

国立大学法人

東京医科歯科大学

TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

OUTLINE

概要

2015
Tokyo
Medical
and
Dental
University

難治疾患研究所

◆ Medical Research Institute

知と癒しの匠を創造する

TMDU



挨拶

Message



難治疾患研究所長
石野 史敏

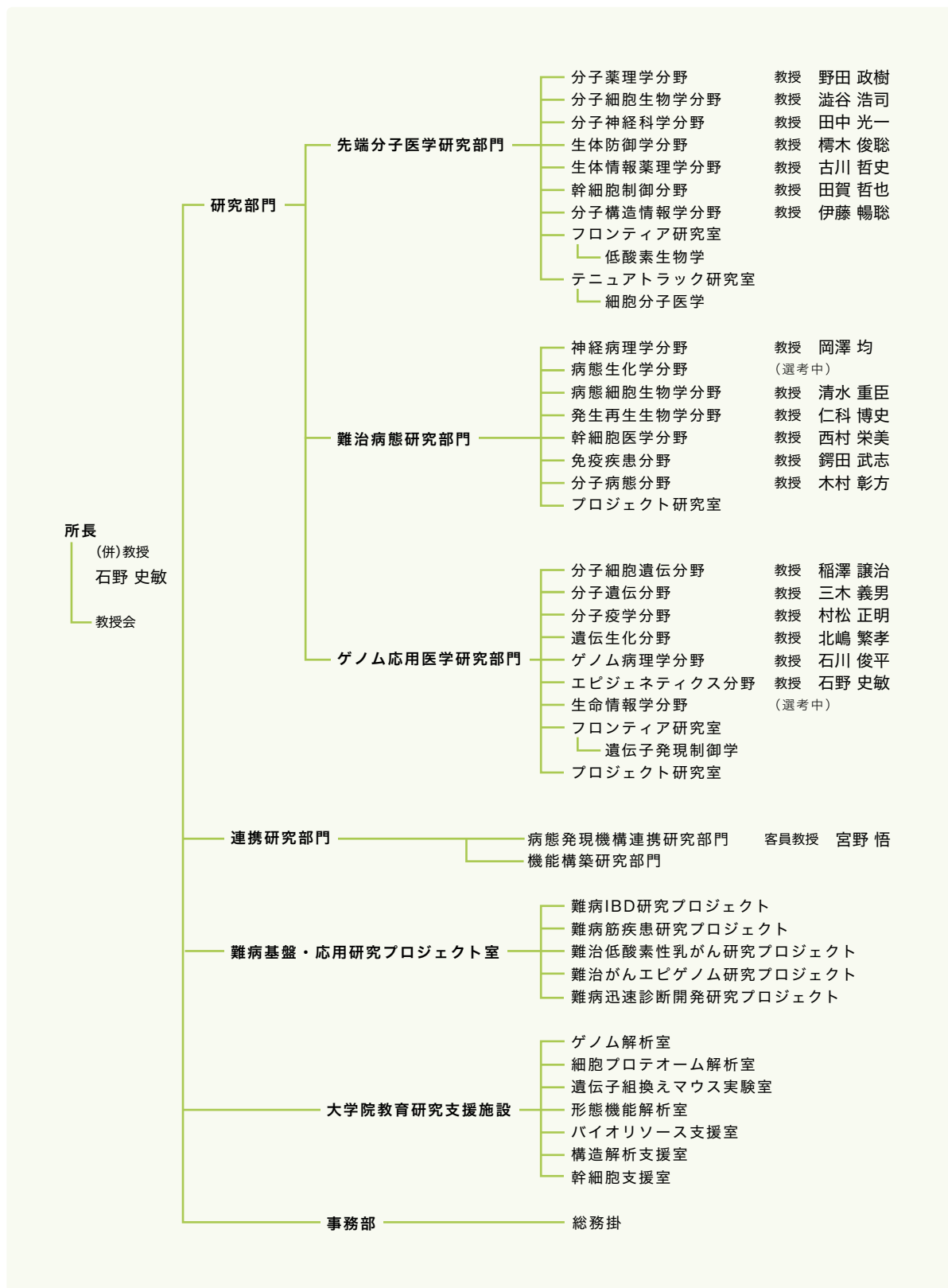
平成26年度から引き続き、難治疾患研究所長を務めさせていただいております。大学の機能強化という大きな流れの中で、研究所が存在感を増し、より一層、社会に貢献できるよう力を尽くしたいと考えておりますので、よろしくお願い致します。

本研究所は“難治疾患”を名前にいただくわが国唯一の国立大学法人附置研究所として難治疾患克服のための研究を推進しています。それとともに、Medical Research Instituteという英語名からわかるように、難治疾患発症の学理を基礎医学・生物学研究の立場から理解しようとしている研究所でもあります。時代の要請に応じた幅広い難治疾患に対応できるよう、22分野がそれぞれに、また研究所が集合体としても、基礎と応用のバランスをうまくとりあい研究を進めていることが、本研究所の最大の持ち味であると思っています。研究所には共通利用機器を充実させた8つの研究支援施設を運営してきた伝統があり、それを学外に向け発展させたものの一つが、平成22年度から行っている全国共同利用・共同研究拠点「難治疾患共同研究拠点」事業です。来年度から、この事業も第二期を迎えますが、研究所および共同研究拠点の活動を、はっきりとわかりやすい成果に結びつけ社会に発信・貢献することが、研究所の使命であると考えています。

研究所は大学院教育にも積極的に携わっており、本学大学院医歯学総合研究科修士課程および、「医歯学系」と「生命理工学系」の2つの博士課程に所属する学生さんの指導も担当しています。また、全学テニュアトラック制度に加え、研究所独自のテニュアトラック制度による若手研究者育成、難病基盤・応用研究プロジェクトへの准教授層の採用など、次世代を担う志をもった研究者を育成するためにも力を注いでいます。いつの時代でも、研究対象に真摯に向き合い、課題解決に努力をおしまないひたむきさと情熱、そして未知への挑戦に対する勇気こそが、科学の発展を支える真の力であることは変わりません。その活動を保障する環境を守る研究所であり続けたいと思っています。

組織図

Organization



先端分子医学研究部門

Advanced Molecular Medicine

分子薬理学分野

教授 野田 政樹

分子細胞生物学分野

教授 澁谷 浩司

分子神経科学分野

教授 田中 光一

生体防御学分野

教授 樗木 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

デニュアトラック研究室

・細胞分子医学

デニュアトラック准教授 大石 由美子

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)

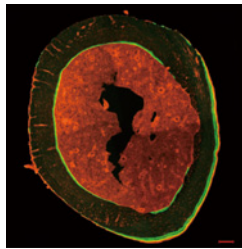
分子薬理学分野

Molecular Pharmacology

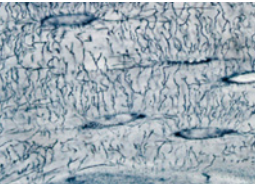
教授 野田 政樹

准教授 江面 陽一

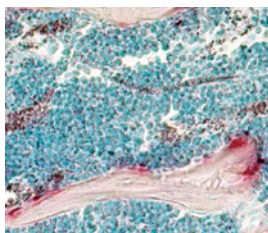
助教 伊豆 弥生



骨形成解析



骨細胞・骨細管システム



破骨細胞シグナル

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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Watanabe C, Ezura Y et al. and Noda M. Stability of mRNA influences osteoporotic bone mass via CNOT3. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:2692-2697, (2014).

Hanyu R, Hayata T, Moriya S, Ezura Y, et al. and Noda M. Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the β 2-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:7433-7438 (2012).

Nagao M, Ezura Y, Hayata T, et al. and Noda M. Sympathetic control of bone mass regulated by osteopontin. *Proc Natl Acad Sci USA* 108, 17767-17772 (2011).



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

連絡先：野田政樹 noda.mph@mri.tmd.ac.jp

所在地：湯島地区 M&Dタワー 24階

分子細胞生物学分野

Molecular Cell Biology

教授 澁谷 浩司
准教授 後藤 利保
助教 佐藤 淳

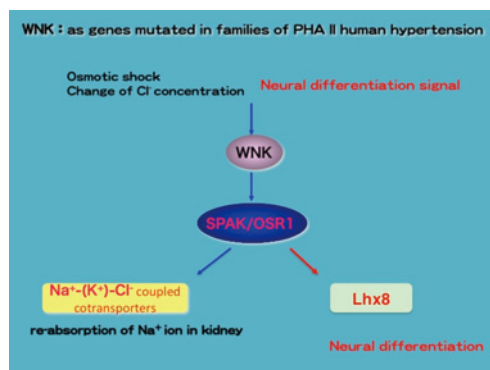
細胞の運命決定は、細胞外に存在する様々なシグナルを、個々の細胞が細胞内シグナル伝達を介して認識しそれに適した応答を選択することによって行われている。また、発生過程におけるシグナル伝達経路の理解が癌や高血圧症を含めた種々の疾患の発症機構を明らかにする事にもつながると考えられている。我々は発生過程の細胞の運命決定において重要な役割を担っている細胞内シグナル伝達経路に注目し、分子生物学、生化学的解析とモデル生物として *Xenopus* やショウジョウバエを用いた機能解析を行っている。

—研究テーマ—

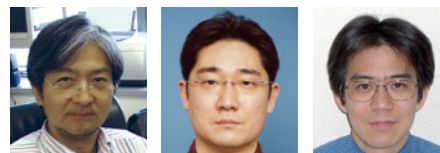
- 発生過程に関わるWntおよびTGF- β シグナル分子群の機能解析
- 高血圧症原因遺伝子WNKの細胞内シグナル伝達機構の解析

—主な発表論文—

Goto, T. et al. IQGAP1 protein regulates nuclear localization of b-catenin via importin-b5 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).
Ohnishi, E. et al. NLK, an essential effector of anterior formation, functions downstream of p38 MAP kinase. *Mol. Cell. Biol.* 30, 675-683 (2010).



ホームページ: http://www.tmd.ac.jp/mri/mri-mcb/index_j.html
連絡先: 澁谷浩司 shibuya.mcb@mri.tmd.ac.jp
所在地: 湯島地区 M&Dタワー 23階



分子神経科学分野

Molecular Neuroscience

教授 田中 光一
准教授 相澤 秀紀
助教 相田 知海

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

—研究テーマ—

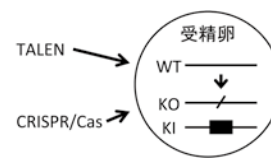
- 精神神経疾患(統合失調症、自閉症、うつ病、強迫性障害、てんかん)の病態解明と新規治療法の開発
- 神経変性疾患(アルツハイマー病、ALS、緑内障)、片頭痛、脳卒中の病態解明と新規治療法の開発
- ゲノム編集を用いたヒト疾患モデルマウスの迅速・高効率な作製

—主な発表論文—

Aida T et al: Cloning-free CRISPR/Cas system facilitates functional cassette knockin in mice. *Genome Biology* (in press)
Aida T et al: Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology* 2015 Feb 9
Yanagisawa M et al: Arundic acid attenuates retinal ganglion cell death by increasing glutamate/aspartate transporter (GLAST) expression neural cell death in a model of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis* 6. e1693, 2015.
Cui W et al: Glial dysfunction in the mouse habenula causes depressive-like behaviors and sleep disturbance. *J Neurosci* 34. 16273-16285, 2014.

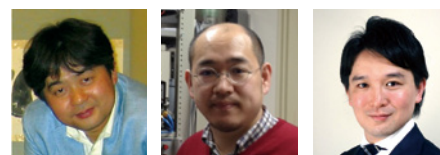


グルタミン酸トランスポーター欠損マウスの過剰な毛繻い



*in vivo*ゲノム編集技術を用いた効率的な遺伝子改変動物作成

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 21階



生体防御学分野

Biodefense Research

教授 榑木 俊聡 さきかけ研究員 佐藤 卓
 講師 小内 伸幸 助教 中西 祐輔
 助教 手塚 裕之 特任助教 浅野 純平



「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

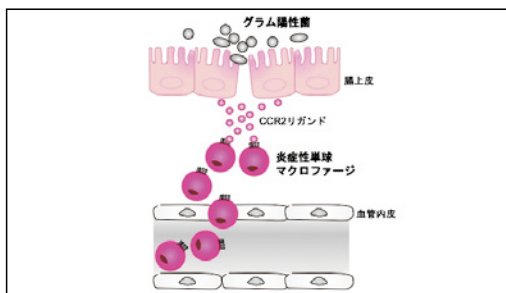
—主な発表論文—

Nakanishi Y et al. *Mucosal Immunol* 8, 152-60 (2015)
 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)

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 19階



炎症性腸疾患における炎症性単球・マクロファージの浸潤機構
 (*Mucosal Immunol* 8, 152-60 (2015))

生体情報薬理学分野

Bio-informational Pharmacology

教授 古川 哲史
 准教授 黒川 洵子
 助教 (選考中)



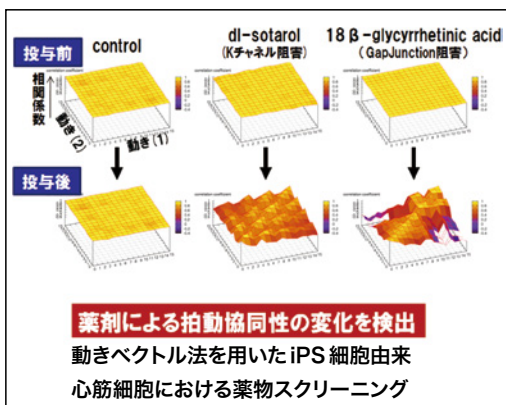
全ゲノム解析・再生心筋・3D心臓シミュレータなどのstate-of-artテクノロジーを用い、個別化医療・性差医療(GSM)の確立を目指す、臨床応用を目指した心血管病トランスレーショナル研究を行う研究室です。

—研究テーマ—

- 不整脈・突然死の個別化医療
- iPS細胞由来心筋細胞を用いた心血管研究
- 心疾患の核酸医療の基礎研究
- 循環器系の生理・病態の性差の研究
- 最先端テクノロジー(動きベクトル解析法、スパコンを用いた3D心臓シミュレータ)を用いた循環器系の疾患研究

—主な発表論文—

Okada J, Kurokawa J, Furukawa T, et al. Screening system for drug-induced arrhythmogenic risk combining a patch clamp and heart simulator. *Sci. Advance* 1: e1400142(2015)
 Hayakawa T, Furukawa T, et al. Image-based evaluation of contraction-relaxation kinetics of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 77, 178-191, (2014)
 Elliot PT, Furukawa T, et al.: Meta analysis in the AFGen consortium identifies six novel loci for atrial fibrillation. *Nat. Genet.* 44, 670-675, (2012)



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

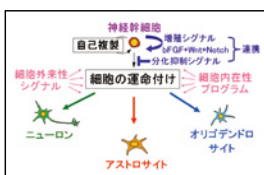
連絡先：古川哲史 t_furukawa.bip@mri.tmd.ac.jp

所在地：湯島地区 M&Dタワー 19階南 (S1955-S1957)

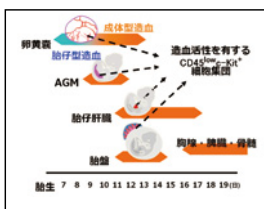
幹細胞制御分野

Stem Cell Regulation

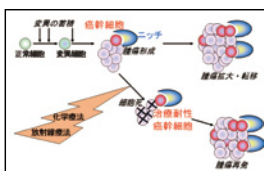
教授 田賀 哲也
准教授 信久 幾夫
助教 (選考中)



神経幹細胞の自己複製
(シグナル経路解明を手掛かりに)



胎生期造血組織の変遷
(造血幹細胞とニッチの特性理解)



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、細胞外来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、あるいは癌幹細胞の特性と制御機構の解明に取り組んでいます。

—研究テーマ—

- 神経幹細胞の未分化性維持と分化の運命決定機構の研究
- 脳機能構築における中枢神経系各細胞系譜の起源と移動の研究
- 胎生期の造血幹細胞の性状とその発生起源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性状と分子基盤に関する研究
- 幹細胞制御を司るシグナル伝達経路とエピゲノム機構に関する研究

—主な発表論文—

- Tabu K, Bizen N, Taga T, and Tanaka S: Gene regulation of Prominin-1 (CD133) in normal and cancerous tissues. *Adv. Exp. Med. Biol.* 777, 73-85 (2013)
- Nobuhisa I, Osawa M, Uemura M, Kishikawa Y, Anani M, Harada K, Takagi H, Saito K, Kanai-Azuma M, Kanai Y, Iwama A. Taga T: Sox17-mediated maintenance of fetal intra-aortic hematopoietic cell clusters. *Mol. Cell. Biol.* 34:1975-1990, (2014)
- Bizen N, Inoue T, Shimizu T, Tabu K, Kagawa T, Taga T. A growth-promoting signaling component cyclin D1 in neural stem cells has anti-astroglial function to execute self-renewal. *Stem Cells*, 32:1602-1615, (2014)
- Anani M, Nobuhisa I, Osawa M, Iwama A, Harada K, Saito K, and Taga T. Sox17 as a candidate regulator of myeloid restricted differentiation potential. *Dev. Growth Differ.* 56:469-479 (2014)

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

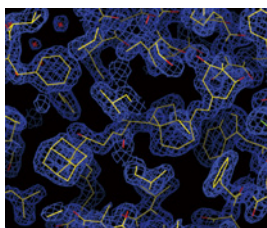
所在地 : 湯島地区 M&Dタワー 24階



分子構造情報学分野

Structural Biology

教授 伊藤 暢聡
准教授 伊倉 貞吉
助教 沼本 修孝



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 : タンパク質リン酸化酵素 (DYRK1A)
下 : ビタミンD受容体

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—

- タンパク質リン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—

- Yamamoto M et al: CDK9 inhibitor FIT-039 prevents replication of multiple DNA viruses. *J. Clin. Invest.*, 124, 3479-3488 (2014).
- Higo K et al: High Resolution Crystal Structure of the Grb2 SH2 Domain with a Phosphopeptide Derived from CD28. *PLoS ONE* 8(9): e74482 (2013).
- Ikura T & Ito N: Peptidyl-prolyl isomerase activity of FK506 binding protein 12 prevents tau peptide from aggregating. *Protein Eng. Des. Sel.*, 26, 539-546 (2013).
- 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).

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 22階



フロンティア研究室—低酸素生物学

Oxygen Biology

准教授 中山 恒
助教 榎 康一

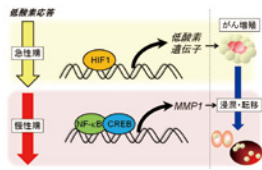


図1 慢性期低酸素応答における MMP1 の発現誘導



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おかれると、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., Minamishima YA., and Nakayama K.* Prolyl-hydroxylase PHD3 interacts with pyruvate dehydrogenase (PDH)-E1beta and regulates the cellular PDH activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 451, 288-294, (2014).
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/labo/index.html>

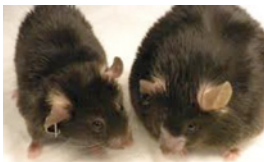
連絡先：中山 恒 nakayama.mtt@mri.tmd.ac.jp

所在地：湯島地区 M&Dタワー 24階

テニュアトラック研究室—細胞分子医学

Cellular and Molecular Medicine

准教授 大石 由美子
助教 林 晋一郎
助教 種市 大喜
特任助教 早川 清雄



肥満モデルマウス(*ob/ob*)

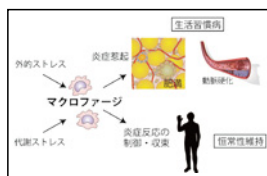
肥満・糖尿病・動脈硬化などの生活習慣病の発症に慢性炎症が重要です。また、加齢に伴う生活習慣病の進展に、骨格筋の量と質の低下が指摘されています。私たちは炎症の慢性化に重要なマクロファージという免疫細胞や骨格筋に焦点をあて、生活習慣病が発症し進展するメカニズムを解明し、新しい予防・治療法の開発に向けた手がかりを得ようと研究を行っています。

—研究テーマ—

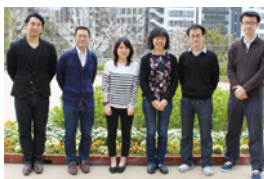
- 心筋梗塞や脳卒中の原因となる生活習慣病の分子機構の解明
- がんや生活習慣病に共通した基盤病態としての炎症慢性化のメカニズム
- 骨格筋の修復・再生を標的とした、抗加齢・抗生活習慣病治療の可能性

—参考論文—

1. Lam M, Cho H, Lesch H, Heinz S, Oishi-Tanaka Y, Benner C, Kaikkonen M, Salim A, Rosenfeld M, Evans R, and Glass CK. Rev-Erbs negatively regulate macrophage gene expression by repressing enhancer-directed transcription. *Nature* 498: 511-515, 2013
2. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Osugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto U, Kimoto M, Miyake K, Tobe K, Arai H, Kadowaki T, and Nagai R. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab* 15: 518-533, 2012
3. Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Osugi M, Kubota T, Fujii K, Maemura K, Kubota N, Kadowaki T, Nagai R. SUMOylation of KLF5 is a molecular switch regulating PPAR- δ -containing transcriptional programs of lipid metabolism. *Nat Med* 14: 656-666, 2008



マクロファージはストレスに応答し炎症促進と収束の両面で生活習慣病発症の鍵となる



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

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

連絡先：大石由美子 yuooishi.dcmn@mri.tmd.ac.jp

所在地：湯島地区 M&Dタワー 19階

難治病態研究部門

Pathophysiology

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 鏑田 武志

分子病態分野

教授 木村 彰方

プロジェクト研究室

難治病態研究部門では、難治疾患の病態形成機構の研究を通じて生命現象の基本的なメカニズムを解明し、新たな診断・治療法の開発に資することを理念とします。この理念に基づいて、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超えた視点で展開し、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。

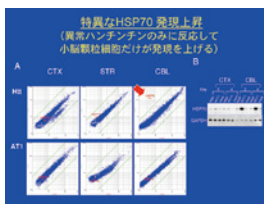
(部門長 岡澤 均)

神経病理学分野

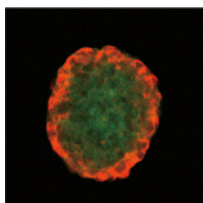
Neuropathology

教授 岡澤 均 准教授 田川 一彦
 助教 田村 拓也 特任助教 本間 秀典
 特任助教 陳 西貴 特任助教 藤田 慶太
 特任助教 本木 和美

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。



ポリグルタミンによる発現変化の網羅的解析



神経幹細胞とOct-3/4

—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



—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.

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

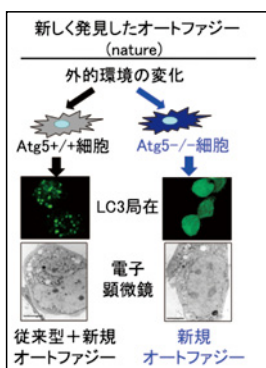
所在地：湯島地区 M&Dタワー 21 階



病態細胞生物学分野

Pathological Cell Biology

教授 清水 重臣 助教 荒川 聡子 特任助教 山口 啓史
 特任講師 辻岡 政経 助教 本田 真也 特任助教 申 珉京
 特任講師 鳥居 暁 特任助教 室橋 道子



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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Honda S, Arakawa S, et al. Ulk1-mediated Atg5-independent macroautophagy mediates elimination of mitochondria from embryonic reticulocytes *Nature Commun* 2014 5: Article number:4004. Narita M, Arakawa S, et al. Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes. *Science* 2011 332:966-970. Nishida Y, Arakawa S, et al. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. *Nature* 2009 461:654-658. Nakagawa T, Shimizu S et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature* 2005 434:652-658. 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 6:1221-1228. Konishi A, Shimizu S, et al. Involvement of histone H1.2 in apoptosis induced by DNA double-strand breaks. *Cell* 2003 114:673-88.

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

連絡先: 清水重臣 shimizu.pcb@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&Dタワー 22階



発生再生生物学分野

Developmental and Regenerative Biology

教授 仁科 博史 助教 浅岡 洋一
 准教授 平山 順 特任助教 宮村 憲央



図1 器官サイズ制御シグナル

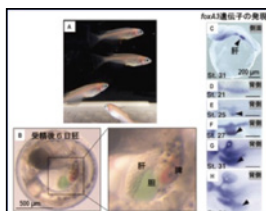


図2 病態モデルとしてのメダカ

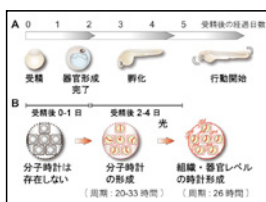


図3 概日リズムの形成

「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サイズを制御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用いた組織・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—

Porazinski S et al.: YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape. *Nature* in press

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)

Hata S et al.: A novel acetylation cycle of the transcription co-activator Yes-associated protein that is downstream of the Hippo pathway is triggered in response to SN2 alkylating agents. *J. Biol. Chem.* 287, 8318-8326 (2012)

Uchida Y et al.: Involvement of the Stress Kinase Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 7 in the Regulation of the Mammalian Circadian Clock. *J. Biol. Chem.* 287, 8318-8326 (2012)

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

連絡先: 仁科博史 nishina.dbio@mri.tmd.ac.jp

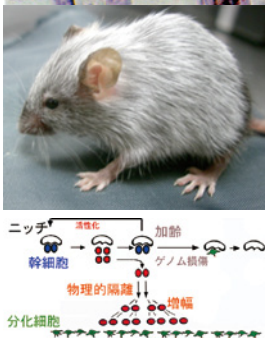
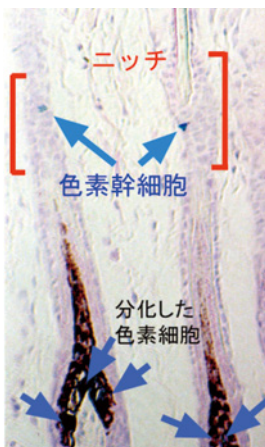
所在地: 湯島地区 M&Dタワー 21階



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 特任助教 毛利 泰彰
 学術振興会特別研究員 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、再生医療への応用
- 白髪・脱毛などの組織老化メカニズムの解明
- 皮膚癌の病理発生機序の解明

—主な発表論文—

Tanimura S. et al.: Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells. *Cell Stem Cell* 8:177-187 (2011)
 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 22階



免疫疾患分野

Immunology

教授 鐔田 武志 特任講師 王 継揚 特任助教 赤津 ちづる
 准教授 安達 貴弘 特任助教 松原 直子 特任助教 徐 米多
 助教 鈴木 光浩

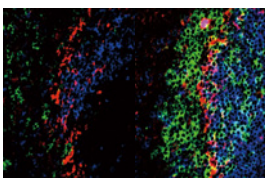


図1 組織での非タンパク自己抗原特異的Bリンパ球の同定

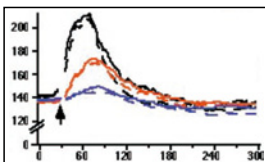


図2 Bリンパ球シグナル制御分子の機能解析

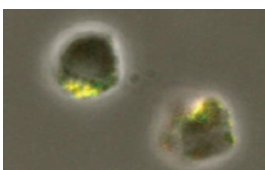


図3 Bリンパ球内での活性酸素の同定

糖鎖などの非タンパク抗原への獲得免疫応答は感染免疫や自己免疫などで重要な役割を果たし、医学的に重要です。しかし、そのメカニズムは不明であり、免疫学に残された大きなフロンティアの1つとなっています。当研究室では、この未開拓の領域において、基礎的なメカニズムの解明、疾患における役割の解明を行うとともに、糖鎖関連分子を用いて新たなコンセプトによる医薬品開発を行っています。

—研究テーマ—

- 糖鎖や核酸など非タンパク抗原への抗体産生のメカニズムの解明と非タンパク自己抗原への応答がおこるSLEやギラン・バレー症候群の病因の解明
- 糖鎖シグナルを利用した制御性B細胞による免疫疾患制御の研究
- Bリンパ球シグナル伝達における細胞ストレスの役割の解明
- 免疫応答を制御する医薬品の開発(製薬企業との共同研究)

—主な発表論文—

Kishi, Y., Higuchi, T., Phoon, S., Kamiya, K., Riemekasten, G., Akiyoshi, K., Weigert, M. and Tsubata, T. (2012): Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109: 7811-7816 (2012).
 Onodera T, Poe J C, Tedder T F and Tsubata T: CD22 regulates time course of both B cell division and antibody response. *J. Immunol.* 180: 907-913 (2008).
 Wakabayashi C, Adachi T, Wienands J, Tsubata T: A distinct signaling pathway used by the IgG-containing B cell antigen receptor. *Science* 298, 2392-2395 (2002).

ホームページ :

<http://www.tmd.ac.jp/imm/index.html>

連絡先：鐔田武志 tsubata.imm@mri.tmd.ac.jp

所在地：湯島地区 M&Dタワー 21階



分子病態分野

Molecular Pathogenesis

教授 木村 彰方 准教授 林 丈晴
 助教 櫻井 大祐 プロジェクト助教 成瀬 妙子

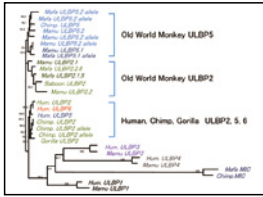


図1 ULBP遺伝子群の進化解析

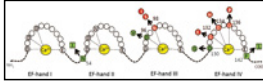


図2 CALM2変異は先天性不整脈の原因となる

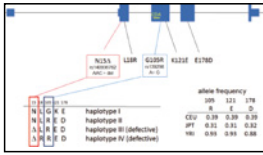


図3 APOBEC3H遺伝子とHIV感染感受性との関連

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、パージャー病、慢性血栓性肺高血圧症など）、感染症・自己免疫疾患（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. Divergence and diversity of ULBP2 genes in rhesus and cynomolgus macaques. *Immunogenetics* 66(3):161-170 (2014).

Pinós T, et al. The rs1333049 polymorphism on locus 9p21.3 and extreme longevity in Spanish and Japanese cohorts. *Age* 36(2): 933-943 (2014).

Makita N, et al. Novel calmodulin (CALM2) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet* 7(4): 466-474 (2014).

Sakurai D, et al. APOBEC3H polymorphisms associated with susceptibility to HIV-1 infection and AIDS progression in Japanese. *Immunogenetics* 67(4): 253-257 (2015).

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 22階北



キャンパス全景(湯島地区・駿河台地区)

プロジェクト研究室（難治病態研究部門）

プロジェクト研究室は分野の枠を越えて機動的な難治疾患研究を担当します。

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

—研究テーマ—

ストレスにおけるヘム代謝系酵素の誘導と活性酸素の生成、ストレス・マーカーとしてのバイオピリン（ビリルビン酸化生成物）の有用性の研究とストレス・チェッカーの開発

—主な発表論文—

BioScience Trends. 2014. 8(3), 176-184.

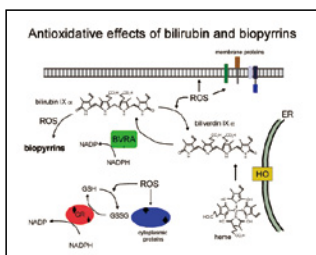
Asian Soc. For Cardiovascular and Thoracic Surgery (2012).

J Anesth 2009 : 23, 295-297.

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

Am J Transplantation 2007 : 7, 1897-1906.

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



難治疾患研究所 駿河台地区 22号館

ゲノム応用医学研究部門

Medical Genomics

分子細胞遺伝学分野

教授 稲澤 譲治

分子遺伝学分野

教授 三木 義男

分子疫学分野

教授 村松 正明

遺伝生化学分野

教授 北嶋 繁孝

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

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)

分子細胞遺伝学分野

Molecular Cytogenetics

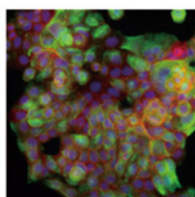
教授 稲澤 譲治

講師 井上 純

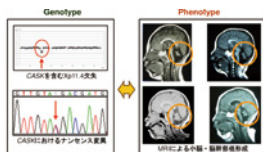
助教 村松 智輝



研究のアウトライン



EMT制御因子の機能解析



難治性遺伝疾患の原因解明

難治がんや遺伝疾患を対象に、先端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ncRNA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。

—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
- がんに関与する機能性ncRNAの同定とRNA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. Yamamoto S, Inoue J, Kawano T, Kozaki K, Omura K, Inazawa J. The impact of miRNA-based molecular diagnostics and treatment of NRF2-stabilized tumors. *Mol Cancer Res*. 12 58-68 2014.
2. Harazono Y, Muramatsu T, Endo H, Uzawa N, Kawano T, Harada K, Inazawa J, Kozaki K. miR-655 is an EMT-suppressive microRNA targeting ZEB1 and TGFBR2. *PLoS One*. 14 : e62757 2013.
3. Furuta M, Kozaki K, Tanimoto K, Tanaka S, Arii S, Shimamura T, Niida A, Miyano S, Inazawa J. The tumor-suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 8: e60155 2013.



稲澤 譲治(教授) 井上 純(講師) 村松 智輝(助教)

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

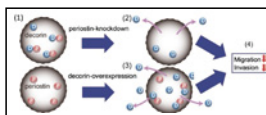
連絡先: 稲澤譲治 johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&Dタワー 23階南西

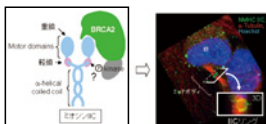
分子遺伝分野

Molecular Genetics

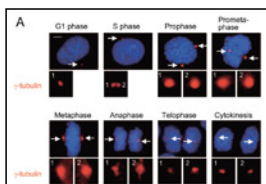
教授 三木 義男 特任助教 宮口 健
准教授 中西 啓 特任助教 高岡 美帆
助教 (選考中)



乳がん浸潤におけるdecorinとperiostinの機能解析



BRCA2によるNMHC IIC-ATPase活性化メカニズム



細胞周期と中心体の解析

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—

- 乳がん発生メカニズムの解明
- 発がん過程における細胞死シグナル制御機構の解明
- 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—

Ishiba T, et al. Periostin suppression induces decorin secretion leading to reduced breast cancer cell motility and invasion. *Sci Rep*, 4:7069, 2014.

Kimura H, et al. Centrosomes at M phase act as a scaffold for the accumulation of intracellular ubiquitinated proteins. *Cell Cycle*, 13(12):1928-37, 2014.

Takaoka M, et al. BRCA2 phosphorylated by PLK1 moves to the midbody to regulate cytokinesis mediated by nonmuscle myosin IIC. *Cancer Res*. 75: 1518-28, 2014.

ホームページ :

http://www.tmd.ac.jp/mri/mgen/index_j.html

連絡先 : 三木義男 miki.mgen@mri.tmd.ac.jp

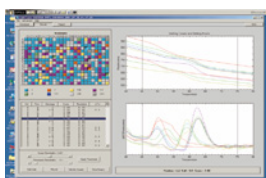
所在地 : 湯島地区 M&Dタワー 23階南東側



分子疫学分野

Molecular Epidemiology

教授 村松 正明
准教授 佐藤 憲子
助教 池田 仁子



SNPタイピング



多因子疾患とパスウェイ

当分野では、脳梗塞や心筋梗塞などの難治性病態のリスクとなる、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して明らかにすることを目的としています。成人病胎児期発症説 (DOHaD 仮説) に関する研究プロジェクトも進めています。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いきます。

—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—

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)

Sato N, Htun NC, Daimon M, Tamiya G, Kato T, Kubota I, Ueno Y, Yamashita H, Fukao A, Kayama T, Muramatsu M. Likelihood ratio-based integrated personal risk assessment of type 2 diabetes. *Endocr J*. 61:967-988. (2014)

Htun NC, Miyaki K, Zhao C, Muramatsu M, Sato N. Epistasis effects of COMT and MTHFR on inter-individual differences in mental health: under the inverted U-shaped prefrontal dopamine model. *Biochem Biophys Res Commun*. 451:574-579. (2014)

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

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

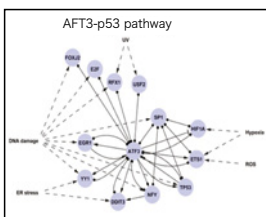
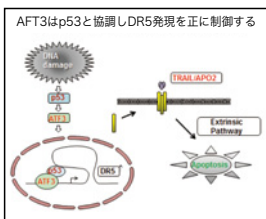
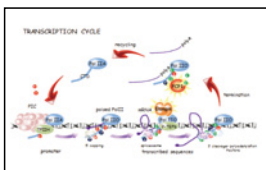
所在地 : 駿河台地区 22号館 2階



遺伝生化学分野

Biochemical Genetics

教授 北嶋 繁孝
准教授 田中 裕二郎
助教 (選考中)



本分野は、遺伝子転写機構の基本理解を中心に、転写伸長と終結の異常による疾患、がん、筋ジストロフィーに関わる転写因子の研究を進めている。その結果、疾患病態の分子レベルでの理解に基づく新しい治療法の開発を目指している。

—研究テーマ—

- RNAポリメラーゼIIの転写因子の解析(転写伸長、リサイクリング因子の機能)
- 転写因子の細胞運命決定機能(ストレス応答と発がん、筋ジストロフィー)
- 転写制御ネットワークのシステムズバイオロジー

—主な発表論文—

Edagawa M et al. Role of ATF3 for ER stress-induced sensitization of p53-deficient human colon cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis through upregulation of DR5 by zerumbone and celecoxib. *JBC* 289: 21544, 2014.

Kawauchi J et al. Transcriptional properties of elonginA and its role in stress response. *JBC*. 288: 24302, 2013.

Yasukawa T et al. Transcriptional Elongation Factor Elongin A Regulates Retinoic Acid-Induced Gene Expression during Neuronal Differentiation. *Cell Reports* 2(5): 1129-1136, 2012.

Taketani K et al. Key role of ATF3 in p53 dependent DR5 induction upon DNA damage of human colon cancer cells. *Oncogene* 31: 2210-2221, 2012.

Kitajima S et al. ATF3(activating transcription factor 3). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. June 2009.

ホームページ :

<http://www.tmd.ac.jp/mri/bgen/index.html>

連絡先: 北嶋繁孝 kita.bgen@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&Dタワー 19階

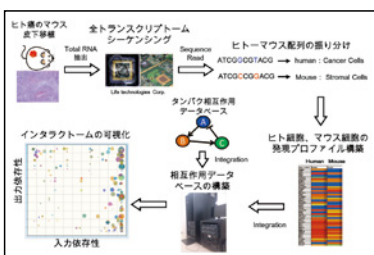


ゲノム病理学分野

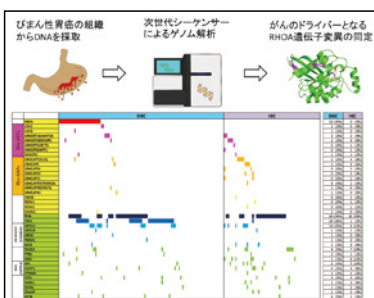
Genomic Pathology

教授 石川 俊平
助教 砂河 孝行
助教 加藤 洋人

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。



がん-間質インターラクームの網羅的解析



びまん性(スキルス)胃癌の網羅的ゲノム解析

—研究テーマ—

- がん-間質の相互作用のゲノミクス
- Functional Genomicsスクリーニング
- がん関連タンパクのメカニズム解明とターゲットバリデーション
- 臨床疾患症例のゲノミクス解析



—主な発表論文—

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

Ushiku T, [Ishikawa S](#), Kakiuchi M, Tanaka A, [Katoh H](#) et al. RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: a comparative clinicopathology analysis of 87 cases. *Gastric Cancer*. 2015 Apr 1. [Epub ahead of print]

[Katoh H](#) et al. FOXP3 orchestrates H4K16 acetylation and H3K4 trimethylation for activation of multiple genes by recruiting MOF and causing displacement of PLU-1. *Mol Cell*. 2011 Dec 9;44(5):770-84.

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/gpat/>

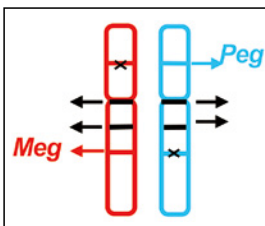
連絡先: 石川俊平 sish.gpat@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&Dタワー 24階北西

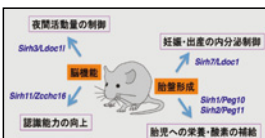
エピジェネティクス分野

Epigenetics

教授	石野 史敏	プロジェクト講師	李 知英
准教授	幸田 尚	非常勤講師	小林 慎
助教	志浦 寛相	特任助教	入江 将仁



ゲノムインプリンティング



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

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・遺伝子はどのように形成されたか?)

—主な発表論文—

Naruse M et al. *Sirh7/Ldct1* knockout mice exhibit placental P4 overproduction and delayed parturition. *Development* 141, 4763-4771 (2014).

Kawasaki Y et al. Active DNA demethylation is required for complete imprint erasure in primordial germ cells. *Scientific Reports* 4:3658 (2014).

Kaneko-Ishino T and Ishino F. The role of genes domesticated from LTR retrotransposons and retroviruses in mammals. *Frontiers of Microbiology* 3, Article 262 (2012).

Wakayama S et al. Successful serial recloning in the mouse over multiple generations. *Cell Stem Cell* 12, 293-297 (2013).

Inoue K et al. Impeding *Xist* expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell cloning. *Science* 330, 496-499 (2010).

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



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 黒柳 秀人
プロジェクト助教 山崎 裕美子

ヒトを含む真核生物では、転写されたRNAがプロセッシングを経て成熟mRNAとなる。そして、この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ている。ヒトではタンパク質遺伝子の実に9割が複数の成熟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、特に多細胞生物にとって、これまでによく研究されてきた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」の解明を目指して研究を展開している。

—研究テーマ—

- 蛍光選択的プロセッシング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
- 脊椎動物TTN遺伝子の心筋特異的選択的スプライシング制御機構の解析

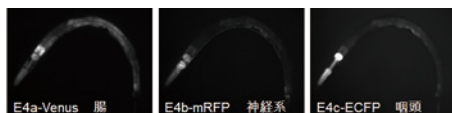


図1 *unc-32*遺伝子エクソン4の組織特異的選択性を可視化した蛍光スプライシングレポーター線虫。PloS Genet, 2013より改変。

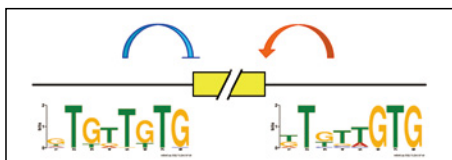


図2 線虫の神経系特異的制御因子UNC-75とシスエレメントの位置依存的なスプライシング制御(NAR, 2013より改変)

—主な発表論文—

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.

Kuroyanagi H, Watanabe Y, Hagiwara M. CELF family RNA-binding protein UNC-75 regulates two sets of mutually exclusive exons of the *unc-32* gene in neuron-specific manners in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics* 9: e1003337, 2013.

Kuroyanagi H, Watanabe Y, Suzuki Y, Hagiwara M. Position-dependent and neuron-specific splicing regulation by the CELF family RNA-binding protein UNC-75 in *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acids Research* 41: 4015, 2013.

ホームページ: www.tmd.ac.jp/end

連絡先: 黒柳秀人 kuroyana.end@tmd.ac.jp

所在地: 駿河台地区 22号館5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, 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). Kubota M, et al.: Layer-specific short-term dynamics in network activity in the cerebral cortex. *Neuroreport* 17, 1107-1110 (2006).

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23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—

Kanematsu S, Tanimoto K, Suzuki Y, Sugano S: Screening for possible miRNA-mRNA associations in a colon cancer cell line. *Gene*, 520-531, 2014. Furuta M, Kozaki K, Tanimoto K, Tanaka S, Arie S, Shimamura T, Niida A, Miyano S, Inazawa J: The tumor-suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulations in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2013;8(3):e60155. 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.

連携研究部門

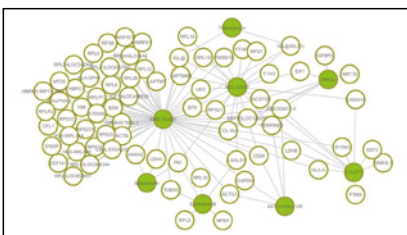
Division of Cooperative Research

連携研究部門（病態発現機構プロジェクト）

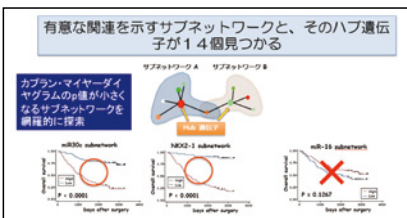
難治疾患システムズバイオロジー

Systems Biology for Intractable Diseases

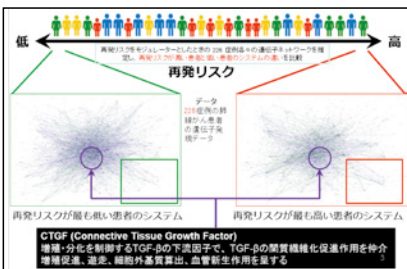
客員教授 宮野 悟
客員准教授 井元 清哉



Robust NetworkProfilerによる個人々の薬剤感受性・耐性マーカーの推定



大規模遺伝子ネットワーク推定を使った再発・死亡と関連するサブネットワークの抽出



再発リスクに関わる肺がん患者のパーソナル遺伝子ネットワーク

難治疾患の病態は複数の遺伝子の制御異常が複雑に相互に影響し合った状況で、システムとしての統合的制御から逸脱した状態であることが明白になってきた。一方、先端的ゲノム解析や網羅的リン酸化プロテオーム解析技術などの開発により大量のオミクスデータが蓄積されてきている。これら超多次元・超ヘテロな生命科学情報を至適アルゴリズムによりスーパーコンピュータなどの最先端計算科学戦略・情報処理技術を駆使して、大量シーケンス情報の処理・解析、情報の抽出、構造化、そしてシミュレーションを行い、生体・生命システムの破綻の仕組みを明らかにする。これにより、従来のアプローチでは見えてこなかった難治疾患の分子パスウェイやネットワークが描き出され、疾患形成の鍵分子を明らかにすることが可能になると予想される。

当該部門では、難治研の様々な分野と連携して、生命をシステムとして読み解くことで得られた情報をもとに、難治疾患の病態を解明し、それら成果を創薬や治療法開発へと発展させる。

ホームページ： <http://dnagarden.hgc.jp/ja/doku.php/home>

連絡先：宮野 悟 miyano@hgc.jp 井元 清哉 imoto@ims.u-tokyo.ac.jp

所在地：湯島地区 M&Dタワー 23階南西



湯島地区 M&Dタワー

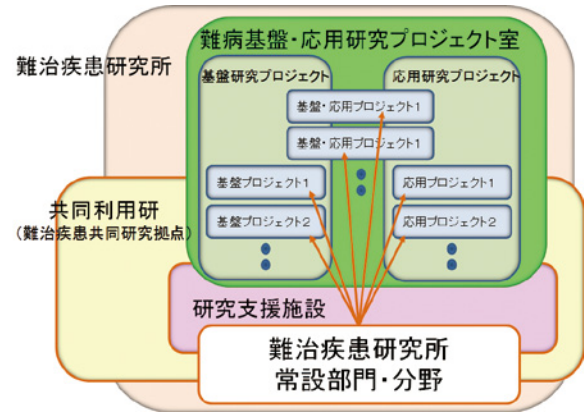
難病基盤・応用研究プロジェクト室

Laboratory for Integrated Research Projects on Intractable Diseases

難治疾患研究所では、研究所に所属する教員が部門や分野の枠を超えた共同研究体制を構築し、難病研究のさらなる推進を図るために、平成25年度に難病基盤・応用研究プロジェクト室を設置しました。

難病基盤・応用研究プロジェクト室では、難病に係る基礎研究や新たな研究技術の開発・進展等を主眼とする基盤研究、これまでに得られた基礎研究の成果（シーズ）を発展させ医療応用に至る開発を主眼とした応用研究、基盤研究と応用研究との連携発展を目的とする基盤・応用研究などを推進することとしています。

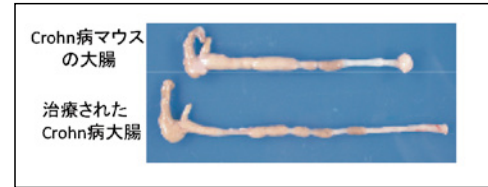
平成25年度及び26年度に所内公募を実施し、以下の5研究プロジェクトを採択しました。



難病IBD研究プロジェクト（研究代表者 清水重臣 教授）

プロジェクト構成員（教授：橋木俊聡、木村彰方、清水重臣、助教：中西祐輔、浅野純平、荒川聡子、櫻井大祐）

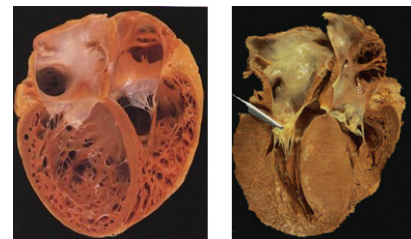
本プロジェクトでは、難病（厚生労働省特定疾患）の1つである炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）の病態生理解明と創薬開発を行います。具体的には、①発症メカニズムを、遺伝学的、免疫学的、細胞生物学的、超微形態学的手法を用いて解明します。また、②低分子化合物ライブラリーの中から、本疾患の発症を制御できる化合物を同定し、創薬開発研究を行うこととします。



難病筋疾患研究プロジェクト（研究代表者 木村彰方 教授）

プロジェクト構成員（教授：木村彰方、准教授：黒柳秀人、田中裕二郎、林丈晴、助教：森岡勝樹、成瀬妙子）

本プロジェクトでは、難病（厚生労働省特定疾患）に指定されている心筋症（拡張型心筋症、肥大型心筋症）および筋ジストロフィー（顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー）の病因・病態を究明し、新たな診断・治療戦略の基盤を構築することを目的としています。とりわけ、従来にはなかった「RNA制御」を病態基盤とする新しい疾患概念を共通視点として取り組むことで、心筋症研究と筋ジストロフィー研究を有機的な連関のもとに推進します。



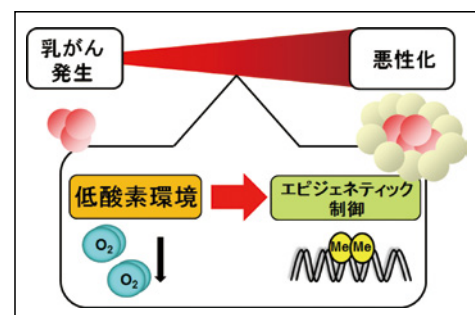
拡張型心筋症

肥大型心筋症

難治低酸素性乳がん研究プロジェクト（研究代表者 中山恒 准教授）

プロジェクト構成員（教授：石野史敏、澁谷浩司、三木義男、准教授：中山恒、山口登喜夫、助教：柗康一）

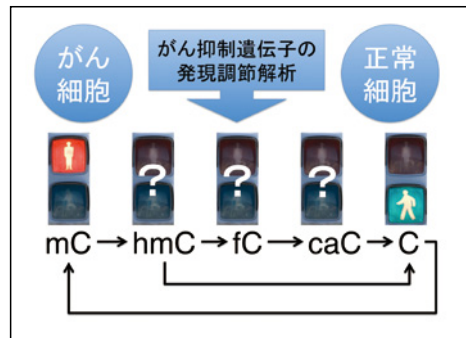
本プロジェクトでは、低酸素環境に生息して増悪化する難治性の乳がんの発症機構と病態を究明し、新しい診断・治療方法に結びつくような基盤技術の創出をめざしています。これまでに別個に研究されてきた「乳がん」と低酸素、「乳がん」とDNAメチル化（エピジェネティクス）」という二つの軸を統合した「低酸素エピジェネティクス」と呼ぶことのできる新たな医学研究領域の視点から、難治性乳がん研究に取り組みます。



難治がんエピゲノム研究プロジェクト (研究代表者 幸田尚 准教授)

プロジェクト構成員 (教授：石野史敏、准教授：幸田尚、講師：井上純、助教：川崎佑季)

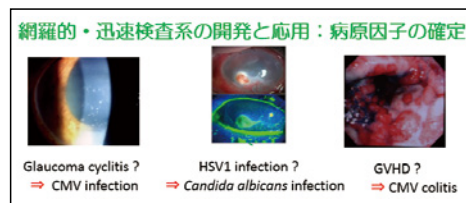
本プロジェクトでは、近年新たに見いだされたエピゲノム修飾であるDNAのヒドロキシメチル化を1塩基レベルで解析する新規解析法を確立し、これを用いて難治がんの原因を明らかにすることを目的としています。がん抑制遺伝子のメチル化による発現抑制はよく知られてきましたが、新しい修飾塩基の発見はこれまでのエピゲノム研究を根底から見直す必要がある可能性を秘めています。この新技術を難治がんの解析に留まらず、広くエピゲノム研究の基盤となる技術として発展するよう研究を推進します。



難病迅速診断開発研究プロジェクト (研究代表者 清水則夫 准教授)

プロジェクト構成員 (教授：森尾友宏 (医学部小児科)、准教授：清水則夫、講師：新井文子 (医学部血液内科)、助教：谷本幸介)

本プロジェクトでは、マルチプレックスPCR法を応用し、ウイルス・細菌・真菌などを原因とする難治性疾患の病原因子を簡便 (単純なピペッティング操作のみ)・短時間 (1時間以内) に同定 (あるいは定量) することを可能にする新しい検査法を開発し、検査対象を様々な難病関連遺伝子に拡大していくことを目指します。本検査系が完成すれば、外来受診当日に病名を確定し、適切な治療をすぐに開始することが可能になると期待されます。



難治疾患共同研究拠点

Joint Usage/Research Center for Intractable Diseases

東京医科歯科大学難治疾患研究所は、平成21年6月25日に、文部科学大臣により、全国共同利用・共同研究拠点「難治疾患共同研究拠点」に認定され、平成22年4月1日より難治疾患に関する研究を行っておられる研究者コミュニティの方々と共に本拠点のミッションにより、共同利用・共同研究を推進しております。

平成27年度 東京医科歯科大学難治疾患共同研究拠点共同研究採択課題一覧

1) 戦略的課題 4件

代表者	職名	所属機関	研究題目
澤田 賢一	学長	秋田大学	ウイルス感染・骨髄移植後GVHDにおける血球貪食の発症機序の解明
田中 謙二	特任准教授	慶應義塾大学医学部	強迫性障害治療を指向した長期間神経活動操作法の開発
湯浅 慎介	講師	慶應義塾大学医学部	MVPを用いた心筋細胞の収縮様式の解析
廣瀬 伸一	教授	福岡大学医学部医学科	乳児期発症てんかん性脳症における疾患原因遺伝子探求

2) 挑戦的課題 4件

代表者	職名	所属機関	研究題目
北村 忠弘	教授	群馬大学生体調節研究所	肥満、糖尿病の発症と転写因子ATF3の関連
小倉 淳郎	室長	理化学研究所バイオリソースセンター	体細胞クローンとICSIで作成した胚の初期胚の解析
織田 昌幸	准教授	京都府立大学大学院生命環境科学研究科	免疫系タンパク質の構造機能相関解析
楠 進	教授	近畿大学医学部	免疫性神経疾患におけるシグレック遺伝子の解析

3) 一般的課題 48件

代表者	職名	所属機関	研究題目
寺井 崇二	教授	新潟大学大学院医歯学総合研究科	疾患モデル生物を用いた難治性代謝性肝疾患の病態解明と治療戦略の開発
片桐 豊雅	教授	徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター	乳がん易罹性関連遺伝子の機能解析
石田 秀治	教授	岐阜大学応用生物科学部	シアル酸誘導体によるBリンパ球活性化のメカニズムの解明
石谷 太	准教授	九州大学生体防御医学研究所	モデル動物を用いた細胞運命決定を担う分子基盤の解明
伊東 進	教授	昭和薬科大学	Smad コファクターによる腫瘍化制御機構
安川 孝史	助教	高知大学教育研究部	転写因子の標的遺伝子探索による神経難病の原因の解明
金児-石野 知子	教授	東海大学健康科学部	LTRレトロトランスポゾン由来の真獣類特異的遺伝子の解析
山本 健	教授	久留米大学医学部	自己免疫疾患発症における喫煙感受性エピゲノムサイトの意義の解明
曾根 雅紀	准教授	東邦大学	神経系の機能異常・変性への蛋白質小胞輸送システムの関与
中内 啓光	教授	東京大学医科学研究所	癌幹細胞の発生におけるニッチの役割の解明
岡本 伸彦	遺伝診療科	大阪府立母子保健総合医療センター	小脳脳幹部低形成を伴う小頭症の包括的な疾患原因解明と病態理解
久場 敬司	教授	秋田大学大学院医学研究科	難治性不整脈の重症化におけるRNA安定性制御の役割、意義の解明研究
牧野 伸司	特任准教授	慶應義塾大学医学部	不整脈源性右室心筋症の心筋脂肪変性の病態解明
田中 正人	教授	東京薬科大学生命科学部	多様な細胞死に伴うがん免疫誘導機構の解明
新沢 康英	助教	大阪大学大学院医学系研究科	PLA2G6遺伝子欠失によるミトコンドリア異常の解明
築地 信	准教授	星薬科大学薬学部	CD83リガンドの同定とIgM陽性記憶B細胞の分化成熟過程の解析
市川 大輔	講師	京都府立医科大学	食道扁平上皮がんの網羅的DNAメチル化異常解析
山本 雅	教授	沖縄科学技術大学院大学	骨吸収におよぼすCNOT3遺伝子の作用について
青木 淳賢	教授	東北大学大学院薬学研究科	ゼブラフィッシュを用いた生理活性リソリン脂質の発生の機能的解明
住本 英樹	教授	九州大学大学院医学研究院	心筋症におけるFHOD3変異の検索とその機能的意義
西森 克彦	教授	東北大学大学院農学研究科	上皮性管腔構造形成を制御するLgr4遺伝子の解析
安達 三美	准教授	帝京大学医学部	細胞老化と組織老化における新規バイオマーカーの探索
永森 収志	准教授	大阪大学大学院医学系研究科	定量型質量分析計を用いた網羅的タンパク質間相互作用解析による心筋チャネルパッチ発症機序の解明
田中 雅嗣	部長	東京都長寿健康医療センター	エクソームレアバリアントの網羅的解析による老年病関連遺伝子の同定
松永 達雄	室長	東京医療センター臨床研究センター	耳鳴またはめまいを呈する患者の臨床的特徴と治療効果に関連する感受性遺伝子の探索
河崎 洋志	教授	金沢大学医薬保健学域	脳神経疾患モデル生物の新規作成と難治性脳神経疾患の病態解明
蒔田 直昌	教授	長崎大学大学院医歯薬総合研究科	遺伝性心臓伝導障害の新規病因の解明
大澤 光次郎	特定助教	京都大学iPS細胞研究所	胚性幹細胞およびiPS細胞からの造血幹細胞誘導におけるAGM領域の効果
木村 太一	助教	北海道大学大学院医学研究科	プロテオミクスを用いた滑膜肉腫幹細胞に関わる分子基盤の確立
今井 伸二郎	客員准教授	静岡県立大学大学院	腸管樹状細胞TGF-βシグナルによる免疫制御機構の解明
青木 大輔	教授	慶應義塾大学医学部	オートファジー活性を指標とした婦人科癌の個別化医療の分子基盤の構築
黒田 裕	准教授	東京農工大学大学院工学研究院	X線結晶構造解析及び系統的な変異体解析によるテングウイルス血清型間における交差反応の分子機構の研究

代表者	職名	所属機関	研究題目
柏木 太一	助教	東京医科大学	大脳皮質神経幹細胞の分化のプリファレンス遷移機構に関する研究
久保田 俊郎	教授	大学院医歯学総合研究科	ヒト体外受精胚のエピゲノム解析
須藤 カツ子	兼任講師	東京医科大学	胎生初期環境変化を反映する造血幹細胞の遺伝子発現/DNAメチル化指標の探索
小野寺 大志	主任研究官	国立感染症研究所免疫部	SLE発症機序におけるB細胞記憶化プロセスの関与の解明
廣明 秀一	教授	名古屋大学大学院創薬科学研究科	血液脳関門の制御をめざした蛋白質間相互作用阻害剤のアクセシ法の開発
田中 敏博	教授	疾患バイオリソースセンター	トランスオミックス解析に基づく心房細動バイオマーカーの開発
大木 理恵子	主任研究員	国立がん研究センター研究所	Akt抑制因子であるPHLDA3遺伝子の心臓における機能解析、心肥大・心不全との関連の解明
片岡 直行	特定准教授	京都大学医学研究科	がん・神経組織の低酸素領域における選択的スプライシングの分子機構の解明
辻 典子	主任研究員	独立行政法人産業技術総合研究所	腸管免疫系活性化のバイオイメージングに関する研究
千々和 剛	研究員	公益財団法人実験動物中央研究所	希少腫瘍を標的とした抗癌剤開発を目指したモデル動物の作成と性状解析
亀井 康富	教授	京都府立大学生命環境科学研究所	骨格筋機能に及ぼす転写共役因子の作用機序解明
吉川 宗一郎	助教	大学院医歯学総合研究科	カルシウムインディケーターを用いた免疫細胞の生体内イメージング
近藤 亨	教授	北海道大学遺伝子病制御研究所	マウス胎仔由来の神経幹細胞に対する分泌蛋白質Egrc4の効果
前田 大地	准教授	秋田大学大学院医学系研究科器官病態学講座	稀少肉腫の転移、化学療法抵抗性に関する遺伝子異常の解明
眞鍋 一郎	講師	東京大学大学院医学系研究科循環器内科	時空間的選択的な遺伝子発現を可能とする転写ダイナミズムの同定
杉浦 清了	特任教授	東京大学院新領域創成科学研究科	実験とシミュレーションの融合による不整脈メカニズムの解明

4) 国際共同研究 2件

代表者	職名	所属機関	研究題目
FURUTANI-SEIKI, Makoto	Associate Professor	Centre for Regenerative medicine, Department of Biology and Biochemistry, Unversity of Bath	Analysis of medaka mutant, hirame, with a markedly flattened body caused by mutation of YAP
Liu Zhong	Lecturer	Emergency Department, The First Affiliated Hospital of China Medical University	Study on the regulatory mechanisms for production of antibodies to heparin/PF4

5) 研究会集 1件

代表者	職名	所属機関	研究題目
竹松 弘	准教授	京都大学医学部人間健康科学科	糖鎖免疫2015

平成26年度開催 難治疾患共同研究拠点関係シンポジウム・研究会集等ポスター一覧

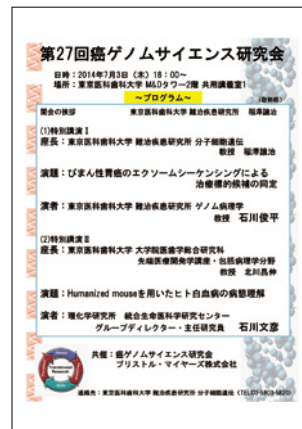
第13回駿河台シンポジウム/第5回難治疾患共同研究拠点シンポジウム (H26.11.28開催)



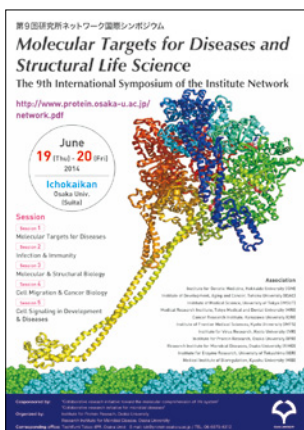
難治疾患研究所市民公開講座 一最先端生命科学講座シリーズ 第9回一 (H26.6.20開催)



第27回癌ゲノムサイエンス研究会 (H26.7.3開催)



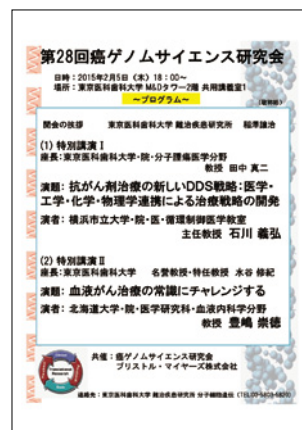
第9回研究所ネットワーク国際シンポジウム (H26.6.19~20開催)



難治疾患研究所市民公開講座 一最先端生命科学講座シリーズ 第10回一 (H26.10.24開催)



第28回癌ゲノムサイエンス研究会 (H27.2.5開催)



大学院教育研究支援施設

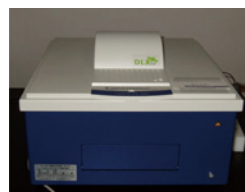
Advanced Technology Laboratory

施設長 古川 哲史

本支援施設は、大学院教育の支援だけでなく所内の研究者が共通した研究機器を使用できること、日々進歩していく解析機器の設置と技術教育に対応していくことを目的として運営されています。また、研究所による本学研究のサポート、所内ー本学他部局の研究連携を目指して、所外の学内研究者の利用・受注も積極的に推進しています。さらに、難治疾患研究所は文科省から「難治疾患共同研究拠点」に認定されており、研究所を訪れた共同研究者の利用・受注、さらにはそれ以外の学外研究者からの受注も行い、研究者コミュニティへの貢献も目指しています。

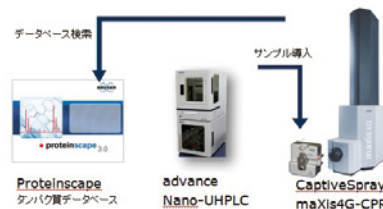
ゲノム解析室

本解析室は、DNAシーケンサを常備し、DNA塩基配列の受託解析を行っています。H24年度から新規に次世代シーケンサを導入しました。また、フローサイトメーター、発光プレートリーダー、バイオアナライザー、コパリス等の機器を常備しています。さらに、各研究室が保有している機器のヴァーチャルラボへの登録を管理しており、研究者が相互に利用できる便宜をはかっています。本解析室では、これらの機器の管理運営に加えて、新しい解析技術に関するセミナーを主催し、学生・研究者への教育、訓練も行っています。



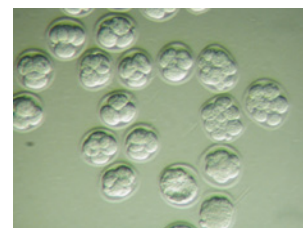
細胞プロテオーム解析室

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



遺伝子組換えマウス実験室

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



形態機能解析室

本解析室に設置されている機器は、様々な難治疾患における各種臓器の形態学的変化だけでなく、機能分子の変化をDNA、RNA、蛋白質レベルで解析することのできる共焦点レーザー顕微鏡（2機）、蛍光イメージングワークステーション、凍結マイクローム（1機）、ロータリーマイクローム、及びリアルタイムPCR定量装置（3機）を常備しています。疾患に伴う遺伝子の質的・量的変化を細胞・組織レベルで経時的に解析する事は、難治疾患の病態解明・診断・治療にとって不可欠な手段であり、本解析室ではポストゲノム時代に欠かすことのできない強力なツールを提供し、研究の便宜をはかっています。



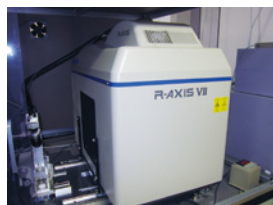
バイオリソース支援室

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



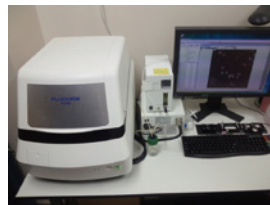
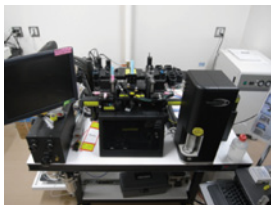
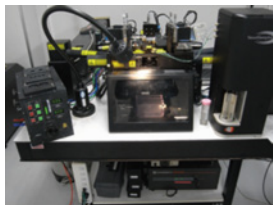
構造解析支援室

構造生物学の進展により、蛋白質などの生体高分子やその低分子との複合体の立体構造が様々な分野の研究に用いられるようになってきています。本支援室には、高輝度X線発生装置とイメージングプレートX線回折装置、低温測定装置があり、X線結晶解析による生体高分子の立体構造の決定を支援しています。また、ごく微量の試料で生体高分子の粒子径・分子量を測定する光散乱装置も導入されています。



幹細胞支援室

本支援室は、高速セルソーターを用いた受託ソーティングサービスや、タイムラプス共焦点レーザー顕微鏡などの共用を行っています。それらの機器の講習会開催などを通じた利便性の向上にも努めながら、組織幹細胞や胚性幹細胞（ES細胞）あるいはiPS細胞など、組織・臓器の成り立ちの解明、疾患の理解、再生医療の開発などにおいて重要な役割を果たす幹細胞と、幹細胞に由来する分化した細胞群の研究の支援を行っています。



大学院医歯学総合研究科案内

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

大学院

大学院医歯学総合研究科では医歯学に限らず様々なバックグラウンドの学生を受け入れるために修士課程医歯理工学専攻（2年間）から博士課程医歯学系専攻（4年間）もしくは生命理工学系（3年間）を継続的に履修する体制が整っています。

本研究所が関わる本学大学院は下記のとおりです。

大学院医歯学総合研究科(本学HP(<http://www.tmd.ac.jp/index.html>)→「学部・大学院」→「大学院医歯学総合研究科」)

修士課程

4年制の学部を卒業あるいは卒業見込みの者（または同等以上の学力があると認められた者）が対象となります。修士課程医歯理工学専攻では、出願に先立ち必ず専攻分野の指導教員と面談し、内諾を得たうえで入学試験を受験できます。合格すれば希望分野で研究を行います。（第1志望入学に添えない場合、第2志望入学を認めることがある）年限内に修士論文を提出し、学位は修士（医科学・歯科学・口腔保健学・理学・工学）を取得することが可能です。

博士課程

医歯学系専攻

医学部・歯学部・獣医学部（6年制）・薬学部（6年制）の学部卒業生、卒業見込みの者、修士課程修了者、修了見込みの者（または同等以上の学力があると認められた者）が対象となります。年限内に博士の学位論文を提出し、博士（医学・歯学・学術）の学位を取得することが可能です。

生命理工学系専攻

修士の学位を有する者又は取得見込みの者（または同等以上の学力があると認められた者）が対象となります。年限内に博士の学位論文を提出し、博士（理学・工学）を取得することが可能です。

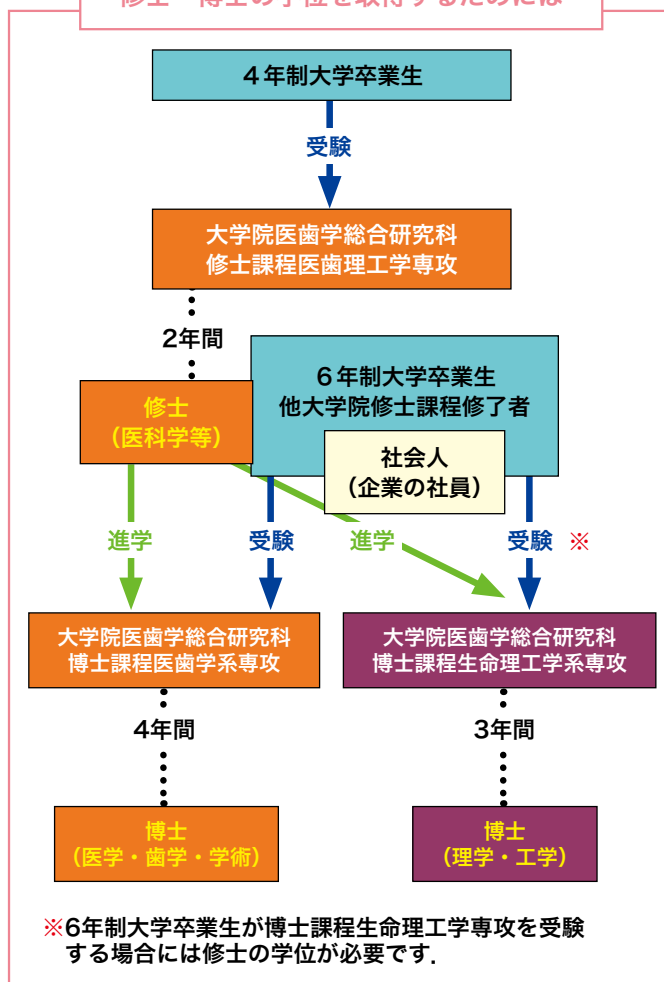
大学院研究生

本研究所では、特定の研究に参加を希望する者のために大学院研究生制度を設けています。外国人留学生や他の研究機関の職員、企業の社員も対象になります。指導教員との口頭試問等により学力審査を行い、指導教員が所属する研究科の研究科運営委員会の承認を得て入学を許可され、研究期間は研究歴として認められます。

共同研究者・研究協力者

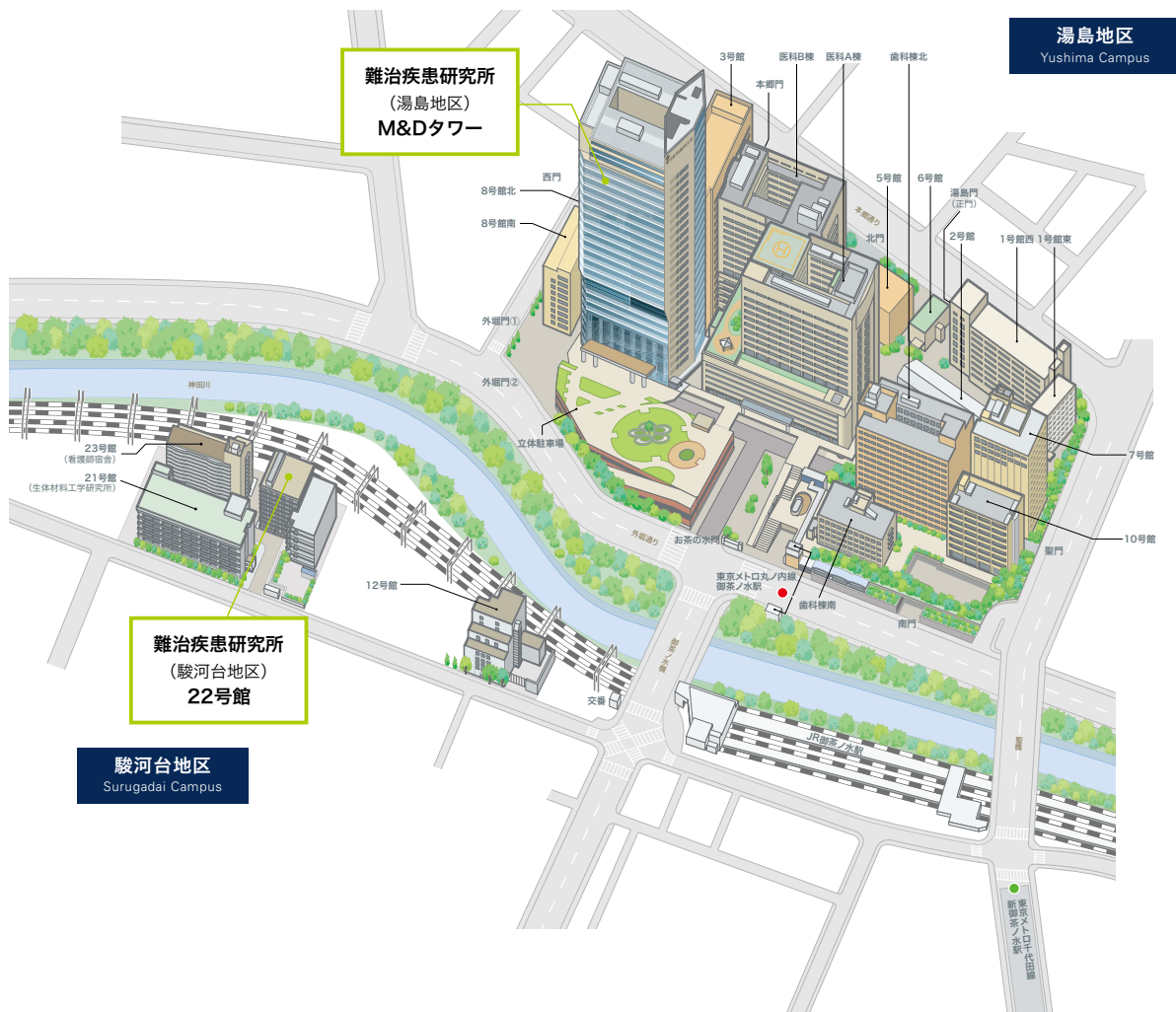
本研究所の当該教授と他大学の指導担当教員との合意のもと、他大学の学生や大学院生（公立・私立の大学院在籍）を共同研究者・研究協力者として受け入れて研究指導を行っています。

修士・博士の学位を取得するためには



キャンパス概要

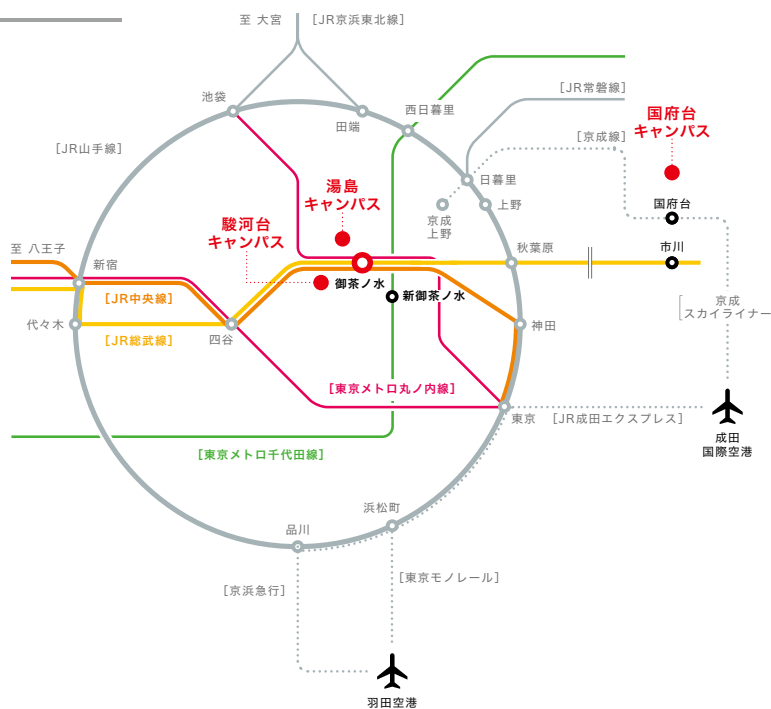
Campus and Access



湯島キャンパス・駿河台キャンパス

Yushima and Surugadai Campuses

- ・ JR 御茶ノ水駅 下車
- ・ 東京メトロ丸ノ内線 御茶ノ水駅 下車
- ・ 東京メトロ千代田線 新御茶ノ水駅 下車





国立大学法人
東京医科歯科大学

国立大学法人 東京医科歯科大学難治疾患研究所事務部

113-8510 東京都文京区湯島1-5-45

電話:03-5803-4504(代表) FAX:03-5803-0392 E-mail:mri.adm@tmd.ac.jp

Tokyo Medical and Dental University
Administration Office, Medical Research Institute

1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510

TEL:+81-3-5803-4504 FAX:+81-3-5803-0392 E-mail:mri.adm@tmd.ac.jp

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