

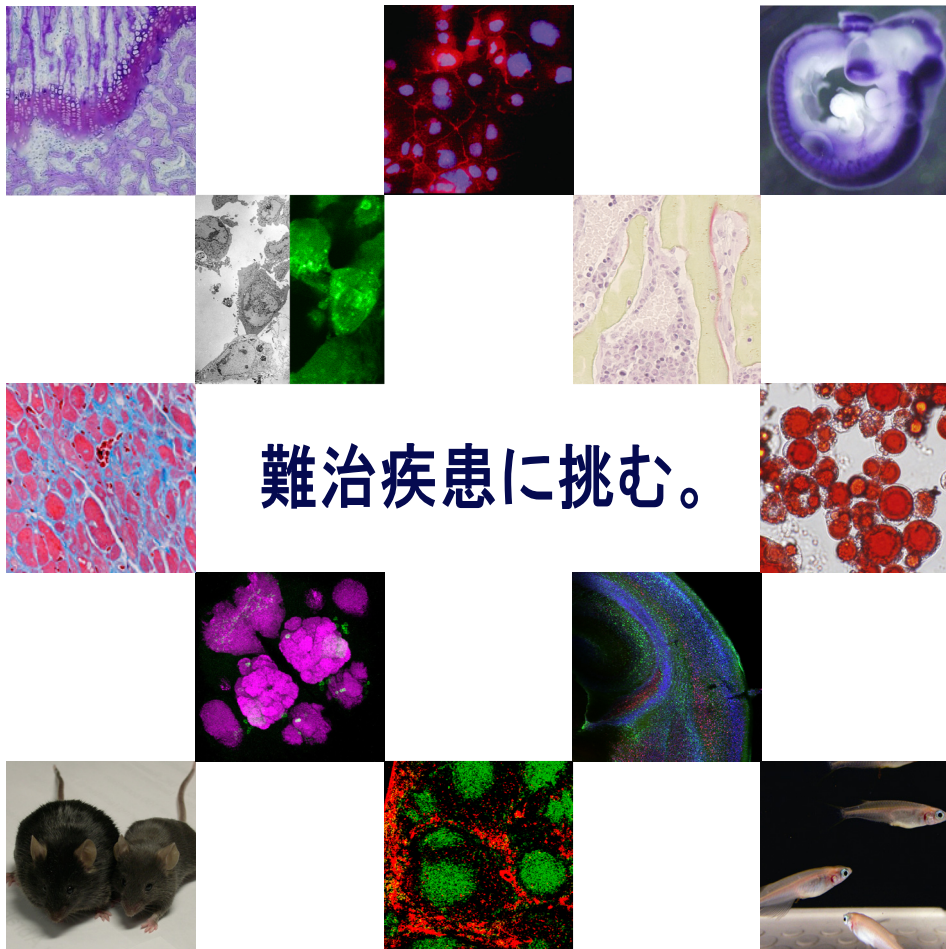


東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

難治疾患研究所

Medical Research Institute

2013



所長挨拶



平成25年度がスタートしました。難治疾患研究所は、「科学の力」を信じ、広い視野に立ち、仲間や社会との接点を探りながら疾患研究を進めることが使命であります。そして、次代を担う若い世代を育成し、良き心の人材の輩出と大きな成果の発信に力を注いでいます。昨年は日本の医学・生物学研究者に大きな勇気を与える出来事がありました。京都大学の山中伸弥教授が「成熟細胞が初期化され多能性をもつことの発見」によって、ノーベル医学生理学賞を受賞されたことです。山中先生は、iPS細胞研究所に所属されていますが、我が国の附置研究所の底力を示すとともに、特に、医学・生物学研究にいそしむ若手研究者、学生もノーベル賞を受賞する可能性が十分あるということ、そして研究の結果が病気の克服に如何に役立つかを示してくれました。

研究所の概要

難治疾患研究所は、「難治疾患の学理と応用」を目的とした“難治疾患”を標榜するわが国唯一の国立大学法人附置研究所です。昭和48年、医学部付属の農村厚生医学、難聴、綜合法医学、硬組織生理、遺伝病、心臓血管、内分泌の7つの研究施設の再編によって設置され、平成16年より、先端分子医学、難治病態、ゲノム応用医学の3部門21分野、フロンティア・プロジェクト研究室、2連携研究部門に改組しております。平成22年度より、文部科学大臣に認定された全国共同利用・共同研究拠点「難治疾患共同研究拠点」活動をスタートさせ、この共同拠点活動を強く牽引するために、研究環境の整備、データベースやリソースの充実、ホームページの刷新などを進めています。平成24年度には3部門22分野の体制になりました。

わが国をリードする研究活動

本研究所では、難治疾患を「病因・病態が明らかにされていないために未だ有効な診断法、治療法や予防法が確立されていない病気」と定めて、生命誕生の時から高齢期にわたる様々な難治疾患の研究を行っています。特に、悪性腫瘍、循環器、運動器、免疫、代謝、神経、再生、希少遺伝疾患の研究では、各領域を牽引する成果をあげ、がんCGH解析、心筋症、先天異常症などの難治疾患バイオリソース、オミックスデータベースを産み出しています。また、難治疾患研究を生命科学の最先端研究の視点から見据えて、マウス、アフリカツメガエル、ショウジョウバエ、線虫、メダカなど様々な病気のモデル動物や細胞を疾患バイオリソースとして蓄積しています。

充実した大学院教育研究支援施設

現在所内に、ゲノム解析室、プロテオーム解析室、遺伝子組換えマウス施設、形態機能解析室、バイオリソース支援室、幹細胞支援室、構造解析室の7つの研究支援施設を整備しています。加えてケミカルバイオロジースクリーニングセンターが全学施設になりました。これらは、「難治疾患共同研究拠点」の活動支援とともに、本学大学院生の教育、研究の支援に大きな力を発揮しています。

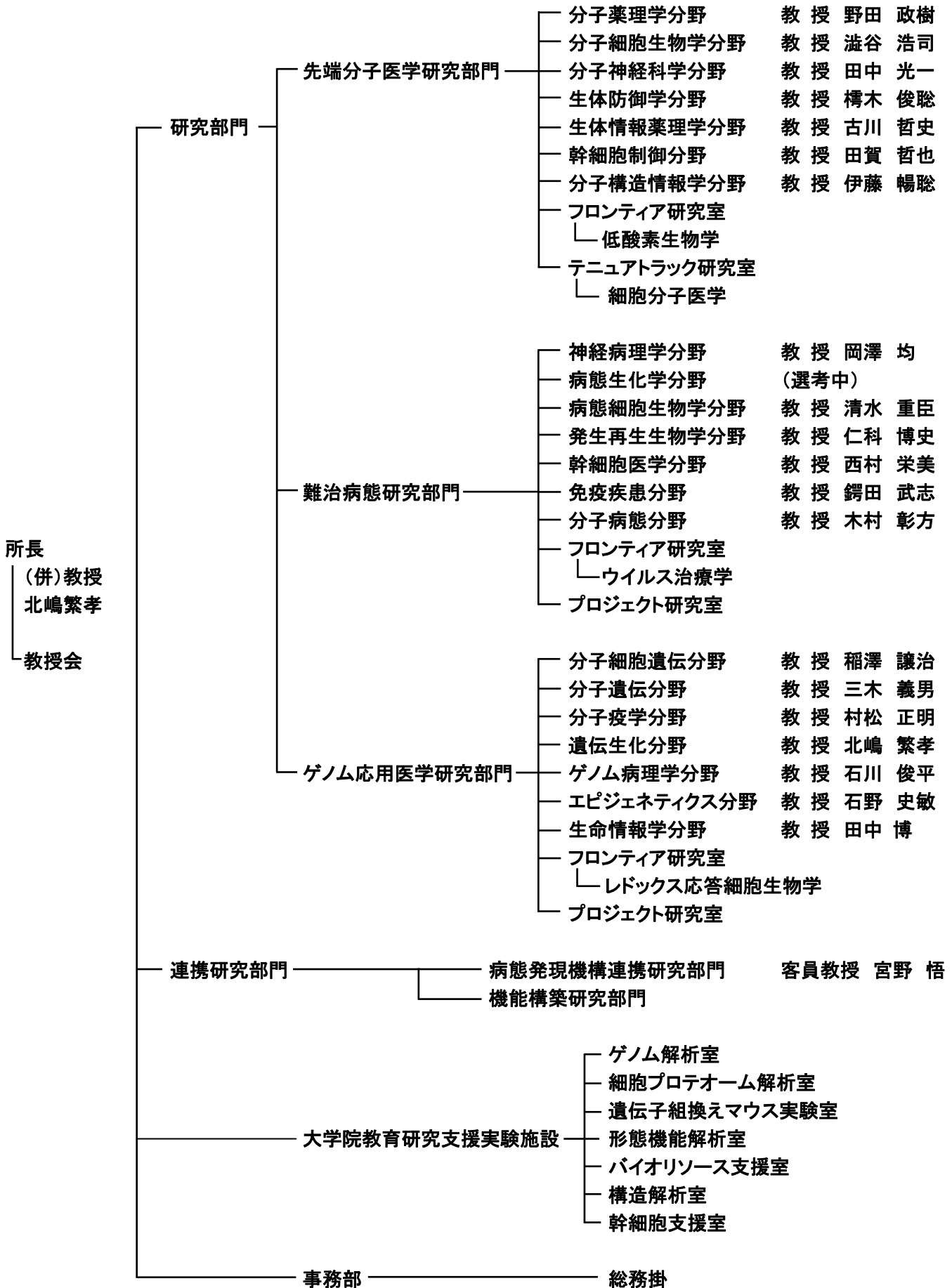
学部、大学院生の教育および若手研究者の育成

私も、大学院医歯学総合研究科、医学部、歯学部の教育、研究を通じて、生命科学分野の人材育成に深く関わっています。特に、24年度より、本学の大学院が改組され博士課程に「生命理工学系」が新しく加わりましたので、新しい視点での取り組みをスタートさせています。また、若手研究者育成のために全学テニュアトラック制度のもとで人材育成を推進し、女性テニュアトラック准教授の育成にも力を注いでおります。

社会発信

東京都内の4大学連合シンポジウムや駿河台/拠点シンポジウム、各種セミナーを通じて、研究成果の社会発信を行っておりますが、文京区の協力を得て市民講座をスタートさせました。より広く多くの方に難治疾患とそれに関わる研究の試みをわかりやすく発信していきます。

組 織 図



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

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 田中 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願いながら活動しています。

(部門長 田賀 哲也)

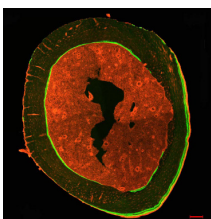
● 分子薬理学分野

Molecular Pharmacology

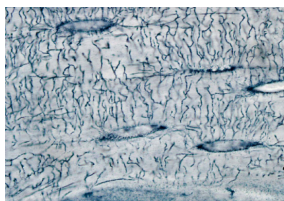
教授
准教授
助教

野田 政樹
江面 陽一
早田 匡芳

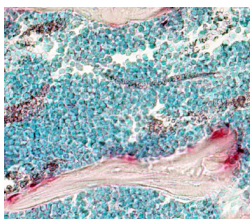
特任講師 納富 拓也



骨形成解析



骨細胞・骨細管システム



破骨細胞シグナル

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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

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 U S A* 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 U S A* 108, 17767-17772 (2011).

Kamolratanakul P, et al. and Noda M. : Nanogel-based scaffold delivery of prostaglandin E(2) receptor-specific agonist in combination with a low dose of growth factor heals critical-size bone defects in mice. *Arthritis Rheum* 63, 1021-1033 (2011).

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

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

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

連絡先 : 野田政樹 noda.mph@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 4 階



● 分子細胞生物学分野

Molecular Cell Biology

教授
准教授
助教

渋谷 浩司
後藤 利保
佐藤 淳

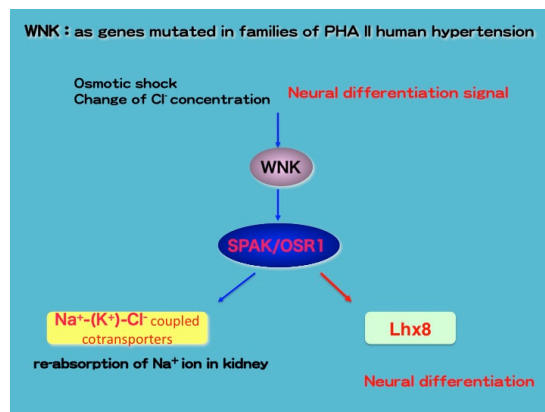
細胞の運命決定は、細胞外に存在する様々なシグナルを、個々の細胞が細胞内シグナル伝達を介して認識しそれに適した応答を選択することによって行われている。また、発生過程におけるシグナル伝達経路の理解が癌や高血圧症を含めた種々の疾患の発症機構を明らかにする事にもつながると考えられている。我々は発生過程の細胞の運命決定において重要な役割を担っている細胞内シグナル伝達経路に注目し、分子生物学、生化学的解析とモデル生物として *Xenopus* やショウジョウバエを用いた機能解析を行っている。

—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—

Sato, A. and Shibuya, H. WNK Signaling Is Involved in Neural Development via Lhx8/Awh Expression. *PLoS One* 8, e55301 (2013).
Goto, T. et al. IQGAP1 functions as a modulator of Dishevelled nuclear localization in Wnt signaling. *PLoS One* 8, e60865 (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 : 渋谷浩司 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
准教授 相澤 秀紀
助教 相田 知海

特任助教 相馬 美歩
特任助教 伊藤 亨子
特任助教 柳澤 美智子

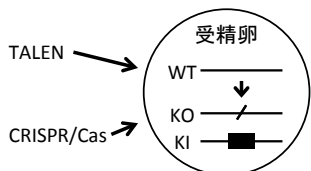


本研究室の最終目標は、記憶・学習などの脳高次機能及び機能異常の機構を、分子・細胞・個体レベルで明らかにすることである。そのため、様々な遺伝子改変動物を作成し、特定の分子・細胞の機能及び機能異常がどのように動物の個体レベルでの行動及び行動異常に反映されるかを解明している。その成果を基に、精神神経疾患の新規診断法・治療法の開発を行っている。

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

—研究テーマ—

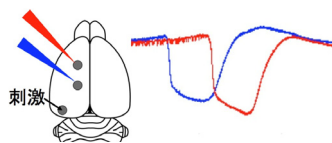
- 精神神経疾患（統合失調症、自閉症、うつ病、強迫性障害、てんかん）の病態解明と新規治療法の開発
- 神経変性疾患（アルツハイマー病、ALS、緑内障）、片頭痛、脳卒中の病態解明と新規治療法の開発
- 次世代シーケンサーと高効率な受精卵内遺伝子改変によるヒト疾患モデルマウスの迅速な作製



—主な発表論文—

Bai N et al: Dock3 interaction with a glutamate-receptor NR2D subunit protects neurons from excitotoxicity. *Mol Brain* (in press).
Maekawa F et al: A genetically female brain is required for a regular reproductive cycle in chicken brain chimeras. *Nat Commun.* 4, 1372 (2013)
Aida T et al: Overstimulation of NMDA Receptors impairs early brain development *in vivo*. *PLoS One* 7, e36853 (2012)
Aizawa H et al: Molecular characterization of the subnuclei in rat habenula. *J Comp Neurol.* 520:4051-4066 (2012).
Karlsson RM et al: Reduced alcohol intake and reward associated with impaired endocannabinoid signaling in mice with a deletion of the glutamate transporter GLAST. *Neuropsychopharmacology* 63, 181-189 (2012)
Harada C et al: Glia- and neuron-specific functions of TrkB signaling during retinal degeneration and regeneration. *Nat Commun.* 2, 189 (2011).

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

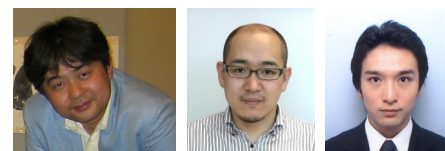


片頭痛・脳卒中の増悪因子
拡張性抑制

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

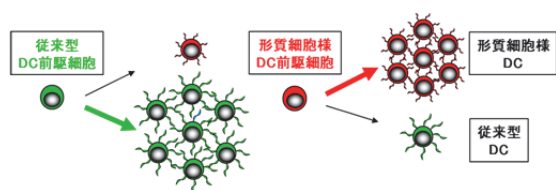
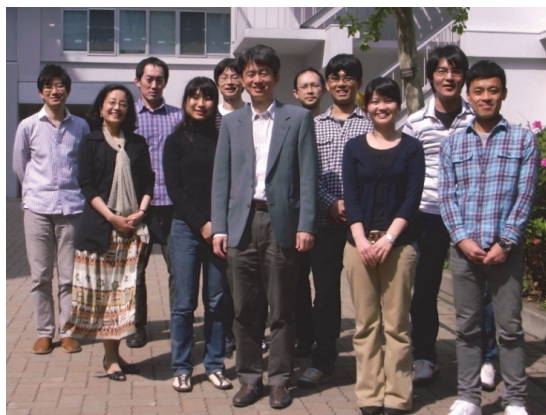
連絡先 : 田中光一 tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp

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



新たな樹状細胞前駆細胞の同定 (Immunity 38, in press (2013))

生体の防御と恒常性維持に焦点をあて、それらを担う免疫細胞や組織幹細胞の分化・機能を正常および病態において明らかにします。主として樹状細胞や血液・腸上皮の幹細胞などを研究対象として目的達成を図ります。

—研究テーマ—

- 粘膜免疫系の寛容維持と破綻機構
- 樹状細胞の分化系譜と機能
- 組織幹細胞を基軸とした免疫疾患病態の理解と治療応用

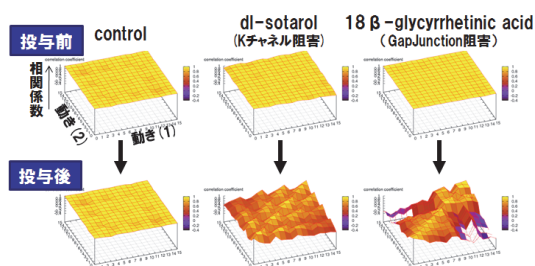
—主な発表論文—

Onai N et al. A clonogenic progenitor with prominent plasmacytoid dendritic cell developmental potential. *Immunity* 38, in press (2013)
Tezuka H et al. Prominent role for pDCs in mucosal T cell-independent IgA induction. *Immunity* 34, 247-257 (2011)
Sato T et al. IRF-2 protects quiescent HSCs from type I IFN-dependent exhaustion. *Nat Med* 15, 696-700 (2009)
Tezuka H et al. Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Nature* 448, 929-933 (2007)
Onai N et al. Identification of clonogenic common Flt3^{hi}CSFR1⁺ plasmacytoid and dendritic cell progenitors in mouse bone marrow. *Nat Immunol* 8, 1207-1216 (2007)

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/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 黒川 洵子
助教 江花 有亮



薬剤による拍動協同性の変化を検出

動きベクトル法を用いたiPS細胞由来心筋細胞における薬物スクリーニング

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、オーダーメイド医療・性差医療(GSM)の確立を目指す、臨床に近い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・突然死のオーダーメイド医療
- iPS細胞由来心筋細胞を用いた心血管研究
- 心疾患モデルマウスを用いた病態・治療研究
- 循環器系の生理・病態の性差の研究
- 最先端テクノロジーを用いた循環器系の疾患研究
 - ・動きベクトル解析法を用いたiPS由来心筋細胞での薬物スクリーニング
 - ・スパコンを用いた3D心臓シミュレータ開発と薬物スクリーニングへの応用

—主な発表論文—

Egashira T, Furukawa T, Fukuda K, et al. Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc.Res.*, 95, 419-429, (2012)
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)

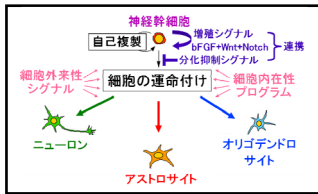
ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/cph/index.html>
連絡先: 古川哲史 t_furukawa.bip@mri.tmd.ac.jp
所在地: 湯島地区 M&D タワー 1 9階南 (S1955-S1957)

● 幹細胞制御分野

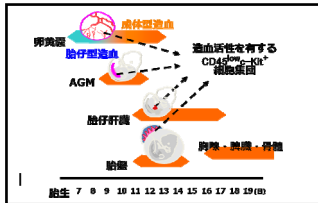
Stem Cell Regulation

教授 田賀 哲也
准教授 信久 幾夫

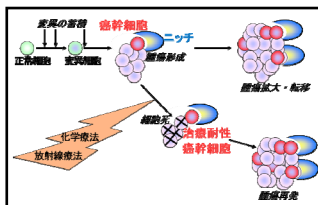
准教授 鹿川 哲史
特任助教 楠 康一



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在性プログラムの観点から幹細胞制御の分子基盤を明らかにすることを目的とした研究を実施しています。特に、神経幹細胞や造血幹細胞の多分化能維持や各細胞系譜への運命付けの分子基盤、あるいは癌幹細胞の特性と制御機構の解明に取り組んでいます。

—研究テーマ—

- 神経幹細胞の未分化性維持と分化の運命決定機構の研究
- 脳機能構築における中枢神経系各細胞系譜の起源と移動の研究
- 胎生期の造血幹細胞の性状とその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, Yamasaki S, Ramadan A, and Taga T: CD45^{low}-Kit^{high} cells have hematopoietic properties in the mouse aorta-gonad-mesonephros region. *Exp. Cell Res.* 318, 705-715 (2012)
- Yoshinaga Y, Kagawa T, Shimizu T, Inoue T, Takada S, Kuratsu J, and Taga T: Wnt3a promotes hippocampal neurogenesis by shortening cell cycle duration of neural progenitor cells. *Cell. Mol. Neurobiol.* 30:1049-1058 (2010)
- Inoue T, Kagawa T, Inoue-Mochita M, Isono K, Ohtsu N, Nobuhisa I, Fukushima M, Tanihara H, and Taga T: Involvement of the HIPK family in regulation of eyeball size, lens formation and retinal morphogenesis. *FEBS Lett.* 584, 3233-3238 (2010)

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

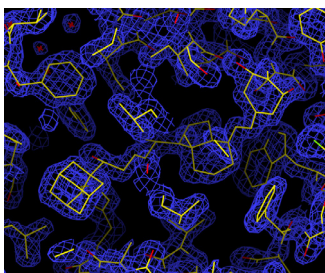


● 分子構造情報学分野

Structural Biology

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

—主な発表論文—

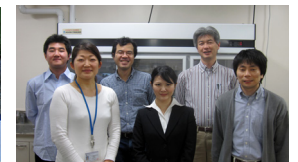
- Fujii S et al: Boron Cluster-based Development of Potent Non-Secosteroidal Vitamin D Receptor Ligands: Direct Observation of Hydrophobic Interaction between Protein Surface and Carborane. *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 20933-20941 (2011).
- Ogawa Y et al: Development of a novel selective inhibitor of the Down syndrome-related kinase Dyrk1A. *Nature Commun.* 1, 86 (2010)
- Yoshimoto N et al: Butyl Pocket Formation in the Vitamin D Receptor Strongly Affects the Agonistic or Antagonistic Behavior of Ligands. *J. Med. Chem.*, 55, 4373-4381 (2012).
- Inaba Y et al: A New Class of Vitamin D Analogues that Induce Structural Rearrangement of the Ligand-Binding Pocket of the Receptor. *J. Med. Chem.*, 52, 1438-1449 (2009).

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



Oxygen Biology Unit

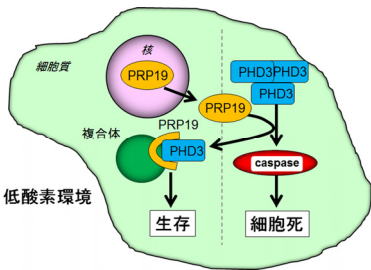


図1 低酸素環境における細胞死抑制機構

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を引き起こし、恒常性維持に働きます。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依存性・非依存性シグナル伝達経路の解析
- 低酸素環境における遺伝子発現誘導・抑制機構の解析

—主な発表論文—

1. Sato M., Sakota M., and Nakayama K. * Human PRP19 interacts with prolyl-hydroxylase PHD3 and inhibits cell death in hypoxia. *Exp. Cell Res.* 318, 2871-2882, (2010)
2. Qi J., Nakayama K., Cardiff R.D., Borowsky A.D., Kaul K., Williams R., Krajewski S., Mercola D., Carpenter P.M., Bowtell D., and Ronai A.Z. * Siah2-dependent concerted activity of HIF&FoxA2 regulates formation of neuroendocrine phenotype & neuroendocrine prostate tumors. *Cancer Cell* 18, 23-38, (2010).

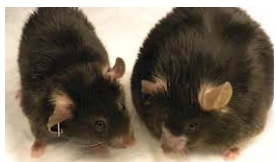


図2 低酸素ワークステーション

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/section/advanced/oxy/index.html>
 連絡先: 中山 恒 nakayama.mtt@mri.tmd.ac.jp
 所在地: 湯島地区 2号館1階

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

准教授 田中(大石)由美子
助教 種市 大吾



肥満モデルマウス (ob/ob)

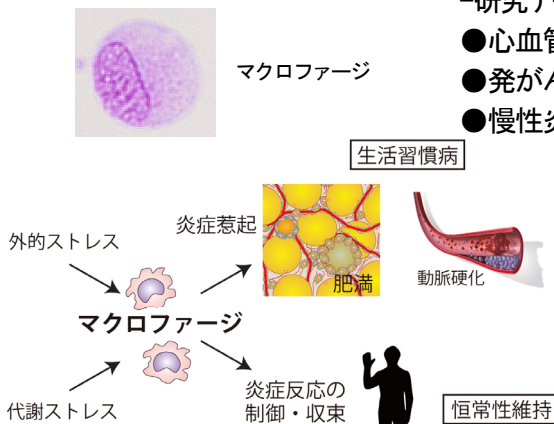
心筋梗塞や脳卒中の原因となる動脈硬化症や、肥満・糖尿病の基盤となるメタボリックシンドロームの分子メカニズムを解明し、新しい予防法や治療法の開発に向けた手がかりを得ようと研究を行っています。次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム・エピジェネティクス解析を積極的に取り入れ、転写のダイナミズムをグローバルに理解してゆきます。

—研究テーマ—

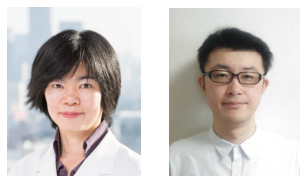
- 心血管病発症の基盤となるメタボリックシンドロームの分子機構の解明
- 発がんや生活習慣病に共通した基盤病態としての炎症慢性化のメカニズムの解明
- 慢性炎症における腫瘍関連マクロファージの動態と機能の解析

—参考論文—

1. Lam M, Cho H, Lesch H, Heinz S, Oishi-Tanaka Y, Benner C, Kaikkonen M, Salim A, Rosenfeld M, Ecans R, and Glass CK. Rev-Erbs negatively regulate macrophage gene expression by repressing enhancer-directed transcription. *Nature* 2013 in press.
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 B 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- γ -containing transcriptional programs of lipid metabolism. *Nat Med* 14: 656-666, 2008



マクロファージは多様な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



連絡先: 田中(大石)由美子 yuooishi.dcmu@mri.ac.jp
 所在地: 湯島地区 M&D タワー19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

フロンティア研究室

ーウイルス治療学

准教授 清水 則夫

プロジェクト研究室

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

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

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

(部門長 木村 彰方)

● 神経病理学分野 Neuropathology

教授	岡澤 均	准教授	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	笹邊 俊和
特任助教	本木 和美	特任助教	吉田 千里

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。

ー研究テーマー

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

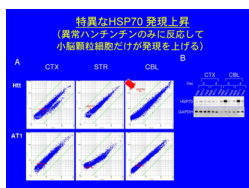


ー主な発表論文ー

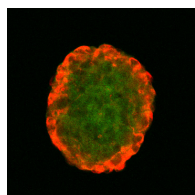
Qi ML, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada YI, Watase K, Ishiura SI, Kanazawa I, Botas J, Saitoe M, Wanker EE, and Okazawa H: Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. **Nature Cell Biology** 9, 402-414 (2007)

Shiwaku H, Yoshimura N, Tamura T, Sone M, Ogishima S, Watase K, Tagawa K, and Okazawa H: Suppression of the novel ER protein Maxer by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell-autonomous toxicity. **EMBO J.** 2010 Jul 21;29(14):2446-60. Epub 2010 Jun 8.

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



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

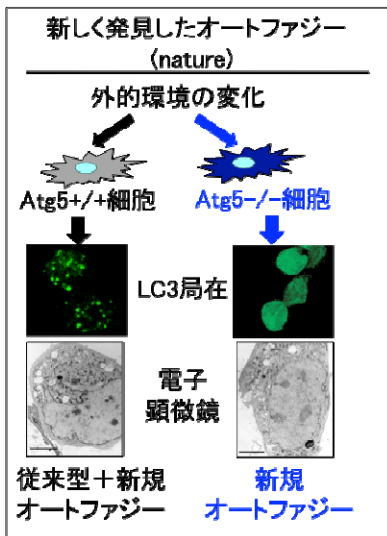
ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/npat/index.html>
 連絡先 : 岡澤 均 okazawa.npat@mri.tmd.ac.jp
 所在地 : 湯島地区 M&D タワー2 1階



●病態細胞生物学分野

Pathological Cell Biology

教授 清水 重臣 助教 荒川 聡子 特任助教 山口 啓史
 講師 吉田 達士 特任助教 室橋 道子 特任助教 橋詰 力
 特任講師 辻岡 政経 特任助教 本田 真也



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—

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, Kanaseki T, et al. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat Cell Biol* 2004 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 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 浅岡 洋一

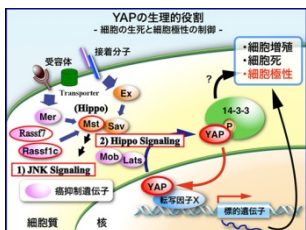
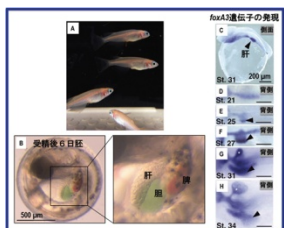


図1. 器官サイズ制御シグナル



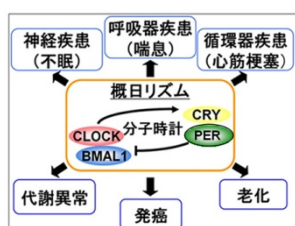
「細胞社会である組織や器官がどのような仕組みで形成され、そして機能発現体として維持されるのか」という課題を、情報のやり取り (シグナル伝達) の観点から、発生工学・遺伝学・細胞生物学・分子生物学・生化学などの幅広い実験手法を駆使しながら解明することを目的としている。

—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生物時計の解明

—主発表論文—

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)
 Yamasaki T et al.: Stress-activated protein kinase MKK7 regulates axon elongation in the developing cerebral cortex. *J. Neurosci.* 31, 16872-16883 (2011)
 Takahashi S et al.: RASSF7 negatively regulates pro-apoptotic JNK signaling by inhibiting the activity of phosphorylated-MKK7. *Cell Death Differ.* 18, 645-655 (2011)



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

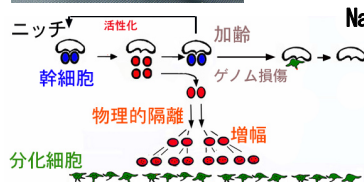
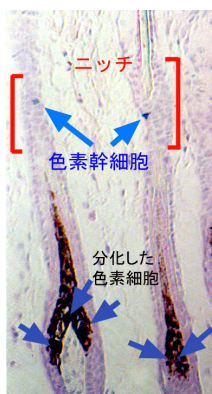
連絡先 : 仁科博史 nishina.dbio@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 1階



● 幹細胞医学分野
Stem Cell Biology

教授 西村 栄美 特任助教 森永浩伸
助教 松村 寛行 特任助教 市橋 徹
学術振興会特別研究員 毛利 泰彰



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

—研究テーマ—

- マウス皮膚における幹細胞およびニッチ細胞の同定
- 組織幹細胞の維持機構の解明、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
- 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/>
 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 鐔田 武志 特任助教 松原 直子
准教授 安達 貴弘 特任助教 徐 米多

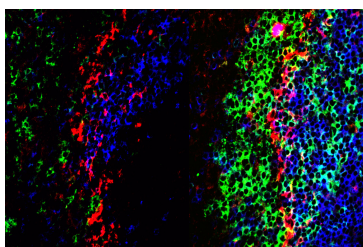


図1.組織での非タンパク自己抗原特異的Bリンパ球の同定

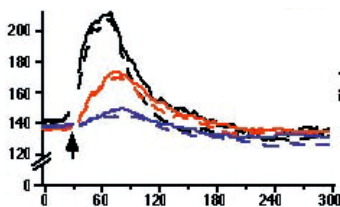


図2 Bリンパ球シグナル制御分子の機能解析

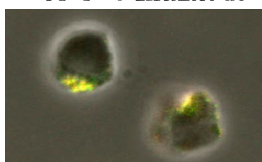


図3 Bリンパ球内での活性酸素の同定

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一つとなっています。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なうとともに、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なっています。

—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/mri/imm/HP/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 2 1階



● 分子病態分野

Molecular Pathogenesis

教授 木村 彰方
助教 櫻井 大祐

准教授 林 文晴
特任助教 成瀬 妙子

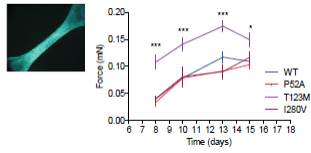


図1 EHTを用いた心筋症関連ANKRD1
変異の機能解析

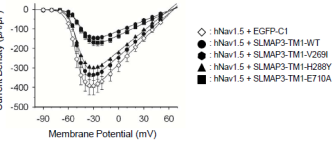


図2 SLAMP 変異による Nav1.5 輸送
障害

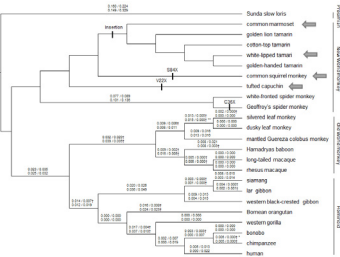


図3 TIM1 遺伝子の系統特異的進化

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

—研究テーマ—

- 心・血管疾患の新規原因遺伝子の特定と病態形成機構の解明
- 疾患関連分子間の機能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

—最近の主な発表論文—

Crocini C, et al. Impact of ANKRD1 mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy on contraction parameters of engineered heart tissue. *Basic Res Cardiol* 108(3): 349 (2013)

Chan K, et al. Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden – a collaborative meta-analysis. *J Am Col Cardiol* 61(9): 957-970 (2013)

Ishikawa T, et al. A novel disease gene for Brugada syndrome: sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5(6): 1098-1107 (2013)

Ohtani H, et al. Lineage-specific evolution of T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 gene in the primates. *Immunogenetics* 64(9): 669-678 (2012)

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

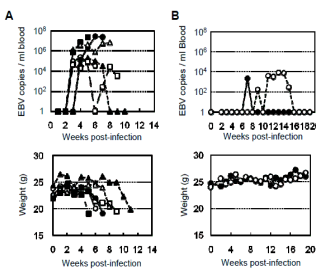
所在地: 湯島地区 M&D タワー 2 2階北



● フロンティア研究室 — ウイルス治療学

Virus Research Unit

准教授 清水 則夫



EBウイルス感染症
モデルマウスの開発

伝染性単核症や慢性活動性
EBV 感染症の再現に成功した

難治性ウイルス感染症の新規検査法、治療法の開発を目指し、ウイルス感染モデル動物の開発や臨床科と共同で活性化 T 細胞療法をウイルス感染症や癌治療に応用する研究を行っている。また、網羅的ウイルス検査法を開発し、臨床ウイルス学的検査法や再生医療・細胞治療を行う際の安全性検査法として実用化する取組を進めている。

—研究テーマ—

- ウイルス感染症モデルマウスの作成と抗ウイルス薬開発への応用
- 網羅的ウイルス検査法の開発と完全自動化への取組み
- 活性化 T 細胞療法による難治性ウイルス感染症・腫瘍の治療
- EBウイルス感染症の発症機構の解明

—主な発表論文—

Sugita SK, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(8):4692-8, 2012.

Imadome K, et al. *PLoS Pathog* 7(10):e1002326, 2011.

Kuwana Y, et al. *PLoS One* 6(10):e26630, 2011.

Yamanaka Y, et al. *Blood* 114: 3265 - 3275, 2010.

Yajima M, et al. *J Infect Dis* 200:1611-1615, 2009.

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

連絡先: 清水則夫 nshivir@mri.tmd.ac.jp

所在地: 駿河台地区 2 2号館 4階



分子細胞遺伝分野

教授 稲澤 譲治

分子遺伝分野

教授 三木 義男

分子疫学分野

教授 村松 正明

遺伝生化学分野

教授 北嶋 繁孝

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

生命情報学分野

教授 田中 博

フロンティア研究室

—レドックス応答細胞生物学

准教授 倉田 俊一

プロジェクト研究室

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

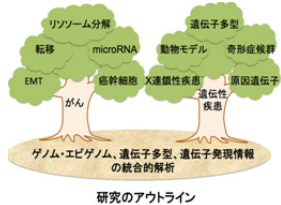
(部門長 稲澤 譲治)

● 分子細胞遺伝分野

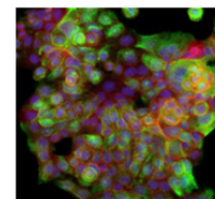
Molecular Cytogenetics

教授 稲澤 譲治
特任講師 林 深

准教授 小崎 健一
助教 井上 純



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。

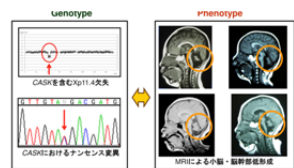


EMT制御因子の機能解析

—研究テーマ—

- 体系的遺伝子情報を用いた癌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—



難治性遺伝疾患の原因解明

Endo H, et al.: Potential of tumor-suppressive *miR-596* targeting *LGALS3BP* as a therapeutic agent in oral cancer. *Carcinogenesis*, 34: 560-569, 2013.
 Matsumura S, et al.: Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor-suppressor in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 18: 3541-3551, 2012.
 Bai H, et al.: A transcriptional variant of the LC3A gene is involved in autophagy and frequently inactivated in human cancers. *Oncogene*, 31: 4397-4408, 2012.
 Honda S, et al.: The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup(X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A*, 158A: 1292-303, 2012.

ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/cgen/framepage.html>
 連絡先 : 稲澤譲治 johinazcgen@mri.tmd.ac.jp
 所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 3 階南西

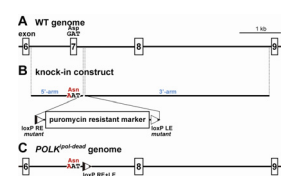


稲澤譲治(教授) 小崎健一(准教授) 井上 純(助教)

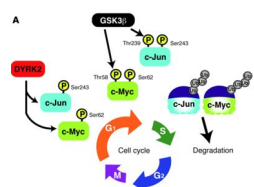
● 分子遺伝分野

Molecular Genetics

教授 三木 義男
准教授 中西 啓
助教 竹中 克也



ゲノム上変異導入による表現型解析例



DYRK2による細胞周期制御のモデル

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生存シグナル・細胞死シグナル制御機構の解明
- DNA 損傷における細胞内シグナル伝達機構と細胞死、ゲノム安定化機構の解明
- ゲノム上変異導入による損傷乗り越え DNA 合成酵素の分子内機能部位の解析

—主な発表論文—

Taira N, et al. DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells. *J Clin Invest.* 122: 859–72, 2012.

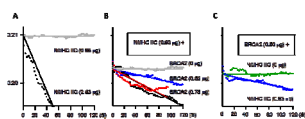
Iyevleva AG, et al. High level of miR-21, miR-10b, and miR-31 expression in bilateral vs. unilateral breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat.* 131: 1049–59, 2012.

Wang HF, et al. BRCA2 and nucleophosmin coregulate centrosome amplification and form a complex with the Rho effector kinase ROCK2. *Cancer Res.* 71: 68–77, 2011.

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



BRCA2 の NMHC IIC -ATPase 活性への関与

● 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

当分野では、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、ゲノムおよびエピゲノムの解析手法を疫学に応用し、明らかにすることを目的としています。成人病胎児期発症説に関する研究プロジェクトも進めています。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・リテラシー教育を考えて行きます。

—研究テーマ—

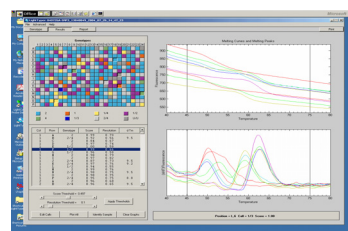
- メタボリック症候群および動脈硬化の発症における遺伝子と環境因子の交互作用
- 成人病胎児期発症仮説とエピゲノム
- パーソナルゲノムをヘルスケアに活かすためのゲノム・リテラシーの向上

—主な発表論文—

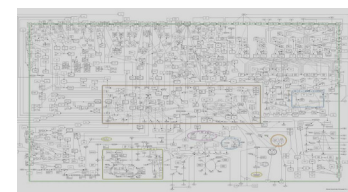
Ikeda S, Sawabe M et al. Polymorphisms of LTA, LGALS2, and PSMA6 genes and coronary atherosclerosis: A pathological study of 1503 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis.* 221:458–460, 2012

Sato N, Muramatsu M, et al. : Genome-Wide DNA methylation analysis reveals phytoestrogen modification of promoter methylation patterns during ES cell differentiation. *PLoS ONE* 6(4):e19278, 2011

Miyaki K, Muramatsu M et al: Association of a CDKAL1 polymorphism with elevated hemoglobin A1c levels and the prevalence of metabolic syndrome in Japanese men: Interaction with dietary energy intake. *Am J Epidemiol.* 172:985–991, 2010.



SNP タイピング



多因子疾患とパスウェイ

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

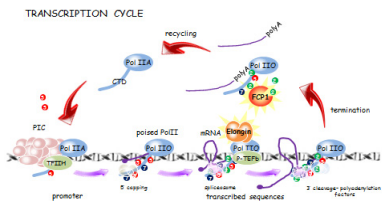
連絡先 : 村松正明 muramatsu.epi@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 駿河台地区 22号館 2階

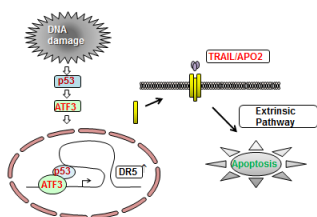


● 遺伝生化学分野 Biochemical Genetics

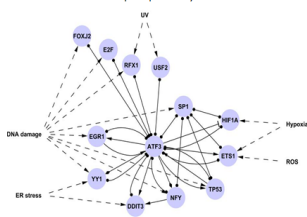
教授 北嶋 繁孝
准教授 田中 裕二郎
助教 川内 潤也



ATF3はp53と協調しDR5発現を正に制御する



ATF3-p53 pathway



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、発がんとかん抑制に関わるストレス応答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）
- 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—

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

Kawauchi J, Kitajima S. "Mechanism of Transcriptional Termination" in *Encyclopedia of Systems Biology* chapter 1408 (W. Dubitzky, et al (eds.), Springer Science+Business Media LLC 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

Tanaka Y et al. Systems analysis of ATF3 in stress response and cancer reveals opposing effects on proapoptotic genes in p53 pathway. *PLoS ONE* 6(10):e26848,2011

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 1 9 階

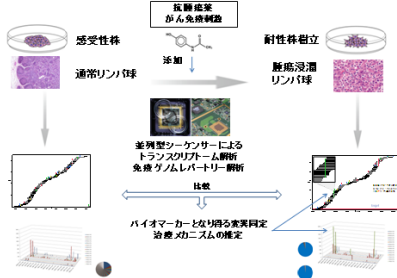


● ゲノム病理学分野 Genomic Pathology

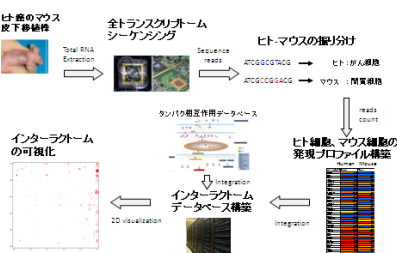
教授 石川 俊平
助教 砂河 孝行
助教 加藤 洋人

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。またゲノム解析技術のコストが大幅に下がり病理診断のような診療現場でもゲノム解析が可能になってきました。ゲノム病理学分野ではこのような診療現場で使用可能なゲノム解析技術の開発や整備などを行っていく予定です。

治療経過におけるダイナミックなゲノム解析手法の確立



がん-間質インターラクトームの網羅的解析



—研究テーマ—

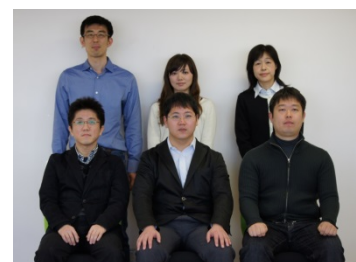
- がん-間質の相互作用のゲノミクス
- がん関連タンパクのメカニズム解明とターゲットバリデーション
- 臨床がん症例のゲノム解析

—主な発表論文—

Ota S, Ishikawa S*, Takazawa Y, Goto A, Fujii T, Ohashi K, Fukayama M. Quantitative analysis of viral load per haploid genome revealed the different biological features of Merkel cell polyomavirus infection in skin tumor. *PLoS One* 2012; 7(6): e39954. (* Corresponding).

Isagawa I, Nagae G, Shiraki N, Fujita T, Sato N, Ishikawa S, Kume S, Aburatani H. DNA methylation profiling of embryonic stem cell differentiation into the three germ layers. *PLoS One*. 2011;6(10):e26052.

FOXP3 orchestrates H4K16 acetylation and H3K4 trimethylation for activation of multiple genes by recruiting MOF and causing displacement of PLU-1. *Katoh H, Qin ZS, Liu R, Wang L, Li W, Li X, Wu L, Du Z, Lyons R, Liu CG, Liu X, Dou Y, Zheng P, Liu Y. Mol Cell*. 2011 Dec 9;44(5):770-84.



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

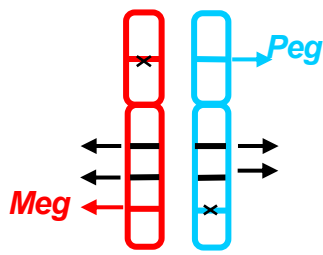
連絡先 : 石川俊平 sish.gpat@mri.tmd.ac.jp
所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 4 階北西

● エピジェネティクス分野

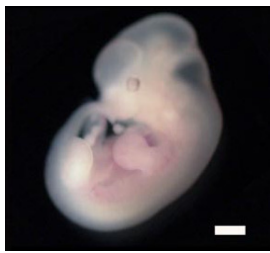
Epigenetics

教授 石野 史敏
准教授 幸田 尚
助教 小野 竜一

特任講師 李 知英
特任講師 小林 慎
特任助教 成瀬 美衣



ゲノムインプリンティング



マウス胎仔の発生
(12.5日目)

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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Kaneko-Ishino, T. and Ishino, F. The role of genes domesticated from LTR retrotransposons and retroviruses in mammals. *Frontiers Microbiol* 3, Article 262 (1-10) (2012).
Kohda, T. et al: Intracytoplasmic sperm injection induces transcriptome perturbation without any transgenerational effect. *Biochem Biophys Res Commun* 410, 282-288 (2011).
Kaneko-Ishino T and Ishino F: Retrotransposon silencing by DNA methylation contributed to the evolution of placentation and genomic imprinting in mammals. *Develop Growth Differ* 52, 533-543 (2010).
Inoue K et al: Impeding *Xist* expression from the active X chromosome improves mouse somatic cell cloning. *Science* 330, 496-499 (2010).
Sekita Y et al: Role of retrotransposon-derived imprinted gene, *Rt11*, in the feto-maternal interface of mouse placenta. *Nat Genet* 40, 243-248 (2008).

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

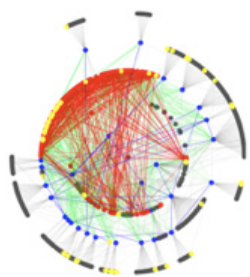


● 生命情報学分野

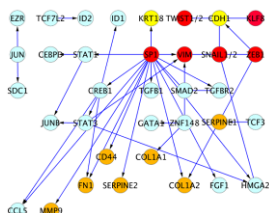
Bioinformatics

教授 田中 博
助教 茂 薫

特任准教授 任 鳳蓉
特任助教 長谷 武志
特任助教 飯島 久美子



ヒトタンパク質間相互作用ネットワークの3層構造と薬剤ターゲット(黄点)



がん転移における分子ネットワーク

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

—研究テーマ—

- システム分子医学(がん疾患オミックス), HIV 宿主内進化解析と抗 HIV 薬剤耐性予測
- システム生物学: 転写調節ネットワーク解析, 時系列遺伝子発現解析
- システム進化生物学: タンパク質相互作用ネットワーク進化,
- 医療情報学 (日本版 EHR、地域医療 IT、ユビキタス医療)

—主な発表論文—

Yae T, Tsuchihashi K, Ishimoto T, Motohara T, Yoshikawa M, Yoshida GJ, Wada T, Masuko T, Mogushi K, Tanaka H, Osawa T, Kanki Y, Minami T, Aburatani H, Ohmura M, Kubo A, Suematsu M, Takahashi K, Saya H, Nagano O. Alternative splicing of CD44 mRNA by ESR1 enhances lung colonization of metastatic cancer cell. *Nature Comm*. 2012;3:883.
Hase T, Niimura Y, Tanaka H. Difference in gene duplicability may explain the difference in overall structure of protein-protein interaction networks among eukaryotes. *BMC Evol. Biol.* 2010;10: 358.
Mizuno S, Iijima R, Ogishima S, Kikuchi M, Matsuoka Y, Ghosh S, Miyamoto T, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H. AlzPathway: a comprehensive map of signaling pathways of Alzheimer's disease. *BMC Syst Biol.* 2012;6:52.

ホームページ: <http://bioinfo.tmd.ac.jp/>
連絡先: 田中 博 tanaka@bioinfo.tmd.ac.jp
所在地: 湯島地区 M&Dタワー 24階

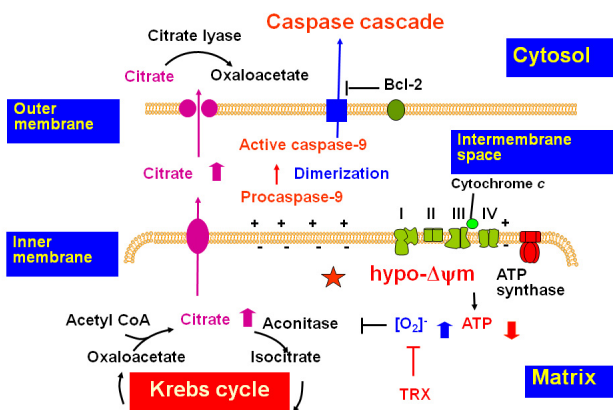


Redox Response Cell Biology

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

—研究テーマ—

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



—主な発表論文—

Iyoko Katoh, Anna Mirova, Shun-ichi Kurata, Activation of the long terminal repeat of human endogenous retrovirus K by melanoma-specific transcription factor MITF-M *Neoplasia* 2011 13(11):1081 - 1092
 Fukunishi N, Katoh I, Kurata S Induction of ΔNp63 by the newly identified keratinocyte-specific transforming growth factor β signaling pathway with Smad2 and IκB kinase α in squamous cell carcinoma *Neoplasia* 12, 969-979 (2010)
 Katoh I, Sato S, Fukunishi N, Kurata S. Apaf-1-deficient fog mouse cell apoptosis involves hypo-polarization of the mitochondrial inner membrane, ATP depletion and citrate accumulation. *Cell Res.* 12, 1210-1219 2008
 Katoh I, Tomimori Y, Ikawa Y, Kurata S: Dimerization and processing of procaspase-9 by redox stress in mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 279, 15515-15523, (2004)

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



● 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 2 2 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 2 3 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：Furuta M, Kozaki K, Tanimoto K, Tanaka S, Ariei 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. Yamashita R, Sathira NP, Kanai A, Tanimoto K, Arauchi T, Tanaka Y, Hashimoto S, Sugano S, Nakai K, Suzuki Y: Genome-wide characterization of transcriptional start sites in humans by integrative transcriptome analysis. *Genome Research.* 21(5):775-789. 2011. Tanimoto K, et al.: Genome-wide identification and annotation of HIF-1α binding sites in two cell lines using massively parallel sequencing. *HUGO Journal.* 4:35-48. 2010.

准教授 黒柳 秀人 kuroyana.end@tmd.ac.jp 駿河台地区 2 2 号館 5 階



研究テーマ：mRNA 選択のプロセッシングを制御する細胞暗号の解明

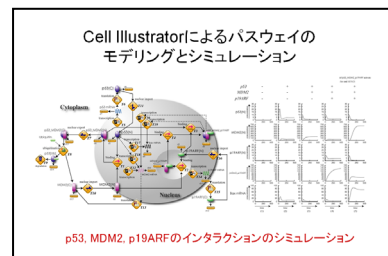
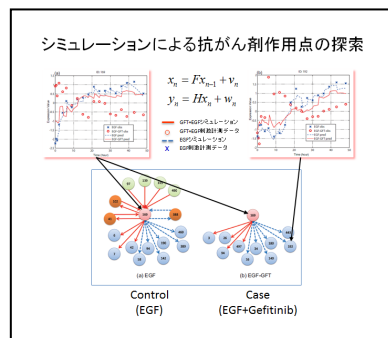
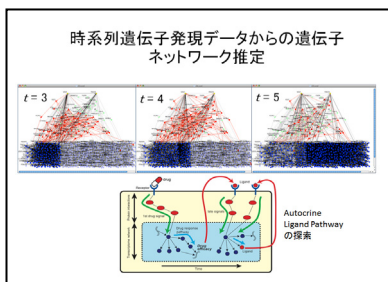
主な発表論文：Kuroyanagi H, Watanabe Y, Hagiwara M. CELF family RNA-binding protein UNC-75 regulates two sets of mutually exclusive exons of the *unc-32* gene in neuron-specific manners in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics.* 9: e1003337, 2013. Kuroyanagi H, Watanabe Y, Suzuki Y, Hagiwara M. Position-dependent and neuron-specific splicing regulation by the CELF family RNA-binding protein UNC-75 in *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acids Research.* 41: 4015-4025, 2013. Ohno G, Ono K, Togo M, Watanabe Y, Ono S, Hagiwara M, Kuroyanagi H. Muscle-Specific Splicing Factors ASD-2 and SUP-12 Cooperatively Switch Alternative Pre-mRNA Processing Patterns of the ADF/Cofilin Gene in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics.* 8: e1002991, 2012.

● 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



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.ims.u-tokyo.ac.jp/ja/doku.php/access>
 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 2 3 階南西



湯島地区 M&Dタワー

難治疾患共同研究拠点

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25年度 東京医科歯科大学難治疾患共同研究拠点共同研究・研究集会採択課題一覧

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	教授	秋田大学大学院医学研究科	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	マウス血球貪食症候群の病態発症機構の解明と新規治療方法の開発
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iPSで作成した胚における遺伝子発現解析
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	転写共役修復欠損性遺伝性疾患の新規責任遺伝子の同定と機能解析
楠 進	教授	近畿大学医学部	免疫系タンパク質の動的構造解明に向けた分子間相互作用解析

3) 一般的課題 37件

代表者	職名	所属機関	研究題目
寺井 崇二	准教授	山口大学大学院医学系研究科	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	乳がん易罹患者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	シアル酸糖タンパク質による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医療学系	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群の解析
山本 健	准教授	九州大学生体防御医学研究所	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
荻 朋男	准教授	長崎大学医学部附属原爆後障害医療研究施設	DNA修復欠損性遺伝性疾患の新規責任遺伝子の同定と機能解析
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	遺伝子発現制御部長	大阪府立母子保健総合医療センター	小脳神経幹細胞形成を伴う小脳症の包括的な疾患原因解明と病態理解
久場 敬司	准教授	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	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質蓄積の病態解明
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	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GNOT3遺伝子の作用について
佐谷 秀行	教授	慶應義塾大学医学部	上皮間葉転換の時系列の転写開始点および遺伝子発現解析
井上 貴文	教授	早稲田大学理工学術院	自閉症スペクトラム障害モデルマウスにおけるシナプス前部の機能解析
住本 英樹	教授	九州大学大学院医学研究科	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	助教	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ター発症機序の解明
田中 雅嗣	部長	東京都長寿健康医療センター	エクソームレミ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
竹内 純	准教授	東京大学分子細胞生物学研究所	マウス・心筋細胞モデルを用いたエピゲノム修飾因子の機能解析
河崎 洋志	教授	金沢大学医薬保健学研究域	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
三宅 健介	教授	東京大学医科学研究所	Toll様受容体とB細胞抗原受容体との相互作用についての解析
中川 真一	准主任研究員	理化学研究所基幹研究所	統合失調症に関連した選択的スプライシング異常を制御する分子メカニズムの解明
蒔田 直昌	教授	長崎大学大学院医薬総合研究科	遺伝性心臓伝導障害の新規病因の解明
大澤 光次郎	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抑制機構の解明

代表者	職名	所属機関	研究題目
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
浜崎 浩子	教授	北里大学一般教育部医療系研究科	グルタミン酸トランスポーター遺伝子改変マウスを用いた視床下部・下垂体機能に関する研究

4) 被災研究者支援 2件

代表者	職名	所属機関	研究題目
青木 淳賢	教授	東北大学大学院薬学研究所	ゼブラフィッシュを用いた生活活性リソリン脂質の発生学的機能の解明
山田 仁	助教	福島県立医科大学	Diaphyseal medullary stenosis (DMS) の家系例における疾患原因遺伝子探索

5) 研究集会 1件

代表者	職名	所属機関	研究題目
築地 信	准教授	星薬科大学	糖鎖免疫研究会

平成24年度開催 難治疾患共同研究拠点関係シンポジウム・研究集会等ポスター一覧

第11回駿河台シンポジウム/第3回難治疾患共同研究拠点シンポジウム
(H24. 7. 31~8. 1開催)

Session 1 9:10-10:30
1. Dr. Kazuhiko Kohama (Dept. of Univ. School of Medicine, Dept. of Pediatrics, Div. of Systems Medicine) Expression-based genome-wide association study links the receptor CD44 to adipose tissue with type 2 diabetes.
2. Dr. Yusaku Nakabayashi (Medical Institute of Bioregulation, Kyushu Univ.) Altered expression of diabet-associated genes in Alzheimer's disease brain.

Session 2 10:45-12:00
3. Dr. Satoru Miyoshi (Institute of Medical Science University of Tokyo, Human Genome Center) Whole genome sequencing and supercomputer for personalized genomic medicine: The INSULT plan in breast (Takahashi, 2012).
4. Dr. Hiroshi Tanaka (RIKEN) Systems-pathological approach to cancer - metabolites and drug discovery

Session 3 13:10-14:30
5. Dr. Ralf Chen (Stanford Univ. School of Medicine, Dept. of Genetics) Integrated personal omics profile (IPOP) reveals molecular and medical phenotypes
6. Dr. Fundamentals (NIH, TMDU) Contribution of 178 microRNAs to evolution of mammalian's novel Wnt from comparative genomics

報告書 15:00-17:00
1. がん研究の最新動向と今後の展望 (報告者: 田中 裕二) 2. がん研究の最新動向と今後の展望 (報告者: 石川 雄一) 3. がん研究の最新動向と今後の展望 (報告者: 柴田 龍弘) 4. がん研究の最新動向と今後の展望 (報告者: 小松 則夫)

難治疾患共同研究拠点集会 (H24. 6. 16開催)
「共同利用・共同研究拠点・日韓神経培養研究セミナー」

Speakers: Seung Up Kim (Chungang University, Korea), Haeyoung Suh-Kim (Apa University, Korea), Sang-Hyun Lee (Hanyang University, Korea), Woonyoung Suh (Apa University, Korea), Hiroaki Kamiguchi (RIKEN, Japan), Makoto Michiue (Nagoya City University, Japan), Hirotaka Mizusawa (Toho Medical and Dental University, Japan), Yoshitaka Nagai (National Center of Neurology and Psychiatry, Japan), Hitoshi Okazawa (Tokyo Medical and Dental University, Japan), Kazumori Sango (Toho Medical and Dental University, Japan), Tatsunori Seki (Toho Medical University, Japan), Takamori Yokota (Toho Medical and Dental University, Japan)

難治疾患研究所市民公開講座 -最先端生命科学講座シリーズ第4回
(H24. 11. 16開催)

日時:平成24年11月16日(金)午後7時~9時
場所:文京区シビックセンター4階 区民会議室

講演 1 ゲノム科学の進歩と筋ジストロフィー
講師: 田中 裕二
最近のゲノム科学の技術的進歩は、私たちの病気の診断や治療に大きなインパクトを与えています。今回は、そのような遺伝子解析技術の一端をご紹介します。最近初めて原因が明らかになった難治性筋ジストロフィーという筋病が薬療する病変についてお話しします。

講演 2 メダカを用いた肝臓疾患研究
講師: 浅岡 洋一
脂肪肝は現代人の多くが抱える病気で、肝臓や肝がんの原因になるので治療が必要です。小型魚メダカでも、人の肝臓に似た肝臓を形成することができます。今回は、メダカの肝臓が肝臓病や肝臓癌の仕組みの解明にどのように役立つのかをご紹介します。

難治疾患研究所市民公開講座 -最先端生命科学講座シリーズ第5回
(H25. 2. 22開催)

日時:平成25年2月22日(金)午後7時~9時
場所:文京区シビックセンター5階会議室C

講演 1 知っておきたい遺伝子・ゲノム・染色体と病気のはなし
講師: 林 潔
2003年にヒトゲノムの解読が完了して以来、DNA解析技術は着目した遺伝子を特定し、現在では個人のゲノム全体を短期間で解析することも可能になっています。今回はこれからの研究が明らかになっていく、がんや免疫疾患などの病気やゲノムとの関わりについてお話しします。

講演 2 私たちの体を守る免疫システム その良い面と悪い面
講師: 小内 伸幸
免疫システムは病原体や癌細胞の感染や増殖から私たちの体を守る重要な役割を担っていますが、このシステムがうまく働かなくなると病気や自己免疫疾患等になってしまいます。今回はその免疫防御機構の仕組みについて紹介します。

第23回ゲノムサイエンス研究会
(H24. 6. 21開催)

日時:2012年6月21日(木) 18:00~
場所:東京医科歯科大学病院5階 症例検討室

特別講演 I
座長: (公財)がん研究がん研究所病理部 部長 石川 雄一
演題: 高速シーケンサーによるがんゲノム・トランスクリプトーム解析
演者: 国立がん研究センター がんゲノムクス研究分野 分野長 柴田 龍弘

特別講演 II
座長: 東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 先端医療開発学講座・包括病理学分野 教授 北川 昌伸
演題: 骨髄増殖性腫瘍の分子病態
演者: 順天堂大学医学部内科学血液学講座分野 教授 小松 則夫

第24回ゲノムサイエンス研究会
(H25. 2. 7開催)

日時:2013年2月7日(木) 17:30~
場所:東京医科歯科大学 M&Dタワー2階 共用講義室1

特別講演 I (18:00~)
座長: 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子遺伝 教授 三木 義男
演題: がん組織のメタトランスクリプトーム解析
演者: 東京医科歯科大学難治疾患研究所 ゲノム病理学 教授 石川 俊平

特別講演 II
座長: 東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授 黒川 峰夫
演題: CML治療の今後の展開: Toward to Cure
演者: 東京医科大学 内科第一講座 主任教授 大屋敷 一馬

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

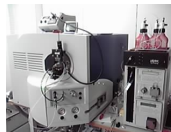
ゲノム解析室

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等を常備しています。さらに、各研究室が保有している機器のヴァーチャラボへの登録を管理しており研究者が相互に利用できる便宜をはかっています。本解析室は、機器の管理運営とともに新しい解析技術のセミナーを主催し、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。具体的には二次元電気泳動と質量分析による細胞・プロテオーム解析を委託で行います。



遺伝子組換えマウス実験室

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

形態機能解析室

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



バイオリソース支援室

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

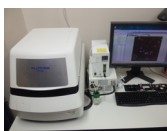
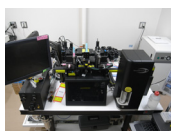
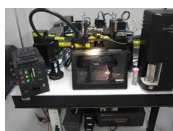


構造解析室

構造生物学の進展により、蛋白質などの生体高分子やその低分子との複合体の立体構造が様々な分野の研究に用いられるようになってきています。本支援室には、高輝度 X 線発生装置とイメージングプレート X 線回折装置、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、現有する高速セルソーターやタイムラプス共焦点レーザー顕微鏡などの共用化や講習会開催などを通じた利便性の向上に努めながら、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研究の支援および、それら種々の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年制在籍学生、大学院生等）を積極的に受入れ、教育・研究指導を行っています。

大学院

本研究所が関わる本学大学院は下記のとおりです。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 (<http://www.tmd.ac.jp/admissions/graduate-school/index.html>)

▶ 修士課程 ◀

医学部・歯学部・獣医学部（6年制）・薬学部（6年制）以外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。

医歯理工学専攻修士課程では、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 ◀

医歯学総合研究科（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。

医歯学総合研究科（生命理工学系専攻）

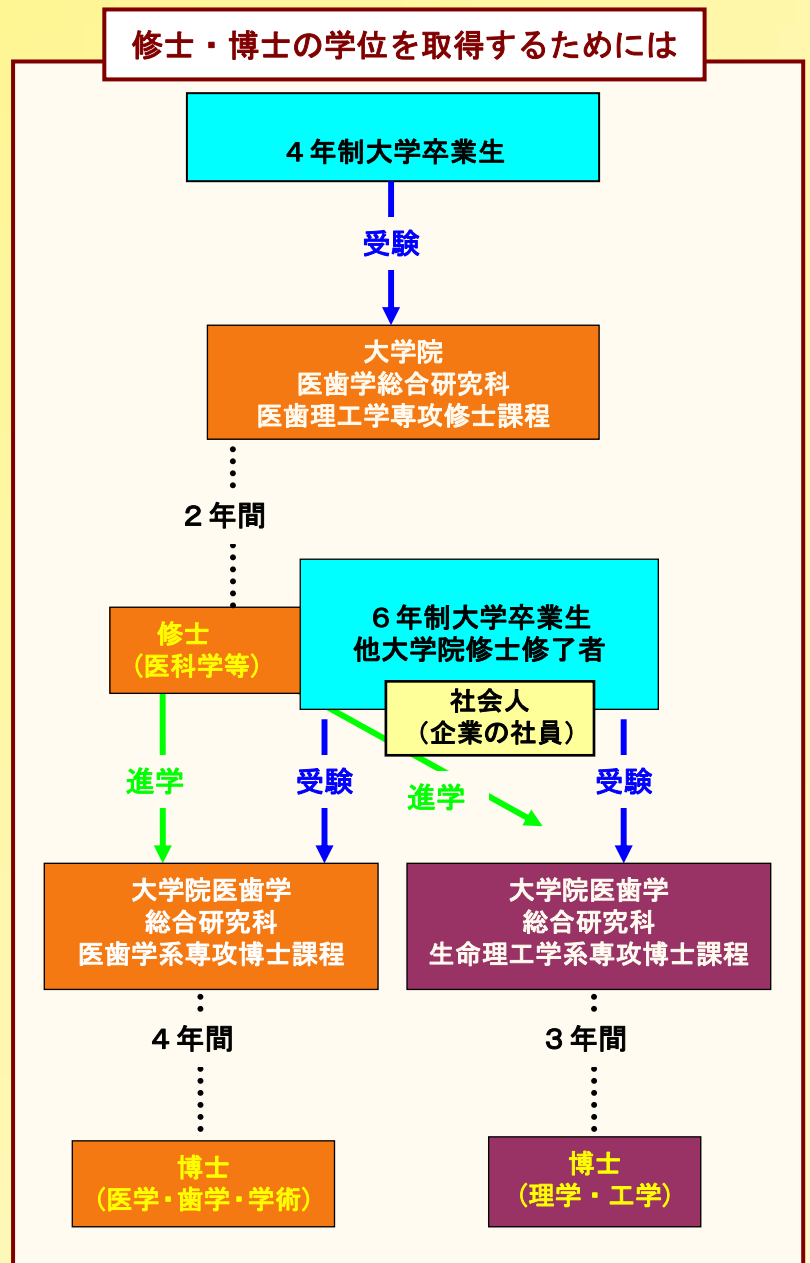
修士の学位を有する者又は取得見込の者（または同等以上の学力があると認められた者）が対象となります。年限内に博士の学位論文を提出し、博士（理学・工学）を取得することが可能です。

大学院研究生

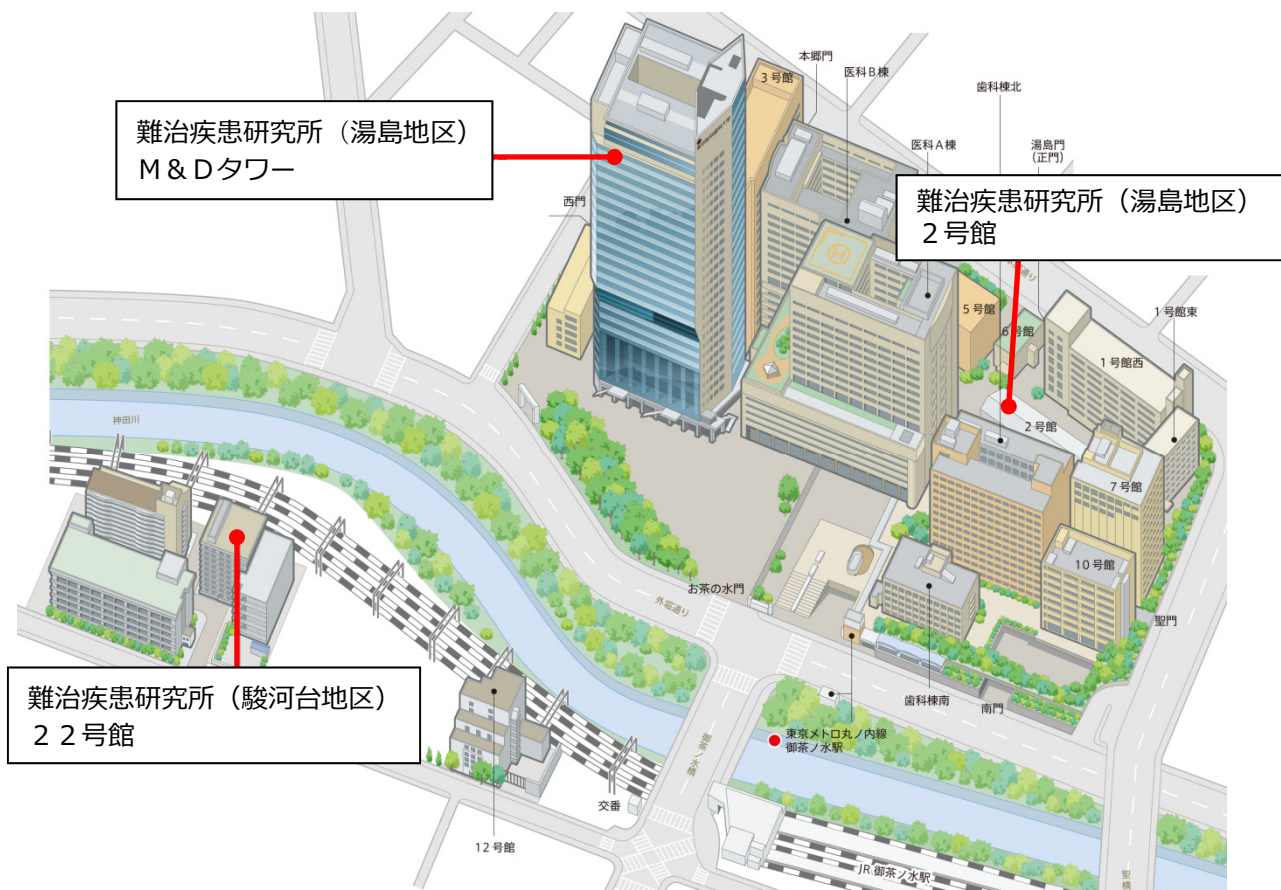
本研究所では、特定の研究に参加を希望する者のために大学院研究生制度を設けています。外国人留学生や他の研究機関の職員、企業の社員も対象になります。指導教員との口頭試問等により学力審査を行い、指導教員が所属する研究科の研究科運営委員会の承認を得て入学を許可され、研究期間は研究歴として認められます。

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官との合意のもと、他大学の学生や大学院生（公立・私立の大学院在籍）を共同研究者・研究協力者として受入れて研究指導を行っています。



案内図



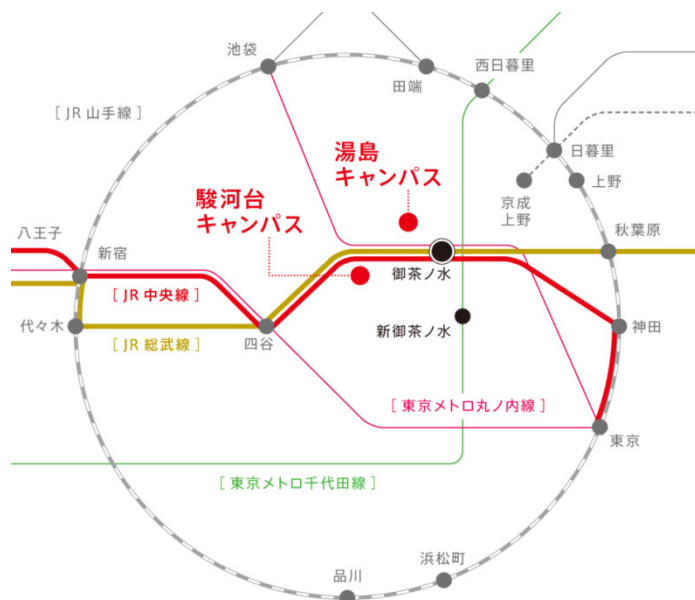
アクセスマップ

最寄駅

J R 総武線・中央線御茶ノ水駅

東京メトロ丸ノ内線 御茶ノ水駅

東京メトロ千代田線 新御茶ノ水駅



お問い合わせ先

◆研究内容、著作物等に関するお問い合わせ

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL : 03-5803-4504 (代表) FAX : 03-5803-0392

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

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