

## 「連携大学院セミナー」

2013 年 2 月 22 日（金）16：00～19：00

東京医科歯科大学 共用講義室 2 [M&D タワー 2 F] 東京都文京区湯島 1-5-45

総合司会：森田 育男 研究担当理事／教授、影近 弘之 副研究科長／教授

※セミナー当日プログラムのレジュメを配布します。

開会の辞 森田 育男 研究担当理事／教授 [医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野]

**Seminar 01 「ES/iPS 細胞から造血幹細胞をつくる試み、及びケモカイン CXCL14 を標的とした抗肥満性糖尿病薬開発の試み」**

原 孝彦 連携教授 [医歯学総合研究科 都医学研疾患分子生物学分野]

**Seminar 02 「分子生物学的手法を用いた精神疾患の病態解明」**

糸川 昌成 連携教授 [医歯学総合研究科 都医学研疾患分子生物学分野]

座長 森田 育男 研究担当理事／教授 [医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野]

**Seminar 03 「理研生体分子制御学（1）病態ケミカルバイオロジー」**

小嶋 聡一 連携教授 [医歯学総合研究科 理研生体分子制御学分野]

**Seminar 04 「理研生体分子制御学（2）糖鎖構造生物学 - 糖鎖の構造と機能」**

山口 芳樹 連携教授 [医歯学総合研究科 理研生体分子制御学分野]

座長 影近 弘之 副研究科長／教授 [医歯学総合研究科 薬化学分野]

**Seminar 05 「国立精神・神経医療研究センターにおけるバイオリソースレポジトリの構築と利用」**

後藤 雄一 連携教授 [医歯学総合研究科 N C N P 脳機能病態学分野]

**Seminar 06 「神経変性疾患に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略」**

永井 義隆 連携准教授 [医歯学総合研究科 N C N P 脳機能病態学分野]

座長 水澤 英洋 教授 [医歯学総合研究科 脳神経病態学分野]

閉会の辞 湯浅 保仁 副研究科長／教授 [医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野]

Part 35

Tokyo Medical and Dental University

# Graduate School Seminar

第 35 回 大学院医歯学総合研究科 大学院セミナー

医歯学系専攻科目「医歯学総合特論」【8601】

生命理工学系専攻科目「生命理工学先端研究特論」【6200】

医歯理工学専攻科目「医歯理工学先端研究特論」【3003】

## 連携大学院セミナー

### 要 旨 集



日 時 : 2013 年 2 月 22 日 (金) 16 : 00 ~ 19 : 00

場 所 : 東京医科歯科大学 共用講義室 2  
(M & D タワー 2 階)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

問い合わせ先 : 教務課大学院室 TEL : 03-5803-4679 ・ 4676 FAX : 03-5803-0182 <http://www.tmd.ac.jp>

〈PROGRAM〉

総合司会 森田 育男 研究担当理事／教授 [医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野]

影近 弘之 副研究科長／教授 [医歯学総合研究科 薬化学分野]

General Chairs: Ikuo Morita, Trustee/Professor, Dept. of Cellular Physiological Chemistry

Hiroyuki Kagechika, Vice Dean/Professor, Dept. of Organic and Medicinal Chemistry

16 : 00-16 : 10

開会の辞 森田 育男 研究担当理事／教授 [医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野]

Opening remarks: Ikuo Morita, Trustee/Professor, Dept. of Cellular Physiological Chemistry

【第1部】座長 森田 育男 研究担当理事／教授 [医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野]

[Section 1] Chair: Ikuo Morita, Trustee/Professor, Dept. of Cellular Physiological Chemistry

16 : 10

1. 原 孝彦 連携教授 [医歯学総合研究科 都医学研疾患分子生物学分野] ..... page4

「ES/iPS 細胞から造血幹細胞をつくる試み、及びケモカイン CXCL14 を標的とした抗肥満性糖尿病薬開発の試み」

Takahiko Hara, Visiting Professor, Dept. of Igakuken Disease-oriented Molecular Biology

“Ex vivo production of hematopoietic stem cells from ES/iPS cells and characterization of CXCL14 as a molecular target for the obesity-induced insulin resistance”

16 : 35

2. 糸川 昌成 連携教授 [医歯学総合研究科 都医学研疾患分子生物学分野] ..... page6

「分子生物学的手法を用いた精神疾患の病態解明」

Masanari Itokawa, Visiting Professor, Dept. of Igakuken Disease-oriented Molecular Biology

“Research on unraveling the pathophysiology of mental illnesses using molecular biology tools”

【第2部】座長 影近 弘之 副研究科長／教授 [医歯学総合研究科 薬化学分野]

[Section 2] Chair: Hiroyuki Kagechika, Vice Dean/Professor, Dept. of Organic and Medicinal Chemistry

17:00

3. 小嶋 聡一 連携教授 [医歯学総合研究科 理研生体分子制御学分野] ..... page8  
「理研生体分子制御学（１）病態ケミカルバイオロジー」

Soichi Kojima, Visiting Professor, Dept. of RIKEN Molecular and Chemical Somatology

“RIKEN Molecular and Chemical Somatology (1) Chemical Biology for analyzing pathomechanisms”

17:25

4. 山口 芳樹 連携教授 [医歯学総合研究科 理研生体分子制御学分野] ..... page10  
「理研生体分子制御学（２）糖鎖構造生物学 – 糖鎖の構造と機能」

Yoshiki Yamaguchi, Visiting Professor, Dept. of RIKEN Molecular and Chemical Somatology

“RIKEN Molecular and Chemical Somatology (2) Structural Glycobiology – structure and function of glycans”

休憩 Break 17:50–18:00

【第３部】座長 水澤 英洋 教授 [医歯学総合研究科 脳神経病態学分野]

[Section 3] Chair: Mizusawa Hidehiro, Professor, Dept. of Neurology and Neurological Science

18:00

5. 後藤 雄一 連携教授 [医歯学総合研究科 NCNP脳機能病態学分野] ..... page12  
「国立精神・神経医療研究センターにおけるバイオリソースレポジトリの構築と利用」

Yu-Ichi Goto, Visiting Professor, Dept. of NCNP Brain Physiology and Pathology

“Construction and utilization of bioresource repository in National Center of Neurology and Psychiatry”

18:25

6. 永井 義隆 連携准教授 [医歯学総合研究科 NCNP脳機能病態学分野] ..... page14  
「神経変性疾患に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略」

Yoshitaka Nagai, Visiting Associate Professor, Dept. of NCNP Brain Physiology and Pathology

“Therapeutic strategy for neurodegenerative diseases targeting protein misfolding and aggregation”

18:50–19:00

閉会の辞 湯浅 保仁 副研究科長／教授 [医歯学総合研究科 分子腫瘍医学分野]

Closing remarks: Yasuhito Yuasa, Vice Dean/Professor, Dept. of Molecular Oncology

## ES/iPS 細胞から造血幹細胞をつくる試み、及びケモカイン CXCL14 を標的とした抗肥満性 糖尿病薬開発の試み

Ex vivo production of hematopoietic stem cells from ES/iPS cells and characterization of CXCL14 as a molecular target for the obesity-induced insulin resistance

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

都医学研疾患分子生物学分野

連携教授 原 孝彦

再生医療技術の実現に向けて、iPS 細胞から目的の系統の組織幹細胞を効率良く分化誘導する方法の開発が求められている。我々は、LIM ホメオボックス型転写制御因子 Lhx2 をマウス ES/iPS 細胞由来の中胚葉前駆細胞に遺伝子導入することによって、T 細胞系列以外のすべての造血系を *in vivo* 再建できる造血幹細胞様細胞 (HSC-like cells) を分化誘導し、それを体外増幅することに成功した。Lhx2 をステージ特異的に発現誘導できる ES 細胞株を構築して Lhx2 の機序を探索した結果、1) Lhx2 は hemogenic endothelial cell から発生したばかりの CD41<sup>+</sup> pre-HSC の増殖を促進すること、2) CD45<sup>+</sup> Lin<sup>-</sup> c-Kit<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup> の HSC となった後は、Lhx2 は血液細胞の系統決定を強く抑制すること、を見出した。

上記の研究と並行して、我々はケモカイン CXCL14 が肥満性糖尿病の悪化因子であること、そして CXCL14 は中枢神経系を介して摂食行動を制御することを明らかにしてきた。今回我々は、これまで未解明であった CXCL14 受容体の探索を進めた結果、CXCL14 のシグナル伝達には、2 種類の GPCR が必須であることを発見した。片方の受容体は他のケモカインの受容体として使われており、CXCL14 はそれに対する antagonist として働いていた。CXCL14 の構造予測に基づいて、各種の人工ペプチドを作出して活性を測定した。その結果、その内の 1 種類 (CG20 と命名) が CXCL14 の受容体に対する高親和性結合とケモカイン活性を強く抑制し、高脂肪食肥満マウスのインスリン抵抗性を有意に改善した。体内安定性等の検討課題は残っているが、CXCL14 阻害剤が肥満性 2 型糖尿病に対する治療薬として役立つ可能性が示唆された。

<メモ>

[略歴]

平成 2 年 東京大学大学院 理学系研究科 博士課程 修了

平成 2 年 米国 DNAX 研究所 ポスドク

平成 5 年 米国 DNAX 研究所 シニアリサーチアソシエート

平成 7 年 東京大学分子細胞生物学研究所 助教

平成 9 年 東京大学分子細胞生物学研究所 助教授

平成 11 年 財団法人東京都臨床医学総合研究所 腫瘍生化学研究部門 室長

平成 16 年 財団法人東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 幹細胞プロジェクトリーダー

平成 23 年 公益財団法人東京都医学総合研究所 生体高分子先端研究分野 幹細胞プロジェクトリーダー

平成 24 年 東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 都医学研疾患分子生物学分野 連携教授

## 2.

### 分子生物学的手法を用いた精神疾患の病態解明

Research on unraveling the pathophysiology of mental illnesses using molecular biology tools

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

都医学研疾患分子生物学分野

連携教授 糸川 昌成

ペットブームのさなか、ストレスから犬や猫でも食欲が落ち、眠れなくなったり元気がなくなる—いわゆる「うつ状態」があるらしいことをメディアがとりあげたことがある。また、高架式十字迷路試験では、げっ歯類の「不安」が計測できるとされている。すなわち、「うつ状態」や「不安」といった比較的単一の構成（旧皮質由来）の情動は、ヒトと動物のそれとで大きな違いはないのかもしれない。では、「強迫性障害」はどうだろう。「自分でもバカバカしいと分かっているが確認しないではいけない」といった心理機制が、はたしてマウスに存在するだろうか。「統合失調症」となれば、事態はさらに深刻になる。「自分の悪口を言う声が誰もいないのに聞こえる」「考えている内容が、皆に知れ渡ってしまう」という表現型を、いったいどうやって動物で再現できるだろうか。

他の哺乳類とヒトで大概の臓器は構造が等しく、したがって各臓器の機能に量的な差はあっても質的に大きな違いはない。たとえば、マウスでも腎臓の機能単位はネフロンであり糸球体濾過という機能はヒトと基本的に同じである。しかし、脳では事情がかなり違ってくる。ヒトでは高度に大脳皮質が発達し、脳の各部位の機能も「量的違いだけで質的に等しい」とは言えないのだ。自我、自己同一性、主体、観念連合。これらは、統合失調症で障害される脳の機能（表現型）である。精神疾患—とくに統合失調症において、ヒト固有の表現型の発生機序を探るために、私たちはヒト試料を検討することを出発点としている。しかも、患者全体に共通する現象を探るのではなく、プロトタイプ（原型）となる個人の特定を目指した。そして、個人（原型）の病態を一般症例まで敷衍して統合失調症の4割と関連が示唆される病態を同定した (Arch Gen Psychiatry. 67(6):589-597, 2010)。

私たちの研究室は、800の精神科病床をもつ都立松沢病院に隣接しており、豊富な臨床検体が入手できる。この利点を生かし、メタボローム解析、ゲノム解析を通じて患者の異常を同定し、そこから細胞モデル、動物モデルでの検討へと実験の位相を転換することによって、ヒト固有の表現型の解明に挑んでいる。(Key words: carbonyl stress, Advanced Glycation End-products, neurogenesis, schizophrenia)

<メモ>

[略歴]

平成 1 年 埼玉医科大学医学部卒業 東京医科歯科大学医学部精神神経科 研修医  
平成 5 年 東京医科歯科大学医学部精神神経科 医員  
平成 9 年 米国立衛生研究所 (NIH)、博士研究員  
平成 11 年 理化学研究所 分子精神科学研究チーム 研究員  
平成 13 年 東京都精神医学総合研究所 精神分裂病部門 部門長  
平成 23 年 東京都医学総合研究所 統合失調症・うつ病プロジェクト プロジェクトリーダー  
平成 24 年 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 都医学研疾患分子生物学分野 連携教授



### 3.

#### 理研生体分子制御学（１）病態ケミカルバイオロジー

RIKEN Molecular and Chemical Somatology (1)

Chemical Biology for analyzing pathomechanisms

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

理研生体分子制御学分野

連携教授 小嶋 聡一

ケミカルバイオロジーは、バイオプローブもしくはバイオツールと呼ばれる生体機能を調節する低分子化合物を用いて、新しい生命原理を見出し、創薬の基盤を確立するポストゲノム研究である。独自のスクリーニング系を用いた化合物探索、ヒット化合物の展開、標的の同定と作用機序の解明、生物活性の評価の４つのコンポーネントからなり、理研生体分子制御学分野では、これに必要な化学生物学、有機合成化学、分子細胞病態学、構造生物学、分子免疫学、合成生物学・統合情報生命科学を専門とする６名の理研研究者が、東京医科歯科大と連携して人材育成にあたる。

分子細胞病態学では、生体機能分子を用いた分子細胞病態解析と制御を研究テーマとし、モデル病態として肝疾患を研究対象としている。肝疾患の進行の３ステップ「肝線維化/肝硬変」「肝がん」「腫瘍血管新生」について、低分子プローブを用いて、細胞培養モデル、動物モデルから新しい病態メカニズムを解析し、新たなバイオマーカー・治療標的を見出し、それを医療に応用する“Bench to Bed”への試みを紹介する。

<メモ>

[略歴]

平成02年	東京工業大学大学院 理工学研究科化学専攻 博士課程 修了
平成02年～平成05年	ニューヨーク大学医療センター 細胞生物学科 研究員
平成05年～平成15年	理化学研究所 ライフサイエンス筑波研究センター 基礎科学特別研究員、 研究員、前任研究員を経て
平成15年～平成20年	理化学研究所 中央研究所 分子細胞病態学研究ユニットリーダー
平成20年～現在	理化学研究所 基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究領域 ケミカルゲノミ クス研究グループ 分子リガンド生物研究チームリーダー
この間	
平成18年～現在	東京工業大学大学院生命理工学研究科 連携教授
平成19年	仏ルイ・パスツール大学客員教授
平成24年～現在	東京医科歯科大学大学院 連携教授

#### 4.

### 理研生体分子制御学（2）糖鎖構造生物学 - 糖鎖の構造と機能

RIKEN Molecular and Chemical Somatology (2)

Structural Glycobiology - structure and function of glycans

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

理研生体分子制御学分野

連携教授 山口 芳樹

糖鎖生物学の進展により、様々な生物学的イベントにおいて糖鎖の役割が解明されている。糖鎖は、

- 1) 細胞内におけるタンパク質の品質管理（立体構造形成・輸送・分解）
- 2) 細胞外における認識シグナル（細胞間コミュニケーションなど）
- 3) タンパク質自身の安定化や機能調節

の3つに機能を大別することができる。近年、糖タンパク質や糖鎖—タンパク質複合体を対象として高分解能のX線結晶構造解析やNMR解析、分子シミュレーション解析等が進められており、糖鎖の機能を立体構造的な側面から議論できる状況になりつつある。

一方で、糖鎖はタンパク質には見られない独特の性質（柔軟性、不均一性、あいまいさと厳密さ）を有しており、生体機能因子・情報伝達因子として糖鎖を捉えるときに多くの疑問を感じる。本発表では、特に構造生物学分野における糖鎖の未解明問題を紹介し、その問題に対する私たちの取り組みについて紹介したい。

<メモ>

[略歴]

平成 10 年	東京大学大学院 薬学系研究科機能薬学専攻 博士課程 修了
平成 13 年	東京大学 薬学部 助手
平成 13 年	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 講師
平成 19 年~現在	独立行政法人理化学研究所 糖鎖構造生物学研究チーム チームリーダー
平成 19 年	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 客員教授 兼任
平成 20~24 年	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 連携教授 兼任
平成 23 年~現在	福島県立医科大学 非常勤講師 兼任
平成 24 年~現在	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 理研生体分子制御学分野 連携教授

## 5.

### 国立精神・神経医療研究センターにおけるバイオリソースレポジトリの構築と利用

Construction and utilization of bioresource repository in National Center of Neurology and Psychiatry

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

NCNP 脳機能病態学分野

連携教授 後藤 雄一

国立精神・神経医療研究センター（NCNP）の基本理念は、病院と研究所が一体となり、精神疾患、神経疾患、筋疾患、及び発達障害の克服を目指した研究開発を行い、その成果をもとに高度先駆的医療を提供するとともに、全国への普及を図ることです。

従来より、NCNP では、患者の皆様からご提供いただいた試料（ヒト疾患試料）を研究開発に使用して成果を挙げてまいりました。2008 年（平成 20 年）10 月にトランスレーショナル・メディカルセンター（TMC）を発足させ、その組織内に臨床開発部バイオリソース管理室を設置しました。病院と研究所との連携をさらに密にした活動を促進させるとともに、それまで収集した貴重なヒト疾患に関する研究資源を効率的に管理・運営する事業を開始しました。2011 年（平成 23 年）度からは 6 ナショナルセンターが連携してこの活動を推進させる方針が決定し、11 月には当センター内にこの事業を行う拠点となる TMC 棟が開棟し、筋や脳のフリーザー室、培養細胞保存室などの設備を整えています。

精神疾患・神経疾患、筋疾患、発達障害などを対象としている NCNP には、様々な研究資源（バイオリソース）が保存されています。また、2011 年（平成 23 年）7 月に厚生労働省は精神疾患を、がん、脳卒中、心臓病、糖尿病と並ぶ「5 大疾病」と位置づけ、重点対策を行うことにしました。それに対応する研究活動の 1 つとして、病院と連携して精神疾患患者の髄液収集システムを整備し運用しております。2012 年（平成 24 年）度からは、さらに髄液を含めた血液、尿などの研究試料採取について、外来及び関連する病棟に入院されるすべての患者の皆様またはご家族にご説明して同意を得られた方々から試料収集を進めて行く事業を開始しています。

本講演では、NCNP におけるバイオリソースレポジトリの現状と今後の展望について、具体的な例を挙げながら紹介します。

[略歴]

1982 年 3 月 北海道大学医学部医学科卒業  
1982 年 6 月 北海道大学医学部附属病院小児科 医員  
1988 年 6 月 国立精神・神経センター神経研究所微細構造研究部 流動研究員  
1990 年 4 月 国立精神・神経センター神経研究所微細構造研究部 研究員  
1991 年 7 月 スタンフォード大学医学部発生生物学講座 研究員（科学技術庁長期在外研究員併任）  
1993 年 1 月 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科 医長  
1994 年 4 月 国立精神・神経センター神経研究所微細構造研究部 室長  
1999 年 5 月 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部 部長  
2010 年 4 月 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター（独立行政法人に組織変更）  
神経研究所 疾病研究第二部 部長  
トランスレーショナル・メディカルセンター 副センター長  
病院 遺伝カウンセリング室 医長 / 遺伝子検査診断室 医長  
東邦大学医学部 客員教授、早稲田大学理工学術院 客員教授  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 連携教授

## 6.

### 神経変性疾患に対する蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした治療戦略

Therapeutic strategy for neurodegenerative diseases targeting protein misfolding and aggregation

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

NCNP脳機能病態学分野

連携准教授 永井 義隆

近年、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ポリグルタミン（PolyQ）病などの多くの神経変性疾患において、蛋白質のミスフォールディング・凝集が神経変性を引き起こすという共通の発症分子メカニズムが示唆されるようになった。私たちはこれらの多彩な神経変性疾患の中で、環境要因の寄与が少なくほぼ遺伝的要因のみにより発症するために分子生物学的研究に適したPolyQ病に着目して、神経変性疾患共通の治療法開発を目指して研究を行っている。PolyQ病は、様々な原因遺伝子内のグルタミンをコードするCAGリピート配列の異常伸長（>40）という共通の遺伝子変異により発症する遺伝性神経変性疾患の総称で、現在までにハンチントン病、種々の脊髄小脳失調症などの9疾患が知られている。PolyQ病では、異常伸長PolyQ鎖を持つ変異蛋白質がミスフォールディング・凝集を生じ、その結果神経細胞内に封入体として蓄積し、最終的に神経変性を引き起こすと考えられている。

私たちは、神経変性疾患の病態カスケードの最も上流に位置する蛋白質ミスフォールディング・凝集が治療標的として最適と考え、1) 異常伸長PolyQ鎖結合ペプチドQBPIによるミスフォールディング・凝集阻害、2) ハイスループットスクリーニングによるPolyQ凝集阻害化合物の同定、3) ミスフォールド蛋白質に対する生体内防御システム（分子シャペロン、蛋白質分解）の応用、という3つのアプローチで治療法開発研究を行っている。本セミナーでは、臨床神経学を発端として、分子遺伝学・生物学から構造生物学、ケミカルバイオロジー、ショウジョウバエ・マウスなど疾患動物モデルを駆使した、私たちの神経変性疾患に対する治療戦略を紹介する。

[略歴]

1990 年	大阪大学医学部卒業
1990-1991 年	大阪大学医学部附属病院第 2 内科/神経内科・研修医
1991-1995 年	大阪大学大学院医学系研究科博士課程
1995-1997 年	大阪府立成人病センター脳内科 医員
1997-2000 年	米国デューク大学メディカルセンター神経内科 博士研究員
2000-2001 年	大阪バイオサイエンス研究所第 4 研究部 学振特別研究員
2001-2007 年	大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学 助手
2007-2008 年	同・准教授
2008-2010 年	国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部 室長
2010 年	独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター（独立行政法人に組織変更） 神経研究所疾病研究第四部 室長 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 連携准教授