

目次

医学部医学科

細胞生物学分野	1
病態代謝解析学分野	2
国際健康推進医学分野	3
国際環境寄生虫病学分野	4
法医学分野	5
政策科学分野	6
研究開発学分野	7
医療政策情報学分野	8
先進倫理医科学分野	9
保険医療管理学分野	10
国際保健医療事業開発学分野	11
薬物動態学分野	12
臨床医学教育開発学分野	13
先駆的医療人材育成分野	14
神経機能形態学分野	15
システム神経生理学分野	16
細胞薬理学分野	17
免疫アレルギー学分野	18
ウイルス制御学分野	19
免疫治療学分野	20
人体病理学分野	21
細胞生理学分野	22
臨床解剖学分野	23
システム発生・再生医学分野	24
包括病理学分野	25
分子腫瘍医学分野	26
診断病理学分野	27
疾患モデル動物解析学分野	28
シグナル遺伝子制御学分野	29
疾患多様性遺伝学分野	30
応用再生医学分野	31
感染制御部	32

医学部保健衛生学科

分子生命情報解析学分野	33
形態・生体情報解析学分野	34
生命機能情報解析学分野	35
生体機能支援システム学分野	36
先端分析検査学分野	37
生体防御検査学分野	38
分子病態検査学分野	39
先端血液検査学分野	40

歯学部

口腔病理学分野	41
細菌感染制御学分野	42
分子免疫学分野	43
先端材料評価学分野	44
口腔放射線腫瘍学分野	45
顎顔面解剖学分野	46
認知神経生物学分野	47
分子発生学分野	48
分子細胞機能学分野	49

硬組織構造生物学分野	50
硬組織薬理学分野	51
結合組織再生学分野	52
硬組織病態生化学分野	53
分子情報伝達学分野	54
法歯学分野	55
医療経済学分野	56
歯学教育開発学分野	57
歯学教育システム評価学分野	58
教育メディア開発学分野	59
歯科医療行動科学分野	60
口腔健康教育学分野	61
口腔保健衛生基礎学分野	62
口腔機材開発工学分野	63

生体材料工学研究所

金属生体材料学分野	64
無機生体材料学分野	65
有機生体材料学分野	66
生体材料機能医学分野	67
物質医工学分野	68
バイオメカニクス分野	69
バイオエレクトロニクス分野	70
バイオ情報分野	71
センサ医工学分野	72
メディシナルケミストリー分野	73
生命有機化学分野	74
薬化学分野	75

難治疾患研究所

分子細胞生物学分野	76
分子神経科学分野	77
生体防御学分野	77
生体情報薬理学分野	78
幹細胞制御分野	79
分子構造情報学分野	79
低酸素生物学	80
細胞分子医学	81
骨分子薬理学	81
神経病理学分野	82
病態細胞生物学分野	83
発生再生生物学分野	83
幹細胞医学分野	84
免疫疾患分野	84
分子病態分野	85
分子細胞遺伝分野	86
分子遺伝分野	87
分子疫学分野	87
ゲノム病理学分野	88
エピジェネティクス分野	88
医科学数理分野	89
遺伝子発現制御学	90
ゲノム応用医学研究部門	90

細胞生物学分野

教授 中田 隆夫

講師 石井 智浩

助教 浅野 豪文 助教 稲葉 弘哲



TEL 03-5803-5143

MAIL info.cbio@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/cbio/index.html>

【概要】

細胞生物学分野は旧医学部解剖学第一講座で、山田平彌教授 (S26.3-S51.3)、和気健二郎教授 (S52.1-H9.3)、岡部繁男教授 (H11.4-H19.8) を経て中田隆夫教授 (H20.7-) が着任しました。教育については医学部医学科の細胞生物学、組織学(顕微解剖学)を担当します。研究についてはこれまでの研究内容を完全に一新し、生物システムを解明すべく、積極的に細胞機能を操作していきます。植物の光受容機構を動物や人のシグナル分子に応用し、光スイッチを作製、細胞を光で操作します。光を使えば、時間空間特異的に細胞機能を活性化できます。入力を様々に変化させ、その出力からシステムの構造を明らかにします。

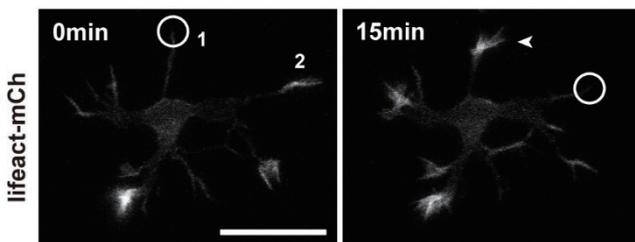
【研究】

研究については、シグナル分子の光スイッチを作製し、細胞を光で操作します。細胞生物学の最新的手法を用いて、細胞やシグナル分子の機能の新しい見方の提唱を目指します。

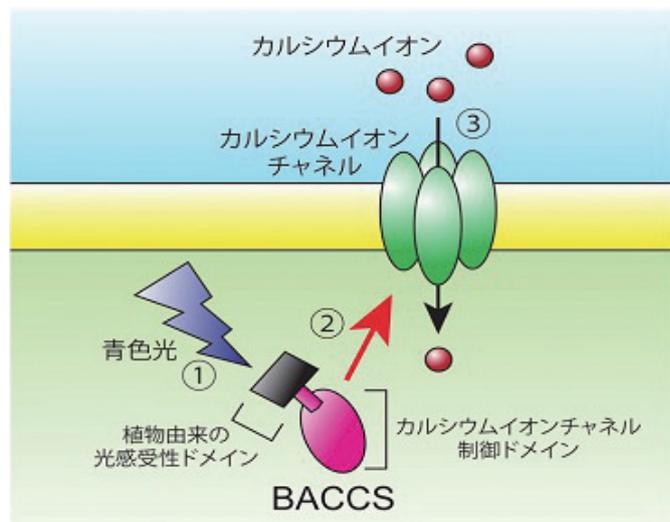
20世紀後半から生命科学は大発展を遂げ、ヒトゲノムが全て解読され、構成蛋白の網羅的解析が行われ、遺伝子ノックアウトマウスが作られています。さらにCRISPR-Casシステムを用いてゲノムの編集が行える時代になりました。しかし、これまで生物学の殆どの研究は、様々な条件での生物機能を描写 (describe) するものでした。実際、実験に対する批判として、しばしば“生理的でない”という言葉が使われてきました。我々は21世紀の生物学はこれと異なると考えています。我々は生物システムを解明すべく、積極的に細胞機能を操作していきます。光を使えば、時間空間的に細胞機能を活性化できます。入力を様々に変化させ、その出力からシステムの構造を明らかにします。もし有益な性質を細胞に付与できれば、産業に結びつくかもしれません。

すでに我々は細胞内のカルシウムイオンを自在に調節する光スイッチBACCS (Blue light-activated Calcium Channel Switch、青色光活性化カルシウムチャンネルスイッチ) を世界に先駆け作成しました (Light generation of intracellular Ca²⁺ signals by a genetically encoded protein BACCS. Tomohiro Ishii, Koji Sato, Toshiyuki Kakumoto, Shigenori Miura, Kazushige Touhara, Shoji Takeuchi, Takao Nakata. Nature Communications. 2015 Aug 18; 6:8021. doi: 10.1038/ncomms9021)。本研究は平成28年度東京医科歯科大学医学研究奨励賞を受賞しました。歯学部との共同研究で、これをさらに治療に生かせないかと研究を進めています。

BACCSを開発した石井講師に続いて、東北大で筋分化に光遺伝学をいち早く用いた浅野助教、若い世代の稲葉助教が我々の教室に参加してくれたので、それぞれの専門の相互作用により新しい研究結果が生まれるのが大変楽しみです。



光で神経細胞内のPIP3の分布を制御する



光でカルシウムチャンネルを制御する光スイッチBACCS



TEL 03-5803-5164

MAIL yuhammch@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/mbc/index.html>

(1) 細胞死・増殖・分化を制御するヒッポ・パスウエイの解析

ヒッポ・パスウエイは蛋白リン酸化酵素を中核とするシグナル伝達系で、転写共役因子 YAP1 と TAZ の活性を負に制御して、過剰な細胞増殖を抑制し、DNA 損傷時には細胞周期を止めて DNA 修復を促進しゲノム安定性に寄与する。すなわち、ヒッポ・パスウエイは腫瘍抑制シグナルとして働く。ヒトがんでは、ヒッポ・パスウエイがしばしば機能不全に陥り、YAP1、TAZ が暴走する結果、がんが悪性化し予後不良の原因になる。そのため、ヒッポ・パスウエイが機能不全に陥っているヒトがんでは、YAP1、TAZ 阻害剤が新しいがん治療薬として効果を発揮すると期待されている。一方で、YAP1、TAZ は組織幹細胞の機能調節に重要な役割を果たすので、成体の組織恒常性維持、組織損傷時の修復には YAP1、TAZ の活性が求められる。したがって再生医療の観点からは YAP1、TAZ 活性化剤が注目される。私たちは、YAP1、TAZ を阻害あるいは活性化する低分子化合物を探索し、その標的分子の解析を通じて、YAP1、TAZ の新しい制御機構を解明しようとしている。また、獲得された化合物を研究試薬として使用することにより、生理的な条件下で YAP1、TAZ が果たす役割を明らかにしようとしている。

(2) 腫瘍抑制分子 RASSF 蛋白が果たす細胞生理的、病態生理的機能の解析

Ras 結合領域をもち RASSF と総称される遺伝子がヒトには 10 個ある。そのうち RASSF1 から RASSF6 の 6 個は、ヒッポ・パスウエイと関連が深く、ヒッポ・パスウエイを介して、あるいは、ヒッポ・パスウエイと協働して、腫瘍抑制的な働きを示す。RASSF も、ヒッポ・パスウエイと同じく、ヒトがんではしばしば発現が抑制されて、その機能低下はがんの悪性化と相関するので、臨床的にも重要である。私たちは RASSF が腫瘍を抑制する仕組みを解明し、RASSF が正常に機能しないがん RASSF の機能を補完する方法を開発したいと考えている。

(3) 慢性炎症が発がんを起こす分子機構の解析

慢性炎症が発がんの母地になることはよく知られている。私たちは、慢性炎症時に発現が高まる遺伝子の中から DNA 損傷修復を阻害しゲノム不安定性を引き起こす分子を選び出して解析を行っている。慢性炎症を背景とするがんの対策の第一は、慢性炎症を予防することだが、慢性炎症時にゲノム不安定性が起こる分子機構を明らかにできれば、一度、慢性炎症が起こってしまった後にも、発がんを防ぐ方法が開発できると考えている。

(4) 筋萎縮治療薬の開発

加齢による筋萎縮は高齢者の活動性を奪い、転倒骨折の原因になり、高齢者が自立歩行できない状態を作りだす。加えて、骨格筋は人体最大の代謝臓器であるため、糖代謝や脂質代謝に大きな影響を与え、様々な病態に関わる。筋萎縮による活動制限は、認知機能を低下させ、抑うつ状態を招き、骨そしょう症も助長する。このような理由から、加齢性筋萎縮は、高齢者が要介護の状態に陥る原因の多くの部分を占めている。急速な少子高齢化が進行している日本では、加齢性筋萎縮を防ぎ、高齢者の活動性を維持することが重要な課題になっている。対策の第一選択は、適切な栄養摂取と運動による予防にあるが、筋量と筋力を増加させる薬剤の開発も待たれている。成体の骨格筋はサテライト細胞と呼ばれる組織幹細胞によって維持される。ヒッポ・パスウエイによって制御される転写共役因子 TAZ は骨格筋形成を制御する転写因子 MyoD と共役して骨格筋形成を増強する。この事実に着目して、私たちは、上述のヒッポ・パスウエイ研究から獲得された TAZ 活性化剤を出発点として筋萎縮治療薬の開発に取り組んでいる。

(5) 老化促進モデル動物の作製

老化は生理的現象であるが、著しい個人差がある。早くに老化する人もいれば、90 歳を超えても元気に活動する人もいる。老化をいかに遅らせるかは、21 世紀の医学研究の大きな課題である。私たちは、新しく開発した筋萎縮治療薬が加齢性筋萎縮の治療に有効であるかを検証するため、老化マウスを使う必要に迫られている。通常のマウスでは老化に 2 年以上を要し、加齢が促進される SAM マウスでもある程度の時間が必要とされる。そこで、ヒト早老症をモデルとして老化促進マウスの作製を試みている。期待通りにマウスが獲得されたならば、筋萎縮治療薬の評価に使用するのみならず、環境要因がいかに老化の加速、遅延を左右するかを明らかにする目的でも使用したいと考えている。

(6) 線虫による健康寿命の研究

線虫は遺伝子操作が容易で、しかも寿命が短いため、生命寿命の長短を決定する遺伝子の解析に使われてきた。その成果は哺乳動物の生命寿命の理解に役立つ知見をもたらしている。しかるに線虫もヒトと同様に加齢に伴い筋運動の低下や食事摂取の減少が認められる。すなわち、線虫においても健康寿命を評価することができる。私たちは、線虫を使って健康寿命に影響する遺伝子、環境要因を解析する試みに着手している。

国際健康推進医学分野

教授 藤原 武男

講師 木津喜 雅

助教 森田 彩子



TEL 03-5803-5190

MAIL fujiwara.hlth@tmd.ac.jp

分野HP <http://tmduglobalhealthpromotion.com/>

【概要】

国際健康推進医学分野は、どのような社会が人々を健康にするのか、ライフコースにわたる社会環境の影響を明らかにします。そして得られたエビデンスを政策やプログラムとして実施する社会実装化を目指します。

【研究】

この分野では、以下の研究テーマを主に扱っています。

- ・ 社会疫学（社会格差やソーシャルキャピタルの健康影響）
- ・ ライフコース疫学（胎児期、幼少期の環境の長期的影響）
- ・ 国際比較研究（幼少期の環境の健康影響に関する国際比較）
- ・ 子ども虐待予防介入研究（特に揺さぶられ症候群の予防）
- ・ 妊娠期、産褥期の母親のメンタルヘルスに関する介入研究
- ・ 被災地における子どものメンタルヘルスのコホート研究
- ・ 母子のコホートを用いた妊娠期から乳幼児期における栄養疫学
- ・ 高齢者における物理的社会的環境と疾病罹患に関するコホート研究
- ・ 職場の人間関係と健康に関する研究



当分野の研究テーマをライフコース、社会構造にプロットした概念図



TEL 03-5803-5195

MAIL iwanaga.vip@tmd.ac.jp

分野HP http://www.tmd.ac.jp/med/mzoo/EnvPara_main.html

【概要】

本研究分野では世界三大感染症のマラリアと顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases :NTDs) の住血吸虫症を対象とし、分子生物学的研究から流行地でのフィールド研究を幅広く実施している。次項に詳細を説明する。

【研究】

1. マラリア原虫転写制御機構の解明：マラリア原虫はヒトー感染媒介蚊間で多数の生育ステージからなる複雑な生活環を成立させている。この過程では宿主細胞への侵入・寄生、細胞内増殖、蚊体内での受精、減数分裂など様々な生物学的イベントが起きる。原虫は各生育ステージにおいて特定の遺伝子発現を行い、生活環を成立させるが、ゲノム解析終了後において転写活性化因子が全く発見されず、転写制御機構は不明であった。一方、我々は遺伝子操作技術を駆使して、世界に先駆けマラリア原虫の転写因子 (AP2転写因子) を同定し、更に少数のマスター転写因子が数百の遺伝子の発現を直接制御することにより、生活環を成立させることを解明した (図1：PNAS 2015, Plos pathogen 2015, Mol. Microbiol. 2010, Mol. Microbiol. 2009)。現在はヒストン修飾・クロマチン修飾因子の転写に与える影響について検討し、これらとAP 2転写因子との関係性について研究を進めている。これらの成果を基にマラリア原虫の生活環を成立させる分子基盤の全貌解明を試みている。

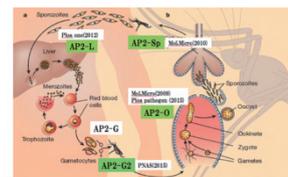


図1：マラリア原虫の生活環と転写因子 (Nature, 419,495-6, 2002より引用・改変)

2. マラリア原虫免疫回避機構に関する研究：マラリア原虫感染赤血球表面には原虫由来の表面抗原 (Var gene, Rifin gene等) が発現している。これら表面抗原の遺伝子は多重遺伝子族 (Var gene:60種, Rifin:150~200種) を形成し、多くはテロメア近傍にコードされる。興味深いことにこれらの遺伝子は「相互排他的」に発現し、各多重遺伝子族からそれぞれ1つの遺伝子が選択的に発現する (残りはサイレンスされる)。この機構により原虫は宿主抗体による攻撃を回避すると推定される (図2)。また最近、我々は大阪大学と共同で表面抗原であるRifin遺伝子族の一部のものがB-Cell上のレセプターに特異的に結合し、免疫抑制をすることを発見し、原虫の新たな免疫回避機構を報告した (Nature 2017)。そこで現在、上記知見、成果を基に、

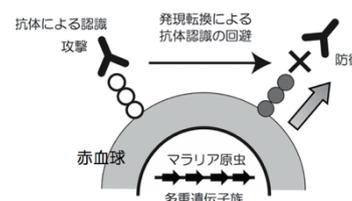


図2：マラリア原虫の宿主免疫回避機構

3. 細胞外小胞における住血吸虫雌雄コミュニケーションの解明：住血吸虫は雌雄異体の扁形動物であり、神経系、排泄系、生殖系について非常に初期の機能を兼ね備えた生物である。しかし、その複雑な生活史から遺伝子ノックアウト生物の作成が困難であった。近年、RNAiの手技が非常に効果的であることがわかり、遺伝子の機能解析に大幅に貢献してきた。実際に、住血吸虫ではmiRNAの発現も見られており、遺伝子発現調節に強く関与していることが知られている。また、近年注目されている細胞や組織から分泌される細胞外小胞(EVs)在住血吸虫が分泌することが確認されており、その内部には特殊なmiRNAが多量に含まれている (図3)。我々の研究において、これらのEVsは住血吸虫が雌雄ペアになることで、大量に分泌され、また、産卵に必要な赤血球の貪食によっても分泌されることがわかってきた。現在、このEVsが雌雄の生殖系の成熟に関与することを調べるために、EVs中のmiRNAをノックダウンする系を開発している。

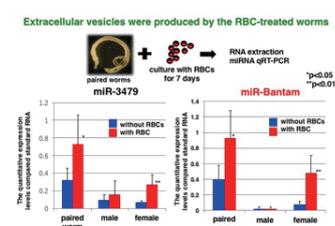


図3：日本住血吸虫における細胞外小胞

4. LAMP法による住血吸虫感染リスクマップ作成：アジアにおいて、中国・フィリピン・インドネシアには日本住血吸虫症が、ラオス・カンボジアにはメコン住血吸虫が流行している。流行地では、年一回のプラジカンテルのmass drug administration (MDA)を行なっているものの、住血吸虫症の感染率は一定数を保ったまま制圧されずに持続的に流行がみられる。この疾患の制圧のためには、薬剤だけではなく、感染源のコントロールも必要であると考えられている。特に感染源となるのは、中間宿主である巻貝で生育した感染幼虫であり、これが水中で経皮的に感染する事で人体に侵入する。我々はすでに中国において、感染貝のスクリーニング在住血吸虫DNAの検出によって行なってきた。特に、PCR法に代わる現場応用可能なLAMP法を開発し、高感度な方法から、大量の貝の同時スクリーニングによって、簡便にスポットごとの感染率を推定する方法を開発した。現在、国立国際医療研究センターとの共同プロジェクトにより、LAMP法により、ラオスでのメコン住血吸虫感染のリスクマップ作成を行なっている。このプロジェクトにおいて、LAMP法が従来の糞便検査法よりも高感度に感染を検出でき、貝の感染も同様に検出することができる事を証明してきた。この情報を基に大規模な感染貝の分布と地図情報を合わせたリスクマップ作成を行なっている。これは、流行地での危険地域の情報共有と未来の感染予測を可能にするベースとなっていくと考えている。



TEL 03-5803-5197

MAIL kuemura.legm@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/med/legm/legm-J.html>

【概要】

現在、死因究明制度の充実が検討され、法医学解剖数が飛躍的に増加し、法医学者の活躍が期待されています。

〈当教室の目標〉

(1) 法医学解剖（司法・新法・行政解剖）を担う人材の養成。医師では法医学解剖を担当し鑑定書作成を行う能力の習得。非医師では法医学解剖を補助し、付随する組織学的検査、薬物検査を実施する能力の習得。

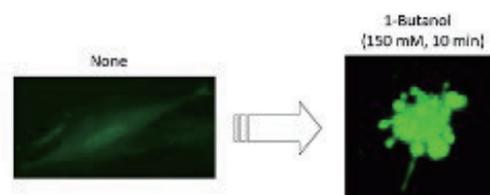
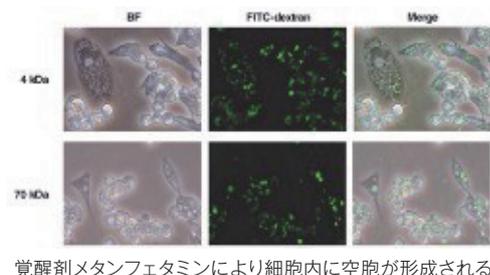
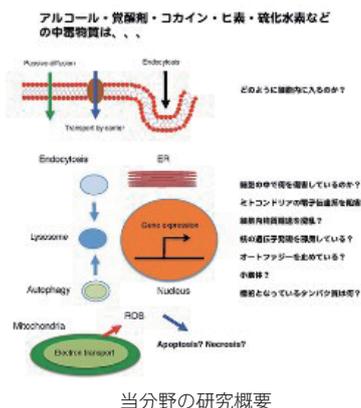
(2) 法医学・関連領域の研究。主に、中毒学を研究領域としています。薬毒物によって引き起こされる細胞障害・細胞死について、生化学・細胞生物学的にアプローチしています。

(3) 解剖業務の遂行。東京 23 区の日・月・火曜日の法医学解剖（司法解剖、新法解剖）、茨城県の月曜日の司法解剖を担当しています。年間の解剖数は約 170 体です。

当教室の最大の特徴は研究と解剖業務のバランスがとれていることです。高い研究能力を持った法医学者の養成が可能と考えています。

【研究】

当教室では、研究は法医学的な応用を視野に入れながら、科学の発展に寄与できるように取り組んでいきたいと考えている。特に法医実務に於いて頻りに遭遇し、問題となることが多い薬毒物について、その毒性機構を分子・細胞のレベルで検討することで、臓器・個体レベルでの障害を理解する基礎となる知見を得ることを目的としている。法医実務で有用なマーカーを得ることが最終的な目標である。具体的には覚醒剤、コカイン、硫化水素、アルコール、ヒ素、などによる細胞障害の機構の解明を目標として、生化学・分子生物学・細胞生物学的手法を適宜用いて研究している。主として培養細胞を用いて研究しているが、これは緑色蛍光タンパク質 GFP を用いた細胞内オルガネラ・タンパク質の動態解析、各種蛍光プローブによる活性酸素等の傷害因子の評価が容易であり、また遺伝子の過剰発現・RNA 干渉法を用いた遺伝子発現抑制が簡便に行えることから、毒性発現の分子機構解析に適しているためである。培養細胞で得られた結果を動物個体で検証することも重要である。ラットなどを用いた薬毒物投与実験で、主に肝臓・心臓・脳・眼球などの障害を解析している。設備としては安全キャビネット、ガスクロマトグラフ接続質量分析計、リアルタイム PCR 解析機器、蛍光顕微鏡、蛍光プレートリーダーなどを保有している。



政策科学分野

教授 河原 和夫
特任助教 菅河 真紀子



TEL 03-5803-4030
MAIL kk.hcm@tmd.ac.jp

【概要】

日本の健康政策と社会・制度に着目して、その構造的な特色及び問題点を明らかにして、その解決のために保健医療福祉分野ならびに周辺分野の研究成果の応用形態を考え、関係者と協同しながら政策形成能力の向上も視野に入れた教育、研究および社会活動を行っている。当分野は、上記の考えに基づいて活動している。また本分野は、4大学（本学、東京工業大学、一橋大学、東京外国語大学）連合の教員により講義が行われ、医療政策学および医療管理学を総合的に学べるわが国を代表する大学院である医療管理政策学（MMA）コース（修士課程）の2コースの中の“医療政策学コース”も担当している。ここでの活動対象は、主として医療を取り巻く政策である。

【研究】

研究については、医療計画の今日的意義、課題及び医療システムに及ぼす影響を明らかにするために、医療計画制度の政策上の問題点、推進方策に関する研究を実施している。また、わが国の血液事業の構造分析と政策選択に関して、わが国では過去に薬剤 HIV 事件を起こしたが、その背景にはさまざまな要因がある。献血、検査から製品化さらに医療現場での血液製剤の動態を分析することにより、安全性・安定供給要因等が最適な血液事業政策に関する研究を行っている。また、採血基準の見直しのための疫学研究を実施している。疾病予防及び健康増進活動について保健所等の活動分析を行うことにより、効率的な地域保健システムのあり方に関する研究を行っている。加えて、人口転換と健康転換の相互関係についての経時分析にも取り組んでいる。保健医療分野における公共政策の体系化及び評価に関する研究として、公共政策の形成過程、作成システム、政党・圧力団体等の利害関係者の影響及びその政策評価に関する研究を行っている。



政策科学分野での政策分析、研究、抄読会の風景である。



研究手法のひとつの地図情報システムを用いた分析場面である。

研究開発学分野

教授 高瀬 浩造



TEL 03-5803-4029

MAIL ktakase.rdev@tmd.ac.jp

【概要】

大学院医歯学総合研究科環境社会医歯学講座研究開発学分野は、2000年に新設された大学院講座で、教授には当時医学部附属病院医療情報部教授であった高瀬浩造が就任した。2010年までは、高瀬が医療情報部長を併任していたため病院との関係が深かったが、現在は統合情報機構副機構長およびCISOを兼務しているため、大学の情報戦略との関係が深い。また、高瀬が最高裁判所の司法修習委員、東京地方裁判所の裁判所委員を務めており、法曹界との接点も多い。構成員は、教授の高瀬一人であるが、他大学を含めた連携研究などにより、情報領域・医療訴訟・機器開発・医療管理を中心に包括的に研究・教育を行っている。

【研究】

研究：

- クリニカルパスの導入
- 医療訴訟と専門情報
- 医療事故と医療訴訟
- 病院経営組織論
- 医療政策
- 診療情報の管理と個人情報保護
- 医療におけるホスピタリティー
- ガイドラインと医療の質
- 診療科におけるレジデントスキル教育プログラム
- 患者満足度と患者経験
- 医療工学的機器開発支援

医療政策情報学分野

教授 伏見 清秀



TEL 03-5803-4025

MAIL kfushimi.hci@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/hci/index.html>

【概要】

- ・ 情報技術の活用による医療システムの実証的分析から本質的な問題点を把握し、その解決策を見いだして医療の向上のための政策提言に結びつけることに主眼をおいています。
- ・ 実施臨床あるいは医療関連の職業に従事して問題意識を持った方に、研究の場を提供したいと考えています。もちろん、学部、修士課程などの卒直後の人でも、医療全般に問題意識を持ち、情報技術にその解決策を期待している人は歓迎いたします。情報工学の研究室ではありません。
- ・ 学内各教室および厚生労働省、国立病院機構、他研究施設等と協同して研究を実施しています。

【研究】

- ・ 情報技術の活用による医療実態の実証的分析から、医療の向上のための政策提言を行うことが研究目的の一つです。
- ・ また、どのような情報技術を医療の向上のため活用すべきか、その社会的、技術的要因を、医療経済学、医療管理学等の広範な視点から調査、研究することも当教室の研究テーマです。
- ・ 研究の対象は、医療提供体制、医療保険等の社会医療システムから、クリニカルパス、病院経営分析、危機管理等の病院管理、医療管理分野までを含む医療全般です。

具体的な研究テーマ：

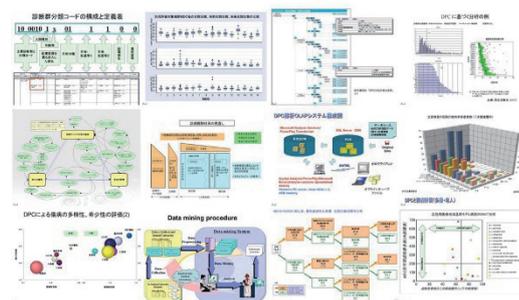
1. 診断群分類 (DPC)と包括評価に関する制度設計、医療評価、医療経済分析
2. 厚生医療統計分析による医療機関の機能分化等の我が国の医療のあり方に関する研究
3. 医療の標準化と医療情報共有のための情報技術に関する研究

研究リソース：

DPC包括評価に関する最新調査データ等、各種官庁統計データ（医療施設調査、患者調査、人口動態調査、受療行動調査、社会医療行為別調査等）、研究費（厚生労働科学研究費補助金、科学研究費補助金等）



研究室大学院学生と



医療政策データ分析例

先進倫理医科学分野

教授 吉田 雅幸

講師 新江花 有亮

助教 大坂 瑞子 助教 甲畑 宏子



TEL 03-5803-4724

分野HP http://www.tmd.ac.jp/bec/45_4c6b6769dd8c9/index.html

【概要】

本講座の主体となる生命倫理研究センターでは研究倫理に関する支援体制を構築し、国内の倫理審査委員会のサポートを行っている。さらに医学部附属病院における遺伝子診療科では最新の遺伝子検査の臨床応用や検査受診前後の十分なカウンセリングの提供体制を確立している。また大学院では、心筋梗塞、脳卒中などの生活習慣病の原因といわれる動脈硬化症の病態解明および治療法の開発を目指し、最も頻度の高い遺伝病といわれる家族性高コレステロール血症の研究を含めて広範な研究を行っている。

【研究】

遺伝子診療科の臨床業務に関連して、種々の遺伝性疾患の原因遺伝子解明に関する検査手法の開発、遺伝疾患の個別性と共通性に注目し、職種・領域を超えたチーム医療を実践するためのツール開発としての種々の研究を展開している。

また、実践的研究領域として生活習慣病とくに動脈硬化症や脂質異常症、遺伝性不整脈の病因解明・治療法の開発に関わる基礎・臨床研究も行っている。

保険医療管理学分野

教授 藍 真澄
講師 石岡 淳一郎



TEL 03-5803-4772

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/dept/medicine/imcm/index.html>

【概要】

医学部附属病院保険医療管理部の連携講座として、2013年に設置された。医学部附属病院保険医療管理部は同院における適切な保険診療と診療報酬請求をサポートする部門である。各診療科、看護部、検査部、臨床栄養部、および事務部門のハブ組織として、病院全体のチーム医療の実践をサポートする。大学院内の分野としては、特に保険診療の教育方法と教育ツールの開発および人材の育成方法に関する研究推進を図っている。

【研究】

本分野の主な研究課題は、

- ・ 保険診療の教育方法と教育ツールの開発および人材の育成方法
- ・ 医療機関における診療報酬請求体制整備に関する研究
- ・ 医療供給体制と社会保険医療システムの融合に関する研究

であり、それに加え本分野所属教官等の従来の研究フィールドでの活動を継続している。

具体的には、脂質代謝、糖代謝、動脈硬化症に関する臨床・疫学研究、臨床検査医学（藍）、泌尿器科学（石岡）に関する研究を行っている。

国際保健医療事業開発学分野

教授 中村 桂子
講師 清野 薫子



TEL 03-5803-4048

MAIL nakamura.ith@tmd.ac.jp

【概要】

国際保健医療事業開発学分野 (Department of Global Health Entrepreneurship) は、主として国際保健、国際医療のフィールドにおいて、疾患予防保健医療サービスの国際化、医薬品開発における国際貢献、長寿医療の国際展開に関わる人材育成を中心に、研究、国際協力、社会事業の国際展開をはかるプロジェクト開発に関する社会的医学研究を行っています。また、WHO Collaborating Centre for Healthy Cities and Urban Policy Researchとして、健康を重視する都市政策に関する国際共同研究を行っています。さらに、教育においては、大学院教育の疾患予防グローバルリーダー養成プログラムにおいて、日本人に加え、アジア、アフリカ、中東からの人材の育成にたずさわっています。

【研究】

次の研究テーマに取り組んでいます。(1) Trade in health service and international workforce for health and long-term care、(2) Sustainable development through Healthy Cities、(3) Social business models for equitable delivery of healthcare。

TEL 03-5803-5601

MAIL htakahashi.mpha@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/medhospital/medicine/framepage1.html>

【概要】

薬物動態学分野は、1999年4月に医学部附属病院薬剤部が担当する協力講座として発足し、有効かつ安全な薬物療法の確立に向けて、薬物輸送機構の解明から薬物投与設計やドラッグデリバリーシステムの開発まで、薬物動態学を基盤として医療薬剤学の基礎と臨床を研究対象とする。

その研究成果は、薬物血中濃度モニタリング、薬物間相互作用の機構解明や薬効・副作用の定量的予測に基づく処方の評価・提言など、患者個別の薬物療法にフィードバックされる。

教育面では、医学部学生に対して、吸収・分布・代謝・排泄といった薬物動態の基礎を講述し、薬物血中濃度に基づく薬物投与設計を実習する。大学院生や薬剤師には、問題志向型システム（POS）に基づく症例検討会や薬物速度論演習を通して、薬物療法の適正化に必須の知識および技能を教授している。

【研究】

有効かつ安全な薬物療法の確立に向けて、臨床に発して臨床に帰るという研究展開を基本に、医療薬剤学の基礎と臨床を研究対象とする。

1) 病態時における薬物動態と薬効の速度論解析：

薬物治療における個体差の原因として、患者固有の病態が薬物の体内動態や薬効発現に大きな影響を及ぼすことが考えられる。腎疾患、肝疾患、甲状腺機能異常、心筋梗塞など各種病態モデル動物を用い、薬物血中濃度や薬効の経時変化を精査し速度論解析を加えることにより、病態に伴う薬効発現の変動要因を解明し、薬物投与後の薬効発現過程を定量的に予測できる速度論モデルの構築をめざす。

2) 治療薬物モニタリング（TDM）に基づく臨床薬物動態解析：

薬物投与後の患者血中濃度測定を通して合理的な薬物投与設計を行うことが、治療薬物モニタリングの目的である。具体的には、血中の薬物および代謝物の高感度微量分析法や臨床データ解析法の開発を進め、患者個別の合理的薬物投与設計システムを確立する。

臨床医学教育開発学分野

教授 田中 雄二郎

講師 高橋 誠 講師 岡田 英理子



TEL 03-5803-5948

MAIL sec3.merd@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/merd/index.html>

【概要】

本講座の起源は2001年発足の医学部附属病院総合診療部にさかのぼり、「調整」と「支援」を通じて高度先進医療の推進に貢献する」の理念に基づき、①卒後臨床研修プログラムの策定、②医療福祉支援体制の整備、③細胞治療センターの創設、④卒前教育の横断的教育課程の充実、⑤病棟業務の改善、⑥医療安全の管理、⑦セカンドオピニオン外来などに取り組んできた。これらのうち、卒前教育（カリキュラム改訂、臨床実習の改革、ハーバード大等との提携など）や卒後教育（臨床教育研修センターの運営）など教育および研修に関わる活動が主たるものとなり、2006年度に臨床医学教育開発学分野に改組し現在に至っている。なお、平成23年発足の医歯学融合教育支援センター（その後 統合教育機構に改組）とも密接な連携をとっている。

【研究】

「臨床におけるEBMの継続的教育」

臨床現場においてEBM (Evidence-Based Medicine) はもはや常識化しているが、継続的な実践となると未解決の問題が多い。卒前臨床実習と卒後臨床研修においていかに学びいかに実践し続けていくかについて教育・評価技法を研究している。

「医学教育に関する研究」

臨床推論に関する研究、卒前・卒後の臨床医学教育におけるcompetence評価に関する研究、医療面接教育における多面的評価方法に関する研究、効率的なPBLシステムの開発に関する研究、インフォームド・コンセントの教育手法に関する研究などを行っている。



開発したオンライン卒後臨床研修評価システム (EPOC)



インフォームド・コンセント体験合同実習



医療リスク教育を目的とした医用HAZOP法の開発

先駆的医療人材育成分野

教授 高田 和生

准教授 中川 美奈 准教授 鶴田 潤

講師 山口 久美子



【概要】

21世紀に突入し、我が国では超高齢社会が加速し、また医療と歯科医療の境界の不鮮名化が急速に進み、専門性の追求とともに診療における包括的な視点の必要性が高まっている。また、情報技術革新および人の移動の増加により急速にグローバル化が進みつつある。このように、時代とともに移り変わる社会的ニーズをいち早く同定し、次世代にリーダーとして活躍する医師・歯科医師および生命科学研究者を先駆的に育成するという観点から、卒前・卒後を通して一貫性のある効果的な教育カリキュラムの研究と開発、そして同教育に携わる優秀な若手人材の育成を行うことを、分野の教育研究目的とする。

【研究】

〈研究活動〉

- ・次世代の医療ニーズ同定のための調査と研究
- ・次世代の医療ニーズに即した医師・歯科医師および生命科学研究者育成のための教育カリキュラムの研究
- ・医療専門職種連携およびそのための教育カリキュラムの研究
- ・医療専門職種連携のための学習方略の開発と運用

次世代の医療ニーズ同定のための調査と研究

国内外の社会構造、人口動態、疾病構造の変化を背景とする医療ニーズの変化、またそれらに対する医療政策・患者動向を分析し、特に、医師・歯科医師および生命科学研究者の医歯学学際領域における教育の観点より、次世代医療人材育成のあり方を調査、研究する。

【具体的テーマ】

- ・我が国における患者動向・医療ニーズの変化予測情報の収集・分析
- ・我が国における医療/教育/研究政策動向研究成果の収集・分析
- ・我が国における教育施策情報の収集・分析、研究施策情報の収集・分析

医療専門職種間連携およびそのための教育カリキュラムの研究

医療専門職種間連携のための学習方略の開発と運用

社会的ニーズの多様化・医療の高度化等に対応するために、多職種連携・地域連携医療に必要なコンピテンシーの同定、およびその習得を可能にする、卒前・卒後教育の両者を踏まえた観点からの、教育カリキュラムおよび学習方略の開発と研究を行う。また

【具体的テーマ】

- ・多職種協働教育（IPE）のコンピテンシーに関する研究
- ・複数学科参加による多職種協働教育（IPE）カリキュラムの研究・開発
- ・複数学科参加による多職種協働教育（IPE）に関する教育方略・評価方法の研究
（コースセッティング、シナリオ、アウトカム）

次世代の医療ニーズに即した医師・歯科医師および生命科学研究者育成のための教育カリキュラムの研究

複雑化する医療ニーズに対応可能な十分な資質を備えた医療人、生命科学研究者の育成に必要な教育環境を構築するために、国際標準の大学院教育と有機的に連携を図ることが可能な卒前カリキュラムのあり方、また、国際評価認証、大学間単位互換制度、教員・学生の大学間移動を可能とするカリキュラムの研究を行い、導入に対しての提言を行う。特に、医歯学学際領域を効率的に指導可能なカリキュラムの研究を行う。また、医療人・生命科学研究者の具備すべき資質について、国際的基準を超え、我が国における模範となる教育を行うために基盤となる知識・技能・態度教育を効果的に実施するための学習方略を研究・開発する。特に、倫理、プロフェッショナリズム、国際性、臨床推論の能力の涵養を可能とする学習方法、評価方法等を応用した学習方略を開発し、東京医科歯科大学における卒前・卒後教育にて、その学習方略を導入し、運用する。

【具体的テーマ】

- ・海外諸国におけるCPD(Continuing Professional Development)制度の研究
- ・海外諸国における医歯学教育に関するコアコンピテンシーおよび各大学のカリキュラムに関する研究
- ・海外諸国における医師、歯科医師管理制度に関する研究
- ・海外諸国、経済圏における免許相互承認制度に関する研究
- ・医歯学学際領域における医療、協働に関する情報収集・分析
- ・医歯学学際領域における新規学習領域の研究
- ・臨床医歯学教育における教育方略・評価としてのポートフォリオ評価、e-ポートフォリオ評価の研究
- ・臨床医歯学教育におけるソフトコンピテンシー（倫理、プロフェッショナリズム、国際性等）
の教育方略、評価方法の研究
- ・臨床医学教育における臨床推論能力評価・学習方法の開発と研究
- ・効果的で効率的な、大教室学習方法に関する研究（large-class-room PBLやTBLなど）

神経機能形態学分野

教授 寺田 純雄

助教 川岸 将彦 助教 齊藤 健太 助教 佐藤 啓介



TEL 03-5803-5148

MAIL terada.nana@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/cgi-bin/nana/index.cgi>

【概要】

私たちの分野は、1966年に萬年 甫 教授によって開設された解剖学第三講座に由来し、中村 泰尚 教授を引き継ぐ形で2005年09月に発足しました。神経系を中心に形態学的な観点から、新しい分子や現象をみつける、観察法（新規測光法にもとづく顕微鏡やイメージング手法）を開発する、という姿勢で研究を進めています。研究テーマは神経細胞を主とした細胞骨格動態の制御機構の解明や新規バイオセンサーの開発を中心としていますが、本質的なブレークスルーに独自の観察技術の開発は必須です。通常の蛍光測光技術だけではなく、振動分光法や偏光観測技術の応用、形態変化だけでなく機能変化を追う新たな“顕微鏡”の開発等を通じて、神経細胞の動態制御機構の解明を目指しています。

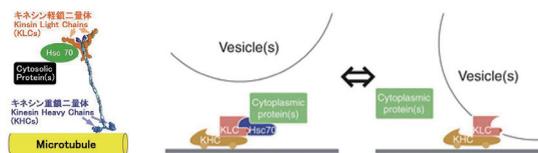
【研究】

研究について

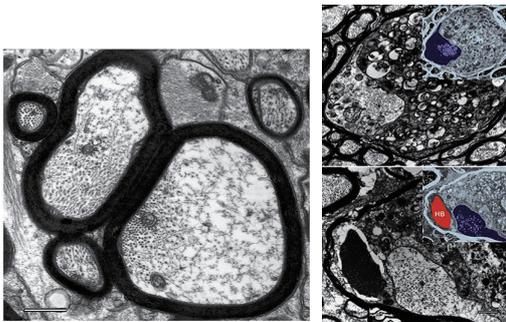
現行の主な研究テーマは以下の通りです。

- ・ 新規測光法、イメージング手法の開発
- ・ 細胞骨格動態調節機構の解明
- ・ 新規バイオセンサーの開発
- ・ 吸入麻酔薬の動態可視化と作用機構の解明

神経細胞軸索内における細胞質性蛋白質の輸送は特に遅い軸索輸送とよばれ、その分子機構は長い間謎とされてきました。この輸送は微小管依存性にキネシン1をモーター分子として行われており、最近の私たちの成果としてこの過程にシャペロン分子が関与することがわかってきました。しかしながら、シャペロン分子のように非特異的かつ弱い相互作用を介して機能する分子群を、生体内で解析する適切な方法がありません。研究をさらに進めるために、弱い相互作用を含めた細胞内分子間ネットワークの変化を検出する新規測光法の開発が不可欠と考え、努力を続けています。また、遅い軸索輸送で運ばれる細胞骨格蛋白質（アクチンやチュプリン、ニューロフィラメントなど）は、ほかの一般的な細胞質性蛋白質群と異なり、どのようなメカニズムで輸送をはじめとするその動態が制御されているかは全くわかっていません。私たちは、新しい実験系によりこの問題に迫りつつあります。また機能的な観点から神経系の形態とその動態に迫るための新しいバイオセンサーの開発も進めています。以上のほか、新規顕微測光法による吸入麻酔薬の局在の可視化成功を契機として、その神経興奮制御機構に迫る努力を行っています。



細胞質性蛋白質の輸送機構と膜蛋白質との輸送モード振り分け



細胞質性蛋白質輸送変調による遅発性軸索変性（マウス視神経）



開発中の新規顕微測光装置の概観

システム神経生理学分野

教授 杉原 泉
准教授 杉内 友理子
講師 伊澤 佳子
助教 高橋 真有



TEL 03-5803-5152
MAIL isugihara.phy1@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/med/phy1/phy1.html>

特任研究員 Viboonyasek, Suteera

【概要】

神経系は他の組織と同様に多種類の細胞がある規則性に基づいて配置して構築されています。しかし、他の生体組織とは異なり、その構築様式は脳内の部位により大きく異なる上に、各細胞は異なる部位の標的に向けて規則的に長い突起（軸索）を伸ばしています。その結果、脳内には、各種の感覚や運動の機能、認知機能、意識、情動、本能行動等、種々の機能に関わる多数のシステムが形成されています。神経系の機能を理解するためには、個々のニューロンやシナプスの機能を生理学的に観察する場合でも、それが含まれるシステムを形態学的に把握しておく必要があります。当分野では、神経生理学と神経解剖学のアプローチを基本として、他の新しい手法も取り入れながら、神経系の特定のシステムの基盤となる神経回路の構築と機能を理解することを目指しています。

【研究】

特に研究対象としているのは、すべての脊椎動物に具わり、動物の反射応答と運動機能の環境適応性に対して重要な働きをする小脳系のシステムとそれに関連したシステム、そして、高等哺乳動物で高度に発達してきている、目を自由に動かして物体の動きや立体的位置を正確に把握するための眼球運動システムです。これらのシステムは、お互いにオーバーラップするのに加え、両者とも臨床的に重要であり、例えば、小脳系のシステムの病変は、眼球運動を含めたあらゆる運動の失調と、平衡障害、そしてある種の認知機能障害という特異な症状をもたらします。

小脳は、複雑な襞構造と分子発現の縦縞構造によって多数の領域に区分され、領域により異なる神経回路網を脳幹との間に作り、さまざまな神経システムに組み込まれています。例えば小脳外側部などは大脳系のシステムにも組み込まれ、随意運動制御にかかわります。別の部位は随意的または反射的眼球運動のシステムに組み込まれています。従って、小脳の働きを理解するためには、小脳の区分の構築形成原理と区分に特異的な神経回路を正確に知ることが必要です。この問題に関して、胎仔～成獣におけるマーカー分子による神経標識（図2）と三次元マッピング、スライスパッチクランプによる電気生理学的方法（図1）、単一軸索再構築法（図3）、などにより系統的に解析しています。

ネコ・サルで特に発達しているのは、視野内に興味のある物体が出現した時、眼を動かして対象をとらえるといった、随意的・指向的・高速の両眼が協調的に動く眼球運動です。この指向的眼球運動のシステムにおいて、二次元の視覚情報から三次元の運動情報への座標変換の中核機構を明らかにするために、上丘および脳幹の眼球運動系と脊髄の頸部運動系において単一細胞活動の分析と形態学的解析を行っています。さらに眼球運動の制御と注視のメカニズムを明らかにするため、大脳前頭眼野から上丘および脳幹に至る眼球運動出力系の研究を行っています。

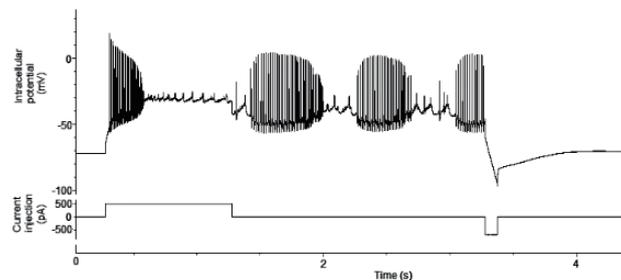


図1. アルドラーゼC陽性プルキンエ細胞の活動電位応答（スライスパッチクランプ）。（未発表データ）

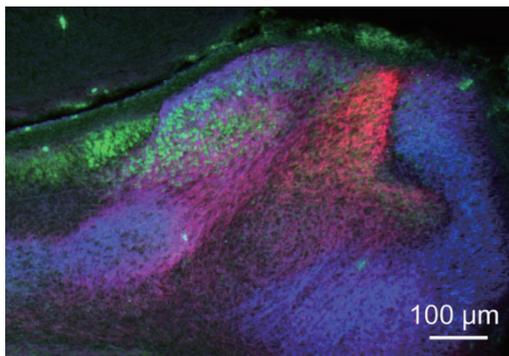


図2. 小脳皮質の縦縞区画の発達過程（マウス胎仔E17.5）
Vibulyasek et al., 2017, J. Comp. Neurol. に発表。

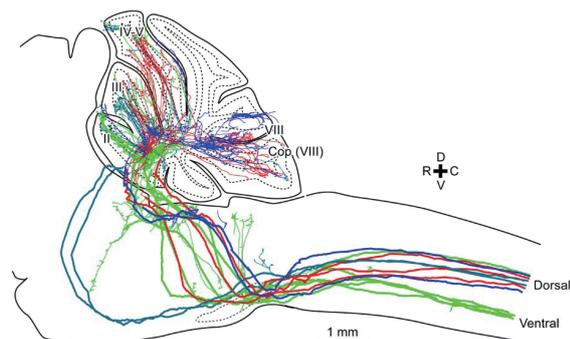


図3. 単一ニューロン軸索（脊髄小脳投射）の完全な再構築（マウス）
Luo et al., 2018, J. Comp. Neurol. に発表



TEL 03-5803-5167
MAIL t-tanabe.mphm@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/med/mphm/Yakuri.HTM>

【概要】

記憶と学習、認知と行動、意識の発生、個性とこころの問題など脳機能にはいまだ未知で興味深いものがたくさんあります。一方、より複雑化し平均寿命も伸びた現代社会においては、神経疾患、神経因性疼痛などの治療（予防）法の開発の必要性が著しく高くなっています。私たちの教室ではこれら疾患の原因究明と治療法開発の基盤確立を目指し、種々疾患モデルマウスを作製し、神経細胞およびスライス標本を用いた細胞、組織レベルでの研究と動物個体を用いたシステムレベルでの研究の統合を図っています。現在進行中のプロジェクトは、①ミクログリアCaチャンネルの機能制御と神経炎症性疾患/神経変性疾患、②マクロファージCaチャンネルの機能制御と炎症性腸疾患/関節リウマチ、③生物発光及びFRETを用いた、がん幹細胞/がん細胞の1細胞レベルでのエネルギー代謝イメージング、④種々神経変性疾患モデルマウスの変性領域に存在する神経細胞、ミクログリア、アストロサイト等の1細胞レベルでのエネルギー代謝イメージング、⑤摂食に伴う快情動と動機を制御する神経基盤の解明、⑥Caチャンネルの機能異常に基づく神経疾患の分子機構、⑦グリアーニューロン連関の破たんと神経疾患です。

【研究】

1. ミクログリアと神経疾患

神経炎症反応において中心的役割を果たしているのはミクログリアです。ミクログリアは脳の傷害、感染や種々疾患状態において活性化し、様々な細胞傷害性因子の放出や、単球、リンパ球の細胞内浸潤を促進することにより脳内に侵入した異物や死細胞の除去、蓄積した不要物の分解処理を行っています。一方で、ミクログリアの活性化が慢性化すると種々の神経疾患の病態生理に直接関与するようになります。ミクログリアは種々の因子により活性化されるがその活性化状態は同じではなく質的に異なると考えられます。当教室では種々疾患状態におけるミクログリアの活性化状態の違いと相同性を解析することによりミクログリアの活性化をコントロールする手段を見出し種々疾患治療に役立てることを目指しています。具体的には、神経因性疼痛、多発性硬化症、Parkinson病、Alzheimer病、Huntington病モデルをマウスに作製し、これらマウスにおけるミクログリア活性化の「質」の違いに関し、遺伝子・蛋白質発現変化、放出されるサイトカイン、ケモカイン、神経栄養因子などの違い等を指標にして比較し、種々疾患に共通な因子、個々の疾患に特異的な因子を抽出します。そしてこれらの解析で得られてきた分子をコードする遺伝子を時期特異的、ミクログリア特異的に欠損できるトランスジェニックマウスを作製します。そしてこのマウスに種々疾患モデルを作製し、行動学的、形態学的、生化学的、薬理的、電気生理学的に解析します。

2. 1細胞レベルでのエネルギー代謝イメージング

2-1 がん幹細胞/がん細胞

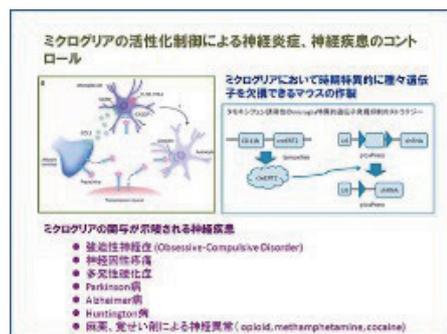
本研究は1細胞からエネルギー代謝活性を測定する手法を開発し、がん幹細胞やがん細胞におけるエネルギー代謝活性を解析することでWarburg効果で知られるがん特有のエネルギー代謝機構、特にがん幹細胞の幹細胞性維持機構とエネルギー代謝との関係や、がん幹細胞からがん細胞への変異とエネルギー代謝との関係を明らかにすることを目的とする。これにより、がん化のメカニズムが、エネルギー代謝の観点から明らかにされることが期待される。

2-2 神経変性疾患

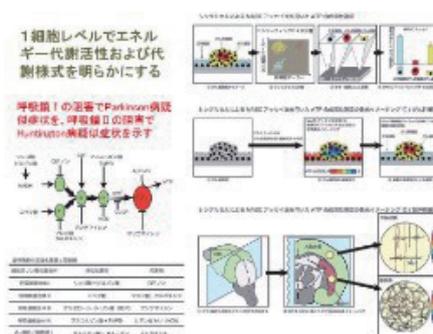
種々の神経変性疾患において変性脱落する神経細胞は疾患特異的に異なる。また変性領域に集積する活性化したミクログリア、アストロサイトは病態に深く関与する。本研究は、神経細胞の死とエネルギー代謝との関係、ミクログリア、アストロサイトの活性化とエネルギー代謝との関係を明らかにすることを目的とする。これにより、神経変性疾患の病態が、関与する種々の細胞におけるエネルギー代謝の観点から明らかにされることが期待される。

3. 快情動と動機を制御する神経基盤

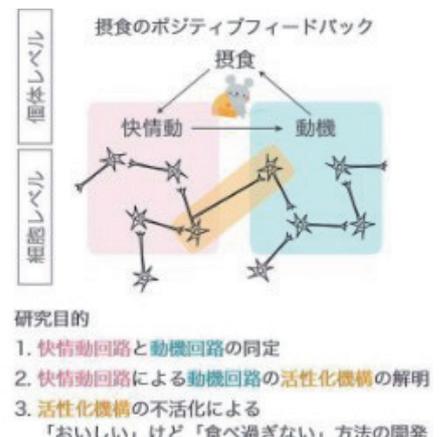
これまで一般的に快情動と動機は中脳ドーパミンシグナルにより説明されると考えられてきたが、近年の研究により、中脳ドーパミンシグナルは実は快情動のものには直接関与しておらず、単に動機の引き手として働いているのではないかと考えられるようになってきた。そこで本研究では、快情動およびそれに誘導される動機を担う神経回路の解剖学的・機能的全容の解明を目的に、摂食に伴って生じる快情動を指標にして解析を行う。摂食行動を引き起こすメカニズムには、大別して2種類ある。ひとつは、生命維持を目標とした、栄養学的恒常性維持機構であり、もうひとつは快情動が深く関与する報酬系の機構である。我々は後者の神経機構の解明を目指す。これにより、「おいしさ」を保ちつつ、健康を害するような過剰摂取を防ぐことを目的とした創薬や脳深部刺激治療の、新たな標的の発見につながる可能性が期待される。



ミクログリアと神経疾患



1細胞レベルでのエネルギー代謝イメージング



快情動と動機を制御する神経基盤

免疫アレルギー学分野

教授 烏山 一
准教授 山西 吉典
助教 河野 洋平 助教 吉川 宗一郎
特任助教 三宅 健介



TEL 03-5803-5162

MAIL karasuyama.mbch@tmd.ac.jp

【概要】

私たちの研究室では、免疫難病の克服をめざして免疫システムの制御に関する研究をおこなっています。私たちの体は、外からは細菌やウイルスなど病原体の侵入、内からは癌細胞の出現と、絶えず自己の存続を脅かすような危険にさらされていますが、免疫システムが備わっているおかげで、これらの攻撃から守られています。この免疫システムの調節がうまくいかなくなると、アレルギー、自己免疫や免疫不全などの免疫難病が出現します。私たちは、さまざまな遺伝子改変モデル動物を樹立して、慢性アレルギー疾患などの発症メカニズムを解明し、その研究成果を免疫難病の克服にむけたトランスレーショナルリサーチにつなげていこうと日々研究を進めています。免疫システムに魅力を感じ、免疫難病解明にチャレンジしたい若者を歓迎します。

【研究】

研究

1. アレルギーなど免疫難病における好塩基球の役割解明

好塩基球は、今から120年以上も前に発見された血球細胞ですが、末梢血白血球の1%にも満たなくらい数が極端に少ないため免疫学研究ではほとんど注目されることも無く、その機能は長い間不明でした。私たちは、好塩基球特異的抗体や好塩基球欠損マウスなど新たな解析ツールを開発・応用して、好塩基球がIgE依存性の皮膚慢性アレルギー炎症ならびに全身性アナフィラキシーの発症に重要な働きをしていることを見いだしました。さらに、好塩基球が他の免疫細胞と協調してアレルギー反応を制御していることを発見しました。現在、その分子メカニズムを解析中で、新たなアレルギー治療法の開発につなげたいと考えています。

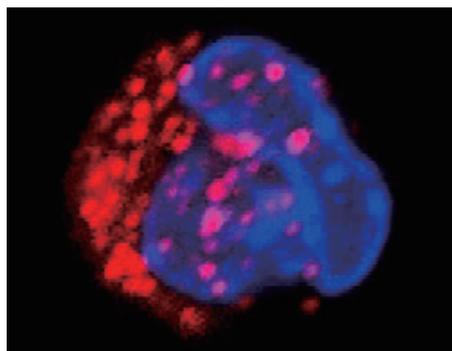
2. 感染防御における好塩基球の役割解明

好塩基球は、その絶対数は少ないものの多種の動物で進化的に保存されており、アレルギー発症のためだけに存在するとは思えません。私たちは、好塩基球がアレルギー病巣だけではなく、寄生虫感染部位に集積する事実に着目し、好塩基球欠損マウスなどを使って、吸血性マダニならびに消化管寄生虫による感染に対する抵抗性の獲得に好塩基球が大きな貢献をしていることを明らかにしました。すなわち、1度寄生虫感染を経験すると2度目以降の感染では寄生虫に対する攻撃力（抵抗性）が高まりますが、その原動力となっているのが好塩基球であることをつきとめました。この発見を寄生虫ワクチンの開発に役立てたいとさらに研究を進めています。

3. 好塩基球の関わる免疫反応を生体内で可視化

私たちは、好塩基球のみに蛍光色素を発現させた遺伝子改変マウスの樹立に成功し、アレルギーを含むさまざまな病態における好塩基球の生体内での局在・動態を解析しています。これを応用して、アレルギー炎症巣への好塩基球浸潤を阻害する新たな抗アレルギー薬の同定を進めたいと考えています。

私たちの研究室では、外国人留学生を含む大学院生と研究スタッフが、それぞれのバックグラウンドを生かして協力し合いながら、免疫学の中心的課題に挑戦しています。



数は少ないが実は大切な働きをしている好塩基球



好塩基球は吸血ダニに対する生体防御に重要な働きをしている



研究室のメンバー

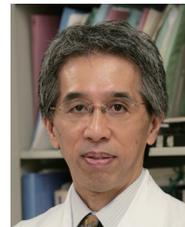
ウイルス制御学分野

教授 山岡 昇司

講師 武内 寛明

助教 芳田 剛 助教 逸見 百江

特任講師 林 隆也



TEL 03-5803-5181

MAIL shojmmb@tmd.ac.jp

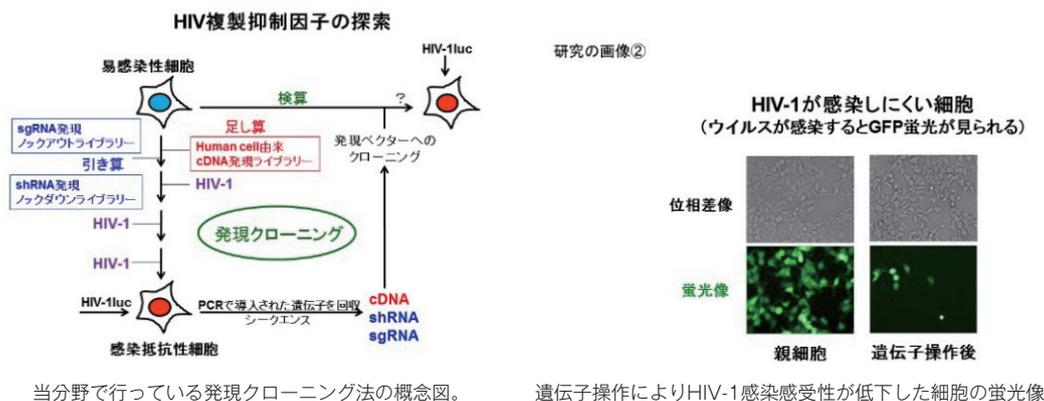
分野HP <http://molv.org/index.html>

【概要】

ウイルス制御学分野は、常勤教員4名、検査技師1名の常勤スタッフと、特任講師1名、非常勤講師、客員准教授、秘書、大学院生で構成されている。医学教育では主に微生物学（感染基礎）を担当し、寄生虫以外の感染性病原体についての講義、実習を行っている。研究面では、特にヒト免疫不全ウイルス(HIV)の複製機構、ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV)感染細胞の癌化機構解明に注力し、さらに非ウイルス性癌細胞の生存戦略を研究することで、ウイルス感染症と悪性腫瘍の新規治療法開発に貢献するべく、治療標的分子の同定をめざしている。国際貢献活動として、西アフリカのガーナ共和国・野口記念医学研究所に教員1名（特任講師）を常駐させ、熱帯性疾患の原因ウイルスに関する研究と人材育成を行っている。

【研究】

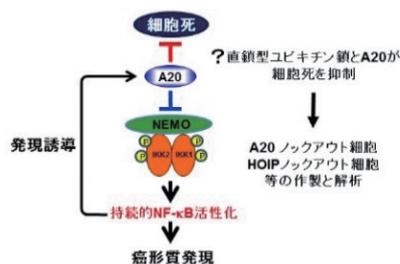
研究面では、最先端のウイルス学および関連する分子生物学的研究を展開推進している。ウイルスの複製が細胞因子に依存していることは周知の事実であるが、個々のウイルスが各複製段階でどのような細胞因子を必要としているか、どのような細胞側制約因子をウイルスが無効化しているかについては、未知の部分が多い。当分野では、従来なされてきたウイルス因子との相互作用にもとづく探索法ではなく、発現クローニング法を基軸とした新しい研究方法を開発しHIV研究に用いることで、HIV複製を制御する新たな細胞因子を発見しており、それをもとにした新規治療法開発の基盤を築くことをめざしている。HTLV-IIは感染後40年以上経過してから成人T細胞白血病(ATL)を起こす癌ウイルスであり、ウイルスゲノムにコードされるTaxが転写因子NF-κB活性化をとおして細胞不死化、transformationを起こす。ところが白血病を発症するのは感染者の5%以下に限られ、白血病細胞ではしばしばTaxが発現していないことがわかっている。この理由として、ヒト免疫機構がTax発現細胞を標的とすること、Taxに代わる細胞因子の変化による細胞癌化が想定され、我々は細胞リン酸化酵素NF-κB Inducing Kinase (NIK)の過剰発現と悪性形質への関与を初めて報告した。この研究はその後、持続的NF-κB活性化によって発現誘導されるA20による癌細胞の生存維持、ウイルスが関与しない他の癌細胞の生存戦略の解明にも発展している。



当分野で行っている発現クローニング法の概念図。

遺伝子操作によりHIV-1感染感受性が低下した細胞の蛍光像

腫瘍細胞での持続的NF-κB活性化、A20とユビキチンの役割



癌細胞における細胞死抑制のメカニズムと意義。



TEL 03-5803-5798

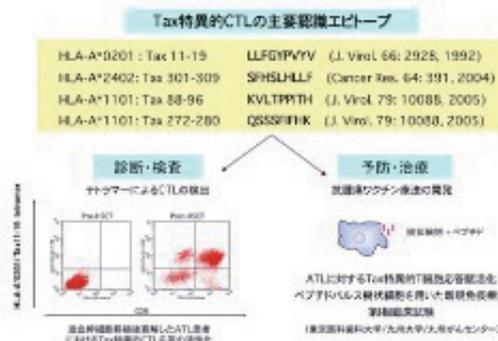
MAIL kann.impt@tmd.ac.jp

【概要】

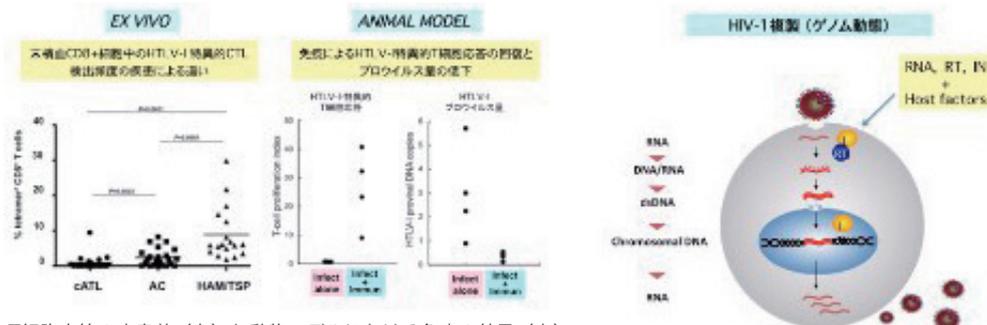
本講座では、ヒトレトロウイルス持続感染による病態形成機序を宿主免疫とウイルスの両側から解明し免疫治療法を開発することを大きな研究テーマとしている。ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-I) は成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) の他、HTLV-I 関連脊髄症/熱帯性痙性対麻痺 (HAM/TSP) 等の炎症性疾患を引き起こす。我々は、多彩な臨床像の根底にある宿主の獲得免疫と自然免疫応答と病態との関係を解明し、得られた知見の臨床への還元とこれを応用した免疫治療法開発を行っている。また、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染に対しては宿主免疫研究とともに、ウイルス複製の分子機構の解明と制御方法の開発を行っている。

【研究】

HTLV-I は感染者の一部は悪性腫瘍である ATL を、また別の一部には神経難病である HAM/TSP を発症する。単一のウイルスが全く異なる疾患をおこす背景には宿主免疫応答が関与している。献血者や妊婦に感染告知が行われはじめた現在、治療はもとより、発症リスク診断や発症予防方法の開発が必要である。我々はこれまでに動物モデルや臨床検体を用いた解析で、HTLV-I に対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 応答の減弱が腫瘍化を助長する危険因子であることを示し、その一因が感染経路にあること、CTL の主要標的抗原が HTLV-I Tax であること、Tax を標的としたワクチンが抗腫瘍効果を持つことを立証した (Trends Microbiol 2004)。さらに我々は、日本人に多い HLA-A*24, A*2, A*11, DR1 に対応する Tax 特異的 T 細胞の主要認識エピトープ配列を同定し (Cancer Res 2004, J Virol 2005, J Immunol 2013) そのオリゴペプチドを用いた ATL 治療ワクチンの開発を行った。少数の ATL 患者を対象とした臨床試験では好成績が得られ (Br J Haematol 2015)、現在治験が行われている (九州がんセンター、九大、医科歯科大の共同研究)。これは今後、発症予防ワクチンとしても発展が期待される。このような獲得免疫の研究の一方で、我々は、長年未解明であった生体内での HTLV-I 発現抑制機序や、欧米で機序不明のまま経験的に ATL 治療として行われてきた AZT/IFN α 併用療法の作用機序を解明し、さらに、同一のウイルスが全く異なる2つの疾患 ATL と HAM/TSP を起こす機序についても宿主の自然免疫応答が関与することを示した (J Virol 2009, Retrovirology 2013, Leukemia 2015, PLoS Pathog 2017)。このような自然免疫と獲得免疫の両面からの研究は HTLV-I 感染症の発症機序の理解を大きく前進させるものであり、疾患の根本的な解決を目指して現在さらに解析を進めている。HIV-1 感染に関しては、自然免疫による HIV-1 制御や (J Gen Virol 2010)、HIV-1 潜在感染機序に関する免疫研究を進めるとともに、増田准教授が、HIV-1 の integrase がウイルス遺伝子の組み込み段階だけでなく逆転写段階にも必須の役割を果たすことを見だし、その活性部位および多量体化に重要なアミノ酸塩基を同定した (Front Microbiol 2011, Scientific Report 2015, J. Virol 2017)。これらは新たな抗 HIV-1 治療薬の開発に資するものである。これらの有用な研究の多くは大学院生が研究の担い手として編み上げてきたものであり、今後も優秀な大学院生の研究参加を期待する。



これまでに同定したTax特異的CTL認識エピトープと診断、治療への応用



T細胞応答の疾患差 (左) と動物モデルにおける免疫の効果 (右)

HIV-1ゲノム変換機構の解明とその制御

人体病理学分野

教授 江石 義信

助教 小林 大輔 助教 伊藤 崇 助教 根木 真理子
(3名とも附属病院病理部主体で活動中)



TEL 03-5803-5177

MAIL eishi.path@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/med/pth1/hupathhp/index.html>

【概要】

人体病理学は、病気の成因を解明するためにまず剖検・生検・手術材料などヒト材料を用い、これを病理組織学的に十分研究した上で、あらゆる材料・手技・方法を駆使することにより、最終的には病因論の確立をめざす学問です。病気の原因究明は病変部の現場検証なしには為し得ません。実験室で得られた研究成果を人体のなかでリアリティーのある病因学説へと展開するためには、疾病発生機構の基本理論を理解し、病変部の実態を把握する能力が必要です。生検・手術標本の顕微鏡観察や剖検症例の観察・解析から、疾病現場でなにか起こっているかに興味を抱き、仮説を検証する研究ではなく、仮説を提案できる研究を心掛けています。

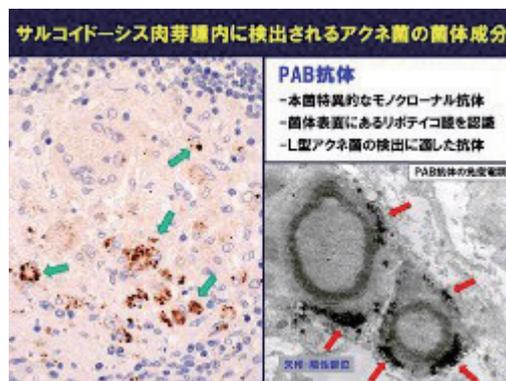
【研究】

研究1) 肉芽腫性疾患の病因解明

感染が疑われながらいまだ原因不明とされる難病の病因を、おもに感染・免疫・アレルギーの観点から追求しています。研究には病理組織検査用に採取された病変部組織を用います。病変部組織をマウスに免疫して種々の抗体産生株を作製し、これを病変部組織と反応させて顕微鏡観察します。疾患特異性を有する抗体産生株から単クローン抗体を作製し、その抗体の反応特異性から原因微生物を特定するという病理組織学的アプローチを研究の基本としています。現在、サルコイドーシスやクローン病など原因不明の肉芽腫性疾患の病因追求に力を入れています。

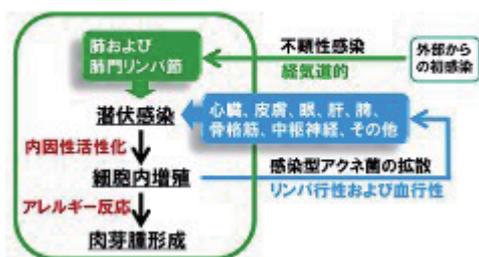
研究2) 消化器癌の早期診断法の確立

人体病理学分野ではおもに食道癌・胃癌・大腸癌の早期病変に対する病理組織診断法の開発とその診断基準の国際標準化に努めています。消化管の癌は早期発見が可能であれば多くは内視鏡だけで治療することが可能です。内視鏡治療可能な粘膜内癌が欧米では癌と診断されていない現状があります。現在、チリ、エクアドル、タイなどの海外で、日本式の大腸癌早期発見・治療法の普及と国際標準化を図るための活動を行っています。



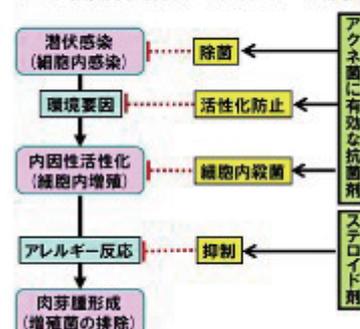
サルコイドーシス肉芽腫内に検出されるアクネ菌の免疫染色像

サルコイドーシスのアクネ菌病因説



当分野研究室が提唱するサルコイドーシスのアクネ菌病因説

アクネ菌病因説にもとづく治療戦略



アクネ菌病因説にもとづくサルコイドーシスの治療戦略

TEL 03-5803-5156
MAIL tmd.phy2@gmail.com

【概要】

多細胞生物では個々の細胞が独立した機能を発揮する一方で、他の細胞や細胞外環境とも連携しながら、さらに機能的な生体システムを構築しています。細胞生理学では、個々の臓器の枠を越えた生体としての恒常性維持機構および骨を中心とした臓器間ネットワーク機構を明らかにすることで、骨代謝異常症の病態の理解および新規治療薬の開発を目指しています。

【研究】

1. 骨を中心とした臓器間ネットワークの解明

近年の分子生物学の進歩により、骨代謝研究は飛躍的に進展しており、骨代謝を担う各細胞群に対する種々のホルモンやサイトカイン類、転写因子等の重要性が明らかにされつつあります。しかし、骨代謝の全貌は未だに明らかになっていません。私達は世界に先駆けて脂肪由来ホルモンであるレプチンと交感神経系による骨代謝調節機構を提唱してきました (Cell, 2002、Nature, 2005)。さらに、食欲抑制ペプチドの一種であるニューロメジンUが脳に作用して骨形成を抑制することを見出しました (Sato S, Nat Med, 2007)。これら一連の報告は、「神経系による骨代謝調節機構」として注目されています。また最近では、骨はFGF23やオステオカルシンなどを分泌し、腎臓や膵臓の代謝を調節することが示されました。このように、骨と骨外臓器は独立して代謝を営んでいるわけではなく、ネットワークを形成し、互いの代謝を調節していることが明らかとなってきました。そこで私達は、骨以外の臓器による骨代謝調節機構や、骨から脳への情報伝達機構を、種々の遺伝子改変マウスなどを用いて検討し、骨を中心としたネットワーク医学の包括的な理解を目指しています。

2. 感覚神経を介した骨代謝調節機構の解明

上述のように、骨代謝は神経系によっても調節されていることが明らかとなってきましたが、そのメカニズムについては未解明な部分が多く残されています。近年、私達は、骨内の感覚神経が骨量の維持に重要な働きをしていること、そして健康な骨の発達や骨の治癒には骨への感覚神経の侵入が重要であることを解明しました (Nature, 2013)。現在は、この成果をもとにした新しい骨粗鬆症治療薬の開発を目指しています。

3. マイクロRNAによる骨代謝および骨転移の制御機構の解明

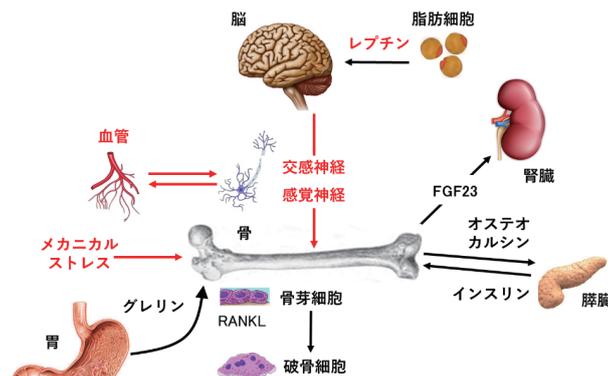
近年、タンパク質に翻訳されない非コードRNAが注目されています。中でもマイクロRNAは生物の多様性に関係し、また、マイクロRNAの変異である種の遺伝性疾患が発症するなど、その生理的・病態生理的意義は極めて大きいと考えられています。私達は、骨代謝におけるマイクロRNAの生理的意義を世界で初めて個体レベルで明らかにしました (PNAS, 2009)。現在は、この成果をさらに発展させ、骨代謝ならびに骨転移を制御するマイクロRNAの同定およびその機能解析を行っています。

4. 骨・筋肉におけるメカニカルストレスの意義の解明

骨や筋肉はメカニカルストレスを感知する臓器であり、メカニカルストレスの減少が骨や筋肉を弱くしてしまうことが知られていますが、そのメカニズムはよくわかっていません。私達は、マウス後肢に荷重がかからない免荷モデルを用いて、非荷重が骨・筋肉の神経や血管の形成に与える影響を明らかにし、骨粗鬆症やサルコペニアにおける神経系・血管系の意義を検討しています。日本では骨粗鬆症およびサルコペニアの有病者数は急増しており、骨・筋肉におけるメカニカルストレスの意義の解明は、これらの疾患の病態解明や新たな治療法の開発につながることを期待されます。

5. 骨軟部腫瘍の発症機構の解明

骨や筋肉のような非上皮系の組織から発生する悪性腫瘍を骨軟部肉腫といいます。肉腫発症のメカニズムは未だ不明であり、また、多くの肉腫において起源となる細胞すら同定されていません。私達は近年、骨肉腫を発症する新しいマウスモデルの開発に成功し、また、肉腫の一部がペリサイトという間葉系の細胞から発生する可能性を見出しました (Sato S, Cell rep, 2016)。骨軟部肉腫発症のメカニズムをさらに明らかにすることで、新しい抗がん剤や分子標的治療薬の開発につなげたいと考えています。



骨と骨外臓器はネットワークを形成し、互いの代謝を調節している。

臨床解剖学分野

教授 秋田 恵一

助教 原田 理代 助教 那須 久代



TEL 03-5803-5390

MAIL akita.fana@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/fana/>

【概要】

当分野は、手術や画像診断等の解剖学的発生学的基盤の形成を通じて臨床医学のサポートを行っています。人体解剖学の教育は全身をあつかうものであるため、領域による扱いの差というものはありません。よって研究においても、全身すべてを対象としております。手術法や技術ということに左右されることなく、古典的ではありますが、人体をありのままに観察することによって見えてくる形態を表現し、示説するということが重要だと考えています。それらの観察結果を臨床医が利用しやすい形に表現することにより、解剖学的な基盤つまりは共通言語のようなものを作り出すことを目指しています。さらには、それらの形態がどのようにして形成されたのかということを考えることも重要だと考えており、実験発生や発生生物学的手法を用いた解析も行っています。

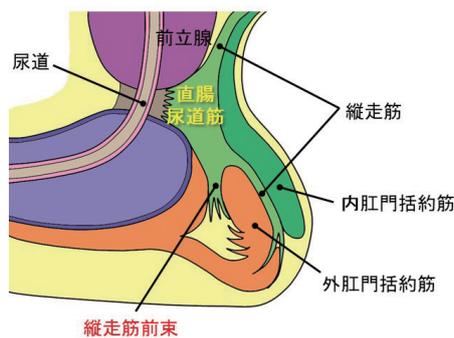
【研究】

記述解剖学、記述発生学から導かれた形態形成の理論や仮説は、実験発生学によって確かめられ修正が加えられてきました。さらに発生生物学の発展によって、形態形成にかかわる遺伝子やシグナル等が同定され、仮説を現実のものとして確かめられたり、モデルに修正が加えられるようになってきました。しかしこれらの議論の対象となっているモデルにおいて前提となるのは、あくまでも解剖学が完成した揺るぎのないものであるということであり、現実解剖学をし、検討をしていくと、決して解剖学が完結したものではなく、まだまだあいまいなままにされているということがわかってきます。解剖学とくに肉眼解剖学のように、手技としては非常に古典的なものを用いるものでは、すべてやりつくされ、新しいものなどないように思えるのですが、臨床上で必要とされなかったために検討が十分になされなかった部分も多く見られるのです。

私たちの研究室では、新しい分野への手術や診断のための臨床的な要求であったり、これまでの手術成績の再検討であったりというようなことの中から見出したテーマをもとに、研究を組み立てています。人体を虚心坦懐にありのままの姿を見直すということによって、これまで教科書的に言われていたことに集積を加えようとしているのです。これは、特定の臨床技術というものと関連としておこなっているものではありません。いつもその根底には、人体の構造を知りたいという純粋な気持ちがあるのです。それらに加えて、観察された形態がこれまで言われてきたものと違う場合、どのようにして作られることによってその違いがでるのかということの検証をおこなうことも必要です。我々は、観察を中心とした発生学的研究や形態形成を制御する因子の解析といった発生生物学的手法を用いて、研究を進めております。肉眼解剖学的研究の目標の一つは、同じ種間または異なる種間の異なる個体間の形質の差異から、できるだけ一般的な形態の原則を見出すことにあります。肉眼解剖学的観察データの蓄積は、同時に多くの発生生物学の現象の証拠の蓄積でもあります。これらの橋渡しをすることが、我々の研究であると考えています。



マウス肛門管の発生についての3次元立体構築像。



ヒト肛門管前方部の平滑筋の分布。



膝前十字靭帯の大腿骨ならびに脛骨側の附着部の解析をおこなったもの。



肩関節の腱板筋附着部の解析。



Elbow knee synostosis (Eks) マウスの表現型

自然発生突然変異Eksマウスの骨格標本。肘関節が形成されない。



TEL 03-5803-5015
 MAIL asahara.syst@tmd.ac.jp
 分野HP <https://www.tmdusystemsbiomedicine.com/>

【概要】

転写からRNA階層を包括した疾患病態研究と再生医療開発における遺伝子発現制御機構の解明 RNA階層での慢性炎症・癌・発生の分子メカニズムを新しい研究手法を開発することによって明らかにし、治療法開発に繋がります。疾患としては特に、関節リウマチ、癌、筋骨格系の再生を中心に研究を行います。

【研究】

1. ノンコーディングRNAによる慢性炎症・癌の病態解明と治療法への応用

(慢性炎症AMED-CREST, non-coding RNA新学術領域計画班)

新しいゲノムプレイヤーであるノンコーディングRNAの遺伝子発現制御機構とその医学応用において、軟骨に特異的なマイクロRNA140とその組織恒常性における機能を世界に先駆けて発表してきました (*Gene Dev* 2010, *J Biol Chem* 2012, *Arthritis Rheum* 2008, *Arthritis Rheum* 2009)。さらに、miR-34aという癌の病態に重要なマイクロRNAのターゲットを、新規ライブラリーシステムを構築することで、今まで困難なレベルでゲノムワイドに明らかにし、乳がんの病態の解明に貢献しました (*PNAS* 2017)。

2. 筋骨格系組織の恒常性維持、再生医学とメカノバイオロジー

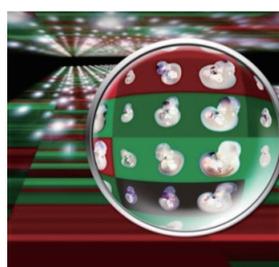
(メカノバイオロジーAMED-CREST, 基盤A)

発生期における全ての転写因子の4次元的な発現を解析したデータベースを構築、全身の組織分化および極性決定に関わる遺伝子群を抽出し、その因子を起点とした発生・病態の分子メカニズムを明らかにしてきました (*Dev Cell* 2009, *Plos One* 2017, *A&R* 2013, *Plos One* 2013, *NCB* 2003, *PNAS* 2005)。さらに、このデータベースから腱・靭帯の恒常性維持において、転写因子Mkxが重要であることを、ノックアウトラットを作成することで示し (*PNAS* 2016, *Development* 2017)、Mkxを用いる椎間板ヘルニアなどの慢性疾患の再生治療を開発しました (*Mol Cell Biol* 2016, *Nat Commun* 2016)。以上の成果をもって、2017年にはGordonカンファレンスの基調講演を務めました。

全身の発生・再生の時空間遺伝子プログラムの解明

発生の研究において、全身でのどのような位置・時間情報が個々の組織・臓器分化を規定するかというプログラムの解明、“木をみながら森をみる”研究に挑戦しましょう。

転写関連因子の網羅的発現パターンデータベース”EMBRYS”



Dev Cell 2009

個々の組織分化

筋: DNAメチル化に関わる
Rp58 *Dev Cell* 2009

腱・靭帯: 腱分化を再生する
Mkx *PNAS* 2010

Polarity/Patterning

Hox遺伝子をダイナミックに制御する上流制御機構を発見



3. ロボティクス・システム医学の応用とエピジェネティクス、Y染色体の理解

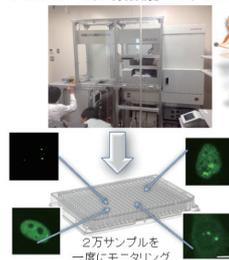
遺伝子編集技術の確立に世界でもいち早く成功することで、今まで困難であったY染色体のノックアウトに成功、性分化、精子形成のメカニズムを世界に先駆けて報告しました (*Sci Rep* 2013, 2014, *Stem Cell Dev* 2015, *PloS Genet* 2017)。また筋をモデルとした、エピジェネティクス・遺伝子ネットワークの解析を行い新しい治療シーズを提示しました (*Hum Mol Genet* 2015, *Sci Rep* 2017, *PloS Genet* 2013)。また、ロボティクスの導入、ハイコンテンツ顕微鏡の開発を通して、今まで困難であったレベルの分子生物学的な研究を学生とともに遂行しています。

ロボティクスを用いた次世代医学研究

世界初のDynamic Localizatorによる新規オルガネラ同定

炎症制御する新しいタンパク質の局在を同定します。新しい細胞内区域を発見して、番地をつけて、その住人になりませんか？

ハイスループット顕微鏡システム”Deer”



2万サンプルを一度にモニタリング

ヒト型量産ロボットを用いた医学研究

難易度の高い”クロマチン免疫沈降”を昼夜を問わずに、100%の再現性をもって、成果を出し続けています。さらに、産業総合研究所とシンクロさせた研究を行うことが計画されています。



人型量産双腕ロボットシステム “まほろ”7号機, “Squid”

産業総合研究所 夏目博士、五島博士との共同研究

全ては皆さんの将来のための滑走路

包括病理学分野

教授 北川 昌伸

講師 倉田 盛人

助教 山本 浩平 助教 大西 威一郎



TEL 03-5803-5173

MAIL masa.pth2@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/med/pth2/pth2-J.html>

【概要】

病理学とは様々な疾患の病態を実際の症例から学び、解析し、そこから派生した疑問を最新の研究手法を取り入れながら解明する学問と考えています。包括病理学という分野名は、形態学を中心に据えた人体病理学と病態解明や治療法の開発などを旨とする医学の両者に精通した病理学者を育成したいという考えから命名されました。従って当分野では医学部附属病院や関連施設など医療現場の最前線で生検・手術・剖検材料を通じて病理診断学の研鑽を積むとともに、生検・外科材料などを用いた臨床病理学的研究を行い、さらに実験病理学的、免疫学的及び分子生物学的な手法を用いた実験的研究を行える環境を作るよう心がけています。研究を推進するには、診断、予後予測、治療などの点で現場へ還元できる成果を出せるように努力することが大切と考えています。

【研究】

形態学的観察や解析から発した疑問を様々な手法を用いて包括的に解明することを基本的な研究のコンセプトとしています。

臨床病理学的な研究としては、疾患の概念や診断・治療に対する新しい戦略を確立するための研究を行いたいと考えています。具体的には以下のようなテーマに興味を持って研究を進めています。

MDS発症のメカニズムに関する分子病理学的研究

骨髄異形成症候群（MDS）は骨髄中の造血細胞に著明なアポトーシスが生じることによって、血球減少症という病態を呈します。MDS症例の骨髄細胞動態の制御機構について解析を進めています。

各種病態における造血幹細胞とニッチの crosstalk 解明

造血器系疾患における造血細胞と間質細胞の相互作用の全貌を明らかにするための解析を始めています。

癌の増殖・進展に関する分子病理学的研究

主としてヒトの消化器系の癌組織を材料として、癌の増殖・進展と関連する様々な分子について解析しています。

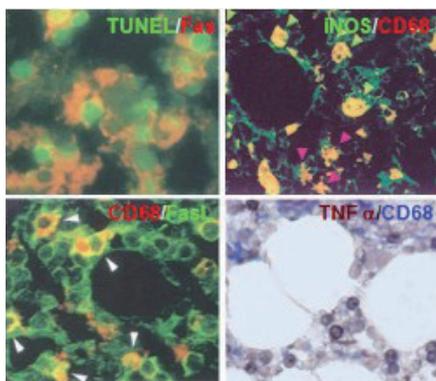
また、病理学的な疑問点を免疫組織学的、ウイルス学的、生化学的、分子生物学的に解明することを目指して、動物モデルを用いた以下の様な研究を行っています。

レトロウイルス由来蛋白を用いたアポトーシス誘導と遺伝子治療への応用

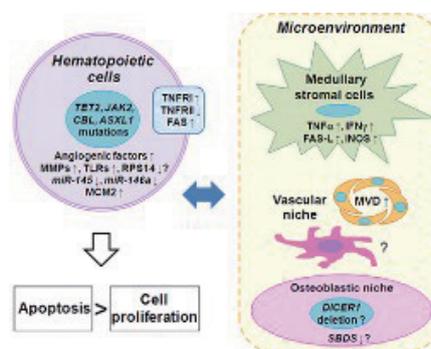
マウス白血病ウイルス由来蛋白が宿主由来蛋白と協調して、DNA損傷によるアポトーシス誘導経路を促進することを見出しました。この系の詳細なメカニズムを解明するとともに新たな治療法の開発を進めています。

白血病の発生機構の解析とその治療モデルの開発

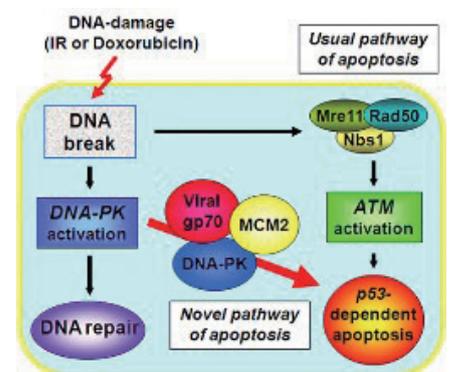
白血病の発症に関わる遺伝子変化が及ぼす影響について種々の遺伝子改変動物モデルを用いて解析し、新たな治療戦略の開発を目指しています。



MDS骨髄におけるアポトーシス関連蛋白の発現



MDS病態の全体像のシエマ



ウイルス由来蛋白と宿主由来蛋白が協調して、アポトーシスを促進



TEL 03-5803-5184

MAIL tanaka.monc@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/monc/index.html>

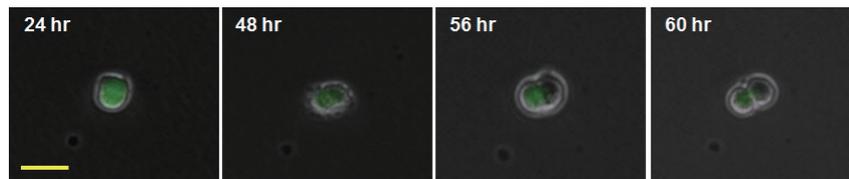
【概要】

悪性腫瘍、特に難治性である「肝がん」「膵がん」「スキルス胃癌」などの克服をめざし「がん」の分子生物学的研究から新規治療法の研究開発まで行なっている。「がん」は勿論がん細胞が生み出すものであるが、疾患としての「がん」は生体内の宿主反応、微小環境など様々な因子の複合体によって成り立っている。即ち癌克服のためには、「がん」という疾患の臨床情報や手術検体に基づいてベンチの basic research を進め、その先進的成果をベッドサイドの translational research へと展開する両輪の研究を推進する必要がある。がんの発生、進展、転移などの分子メカニズムの解明により新規治療法を開発し、次世代の若手研究者育成をめざしている。

【研究】

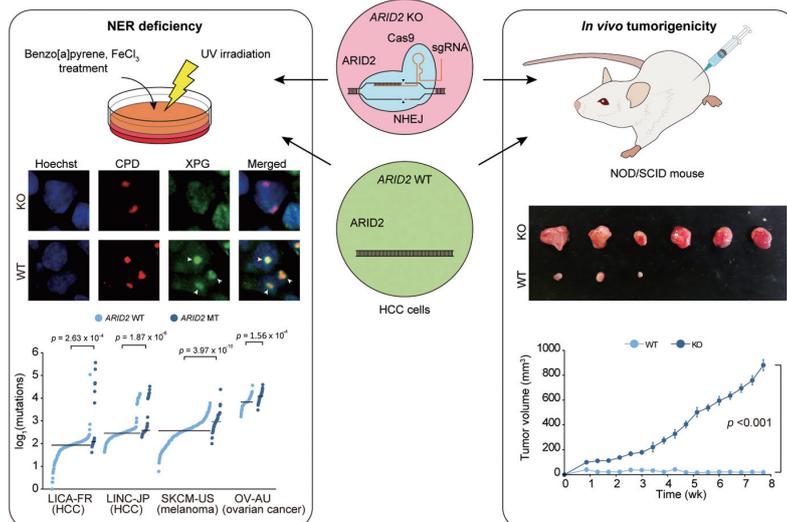
1. 難治性がん（肝癌、膵癌、スキルス胃癌など）の分子メカニズム解析
2. 難治性がんの新規分子標的治療の開発
3. 難治性がんのエピゲノム変化を指標とした診断・治療の臨床応用
4. がん幹細胞の解析と治療開発
5. 幹細胞研究による再生医療開発

光る「がん幹細胞」の非対称性分裂



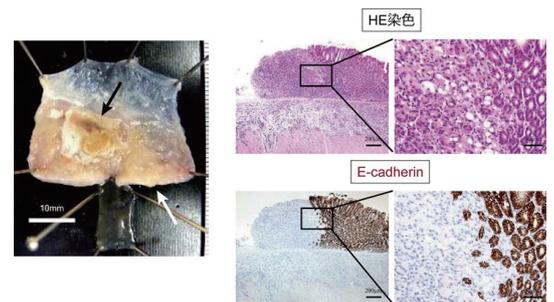
幹細胞特性を蛍光可視化させたヒト膵がん細胞は非対称性分裂を示した

ゲノム編集解析に基づいた肝がんプレジジョン・メディシン



肝がん特異的変異遺伝子ARID2による発がんメカニズムを解明し、治療標的を同定した

世界初のスキルス胃癌マウスモデル



胃の壁細胞でのみ発現する遺伝子 (*Atp4b*) を利用して、胃でのみ細胞接着分子E-cadherinとがん抑制因子p53をノックアウトした結果、スキルス胃癌が発生した

診断病理学分野

准教授 明石 巧

助教 菅原 江美子 助教 桐村 進

助教 富井 翔平 助教 今田 安津子



TEL 03-5803-5660

MAIL akashi.path@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/med/path/index.html>

【概要】

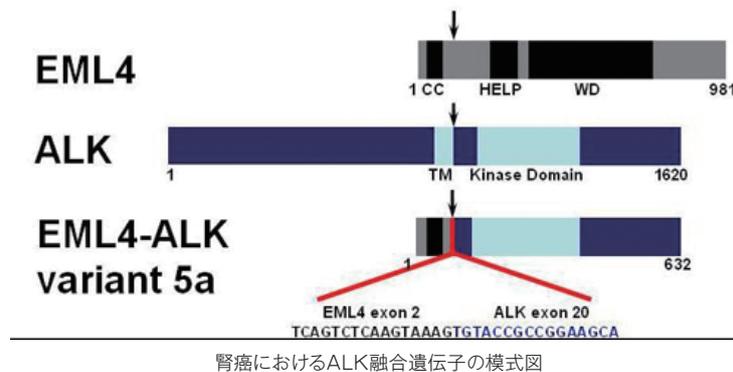
病理部/診断病理学の役割は次の4項目に要約されます。1)病理診断を介して患者の診断、治療方針の決定に参画する。2)病理解剖を行い医療を客観的に評価する。3)病理専門医の育成を行う。4)病気の治療方法や診断方法の開発を目指した研究を行う。目的の達成に向けて、当教室は病理学系分野である人体病理学分野、包括病理学分野、口腔病理学分野および多数の基礎系・臨床系分野と連携して1. 外科病理組織診断、病理解剖を行い、2. 講義・実習を通じた医学生の病理病態学の基盤形成と、研修医の専門指導 3. 形態学的方法を中心とした病態の解析と診断への応用に関する研究を行っています。診断病理学に興味のある医学徒を希求しています。

【研究】

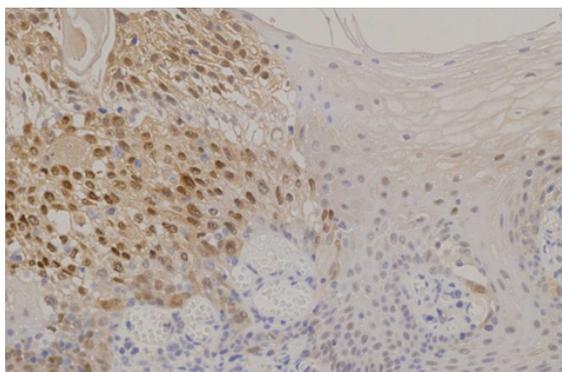
病理部では人体病理学分野、包括病理学分野、口腔病理学分野と共働で病理組織診断（年間11,000件）、病理解剖（70-100例）を行っています。剖検例や生検・手術症例に関する臨床科とのカンファレンスも定期的に開催しています。

病理部での診療は病理学的研究の基盤となるものであり、診療を通じて病理学的問題を抽出し、形態学的手法を中心とした多様な方法を用いて解決を図っていくのが診断病理学における研究の基本的な進め方です。病理部では1)癌の浸潤・非浸潤を識別する組織学的マーカーの探索を行っており、プロテアーゼと協調して基底膜の分解に働くアクチン結合分子、actinin1とcortactinが癌細胞の浸潤のマーカーになることを見出しています。2)癌治療における最も有効な標的の一つであるAnaplastic lymphoma kinase(ALK)の融合遺伝子を腎癌で同定しました。現在は腎癌に対するALK阻害剤治療の可能性を検討しています。3)グルタチオン代謝酵素の一つであるγ-グルタミルシクロトランスフェラーゼ(GGCT)に関して、組織・細胞内分布の解析や血清GGCT定量を施行し、癌におけるバイオマーカーとしての有用性を検討しています。

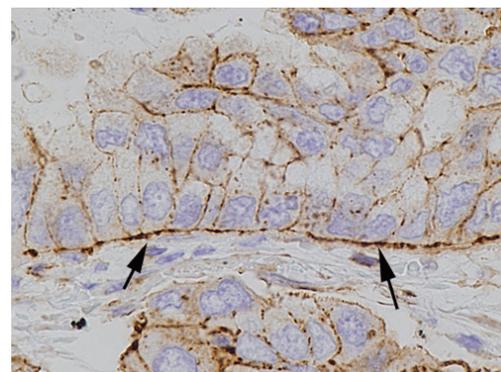
研究に使っている手法としては免疫電子顕微鏡を含む免疫組織化学、PCR法による遺伝子の定量解析、遺伝子変異のシーケンス解析、fluorescent in situ hybridization, 蛋白質分析、細胞培養など、研究目的に沿って多様な方法が用いられています。研究カンファレンスと抄読会は人体病理学分野、包括病理学分野と共同で定期的に行っています。



腎癌におけるALK融合遺伝子の模式図



GGCTの食道上皮内癌における発現亢進



癌細胞の浸潤マーカーとなるactinin1の間質面における発現

疾患モデル動物解析学分野

教授 金井 正美

講師 平手 良和

助教 鈴木 仁美

テニュアトラック助教 高瀬 比菜子



TEL 03-5803-5784

MAIL mkanai.arc@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd-cea.jp/>

【概要】

疾患モデル動物解析学分野は実験動物センター、疾患モデル動物開発部の協力講座として2010年4月に発足いたしました。研究室名に解析学とございますが、目標の1つに疾患モデル動物の形態解析を掲げており、特に先天性疾患のモデル動物開発に力を入れて参りたいと考えております。女性不妊の原因や新生児疾患などの、モデルマウス作出を通じて、胎生期診断を早期に行い、早期治療を行うための基礎データを収集することを目的に研究を行っています。臨床分野との連携により、基礎研究に留まらない臨床への架け橋研究を目指しています。

【研究】

本分野は、生殖発生学を主軸に、発生工学的手法を用いた遺伝子改変マウスの作成やヒト化マウスを用いて、器官形成過程の分子生物学的な解析を実施しています。

- 1.内胚葉決定遺伝子SOX17変異マウスを利用した疾患モデルとしての応用
- 2.着床不全モデルマウスを用いた着床の分子機構の解析
- 3.早期卵巣機能不全症の疾患モデルマウスを用いた卵胞成熟機構の解析
- 4.造精子機能に関わる遺伝子改変マウスを用いた精子幹細胞制御の解析

シグナル遺伝子制御学分野

教授(兼) 木村 彰方

准教授 船戸 紀子

助教 水口 真理子

TEL 03-5803-5796

MAIL noriko-funato@umin.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/cm/gene/index.htm>

【概要】

私たちの研究室では、顎顔面頭蓋の形態形成やがん化に関わる分子に焦点を当て、転写制御機構に着目して解析を行っています。

【研究】

1. ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-I) によるT細胞のがん化機構の解析
2. 顎顔面頭蓋の形態形成における転写調節因子の解析

疾患多様性遺伝学分野

教授 田中 敏博
プロジェクト助教 渡邊 亮



TEL 03-5803-5230
MAIL ttana.brc@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/hgdd/>

【研究】

以下の分野の研究を行っている。

- 1) ゲノム情報・遺伝子発現情報に基づく疾患の多様性の理解
(心房細動、心サルコイドーシス、QT延長症候群等の循環器疾患や歯科領域疾患等)
- 2) 個別医療に資するゲノム診療マーカーの探索
- 3) 疾患の遺伝的背景と環境要因との相互作用の解明

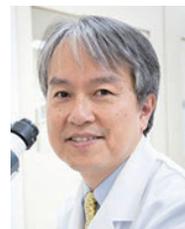
応用再生医学分野

教授 関矢 一郎

助教 小田邊 浩二 助教 片野 尚子

プロジェクト助教 大関 信武 プロジェクト助教 水野 満

プロジェクト助教 小森 啓一郎



TEL 03-5803-4017

MAIL sekiya.arm@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/rege/>

【概要】

近年、幹細胞医学・再生医学の学問としての発展は目覚ましいが、臨床応用にまで至るケースは乏しい。当分野では、再生医療を実用化する観点から幹細胞医学・再生医学の基礎研究を行ない、橋渡し研究を充実させ、その成果を臨床応用し、最終的には産業化まで目指すことを目的とする。

【研究】

1. 幹細胞による再生医療の開発
2. 細胞治療・再生医療の実用化・産業化
3. 幹細胞に対する安全性試験
4. 橋渡し研究

TEL 03-5803-5398

MAIL y-nukui.infe@tmd.ac.jp

【概要】

感染制御部は医療関連感染の予防、感染症発生時の速やかな対応、教育活動など、安全・安心な高度医療提供の基盤となる取組みを行っています。特に当院では薬剤耐性菌対策や抗菌薬適正使用の推進に注力しております。

【研究】

- ①新生児集中治療領域で分離される市中感染型MRSAの解析
- ②カルバペネム耐性腸内細菌感染症の効果的感染対策の確立及び新規治療標的の解析
- ③クロストリジウム・ディフィシル感染症の分子疫学解析

上記の研究をはじめ、主に薬剤耐性菌の分子疫学解析をメインに研究を進めています。近隣の医療機関との多施設共同研究も積極的に行っております。

分子生命情報解析学分野

所在地 3号館16階
TEL 03-5803-5362
MAIL c.akazawa.bb@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.akazawalab.com>

教授 赤澤 智宏

准教授 鈴木 喜晴

助教 馬淵 洋

プロジェクト助教 須藤絵里子グレース

事務補佐員 関 聖子



【研究】

1. 研究テーマ

1) 幹細胞・再生医療

組織幹細胞（間葉系幹細胞、骨格筋サテライト細胞、造血幹細胞など）の未分化性維持機構を解明し、臨床応用への橋渡しとなるような技術開発を実施している。具体的には、下記の研究成果があげられる。

①特異的抗体で新鮮純化して高品質な間葉系幹細胞を分離する方法を開発（特許申請中、プレスリリース、日本経済新聞、毎日新聞、朝日新聞掲載）

②従来、未分化な状態で維持培養することが困難だったヒト骨格筋サテライト細胞を培養する方法を開発（特許申請中、プレスリリース）

2) オリゴデンドロサイトの分化と髄鞘化メカニズム

Sox10-Venusマウスを用いたオリゴデンドロサイトの選択的培養法（プレスリリース）

3) 研究振興・支援

JST、AMEDのプログラムオフィサーとして10年にわたって国の研究振興・支援活動を行っている。AMED「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」プログラム・スーパーバイザー代行、AMED「脳科学研究戦略推進プログラム」プログラム・オフィサー、内閣官房政策参与、文部科学省技術参与。

【Selected Papers】

Ishii K, Sakurai H, Suzuki N, Mabuchi Y, Skiya I, Sekiguchi K, Akazawa C*. Recaptulation of extracellular laminin environment maintains stemness of satellite cells *in vitro*. *Stem Cell Rep.* 2018 *in press*. (プレスリリース)

Suzuki N, Sekimoto K, Hayashi C, Mabuchi Y, Nakamura T, Akazawa C*. Differentiation of oligodendrocyte precursor cells from Sox10-Venus mice to oligodendrocytes and astrocytes. *Sci Rep.* 2017 Oct 26;7(1):14133. doi: 10.1038/s41598-017-14207-0. (プレスリリース)

Suto EG, Mabuchi Y, Suzuki N, Suzuki K, Ogata Y, Taguchi M, Muneta T, Sekiya I, Akazawa C*. Prospective isolated mesenchyme stem/stromal cells are enriched in the CD73+ -population and exhibit efficacy after transplantation. *Sci Rep.* 2017 Jul 6;7(1):4838. doi: 10.1038/s41598-017-05099-1. (プレスリリース)



TEL 03-5803-5361

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/gradh/aps/index.html>

【概要】

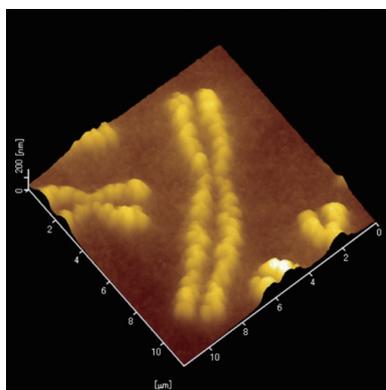
解剖学は正常なからだの形態と構造を器官から細胞、分子レベルまで究明する学問であり、医学の最も基礎的な領域である。生理学は、人体の各構成要素がどのようなメカニズムで発現し、全体として統合されているかを、追求する学問である。人体全体を科学的にとらえる上で、解剖学と生理学は車の両輪のようなものである。両科目の十分な修得が、さらなる専門科目を学ぶ上での基盤形成になると考え、教育にあたっている。

研究は、さまざまな顕微鏡技術を用いて、生体組織の微細構造を観察することを通じて、新たな科学的知見を得ることに主眼をおいて進めている。なかでも原子間力顕微鏡の医生物学分野への応用については、力をいれており先端的な内容を模索している。

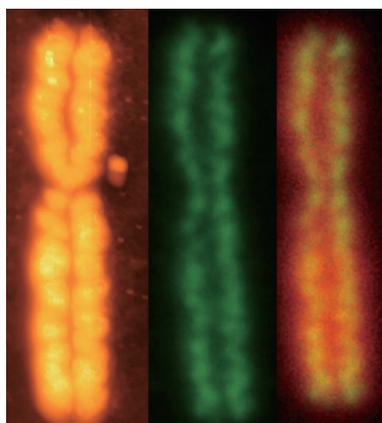
【研究】

研究：

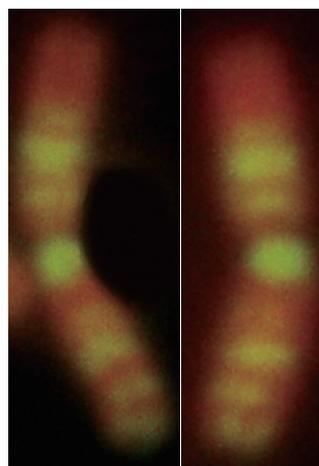
分野代表者は原子間力顕微鏡によるヒト染色体やコラーゲンなどの生体試料の構造・機能解析の研究を行ってきた。これまで開発した液中原子間力顕微鏡による生物試料の先端的な観察技術を駆使して、現在は神経細胞の成長円錐を生きた状態で3次元的にリアルタイムでイメージングする方法を開発しようとしている。特に、アクチン細胞骨格と微小管の再構成過程における観察により、成長円錐の動態とそれに関わる因子の制御機構の解明をめざしている。具体的には、成長円錐の葉状仮足や糸状仮足での細胞膜の3次元の形態変化が細胞内部の細胞骨格の動態とどのように関係しているかを明らかにし、成長円錐の形態と運動の制御機構を明らかにしたい。また、原子間力顕微鏡の有用性が医生物学分野でさらに発揮されるよう、さまざまな生体組織の微細構造の新たなイメージング方法の追求もしている。



ヒト2番染色体の液中環境下での原子間力顕微鏡像を示す。



染色体の原子間力顕微鏡像とトポイソメラーゼⅡαの局在を示す。



後期複製DNA部分を緑色で蛍光標識した染色体像。

生命機能情報解析学分野

TEL 03-5621-7555
FAX 03-5803-0165
MAIL bio_tmdu@yahoo.co.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/gradh/bi/index.html>

教授 角 勇樹
准教授 笹野 哲郎
助教 赤座 実穂



【概要】

分子・細胞レベルから器官までの統合されたシステムとしての生体のはたらきを測定・解析する生理機能検査法、および臨床医学と生理検査との関連について研究、教育を行う。研究は呼吸、循環、神経の専門家がそれぞれの分野にて独立して行っている。それぞれ分野において、臨床レベル、見識、研究のトップクラスの専門家が集まっている。

【研究】

研究は呼吸、循環、神経の専門家がそれぞれの分野にて独立して行っている。現在の研究テーマは、

呼吸器分野では新規肺機能検査の臨床的意義、気管支喘息の機序とendotype分類、COPDのphenotype分類、睡眠時無呼吸症候群、肺疾患に対する遺伝子治療を研究している。

循環器では、細胞間シグナル伝達に焦点をおいた不整脈の発症機序の研究、特殊心電図解析による新規検査法の開発、心房細動に関連する新しいバイオマーカーの探索と臨床応用の検討、新規血液凝固能検査による血栓症リスク評価、ナノ粒子化合物を用いた不整脈の遺伝子治療の研究、を行っている。

中枢神経領域では脳波研究、てんかん研究、末梢神経領域では新規末梢神経検査法の開発を行っている。

生体機能支援システム学分野

教授 伊藤 南
助教 本間 達



TEL 03-5803-5366
MAIL Minami.bse@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/dept/hcs/bse/index.html>

【概要】

本分野は、細胞や組織が作り上げる複雑な生体システム全体の振る舞いに着目し、その機能を生み出すメカニズムを明らかにし、あるいはコントロールする方法を見出すことにより、医療や生命科学に寄与することを目的としています。また、科学技術、医療技術の急速な進歩が臨床検査を取り巻く環境やその果たすべき役割を大きく変化させる中で、臨床検査の医療現場を支えるだけではなく、医学・医療の高度化、先端化に伴い生じる多様な要求に答え、医療チームの一員として役割を果たすことのできる有為の人材を育成します。

【研究】

当分野ではシステム神経科学、医用工学の研究を行っています。現在、主に伊藤が①②のテーマを、本間が③のテーマで研究を行っています。

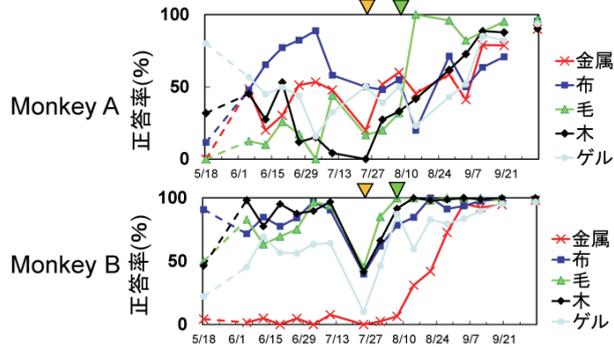
- ①素材認識別における視知覚と触感の連合の神経メカニズムの研究
- ②視知覚における輪郭線統合の神経メカニズムの研究
- ③選択的脳低温療法を実現するための脳温制御装置の研究開発

我々の知覚は、多様な環境下でも安定な刺激特性の認知を可能とする柔軟さを持ちつつ、一方周囲の状況、過去の経験や学習より変化するダイナミクスも併せて実現しています。しかし、そのメカニズムについて分からないことが多く残されています。我々は、大脳皮質視覚野における物体表現、特に輪郭線により表される形の表現形成の情報処理メカニズムに加えて、物体表面の素材感知覚における視覚情報と触感情報の関わりとそのダイナミクスを明らかにしたいと考えています。ニューロンレベルの電気生理学的実験を行うにはサルなどの実験動物を使用しますが、それらの動物が持つ知覚特性は自明ではありません。動物を訓練して心理物理学的手法による行動解析を行い、同一課題によるヒト被験者のデータと直接比較します。現在、行動課題による実験解析を進めているところです。今後、電気生理学的実験を経て、得られた知覚特性と神経活動の因果関係に関する知見をもとに、視覚情報処理のメカニズムをモデル化して、柔軟な視覚情報処理のメカニズムを明らかにすることを目指しています。

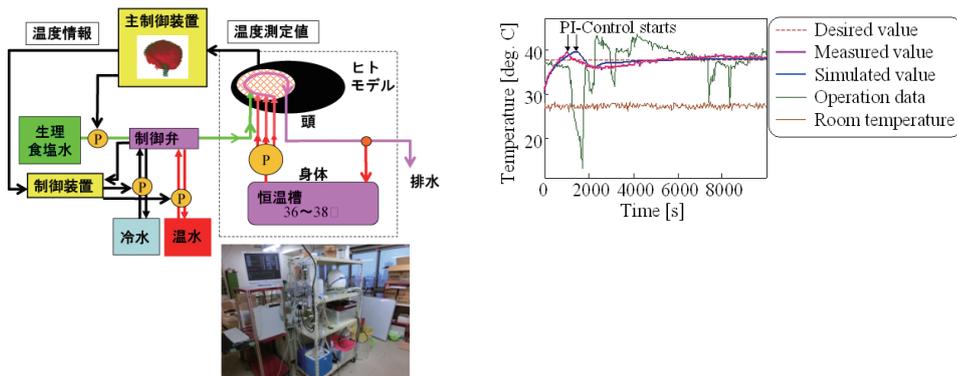
一方、脳組織における熱伝導の様子をモデル化して、それを利用して選択的脳低温療法におけるより効率的な温度制御の仕組みを開発する研究を進めています。炎症による脳組織のダメージを最小限にとどめるだけでなく、身体に及ぼす負担を軽減し、患者のQOLを改善すること、実用的な自動制御システムを構築して医療者の負担を減らす意義は大きいと考えます。臨床応用に向けて、モデル実験を通じて基盤技術、制御方法を開発しています。

当分野では、急速な科学技術、医療技術の変化に対応する能力を持ち、単に現象だけではなくそのメカニズムに着目する姿勢を身に付け、新たな生体情報を検出し、解析し、それらに応用する技術の開発等に資することのできる次世代の人材育成に努めたいと考えています。学生諸氏には研究活動を通して、生体信号を測定し、複雑な生体システムにおける発生メカニズムを理解し、そしてそれらをコントロールする方法について学び、考えてもらいます。その中で臨床検査学を含む幅広い生命科学研究を行うための基本的な考え方、課題解決の為に自ら知識、技術を系統立てて収集するノウハウを学び、今後国内外の様々な方面で活かせるような力を養ってもらいたいと思います。

5種類の素材識別課題による訓練



脳低温療法の自動制御システムの開発



先端分析検査学分野

TEL 03-5803-5374
FAX 03-5803-0166
MAIL mtozuka.alc@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/gradh/alc/index.html>

教授 戸塚 実
助教 大川 龍之介
特任研究員 杉山 直子



【概要】

先端分析検査学分野は臨床検査学の分類における「臨床化学」を教育・研究の柱に据えています。研究の主テーマは「心血管疾患発症のリスクを予見可能な血清バイオマーカーの開発」としていますが、研究を支えるに十分な技術の習得および高い精度を持った測定法の開発能力が重要と考えています。研究成果を論文あるいは学会で発表し、社会に還元するという使命とともに、次代の臨床検査を発展的に継続できる人材の育成が何よりも重要です。臨床検査技師養成大学の歴史は比較的浅いため、医療現場で中心的な役割を担える臨床検査技師の育成に加えて、教育・研究においても第一線で活躍できる、臨床検査にidentityをもった人材の育成を目指しています。そのためにも、楽しく研究活動に打ち込むことができる環境作りが大切だと思っています。

【研究】

(研究)

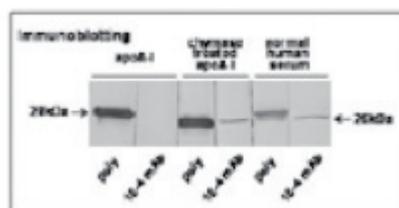
心血管疾患発症のリスクを予見可能な血清バイオマーカーの開発を目指しています。具体的にはリポ蛋白に注目し、特に抗動脈硬化作用を有すると考えられているHigh-Density Lipoprotein (HDL) を研究対象としています。HDLの構成蛋白であるアポ蛋白A-Iの切断や化学的修飾がHDLの機能に及ぼす影響を解析するとともに、それらの定量法を開発し、血清バイオマーカーとしての可能性を追求しています。また、HDLの機能を簡易に測定できる方法の開発も目指しています。

(主な研究テーマ)

- ・ 心血管疾患の残存危険度を評価可能なバイオマーカーの開発
- ・ 化学修飾を受けたHDLおよびアポリポタンパクA-Iの機能
- ・ コレステロール代謝に関わる赤血球の関与
- ・ HDLのコレステロール引き抜き能の簡易測定法開発

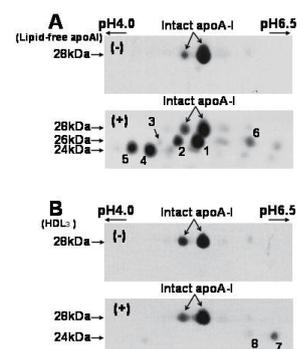


2017年の研究室旅行



開発した抗体で血清中truncated apoA-Iの存在を証明しました

Figure 3



二次元電気泳動によるchymase処理apoA-Iフラグメントの解析

生体防御検査学分野

教授 窪田 哲朗
准教授 齋藤 良一
助教 加藤 優子



TEL 03-5803-5369

MAIL tetsuo.kubota.mtec@tmd.ac.jp

【概要】

保健衛生学科の免疫検査学講義および実習では、様々な臨床検査に応用されている免疫学的手法について、その原理や臨床的意義について学ぶ。応用力を養うために、あらかじめ基礎免疫学の概要と、免疫学的検査が重要な役割を果たす感染症、自己免疫疾患などの病態に関する知識を一通り身に付けてから、実際の検査手技を教授している。輸血・移植に関する検査については、附属病院輸血部の協力を得ている。病原体検査学講義Ⅰ・実習Ⅰでは、細菌学、真菌学、ウイルス学、免疫学などの基礎的な医学微生物学について学ぶ。寄生虫学は、国際環境寄生虫学分野の協力を得ている。病原体検査学講義Ⅱ・実習Ⅱでは、感染の伝播および病原性の機構などについても系統的に学び、そのうえで感染症の起因微生物の分離・同定法、薬剤感受性試験など、臨床検査の実践的手技を教授している。

【研究】

1. 自己免疫疾患

膠原病の診断マーカーとして用いられている自己抗体は多数あるが、それらが病態形成にどのような役割を果たしているのかは不明の点が多い。病態を悪化させる抗体と、それほどでもない抗体とを区別して検査できるようになれば、治療方針の選択に有力な情報となるに違いない。このような観点から種々の自己抗体を作製して実験しているが、そのうちの一つのモノクローナル抗リン脂質抗体は、抗リン脂質抗体症候群(APS)の臨床に重要な抗体と同様な性質を示し、in vivo投与で正常マウスに血栓形成傾向を誘導した。さらにこの抗体はdsDNA結合活性も有することが明らかになり、APSがSLEに合併しやすい理由が説明できることになるかもしれない。

2. 自己炎症疾患

本邦で初めての、遺伝子レベルで診断を確定したMuckle-Wells症候群(MWS)の症例を報告した。この疾患の病態をさらに明らかにするために、インフラマソームの構成要素遺伝子を導入した細胞株を用い、特にCARD8の役割について研究を進めている。

3. 細菌の病原性

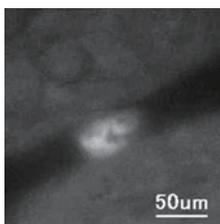
*Moraxella catarrhalis*は呼吸器感染症の重要な起因菌として認識されている。本菌が有する病原性因子の分子機構を解明するため、遺伝子工学的手法等を用いて研究を行っている。現在は本菌の外膜タンパク質と病原性発現について研究を行っている。また本菌以外の病原細菌についても同様の研究を進めている。

4. 細菌の薬剤耐性機構

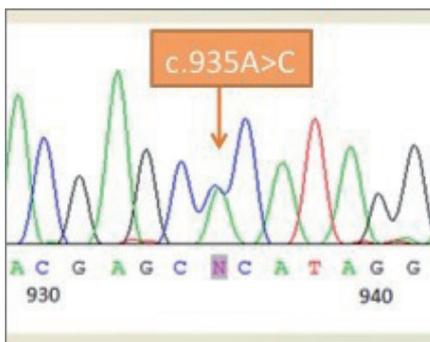
近年、現存する様々な抗菌薬に対し同時に耐性を有する多剤耐性菌が世界的に問題となっている。これらの耐性機構は未解明な部分も存在し、治療や予防を行う上でそれを知ることは極めて重要である。そこで、様々な病原細菌について抗菌薬耐性の分子機構を解析し、感染症治療に貢献することを目的として研究を行っている。

5. 病原微生物の迅速同定

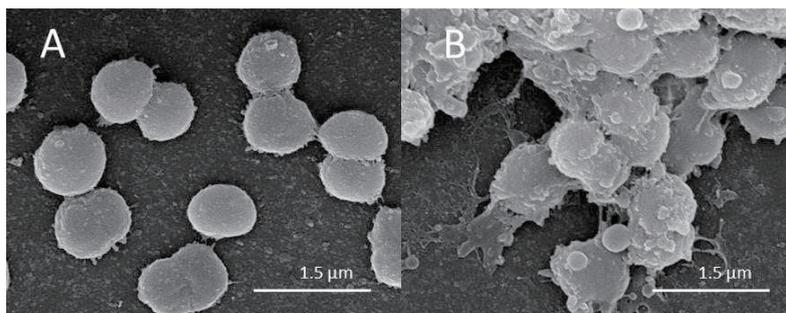
感染症の起因微生物を迅速同定することは、治療方針の決定に大いに貢献する。しかし、実際には培養が困難であるなど起因微生物を同定できないことも多い。そのため、臨床応用可能な分子生物学的または微生物学的手法の開発について研究を行っている。



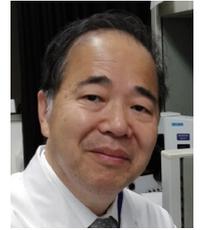
抗リン脂質抗体の投与によって正常マウスに形成された血栓



MWS患者のNLRP3遺伝子にみつけた新しい変異



Moraxella catarrhalis (A) と保有する外膜タンパク質の欠損株 (B) の走査型電子顕微鏡像



TEL 03-5803-5370
MAIL m.sawabe.mp@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/mp/index.html>

【概要】

1. 病理検査学総論・病理学

検査技術学専攻と看護学専攻の学生に対して病理検査学総論・病理学として、疾患の原因、分類、病態について2年前期に合同講義を行っている。

2. 病理検査学各論

検査技術学専攻の学生に対して病理検査学および各臓器系統別の病理学について2年前期・後期に講義を行っている。

3. 病理検査学実習

検査技術学専攻の学生に対して病理検査学の様々な実習が2年後期に組まれている。

4. 卒業研究・実地実習

検査技術学専攻の学生に対して4年前期に病理学的研究の進め方や論文のまとめ方など研究活動の基本を学ぶ特論（卒業研究）が、4年後期に医学部附属病院病理部において病理検査の臨地実習が実施されている。

5. 大学院生教育

以下の【研究】で説明する。

【研究】

本部門では以下の研究テーマについて病理形態学的解析法を中心に、分子生物学解析、分子疫学的解析、分子遺伝学的解析を加えて様々な医学研究を行い、病理検査学の向上に努めている。

1. 動脈老化・動脈硬化における蛋白質発現解析（図1）

老化に伴う大動脈の加齢性中膜変性症の発生機序を病理学的および分子生物学的に解明する。加齢に伴う大動脈壁の構成成分をプロテオーム解析で解析し、免疫組織化学的にさまざまな蛋白質の特徴を調べる。

2. 心刺激伝導系の病理学的および免疫組織化学的解析（図2）

ヒトおよびマウスの心刺激伝導系の形態および蛋白質発現を、病理学的および免疫組織化学的に解析し、正常組織における特徴を明らかにする。さらに病変における特徴を解析し、診断への有用性を調べる。

3. ヒト悪性腫瘍におけるLipoprotein (a) の分子疫学的・病理学的解析

リポタンパク質の一種であるLipoprotein (a) の発現と悪性腫瘍との関連を、様々な組織を用いて免疫組織化学的に解析する。

4. 原発性肝癌における分子病理学的解析

肝細胞癌、肝内胆管癌、細胆管細胞癌、混合型肝癌の発生および浸潤機序を調べる。細胞接着分子インテグリンやその細胞外基質の発現の特徴を病理学的、免疫組織化学的、分子生物学的手法を用いて解析する。

5. 肝細胞性結節の遺伝子変異解析および病理組織学的解析

良性肝細胞性結節である過形成結節、肝細胞腺腫と肝細胞癌症例を用い、遺伝子解析および病理組織学的解析を行う。良性結節の本邦症例の特徴や、悪性転化の機序を解析する。

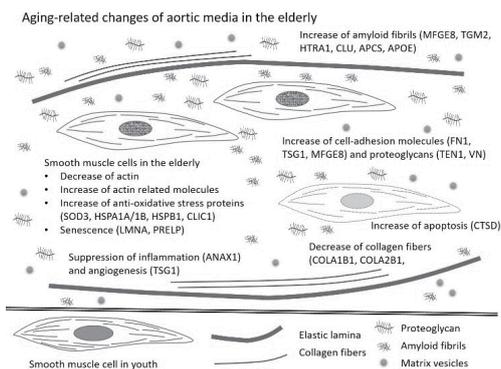


図1. ヒト大動脈老化のプロテオーム解析結果

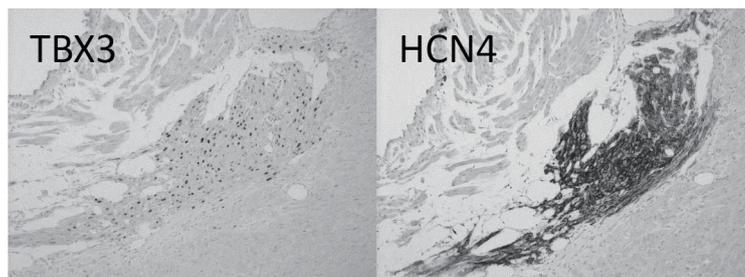
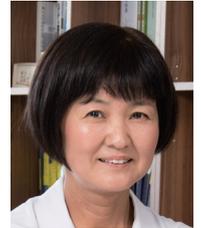


図2. マウス房室結節におけるTBX3, HCN4発現

先端血液検査学分野

准教授 新井 文子



所在地 3号館15階、16階
TEL 03-5803-5882
MAIL ara.hema@tmd.ac.jp
分野HP <https://labohematology.jimdo.com/>

【研究内容】

「Unmet Medical Needsを解決する！」が、私たちの研究室の目標です。現在は以下を主なテーマとして研究をしています。

テーマ：慢性活動性EBウイルス感染症の発症機構の解明と治療法の開発

①目的

私たちの目的は「慢性活動性EBウイルス感染症」、略してCAEBV、という、まれで治療の難しい疾患に対し、

- 1) 病気がおこる仕組みを明らかにする
- 2) 有効な治療法を確立することです。

②CAEBVとは？

CAEBVとはどんな病気なのでしょう？

EBウイルス（正式な名前は、Epstein-Barrウイルス、といいます）が原因の病気です。EBウイルスが白血球のひとつであるリンパ球、そのうちのT細胞あるいはNK細胞に感染し、何らかの原因で感染した細胞がだんだん増えてしまうことによっておこると考えられています。増えたT細胞、NK細胞は、やがて一部が腫瘍の性質を持つようになり、リンパ腫、白血病へと進行していきます。もともとT細胞、NK細胞は、体に入ってくる様々な病原体に対し、サイトカインという物質を出して直接攻撃したり、マクロファージという免疫担当細胞を刺激して、病原体や感染した細胞を食べてもらったり（貪食、どんしょく、といいます）することで体を守ってくれる力強い細胞です。そのためこれらの細胞が腫瘍になると、増えるだけでなく働きが強まり（活性化）発熱やだるさなど、さまざまな炎症症状が出てくるのです。さらに、EBウイルスが感染した細胞は、それ自身はもちろんですが、他のリンパ球のはたらきも強めてしまいます。そのため、強い炎症反応（感染症や膠原病の時のような発熱やリンパ節のはれ）がおこります。つまりCAEBVは腫瘍としての性質と、炎症性疾患としての性質を持っていることが大きな特徴です。

なぜ、CAEBVの患者さんではEBウイルスがT細胞、NK細胞に感染してしまうのでしょうか。そして、なぜがん化し、はたらきが強まり強い炎症を伴うようになるのでしょうか。その詳しいメカニズムはまだわかっていません。

病気を治すためにはEBウイルスに感染し、腫瘍の性質をもった、あるいは持ちつつある細胞を根絶やしにする必要があります。そのために、リンパ腫同様に、複数の抗がん剤を組み合わせた化学療法を行います。ところがこの病気は、抗がん剤が効きづらいたことがわかっています。

残念ながら、EBウイルスに感染した細胞を根絶やしにできるような化学療法は、まだ開発されていません。現在、唯一の有効な治療は、造血幹細胞移植（いわゆる骨髄移植）のみです。が、移植を受けられる方は患者さんの一部です。

病気のしくみを明らかにし、薬による有効な治療法を作り出さなくてはなりません。

CAEBVは日本、中国、韓国など東アジアに患者が集中しています。欧米には患者はほとんど見られないといわれています。

日本の研究者、医師がこの問題を解決する必要があるのです。

③実際の取り組み

1) 病気がおこる仕組みを明らかにする

日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業（AMED）より助成を受け、「慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患に対する革新的治療薬を実現するための統合的研究体制の構築」班員として研究を重ねています。

これまでに疾患モデルマウスの作成、EBウイルスによるT、NK細胞不死化、腫瘍化の分子メカニズムを明らかにしてまいりました。中でもSTAT3、NF-κBの関与を明らかにしたことは、新規治療法の開発へとつながる可能性があり、2) に示す治療法開発の研究へつながっています。

また、成人例の病態の後方視的解析、造血幹細胞移植成績を論文発表しております。以上は当分野HPの研究業績をご覧ください。

2) CAEBVに対する治療法を開発する

現在CAEBVに対し下記の臨床研究を計画および行っております。

- ・「慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症に対するルキソリチニブの単剤療法の有効性、安全性に関する第Ⅱ相試験」活動性をもつCAEBVを対象としています。2017年度の日本医師会治験促進事業A研究の助成を受けて、治験計画を作成しております。2017年11月にPMDAの対面助言を受け、現在は治験実施に向け、あらたに準備を開始しています。
- ・「Epstein-Barrウイルス陽性TおよびNK細胞リンパ増殖症（慢性活動性Epstein-Barrウイルス感染症）に対するボルテゾミブの単剤療法の有効性に関する第2相試験」

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000023019&type=summary&language=J>

活動性をもたないCAEBVを対象としています。医師主導臨床研究としてAMEDの支援の下に現在患者を募集しております。

3) CAEBVの全国治療実態調査を行っています。

現在行われている治療の成績を調べ、より有効な治療を明らかにするため日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「慢性活動性EBウイルス感染症とその類縁疾患に対する革新的治療薬を実現するための統合的研究体制の構築」班で施行中です。

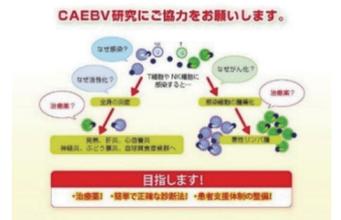
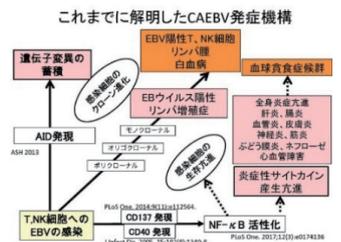
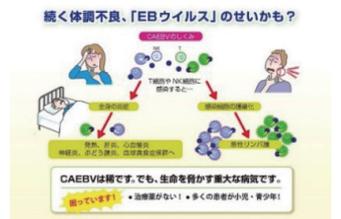
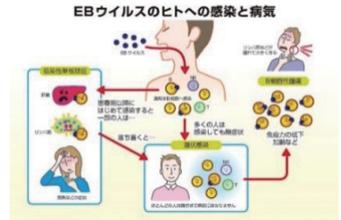
来年度は、造血細胞移植学会のレジストリデータである、TRUMPデータの解析を予定しています。

④今後の研究予定

CAEBVに対する新規治療法開発を目指した医師主導治験を開始します。

また、長年、医療界の懸案となっておりましたEBV DNAの定量検査の保険収載を目指し、新規検査薬の開発を、本学再生医療研究センターの清水則夫准教授のグループと開始する予定です。

また、CAEBVの発症を明らかにする基礎研究もさらに進めて参る予定です。私共の強みである、豊富な臨床試料、資料を生かし、一人の患者も無駄にせず、すべてのCAEBVが治る疾患になるように努力をしていく所存です。



口腔病理学分野

所在地 1号館東4階
TEL 03-5803-5454
FAX 03-5803-0188
MAIL tohrupth.mpa@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/opa/index.html>

教授 池田 通
講師 坂本 啓
助教 栢森 高

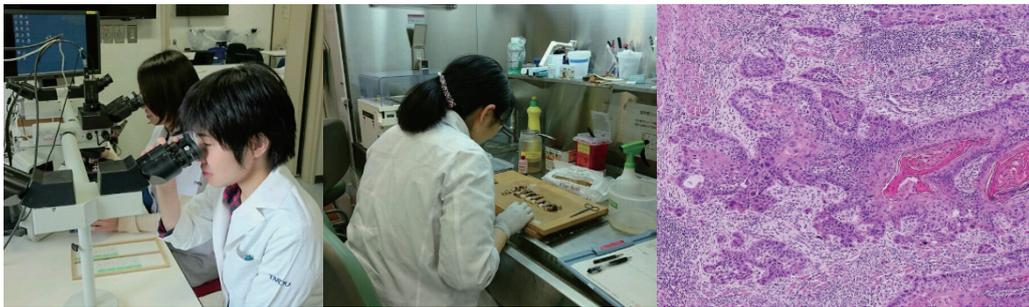


【分野概要】

病理学とは病気の発生機序、原因、形態変化などを系統的に調べ、その本態を究明する学問です。口腔病理学は中でも、歯牙、歯周組織、唾液腺や口腔軟組織、顎顔面から鎖骨上組織等の口腔領域の疾病を担っています。

当分野では、病理形態学的、分子生物学的、生化学的手法により口腔領域の疾患の発生機序の解明をめざしています。

医学部附属病院病理部と連携し、歯学部附属病院の口腔領域の病理診断を行っており、口腔病理専門医の育成にも努めています。



マクロとミクロの世界から口腔疾病の病態を探ります

【研究】

- ・ 口腔疾患（口腔癌、歯源性腫瘍）の病理病態の解明
- ・ 癌微小環境が腫瘍の浸潤・転移に与える影響に関する研究
- ・ 口腔癌の骨破壊機構に関する研究

細菌感染制御学分野

所在地 M&Dタワー8階
TEL 03-5803-4165
FAX 03-5803-0409
MAIL info.bact@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/bac/index.html>

教授 鈴木 敏彦
准教授 芦田 浩
助教 鈴木 志穂



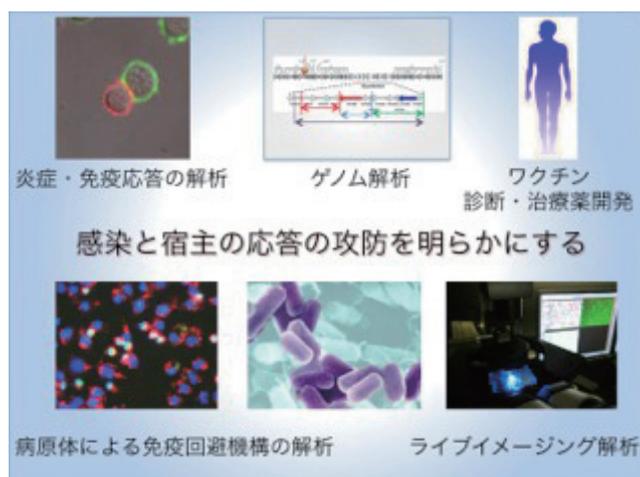
【分野概要】

本分野では、病原体の感染の分子メカニズムとこれらの感染に対する宿主の応答機構を明らかにし、感染や発症の制御に必要な技術的基盤を構築するための新しい知見を取得することを目指しています。細菌学領域の研究範囲は、いわゆる感染症を起こす病原細菌のみならず、生体の正常な免疫維持や慢性疾患にも関わる常在細菌まで広がっています。

現在、サイトカイン制御機構のひとつインフラゾームの活性化のメカニズムの解明と、各種疾患への関与について研究を行っております。また、細菌性下痢症を起こす細菌、歯周炎を起こす嫌気性菌をはじめとする口腔細菌による炎症誘導機構を解明しています。さらに、琉球大学と共同で病原性レプトスピラの感染機構の研究を引き続き継続しています。

【研究】

- 1) 細菌の宿主認識、定着、増殖等の感染メカニズムの解明
- 2) インフラゾームをはじめとする宿主自然免疫機構の活性化と制御機構の解明
- 3) 比較ゲノム解析・遺伝子発現解析による病原性遺伝子の解析
- 4) 細菌の定着が与える慢性疾患への影響に関する解析



細菌感染症のメカニズムを理解し、治療・予防法の開発を目指します。

分子免疫学分野

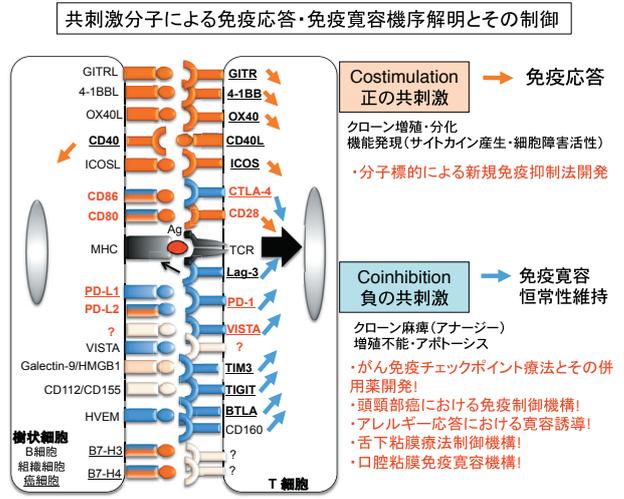
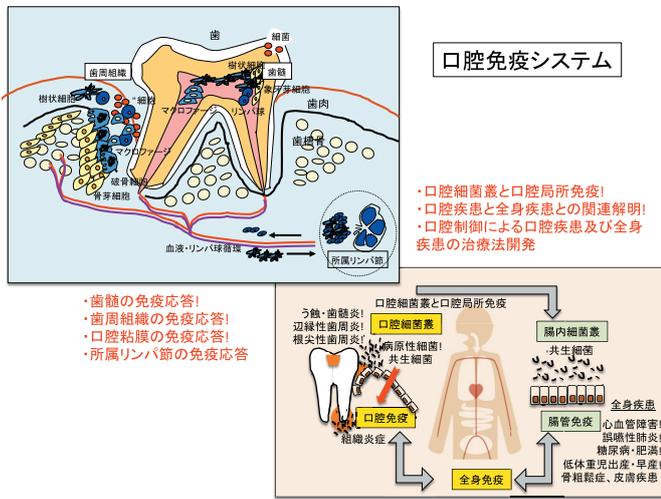
所在地 M&Dタワー6F
 TEL 03-5803-5935
 FAX 03-5803-5935
 MAIL miyuki.mim@tmd.ac.jp
 分野HP <http://www.tmd.ac.jp/mim/index.html>

教授 東 みゆき
 准教授 永井 重徳
 助教 大野 建州



【分野概要】

免疫システムは生体防御の基本であり、生命現象を考える医歯学研究にますます不可欠なものとなりつつあります。口腔の免疫応答は、口腔由来の抗原に対する全身免疫と腸管を主体とする粘膜免疫の2つの融合免疫システムにより担われています。歯や歯槽骨などの硬組織と歯肉・口腔粘膜などの軟組織が混在し、日々の生活の中で多くの病原性および共生細菌や食餌性抗原に曝されている口腔は、他の臓器と比べてユニークな環境におかれています。当分野では、口腔と全身のネットワークを追求しながら、医歯学・生物学の幅広い観点から免疫システムの“不思議”の解明に取り組み、病態解明と治療法開発を目指しています。



【研究】

- (1) 口腔疾患における免疫応答機構
- (2) リンパ球上の免疫機能分子の研究
- (3) 分子標的による新しい免疫治療法の開発

先端材料評価学分野

教授 宇尾 基弘

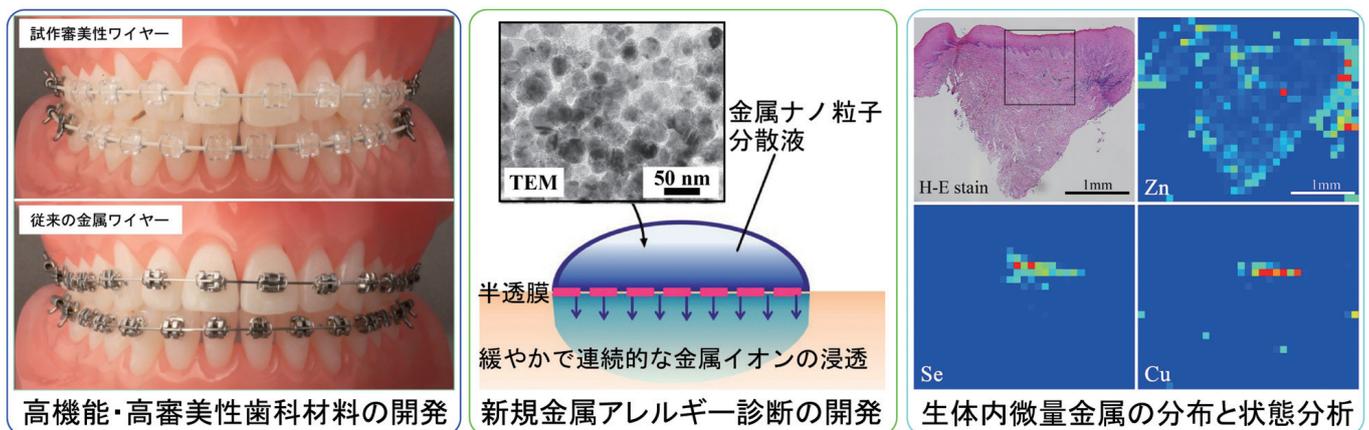
助教 中村 英雄 助教 和田 敬広



所在地 1号館西6階
TEL 03-5803-5467
FAX 03-5803-5467
MAIL uo.abm@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/abm/index.html>

【分野概要】

歯科医療では金合金やチタンなどの金属材料、ガラス・セラミックスなどの無機材料、様々なポリマー材料やそれらを複合した材料を駆使して行われており、歯科医療の進歩には材料科学が欠かせないものとなっています。当分野では審美性と安全性に優れた歯科修復用材料の開発を目的として、ガラス・セラミックス、ポリマーおよびそれらの複合材料による新たな歯科材料の開発を行っています。また最先端の材料分析手法である、加速器から発生する放射光を用いたX線分析手法を生体組織の分析に応用し、診断や歯科・生体材料の安全性評価に役立てています。



機能性歯科材料および材料・生体の新しい評価技術開発を行っています。

【研究】

- (1) 放射光を用いた生体中微量元素の検出と診断・医療用材料評価への応用
- (2) X線吸収微細構造解析(XAFS)の歯科材料の特性評価への応用
- (3) ガラス・セラミックスを中心とした、新たな機能を持つ歯科材料の開発
- (4) エンジニアリングプラスチックを用いたメタルフリー歯科矯正材料の開発
- (5) コンポジットレジン用の機能性ガラス・セラミックスフィラーの開発

口腔放射線腫瘍学分野

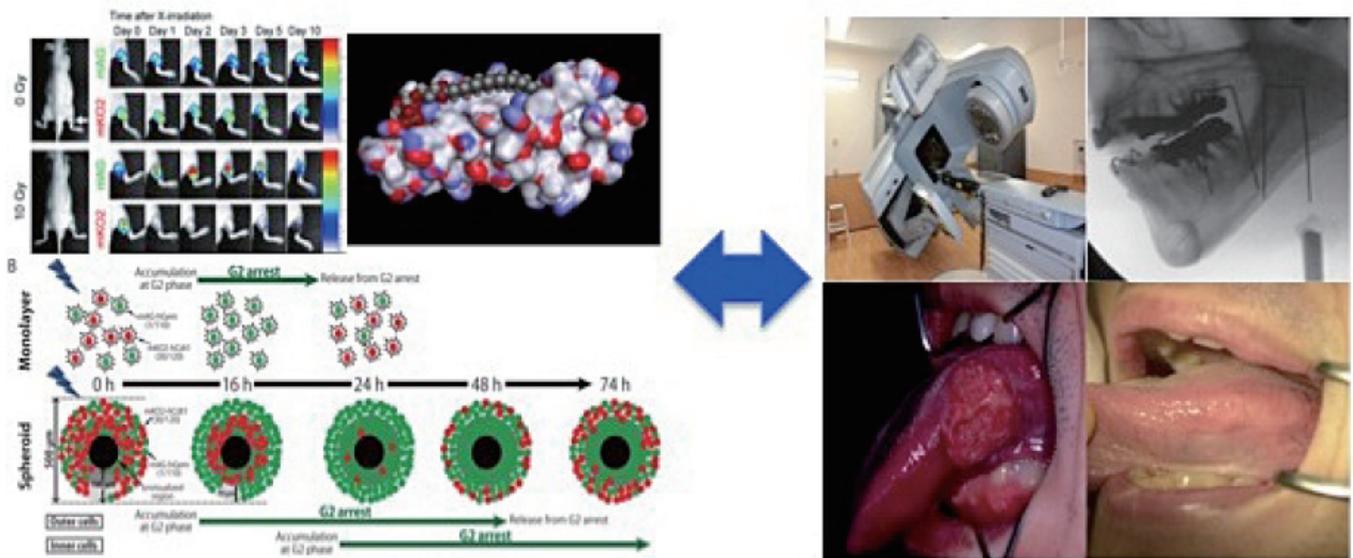
教授 三浦 雅彦
助教 戒田 篤志



所在地 M&Dタワー7F
MAIL masa.mdth@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/mdth/index.html>

【分野概要】

口腔領域がんに対して、切らずに治せる小線源治療を中心に、関連診療科と連携を取りながら、化学療法を併用した術前、術後照射も行っています。また、放射線や抗癌剤によって引き起こされる腫瘍細胞のDNA損傷修復、増殖制御機構等の基礎的な研究も行い、臨床に生かせる様、教室員一丸となって取り組んでいます



口腔がんの放射線治療とその成績向上につながるような基礎研究を、放射線生物学的な観点から行っています。

【研究】

- (1) 分子イメージングによる腫瘍の放射線反応性の可視化に関する研究
- (2) DNA損傷応答機構に関する研究
- (3) 放射線抵抗性シグナル伝達機構に関する研究
- (4) 口腔領域がんの放射線治療に関する臨床研究

顎顔面解剖学分野

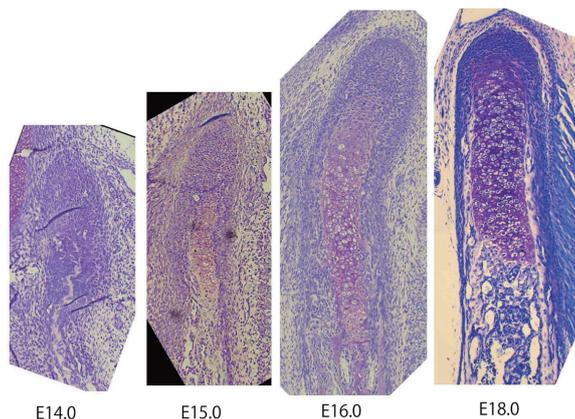
所在地 M&Dタワー6F
TEL 03-5803-5435
FAX 03-5803-0185
MAIL sshibata.mfa@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/mfa/>

教授 柴田 俊一
助教 鹿野 俊一



【分野概要】

顎顔面解剖学分野は学部教育においては主に肉眼解剖学、歯の解剖学関連の講義・実習を担当しています。また口腔諸器官の構造物の組織学的特徴について光学ならびに電子顕微鏡を用いた手法、あるいは器官培養や分子生物学的手法を用いて解析を行っています。



写真の説明文「マウス下顎頭軟骨の形成過程を示します。」

【研究】

- (1) 下顎頭軟骨の構造上の特徴に関する研究
- (2) 歯肉接合上皮の接着機構の解明
- (3) 歯ならびに歯周組織の発生と再生に関する比較解剖学的研究
- (4) 国際解剖学名(ラテン語名の分析と分類、および対応する日本語名との比較)
- (5) 歯胚のヒアルロン酸合成に関する研究
- (6) 歯髓の構造と細胞外基質成分に関する研究

認知神経生物学分野

助教 勝山 成美
助教 臼井 信男

所在地 M&Dタワー7F
TEL 03-2503-5445
FAX 03-5803-0186
MAIL katz.cnb@tmd.ac.jp

【分野概要】

当分野は、知覚や運動に関する高次脳機能とその神経基盤を明らかにするため、人間を対象とした心理物理実験や機能的MRI 実験、また動物を用いた生理学実験などを行なっている。

【研究】

1. 知覚・認知に関わる脳機能の解明
視覚や触覚などの感覚情報処理のしくみについて動物と人間を対象として研究する。また、言語認知に関わる脳内メカニズムについて人間を対象として研究する。
2. 運動・行動制御に関わる脳機能の解明
運動や行動の発現とその調節に関わる脳内メカニズムについて、人間と動物を対象として研究する。

分子発生学分野

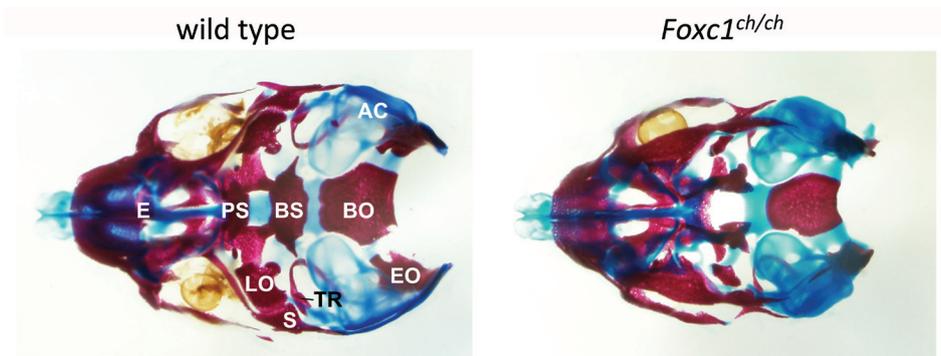
所在地 M&Dタワー6階北
TEL 03-5803-5579
FAX 03-5803-0213
MAIL s.iseki.emb@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/emb/index.html>

教授 井関 祥子
准教授 池田 正明
テニュアトラック助教 武智 正樹



【分野概要】

本分野は、口腔顎顔面の細胞増殖・分化、形態形成等の発生機構の解明と、これら研究成果の再生医療への展開を研究領域としています。大学院生は自らの研究テーマを、指導教官の助言のもとに可能な限り独力で見つけ出し、問題を設定します。さらに、この問題を解決するために分子生物学および分子発生学の知識と手法、ならびに細胞・組織・器官培養法、全胚培養法等を含む哺乳類胚操作技術を必要に応じて修得するとともに、感性を磨き、論理構築力を養い、英語で論文を書き上げる力を育成します。



AC: auditory capsule, BO: basioccipital, BS: basisphenoid E: ethmoid; EO: exoccipital, LO, lamina obturan, PS: presphenoid, S: squamosal, TR: tympanic ring

【研究】

- (1) 哺乳類口腔顎顔面発生の分子機構の解明
- (2) 硬組織再生への発生メカニズムの応用
- (3) 統計モデルを用いた形態の定量化
- (4) 組織幹細胞の未分化維持の分子機構

分子細胞機能学分野

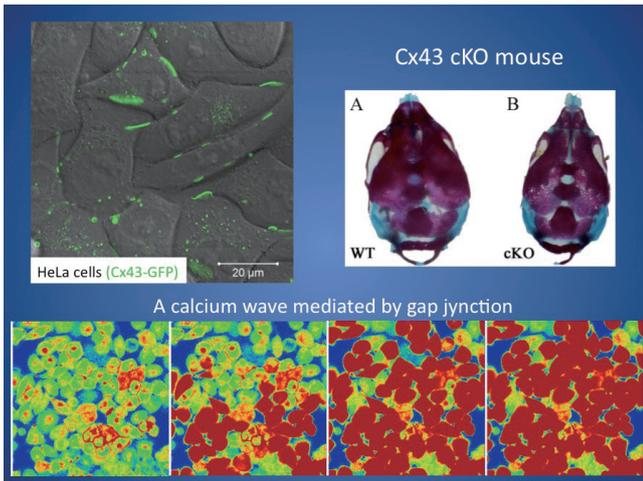
准教授 中濱 健一
助教 吉松 康裕



所在地 M&Dタワー6階北側
TEL 03-5803-5574
FAX 03-5803-0212
MAIL nakacell@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/dent/cell/分子細胞機能学分野TOP.html>

【分野概要】

分子細胞機能学分野では細胞間コミュニケーションを軸に骨代謝疾患やがんの病態解明をテーマに分子細胞学的手法から遺伝子改変マウスを用いた個体による解析まで様々な手法を用いて研究を進めている。



細胞間コミュニケーションの
役割について
日々研究しています

【研究】

本分野では三大老年病（動脈硬化、ガン、骨粗鬆症）の成因解明のための基礎的研究を行っている。主として遺伝子改変動物や各種細胞培養系を用いて、

- 1) ギャップジャンクションの機能解明
 - 2) 細胞間コミュニケーションを軸とした骨形成、骨吸収機構の解明
 - 3) がん細胞における細胞間コミュニケーションの役割解明
 - 4) 動脈硬化における石灰化メカニズムの解明
- を行っている。

硬組織構造生物学分野

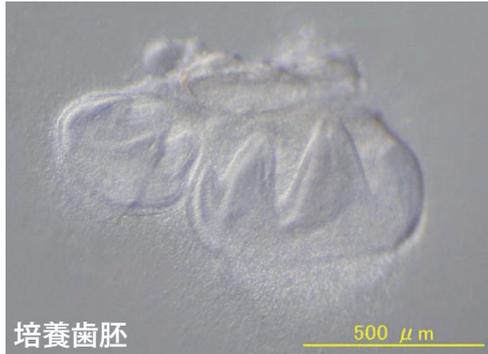
准教授 田畑 純



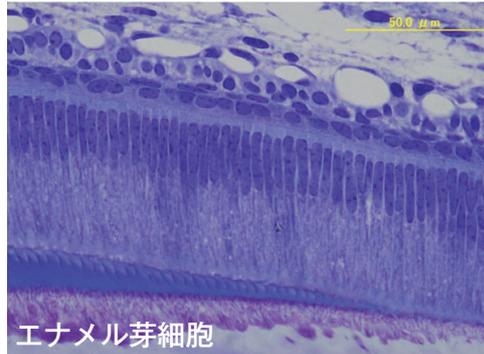
所在地 M&Dタワー8階北
TEL 03-5803-5440
FAX 03-5803-5442
MAIL tabatamj.bss@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/dent/oan2/index.htm>

【分野概要】

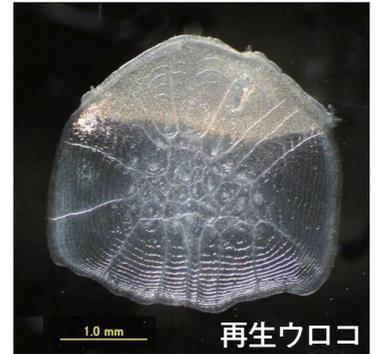
哺乳類を用いた、歯胚培養やエナメル芽細胞の培養などによる発生研究と、魚類のウロコや歯を使った再生と進化の研究を行っている。そして、歯の複雑なかたちや成分ができる仕組みをあきらかにしたいと考えている。



培養歯胚



エナメル芽細胞



再生ウロコ

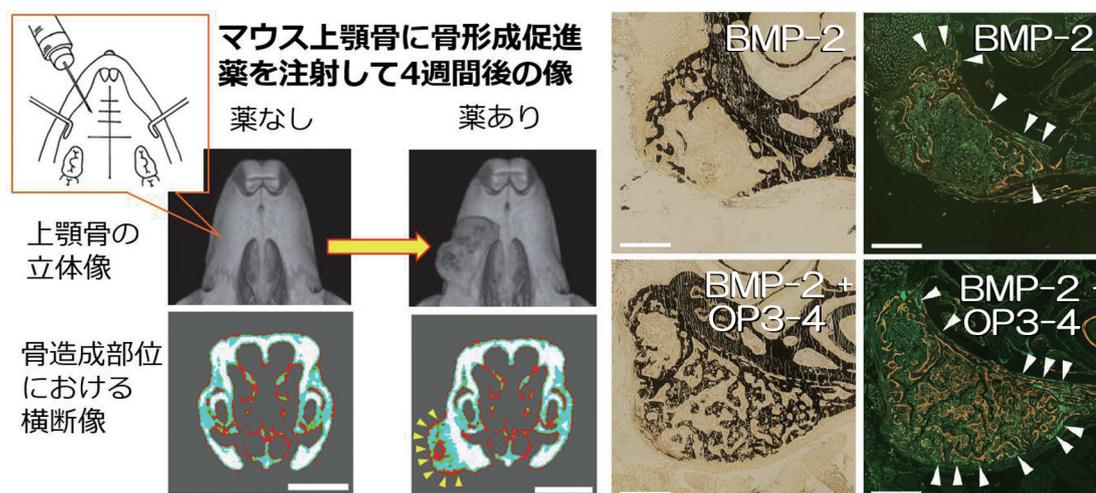
【研究】

- 1) 歯胚の発生メカニズムの研究
- 2) エナメル芽細胞の分化メカニズム研究
- 3) 魚類のウロコや歯の組織・発生研究
- 4) 魚類を使った骨代謝の宇宙実験

所在地 M&Dタワー7F北側
TEL 03-5803-5461
FAX 03-5803-0190
MAIL tamu.hpha@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/hpha/index.html>

【分野概要】

初代教授である岡田正弘先生(第二代学長)が開発された硬組織内時刻描記法を応用した細胞機能解析法を用いて、硬組織に対する薬効を評価するという形態学的解析を基盤とした研究を継続してきたが、近年は、炎症時にマクロファージなどから分泌されるTNF- α および骨代謝に重要なRANKL分子をターゲットとした骨疾患治療薬の開発に注力してきた。さらに歯科臨床へ応用できる医薬品開発に向けた創薬標的の同定およびその作用機序の解明を進めている。



骨形成因子BMP-2と骨形成促進ペプチドOP3-4による骨造成法

【研究】

1. 歯、骨の形成・吸収機構の薬理的解析
2. 硬組織疾患治療薬の新規創薬標的の同定
3. 硬組織再生療法のトランスレーショナルリサーチ
4. ペプチド薬の臨床応用に向けた担体研究
5. 口腔組織に発現する薬物副作用の解析

結合組織再生学分野

准教授 篠村 多摩之



所在地 M&Dタワー7F
TEL/FAX 03-5803-5450
MAIL t.shinomura.trg@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/trg/trg-J.htm>

【分野概要】

当分野では、結合組織の修復・再生に向けた研究を行っています。一般に結合組織は、豊富な細胞外基質（マトリックス）の存在によって特徴づけられています。従って結合組織の性質は、細胞外基質の性質によって決まっていると言っても過言ではありません。そこで結合組織の細胞外基質について、その形成と維持に関わる分子機構とその制御について研究を進めています。

The composite image is divided into two main sections. The left section, titled '膝関節と種々の軟骨' (Knee Joint and Various Cartilages), shows a histological cross-section of a knee joint with labels for '半月板軟骨' (Meniscus cartilage), '成長板軟骨' (Growth plate cartilage), and '関節軟骨' (Articular cartilage). The right section, titled '軟骨基質' (Cartilage Matrix), is a schematic diagram showing the interaction between the extracellular matrix (ECM) and the cell membrane. The ECM contains hyaluronic acid, chondrin, and type II collagen. The cell membrane features receptors for fibronectin, laminin, and integrins (alpha 1, alpha 2, alpha 4, alpha 5, alpha 10, alpha 11, alpha 13, alpha 14, alpha 15, alpha 16, alpha 17, alpha 18, alpha 22, alpha 23, alpha 24, alpha 25, alpha 26, alpha 27, alpha 28, alpha 29, alpha 30, alpha 31, alpha 32, alpha 33, alpha 34, alpha 35, alpha 36, alpha 37, alpha 38, alpha 39, alpha 40, alpha 41, alpha 42, alpha 43, alpha 44, alpha 45, alpha 46, alpha 47, alpha 48, alpha 49, alpha 50, alpha 51, alpha 52, alpha 53, alpha 54, alpha 55, alpha 56, alpha 57, alpha 58, alpha 59, alpha 60, alpha 61, alpha 62, alpha 63, alpha 64, alpha 65, alpha 66, alpha 67, alpha 68, alpha 69, alpha 70, alpha 71, alpha 72, alpha 73, alpha 74, alpha 75, alpha 76, alpha 77, alpha 78, alpha 79, alpha 80, alpha 81, alpha 82, alpha 83, alpha 84, alpha 85, alpha 86, alpha 87, alpha 88, alpha 89, alpha 90, alpha 91, alpha 92, alpha 93, alpha 94, alpha 95, alpha 96, alpha 97, alpha 98, alpha 99, alpha 100). The diagram also shows the presence of aggrecan, COMP, and glycosaminoglycans (GAGs) like chondroitin sulfate, dermatan sulfate, and heparan sulfate. The cytoplasm contains various signaling molecules and enzymes like HAS2.

細胞外基質の代謝を制御し、軟骨組織の修復・再生を目指しています。

【研究】

- (1) 結合組織における細胞外基質の動態とその制御機構の解明
- (2) 軟骨組織（細胞）の形質維持に関わる転写レベルでの制御機構の解明

硬組織病態生化学分野

所在地 M&Dタワー7階北
TEL 03-5803-5447
FAX 03-5803-0187
MAIL t-watabe.bch@tmd.ac.jp
分野HP <http://cellular-biochemistry-tmdu.net/>

教授 渡部 徹郎

准教授 横山 三紀

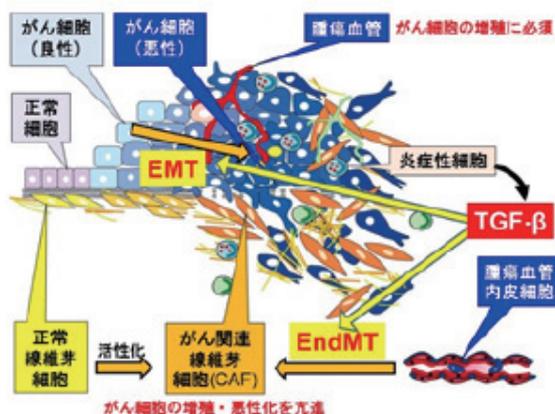
講師 桑井 康宏

助教 井上 Katarzyna Anna



【分野概要】

がんは日本における死因のトップであり、有効な治療法の開発は急務です。近年では腫瘍ががん細胞を中心として血管や間質などの多種類の細胞から微小環境を形成していることが明らかになり、治療の標的も多岐にわたります。我々はがん微小環境におけるがん細胞の悪性化ならびに腫瘍血管・リンパ管やがん関連線維芽細胞の形成の機構の解明を試みることで、がんの悪性化の原因となるメカニズムを解き明かし、がんの新規治療法の開発を試みています。



がんの悪性化の原因を解き明かし、新しい治療法を開発します。

【研究】

- (1) 内皮間葉移行(EndMT)によるがん間質の形成機構の解明
- (2) 腫瘍血管・リンパ管を標的としたがんの進展と転移の抑制への試み
- (3) リソソーム膜の「地図」づくり
- (4) ヘパラン硫酸プロテオグリカンを介したロジスティクス
- (5) 3DマイクロX線ムービー装置の開発と医学歯学への応用

分子情報伝達学分野

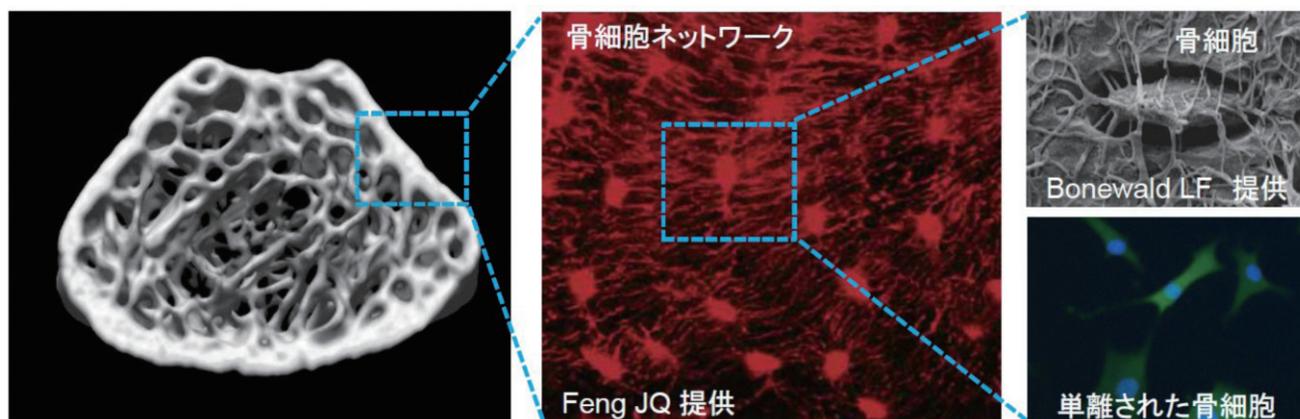
所在地 M&Dタワー8階北
TEL 03-5803-5472
FAX 03-5803-0193
MAIL naka.csi@tmd.ac.jp
分野HP <http://bonebiology.jimdo.com/>

教授 中島 友紀
助教 林 幹人 助教 小野 岳人



【研究の概要】

骨は、破壊と形成の絶妙なバランスによって動的な恒常性を保ちながら、常に生まれ変わっている臓器です。この再構築は、破骨細胞が古くなった骨を壊すことで一連のプロセスが始まり、骨芽細胞により新しい骨が充填されていきます。骨に埋没した骨細胞は、神経細胞様の細胞突起によって骨内の骨細胞同士だけではなく、骨表面の破骨細胞や骨芽細胞とも密接にコンタクトしていることが知られています。本研究室では、骨を構成する細胞とその細胞間ネットワークの制御機構を、遺伝子改変マウスを用いて生体レベルで明らかにすることで、骨の動的な恒常性維持機構と破綻メカニズムを理解し、革新的な治療戦略の確立を目標に研究に取り組んでいます。



【研究テーマ】

- (1) 骨リモデリングの制御機構の解明
- (2) オステオネットワークの解明
- (3) 骨のメカニカルストレス感受・応答御機構の解明
- (4) 骨疾患の治療標的分子の探索

代表的な研究論文

Sci Rep (2017), *J Dent Res* (2017), *Nat Immunol* (2017), *Immunity* (2016), *Nat Commun* (2016), *Immunity* (2015), *Ann Rheum Dis* (2015), *Nat Med* (2014), *Nature* (2012), *Nat Med* (2011), *J Clin Invest* (2010), *Proc Natl Acad Sci USA* (2010), *Cell* (2007), *Nat Med* (2006), *Nature* (2006), *Nat Med* (2005), *Arthritis Rheum* (2003), *Ann Rheum Dis* (2001), *Arthritis Rheum* (2001), *Endocrinology* (2000), *J Bone Miner Res* (2000), *Blood* (1999), *Arthritis Rheum* (1999), *Endocrinology* (1998), *J Bone Miner Res* (1997) etc

法歯学分野

教授 櫻田 宏一

特任助教 宇都野 創 特任助教 石井 名実子



所在地 M&Dタワー8階北

TEL 03-5803-4163

FAX 03-5803-4163

MAIL sakurada.fde@tmd.ac.jp

分野HP http://www.tmd.ac.jp/med/legm/houshi_top.html

【分野概要】

法歯学（歯科法医学）は、犯罪に関連するご遺体や生体試料からの個人識別はもとより、近年多発する大事故や大災害での歯科所見による身元確認という、社会的に重要な任務を担っています。特に、「死因・身元調査法」と一般に呼ばれる法律が成立して以降、個人識別に関する研究、教育および鑑定の推進がさらに求められるようになってきました。当分野では、最新の分子生物学的手法や機器分析等を用いた、歯や骨などの硬組織、軟組織、体液あるいは顔画像からの個人識別を主な業務としています。



白骨死体から身元を明らかにします。

【研究】

- (1) 歯科所見による身元確認
- (2) 歯・骨等の硬組織、軟組織および体液からの個人識別
- (3) 復顔・顔画像解析
- (4) 虐待・ネグレクト
- (5) 法中毒

医療経済学分野

教授 川淵 孝一
助教 五十嵐 公



所在地 M&Dタワー6階
TEL 03-5803-5931
FAX 03-5803-5933
MAIL kawabuchi.hce@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/hce/hce-J.htm>

【分野概要】

医療の役割は苦痛の除去のみならず、豊かな食生活、良好な人間関係といった生活の質に深く及んでいる。文字通り「生活を支える医療」のあり方について改めて考えるとき、これまでの議論があまりにも政治力学や医療関係者の利害といった動機から出たものが多すぎた。その結果として、肝心の国民の実態、医療が社会に還元した医学の成果という最も基本的な視点が確立されていない。

特に歯科分野では人間らしい生活を営むうえで、歯科医療が非常に重要な役割を果たしているが、それを裏付ける確かなデータはまだ提示されていない。

そこで本分野では、歯学に医学、看護、介護、薬学などを加えて医療経済学の視点から忘れがちだった医療の成果を学際的に再確認しながら、わが国の医療制度のあるべき姿を、国民の視点から探る。

【研究】

医療界で起こっている現象をマクロ・ミクロ経済の視点から分析する。

より具体的には、次の3点を研究目標とする。

- ①医学、歯学、看護、介護、薬学などを経済的視点から横断的に研究
- ②効率的な医療・介護・福祉のあり方についての政策提言
- ③歯科、医科、経済、経営、会計など各種の専門性の融合と相互発展

歯学教育開発学分野

教授 森尾 郁子
助教 關 奈央子



所在地 M&Dタワー7F
TEL 03-5803-4558
FAX 03-5803-4558
MAIL imorio.edev@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.dent.tmd.ac.jp/organization/edev.html>

【分野概要】

歯科大学には歯科医療専門職業人教育をおこなう使命があり、さらにその上で大学としての個性をもったカリキュラムを提供する必要があります。歯学教育開発学分野は平成12年4月より大学院医歯学総合研究科に設置された「歯学教育」を研究対象とした分野です。現在では歯学教育に関する研究や教材開発を行ないながら、歯学部生や大学院生に対するグローバル人材育成のためのコースの提供やコーディネートを行なっています。

Main educational goal of this section as part of graduate school is to help students in health care sciences learn the basics of medical/dental curriculum: educational objectives, strategies and evaluation. This section is currently involved in the undergraduate dental education as the coordinators of multiple modules: the courses for global communication, and the electives including various English courses and courses for international exchange.

【研究】

1. 医療専門職業人教育のためのカリキュラム研究
Research on curriculum for health care professional education
2. 歯学教育の国際比較
Comparative study of domestic and international dental education
3. 医療専門職業人教育における教育手法の研究・開発
Research and development of educational methods in health care professional education
4. 医療専門職業人教育における英語教育に関する研究・開発
Research and development of English education programs in health care professional education

国内外の歯科医療従事者に教育コースを提供



シミュレーション教材開発例



歯学教育システム評価学分野

教授 荒木 孝二



所在地 1号館西5F
TEL 03-5803-4577
FAX 03-5803-4577
MAIL k.araki.gend@tmd.ac.jp
分野HP http://www.tmd.ac.jp/dept/mdc_2/gend/index.html

【分野概要】

大学院教育では歯学教育システムの変革期にあたり、教育システム評価の方法論の構築と実践を主として、自学自習、問題発見・解決型思考能力の啓発に役立つ教育を行っている。特に卒前および卒直後における国際的な教育水準を達成するための教育システムの構築とその評価方法の開発、教育カリキュラム評価方法、教育システム評価の検証法、および国際的な教育水準評価システムについて詳細な知識を習得できるようにセミナー、演習を行っている。また、歯科臨床技術を歯学生、歯科研修医が効率的に修得、向上できるようになるための技術向上プログラムの開発も行っている。これには、スキルラボラトリーに設置されている完全バーチャルリアリティシミュレーション機器である「Simodont」と従来のマネキン内の顎模型と人工歯を用いた歯科用模擬ユニットの連携プログラムを中心に行っている。

歯学部学生教育では、①D1モジュール「歯学入門」、②D5モジュール「課題統合セミナー」ユニット「全人的総合診断」、③D5D6モジュール「包括臨床実習」の責任者として、①②では講義・演習、③では包括臨床実習カリキュラムの作成・実行および学生臨床セミナーの開講、実習ポートフォリオのチェックなどを通して学生臨床実習が円滑に進行出来るようにしている。また、歯学科カリキュラムの授業日程、シラバス作成・点検について、歯学科教育委員会と連携して行っている。

【研究】

現在以下のような研究課題について取り組んでいる。

- 1) 歯学教育カリキュラム評価方法の開発
- 2) 歯学教育システム評価の妥当性・信頼性の検証方法の開発
- 3) 卒前・卒直後における国際的な教育水準評価システムの開発
- 4) バーチャルリアリティ教育シミュレーションシステムによる歯科技能能力向上プログラムの開発

教育メディア開発学分野

所在地 3号館5F
TEL 03-5803-4643
FAX 03-5803-0379
MAIL kinoshita.emdv@tmd.ac.jp
分野HP www.tmd.ac.jp/dept/toshozyouhou/emdv/index.html

教授 木下 淳博
助教 須永 昌代



【分野概要】

教育メディア開発学分野では、コンピュータシミュレーション教育システムやeラーニングシステムの開発・活用、医療系教育における教育メディアの開発・活用について研究しています。産学連携を推進して特許の取得も目指しており、歯学系だけでなく、歯学系以外の分野の先端技術を歯学教育に応用する研究を行っています。

【研究】

- 1) コンピュータシミュレーション教育システムの開発と活用に関する研究
- 2) 医療系教育におけるeラーニングシステムの活用に関する研究
- 3) 医療系教育における教育メディアの開発と活用に関する研究
 - シミュレーション実習用技能評価装置の研究
 - 歯科実習用顎模型の研究・開発
 - 術者視線自動撮影・表示・録画システムの歯学教育への活用に関する研究
 - カメラ、ミラー及び画像反転ユニット付ハンドピースシステムの開発

歯科医療行動科学分野

教授 俣木 志朗

准教授 新田 浩

助教 梅森 幸



所在地 10号館3F

TEL 03-5803-5894

MAIL mataki.diag@tmd.ac.jp

分野HP <http://www.tmd.ac.jp/grad/behd/behd-J.htm>

【分野概要】

行動科学 (Behavioral Sciences) とは、人間の個人行動や社会行動、あるいは人間の心の働きである知性・感情・意思 (知・情・意) に焦点を当てながら、人間を全人的により深く理解しようと試みる、学際的な理論体系の学問領域である。行動科学はいわゆる医歯学教育の中の「臨床系」と「基礎系」という分類の枠を超えた、横断的、学際的な領域を形成している。生理学、生化学、解剖学などの人間の医学生物学的側面を扱う基礎学問と同様、行動科学は人間特有の心理・社会的側面を重視しており、人間を理解しなければならない医療者にとっては必須の学科目とされている。

【研究】

本分野では以下のテーマを対象として研究を行っている。

- (1) 歯学教育における行動科学の体系化
- (2) 歯学教育カリキュラム開発における行動科学の応用
- (3) 患者による病院機能評価に関する研究
- (4) 患者による歯学臨床教育評価に関する研究
- (5) 歯科医療、歯科医学における行動科学の応用に関する研究

口腔健康教育学分野

教授 吉田 直美
講師 小原 由紀



所在地 1号館西8F
TEL&FAX 03-5803-4646
MAIL yoshida.ohce@tmd.ac.jp;

【分野概要】

歯科衛生士は、人の生涯にわたる口腔保健を支える専門職として、歯科医療はもとより保健・医療・福祉の連携においても多様な役割がある。高齢化の進展に伴う歯科保健医療ニーズの多様化、および歯科医療技術の高度化や健康に対する国民意識の高まりなどを背景に、歯科衛生士の高い臨床実践能力がますます求められる。

本分野では、健康教育を通じて、生涯にわたり人々の口腔健康を維持・増進し、健康寿命を延伸するために必要な専門知識・技術および態度を修得させるとともに、健康教育実践や多職種連携に欠かせない専門家としてのコミュニケーション能力についてもカウンセリングの基礎訓練を通じて身に付けさせる。

研究では、高齢者をはじめ、様々な世代を対象とした口腔保健行動や健康状態を明らかにし、健康課題を解決する方策について検討している。また、口腔保健を支える歯科衛生士の卒前・卒後教育に関する研究を行っている。

【研究】

- 1) 口腔保健行動に関する研究
更年期女性や高齢者を対象とした口腔保健行動、行動変容等に関する研究
- 2) フレイルとオーラルフレイルに関する研究
フレイルとオーラルフレイルのスクリーニングや対応策に関する研究
- 3) 要介護者の口腔衛生管理に関する研究
要介護者の口腔衛生管理の手法や効果に関する研究
- 4) 口腔健康管理に関する研究
大学生を対象とした歯科疾患予防、口腔健康教育の啓発に関する研究
- 5) 歯科衛生士の教育に関する研究
歯科衛生士の卒前、卒後教育の手法、eラーニング教材の活用と成果等に関する研究

口腔保健衛生基礎学分野

講師 坂本 裕次郎

所在地 1号館西8F
TEL 03-5803-4642
FAX 03-5803-0239
MAIL y.sakamoto.bsos@tmd.ac.jp
分野HP http://www.tmd.ac.jp/dept/oral_health_care/mpa/index.html

【分野概要】

口腔保健衛生基礎学分野は、平成24年4月の大学院・医歯学総合研究科の改組によって、修士課程・医歯理工学専攻の中に新設された分野です。

【研究】

1. 頭頸部の肉眼解剖学および臨床解剖学的研究
おもに摂食嚥下の正常機能を理解し、機能異常の診断方法と機能回復の治療方法を向上させるために必要となる解剖学の研究を行っている。
2. 口腔保健に関わる基礎医学・歯学の研究
3. 口腔保健の臨床応用に関わる基礎医学・歯学の研究

口腔機材開発工学分野

教授 高橋 英和
講師 安江 透
助教 岩崎 直彦

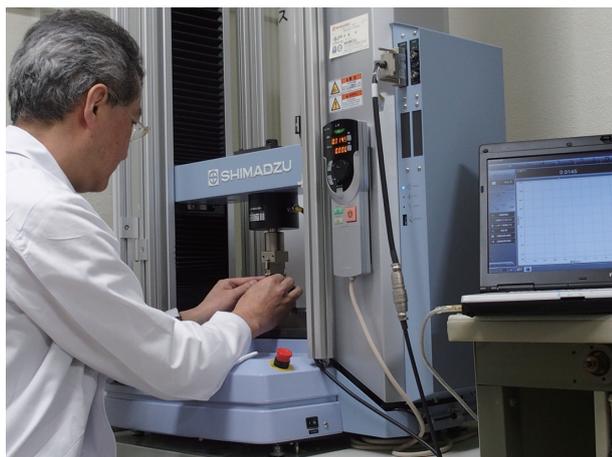


所在地 2号館2階
TEL 03-5803-5379
MAIL takahashi.bmoe@tmd.ac.jp
分野HP <http://www.tmd.ac.jp/bmoe/>

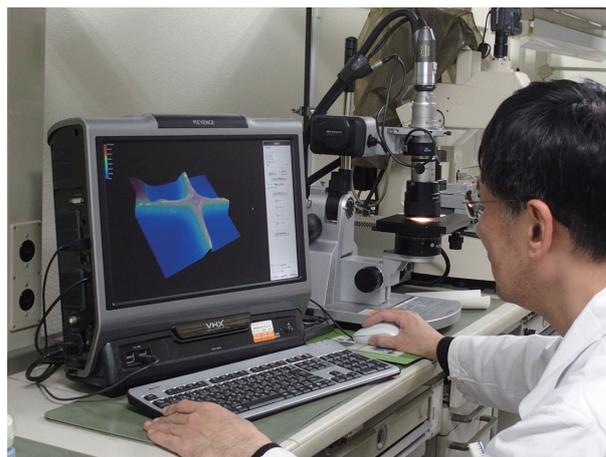
【分野概要】

教育においては口腔保健工学の教育に必要な歯科材料、器械の基礎知識を教授するとともに、実際に歯科材料の特徴を理解するための実習指導と補綴技工の実習指導を行っている。

研究においては新たな歯科材料の開発と評価を行っている。



各種試験機を用いて、歯科材料の物性についての解析を行っている。



CCDマイクロスコープを用いて、表面性状、寸法変化、磨耗量などの測定と分析を行っている。

【研究】

本分野は、ものづくりの技術を科学的な基盤をもとに進展させ、医療機器の開発と加工に活かすための技術の研究と開発を行っている。以下のようなテーマを対象として研究を行っている。

本分野は、ものづくりの技術を科学的な基盤をもとに進展させ、医療機器の開発と加工に活かすための技術の研究と開発を行っている。以下のようなテーマを対象として研究を行っている。

- 1) CAD/CAM用材料の物性評価
- 2) 光造形法を用いた鋳造用原型での鋳造精度の評価
- 3) ガラス繊維の歯科応用
- 4) 歯科用セラミックスの現状評価と新しい評価方法の確立
- 5) 象牙質に類似する被削性を有するコンポジットレジンの開発
- 6) 光干渉断層装置（OCT）を用いた窩洞充填状態の観察
- 7) 象牙質と各種歯冠修復材料の疲労特性の評価
- 8) 硬質レジンの物性評価と各種材料との接着性の改善
- 9) マウスガードとフェイスガード材料の衝撃吸収能の評価方法

医療基盤材料研究部門

金属生体材料学分野

Dept. Metallic Biomaterials

教授 埴 隆夫

Prof. Takao Hanawa



准教授 堤 祐介 助教 土居 寿 助教 蘆田 茉希

Assoc. Prof. Y. Tsutsumi Assist. Prof. H. Doi Assist. Prof. M. Ashida

特任助教 陳 鵬 助教(東工大クロスアポイントメント) 海瀬 晃 技術職員 岡野秀鑑 技術職員 中石 典子

Assist. Prof. P. Chen

Assist. Prof. A. Umise

Eng. Official. S. Okano

Eng. Official. N. Nakaishi

医療と工学の架け橋－金属－

Intermediary between medicine and engineering : Metals

1. MRIアーチファクトを抑制するZr合金の開発

Development of Zr-based alloys for minimizing MRI artifacts

2. 電気化学的表面処理による金属の生体機能化

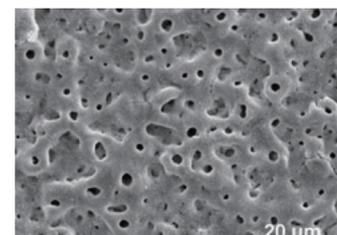
Bio-functionalization of metals with electrochemical surface modification

3. 強加工による高強度チタン合金の開発

Development of titanium alloys by severe working

4. 金属アレルギーへの対応

Effort to minimize metal allergy

ジルコニウム合金製脊椎デバイス
Spinal fixation devices consisting of zirconium alloy陽極酸化による多孔質酸化皮膜
Porous oxide layer formed by anodic oxidation

最近のトピックス

- AMED戦略的イノベーション創出推進プログラム(S-イノベ)採択課題を推進しています！
課題名：金属系バイオマテリアルの生体機能化－運動骨格系健康長寿の要－
- 学術・国際的高度人材育成ライフイノベーションマテリアル創製共同研究プロジェクトを推進しています！
- 科学研究費補助金の採択課題を推進しています！
基盤研究(B) 1件、基盤研究(C) 2件、若手研究(B) 2件、挑戦的萌芽研究 1件
- JSPS二カ国間共同研究(日本－インド)を推進しています！
課題名：チタン合金の骨髄内での骨癒合を抑制するための表面改質

大学・企業との共同研究

北海道大学、東北大学、東京大学、東京工業大学、大阪大学、東京女子医科大学、芝浦工業大学、日本大学、韓国慶北大学、フィンランドオウル大学、チェコマサリク大学、ブラジルサンパウロ州立大学、国立病院機構北海道医療センター、インド中央電気化学研究所、帝人ナカシマメディカル(株)、アイシン精機(株)など

学内共同研究

摂食機能保存学、歯髄生物学、先端材料評価学、部分床義歯補綴学、インプラント・口腔再生医学、咬合機能矯正学、顎顔面矯正学、脳神経機能外科学、整形外科学、有機生体材料学、生体材料機能医学、物質医学各分野

最近の受賞

日本歯科理工学会 学会賞・論文賞・研究奨励賞、日本バイオマテリアル学会 学会賞・ハイライト講演、日本金属学会 学術功績賞・論文賞、未踏科学技術協会インテリジェント材料・システム研究会 高木賞、腐食防食学会 岡本剛記講演賞・進歩賞、各種国際学会ポスター賞など

最近の主な論文・著書

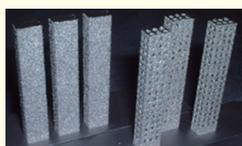
- Chen P, Aso T, Sasaki R, Tsutsumi Y, Ashida M, Doi H, Hanawa T. Micron/submicron hybrid topography of titanium surfaces influences adhesion and differentiation behaviors of the mesenchymal stem cells. J Biomed Nanotechnol 13 (2017) 324-336.
- Tsutsumi Y, Niinomi M, Nakai M, Shimabukuro M, Ashida M, Chen P, Doi H, Hanawa T. Electrochemical surface treatment of a β -titanium alloy to realize an antibacterial property and bioactivity. Metals 6 (2016) 76.
- Ashida M, Chen P, Doi H, Tsutsumi Y, Hanawa T, Horita Z. Superplasticity in the Ti-6Al-7Nb alloy processed by high-pressure torsion. Mater Sci Eng A 640 (2015) 449-453.
- 岡野光夫監修、田畑泰彦・埴 隆夫編著. バイオマテリアル その基礎と先端研究への展開. 東京化学同人、2016、354p.
- 埴 隆夫編. 医療用金属材料概論. 日本金属学会、2010、278p.
- 埴 隆夫、米山隆之. 金属バイオマテリアル. コロナ社、2007、158p.

研究室出身者の主な就職先

大学・研究機関：東北大学、山形大学、工学院大学、関西大学など

官公庁：特許庁、医薬品医療機器総合機構(PMDA)

企業：(株)IHI、日本メディカルマテリアル(株)(現：京セラ(株))、テルモ(株)、日本ストライカー(株)、(株)ジーシー、日本ライフライン(株)、TOTO(株)、DOWAホールディングス(株)、クラリオン(株)、(株)日立メディコ、貝印(株)、(株)ディスコ、田中貴金属(株)、新日鐵住金(株)、(株)NTTデータ、東邦チタニウム(株)



医療基盤材料研究部門

無機生体材料学分野

Dept. Inorganic Biomaterials

教授 山下 仁大

Prof. Kimihiro Yamashita

准教授 中村 美穂

助教 堀内 尚紘

Assoc. Prof. M. Nakamura

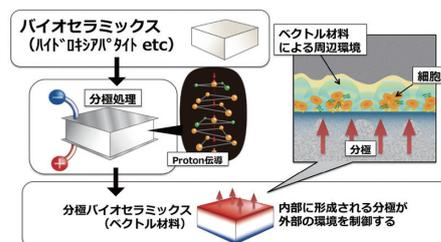
Assist. Prof. N. Horiuchi



生体を制御する最先端バイオセラミックス

Advanced Bioceramics for Biomanipulation

1. バイオセラミックエレクトレットの創製
Development of bioceramic electrets
2. 分極アパタイトセラミックスによる電場空間制御
Local control of electrical space by polarized apatite ceramics
3. バイオセラミックスによる細胞・組織制御
Manipulation of biological responses by bioceramics
4. バイオセラミックスによる医療用デバイスの開発
Development of implantable devices by ceramic technologies



分極バイオセラミックスの作製とエレクトロベクトル効果
Preparation of polarized bioceramics with electrovector effects

1. バイオセラミックエレクトレットの創製

セラミックスは熱電気的な処理をすると大きな静電気をためることができます。この電気エネルギーはエレクトロベクトル効果とよばれる機能を発生させます。

2. 分極アパタイトセラミックスによる電場空間制御

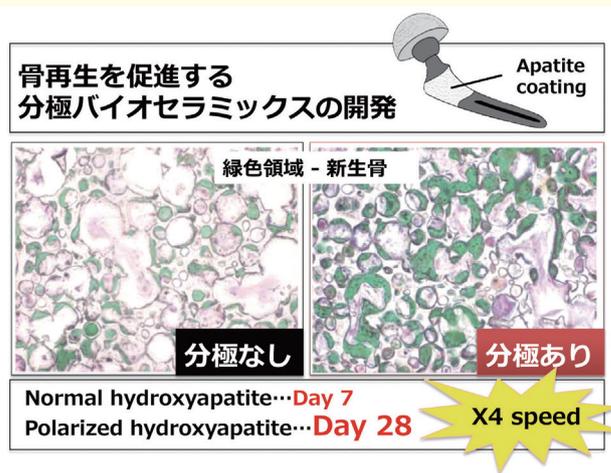
エレクトロベクトルセラミックスが有する電場強度や電場分布を材料学的・電気化学的・結晶化学的側面から評価し、分極発生機構の解明、局所分極制御技術の確立を目指します。

3. バイオセラミックスによる細胞・組織制御

エレクトロベクトルセラミックスのもつ静電エネルギーを局所的にコントロールすることにより、タンパク質吸着、細菌吸着、培養細胞増殖・接着・分化や骨組織修復に効果があることが判明しています。

4. バイオセラミックスによる医療用デバイスの開発

事故や病気で失われた骨や関節を回復させるために、自分の骨と同じくらいのすぐれた修復力を持つセラミックスを開発しています。



未分極/分極ハイドロキシアパタイト上での骨伝導性の比較
Comparison of osteoconduction on normal and polarized hydroxyapatite

1. Development of Bioceramic electrets

Some ceramics, such as a hydroxyapatite, are able to be ionically polarized by thermoelectrical treatments. Consequently, the polarized ceramics have large and time-durable induced electrostatic charges on their surfaces. The effects of the induced charges profoundly dominate the proximate few millimeter regions. We named the effects *Electrovector Effects* and develop *Electrovector ceramics* defined as ceramics emitting the *Electrovector Effects*.

2. Local control of electrical space by polarized apatite ceramics

The electrostatic energies of the *Electrovector Effects* aforementioned dominate the limited proximate areas and can control reactions locally. Therefore, the *Electrovector Ceramics* can manipulate biological responses in a target space by both of the surface character and the electrostatic energies of the *Electrovector Ceramics*.

3. Manipulation of biological responses by bioceramics

We apply the *Electrovector ceramics* aforementioned to implant systems, such as artificial bones, bone joints, tooth roots, and are developing implantable devices with autograft-like osteoconductivities.

4. Development of implantable devices by ceramic technologies

We are extending our researches based on ceramic technologies farther, such as a control of oral environment, an improvement of oral esthetics, more effective and precise diagnosis systems for clinical laboratory medicine.

医療基盤材料研究部門

有機生体材料学分野

Dept. Organic Biomaterials

教授 由井 伸彦

Prof. Nobuhiko Yui

助教 田村 篤志

Assist. Prof. A. Tamura

助教 有坂 慶紀

Assist. Prof. Y. Arisaka



明日を拓く超分子バイオマテリアル設計

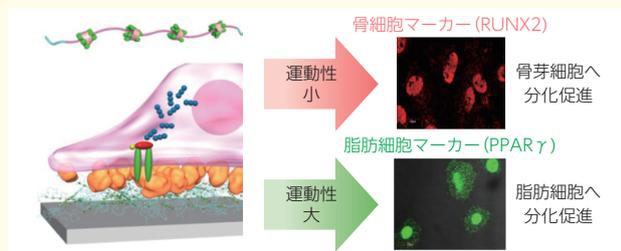
Emerging design of supramolecular biomaterials

1. 動的表面上における細胞機能の制御
Regulation of cell adhesion and differentiation by dynamic surfaces
2. 細胞内分解性ポリロタキサン の 医 薬 応 用
Therapeutic applications of intracellularly dissociable polyrotaxanes
3. ポリロタキサンを用いた生体分子複合体によるナノメディシン応用
Nanomedicine applications of supramolecular polyrotaxane-biomolecule complexes
4. 分解性ポリロタキサンを用いた次世代歯科材料の設計
Design of next-generation dental materials based on biocleavable polyrotaxanes

当分野では、線状高分子と環状分子(シクロデキストリン)からなる超分子ポリロタキサンを用いたバイオマテリアルとしての応用を展開しています。ポリロタキサンの特徴的な構造に由来する環状分子の可動性、骨格の剛直性、分解応答性などを利用し、これまでにない機能を示すバイオマテリアルの創製を目指しています。

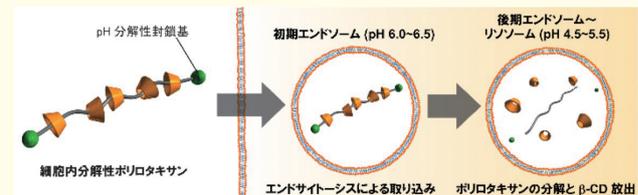
可動性表面上における細胞機能の制御

基材表面に細胞が接着する際の、運動性の影響についてポリロタキサンを用いて研究しています。環状分子の運動性の大小によって接着形態が変化することや、多分化能を有する間葉系幹細胞の分化が表面の分子運動性で制御可能であることが明らかとなりました。このような分子運動性による細胞機能の制御を通じて再生医療分野への貢献を目指しています。

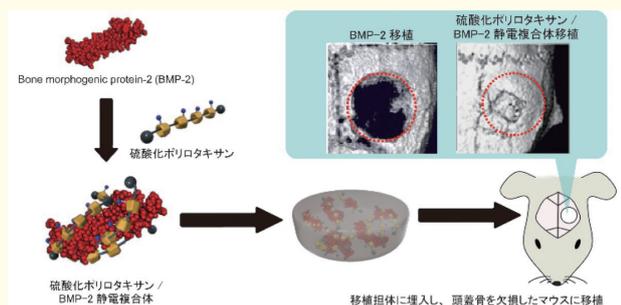


細胞内分解性ポリロタキサン の 医 薬 応 用

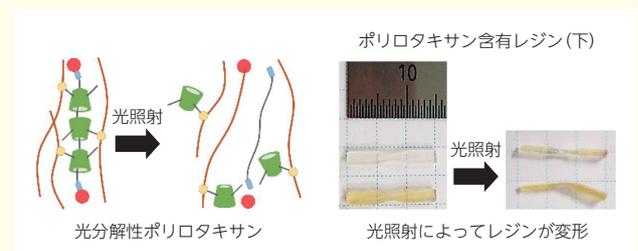
細胞内分解性ポリロタキサンは細胞内環境に応答して超分子構造が崩壊しシクロデキストリンを細胞内に放出します。放出されたシクロデキストリンが脂質・ステロールに作用することで、特定の疾患治療に応用できることを見出しています。例えば、細胞内にコレステロールの蓄積を生じるニーマンピック病C型に対して、ポリロタキサンがコレステロールの排泄を促進することで治療効果を示すことを明らかにしています。このようなポリロタキサンの作用を基に、医薬応用を推進しています。

ポリロタキサンを用いた生体分子複合体による
ナノメディシン応用

生体分子の機能をより高効率に発揮するために、ポリロタキサンを用いた超分子複合体の利用を検討しています。ポリロタキサンの分子可動性や主鎖骨格の剛直性が生体分子の生理活性や細胞内動態に与える影響を検討しています。このような複合体はナノメディシンとしての応用が期待されます。

分解性ポリロタキサンを用いた
次世代歯科材料の設計

当分野は、現在の歯科医療で使用されるレジンや歯科用接着剤の開発に携わってきました。現在、当分野では光分解性ポリロタキサンを含有した歯科用接着剤の開発を進めております。既存の接着剤は簡便な剥離の方法がなく、剥離時に歯質損傷が懸念されますが、しかし、光分解性ポリロタキサン含有接着剤は光照射によって材料や接着強度が低下するため、低侵襲な歯科治療に貢献すると期待されます。



生体機能修復研究部門

生体材料機能医学分野

Dpt. Biofunction Research

教授 位高 啓史

Prof. Keiji Itaka

准教授 永井 亜希子

Assoc. Prof. A. Nagai

助教 野崎 浩佑

Assist. Prof. K. Nozaki



運動感覚機能再生に向けた次世代医療技術開発

Recovering and reconstructing sensorimotor functions

1. mRNA送達による新しい遺伝子治療

mRNA-based therapeutics as a new paradigm of gene therapy

2. 遺伝子核酸医薬による再生医療

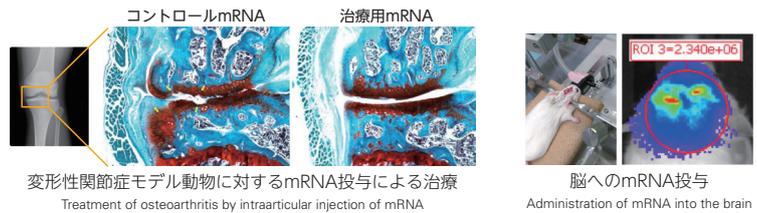
Regenerative medicine using gene and oligonucleotide therapeutics

3. 細胞移植治療に応用可能なスフェロイド細胞培養基盤

Cell therapy using genetically-modified spheroid transplantation

4. 骨形成能を亢進させるマイクロ/ナノ機能性材料

Osseointegrated dental implants by regulating micro/nano structure



最近のトピックス

- 位高啓史教授が着任しました。
- 文部科学省「革新的イノベーション創出プログラム(COI STREAM)」、AMED感染症実用化研究事業、科学研究費補助金などの採択課題を推進しています。

大学・企業との共同研究

東京大学、大阪大学、東京工業大学、埼玉医科大学、明治薬科大学、防衛医科大学、名古屋市立大学、千葉大学、新潟大学、千葉工業大学、理化学研究所、日本女子大学、神戸薬科大学、Harvard大学、Ludwig-Maximilians-Universität München、川崎産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター、国立障害者リハビリテーションセンター、実験動物中央研究所、帝人(株)、東レ(株)、日油(株)、アストラゼネカ(株)など

学内共同研究

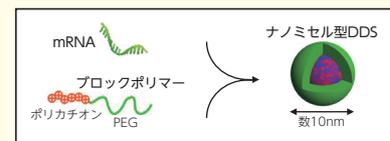
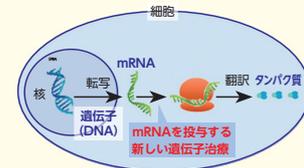
脳神経病態学、生命機能情報解析学、摂食機能保存学、高齢者歯科学、歯周病学、スポーツ歯科学、金属生体材料学各分野

最近の受賞

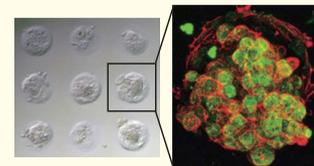
日本DDS学会水島賞、優秀発表賞、日本炎症・再生医学会優秀演題賞、International mRNA Health Conference Best Abstract Award、日本歯科理工学会学会賞・研究奨励賞、遺伝子・デリバリー研究会優秀発表者賞、日本バイオマテリアル学会科学奨励賞、優秀ポスター賞など

最近の主な論文・著書

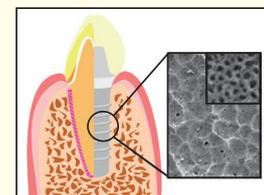
- Lin CY, et al. Messenger RNA-based therapeutics for brain diseases: An animal study for augmenting clearance of beta-amyloid by intracerebral administration of neprilysin mRNA loaded in polyplex nanomicelles. J Control Release. 235:268-75, 2016
- Uchida S, et al. Treatment of spinal cord injury by an advanced cell transplantation technology using brain-derived neurotrophic factor-transfected mesenchymal stem cell spheroids. Biomaterials. 109:1-11, 2016
- Uchida H, et al. Synthetic Polyamines to Regulate mRNA Translation through the Preservative Binding of Eukaryotic Initiation Factor 4E to the Cap Structure. J Am Chem Soc. 138(5):1478-81, 2016
- Aini H, et al. Messenger RNA delivery of a cartilage-anabolic transcription factor as a disease-modifying strategy for osteoarthritis treatment. Sci Rep. 6: 18743, 2016
- Hattori T, et al. An electrostatic field on a bioceramic growth surface suppressed leiomyosarcoma cell proliferation but accelerated differentiation International Journal of Metallurgical & Materials Engineering. 2:127,2016;
- 位高啓史. メッセージRNA医薬を実現するDDS開発と疾患治療への応用. Drug Delivery System (DDS) 31 (4) : 343-351, 2016



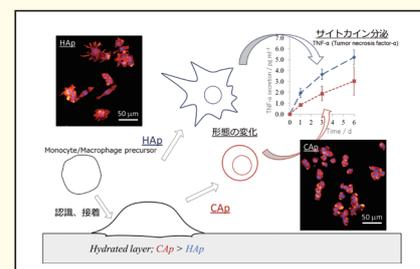
mRNA生体内投与を実現するナノDDS
Nano DDS for in vivo mRNA delivery



100 μm径に微細加工されたスフェロイド細胞塊培養基盤
Micropatterned substrate for spheroid culture



骨芽細胞の細胞周期を制御するマイクロ/ナノ構造
Micro/nano structure for controlling cell cycle of osteoblasts



材料—生体組織間反応
Interaction between biomaterials and the host tissues

生体機能修復研究部門

物質医工学分野

Dept. Material-based Medical Engineering

教授 岸田 晶夫

Prof. Akio Kishida

准教授 木村 剛 助教 橋本 良秀
 Assoc. Prof. T. Kimura Assist. Prof. Y. Hashimoto



最前線のバイオマテリアル

Latest Frontiers of Biomaterials

1. 安全な再生医療用移植材料の開発
 Development of novel tissues with high reliance for regenerative medicine (Bioscaffold)
2. 免疫制御を目指した細胞特異的捕獲・放出技術の創成と応用
 Development of high specific cell capture device for immunological control
3. 細胞周辺環境制御による幹細胞制御システムの開発
 Development of regulation system for stem cells by controlling cellular microenvironments
4. 基底膜構造因子が細胞に及ぼす影響の解明と組織再構築への応用
 Elucidation of cellular response mechanism on the various extracellular matrix

最近のトピックス

- 医歯工連携による医療イノベーション創出事業 — 生物学と工学を融合したバイオマテリアルの学術創成 — を推進しています。
- 科学研究費補助金の採択課題を推進しています。
- 日経産業新聞(2016年5月)、日経新聞(2016年10月)で研究が紹介されました。

大学・企業との共同研究

京都大学、大阪大学、東京大学、茨城大学、大阪工業大学、東北工業大学、芝浦工業大学、東京女子医科大学、豊橋技術科学大学、鹿児島大学、物質・材料研究機構、国立循環器病研究センター、岡山大学、東北大学、ADEKA、化学及び血清療法研究所、東芝

学内共同研究

分子細胞制御、部分床義歯補綴学、眼科学、システム発生・再生医学、応用再生医学

最近の受賞

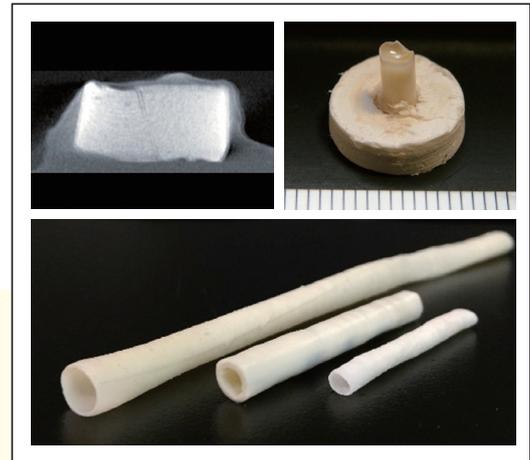
2016 Journal of Materials Chemistry B Presentation Prize、ライフサポート学会 研究奨励賞など

最近の主な論文・著書

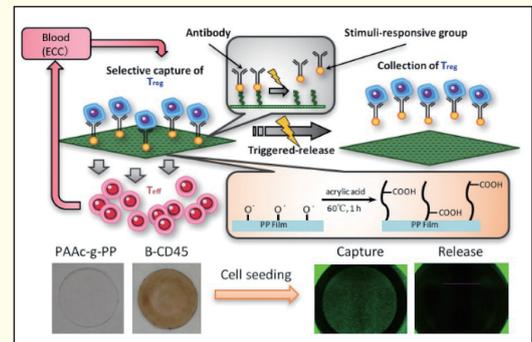
- Nakamura N. et al, Overview of the Development, Applications, and Future Perspectives of Decellularized Tissues and Organs, ACS Biomaterials Science and Engineering, 2017
- Kimura T. et al, Capture and Release of Target Cells Using a Surface That Immobilizes an Antibody via Desthiobiotin-Avidin Interaction, Sensor and Materials, 28, 1255-1263, 2016.
- Hashimoto Y, et al. Ultrastructural analysis of the decellularized cornea after interlamellar keratoplasty and microkeratome-assisted anterior lamellar keratoplasty in a rabbit model, Scientific Reports, 6, 2016
- Akazawa K. et al. Double-layered cell transfer technology for bone regeneration, Scientific Report, 6, 2016.
- Suwa Y, et al. Thermal denaturation behavior of collagen fibrils in wet and dry environment. J Biomed Mater Res B Appl. Biomater. 104(3), 538-545, 2016.

研究室出身者の主な就職先

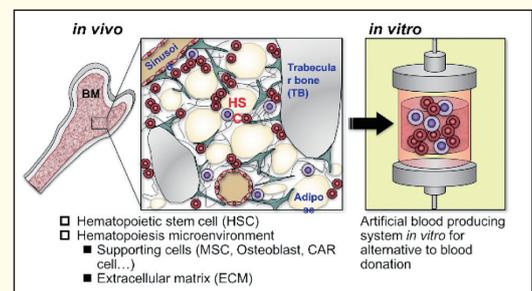
大学・研究機関：信州大学、京都大学、芝浦工業大学、東京医科歯科大学など
 官公庁：医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
 企業：フェザー安全剃刀、日本シーカ、東海理化電機製作所、吉田製作所、新日本科学、アイオン、アクアス、三菱化学メディエンス、塩野義製薬、日本ピグメント、ミシュランリサーチアジア、IHI検査計測、ニチレイフーズ、池田糖化工業、富士フィルムメディカル、メディカルライン、大洋薬品工業など



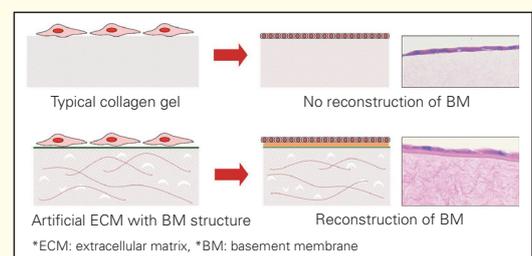
左上：脱細胞化骨の歯科補填材料応用、右上：脱細胞化皮膚からなる経皮デバイス、下：ファイバー複合化小口径脱細胞化人工血管



体外循環型の細胞選択的な捕獲・回収システム



骨髄様マトリックスによる造血環境の構築と応用



基底膜構造の再構築

生体機能修復研究部門

バイオメカニクス分野

Dept. Biomechanics

教授 川嶋 健嗣

Prof. Kenji Kawashima

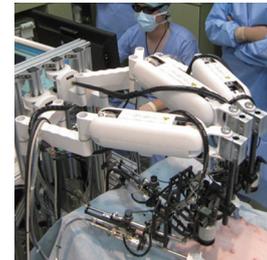
助教 菅野 貴浩 助教 宮崎 哲郎
 Assist. Prof. T. Kanno Assist. Prof. T. Miyazaki



機械制御を基盤とした医療機器開発

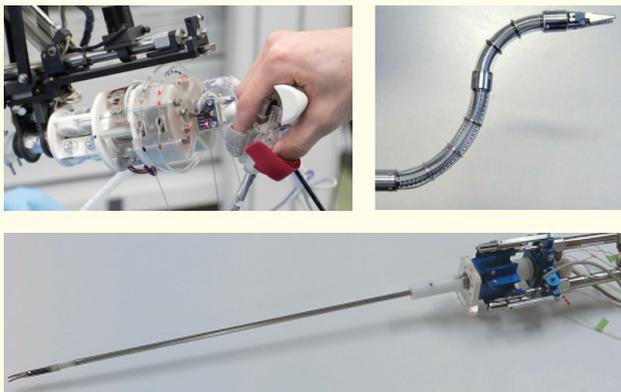
Development of medical devices based on mechanical control

1. 手術ロボット用鉗子マニピュレータの開発
Development of Forceps Manipulator for Surgical Robot
2. 空気圧ゴム人工筋を用いたパワーアシスト装置
Power Assist Device using Pneumatic Artificial Rubber Muscle
3. 手術ロボットの操作性評価
Evaluation of Surgical Robot System
4. 医療用デバイスの開発
Development of Medical devices



力覚提示機能を有する手術支援ロボットシステム
Surgical robot system with force perception

川嶋研では、制御工学、ロボット工学、流体工学を基盤とし、実機（ハード）とシミュレーションや制御プログラム（ソフト）、電動と空気圧駆動、工学と医学や歯学、人間と機械のインテグレーション（融合）をキーワードとして医療機器開発の研究を進めています。



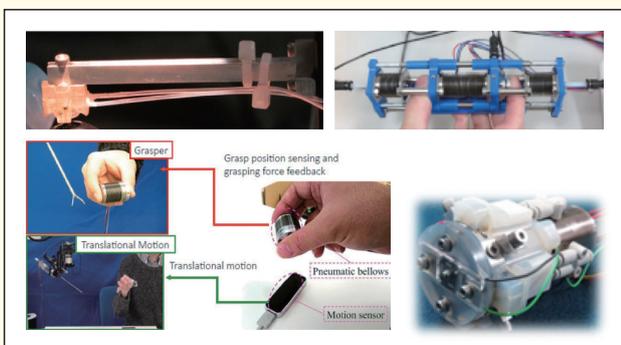
手術ロボット用鉗子マニピュレータの開発
Development of Forceps Manipulator for Surgical Robot

手術ロボットの性能を向上させるために、腹腔内4自由度鉗子やその他様々な鉗子の設計と試作を行い、手術ロボットに搭載して評価実験を行っています。



空気圧ゴム人工筋を用いたアシスト装置
Assist Device using Pneumatic Artificial Rubber Muscle

空気圧人工筋肉を用いて、歩行や跳躍といった人の下肢の運動をアシストする装置の開発を行っています。



医療用デバイスの開発
Development of Medical Devices

空気圧駆動が柔らかさを有し、力制御に適している、負圧による吸引が可能であるなどの利点を活用した医療用デバイスを開発しています。



手術ロボットの操作性評価
Evaluation of Surgical Robot System

東京工業大学と共同開発している手術ロボットIBISを、本学医学部の協力を得て、その操作性、有効性を検証するとともにロボットに求められる性能と機能について調べています。

医療デバイス研究部門

バイオエレクトロニクス分野

Dept. Bioelectronics

教授 宮原 裕二

Prof. Yuji Miyahara

准教授 松元 亮 助教 合田 達郎

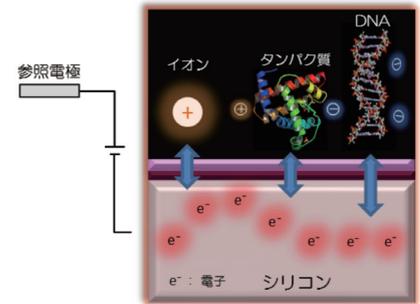
Assoc. Prof. A. Matsumoto Assist. Prof. T. Goda



新医療を切り拓くナノバイオ工学

Nanobio-engineering Explores New Medicine

1. 簡便・高スループットな次世代DNAシーケンシング解析
Bioelectronics for Next-generation DNA Sequencing
2. がん早期診断のための簡易検査デバイスの創製
Devices for Early Cancer Diagnosis
3. 炎症およびバクテリア感染に伴う分子動態の解明
Discovering Molecular Dynamics on Bacterial Infection
4. 糖尿病治療のための“人工膵臓”の開発
“Artificial Pancreas” to Treat Diabetes
5. 局所pH測定による歯のう蝕検査法の開発
Quantitative Dental Caries Diagnosis by Micro pH Sensor

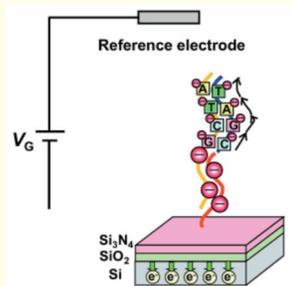


バイオトランジスタによる生体分子検出の概念図

宮原研では、健康で活力ある安心社会の実現を目指し、DNA・タンパク質・細胞など生体を構成する材料の機能と、半導体材料・デバイス機能との相互作用を明らかにし、生体分子とその機能を検出する原理・信号変換のメカニズムに関する研究を行っている。また、デバイス材料と生体分子との相互作用や信号変換機構を明らかにし、生体分子認識反応および細胞応答の微小な変化を高感度に検出する原理の研究を行っている。これらバイオ高分子・高分子化学・半導体技術を融合した機能化バイオデバイスはIT技術・ホームケア医療・遠隔医療システムを実現する技術として期待されている。

簡便・高スループットな次世代DNAシーケンシング解析

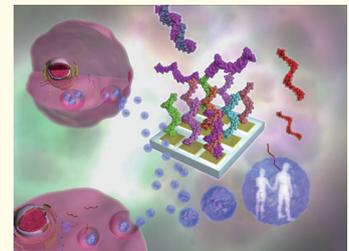
DNAの塩基配列解析やPCR増幅過程を電氣的にラベルフリーで高感度にモニタリングするため、半導体表面に機能分子ナノインターフェイスを創出する。従来の蛍光や生物発光を用いた光学的検出によるDNA塩基配列解析手法に代わる、小型で安価な次世代DNAシーケンサーとして期待される。



ラベルフリーのDNAシーケンシング

がん早期診断のための簡易検査デバイスの創製

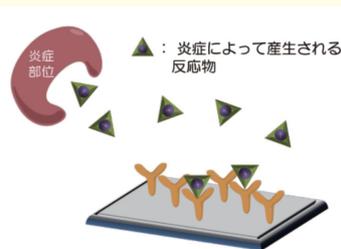
血液に含まれる微量ながんマーカーを迅速かつ高感度に検出するデバイス技術の確立を目指す。精緻な固/液界面設計により、電極表面における生体分子認識反応を効率的に行うための機能性ナノ有機界面を創製する。さらに、生体試料に由来する複雑な電氣的シグナルの中から目的の情報を高感度で得るための電極材料を検討する。



バイオセンサーによるがんマーカー検出

炎症およびバクテリア感染に伴う分子動態の解明

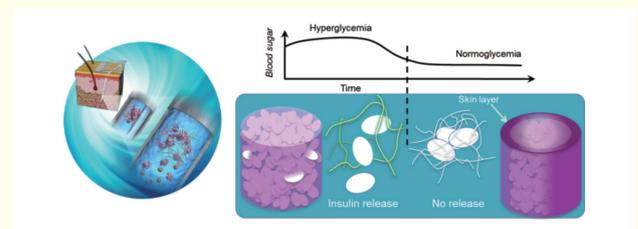
生体模倣表面を構築したバイオセンサーを用いて、炎症やバクテリア感染により誘導される分子動態を明らかにする。局所環境における生体分子との動的な相互作用の解明および外部刺激に対する生体応答の低侵襲性モニタリングを実現し、医療や生物学に貢献する新規な材料やデバイスを開発する。



バイオセンサー表面の機能化

糖尿病治療のための“人工膵臓”の開発

血糖値変化に対応してインスリン放出制御を行う完全合成型の“人工膵臓”を開発する。これにより糖尿病治療における患者負担を軽減し、安全性と生活の質を格段に向上させる。



完全合成型の“人工膵臓”とデバイスのイメージ

医療デバイス研究部門

バイオ情報分野

Dept. Biomedical Information

教授 中島 義和

Prof. Yoshikazu Nakajima

准教授 野村 典正

Assoc. Prof. F. Nomura



生体計測と計算機数値モデリング・シミュレーションによる生命システム理解と医療支援

Life-Scientific Analysis and Medical Synthesis using Living-body Measurement, Computer/Numerical Modeling and Simulation

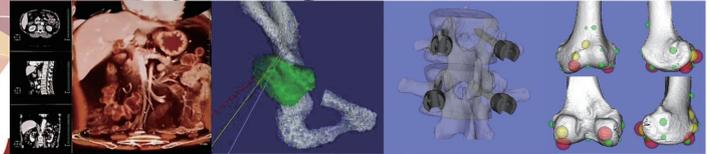
High- and multi- dimensional medical imaging



Standing-position CT scan

Artificial-joint 4D tracking

Artificial-intelligence (AI) analysis, modeling and synthesis of human-body and biological mechanisms



AI analysis and surgical planning

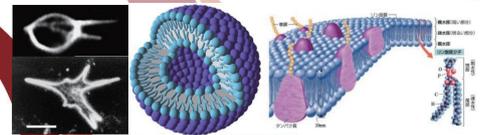
Human-body modeling



3D-shape endoscopy



Surgical procedure



Biological modeling and mechanism understanding

Seamless in-silico and in-vivo space fusion



Augmented reality (AR) and projection mapping (PM) in surgical navigation

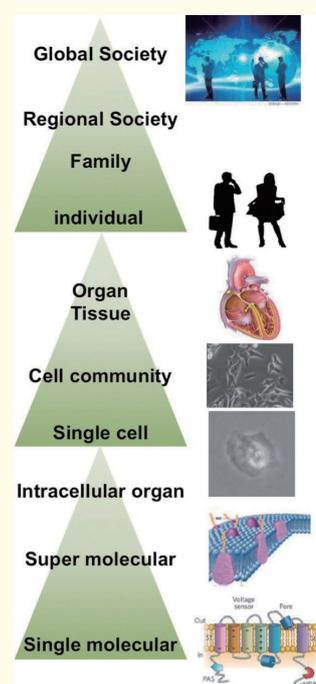
Informational/Numerical schemes

Physical schemes and interfaces



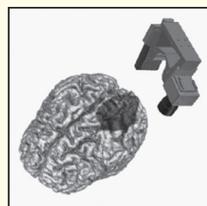
Body-mounted compact surgical robots

生体計測と計算機数値モデリング・シミュレーションの統合による生命システム解析・理解ならびに医療支援

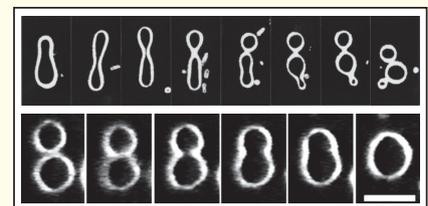


計測とモデリング・シミュレーションを統合した構成的アプローチによる生命システムの解析・理解とその医療支援への応用

本分野では、生体計測技術と計算機による生体モデリング・シミュレーション技術を統合して、生命システムのメカニズムの解析ならびに理解を目指します。生体を非侵襲で計測し、計算機により患者の生体モデルを構築します。それを医療ビッグデータから抽出した知識と比べて、人工知能により病変部検出、病状解析、治療計画立案を行います。さらに、その高次元・多次元融合技術を活かして、計算機内空間と術野実空間を融合し、医療とくに手術の支援を行います。これらは計測工学ならびに計算機科学を基礎とした生命システム理解への大局から局所へ向かうアプローチです。一方、局所的アプローチの大局的展開も目指します。生命の最小要素機能を再構築して、機能獲得に必要な因子を明らかにし、生命システムの理解を目指します。例えば、細胞は機能に応じて多様な形態をしています。その形態を維持するために必要な要素を明らかにするため、人工膜小胞の中に様々な細胞骨格タンパク質を封入し、その形態変化を観察します。また、心臓は極めて安定なリズムで拍動していますが、この安定性を維持するために必要な要素を明らかにするため、心筋細胞の数や空間的な配置を制御することで多様な細胞集団をつくり、その機能変化を計測して細胞集団の群居性を解析します。



病変の人工知能解析とデータ空間融合による手術支援



人工膜小胞の生成とトポロジー制御

医療デバイス研究部門

センサ医工学分野

Dept. Biomedical Devices and Instrumentation

教授 三林 浩二

Prof. Kohji Mitsubayashi

講師 荒川 貴博 助教 當麻 浩司

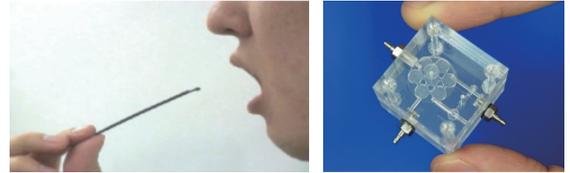
Junior Assoc. Prof. T. Arakawa Assist. Prof. K. Toma



センサ医工学で未来を築く

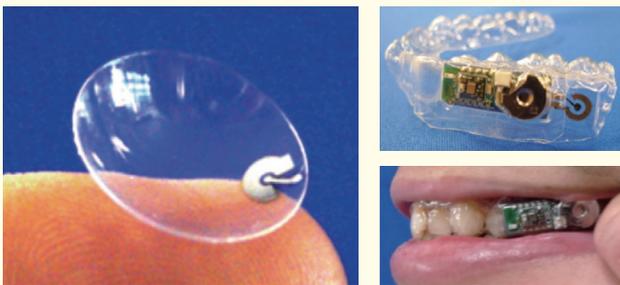
Advanced sensor technologies for biomedical and health sciences!

1. 体腔への着脱可能なバイオセンサ「キャビタスセンサ」
Detachable "Cavitas sensors" as bioinformation monitoring systems at body cavities
2. 生化学式ガスセンサ「バイオスニファ」と揮発性成分の可視化計測システム
Biological odor measurement "Bio-sniffers" & imaging system for gaseous components
3. 医療や環境医学のための免疫センサ
Immunosensors for medical treatment and environmental medicine
4. 化学エネルギーで駆動する「有機エンジン」を用いた人工臓器
'Organic engine' based on chemo-mechanical energy conversion



センサ医工学分野では、電気化学、機械工学、電子工学、材料工学、生化学など幅広い研究を基盤とし、バイオテクノロジーや情報技術(IT)を組み合わせ、バイオセンサ・バイオオプティクス・バイオMEMSなどの学際融合領域の研究を進めています。有機系材料とデバイス技術を組み合わせ、医工学分野での応用を目指した柔らかく生体適合性に優れたセンシングデバイスを構築しています。

生体成分モニタリング用「キャビタスセンサ」

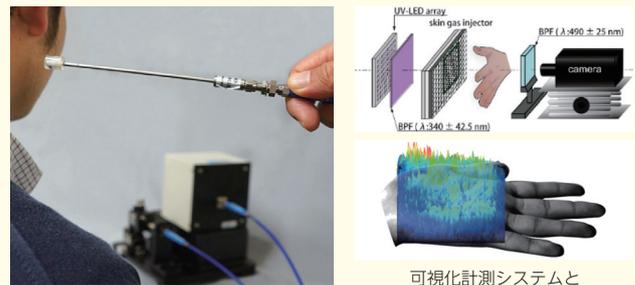


コンタクトレンズ型バイオセンサ

マウスガード型バイオセンサ

生体適合性の機能性高分子とMEMS技術を融合することで、「コンタクトレンズ型バイオセンサ」や「マウスガード型バイオセンサ」を開発し、新しい生体計測法を提案しています。

生化学式ガスセンサと可視化計測システム

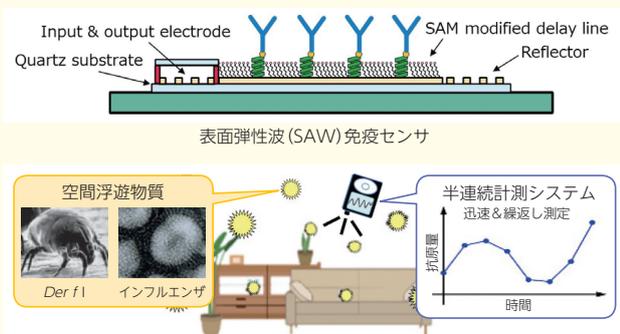


光ファイバ式バイオスニファ

可視化計測システムと手掌部の可視化イメージ

肝臓の薬物代謝酵素などを用い、感度と選択性に優れたガスセンサ「バイオスニファ」や可視化計測システムを開発し、生体臭診断や健康科学などへの展開を進めています。

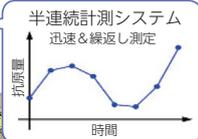
医療や環境医学のための免疫センサ



表面弾性波(SAW)免疫センサ



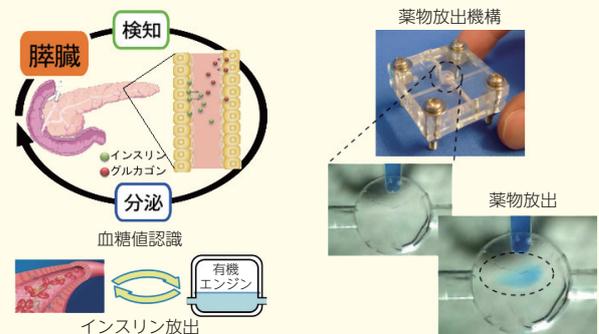
空間浮遊物質
Der f1 インフルエンザ



半連続計測システム
迅速&繰返し測定

光や弾性波などを利用した免疫センサを開発し、生体中の抗原や、環境中の浮遊ダニアレルゲン(Der f1)などを半連続的に計測する手法を研究しています。

化学エネルギーで駆動する「有機エンジン」を用いた人工臓器



インスリン放出

生体成分をはじめとする化学エネルギーを、直接力学エネルギーに変換する「有機エンジン」を開発し、新しい原理に基づくバイオデバイスの研究を行っています。

生体機能分子研究部門

メディシナルケミストリー分野

Dept. Medicinal Chemistry

教授 玉村 啓和

Prof. Hirokazu Tamamura

准教授 野村 渉

Assoc. Prof. W. Nomura



創薬を志向したケミカルバイオロジー

Chemical Biology towards Drug Discovery

1. 構造固定化テンプレートの創出とドラッグ・ディスカバリー
Development of constrained templates for drug discovery
2. 蛍光プローブ(機能探索分子)の創製とケミカルバイオロジー
Development of bioprobes and chemical biology
3. 受容体や酵素のリガンド相互作用の解析
Analysis of the interactions between receptors/enzymes and their ligands
4. 新規ゲノム・エピゲノム編集技術の開発と応用
Development of genome and epigenome editing platforms for gene therapy

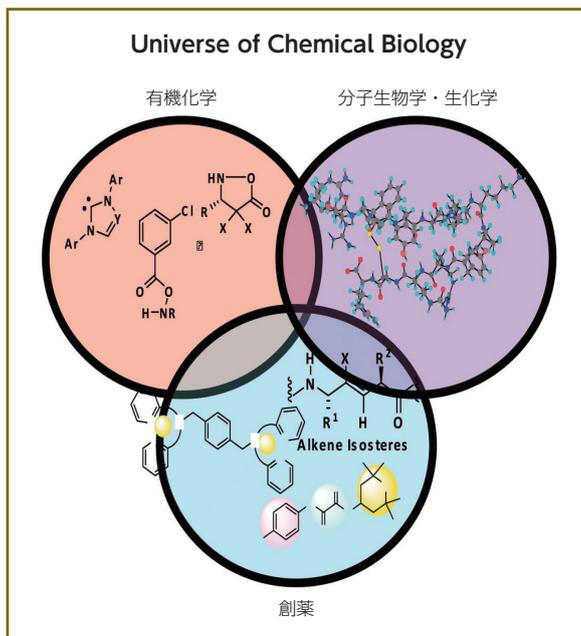
上記以外の具体的テーマ(基礎研究)

5. ペプチド結合等価体、機能性ペプチドミメティックの合成
6. タンパク質のバイオイメーjingと機能解析
7. タンパク質の立体構造化学に基づくリガンドの設計・合成
8. 新規概念によるHIVワクチンの創製

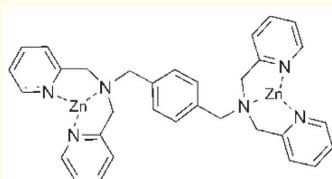
基礎から応用へ

具体的テーマ(応用研究-疾病をターゲット)

がん、アルツハイマー型認知症、リウマチ関節炎、エイズの治療薬創出を目指した創薬研究、および遺伝子治療法の開発 ~ケモカイン受容体 CXCR4、プロテインキナーゼC、セクレターゼ等をターゲットとして~

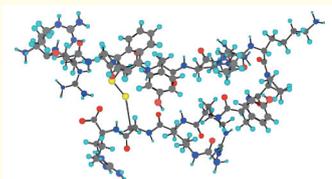


拮抗剤

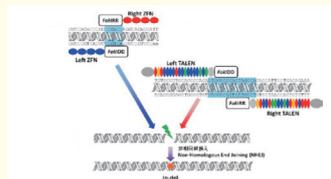


CXCR4拮抗剤

ペプチド

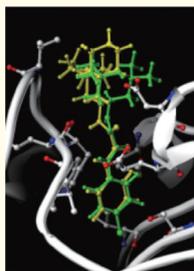


ゲノム編集技術



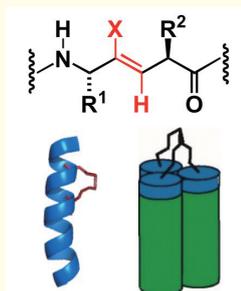
ZFN, TALEN, CRISPR-Cas9

阻害剤

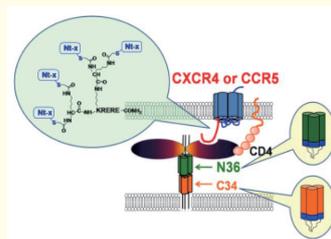


低分子CD4ミミック

ペプチドミメティック



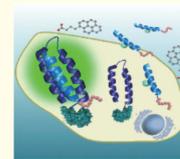
抗体・ワクチン



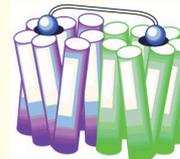
エイズワクチン

バイオプローブ

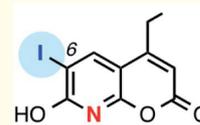
tag-probe



GPCR二価型リガンド



ケージド化合物



生体機能分子研究部門

生命有機化学分野

Dept. Chemical Bioscience

教授 細谷 孝充

Prof. Takamitsu Hosoya

准教授 吉田 優

Assoc. Prof. S. Yoshida

助教 西山 義剛

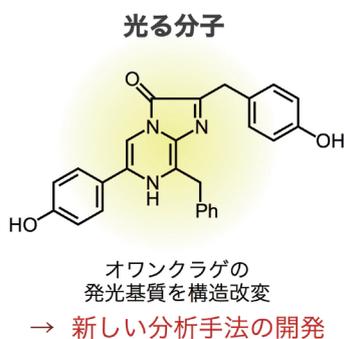
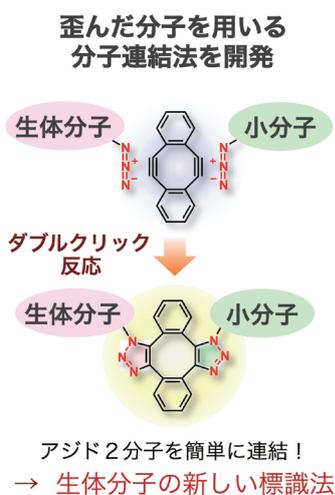
Assist. Prof. Y. Nishiyama



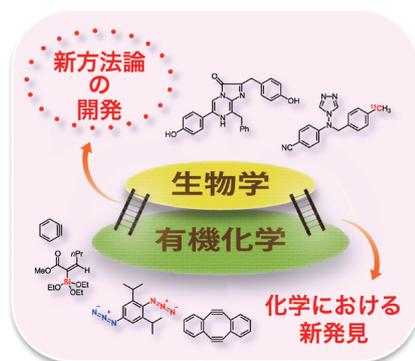
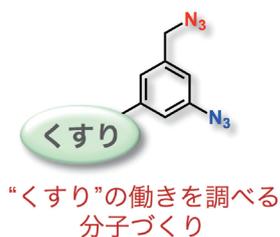
生命を“化学”する

New Chemistry for Life Science

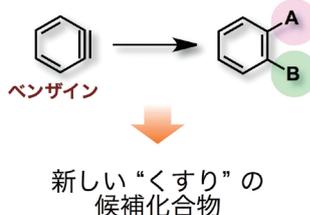
1. ベンザインの新しい発生法と利用法の開発
Novel generation methods and use of benzyne
2. アジド化学を基盤とする新しい生命学研究手法の開発
New Azide Chemistry for Chemical Biology Researches
3. 生命科学研究に有用な新しい生物発光・蛍光基質の開発
Novel Substrates for Bioluminescence and Fluorescence Systems
4. 新しい分子骨格構築法に基づく薬剤候補化合物の創製
Drug Seed Development based on New Synthetic Methodologies
5. 生体内イメージングのための新しいPETトレーサーの分子設計
Designing New PET tracers for in vivo Molecular Imaging

私たちの研究を支える
分子たちを紹介します

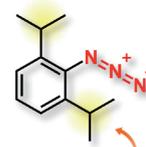
標的分子を捕まえる



歪んだ分子を使いこなす



詳しい研究内容に関しては、
細谷研究室のホームページをご覧ください。
(東京医科歯科 細谷 で検索！)
<http://chembiolab.sakura.ne.jp/>

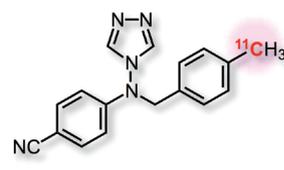
特異な反応性を有する
アジド基を発見

大きな立体障害にも関わらず
アジド基の反応性が大きく向上!!

アジド基の新しい側面を発見!

新しい機能性分子の
創製へ

からだの中を“みる”分子



PETイメージングに有用な
新しい化合物を開発

→ ヒトの体内での
“くすり”の“動き”を調べる

生体機能分子研究部門

薬化学分野

Dept. Organic and Medicinal Chemistry

教授 影近 弘之

Prof. Hiroyuki Kagechika



准教授 平野 智也

Assoc. Prof. T. Hirano

助教 森 修一

Assist. Prof. S. Mori

協力教員 助教 湯浅 磨里

Assist. Prof. M. Yuasa

協力教員 技術職員 増野 弘幸

Eng. Official H. Masuno

分子の立体特性と機能から創薬へ

Drug Discovery Based on Molecular Structure and Function

1. レチノイド及び核内受容体の医薬化学

Medicinal Chemistry of Retinoid and Nuclear Receptors

2. 難治疾患治療を志向した遺伝子転写及びシグナル伝達制御剤の創製

Development of Novel Modulators of Gene Transcription or Signaling Pathway for Clinical Application toward Intractable Diseases

3. 新規蛍光物質の開発を基盤とした細胞内情報伝達機構の解明

Development of Functional Fluorescent Molecules for Elucidation of Cellular Signaling Pathway

4. 芳香族アミドの立体特性と機能性分子創製

Aromatic Architecture Based on the Amide Conformational Properties

薬化学分野では、有機化学を基盤として、創薬や材料科学への応用を念頭に機能性分子の開発を行っています。特に、ステロイドホルモン類や活性型脂溶性ビタミンといった、高次の生命現象を厳密に制御している生体内シグナル分子の機能解明、疾患との関連性の追究と治療への応用のための医薬化学、ケミカルバイオロジー研究を進めています。

レチノイド(活性ビタミンA)は、細胞内に存在するレチノイン酸受容体という核内受容体を介して、細胞の分化・増殖あるいは発生などの基本的な生命現象を厳密に制御しています。当分野ではレチノイドの医薬品としての応用を目的に、特徴ある性質を持った誘導体を種々創製してきました。なかでも、Am80と名付けた化合物を、急性前骨髄球性白血病治療薬として医薬品化することに成功しました。現在さらに、その他の疾病、例えば、癌、心血管系疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患など、現代社会が抱える様々な難治疾患の治療薬への展開を行っています。また、当分野で開発された様々なレチノイド誘導体は、生命科学の基礎研究における分子ツールとして国内外で幅広く利用されています。

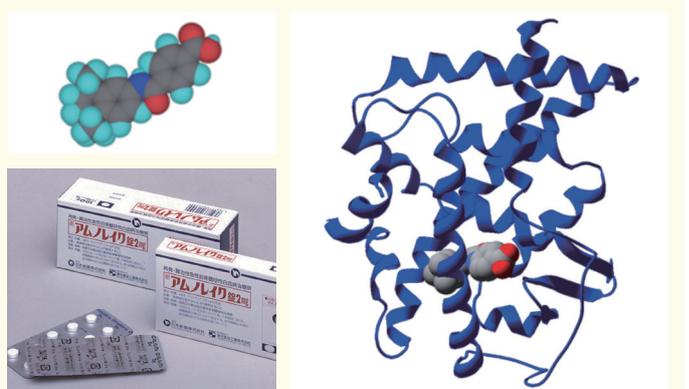
レチノイン酸受容体の他にも、様々な核内受容体が種々の疾病に関与していることが知られており、当分野では種々の核内受容体の機能を制御する化合物(リガンド)の創製を行っています。

主な分子標的: ビタミンD受容体、アンドロゲン受容体、
エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体
ヒストンメチルトランスフェラーゼ(SET7/9)

特に、ホウ素クラスタやケイ素・ゲルマニウムといった、これまでの医薬品とは全く異なる骨格/ファーマコフォアを有するユニークなリガンドを数多く創製し、新しい医薬化学の領域を開拓しています。

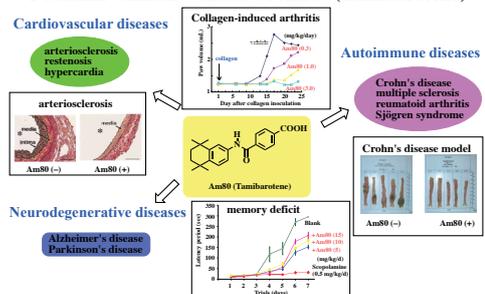
さらに当分野では、生体内に存在する特定の分子やイオンなどを認識してその蛍光が変化する蛍光センサー分子を始めとする機能性蛍光分子の開発も行っています。具体的には、効率的な有機化学合成および植物等に由来する天然物の単離、同定により、多種類の蛍光物質からなるライブラリーを構築しています。ライブラリーから望みの機能を持つ分子を探索することによって、特定のpH領域を検出する機能をもった蛍光センサーなどの、新規性が高い有用な分子の開発に成功し、開発した分子の生理機能解析への応用を進めています。

以上のように薬化学分野では、独自の有機化学(基礎研究)の展開を基盤として、医療現場で役立つ化合物の創製(応用研究)を行っていきたくと考えています。

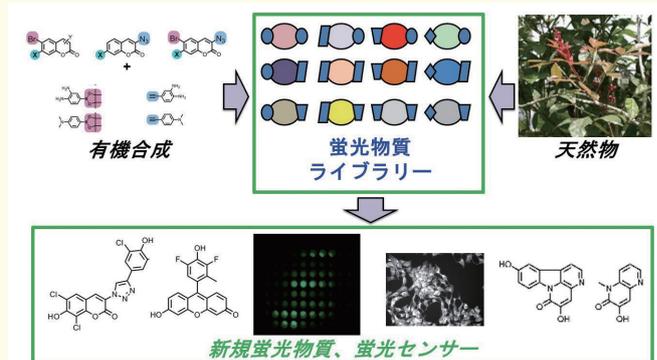


左)合成レチノイドAm80(一般名タミバロテン) 右)レチノイン酸受容体と合成レチノイドの結合様式

Potential Clinical Utilities of Am80 (Tamibarotene)



合成レチノイド(Am80)の新たな医薬応用に向けた展開



蛍光物質ライブラリーをもとにした新規蛍光物質、蛍光センサーの開発

分子細胞生物学分野

教授 澁谷 浩司

分子神経科学分野

教授 田中 光一

生体防御学分野

教授 樽木 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

分子構造情報学分野

教授 伊藤 暢聡

フロンティア研究室

・低酸素生物学

准教授 中山 恒

テニュアトラック研究室

・細胞分子医学

テニュアトラック准教授 大石 由美子

フロンティア研究室

・骨分子薬理学

准教授 江面 陽一

先端分子医学研究部門は、難治疾患の病因・病態解明の基礎ならびに診断・予防・治療の開発基盤を築くため、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疾患のうち、とりわけ病因・病態が明らかでない難治疾患の克服のためには、近年、生活習慣や生活環境の多様化が著しい状況において、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、あるいは個体の各レベルで、生体機能の構築や恒常性維持さらには修復の分子基盤の解明に取り組んでいます。遺伝子や蛋白質の構造から、日々適応を求められる個体の応答に至るまで幅広くカバーして当部門で推進される研究で得られる成果が、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、精神神経疾患、循環器疾患、悪性腫瘍などの病因・病態解明や新規治療法・予防法の確立に寄与することを目指して活動しています。

(部門長 澁谷 浩司)

● 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
助教 佐藤 淳

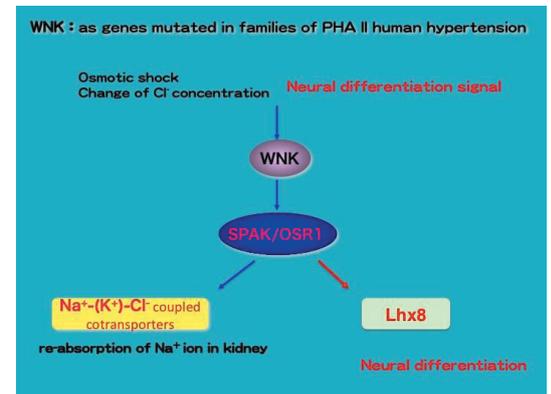
細胞の運命決定は、細胞外に存在する様々なシグナルを、個々の細胞が細胞内シグナル伝達を介して認識しそれに適した応答を選択することによって行われている。また、発生過程におけるシグナル伝達経路の理解が癌や高血圧症を含めた種々の疾患の発症機構を明らかにする事にもつながると考えられている。我々は発生過程の細胞の運命決定において重要な役割を担っている細胞内シグナル伝達経路に注目し、分子生物学、生化学的解析とモデル生物として *Xenopus* やショウジョウバエを用いた機能解析を行っている。

—研究テーマ—

- 発生過程に関わる Wnt および TGF-βシグナル分子群の機能解析
- 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—

Goto, T. et al. WDR26 is a new partner of Axin1 in the canonical Wnt signaling pathway. *FEBS Lett.* in press (2016).
Goto, T. et al. IQGAP1 protein regulates nuclear localization of β-catenin via importin-β5 in Wnt signaling. *J. Biol. Chem.* 288, 36351–36360 (2013).
Sato, A. and Shibuya, H. WNK Signaling Is Involved in Neural Development via Lhx8/Awh Expression. *PLoS One* 8, e55301 (2013).



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 2 3 階



● 分子神経科学分野

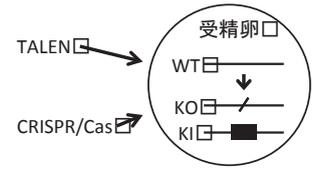
Molecular Neuroscience

教授 田中 光一 助教 平岡 優一
 准教授 相田 知海
 助教 石田 紗恵子

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。その成果を基に、精神神経疾患の新規診断法・治療法の開発を行っている。



グルタミン酸トランスポーター欠損マウスの過剰な毛繕い



in vivoゲノム編集技術を用いた効率的遺伝子改変動物作成

—研究テーマ—

- 精神神経疾患（統合失調症、自閉症、うつ病、強迫性障害、てんかん）の病態解明と新規治療法の開発
- 神経変性疾患（アルツハイマー病、ALS、緑内障）、片頭痛、脳卒中の病態解明と新規治療法の開発
- ゲノム編集を用いたヒト疾患モデルマウスの迅速・高効率な作製
- グリア細胞の高次機能における役割

—主な発表論文—

Sugiyama et al: Calpain-dependent degradation of nucleoporins contributes to motor neuron death in a mouse model of chronic excitotoxicity. *J Neurosci* 37:8830, 2017

Aida T et al: Cloning-free CRISPR/Cas system facilitates functional cassette knockin in mice. *Genome Biology* 16:87, 2015.

Aida et al: Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology* 40. 1569-1579, 2015.

Marsan E*, Ishida S* et al: Depdc5 knockout rat: A novel model of mTORopathy. *Neurobiol Dis*. 2016 May; 89:180-9. (* equally contributed)

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



● 生体防御学分野

Biodefense Research

教授 榑木 俊聡 特任助教 浅野 純平
 講師 佐藤 卓 特任助教 梶田 美穂子
 助教 金山 剛士



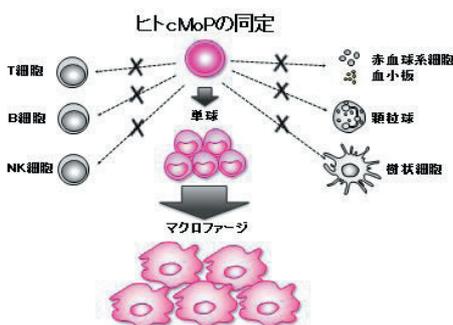
「生体の防御と恒常性維持の統合的理解」に焦点をあて、免疫細胞や組織幹細胞の分化や機能を解明することを目的にしています。主として、単核球系貪食細胞（樹状細胞・マクロファージ）などの免疫細胞や、血液・腸・皮膚などの組織幹細胞を研究対象として、難治性疾患の予防法・治療法の開発を目指しています。

—研究テーマ—

- 単核球系貪食細胞の分化系譜解明と治療応用
- 炎症性腸疾患における単核球系貪食細胞の役割
- 組織幹細胞による組織再生と疾患病態の理解

—主な発表論文—

Kawamura S et al. *Immunity* in press (2017)
 Onai N & Ohteki T *Immunity* 41, 5-7 (2014)
 Ohyagi H et al. *Immunity* 39, 584-98 (2013)
 Onai N et al. *Immunity* 38, 943-57 (2013)
 Tezuka H et al. *Immunity* 34, 247-57 (2011)
 Sato T et al. *Nature Medicine* 15, 696-700 (2009)
 Tezuka H et al. *Nature* 448, 929-33 (2007)
 Onai N et al. *Nature Immunology* 8, 1207-16 (2007)



ヒトcMoPは単球・マクロファージだけを生み出し、他の細胞へは分化しない
 Kawamura S et al. *Immunity* (2017)

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/bre/index.html>
 連絡先: 榑木俊聡 ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp
 所在地: 湯島地区 M&D タワー 1 9 階

● 生体情報薬理学分野

Bio-informational Pharmacology

教授 古川 哲史
准教授 竹内 純
助教 井原 健介

特任助教 高橋 健太郎
特任助教 山添 正博



全ゲノム解析・再生心筋・3D心臓シミュレータなどの state-of-art テクノロジーを用い、個別化(オーダーメイド)医療・再生治療などの臨床応用を目指した心血管疾患のトランスレーショナル研究を行う研究室です。

—研究テーマ—

- 不整脈・突然死の個別化(オーダーメイド)医療
- 疾患モデルマウスを用いた新たな心血管疾患治療法の開発
- 心血管疾患の遺伝子治療医療の基礎研究
- iPS細胞由来心筋細胞を用い再生治療の基礎研究
- 心臓発生におけるエピゲノム制御

—主な発表論文—

Low S-K, Furukawa T, et al.

Nat. Genet. in press (2017)

Liu L, Furukawa T, et al.

Can. J. Cardiol. 33, 443-449 (2017)

Okata S, Furukawa T, et al.

Sci. Rep. 6, 34198 (2016)

Koizumi A, Furukawa T, et al.

Eur. Heart J. 37, 1469-1475 (2016)

Takahashi K, Furukawa T, et al.

J. Mol. Cell. Cardiol. 90, 38-46 (2016)

Morita Y, Takeuchi JK, et al.

J. Mol. Cell. Cardiol. 92, 158-162, (2016)

Nakamura R, Takeuchi JK, et al.

Dev. Growth Differ. 58, 367-382 (2016)



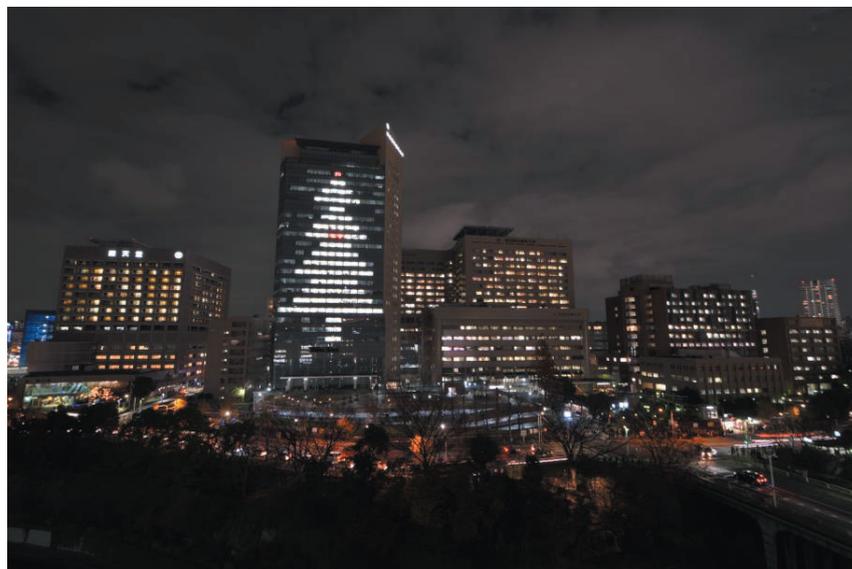
心筋細胞の新たな系譜

(*J. Mol. Cell. Cardiol.* 92, 158-162, 2016 表紙)

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 1 9階南 (S1955-S1957)



クリスマスイルミネーション (M&D タワー)

● 幹細胞制御分野

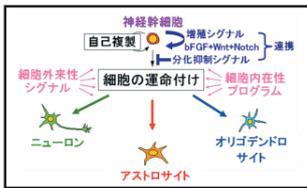
Stem Cell Regulation

教授
助教

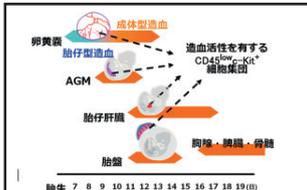
田賀 哲也
榑 康一

准教授

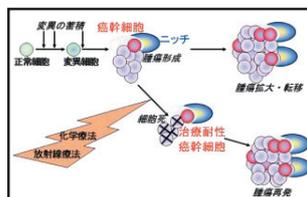
信久 幾夫



神経幹細胞の分化制御
(シグナル経路とエピゲノム機構)



胎生期造血組織の変遷
(造血幹細胞とニッチの特性理解)



癌幹細胞とニッチ
(癌幹細胞から見た癌の理解)

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、細胞外性シグナルと細胞内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、および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付けに関する研究
- 脳機能構築における中枢神経系の細胞系譜制御に関する研究
- 胎生期の造血幹細胞の性状とその発生および増殖分化制御に関する研究
- 癌幹細胞および癌幹細胞ニッチの分子基盤ならびにその制御に関する研究
- 幹細胞制御を司るシグナル伝達経路とエピゲノム機構の研究

—主な発表論文—

- Harada K, et al, Thrombopoietin contributes to the formation and the maintenance of hematopoietic progenitor-containing cell clusters in the aorta-gonad-mesonephros region. *Cytokine*, 95:35-42, (2017)
- Wang W, et al, Enhancement of 5-aminolevulinic acid-based fluorescence detection of side population-defined glioma stem cells by iron chelation. *Sci. Rep.*, 7:42070, (2017)
- Murota Y, et al, Requirement of ABC transporter inhibition and Hoechst 33342 dye deprivation for the assessment of side population-defined G6 glioma stem cell metabolism using fluorescent probes. *BMC Cancer*, 16:847, (2016)
- Tabu K, et al, A synthetic polymer scaffold reveals the self-maintenance strategies of rat glioma stem cells by organization of the advantageous niche. *Stem Cells*, 34:1151-1162, (2016)

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

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 2 4 階



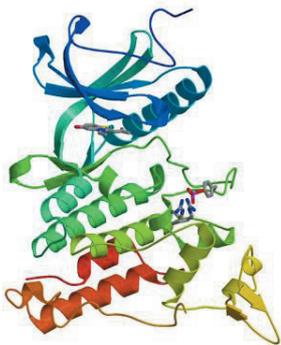
● 分子構造情報学分野

Structural Biology

教授
准教授

伊藤 暢聡
伊倉 貞吉

助教 沼本 修孝



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、創薬への貢献も目指している。PDBj のメンバーとして、タンパク質立体構造データベース(PDB)の高度化プロジェクトを推進している。

—研究テーマ—

- タンパク質リソ酸化酵素など疾患関連蛋白質の立体構造と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
- 免疫応答に関与する蛋白質の分子認識機構の研究

—主な発表論文—

- Chizuru A et al: CD72 negatively regulates B lymphocyte responses to the lupus-related endogenous toll-like receptor 7 ligand Sm/RNP” *J. Exp. Med.*, 213, 2691-2706 (2016).
- Kii I et al: “Selective inhibition of the kinase DYRK1A by targeting its folding process” *Nature Commun.*, 7, 11391 (2016)
- Yamamoto M et al: CDK9 inhibitor FIT-039 prevents replication of multiple DNA viruses. *J. Clin. Invest.*, 124, 3479-3488 (2014).
- Masuno H et al: Crystal structures of complexes of vitamin D receptor ligand-binding domain with lithocholic acid derivatives. *J. Lipid Res.*, 54, 2206-2213 (2013).

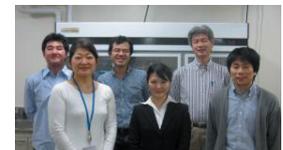
X線結晶解析による蛋白質と新規低分子リガンドとの複合体の構造解析
上: タンパク質リソ酸化酵素
下: ビタミンD受容体

ホームページ :

http://www.tmd.ac.jp/mri/SBS/sb/index_j.html

連絡先 : 伊藤暢聡 ito.str@tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 2 階



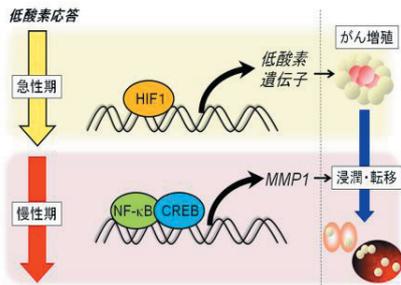
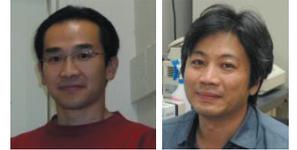


図1 慢性期低酸素応答における MMP1 の発現誘導



図2 低酸素ワークステーション

私たちの体が酸素濃度の低い環境にさらされると、低酸素応答と呼ばれる一連の生理応答が引き起こされ、恒常性の維持に働きます。当研究室では、低酸素応答が①どのように起こり(センサー機構)、②どのようなシグナル伝達経路を介して、③どのような生理現象に働くのか、を解明することを目標としています。これらの知見を低酸素性の疾患である、癌や虚血性疾患の新しい治療戦略に結びつけることをめざします。



—研究テーマ—

- 細胞内「酸素センサー機構」の解明
- 癌における HIF 依存的・非依存的なシグナル経路の解析
- 低酸素性癌の代謝を制御する分子機構

—主な発表論文—

1. Kikuchi D., Tanimoto K., and Nakayama K. * CREB is activated by ER stress and modulates the unfolded protein response by regulating the expression of IRE1 α and PERK. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 469, 243-250, (2016).
2. Nakayama K. * CREB and NF- κ B are activated during prolonged hypoxia and cooperatively regulate the induction of matrix metalloproteinase MMP1. *J. Biol. Chem.* 288, 22584-22595, (2013).
3. Qi J., Nakayama K., Cardiff R. D., Ronai A. Z. * et al. Siah2-dependent concerted activity of HIF&FoxA2 regulates formation of neuroendocrine phenotype & neuroendocrine prostate tumors. *Cancer Cell* 18, 23-38, (2010).

ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/section/advanced/oxy/lab/index.html>

連絡先 : 中山 恒 nakayama.mtt@mri.tmd.ac.jp

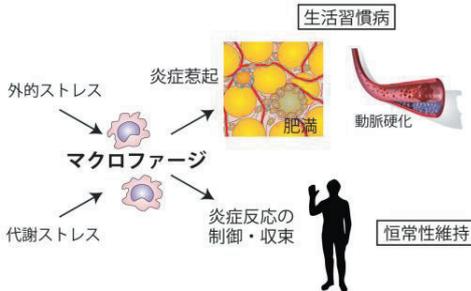
所在地 : 湯島地区 M&D タワー 24 階



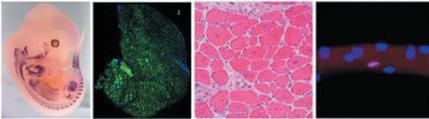
難治疾患研究所 駿河台地区

● **細胞分子医学 (テニュアトラック研究室)**
Cellular and Molecular Medicine

准教授 大石 由美子
 助教 早川 清雄



マクロファージはさまざまなストレスにตอบสนองし、生活習慣病発症の鍵となる



骨格筋の再生・修復メカニズムについて、筋幹細胞を中心に研究を進めている。



肥満・糖尿病・動脈硬化症などの生活習慣病は、慢性炎症を基盤に発症します。また、加齢に伴う生活習慣病の進展には、筋量の低下(サルコペニア)が重要です。私たちは、生活習慣病やサルコペニアの発症メカニズムを解明し、新しい予防・治療法の開発に向けた手がかりを得ようと研究を行っています。

—研究テーマ—

- 肥満・糖尿病など生活習慣病の転写・エピゲノム制御機構の解明
- がんや生活習慣病に共通した基盤病態としての炎症慢性化のメカニズム
- 骨格筋の修復・再生の分子メカニズムの解明と治療への応用

—参考論文—

1. Oishi Y, Spann NJ, Link VM, Muse ED, Strid T, Edillor C, Kolar MJ, Matsuzaka T, Hayakawa S, Tao J, Kaikkonen M, Carlin A, Lam MT, Manabe I, Shimano H, Saghatelian A and Glass CK. SREBP1 contributes to resolution of pro-inflammatory TLR4 signaling by reprogramming fatty acid metabolism. *Cell Metab*. 25:412-427, 2017
2. Hayashi S, Manabe I, Suzuki Y, and Oishi Y. Klf5 regulates muscle differentiation by directly targeting muscle specific genes in cooperation with MyoD in mice. *eLife*. DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.17462>, 2016.
3. Oishi Y and Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *Aging and Mechanisms of Disease* 2016 : doi:10.1038/npjamd.2016.18
4. Oishi Y and Manabe I. Integrated regulation of cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue inflammation *Clin Exp Pharmacol Physiol* 43:294-303, 2016

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

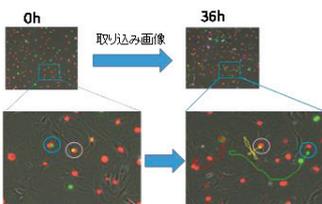
<http://www.tmd.ac.jp/cmn/tenu/>

連絡先: 大石 由美子 yuooishi.dcmm@mri.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&D タワー19階

● **フロンティア研究室—骨分子薬理学**
Skeletal Molecular Pharmacology

准教授 江面 陽一



骨芽細胞の増殖/遊走性解析



<Craniofacial Appearance of Bbs3^{-/-} Mice>

- Dome-shaped Cranium
- Cleft Palate (33%)

疾患モデルマウスの骨形態解析



「先天性骨系統疾患」や「骨代謝疾患」など、運動器系難治疾患の病態解明と治療法開発は、今世紀医療に求められる重要課題です。骨粗鬆症・変形性関節症・関節リウマチなどの関連疾患を含めて、骨生理学の立場からこの現代医療の課題に挑みます。

—研究テーマ—

- 骨疾患の病態成立基盤となる細胞分化・増殖制御の解明.
- 骨系細胞のストレス応答・細胞間ネットワークの解明.
- カルシウム代謝と関連した生体内ホメオスタシス制御の分子機構の解明.

主な発表論文:

1. Shirakawa J, Ezura Y et al. PTH-induced osteoblast proliferation requires upregulation of the ubiquitin-specific peptidase 2 (Usp2) expression. *Calcif Tissue Int* 98:306-315, 2016
2. Aryal SAC, Ezura Y et al. Nck influences preosteoblastic/osteoblastic migration and bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:15432-15437, 2015
3. Watanabe C, Ezura Y et al. Stability of mRNA influences osteoporotic bone mass via CNOT3. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:2692-2697, 2014.

ホームページ:

<http://www.tmd.ac.jp/mri/section/advanced/pro2/index.html>

連絡先: 江面 陽一 ezura.mph@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

教授 鐺田 武志

分子病態分野

教授 木村 彰方

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。この理念に基づいて、種々の難治疾患における分子病態に焦点を当て、病態形成機序の解明とそれに基づいた診断法および治療法の開発を目的とする研究を時代の要請及びそれを越えた視点で展開し、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）、精神神経系難治疾患（神経変性疾患、発達障害）、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、遺伝子治療（神経変性疾患）、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、時代の先端を切り開く難治疾患研究を展開します。

（部門長 仁科 博史）

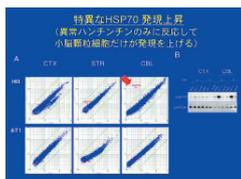
● 神経病理学分野 Neuropathology

教授 岡澤 均 准教授 田川 一彦
 助教 藤田 慶太 特任助教 本間 秀典
 特任助教 陳 西貴 特任助教 山西恵美子

神経変性疾患（特にポリグルタミン病、アルツハイマー病、非アルツハイマー型認知症、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—

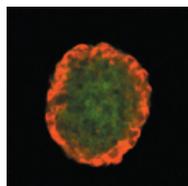
- 神経変性の分子病態解明
- 発達障害の分子病態解明
- 変性疾患、発達障害のモデル動物開発
- 変性疾患、発達障害の治療薬・治療法開発
- 脳サイズ調節の分子機構



ポリグルタミンによる発現変化の網羅的解析

—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 Biol* 9, 402-414 (2007)
- Fujita K, Nakamura Y, Oka T, Ito H, Tamura T, Tagawa K, Sasabe T, Katsuta A, Motoki K, Shiwaku H, Sone M, Yoshida C, Katsuno M, Eishi Y, Murata M, Taylor JP, Wanker EE, Kono K, Tashiro S, Sobue G, La Spada AR, *Okazawa H. A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA repair in multiple polyglutamine diseases. *Nature Commun.* 2013. 05: 4 1816.
- Ito H, Shiwaku H, Yoshida C, Homma H, Luo H, Chen X, Fujita K, Musante L, Fischer U, Frints SGM, Romano C, Ikeuchi Y, Shimamura T, Imoto S, Miyano S, Muramatsu S, Kawauchi T, Hoshino M, Sudol M, Arumughan A, Wanker EE, Rich T, Schwartz C, Matsuzaki F, Bonni A, Kalscheuer VM, *Okazawa H. In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. *Mol. Psychiatry.* 2015 Apr; 20: 459-71.



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 講師 荒川 聡子 助教 本田 真也
 プロジェクト講師 辻岡 政経 プロジェクト講師 鳥居 暁
 プロジェクト助教 山口 啓史 プロジェクト助教 藤掛 伸宏
 プロジェクト助教 室橋 道子 プロジェクト助教 桜井 一 特任助教 申 珉京

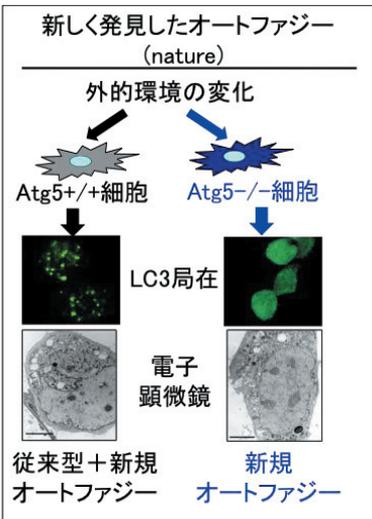
当研究室では、1) 新規オートファジー機構の生理機能と疾患との関連、2) 細胞死機構の解析とその破綻に由来する疾患の克服、3) ミトコンドリア機能異常に由来する疾患の治療法開発、を3つの柱として研究を行っている。また、これらの知見を基盤に、生命の動作原理解明を目指す。

—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 (オートファジー細胞死、ネクローシス)
- 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—

Watanabe Y, et al. Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63. *Nature Commun* 2016 7: 13508. Yamaguchi H, et al. Golgi membrane-associated degradation pathway in yeast and mammals. *EMBO J* 2016 35 1991. Torii, et al. Identification of PPM1D as an essential Ulk1 phosphatase for genotoxic stress-induced autophagy. *EMBO R* 2016 11 1552. Honda S, et al. Ulk1-mediated Atg5-independent macroautophagy mediates elimination of mitochondria from embryonic reticulocytes *Nature Commun* 2014 5: 4004. Narita M, Arakawa S, et al. Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes. *Science* 2011 332:966. Nishida Y, et al. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. *Nature* 2009 461:654. Nakagawa T, et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature* 2005 434:652. Shimizu S, et al. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat Cell Biol* 2004 6:1221.



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
 准教授 平山 順

助教 宮村 憲央
 特任助教 石原 えりか

「細胞社会である組織や器官がどのような仕組みで形成され、そして機能発現体として維持されるのか」という課題を、情報のやり取り (シグナル伝達) の観点から、発生工学・遺伝学・細胞生物学・分子生物学・生化学などの幅広い実験手法を駆使しながら解明することを目的としている。

—研究テーマ—

- 細胞の生死や器官の形成を制御する SAPK/JNK および Hippo シグナル伝達系の解明
- 小型魚類メダカやゼブラフィッシュをもちいた組織・器官形成機構の解明
- 個体の恒常性維持に働く概日リズムの解明

—主発表論文—

Miyamura N et al. YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes *in vivo*. *Nature Communications* 8, 16017 (2017)
 Yamasaki T et al. Age-dependent motor dysfunction due to neuron-specific disruption of stress-activated protein kinase MKK7. *Scientific Reports* 7, 7348 (2017)
 Okamoto-Uchida Y et al. The mevalonate pathway regulates primitive streak formation via protein farnesylation. *Scientific Reports* 6, 37697 (2016)
 Chiba T et al. Active form of YAP expressing MDCK cells are extruded apically depending on neighboring cells status. *Scientific Reports* 6, 28383 (2016)
 Porazinski S et al. YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape. *Nature* 521, 217-221 (2015)
 Asaoka Y et al. The Hippo pathway controls a switch between retinal progenitor cell proliferation and photoreceptor cell differentiation in zebrafish. *PLoS ONE* 9, e97365 (2014)
 Asaoka Y et al. The expanding role of fish models in understanding non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Disease Models & Mechanisms* 6, 905-914 (2013)

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

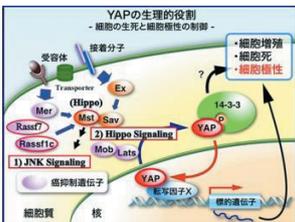


図1. 器官サイズ制御シグナル

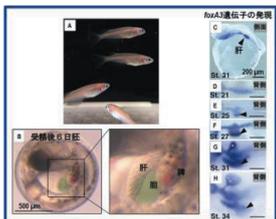


図2. 病態モデルとしてのメダカ

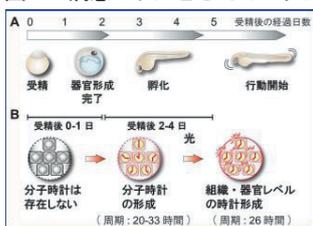
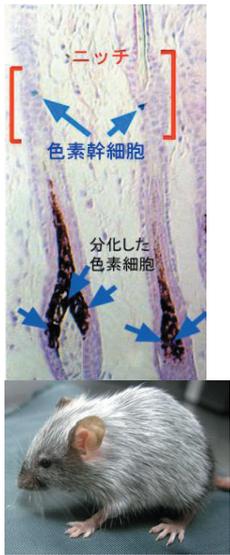


図3 概日リズムの形成

● 幹細胞医学分野
Stem Cell Biology

教授 西村 栄美 准教授 難波 大輔
助教 松村 寛行 プロジェクト助教 毛利 泰彰
プロジェクト助教 森永浩伸



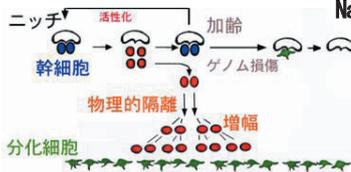
幹細胞システムは、生体を構築する多くの組織や器官の新陳代謝および恒常性維持において中心的な役割を果たしています。本研究分野では、幹細胞システムの動作原理の解明とその変容と破綻にもとづく病態の解明に取り組んでいます。とくに生体組織の再生、老化、がん化の仕組みを理解し、治療戦略へと応用すべく研究を行っています。

—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、創薬、再生医療への応用
- 皮膚とその付属器の老化メカニズムの解明と老化制御
- 皮膚癌の発生機序の解明

—主な発表論文—

Matsumura H. et al.: Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science* 351 (6273):575-589 (2016)
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)



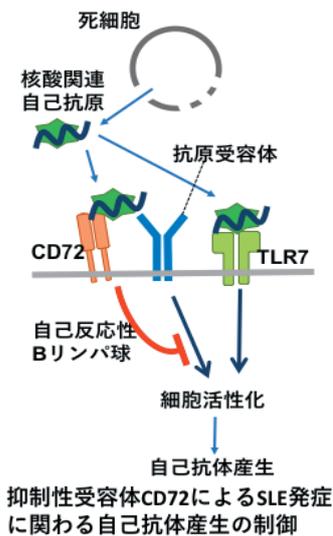
ホームページ:

<http://www.tmd.ac.jp/mri/scm/index.html>
連絡先: 西村栄美 nishscm@tmd.ac.jp
所在地: 湯島地区 M&Dタワー2 2階



● 免疫疾患分野
Immunology

教授 鏑田 武志 特任講師 王 繼揚
准教授 安達 貴弘 助教 赤津ちづる



抗体産生はアレルギーや自己免疫疾患、感染免疫などで重要な役割を果たします。抗体産生の有無や程度は、抗原の大きさ、糖鎖や核酸などの組成、自己抗原や微生物抗原など抗原の由来によって大きく異なりますが、メカニズムについてはあまり明らかになっていません。当研究室では、抗原の性状がどのように抗体産生を制御するのか、また、自己抗体産生がどのような仕組みで制御されているのかの解明を行うとともに、抗体産生を介して革新的な医薬品の開発を行っている。

—研究テーマ—

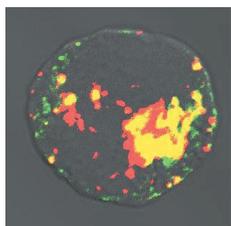
- 自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) 発症に関わる核酸関連抗原への自己抗体産生制御の仕組みの解明
- 糖鎖シグナルによる病原体や自己抗原への抗体産生制御メカニズムの解明
- 抗原の性状に応じた抗体産生制御における膜輸送や細胞ストレスの役割の解明
- 抗体産生および制御性B細胞を介する革新的医薬品の開発

—主な発表論文—

Akatsu, C. et al.: CD72 negatively regulates B lymphocyte responses to the lupus-related endogenous Toll-like receptor 7 ligand Sm/RNP. *J. Exp. Med.* 213: 2691-2706. 2016)
Kishi, Y. et al.: Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109: 7811-7816 (2012)
Wakabayashi C et al.: 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/imm/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



細胞内シグナル分子の活性化



● 分子病態分野

Molecular Pathogenesis

教授 木村 彰方
 助教 安 健博

准教授 林 文晴
 プロジェクト助教 成瀬 妙子

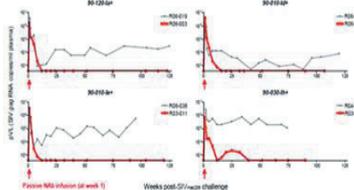


図1 アカゲザルにおける SIV 感染経過

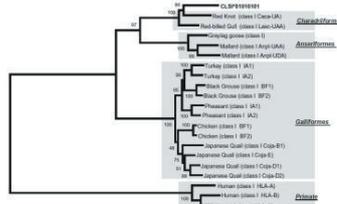


図2 MHCを指標にした鳥類の系統樹

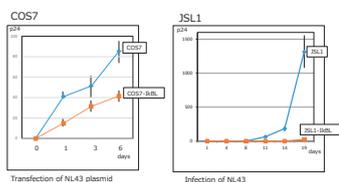


図3 HIV 複製抑制因子の探索

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、慢性血栓塞栓性肺高血圧症など）、感染症・自己免疫疾患（HIV/AIDS、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関連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

—過去1年間の主な発表論文—

Naruse TK, et al. APOBEC3H polymorphisms and susceptibility to HIV-1 infection in an Indian population. *J Hum Genet.* 2016; 61 (3): 263-265.
 Iseda S, et al. Biphasic CD8+ T-cell defense in elite SIV control by acute-phase passive neutralizing antibody immunization. *J Virol.* 2016; 90 (14): 6276-6290.
 Ishii H, et al. Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central memory and higher Env-specific effector-memory CD8+ T-cell frequencies in a macaque AIDS model. *Sci Rep.* 2016; 6: 30153.
 Kikkawa E, et al. Diversity of MHC class I alleles in *Spheniscus humboldti*. *Immunogenetics* 2017; 69 (2): 113-124.

ホームページ:

<http://www.tmd.ac.jp/mri/mri-mpath/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



キャンパス全景（湯島地区・駿河台地区）

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

ゲノム病理学分野

教授 石川 俊平

エピジェネティクス分野

教授 石野 史敏

医科学数理分野

教授 角田 達彦

フロンティア研究室

—遺伝子発現制御学

准教授 黒柳 秀人

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

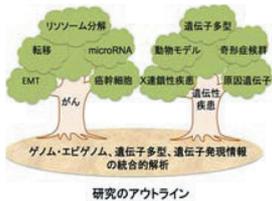
講師 井上 純

助教 玄 泰行

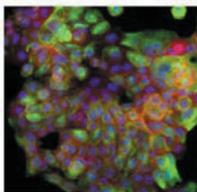
助教 村松 智輝

特任助教 Daniela Tiaki Uehara

(難病基盤プロジェクト)



難治がんや遺伝疾患を対象に、先端的ゲノム解析ツールを用いてゲノム・エピゲノム変化、SNP や CNV などのゲノム多様性、蛋白コード遺伝子やマイクロ RNA (miRNA) の機能変化などを統合的に解析します。それらの情報に基づいて、EMT による転移能、オートファジーと代謝異常、薬剤抵抗性などの生物学的がん特性を理解し、さらに、遺伝疾患の発症機序を解明することで、個別化医療を実現させるための画期的な治療、予防、診断法の開発を目指しています。



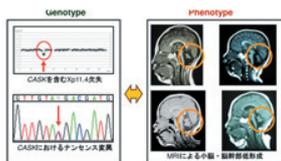
EMT制御因子の機能解析

—研究テーマ—

- 体系的遺伝子情報を用いたがん関連遺伝子ネットワークの構築
- EMT & MET 制御因子の同定・機能解析によるがん転移の分子機構の解明
- がんに関与する miRNA の同定と核酸創薬への応用
- オートファジー・リソソーム機能の変調に基づくがんの個別化診断・治療法の確立
- 遺伝性疾患の原因遺伝子の同定・機能解析による新たな診断基準の確立

—主な発表論文—

1. Takahashi H, Inoue J, Sakaguchi K, Tanakagi M, Mizutani S, and Inazawa J. Autophagy is required for cell survival under L-asparaginase -induced metabolic stress in acute lymphoblastic leukemia cells. *Oncogene*. 36:4267-4276. 2017.
2. Sakha S, Muramatsu T, Ueda K, Inazawa J: Exosomal microRNA miR-1246 induces cell motility and invasion through the regulation of DENND2D in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 6:38750. 2016.
3. Nuylian M, Kawano T, Inazawa J, Inoue J: Down-regulation of LAPT5 in human cancer cells. *Oncotarget*. 7:28320-8. 2016.



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

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



稲澤 譲治 (教授)



井上 純 (講師)



玄 泰行 (助教)

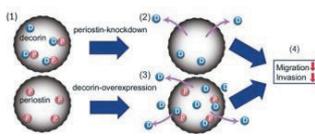


村松 智輝 (助教)

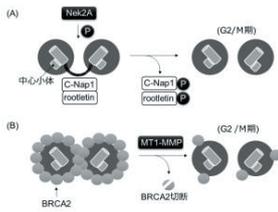
● 分子遺伝分野

Molecular Genetics

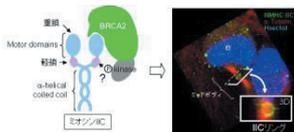
教授 三木 義男 特任助教 砂田 成章
准教授 中西 啓
助教 高岡 美帆



乳がん浸潤における decorin と periostin の機能解析



細胞質ダイニンによる中心体への BRCA2 輸送メカニズム



BRCA2 による NMHC IIc-ATPase 活性化メカニズム

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き、新しいがんの診断や治療法を確立することを目的とする。DNA 損傷修復機構の破綻は、がんをはじめとする種々の疾患の原因となる。そこで、細胞生存シグナル・細胞死シグナルのバランス制御の解明に加え、DNA 損傷修復機能やゲノム安定化機能などが発がんにおいて果たす役割を解明する。

—研究テーマ—

- 乳がん発生・進展の分子メカニズムを解明
- BRCA 機能を標的とした新たな合成致死療法の開発
- DNA 損傷修復とゲノム安定化機構
- ホルモン依存性の細胞増殖や発がんにおけるがんの微小環境の役割

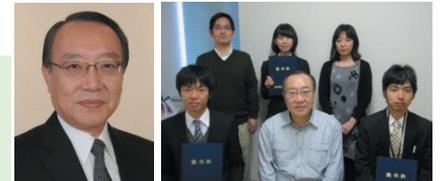
—主な発表論文—

- Takaoka M, et al. FKBP51 regulates cell motility and invasion via RhoA signaling. *Cancer Sci.* 108(3):380-389, 2017.
- Malik S, et al. BRCA2 mediates centrosome cohesion via an interaction with cytoplasmic dynein. *Cell Cycle* 15(16): 2145-2156, 2016.
- Wang J, et al. Loss of CtIP disturbs homologous recombination repair and sensitizes breast cancer cells to PARP inhibitors. *Oncotarget* 7(7): 7701-14, 2016.

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

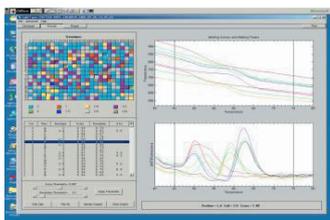
所在地: 湯島地区 M & D タワー 2 3 階南東側



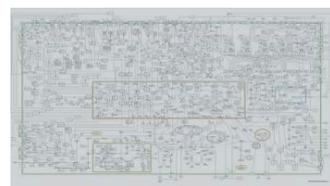
● 分子疫学分野

Molecular Epidemiology

教授 村松 正明
准教授 佐藤 憲子
助教 今井 千裕



SNP タイピング



多因子疾患とパスウェイ

当分野では、高齢者における難治性病態に繋がる、脳梗塞・心筋梗塞や癌、およびそのリスクとなるメタボリック症候群や動脈硬化症などの多因子疾患の発症・進展に関わる要因・パスウェイを、ゲノム・エピゲノムの解析手法を疫学研究に応用することにより明らかにし、予防医療に資する情報の創成を目指しています。成人病胎児期発症説(DOHaD 仮説)に関する基礎およびコホート研究も進めています。また近い将来に到来するパーソナルゲノム時代に相応しいゲノム・リテラシーのあり方を考えて行きます。

—研究テーマ—

- メタボリック症候群・動脈硬化の発症・進展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研究
- パーソナルゲノムをヘルスケアに応用するための研究

—主な発表論文—

- Sato N, Sudo K, Mori M, Imai C, Muramatsu M, Sugimoto M. Early gestational maternal low-protein diet diminishes hepatic response to fasting in young adult male mice. *Sci Rep.* 7:9812 (2017)
- Zaw KT, Sato N, Ikeda S, Thu KS, Mieno MN, Arai T, Mori S, Furukawa T, Sasano T, Sawabe M, Tanaka M, Muramatsu M. Association of ZFH3 gene variation with atrial fibrillation, cerebral infarction, and lung thromboembolism: An autopsy study. *J Cardiol.* 70:180-184 (2017)
- Yamada M, Sato N, Ikeda S, Arai T, Sawabe M, Mori S, Yamada Y, Muramatsu M, Tanaka M. Association of the chromodomain helicase DNA-binding protein 4 (CHD4) missense variation pD140E with cancer: potential interaction with smoking. *Genes Chromosomes Cancer* 54:122-128 (2015)

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

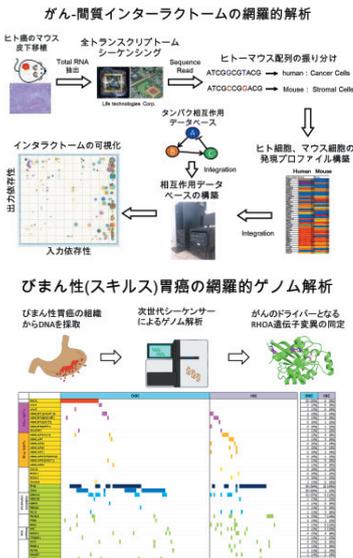
所在地: 湯島地区 M & D タワー 2 4 階北東側



● ゲノム病理学分野 Genomic Pathology

教授 石川 俊平
 助教 加藤 洋人
 助教 河村 大輔

ゲノム科学の進展によって生命現象を全ゲノムスケールで測定することが可能となりましたが、難治疾患の治療・診断に直接的な寄与は未だ限定的です。腫瘍性疾患や炎症・免疫疾患は多種の細胞によって構成される複雑な系であり、これらのメカニズムの全体像を正確に把握することが重要となります。ゲノム病理学分野では臨床検体の解析を含めゲノムレベルで多量のデータ計測を行うことによりその動態を明らかにし、解析のなかから介入可能な治療ターゲットやバイオマーカーになりうる特異的現象の探索を行っていきます。



—研究テーマ—

- がん-間質相互作用のゲノミクス
- がんの免疫ゲノミクス
- 臨床疾患症例のゲノミクス解析
- デジタル病理画像解析

—主な発表論文—

Kakiuchi M, Katoh H, Ishikawa S et al. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. **Nature Genetics**. 2014 Jun;46(6):583-7.

Komura D, Katoh H, Ishikawa S et al. CASTIN: a system for comprehensive analysis of cancer-stromal interactome. **BMC Genomics**. 2016 Nov 9;17(1):899.

Katoh H†, Komura D†, Ishikawa S et al. Immunogenetic Profiling for Gastric Cancers Identifies Sulfated Glycosaminoglycans as Major and Functional B Cell Antigens in Human Malignancies. (†equal contribution) **Cell Reports** 2017 Aug;20(5):1073-1087.

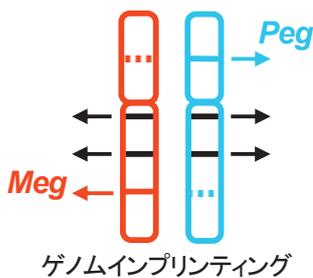


ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/gpat/>
 連絡先 : 石川俊平 sish.gpat@mri.tmd.ac.jp
 所在地 : 湯島地区 M&D タワー 24階北西

● エピジェネティクス分野 Epigenetics

教授 石野 史敏
 准教授 幸田 尚
 助教 志浦 寛相
 助教 川崎佑季

プロジェクト講師 李 知英
 プロジェクト助教 北澤 萌恵
 非常勤講師 小林 慎



ヒトを含む哺乳類のゲノム機能を、遺伝・個体発生・進化等のさまざまな生命現象をとおして解析しています。遺伝学とエピジェネティクスを統合することがゲノム機能の総合的理解に必須で、この観点からヒト生物学を再構築することが、21世紀の医療の基盤となります。

—研究テーマ—

- 哺乳類のゲノムインプリンティング(父親・母親由来のゲノムの機能的差異と個体発生)
- 体細胞クローニングによるリプログラミング(再生医療に向けた初期化メカニズムの解明)
- レトロトランスポゾンによる哺乳類の進化(哺乳類の生殖様式・ゲノム・遺伝子はどうに形成されたか?)

—主な発表論文—

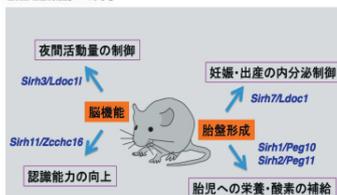
Irie M S et al. Cognitive function related to the *Sirh11/Zcchc16* gene acquired from an LTR retrotransposon in eutherians. **PLoS Genet** 11(9):e1005521 (2015).

Kaneko-Ishino T and Ishino F. Mammalian-specific genomic functions: Newly acquired traits generated by genomic imprinting and LTR retrotransposon-derived genes in mammals. **Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci**. 91(10):511-538 (2015).

Kobayashi S et al. Live imaging of X chromosome reactivation dynamics in early mouse development can discriminate naive from primed pluripotent stem cells. **Development** 143(16), 2958-2964 (2016).

Kawasaki Y et al. A novel method for the simultaneous identification of methylcytosine and hydroxymethylcytosine at a single base resolution. **Nucl Acids Res** 45(4):e24 (2017).

Sirh 遺伝子群の真獣類における機能 胎生と脳機能への関与

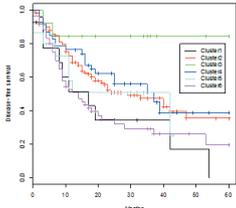


ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/epgn/index.html>
 連絡先 : 石野史敏 fishino.epgn@mri.tmd.ac.jp
 所在地 : 湯島地区 M&D タワー 23階

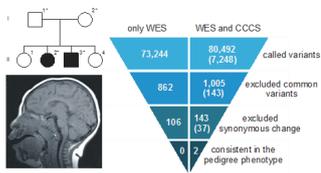




医学・医療オミックスビッグデータ解析の全体像



ゲノム変異による肝がんの亜病態分類の予測



新規エクソーム実験法による小頭症原因説明

革命的に進展中のゲノム・オミックス観測技術を医学応用すること、特にそれらを用いて個別化医療を推進することが、期待されています。従来の治療法では個々の患者を十分には見ることができませんでした。しかし、患者の個人間の多様性を診断し、各患者に合わせた適切な種類と量の治療を施すことや、健康な状態からの発症の予防を実現することが必要です。本研究分野では、そのような医科学の課題を、数学や計算科学を使って克服します。

—研究テーマ—

- ゲノム・オミックス・臨床情報の統合的解析による疾患の原因の探索
 - 肝がんの原因となる体細胞ゲノム変化の探索
 - QT 延長症候群、先天性神経疾患などの原因の探索
- ゲノム・オミックスプロファイリングによる病気の分類とシステムの理解
 - 分子プロファイルによる肝がんの亜病態分類
- 個別化医療や先制医療のための予測
- これらのための方法論

—主な発表論文—

Fujimoto A*, Furuta M*, Totoki Y*, Tsunoda T*(equal contribution), et al. Whole genome mutational landscape and characterization of non-coding and structural mutations in liver cancer. *Nature Genetics*, 48, 500-509 (2016).
 Negishi Y, Miya F, et al. A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. *BMC Medical Genetics*, 18, 4 (2017).
 Hori I*, Miya F*(equal contribution), et al. Novel Splicing Mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers Syndrome. *American Journal of Medical Genetics A*, 170, 1863-1867 (2016).
 Miya F, et al. A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. *Scientific Reports*, 5, 9331 (2015).

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

連絡先 : 角田 達彦 tsunoda.mesm@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&D タワー 25階南側



知と癒しの庭 (立体駐車場屋上)

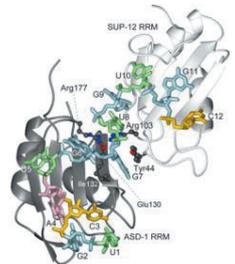
● フロンティア研究室 — 遺伝子発現制御学

Gene Expression

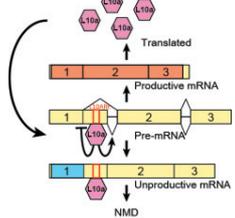
准教授
特任助教

黒柳 秀人
和仁 翔太郎

真核生物では、転写されたRNAがプロセッシングを経て成熟mRNAとなることから、転写後プロセッシングの選択的な制御により、ひとつの遺伝子からでも必要に応じて多様なタンパク質が産生される。ヒトでは、タンパク質遺伝子の実に9割が複数種類の成熟mRNAを生成することが明らかになっている。したがって、転写後プロセッシングの制御は、転写調節に勝るとも劣らない重要な遺伝子発現制御機構である。当研究室では、DNAから転写されたmRNA前駆体が組織特異的・発生段階依存的にプロセッシングされて多様な成熟mRNAとなるための「細胞暗号」の解明と、その破綻による遺伝性疾患の病態の解明を目指して研究を展開している。



2つのRNA結合タンパク質による新しい協働的RNA認識様式



リボソームタンパク質によるスプライシングの自己制御機構

—研究テーマ—

- 蛍光レポーターによる組織特異的・発生段階依存的選択的プロセッシング制御機構の解明
- トランスクリプトーム解析による選択的スプライシング制御因子の標的遺伝子の網羅的探索
- 新生RNAのRNA-seq解析によるmRNAプロセッシングの動態の解明
- スプライシング制御因子の変異による拡張型心筋の発症機構の解明

—主な発表論文—

- Tomioka M, Naito Y, Kuroyanagi H, Iino Y. Splicing factors control *C. elegans* behavioural learning in a single neuron by producing DAF-2c receptor. *Nature Communications*, 7: 11645, 2016.
- Takei S, Togo-Ohno M, Suzuki Y, Kuroyanagi H. Evolutionarily conserved autoregulation of alternative pre-mRNA splicing by ribosomal protein L10a. *Nucleic Acids Research* 44: 5585, 2016.
- Kuwasako K, Takahashi M, Unzai S, Tsuda K, Yoshikawa S, He F, Kobayashi N, Güntert P, Shirouzu M, Ito T, Tanaka A, Yokoyama S, Hagiwara M, Kuroyanagi H, Muto Y. RBFOX and SUP-12 sandwich a G base to cooperatively regulate tissue-specific splicing. *Nature Structural & Molecular Biology* 21: 778, 2014.

ホームページ : www.tmd.ac.jp/eng
連絡先 : 黒柳秀人 kuroyana.end@tmd.ac.jp
所在地 : 湯島地区 M&D タワー24 階



● 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 22号館 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, Sugimoto S, Hosokawa Y, Ojima H, Horikawa J. Auditory-visual integration in fields of the auditory cortex. *Hearing Research* 346: 25-33, 2017. Kubota M, Miyamoto A, Hosokawa Y, Sugimoto S, Horikawa J. Spatiotemporal dynamics of neural activity related to auditory induction in the core and belt fields of guinea-pig auditory cortex. *Neuroreport* 23(8): 474-478, 2012. Ojima H, Taira M, Kubota M, Horikawa J. Recognition of Non-Harmonic Natural Sounds by Small Mammals Using Competitive Training. *PLoS ONE* 7(12): e51318, 2012. Kubota M, et al.: Dynamic spatiotemporal inhibition in the guinea pig auditory cortex. *Neuroreport* 19: 1691-1694, 2008.

助教 (ゲノム解析室) 谷本 幸介 ktani.nri@mri.tmd.ac.jp 湯島地区 M&D タワー22階



研究テーマ : 次世代シーケンサーを用いた大規模解析による疾患研究および支援

主な発表論文 : Nagata H, Kozaki KI, Muramatsu T, Hiramoto H, Tanimoto K, Fujiwara N, Imoto S, Ichikawa D, Otsuji E, Miyano S, Kawano T, Inazawa J: (2017) Genome-wide screening of DNA methylation associated with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. Oikawa Y, Morita K I, Kayamori K, Tanimoto K, Sakamoto K, Katoh H, Ishikawa S, Inazawa J, Harada H: Receptor tyrosine kinase amplification is predictive of distant metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*, 108:256-266, 2016. Nanya M, Sato M, Tanimoto K, Tozuka M, Mizutani S, Takagi M: Dysregulation of the DNA damage response and KMT2A rearrangement in fetal liver hematopoietic cells. *PLoS One*, e0144540, 2015. Tanimoto K, et al.: Genome-wide identification and annotation of HIF-1 α binding sites in two cell lines using massively parallel sequencing. *HUGO Journal*, 4:35-48, 2010.