpha-like effector A (CIDEA) gene V115F (G→T) polymorphism is associated with phenotypes of metabolic syndrome in Japanese men. *Metabolism* 57:502-505, 2008

Zhang L, Muramatsu M, et al. CYP3A5 polymorphism and sensitivity of blood pressure to dietary salt in Japanese men. *J. Hum. Hypertens* 24:345-350 2010

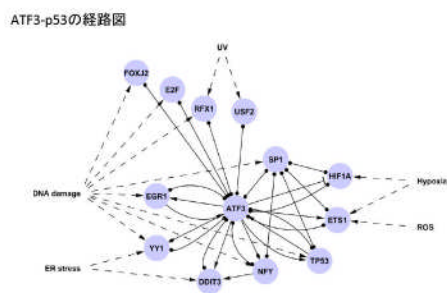
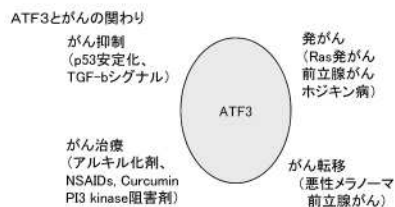
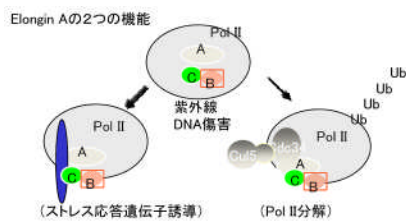
ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/epi/index.html>

連絡先 : 村松正明 muramatsu/epi@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 駿河台地区 難治疾患研究所 2 階

● 遺伝生化学分野 Biochemical Genetics

教授 北嶋 繁孝
准教授 田中裕二郎
助教 川内 潤也



本分野は、遺伝子転写機構の基本理解を中心に、特異的転写因子の生物機能の解析、終末分化心筋の細胞周期と再分裂誘導の研究を行っている。その結果、疾患の病態発現機構の分子レベルでの理解に基づく新しい治療法の開発を目指している。

—研究テーマ—

- RNAポリメラーゼIIの転写因子の解析 (転写伸長、リサイクリング因子の機能)
- 転写因子の細胞運命決定機能 (ストレス応答と発がん)
- リボゾームRNA転写の制御と疾患との関わり
- 心筋細胞周期調節因子の制御

—主な発表論文—

Miyazaki K et al. Differential usage of alternate promoters of the human stress response gene ATF3 in stress response and cancer cells. **Nucleic Acids Res** 37, 1438–1451, 2009

Yasukawa T et al. Mammalian Elongin A complex mediates DNA-damage-induced ubiquitylation and degradation of Rpb1. **EMBO J.** 27:3256–3266, 2008

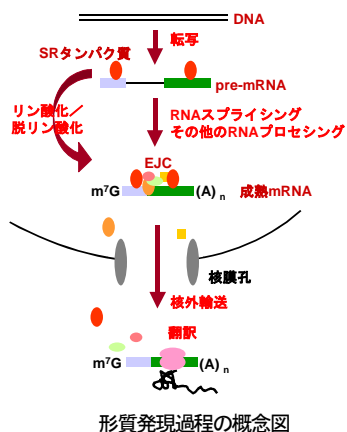
Adachi TM et al. Cardiomyocyte proliferation and protection against post-myocardial infarction heart failure by cyclin D1 and SCFSkp2 ubiquitin ligase. **Cardiovascular Res.** 80:181–190, 2008

Tamura K et al. Stress response gene ATF3 is a target of c-myc in serum-induced cell proliferation. **EMBO J.** 24: 2590–2601, 2005

ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/bgen/index.html>
連絡先 : 北嶋繁孝 kita.bgen@mri.tmd.ac.jp
所在地 : 湯島地区 M&Dタワー19階

● 形質発現分野 (研究部遺伝子発現制御学研究室) Functional Genomics

教授 萩原 正敏
准教授 黒柳 秀人
特任助教 喜井 勲 野島 孝之



人間を含む生物個体は、遺伝情報としてDNAに書き込まれた様々な“形質”を、必要に応じて“発現”させることにより、生命活動を営んでいる。本研究分野では形質発現制御のメカニズム、すなわち、核内の遺伝情報が転写装置により読み出され、産生されたプレmRNAがプロセッシングされ、核外のリボソームへと輸送される仕組みとその制御機構の解明を試みており、その破綻による“RNA病”の病態解明と新規治療薬開発を目指している。

—研究テーマ—

- 組織特異的・発生段階依存的選択的スプライシング制御機構の解明
- RNA病の病態解明とその新規治療薬開発

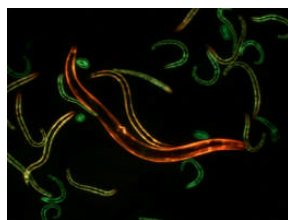
—主な発表論文—

Kuroyanagi H., et al: A transgenic reporter reveals cell-type-specific expression profiles and regulation mechanisms of alternatively-spliced exons in vivo. **Nature Methods** 3(11), 909–915 (2006)

Ohno, G., et al: STAR family RNA-binding protein ASD-2 regulates developmental switching of mutually exclusive alternative splicing in vivo. **Genes and Development.**, 22, 360–374 (2008)

Kuroyanagi H., et al: Visualization and genetic analysis of alternative splicing regulation *in vivo* using fluorescence reporters in transgenic *Caenorhabditis elegans*. **Nature Protocol** (in press).

発生段階特異的な選択的mRNA スプライシングを可視化できるトランスジェニック線虫

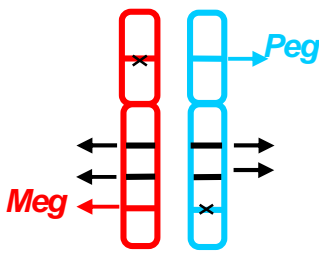


ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/mri-end/index.html>
連絡先 : 萩原正敏 m.hagiwara.end@mri.tmd.ac.jp
所在地 : 湯島地区 M & Dタワー 22階

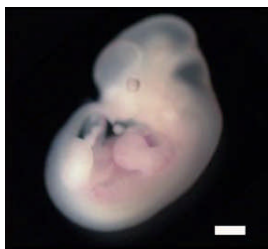
● エピジェネティクス分野

Epigenetics

教授 石野 史敏 特任助教 遠藤 大輔
 准教授 幸田 尚 特任助教 成瀬 美衣
 助教 小野 竜一 特任助教 岩松 浩孝



ゲノムインプリンティング



マウス胎仔の発生
(12.5日目)

遺伝・個体発生・進化等のさまざまな生命現象を、遺伝学とエピジェネティクスを統合したゲノム機能という立場から総合的に理解する。特に哺乳類のゲノム機能の解明を進め、21世紀におけるヒトの生物学(哺乳類の生物学)の再構築と、エピジェネティック医療の実現に貢献したいと考えています。

—研究テーマ—

- 哺乳類のゲノムインプリンティング(父親由来・母親由来のゲノムの機能的な違い。私たちには父親・母親が必要な生物学的理由がある)
- 体細胞クローン動物(クローン動物はどのような生き物なのか?)
- 哺乳類の進化(哺乳類の生殖様式・ゲノム・遺伝子はどのように形成されたか?)

—主な発表論文—

Shiura H et al: Paternal deletion of *Meg1/Grb10* DMR causes maternalization of the *Meg1/Grb10* cluster in mouse proximal Chromosome 11 leading to severe pre- and postnatal growth retardation. **Hum Mol Genet** 18, 1424-1438 (2009).
 Sekita Y et al: Role of retrotransposon-derived imprinted gene, *Rt11*, in the fetomaternal interface of mouse placenta. **Nat Genet** 40, 243-248 (2008).
 Kagami M and Sekita Y et al: Deletions and epimutations affecting the human chromosome 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. **Nat Genet** 40, 237-242 (2008).
 Suzuki S et al: Retrotransposon Silencing by DNA Methylation Can Drive Mammalian Genomic Imprinting. **PLoS Genet** 3, e55 (2007).
 Ono R et al: Deletion of *Peg10*, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality. **Nat Genet** 38, 101-106 (2006).

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/epgn/index.html>

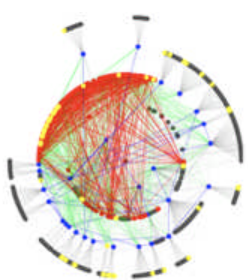
連絡先: 石野史敏 fishino.epgn@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&Dタワー 23階

● 生命情報学分野 (研究部システム情報生物学研究室)

Bioinformatics

教授 田中 博
 准教授 新村 芳人
 助教 荻島 創一



ヒトタンパク質間相互作用ネットワークの大域構造と薬剤ターゲット

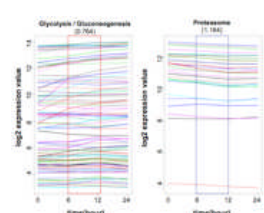
主に「生命をシステムとして理解する」観点から、生命科学、医学の課題解明に取り組んでいる。生命科学においては、システム進化生物学の構築を目指し、生命系を構築するネットワークが進化とともにいかに複雑化するかを解明する。医学においては「システムとしての疾患」の観点からオミックス情報に基づいたシステム病態学の構築と、個別化医療の実現を目指す。

—研究テーマ—

- システム病態学(がん疾患オミックス), HIV 宿主内進化解析と抗 HIV 薬剤耐性予測
- システム生物学: 転写調節ネットワーク解析, 時系列遺伝子発現解析
- システム進化生物学: タンパク質相互作用ネットワーク進化, 嗅覚受容体分子進化
- 医療情報学 (ユビキタス医療)

—主な発表論文—

Hase, T., Tanaka, H., Suzuki, Y., Nakagawa, S., Kitano H. (2009) Structures of protein-protein interaction network and their implications on drug design. **PLoS Comput Biol** 5(10): e1000550.
 Ota, MS., Kaneko, Y., Kondo, K., Ogishima, S., Tanaka, H., Eto, K., Kondo, T. (2009) Combined in silico and in vivo analyses reveal role of *Hes1* in taste cell differentiation. **PLoS Genet** 5(4): e1000443.
 Yasen, M., Mizushima, H., Mogushi, K., Obulhasim, G., Miyaguchi, K., Inoue, K., Nakahara, I., Ohta, T., Aihara, A., Tanaka, S., Arii, S., Tanaka, H. (2009) Expression of Aurora B and their alternative variant forms in hepatocellular carcinoma and the adjacent tissue. **Cancer Sci** 100(3): 472-480.



時系列遺伝子発現解析

ホームページ: <http://bioinfo.tmd.ac.jp/>

連絡先: 田中 博 tanaka@bioinfo.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&Dタワー 24階

Redox Response Cell Biology

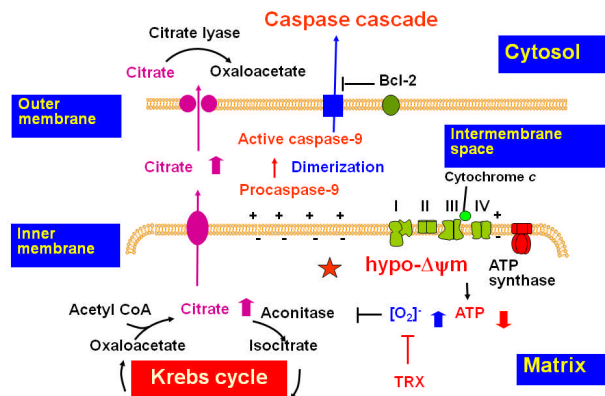
この研究室では酸化ストレスに対する多様な細胞応答の誘導機構を分子レベルで明らかにするとともに、種々の疾病の誘因となる細胞内レドックス(酸化還元)調節系の破綻に関してケミカルバイオロジーの手法により解析する。

—研究テーマ—

- 酸化ストレスによる Apaf-1 を必要としないミトコンドリアからの新しいアポトーシス誘導機構： 図にわれわれが発見した生理的酸化ストレスによるアポトーシス開始経路を示す。
- 上皮組織形成と腫瘍化におけるp63(p53ファミリーの一員)の役割： 細胞接着・転移の遺伝子発現誘導

—主な発表論文—

Katoh I, Sato S, Fukunishi N, Kurata S. Apaf-1-deficient fog mouse cell apoptosis involves hypo-polarization of the mitochondrial inner membrane, ATP depletion and citrate accumulation. *Cell Res.* 12, 1210-1219 (2008)
 Katoh I, Tomimori Y, Ikawa Y, Kurata S: Dimerization and processing of procaspase-9 by redox stress in mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 279, 15515-15523, (2004)
 Kurata S et al: p51/p63 controls subunit $\alpha 3$ of the major epidermis integrin anchoring the stem cells to the niche. *J. Biol. Chem.* 279, 50069-50077 (2004)
 Kurata S: Selective activation of p38 MAPK cascade and mitotic arrest caused by low level oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 275, 23413-23416 (2000)



連絡先：倉田俊一 kushbgen@tmd.ac.jp
 所在地：湯島地区 M&D タワー 2 4 階
 ホームページ：http://www.tmd.ac.jp/mri/fro/rrcb

● プロジェクト研究室 (ゲノム応用医学研究部門)

プロジェクト研究室では分野の枠を越えて、機動的な難治疾患研究を担当します。

准教授 窪田 道典 kubota.nphy@mri.tmd.ac.jp 駿河台地区難治疾患研究所 5 階

研究テーマ：光計測法による大脳皮質における情報コード化の解明

主な発表論文：Kubota M, et al.: Dynamic spatiotemporal inhibition in the guinea pig auditory cortex. *Neuroreport* 19, 1691-1694 (2008)
 Kubota M, et al.: Layer-specific short-term dynamics in network activity in the cerebral cortex. *Neuroreport* 17, 1107-1110 (2006)
 Horikawa J, et al.: Optical imaging of neural activity to vocalized sounds in the guinea-pig auditory cortex. *J. Acoust. Soc. Am.*, Vol. 120, No. 5, Pt. 2, 3122 (2006)

助教 左雨 秀治 s.sassa.end@tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー 21 階 (S-2451)

研究テーマ：薬剤の多様性に関する研究-骨量減少や発癌予防について-

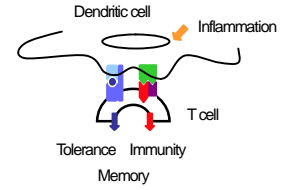
主な発表論文：Sassa S, Okabe H, Nemoto N, Kikuchi H, Kudo H, Sakamoto S: Incadronate may prevent colorectal carcinogenesis in mice with ulcerative colitis. *Anticancer Res.* 29(11), 4615-4619 (2009) Ishikawa Y, Kudo H, Suzuki S, Nemoto N, Sassa S, Sakamoto S: Down regulation by a low-zinc diet in gene expression of rat prostatic thymidylate synthase and thymidine kinase. *Nutr Metab* 5, 12 (2008) Nakayama T, Suzuki S, Kudo H, Sassa S, Nomura M, Sakamoto S: Effects of three Chinese herbal medicines on plasma and liver lipids in mice fed a high-fat diet. *J Ethnopharmacology* 109, 236-240 (2007) Suzuki S, Tajima T, Sassa S, Kudo H, Okayasu I, Sakamoto S: Preventive effect of fluvastatin on ulcerative colitis-associated carcinogenesis in mice. *Anticancer Res.* 26, 4223-4228 (2006)

●メディカル・トップトラック (MTT) フェロー
Medical Top Track (MTT) Fellows

特任講師 岩井 佳子 iwai.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区旧3号館8階 MTT センター

研究テーマ: 樹状細胞による免疫学的記憶および寛容の制御機構の解明

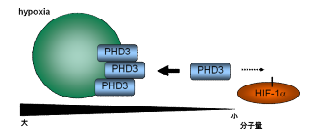
主な発表論文: Okamoto, K., Iwai, Y., Oh-hora, M., Yamamoto, M., Morio, T., Aoki, K., Ohya, K., Jetten, A.M., Akira, S., Muta, T., and Takayanagi, H.: IkB ζ regulates TH17 development by cooperating with ROR nuclear Receptors Nature, *in press*



特任講師 中山 恒 nakayama.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区旧3号館8階 MTT センター

研究テーマ: 低酸素応答におけるシグナル伝達機構の解析

主な発表論文: Nakayama K. Cellular signal transduction of the hypoxia response. *J. Biochem.* 146: 757-765 (2009).



特任助教 佐藤 淳 sato.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー23階

研究テーマ: CRD タンパク質 Corin の機能解析

主な発表論文: Sato A and Tomlinson A.: Dorsal-ventral midline signaling in the developing *Drosophila* eye. *Development* 134, 659-667 (2007)

Human Corin



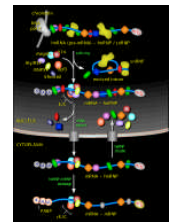
Drosophila Corin (DCorin)



特任講師 片岡 直行 kataoka.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー22階

研究テーマ: 真核細胞における mRNA スプライシングと遺伝子発現諸過程との連携の解析

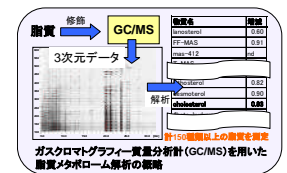
主な発表論文: Kataoka N. et al.: Functional association of the Microprocessor complex with spliceosome *Molecular and Cellular Biology* 29: 3243-3254 (2009)



特任講師 鈴木 辰吾 suzuki.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー21階

研究テーマ: 神経細胞のコレステロール代謝と脳由来栄養因子(BDNF)の機能的役割の解明

主な発表論文: Suzuki S, et al.; Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. *J Neurosci.* 27(24):6417-27. (2007)

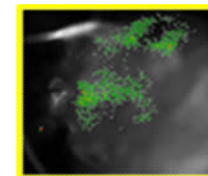


特任助教 笹野 哲郎 sasano.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー19 階南側

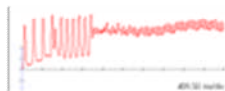
研究テーマ: 心房細動初期における新たな心房リモデリング促進因子の解析
心臓突然死に関与する新たな分子の探索と機能解析

主な発表論文: Sasano T, et al.: Molecular Ablation of Ventricular Tachycardia after Myocardial Infarction. *Nat Med* 12: 1256-8 (2006).

Sasano T, et al.: Abnormal Sympathetic Innervation of Viable Myocardium and the Substrate of Ventricular Tachycardia after Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 51: 2266-75 (2008).



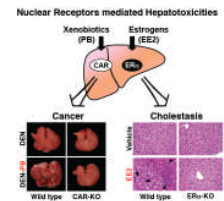
マウス左心房の optical mapping



特任講師 山本 幸男 yamamoto.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー24階

研究テーマ: 核内受容体による毒性発現の分子機構

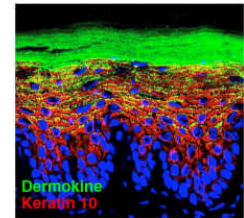
主な発表論文: Yamamoto Y et al.: Estrogen receptor alpha mediates 17alpha-ethynylestradiol-causing hepatotoxicity. J Biol Chem. 281, 16625-16631 (2006)



特任講師 松井 毅 matsui.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー22階

研究テーマ: 重層上皮形成・維持機構解析に基づいた癌化の分子機構解析

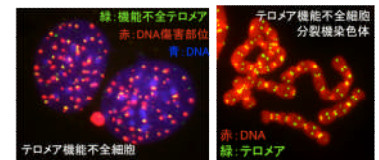
主な発表論文: Matsui T, Hayashi-Kisumi F, Kinoshita Y, Katahira S, Morita K, Miyachi Y, Ono Y, Imai T, Tanigawa Y, Komiya T, Tsukita Sh: Identification of novel keratinocyte-secreted peptides dermokine- α / β and a new stratified epithelium-secreted protein gene complex on human chromosome 19q13.1. Genomics 84:384-97 (2004)



特任助教 小西 昭充 konishi.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー22階

研究テーマ: テロメア機能不全を利用した染色体 DNA 傷害に対する細胞応答の解析

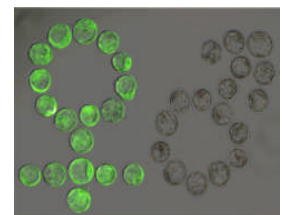
主な発表論文: Konishi A and de Lange T: Cell cycle control of telomere protection and NHEJ revealed by a ts mutation in the DNA-binding domain of TRF2. Genes Dev. 22: 1221-30 (2008)



特任講師 小林 慎 kobayashi.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー23階

研究テーマ: 着床前の雌雄の分化とエピジェネティックな遺伝子制御

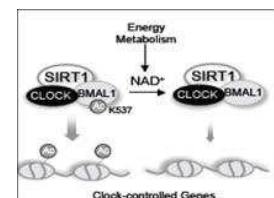
主な発表論文: Kobayashi S et al.: The X-linked Imprinted Gene Family *Fthl17* Shows Predominantly Female Expression Following the 2-cell Stage in Mouse Embryos. Nucleic Acids Res. 2010 Feb 25. [Epub ahead of print]



特任講師 平山 順 hirayama.mtt@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー21階

研究テーマ: 概日リズムによる細胞分裂及び分化制御機構についての研究

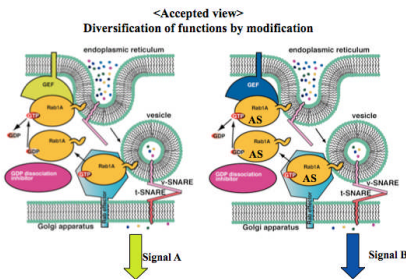
主な発表論文: Hirayama J et al. CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 Controls Circadian Function. Nature. 405:1086-1090 (2007)



● 客員研究部門 — 病態発現機構研究部門

Pathogenetic Regulation

客員教授 郷 通子
客員准教授 井上 邦夫

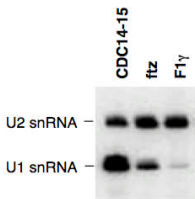


ヒトゲノムの半数以上の遺伝子からスプライシングバリエーションの発現が観察されている。蛋白質相互作用の多様化を通じた蛋白質ネットワークへの寄与という観点から、選択的スプライシングの役割を予測して病態発現機構との関わりを推定する。また、多細胞個体が形成されていく過程での、さまざまな RNA 情報発現制御システムの研究を通して、動物の発生分化調節機構を明らかにする。

—研究テーマ—

- 選択的スプライシングを受けた蛋白質の立体構造モデリングによる機能解析
- 選択的スプライシングの制御機構とその破綻による疾患の分子基盤
- miRNA によるゲノム情報発現調節機構

—主な発表論文—



Mishima, Y., Giraldez, A. J., Takeda, Y., Fujiwara, T., Sakamoto, H., Schier, A. F., & Inoue, K. (2006) Differential regulation of germline specific mRNAs in soma and primordial germ cells by zebrafish miR-430. *Curr. Biol.* 16, 2135–2142

Fukumura, K., Taniguchi, I., Sakamoto, H., Ohno, M., & Inoue, K. (2009) U1-independent pre-mRNA splicing contributes to the regulation of alternative splicing. *Nucleic Acids Res.* in press

共通配列 CAG/guaaagu
CDC CAG/guaaguuu
ftz CAG/guaaggcauc
F1γ CAG/guaaaguuc

UI 非依存のスプライシング

連絡先：郷 通子 go-mitiko@rois.ac.jp
井上 邦夫 kunio@kobe-u.ac.jp



難治疾患研究所 駿河台地区



X線結晶構造解析を主たる研究手段として、生体高分子、特にタンパク質の立体構造や関連した物理化学的な性質の研究を行うことにより、その機能を原子レベルで理解することを目的としている。低分子化合物との複合体の研究を通して、創薬への貢献も目ざしている。また、Protein Data Bank を国際共同運営する PDBj (Protein Data Bank Japan) のメンバーとして、タンパク質立体構造データベースの高度化プロジェクトを推進している。

—研究テーマ—

- タンパク質リン酸化酵素の立体構造解析およびその低分子相互作用の解析
- プロリン異性化酵素における触媒機能発現の物理化学的解析
- ビタミンD受容体など創薬標的蛋白質と新規リガンドの構造学的研究

—主な発表論文—

Inaba Y et al: A New Class of Vitamin D Analogues that Induce Structural Rearrangement of the Ligand-Binding Pocket of the Receptor. *J. Med. Chem.*, 52, 1438-1449 (2009).

Nakabayashi M, et al: Crystal structure of rat vitamin D receptor bound to adamantyl vitamin D analogs. *J. Med. Chem.*, 51, 5320-5329 (2008).

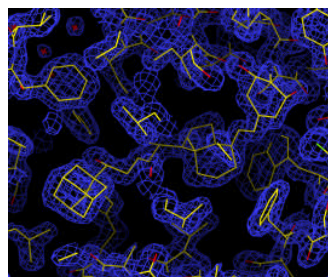
Ikura T & Ito N: Requirements for peptidyl-prolyl isomerization activity: A comprehensive mutational analysis of the substrate-binding cavity of FKBP12. *Protein Sci.*, 16, 2618-2625 (2007).

Westbrook J, et al: PDBML: the representation of archival macromolecular structure data in XML. *Bioinformatics* 21, 988-992 (2005)

連絡先: 伊藤暢聡 ito.str@tmd.ac.jp

ホームページ: http://www.tmd.ac.jp/mri/SBS/sb/index_j.html

所在地: 湯島地区 M&D タワー 2 2階



X線結晶解析による蛋白質と新規低分子リガンドとの複合体の構造解析
上: SR タンパク質リン酸化酵素
下: ビタミンD 受容体



本支援室は、大学院教育の支援とともに所内および学内の研究者が共通した研究機器を使用できること、日々進歩していく解析機器の設置と技術教育に対応していくことを目的として運営されています。本年、難治疾患研究所は文科省から「難治疾患共同研究拠点」に認定され、時代に即した共同利用体制強化のため、あらたに幹細胞支援室の設置を進めています。また、現在、若手研究者育成制度であるMTTプログラムの支援機能も担っています。

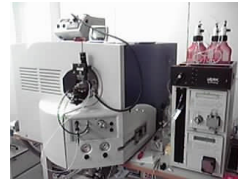
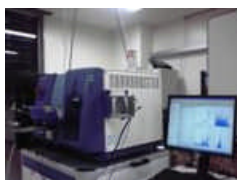
ゲノム解析室

本解析室にはDNAシーケンサーを常備し主にDNA塩基配列の受託解析を行っています。その他、フローサイトメーター、発光プレートリーダー等を常備しています。さらに、各研究室が保有している機器のヴァーチャルラボへの登録を管理しており研究者が相互に利用できる便宜をはかっています。本解析室は、機器の管理運営とともに新しい技術のセミナーを主催し研究者への教育、訓練も行っています。



プロテオーム解析室

ヒトをはじめとした多くの生物種でゲノム配列が明らかにされた現在、生命科学の焦点はポストゲノム研究へと移行しつつあります。中でも、その中心技術である細胞・プロテオーム解析技術に大きな注目が集まっています。そこで、本解析室は細胞・プロテオーム解析をすることにより、大学院教育の支援と学内研究者の研究支援を行うことを目的として設立されました。具体的には、高速セルソーターによる細胞の分離分析、および二次元電気泳動と質量分析による細胞・プロテオーム解析を委託で行います。



遺伝子組換えマウス実験室

外来遺伝子を導入したマウスや内在性遺伝子を破壊したマウスは、遺伝子の生体内での機能を解析する上で、いまや、必須の手段であります。さらに、これらの遺伝子組換えマウスは、種々の疾患のモデルにもなり、疾患の発症機構や治療法の開発に不可欠です。本実験室では遺伝子組換えマウスの樹立や飼育、特定病原体の排除、受精卵の凍結保存が可能であり、所内の共同利用実験室の1つとして各分野の研究をサポートしています。なお、組換えDNA実験指針および本学の実験動物の手引きに基づいて作成された、遺伝子組換えマウス実験室使用に関する申し合わせとその細則に従って運営されています。

形態機能解析室

本解析室に設置されている機器は、様々な難治疾患における各種臓器の形態学的変化だけでなく、機能分子の変化をDNA、RNA、蛋白質レベルで解析することのできる共焦点レーザー顕微鏡、蛍光イメージングワークステーション、凍結マイクロトーム、ロータリーマイクロトーム、自動核酸抽出装置及びリアルタイムPCR定量装置を常備しています。疾患に伴う遺伝子の質的・量的変化を細胞・組織レベルで経時的に解析する事は、難治疾患の病態解明・診断・治療にとって不可欠な手段であり、本解析室では遺伝子構造解析が終了したポストゲノム時代に欠かすことのできない強力なツールを提供し、研究の便宜をはかっています。



バイオリソース支援室

本支援室は、生命医科学分野における研究・教育の発展に貢献するため設置され、培養細胞株、ゲノム資源等の研究材料を収集し、提供しています。またヒト生体試料（細胞株、臨床検体、DNA、RNA等）、動物試料等を安全に保存し、培養細胞の適切な維持に必要な汚染検査を実施しています。リンパ球樹立は必要に応じ受託し、血清共同購入の窓口業務も行います。本支援室では研究材料を取り巻く最近の状況に対応し、安全で適切な扱いに配慮した支援を目指しています。



構造解析室

構造生物学の進展により、蛋白質などの生体高分子やその低分子との複合体の立体構造が様々な分野の研究に用いられるようになってきています。本支援室には、高輝度X線発生装置とイメージングプレートX線回折装置、さらに低温測定装置があり、X線結晶解析による生体高分子の立体構造の決定を支援しています。

幹細胞支援室

ES細胞やiPS細胞など再生医療の中心的役割をはたす幹細胞研究の支援のため、高速セルソーターや共焦点レーザー顕微鏡などの先端機器を揃えています。

大学院案内

難治疾患研究所では、大学院生や専攻生、ならびに共同研究者・研究協力者（他大学の4年制在学学生、大学院生等）を積極的に受入れ、教育・研究指導を行っています。

大学院

本研究所が関わる本学大学院には、以下のa)、b)があります。

- a) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (<http://www.tmd.ac.jp/admissions/graduate-school/index.html>)
- b) 東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部 (<http://sbsn.tmd.ac.jp/>)

▶ 修士課程（博士前期課程） ◀

医学部・歯学部・獣医学部（6年制）以外の学部を卒業あるいは卒業見込みのもの（または同等以上の学力があると認められたもの）が対象となります。修士課程（博士前期課程）への入学には以下の2つの方法があります。

a)の医歯科学専攻修士課程では、希望分野の教授と前もって連絡をとり、内諾を得たうえで入学試験を受験できます。合格すれば希望分野で研究を行います。年限内に修士論文を提出し、学位は修士（医科学）を取得することが可能です。

b)の博士（前期）課程では、受験にあたって希望分野の内諾は特に必要としませんが、合格して入学すれば責任指導教員（本教育部担当教授）と指導教員（本教育部担当教授・准教授・講師、学内兼任及び研究協力教員）、ならびに研究テーマは本人の希望に基づき、本教育部教授会で協議の上決定します。年限内に修士論文を提出し、学位は修士（理学、学術など）を取得することが可能です。

▶ 博士課程（博士後期課程） ◀

医学部・歯学部・獣医学部（6年制）の学部卒業生、卒業見込みのもの、修士課程・博士（前期）課程修了者、修了見込みのもの（または同等以上の学力があると認められたもの）が対象となります。修士課程（博士前期課程）と同様に博士課程（博士後期課程）でも、上記2つの大学院どちらかへの入学方法があります。どちらも年限内に博士の学位論文を提出し、a)では博士（医学、学術など）、b)では博士（理学、学術など）の学位を取得することが可能です。

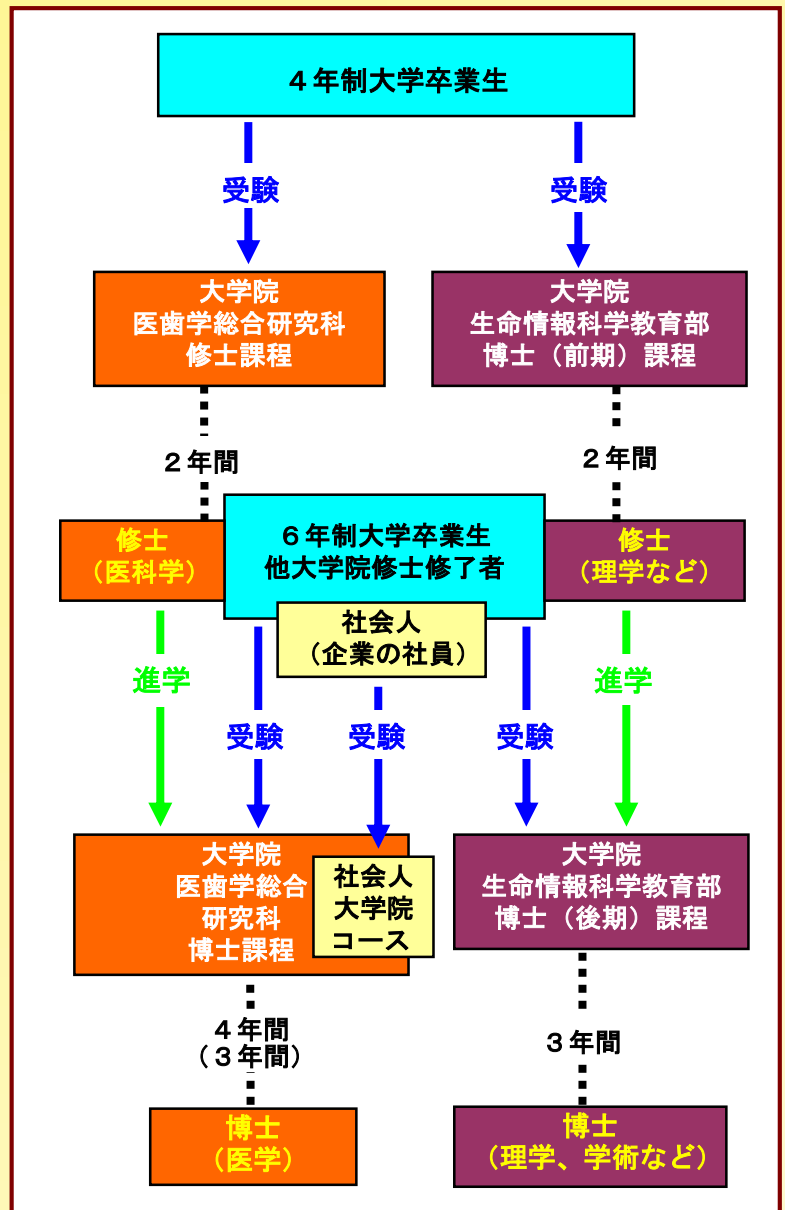
専攻生

本研究所では、特定の研究に参加を希望するもののために専攻生制度を設けています。外国人留学生や他の研究機関の職員、企業の社員も対象になります。本研究所教授会の承認を得て入学を許可され、研究期間は研究歴として認められます。

共同研究者・研究協力者

本研究所の当該教授と他大学の指導担当教官との合意のもと、他大学の学生や大学院生（公立・私立の大学院在籍）を共同研究者・研究協力者として受入れて研究指導を行っています。

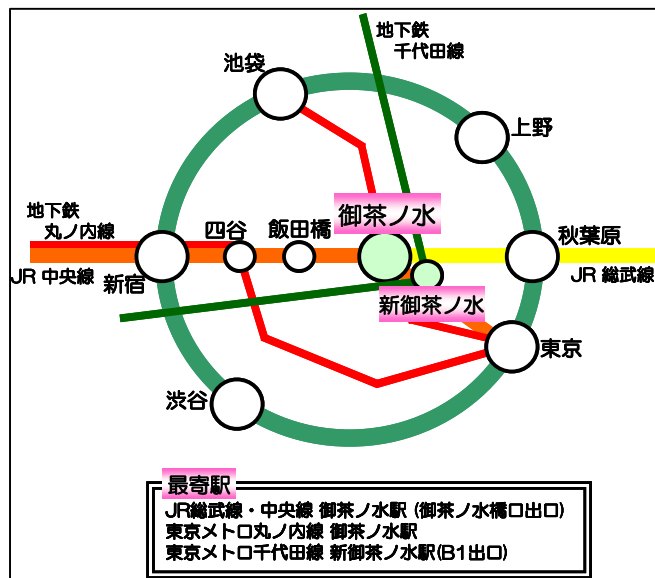
修士・博士の学位を取得するためには



案内図



交通アクセス



お問い合わせ先

- ◆ 研究内容、著作物、入学・編入学案内等に関するお問い合わせ

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10

TEL: 03-5280-8050(代表) FAX: 03-5280-8081

URL: <http://www.tmd.ac.jp/mri/>

E-mail: mri.adm@cmn.tmd.ac.jp