

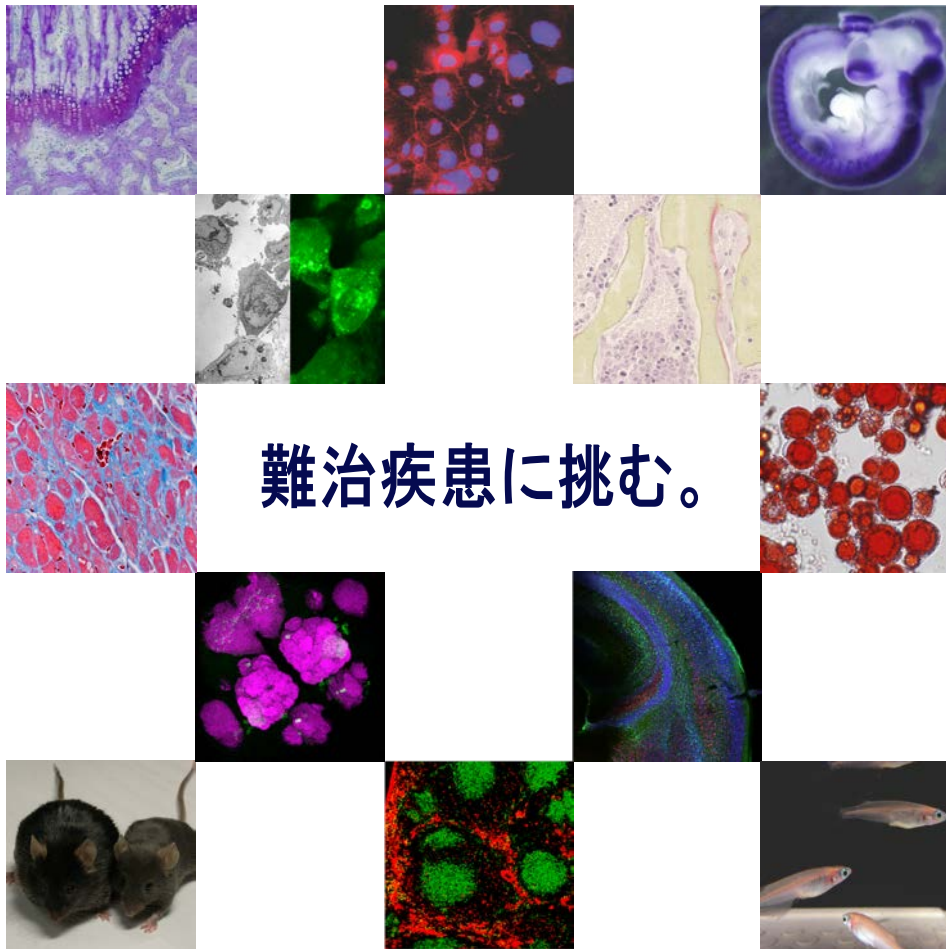


東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

難治疾患研究所

Medical Research Institute

2011



所 長 挨拶



難治疾患研究所長
教授 北嶋 繁 孝

平成23年4月より2期目の所長を務める挨拶に先立ち、今回の東日本大震災によって亡くなられた方々に心よりお悔やみ申し上げます。また、そのご家族、被災者の方々には心よりお見舞い申し上げます。私どもは、「科学の力」を信じて社会のために何事かをなしたい、貢献したいという思いで研究を行っておりますが、今回、自然の残酷なまでに強大な暴力を前にして科学の無力感を覚えざるを得ません。しかしながら、自然や生命の仕組みを解き明かし、その結果、人類に利する進歩を与えてきたのも科学です。我が国の次代を担う幼い子供や若い世代を前にしたとき、真に良き心を持つ科学の力を育てなくてはならないし、そのために力を注いでいくことが我々に課された使命であると思っています。研究所が一丸となって我が国の復興に貢献する所存です。

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、総合法医学、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、生命誕生の時から老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、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リソースクリーニングセンターが特別経費で運営されていますが、これらは、「難治疾患共同研究拠点」の活動、本学の大学院教育の支援、設備・機器と研究経費の有効利用に貢献しています。

学部、大学院生の教育および若手研究者の育成

本研究所は、医学部、歯学部、医歯学総合研究科、生命情報科学教育部・研究部の教育、研究を通じて、難治疾患の研究と先端的生命科学分野での人材育成に関わっています。また、若手研究者育成のためにメディカルトップトラック(MTT)に続いて全学テニユアトラックを推進します。さらに、本研究所は、女性研究者育成に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、昨年度より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基礎生物学情報をわかりやすく発信していきます。

組 織 図

難治疾患研究所
Medical Research
Institute

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

- 分子代謝医学分野 Molecular Medicine and Metabolism
- 分子薬理学分野 Molecular Pharmacology
- 分子細胞生物学分野 Molecular Cell Biology
- 分子神経科学分野 Molecular Neuroscience
- 生体防御学分野 Biodefense Research
- 生体情報薬理学分野 Bio-informational Pharmacology
- 幹細胞制御分野 Stem Cell Regulation
- フロンティア研究室
 - 低酸素生物学 Oxygen Biology Unit

プロジェクト研究室

難治病態研究部門
Pathophysiology

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

プロジェクト研究室

ゲノム応用医学研究部門
Medical Genomics

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

プロジェクト研究室

連携研究部門

病態発現機構連携研究部門

寄附研究部門

臓器代謝ネットワーク研究部門 Organ Network and Metabolism

大学院教育研究支援実験施設

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

ケミカルバイオロジースクリーニングセンター

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

疾患生命情報研究部門

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

応用構造情報研究部門

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

高次生命制御研究部門

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

分子代謝医学分野

教授 小川 佳宏

分子薬理学分野

教授 野田 政樹

分子細胞生物学分野

教授 澁谷 浩司

分子神経科学分野

(研究部分子神経科学研究室)

教授 田中 光一

生体防御学分野

教授 構木 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

フロンティア研究室

—低酸素生物学

准教授 中山 恒

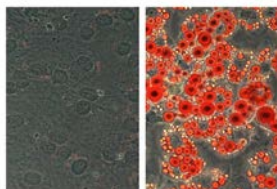
プロジェクト研究室

先端分子医学研究部門は、難治疾患の病因・病態形成解明の基礎ならびに診断・予防・治療法開発の基盤を築くため、最先端の分子生物学的・細胞生物学的・発生工学的・電気生理学的・光学的手法を駆使した研究を推進しています。生体の恒常性機構が破綻した状態と考えられる難治疾患の克服のためには、生活習慣や生活環境の多様化が著しい現代において、遺伝的要因と環境因子の双方から多角的・複合的なアプローチをすることが必要と考えられます。部門内の各分野においては、種々の異なる視点から細胞、器官、あるいは個体の各レベルで、恒常性維持と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・機能から、日々適応を求められる個体の応答に至るまで、種々の異なる視点により当部門で推進す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)

● 分子代謝医学分野

Molecular Medicine and Metabolism

教授 小川 佳宏
准教授 菅波 孝祥
助教前駆
脂肪細胞 成熟した
脂肪細胞

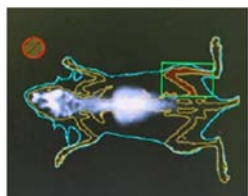
分子代謝医学分野では、肥満、特に内臓脂肪型肥満を背景として発症するメタボリックシンドロームあるいは生活習慣病の成因の解明と新しい治療戦略の開発を目指しています。メタボリックシンドロームの基盤病態として慢性炎症とエピゲノム記憶に焦点を当て、アディポサイトカインや核内受容体や転写共役因子に関する基礎研究と医学応用により、国民の健康、医療、福祉の向上と健やかな高齢化社会の創出に貢献したいと考えています。

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

- M. Ichioka et al. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. *Diabetes* 60: 819-826, 2011
- T. Suganami et al. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J. Leukoc. Biol.* 88: 33-39, 2010
- T. Suganami et al. Activating transcription factor 3 constitutes a negative feedback mechanism that attenuates saturated fatty acid/Toll-like receptor 4 signaling and macrophage activation in obese adipose tissue. *Circ. Res.* 105: 25-32, 2009

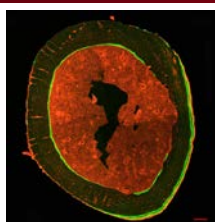
体脂肪率、筋肉量、骨
密度などの測定遺伝性肥満 db/db マウス(左)と
野生型マウス(右)ホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/prm/index.html>連絡先 : 小川佳宏 ogawa.mmm@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 4 階

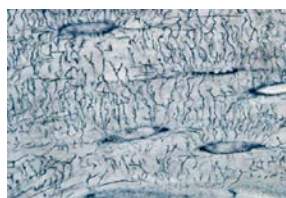
● 分子薬理学分野

Molecular Pharmacology

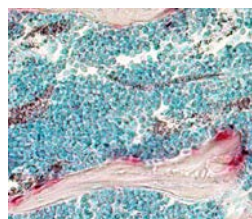
教授 野田 政樹
准教授 江面 陽一
助教 早田 匡芳
特任講師 納富 拓也



骨形成解析



骨細胞・骨細管システム



破骨細胞シグナル

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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Kamolratanakul P, Noda M, et al: 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).

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

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

Morinobu M, Noda M, et al: The nucleocytoplasmic shuttling protein 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>

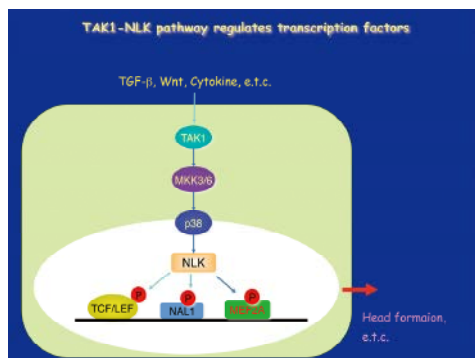
連絡先: 野田政樹 noda.mph@mri.tmd.ac.jp

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 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、細胞内シグナル伝達経路の異常が成体における疾患の要因となりうる事も明らかにされている。つまり、発生過程におけるシグナル伝達経路の理解が癌や高血圧症を含めた種々の疾患の発症機構を明らかにする事にもつながると考えられる。我々は発生過程の細胞の運命決定において重要な役割を担っている細胞内シグナル伝達経路に注目し、分子機能解析を行っている。

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Ohnishi, E. et al. NLK, an essential effector of anterior formation, functions downstream of p38 MAP kinase. *Mol. Cell. Biol.* 30, 675-683 (2010).

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

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

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

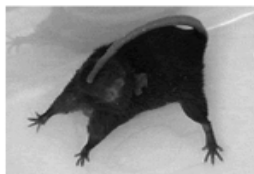
連絡先: 澁谷浩司 shibuya.mcb@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&D タワー 2 3 階

● 分子神経科学分野 (研究部分子神経科学研究室)

Molecular Neuroscience

教授 田中 光一
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。

グルタミン酸トランスポーター欠損マウスのでんかん発作

—研究テーマ—

- 精神神経疾患 (統合失調症、自閉症、うつ病、てんかん) の病態解明と新規治療法の開発
- 神経変性疾患 (正常眼圧緑内障) の病態解明と新規治療法の開発
- 小脳における神経前駆細胞の分化制御機構の解明
- ストレス脆弱性における大脳辺縁系の果たす役割の解明

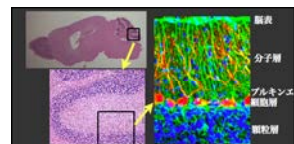
—主な発表論文—

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

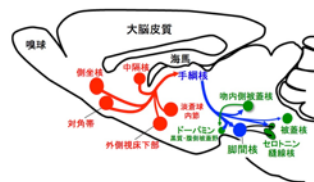
Harada T. et al: The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. **J Clin Invest** 117, 1763-1770 (2007)

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

Amo and Aizawa et al: Identification of the zebrafish ventral habenula as a homolog of the mammalian lateral habenula. **J Neurosci.** 30(4):1566-74 (2010)



小脳の構造



手綱核神経回路

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

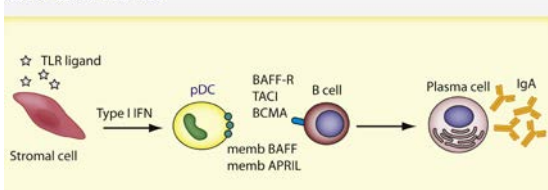
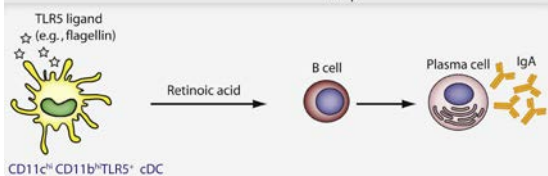
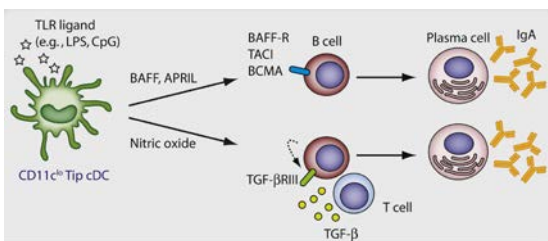
連絡先: 田中光一 tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp /

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 樗木 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



形質細胞様樹状細胞は、T細胞に依存しないIgA生産誘導能に優れている
Previews (**Immunity** 34, 144 (2011))より抜粋

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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Tezuka H et al. Prominent role for pDCs in mucosal T cell-independent IgA induction. **Immunity** 34, 247-257 (2011)

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

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

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

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

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

連絡先: 樗木俊聡 ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp

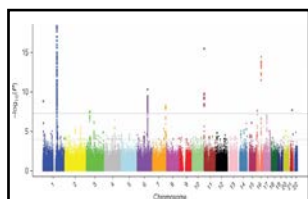
所在地: 駿河台地区 難治疾患研究所4階

● 生体情報薬理学分野

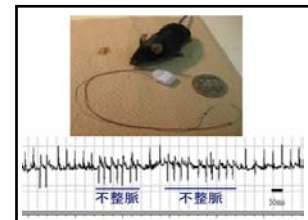
Bio-informational Pharmacology

教授 古川 哲史
助教 江花 有亮

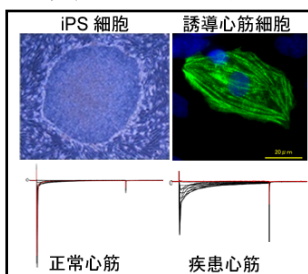
准教授 黒川 洵子



心房細動感受性 SNPs 研究 (GWAS [全ゲノムアプローチ])



突然死モデルマウス



iPS 由来疾患モデル心筋細胞

全ゲノム解析・再生心筋・先端テクノロジーを用いて心血管系難治疾患（特に突然死、不整脈）の次世代型研究を展開します。得られた知見を基に新たな治療戦略、特にオーダーメイド医療・性差医療(Gender-Specific Medicine [GSM])の確立を目指します。

—研究テーマ—

- 全ゲノムアプローチ(GWAS)による不整脈リスク遺伝子探索とオーダーメイド医療
- 疾患モデル動物を用いた突然死・不整脈研究
- iPS 由来心筋細胞の不整脈研究への応用
 - ・患者 iPS 細胞を用いた疾患モデル心筋細胞の樹立と解析
 - ・ヒト心筋細胞を用いた薬物効果・安全性評価システムの樹立
- 循環器系の生理・病態の性差—XX 染色体 vs XY 染色体に起因する性差
- 最先端テクノロジーを用いた循環器系の疾患研究
 - ・Motion tracking 法を用いた心不全薬の薬物効果・心毒性評価
 - ・スーパーコンピューターを用いた薬物効果・安全性評価システムの樹立

—主な発表論文—

Yang PC, Kurokawa J, Furukawa T, et al.: Acute effects of sex steroid hormones on susceptibility to cardiac arrhythmias: a simulation study. *PLoS Comput. Biol.* 6, e1000658 (2010)
Sugiyama H, Nakamura K, Kurokawa J, Furukawa T, et al.: Circulating KCNH2 current-activating factor in patients with heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *PLoSone*, in press (2011)

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

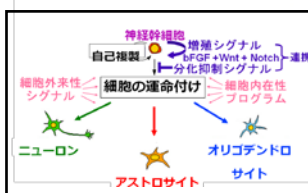
所在地 : 湯島地区 M&D タワー 1 9階南 (S1955-S1957)

● 幹細胞制御分野

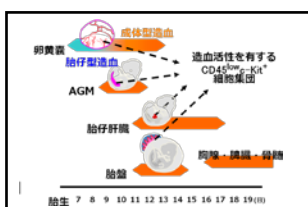
Stem Cell Regulation

教授 田賀 哲也
准教授 信久 幾夫

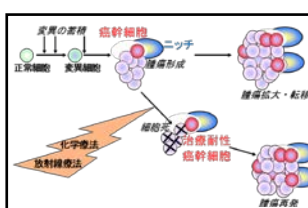
准教授 鹿川 哲史
特任助教 柏木 太一



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増殖分化制御に関する研究
- 癌幹細胞の性状と増殖分化制御に関する研究
- 幹細胞制御を司る遺伝子発現制御シグナル群の相互作用の研究

—主な発表論文—

・ Ramadan A, Nobuhisa I, Yamasaki S, Nakagata N, and Taga T: Cells with hematopoietic activity in the mouse placenta reside in side population. *Genes Cells* 15, 983-994 (2010)
・ Tabu K, Kimura T, Sasai K, Wang L, Bizen N, Nishihara H, Taga T, and Tanaka S: Analysis of an alternative human CD133 promoter reveals the implication of Ras/ERK pathway in tumor stem-like hallmarks. *Mol. Cancer* 9, 39 (2010)
・ Shimizu T, Kagawa T, Inoue T, Nonaka A, Takada S, Aburatani H, and Taga T: Stabilized beta-catenin functions through TCF/LEF proteins and the Notch/RBP-Jkappa complex to promote proliferation and suppress differentiation of neural precursor cells. *Mol. Cell. Biol.* 28, 7427-7441 (2008)
・ Inoue T, Kagawa T, Fukushima M, Shimizu T, Yoshinaga Y, Takada S, Tanihara H, and Taga T: Activation of canonical Wnt pathway promotes proliferation of retinal stem cells derived from adult mouse ciliary margin. *Stem Cells* 24, 95-104 (2006)

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

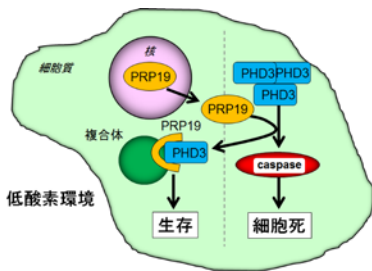


図1 低酸素環境における細胞死抑制機構
PHD3とPRP19は複合体を形成して、低酸素下での細胞死を抑制する。



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を引き起こし、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).

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



湯島地区 M&Dタワー

神経病理学分野

教授 岡澤 均

病態細胞生物学分野

教授 清水 重臣

発生再生生物学分野

教授 仁科 博史

幹細胞医学分野

教授 西村 栄美

免疫疾患分野

(研究部免疫学教室)

教授 鐺田 武志

分子病態分野

(研究部ゲノム多様性教室)

教授 木村 彰方

フロンティア研究室

—ウイルス治療学

准教授 清水 則夫

—細胞生理免疫学

准教授 岩井 佳子

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	特任講師	田川一彦
准教授	榎戸 靖	特任助教	伊藤日加瑠
助教	田村拓也	特任助教	岡 努
特任助教	笹邊俊和	特任助教	峯岸ゆり子

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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

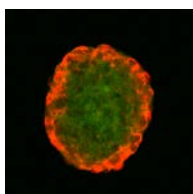
Qi ML, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada YI, Watase K, Ishiura SI, Kanazawa I, Botas J, Saitoe M, Wanker EE, and Okazawa H: Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. *Nature Cell Biology* 9, 402-414 (2007)

Shiwaku H, Yoshimura N, Tamura T, Sone M, Ogishima S, Watase K, Tagawa K, and Okazawa H: Suppression of the novel ER protein Mxer 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



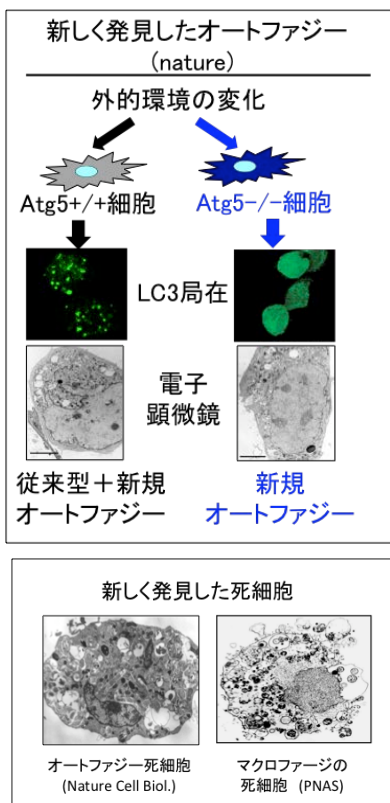
神経幹細胞と Oct-3/4

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

教授 清水 重臣
講師 小西 昭充
助教 荒川 聡子

Pathological Cell Biology



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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

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

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

連絡先: 清水重臣 shimizu.pcb@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&D タワー 2 2階

● 発生再生生物学分野

教授 仁科 博史
准教授 平山 順
助教 浅岡 洋一

Developmental and Regenerative Biology

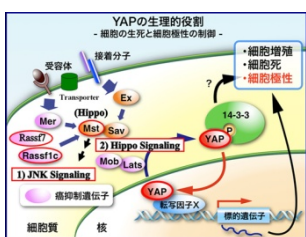


図1. 器官サイズ制御シグナル

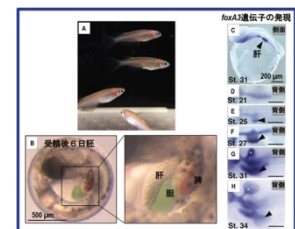


図2. 病態モデルとしてのメダカ

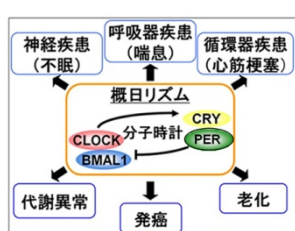


図3. 恒常性を維持する生物時計

「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有した組織・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—

Negishi T, et al.: Retinoic acid signaling positively regulates liver specification by inducing wnt2bb gene expression in medaka. *Hepatology* 51, 1037-1045 (2010).

Seo J, Asaoka Y et al.: Negative regulation of wnt11 by JNK signaling is required for convergent extension during vertebrate gastrulation. *J. Cell. Biochem.* 110, 1022-1037 (2010)

Nakagawa K, et al.: Filamin Associates with Stress Signaling Kinases MKK7 and MKK4 and Regulates JNK Activation. *Biochem. J.* 427, 237-245 (2010).

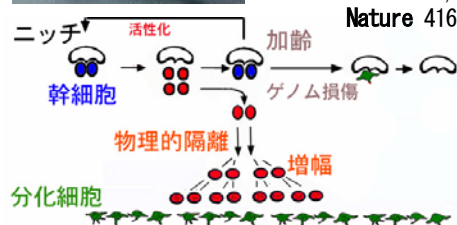
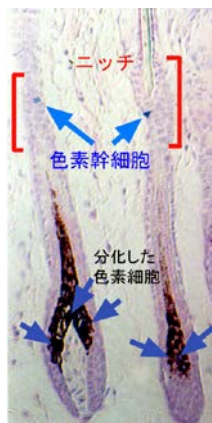
Wu J, et al.: p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Controls a Switch between Cardiomyocyte and Neuronal Commitment of Murine Embryonic Stem Cells by Activating Myocyte Enhancer Factor 2C-Dependent Bone Morphogenetic Protein 2 Transcription. *Stem Cells and Development* 19, 1723-1734 (2010).

Hirayama J, et al.: Common light signaling pathways controlling DNA repair and circadian clock entrainment. *Cell Cycle* 8, 2794-2801 (2009).

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



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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

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@mri.tmd.ac.jp
 所在地: 駿河台地区 難治疾患研究所3階

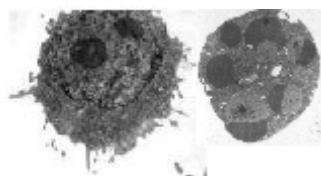


図1 Bリンパ球 (生細胞とアポトーシス細胞)

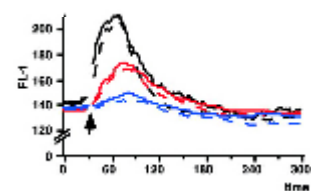


図2 細胞内シグナル伝達の解析 (細胞内カルシウム濃度の測定)

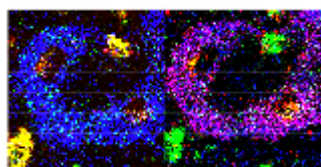


図3 免疫組織染色による解析 (脾臓の蛍光免疫組織染色)

免疫応答の基本的な仕組みについて、とりわけBリンパ球シグナル伝達と糖鎖機能を中心に解明を進め、新たなコンセプトに基づく自己免疫やアレルギー、感染免疫の制御法の開発を行っている。

—研究テーマ—

- 自己免疫疾患で重要とされる RNA 関連抗原や糖鎖自己抗原へのトレランスメカニズムの解明
- 自己と非自己識別に関わる B リンパ球シグナルの解明
- 免疫応答における糖鎖シグナルの役割や糖鎖抗原への免疫応答の仕組みの解明
- 自己免疫やアレルギーの新たな治療戦略の開発
- 新しいコンセプトに基づく感染防御法の開発

—主な発表論文—

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

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

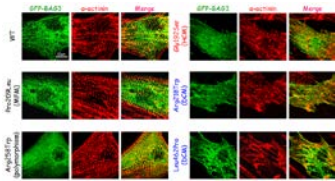


図1 心筋症原因遺伝子の発見

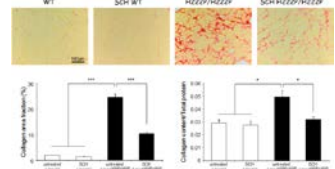


図2 遺伝性心筋症治療法の開発

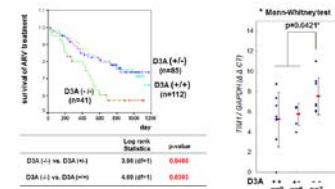


図3 AIDS抵抗性遺伝子の発見

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

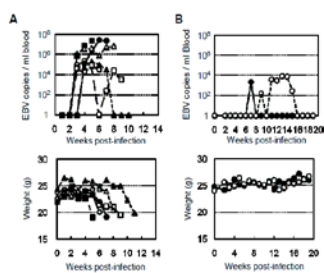
—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Neely1 GG, et al. A global in vivo Drosophila RNAi screen identifies NOT3 as a conserved regulator of heart function. *Cell* 141(1): 142–153 (2010)
 Arimura T, et al. Improvement of left ventricular dysfunction and of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model. *J Am Coll Cardiol* 55(14): 1503–1505 (2010)
 Purevjav E, et al. Nebulette mutations are associated with dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis. *J Am Coll Cardiol* 56(18): 1493–1502, 2010.
 Wichukchinda N, et al. TIM1 haplotype may control the disease progression to AIDS in a HIV-1-infected female cohort in Thailand. *AIDS* 24(11): 1625–1631, 2010.

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



モデルマウスの開発

伝染性単核症や慢性活動性EBV感染症の再現に成功した

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

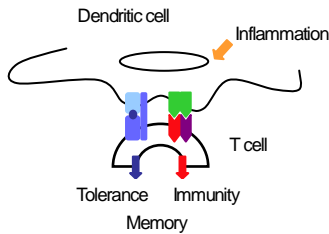
—研究テーマ—

- ウイルス感染症モデルマウスの作成と抗ウイルス薬開発への応用
- 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—

Yamanaka Y, et al. *Blood* 114: 3265 – 3275, 2010.
 Yajima M, et al. *J Infect Dis* 200:1611–1615, 2009.
 Yajima M, et al. *J Infect Dis* 198:673–682, 2008.
 Watanabe S, et al. *Blood* 109:212–218, 2007.

ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/mri-vir/index.html>
 : <http://www.tmd.ac.jp/grad/cct1/>
 連絡先: 清水則夫 nshivir@mri.tmd.ac.jp
 所在地: 駿河台地区 難治疾患研究所4階



本研究室では、T細胞の免疫学的記憶および免疫寛容誘導の分子メカニズムの解明を目指して、抗原を直接樹状細胞に標的するアプローチ (in vivo antigen delivery system) を用いて網羅的遺伝子解析手法や遺伝子改変マウスと組み合わせて解析を行っています。

—研究テーマ—

- 記憶T細胞の多様性維持機構
- 記憶型T細胞リンパ腫発症のメカニズム
- T細胞分化におけるエネルギー代謝制御機構

—主な発表論文—

Okamoto, K., Iwai, Y., Oh-hora, M., Yamamoto, M., Morio, T., Aoki, K., Ohya, K., Jetten, A.M., Akira, S., Muta, T., and Takayanagi, H.: $\text{IkB}\zeta$ regulates TH17 development by cooperating with ROR nuclear receptors.

Nature, 2010, 464,1381-5.

Iwai Y et al.: An $\text{IFN-}\gamma$ - IL-18 signaling loop accelerates memory CD8^+ T cell proliferation.

PLoS ONE, 2008, 3, e2404.

連絡先：岩井佳子 iwai.mtt@mri.tmd.ac.jp

所在地：湯島地区 2号館 1階

● プロジェクト研究室（難治病態研究部門）

プロジェクト研究室は分野の枠を越えて機動的な難治疾患研究を担当します。

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

研究テーマ：虚血再灌流障害の発生メカニズムとその防御機構の解明

主な発表論文：Journal of Biological Chemistry 2010; 285 (52): 40777-40784.

Int J of Biochem Cell Biol 2009; 41 (12): 2466-2476.

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

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

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

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

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

主な発表論文：J Anesth 2009; 23, 295-297.

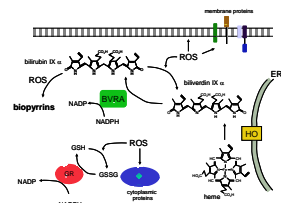
Circulation Journal 2008; 72 (9), 1520-1527.

Am J Transplantation 2007; 7, 1897-1906.

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

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

Antioxidative effects of bilirubin and biopyrrins



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

エピジェネティクス分野

教授 石野 史敏

生命情報学分野

(研究部システム情報生物学研究室)

教授 田中 博

フロンティア研究室

—レドックス応答細胞生物学

准教授 倉田 俊一

プロジェクト研究室

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

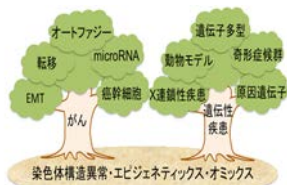
(部門長 稲澤 譲治)

● 分子細胞遺伝分野

Molecular Cytogenetics

教授 稲澤 譲治
特任講師 林 深

准教授 小崎 健一
助教 井上 純



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

研究のアウトライン

—研究テーマ—

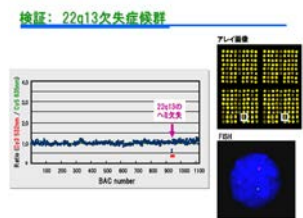
- 難治がんの増殖、浸潤、転移に関わる遺伝子の同定と機能の解析
- 遺伝性疾患の原因遺伝子の同定と機能の解析
- システムバイオロジーを用いた癌関連遺伝子ネットワーク解析
- がんと遺伝疾患の画期的な診断法、治療法、予防法の開発
- 癌関連 miRNA の網羅的スクリーニングと RNA 創薬への応用

—主な発表論文—

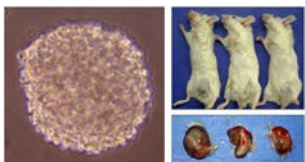
Muramatsu T, et al: YAP is a candidate oncogene for esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*.32: 389-398 (2011)

Hayashi S, et al: Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Human Genet*. 56:110-124 (2010)

Furuta M, et al: miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 31:766-76 (2010)



遺伝疾患の CGH アレイ診断



がん幹細胞の *in vitro*,
in vivo モデル系

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

連絡先 : 稲澤譲治 johinazcgen@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&D タワー 2 3階南西

● 分子遺伝分野

Molecular Genetics

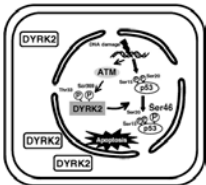
教授 三木 義男

准教授
特任准教授
助教

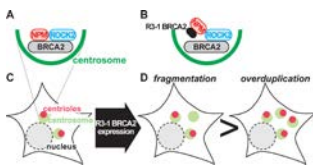
吉田 清嗣
中西 啓
竹中 克也



ゲノム上変異導入による
表現型解析例



ATMによるDYRK2のリン酸化



NPMとBRCA2

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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Kimura, J., et al. (2011) Identification of dihydropyrimidinase-related protein 4 as a novel target of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Int J Cancer*, **128**, 1524–31.

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

Wang, H. F., Takenaka, K., Nakanishi, A. and Miki, Y. (2011) BRCA2 and nucleophosmin coregulate centrosome amplification and form a complex with the Rho effector kinase ROCK2. *Cancer Res*, **71**, 68–77.

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

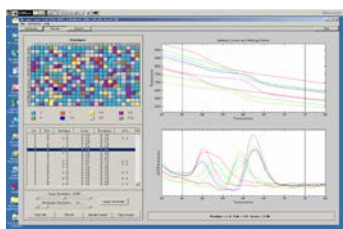
連絡先 : 三木義男 miki.mgen@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M & D タワー 2 3 階南東側

● 分子疫学分野

Molecular Epidemiology

教授 村松 正明
准教授 佐藤 憲子
助教 池田 仁子



SNP タイピング



多因子疾患とパスウェイ

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・進展に関わる要因を、ゲノムおよびエピゲノムの解析手法を疫学に応用し、明らかにすることを目的としています。これらの疾患は複数の遺伝子の一塩基多型 (SNP) および生活環境因子の影響で起こるので、両者の交互作用を考慮しながら研究します。さらに得られた遺伝子/遺伝子多型の機能は分子細胞生物学的手法を用いて解析し、疾患パスウェイの解明にも努めています。また成人病胎児期発症説に関する研究プロジェクトも進めています。

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Miyaki K, Muramatsu M et al: Association of a cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1 (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.

Fujimoto K, Ikeda S, et al: Polymorphism of SERPINE2 gene is associated with pulmonary emphysema in consecutive autopsy cases *BMC Med Genet* 11:159, 2010

Sato N, Muramatsu M, et al.: Genome-Wide DNA Methylation Analysis Reveals Phytoestrogen Modification of Promoter Methylation Patterns during Embryonic Stem Cell Differentiation. *PLoS ONE* 6(4):e19278, 2011

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

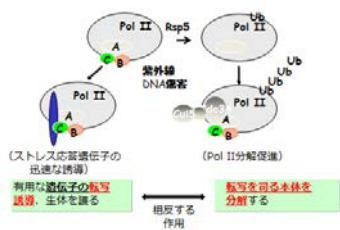
連絡先 : 村松正明 muramatsu/epi@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 駿河台地区 難治疾患研究所 2 階

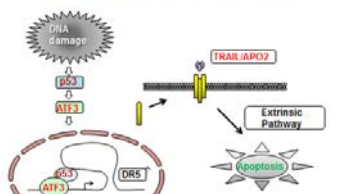
● 遺伝生化学分野 Biochemical Genetics

教授 北嶋 繁孝
准教授 田中裕二郎
助教 川内 潤也

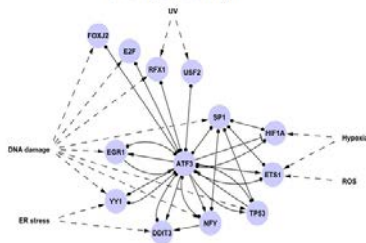
ストレス応答におけるElongin Aの二重の役割



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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

Braglia P, Kawauchi J, and Proudfoot NJ. Co-transcriptional RNA cleavage provides a failsafe termination mechanism for yeast RNA polymerase I. **Nucleic Acid Res** 39(4) 1439–1448, 2011

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

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

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

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

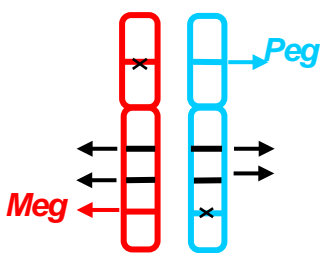
ホームページ: <http://www.tmd.ac.jp/mri/bgen/index.html>

連絡先: 北嶋繁孝 kita.bgen@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&D タワー 19階

● エピジェネティクス分野 Epigenetics

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



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。私たちに必要な生物学的理由がある)
- 体細胞クローン動物(クローン動物はどのような生き物なのか?)
- 哺乳類の進化(哺乳類の生殖様式・ゲノム・遺伝子はどのように形成されたか?)

—主な発表論文—

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).

Shiura H et al: Paternal deletion of *Meg1/Grb10* DMR causes maternalization of the *Meg1/Grb10* cluster in mouse proximal Chromosome 11 leading to severe pre- and postnatal growth retardation. **Hum Mol Genet** 18, 1424–1438 (2009).

Sekita Y et al: Role of retrotransposon-derived imprinted gene, *Rt11*, in the fetomaternal interface of mouse placenta. **Nat Genet** 40, 243–248 (2008).

Kagami M and Sekita Y et al: Deletions and epimutations affecting the human chromosome 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)–like phenotypes. **Nat Genet** 40, 237–242 (2008).

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

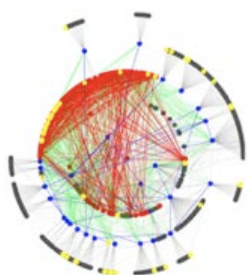
連絡先: 石野史敏 fishino.epgn@mri.tmd.ac.jp

所在地: 湯島地区 M&D タワー 23階

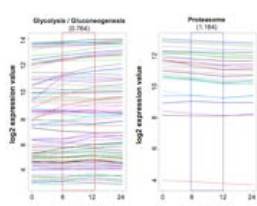
● 生命情報学分野 (研究部システム情報生物学研究室)

Bioinformatics

教授 田中 博
准教授 新村 芳人
助教 荻島 創一



ヒトタンパク質間相互作用ネットワークの大域構造と薬剤ターゲット



時系列遺伝子発現解析

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

—研究テーマ—

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

—主な発表論文—

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

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 2 4 階

● フロンティア研究室 — レドックス応答細胞生物学

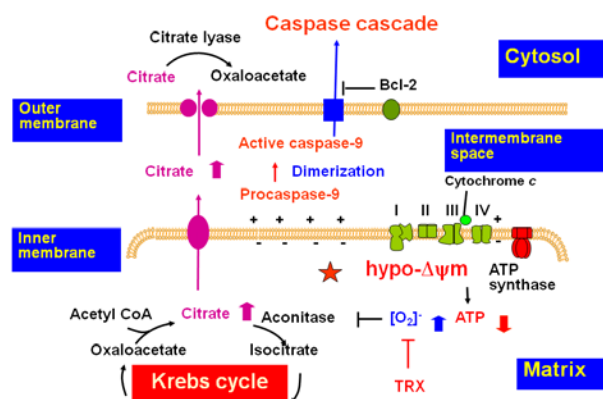
准教授 倉田 俊一

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—

Fukunishi N, Katoh I, Kurata S Induction of Δ Np63 by the newly identified keratinocyte-specific transforming growth factor β signaling pathway with Smad2 and I κ B 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)
Kurata S et al: p51/p63 controls subunit α 3 of the major epidermis integrin anchoring the stem cells to the niche. *J. Biol. Chem.* 279, 50069-50077 (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 駿河台地区難治疾患研究所 5 階

研究テーマ：光計測法による大脳皮質における情報コード化の解明

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

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

研究テーマ：薬剤の多様性に関する研究-骨量減少や発癌予防について-

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

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：Riu Yamashita, et al.: Genome-wide characterization of transcriptional start sites in humans by integrative transcriptome analysis. *Genome Research*, in press. Kousuke Tanimoto, 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. Nuankanya Sathira, et al.: Characterization of transcription start sites of putative Non-coding RNAs by multifaceted use of massively paralleled sequencer. *DNA Research*, 17(3): 169-183. 2010.

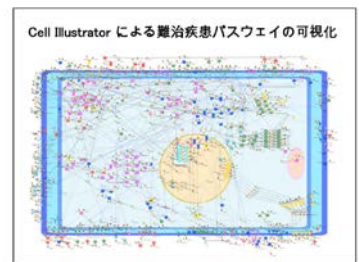
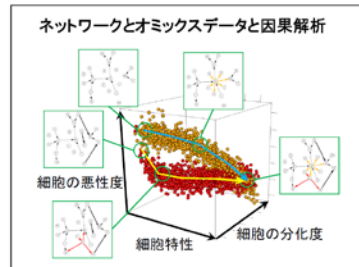
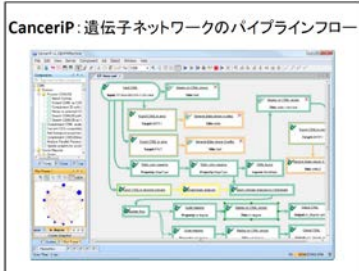


● 連携研究部門(病態発現機構プロジェクト)

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

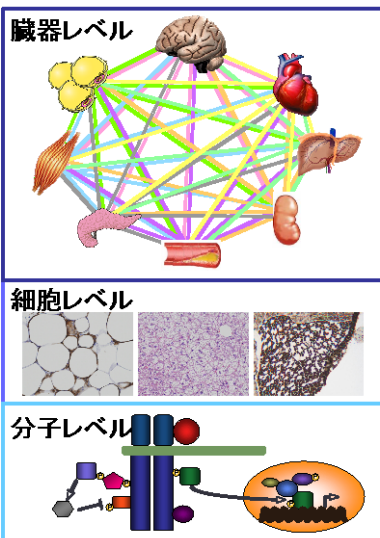


難治疾患研究所 駿河台地区

● 寄附研究部門— 臓器代謝ネットワーク研究部門

Organ Network and Metabolism

寄附研究部門教授 亀井 康富
寄附研究部門教員 伊藤 美智子
寄附研究部門教員 田中 都



近年、生体の代謝シグナルの恒常性維持における液性因子や神経ネットワークを介する臓器間相互作用（臓器代謝ネットワーク）の重要性が注目され、この破綻が肥満やメタボリックシンドロームの発症・進展に関与することが明らかになりつつあります。臓器代謝ネットワーク研究部門では、脂肪組織、骨格筋、肝臓、腎臓、脳などの組織間を行き交う臓器連関・クロストークによるエネルギー代謝・慢性炎症制御の実態を統合的に理解することにより、メタボリックシンドロームあるいは生活習慣病に対する新しい予防法、診断法、治療法の開発の基盤獲得を目指しています。

—研究テーマ—

- 生活習慣病における臓器代謝ネットワークと慢性炎症に関する研究
- 生活習慣病における臓器代謝ネットワークとエピゲノム記憶に関する研究

—主な発表論文—

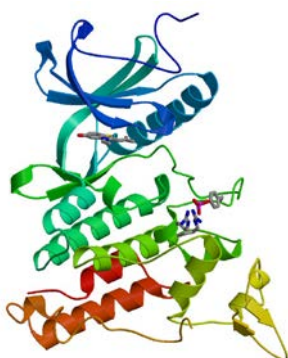
- M. Itoh et al. Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. *Int. J. Inflamm.* In press, 2011.
M. Tanaka et al. Role of central leptin signaling in the starvation-induced alteration of B cell development. *J. Neurosci.* In press, 2011.
S. Sugita et al. Increased systemic glucose tolerance with increased muscle glucose uptake in transgenic mice overexpressing RXR γ in skeletal muscle. *PLoS ONE* In press, 2011.

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

連絡先 : 亀井 康富 kamei.mmm@mri.tmd.ac.jp

所在地 : 湯島地区 M&Dタワー2 4階





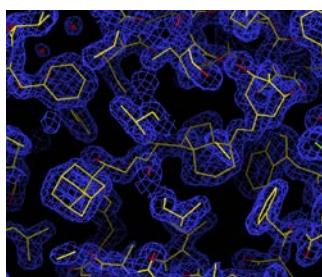
X線結晶構造解析を主たる研究手段として、生体高分子、特にタンパク質の立体構造や関連した物理化学的な性質の研究を行うことにより、その機能を原子レベルで理解することを目的としている。低分子化合物との複合体の研究を通して、創薬への貢献も目ざしている。PDBj のメンバーとして、タンパク質立体構造データベース(PDB)の高度化プロジェクトを推進している。

—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の蛋白質と新規リガンドの構造学的研究

—主な発表論文—

Ogawa Y et al: Development of a novel selective inhibitor of the Down syndrome-related kinase Dyrk1A. **Nature Commun.** 1, 86 (2010)
 Inaba Y et al: A New Class of Vitamin D Analogues that Induce Structural Rearrangement of the Ligand-Binding Pocket of the Receptor. **J. Med. Chem.**, 52, 1438-1449 (2009).
 Nakabayashi M, et al: Crystal structure of rat vitamin D receptor bound to adamantyl vitamin D analogs. **J. Med. Chem.**, 51, 5320-5329 (2008).
 Ikura T & Ito N: Requirements for peptidyl-prolyl isomerization activity: A comprehensive mutational analysis of the substrate-binding cavity of FKBP12. **Protein Sci.**, 16, 2618-2625 (2007).
 Westbrook J, et al: PDBML: the representation of archival macromolecular structure data in XML. **Bioinformatics** 21, 988-992 (2005)

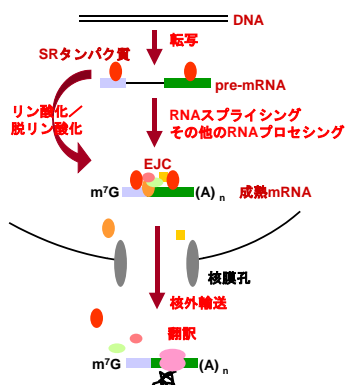


X線結晶解析による蛋白質と新規低分子リガンドとの複合体の構造解析
 上:タンパク質リン酸化酵素(DYRK1A)
 下:ビタミンD受容体

連絡先: 伊藤暢聡 ito.str@tmd.ac.jp

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

所在地: 湯島地区 M&Dタワー22階



形質発現過程の概念図

人間を含む生物は、遺伝情報としてDNAに書き込まれた様々な「形質」を、必要に応じて「発現」させることにより、生命活動を営んでいる。本研究室では、真核生物の遺伝子発現制御機構、特に、核内の遺伝情報から転写装置により読み出された mRNA 前駆体が組織特異的にプロセッシングされ成熟 mRNA となるための「細胞暗号」の解明を目指し、生体における選択的プロセッシングパターンの可視化やトランスクリプトーム解析などの手法を組み合わせ研究を展開している。

—研究テーマ—

- 組織特異的・発生段階依存的選択的スプライシング制御機構の解明
- 選択的プロセッシング制御因子変異体のトランスクリプトーム解析

—主な発表論文—

Kuroyanagi H. et al: Visualization and genetic analysis of alternative splicing regulation *in vivo* using fluorescence reporters in transgenic *Caenorhabditis elegans*. **Nature Protocols** 5: 1495, 2010.
 Kuroyanagi H.: Fox-1 family of RNA-binding proteins. **Cell Mol Life Sci** 66: 3895, 2009. Review
 Ohno, G. et al: STAR family RNA-binding protein ASD-2 regulates developmental switching of mutually exclusive alternative splicing *in vivo*. **Genes & Development** 22: 360, 2008.
 Kuroyanagi H. et al: The Fox-1 family and SUP-12 coordinately regulate tissue-specific alternative splicing *in vivo*. **Mol Cell Biol.** 27: 8612, 2007.
 Kuroyanagi H. et al: A transgenic reporter reveals cell-type-specific expression profiles and regulation mechanisms of alternatively-spliced exons *in vivo*. **Nature Methods** 3: 909, 2006.



発生段階依存的な選択的 mRNA スプライシングを可視化したトランスジェニック線虫

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

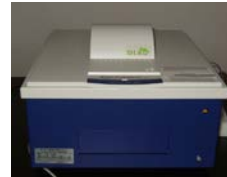
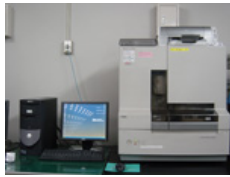
連絡先: 黒柳秀人 kuroyana.end@tmd.ac.jp

所在地: 駿河台地区 難治疾患研究所駿河台棟 5階

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

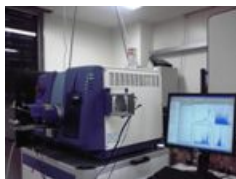
ゲノム解析室

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



プロテオーム解析室

ヒトをはじめとした多くの生物種でゲノム配列が明らかにされた現在、生命科学の焦点はポストゲノム研究へと移行しつつあります。中でも、その中心技術である細胞・プロテオーム解析技術に大きな注目が集まっています。そこで、本解析室は細胞・プロテオーム解析をすることにより、大学院教育の支援と学内研究者の研究支援を行うことを目的として設立されました。具体的には二次元電気泳動と質量分析による細胞・プロテオーム解析を委託で行います。



遺伝子組換えマウス実験室

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

形態機能解析室

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



バイオリソース支援室

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

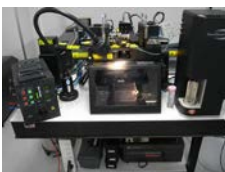


構造解析室

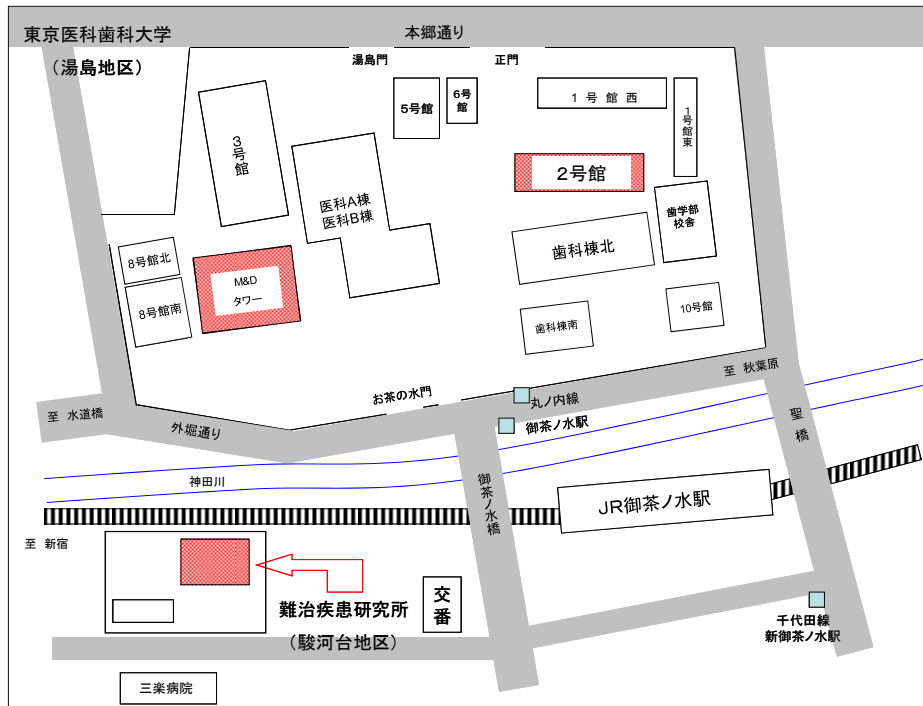
構造生物学の進展により、蛋白質などの生体高分子やその低分子との複合体の立体構造が様々な分野の研究に用いられるようになってきています。本支援室には、高輝度X線発生装置とイメージングプレートX線回折装置、さらに低温測定装置があり、X線結晶解析による生体高分子の立体構造の決定を支援しています。

幹細胞支援室

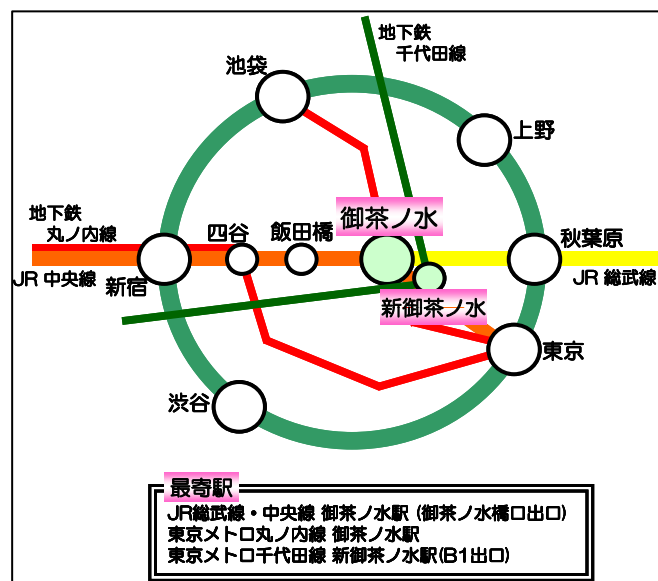
本支援室は、高速セルソーターやタイムラプス共焦点レーザー顕微鏡などの共用化や講習会開催などを通じて、組織幹細胞や胚性幹細胞（ES細胞）あるいはiPS細胞など、組織・臓器の成り立ちの解明、疾患の理解、再生医療の開発などにおいて重要な役割を果たす幹細胞研究の支援および、幹細胞に由来する分化した細胞群の研究の支援を行っています。



案内図



交通アクセス



お問い合わせ先

- ◆ 研究内容、著作物、入学・編入学案内等に関するお問い合わせ

〒113-8510 東京都文京区 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