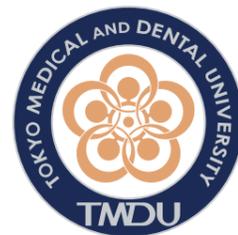




OUTLINE 2023 概要  
難治疾患研究所  
Medical Research Institute



国立大学法人  
東京医科歯科大学

# TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

知と癒しの匠を創造し、人々の幸福に貢献する  
Cultivating Professionals with Knowledge and Humanity,  
thereby Contributing to People's Well-being



国立大学法人 東京医科歯科大学難治疾患研究所事務部  
113-8510 東京都文京区湯島1-5-45  
電話：03-5803-4504 (代表) FAX：03-5803-0392 E-mail：mri.adm@tmd.ac.jp

Tokyo Medical and Dental University (TMDU)  
Administration Office, Medical Research Institute  
1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan  
TEL:+81-3-5803-4504 FAX:+81-3-5803-0392 E-mail:mri.adm@tmd.ac.jp  
<https://www.tmd.ac.jp/mri/> <https://www.tmd.ac.jp/mri/english/>

# 所長挨拶

## Message



難治疾患研究所長  
仁科 博史

難治疾患研究所は、1973（昭和48）年に設置された“難治疾患”という名称を掲げる唯一の国立大学法人附置研究所です。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、予防法が確立されていない疾患」と定義し、その克服のため基礎から応用まで幅広い研究活動を展開しています。時代の要請に応じられるように新しい研究技術と生物学的知見を取り入れ、基礎医学領域の最前線で活躍をしております。

教授が主催する21分野とフロンティア研究室に加えて、ジョイントリサーチ部門、連携研究部門、若手研究者育成推進室、難病基盤・応用研究プロジェクト室、大学院教育研究支援実験施設、事務部からなる全国的に見ても大規模な研究所です。2009（平成21）年には文部科学省から全国共同利用・共同研究拠点「難治疾患共同研究拠点」に認定され、2022（令和4）年度からは第3期目の拠点活動を行っています。リサーチ・ユニバーシティ（2013年度）、スーパーグローバル大学（2014年度）、指定国立大学法人（2022年度）の指定を受けた医療系総合大学である東京医科歯科大学の研究力を支えるのみならず、全国の研究者コミュニティの要請に応える活動をしています。また、研究所および共同研究拠点の活動を、はっきりとわかりやすい成果に結びつけ、広く社会に発信・貢献することが、研究所の使命であると考えています。国難であるCOVID-19対策に貢献するため、2020年には「新型コロナウイルス研究プロジェクト推進室」を設置しました。

本研究所は大学院教育にも積極的に携わっており、本学大学院医歯学総合研究科の修士課程「医歯理工保健学専攻」、また「医歯学専攻」と「生命理工医療科学専攻」の2つの博士課程に所属する大学院生の指導も担当しています。さらに、「難治疾患の研究」を重点課題とする研究助成、研究者派遣プログラムの実施など、次世代を担う志を持った研究者を育成するためにも力を注いでいます。

いつの時代でも、研究対象に真摯に向き合い、課題解決に努力を惜しまないひたむきさと情熱、そして未知への挑戦に対する勇気こそが、科学の発展を支える真の力であることは変わりません。その活動を保証する環境を守る研究所であり続けたいと思っています。

## 所長挨拶 Message

## 組織図 Organization

## 未来生命科学研究部門 Visionary Life Science

- 医化学分野  
Medical Chemistry
- 病態生理化学分野  
Biochemical Pathophysiology
- 発生再生生物学分野  
Developmental and Regenerative Biology
- 分子細胞生物学分野  
Molecular Cell Biology
- 幹細胞制御分野  
Stem Cell Regulation
- 恒常性医学分野  
Homeostatic Medicine

## 病態制御科学研究部門 Advanced Pathophysiological Science

- 機能分子病態学分野  
Biomolecular Pathogenesis
- 生体防御学分野  
Biodefense Research
- 神経病理学分野  
Neuropathology
- 分子神経科学分野  
Molecular Neuroscience
- 病態細胞生物学分野  
Pathological Cell Biology
- 神経炎症修復学分野  
Neuroinflammation and Repair

## バイオデータ科学研究部門 Biological Data Science

- 分子構造情報学分野  
Structural Biology
- ゲノム機能情報分野  
Functional Genome Informatics
- ゲノム機能多様性分野  
Genomic Function and Diversity
- 計算システム生物学分野  
Computational and Systems Biology
- 先端ナノ医学分野  
Advanced Nanomedical Engineering

## 大学院教育研究支援実験施設 Advanced Technology Laboratory

## ジョイントリサーチ部門 Joint Research Departments

- 未病制御学研究部門  
Precision Health

## 写真で見る難治疾患研究所のイベント Snapshots of Medical Research Institute events

## 難病基盤・応用研究プロジェクト室 Intractable Disease Integrated Research Laboratory

- 新規ヒト扁平上皮がんオルガノイドライブラリーを用いた基盤・応用研究
- ゲノム情報を基盤とした難治免疫疾患におけるスプライシング・アイソフォームの解析
- パーキンソン病発症メカニズムの解明と創薬開発研究

## 新型コロナウイルス研究プロジェクト推進室 COVID-19 Integrated Research Laboratory

## 大学院教育研究支援実験施設 Advanced Technology Laboratory

- ゲノム解析室  
Genome Laboratory
- 細胞プロテオーム解析室  
Laboratory of Cytometry and Proteome
- 未来ゲノム研究開発支援室  
Laboratory of Genome Editing for Biomedical Research
- 形態機能解析室  
Laboratory of Anatomy and Cell Function
- バイオリソース支援室  
Bioresource Laboratory
- 構造解析室  
Laboratory for Structure Analysis
- 幹細胞支援室  
Stem Cell Laboratory
- 情報支援室  
Office of Information Technology
- 単一細胞オミクス解析室  
Single-cell Omics Laboratory

## 難治疾患共同研究拠点 Joint Usage/Research Center for Intractable Diseases

## 2022年度難治疾患研究所の主な成果 Research Achievements

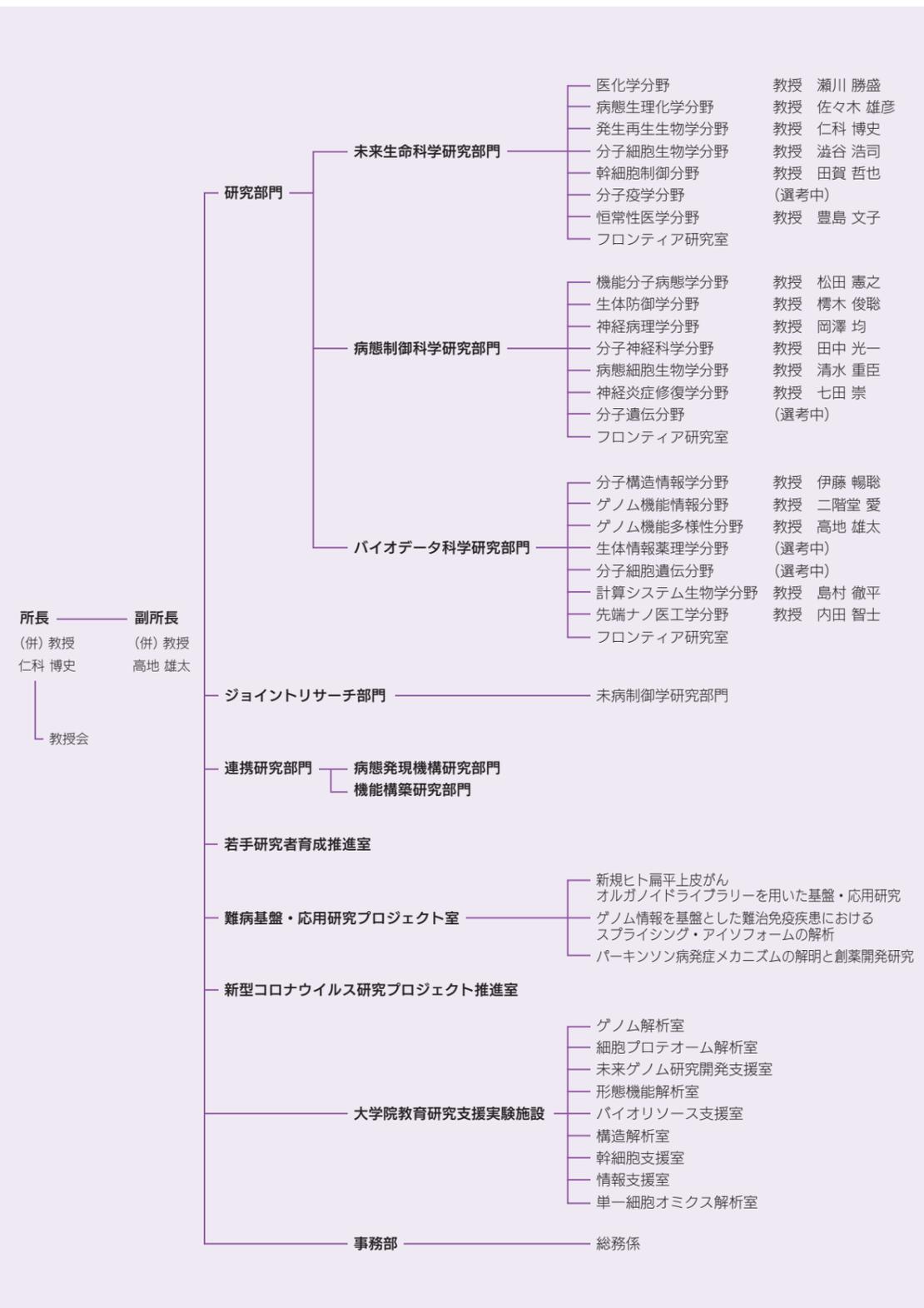
## 大学院医歯学総合研究科案内 Information on the Graduate School of Medical and Dental Sciences

## キャンパス概要・交通アクセス Campus and Access

# 組織図

2023年5月現在

## Organization



# 未来生命科学研究部門

## Visionary Life Science

未来生命科学研究部門は、生命現象の基本的なメカニズムの研究を通じて、新しい医療を切り拓くことを理念とします。この理念に基づいて、疾患ES細胞/iPS細胞、正常組織幹細胞、がん幹細胞、オルガノイドや疾患モデル動物、質量分析技術を含む最先端の生物試料や手法を開発・駆使することで、難治疾患の病因の発見、病態の解明、ならびに、診断法・治療法・予防法の開発基盤を築きます。疾患の学理と応用の研究を展開し、本学の指定国立大学法人化に伴い掲げられた「創生医学研究」の推進に貢献します。

(部門長 佐々木 雄彦)

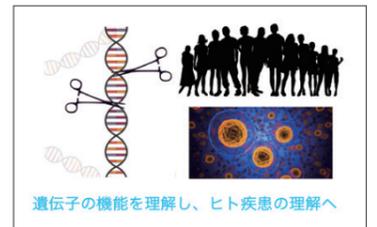
- 医化学分野**  
教授 瀬川 勝盛
- 病態生理化学分野**  
教授 佐々木 雄彦
- 発生再生生物学分野**  
教授 仁科 博史
- 分子細胞生物学分野**  
教授 澁谷 浩司
- 幹細胞制御分野**  
教授 田賀 哲也
- 恒常性医学分野**  
教授 豊島 文子

## 医化学分野

### Medical Chemistry

教授 瀬川 勝盛  
助教 宮田 佑吾  
外国人特別研究員 Sultan Cheryl Sophia

本分野では、「どのように細胞は恒常性を維持しているのか?」という疑問に基づいた基礎医学・生物学研究を進めています。順遺伝学は、仮説を立てず、表現型に“実際に”関与する遺伝子を同定する手法であり、多様な細胞機能を理解する上で強力な実験系です。現在は、膜脂質の恒常性維持のメカニズムに注目し、順遺伝学の手法を用いてこれらの現象に関与する遺伝子を同定すること、同定した遺伝子に変異をもつ患者さんの病態を明らかにする研究を進めています。



#### —研究テーマ—

- 膜脂質を移層・感知する分子の同定
- 膜脂質の動態の異常と疾患
- 細胞の恒常性を制御する分子の同定

#### —主な発表論文—

- (1) Miyata Y et al, *J Biol Chem*, 298(11):102527 (2022).
- (2) Ochiai Y et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 119(18):e2200582119 (2022).
- (3) Ryoden Y et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 119(7): e2119286119 (2022).
- (4) Segawa K et al, *J Clin Invest*, 32(13): 108208 (2021).
- (5) Segawa K et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 115(48): 12212-12217 (2018).
- (6) Segawa K et al, *J Biol Chem*, 293(6): 2172-2182 (2018).
- (7) Segawa K et al, *J Biol Chem*, 291(2): 762-772 (2016).
- (8) Segawa K et al, *Trends Cell Biol*, 25(11): 639-650 (2015).
- (9) Segawa K et al, *Science*, 344(6188): 1164-1168 (2014).
- (10) Segawa K et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(48): 19246-19251 (2011).



ノンバイアスクリーニングでさまざまな膜脂質の恒常性の維持に関わる分子を同定  
膜脂質が制御する多様な生命機能と疾患への関わりを理解



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

連絡先 瀬川 勝盛 segawa.mche@tmd.ac.jp

所在地 湯島地区 M&Dタワー 22階

# 病態生理化学分野

Biochemical Pathophysiology

教授 佐々木 雄彦  
准教授 佐々木 純子  
助教 長谷川 純矢

当研究室では、多様な脂質の構造と機能に着目した医学・生物学研究を進めています。脂質が生命現象を司る機序を紐解き、脂質代謝や脂質シグナリングの破綻により出現する病態を解明することで、難治疾患の治療標的や診断・層別化に有用な生体分子の同定を目指します。

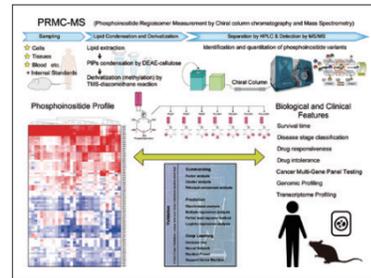
### 一研究テーマ

- 質量分析による新しい脂質解析技術を開発
- 臨床検体・疾患モデル動物試料から新規脂質を発見し病態生理的役割を解明
- 代謝酵素遺伝子変異マウスを用いて、がん、炎症、神経疾患等の病態を解明

### 一主な発表論文

- (1) Morioka et al. A mass spectrometric method for in-depth profiling of phosphoinositide regioisomers and their disease-associated regulation. *Nat Commun* 2022 13:83
- (2) Malek M et al. PTEN regulates PI (3,4) P2 signaling downstream of class I PI3K. *Mol Cell* 2017 68:566
- (3) Kofuji S et al. INPP4B is a PtdIns (3,4,5) P3 phosphatase that can act as a tumor suppressor. *Cancer Discov* 2015 5:730
- (4) Sasaki J et al. The PtdIns (3,4) P2- phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. *Nature* 2010 465:497
- (5) Nishio M et al. Control of cell polarity and motility by the PI (3,4,5) P3 phosphatase SHIP1. *Nature Cell Biol* 2007 9:36

ホームページ <https://sites.google.com/view/byoutaiseirikagaku-university/home>  
 連絡先 佐々木 雄彦 tsasaki.pip@mri.tmd.ac.jp  
 所在地 湯島地区 M&Dタワー 19階



Phospholipid analyses for biology and medicine



# 発生再生生物学分野

Developmental and Regenerative Biology

教授 仁科 博史  
講師 小藤 智史 プロジェクト助教 金山 敬子  
助教 岡本 好海 特任助教 Pu Jing

「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ます。

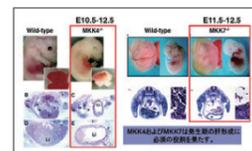
### 一研究テーマ

- 初期胚発生に関する研究
- 器官形成に関する研究
- 器官の恒常性維持に関する研究

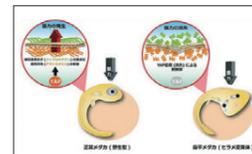
### 一主な発表論文

- (1) Nishina H. [review] Physiological and pathological roles of the Hippo-YAP/TAZ signaling pathway in liver formation, homeostasis and tumorigenesis. *Cancer Science* DOI: 10.1111/cas.15352 (2022)
- (2) Shin T et al. MKK7-deficiency in mature neurons impairs parental behavior in mice. *Genes to Cells* 26, 5 (2021)
- (3) Ishihara E et al. Prostaglandin E2 and its receptor EP2 trigger signaling that contributes to YAP-mediated cell competition. *Genes to Cells* 25, 197 (2020)
- (4) Hirayama J et al. The clock components Period2, Cryptochrome1a, and Cryptochrome2a are required for forming light-dependent behavioral rhythms and/or maintaining total activity levels in zebrafish. *Scientific Reports* 9, 196 (2019)
- (5) Ishihara E and Nishina H. The Hippo-YAP pathway regulates 3D organ formation and homeostasis. *Cancers* 10, 122 (2018)
- (6) Miyamura N et al. YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes in vivo. *Nature Communications* 8, 16017 (2017)
- (7) Okamoto-Uchida Y et al. The mevalonate pathway regulates primitive streak formation via protein farnesylation. *Scientific Reports* 6, 37697 (2016)

ホームページ <https://www.tmd.ac.jp/mri/dbio/index.html>  
 連絡先 仁科 博史 nishina.dbio@mri.tmd.ac.jp  
 所在地 湯島地区 M&Dタワー 21階



肝形成不全マウス



扁平メダカ変異体



肝疾患



# 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 清水 幹容

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ます。また、発生過程におけるシグナル伝達経路の理解が癌をはじめとした様々な疾患の発症機構を明らかにすることにもつながると考えられています。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、生化学的解析に加え、モデル生物として *Xenopus* を用いた機能解析を行っています。

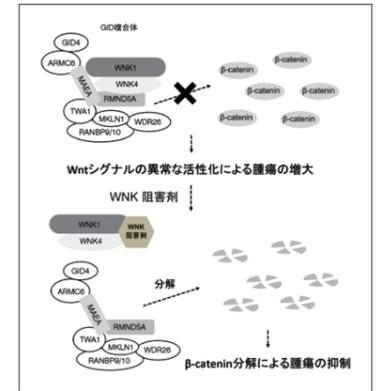
### 一研究テーマ

- 発生過程に関わる Wntシグナル分子群の機能解析
- 腫瘍形成に関わる Wntシグナルにおける WNK分子制御機構の解析

### 一主な発表論文

- (1) Goto, T. and Shibuya, H. (2023). maea affects head formation through  $\beta$ -catenin degradation during early *Xenopus laevis* development. *Dev. Growth Differ.* 65, 29-36.
- (2) Shimizu, M. and Shibuya, H. (2022). WNK1/HSN2 mediates neurite outgrowth and differentiation via a OSR1/GSK3  $\beta$ -LHX8 pathway. *Sci. Rep.* 12, 15858.
- (3) Sato, A., Shimizu, M. et al. WNK regulates Wnt signalling and  $\beta$ -Catenin levels by interfering with the interaction between  $\beta$ -Catenin and GID. *Com. Biol.* 3, 666 (2020).

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



# 幹細胞制御分野

Stem Cell Regulation

教授 田賀 哲也  
講師 榎 康一  
助教 室田 吉貴

生体内各組織の形成・維持・再生に重要な役割を果たす幹細胞に焦点をあてて、細胞外性シグナルと細胞内性プログラムの観点から幹細胞制御の分子基盤を明らかにすることを目的とした研究を実施しています。特に、神経幹細胞や造血幹細胞の多分化能維持や各細胞系譜への運命付けの分子基盤、および癌幹細胞/癌幹細胞ニッチの特性と制御機構の解明に取り組んでいます。

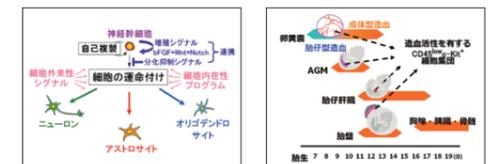
### 一研究テーマ

- 神経幹細胞の未分化性維持と細胞系譜制御に関する研究
- 胎生期の造血幹細胞の性状とその発生および増殖分化制御に関する研究
- 癌幹細胞および癌幹細胞ニッチの分子基盤ならびにその制御に関する研究
- 癌根絶のための癌幹細胞制御性ポリマーの開発とその応用に関する研究

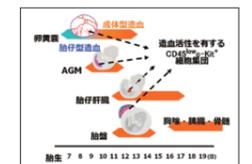
### 一主な発表論文

- (1) Kashiwagi T et al., Organization of self-advantageous niche by neural stem/progenitor cells during development via autocrine VEGF-A under hypoxia. *Inflamm. Regen.* 43:8, 2023
- (2) Tabu K and Taga T, Cancer ego-system in glioma: an iron-replenishing niche network systemically self-organized by cancer stem cells. *Inflamm. Regen.* 42:54, 2022
- (3) Wang W et al., Therapy-resistant nature of cancer stem cells in view of iron metabolism. *Inflamm. Regen.* 42:34, 2022
- (4) Murota Y et al., Cancer stem cell-associated immune microenvironment in recurrent glioblastomas. *Cells* 11:2054, 2022
- (5) Aimaitijiang A et al., Glioma cells remotely promote erythropoiesis as a self-expanding strategy of cancer stem cells. *Genes Cells* 27: 25-42, 2022
- (6) Taga T and Tabu K, Glioma progression and recurrence involving maintenance and expansion strategies of glioma stem cells by organizing self-advantageous niche microenvironments. *Inflamm. Regen.* 40:33, 2020

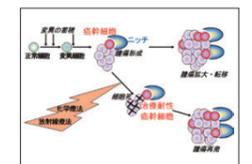
ホームページ <https://www.tmd.ac.jp/mri/scr/index.html>  
 連絡先 田賀 哲也 taga.scr@mri.tmd.ac.jp  
 所在地 湯島地区 M&Dタワー 24階



神経幹細胞の分化制御 (シグナル経路とエピゲノム機構)



胎生期造血組織の変遷 (造血幹細胞とニッチの特性理解)



癌幹細胞とニッチ (癌幹細胞から見た癌の理解)



# 恒常性医学分野

Homeostatic Medicine

教授 豊島 文子

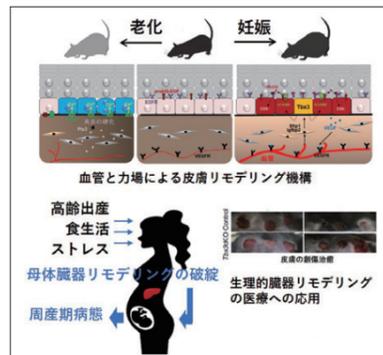
体内の臓器は、各ライフステージにおいて形態と機能を変化させます。妊娠期では、母体の様々な臓器がリモデリングされ、胎児の発生を支えるための母体環境を整えます。老化や肥満では、慢性炎症を伴う組織の形態変化が起こります。当分野では、体の生理的な変化やストレスに応答した臓器リモデリング機構を解明し、体の恒常性を維持する仕組みとその破綻による病態形成の理解を目指します。また、生体に備わる臓器リモデリング機構を利用した再生医療技術や治療薬を開発します。

### —研究テーマ—

- ライフステージの進行に伴う皮膚リモデリング機構の解明
- 母体臓器リモデリング機構とその破綻による周産期病態の解明
- 生理的臓器リモデリング機構を基盤とした創薬・再生医療技術の開発

### —主な発表論文—

- (1) Ichijo R et al. Vasculature atrophy causes a stiffened microenvironment that augments epidermal stem cell differentiation in aged skin. *Nat. Aging* 2, 592-600, 2022
- (2) Oda Y et al. Discovery of anti-inflammatory physiological peptides that promote tissue repair by reinforcing epithelial barrier formation. *Sci. Adv.* 7, 47, 2021
- (3) Ichijo R et al. Vasculature-driven stem cell population coordinates tissue scaling in dynamic organs. *Sci. Adv.* 7, 7, 2021
- (4) Ishibashi R et al. Genome editing with the donor plasmid equipped with synthetic crRNA-target sequence. *Sci. Rep.* 10, 14120, 2020
- (5) Ichijo R et al. Tbx3-dependent amplifying stem cell progeny drives interfollicular epidermal expansion during pregnancy and regeneration. *Nat. Commun.* 8, 508, 2017



ホームページ <https://www.tmd.ac.jp/mri/section/visionary/hm/>  
 連絡先 豊島 文子 toyoshima.hm@tmd.ac.jp  
 所在地 湯島地区 M&Dタワー 19階



# 病態制御科学研究部門

Advanced Pathophysiological Science

難治疾患とは、病因や病態形成機序が不明であり、有効な予防法や治療法がない疾患の総称です。病態制御科学研究部門では、難治疾患の病因・病態形成機序の解明を通じて、生命現象の基本メカニズムの理解を深めるとともに、新たな診断法、治療法、予防法の開発を行っています。本研究部門は現在6つの分野から構成されており、指定国立大学に認定された本学の重点研究領域「難治疾患研究」「口腔科学研究」に貢献しています。

(部門長 榑木 俊聡)

機能分子病態学分野  
教授 松田 憲之

生体防御学分野  
教授 榑木 俊聡

神経病理学分野  
教授 岡澤 均

分子神経科学分野  
教授 田中 光一

病態細胞生物学分野  
教授 清水 重臣

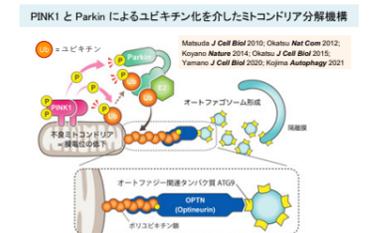
神経炎症修復学分野  
教授 七田 崇

# 機能分子病態学分野

Biomolecular Pathogenesis

教授 松田 憲之  
 准教授 山野 晃史  
 助教 小松谷 史香

機能分子病態学分野は、2022年に発足した新しい研究室です。本分野では、生体内の様々な機能分子の破綻が難治疾患を引き起こすメカニズムを研究しています。分野を代表する研究としては、PINK1やParkinがユビキチン化を介して損傷ミトコンドリアをオートファジー分解に導く仕組みを解明し、このプロセスの破綻が遺伝性潜在性パーキンソン病の発症につながることを提唱してきました(右図)。これからも、ユビキチン依存性オートファジー・オルガネラ品質管理・マイトファジー・タンパク質のアミノ基に対する翻訳後修飾などをキーワードに据えて、遺伝性潜在性パーキンソン病を含む難治疾患の発症メカニズムを研究していく予定です。



### —研究テーマ—

- マイトファジー(選択的ミトコンドリア分解)における遺伝性パーキンソン病の原因因子PINK1とParkinの役割の理解
- リジンやアルギニンの翻訳後修飾に着目した遺伝性パーキンソン病の原因因子DJ-1の機能解明
- オルガネラ選択的分解における膜輸送に関わる新規因子の同定と解析

### —主な発表論文—

- (1) Koyano et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature* (2014).
- (2) Yamano et al. Critical role of mitochondrial ubiquitination and the OPTN-ATG9A axis in mitophagy. *JCB* (2020).
- (3) Kojima et al. Mammalian BCAS3 and C16orf70 associate with the phagophore assembly site in response to selective and non-selective autophagy. *Autophagy* (2021).
- (4) Queliconi et al. Unfolding is the driving force for mitochondrial import and degradation of the Parkinson's disease-related protein DJ-1. *JCS* (2021).
- (5) Hayashida et al. Elucidation of ubiquitin-conjugating enzymes that interact with RBR-type ubiquitin ligases using a liquid-liquid phase separation-based method. *JBC* (2023).

ホームページ 準備中(業績は <https://scholar.google.co.jp/citations?user=XYinOh0AAAAJ&hl=ja>)  
 連絡先 松田 憲之 nr-matsuda.biom@tmd.ac.jp  
 所在地 湯島地区 M&Dタワー 23階 (N2301,N2302)



# 生体防御学分野

Biodefense Research

教授 榑木 俊聡  
准教授 佐藤 卓  
助教 金山 剛士

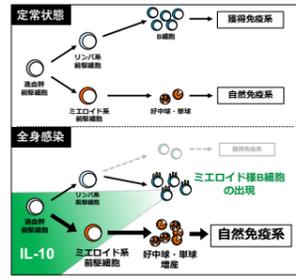
「生体の防御と恒常性維持の統合的理解」に焦点をあて、免疫細胞や組織幹細胞の分化や機能を解明することを目的としています。主として、樹状細胞・マクロファージ・ミクログリアなどのミエロイド系細胞や、血液・腸・皮膚・舌・食道・腸などの幹細胞や癌幹細胞を研究対象として、難治性疾患の病態解明と予防法・治療法の開発を目指しています。

## 研究テーマ

- ミエロイド系細胞の分化・機能研究と治療応用
- 感染時ミエロイド系細胞増産機構の解明
- 免疫系・組織幹細胞系連関による自己免疫疾患・自己炎症疾患病態誘導機構の解明
- ヒト舌癌・食道癌オルガノイドバンクの構築と化学療法剤抵抗性獲得機構の解明

## 主な発表論文等

- (1) Kanayama M et al., *J Exp Med* 220, e20221221 (2023) (2) 榑木俊聡 & 佐藤卓 *Nature* ダイジェスト 2, 22-25 (2021) (3) Sato T et al. *Nature Cell Biology* 22,919-926 (2020) (4) Kawamura S et al. *Immunity* 46, 835-48 (2017) (5) Ohyagi H, Onai N et al., *Immunity* 39, 584-98 (2013) (6) Onai N et al. *Immunity* 38, 943-57 (2013) (7) Tezuka H et al. *Immunity* 34, 247-57 (2011) (8) Sato T et al. *Nature Medicine* 15, 696-700 (2009) (9) Tezuka H et al. *Nature* 448, 929-33 (2007)



Kanayama M et al., *J Exp Med* (2023)より改変の上転載



ホームページ <https://www.tmd.ac.jp/mri/bre/index.html>  
連絡先 榑木 俊聡 ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp  
所在地 湯島地区 M&Dタワー19階

# 神経病理学分野

Neuropathology

教授 岡澤 均 プロジェクト准教授 本間 秀典  
講師 田中 ひかり 非常勤講師 藤田 慶大

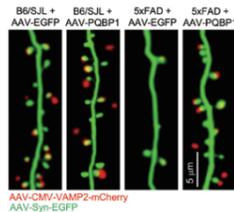
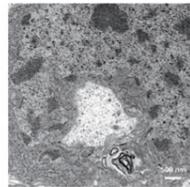
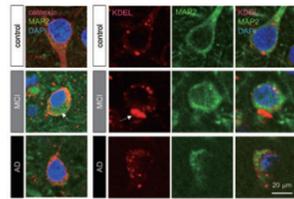
神経変性疾患 (特にポリグルタミン病、アルツハイマー病、非アルツハイマー型認知症、運動ニューロン疾患) および精神発達遅滞 (特にPQBP1異常症) の分子病態を解明し、これらの神経難病の治療法を開発します。また、治療応用の観点から神経幹細胞の分化機構を解析します。

## 研究テーマ

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

## 主な発表論文

- (1) Tanaka H, Homma H, Fujita K, Kondo K, Yamada S, Jin X, Waragai M, Ohtomo G, Iwata A, Tagawa K, Atsuta N, Katsuno M, Tomita N, Furukawa K, Saito Y, Saito T, Ichise A, Shibata S, Arai H, Saido T, Sudol M, Muramatsu SI, Okano H, Mufson EJ, Sobue G, Murayama S, Okazawa H. YAP-dependent necrosis occurs in early stages of Alzheimer's disease and regulates mouse model pathology. *Nat Commun*. 2020.01; 11 (1): 507  
(2) Kyoto Fujita, Xigui Chen, Hidenori Homma, Kazuhiko Tagawa, Mutsuki Amano, Ayumu Saito, Seiya Imoto, Hiroyasu Akatsu, Yoshio Hashizume, Kozo Kaibuchi, Satoru Miyano, Hitoshi Okazawa. Targeting Tyro3 ameliorates a model of PGRN-mutant FTLT-TDP via tau-mediated synaptic pathology. *Nat Commun*. 2018.01; 9 (1): 433  
(3) Qi ML, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada Y, Watase K, Ishiura S, Kanazawa I, Botas J, Saitoe M, Wanker EE, Okazawa H. Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. *Nat Cell Biol*. 2007.04; 9 (4): 402-414



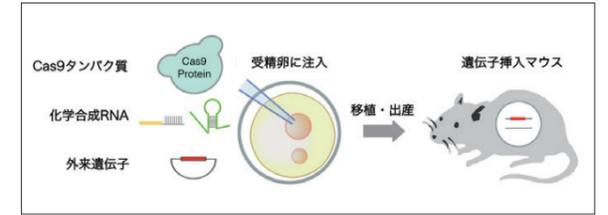
ホームページ <https://www.tmd.ac.jp/npat/>  
連絡先 岡澤 均 okazawa.npat@mri.tmd.ac.jp  
所在地 湯島地区 M&Dタワー21階

# 分子神経科学分野

Molecular Neuroscience

教授 田中 光一  
助教 平岡 優一

本研究室の最終目標は、記憶・学習などの脳高次機能およ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す。そのため、様々な遺伝子改変動物を作成し、特定の分子・細胞の機能および機能異常がどのように動物の個体レベルでの行動および行動異常に反映されるかを解明しています。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ます。



## 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、慢性疼痛の病態解明と新規治療法の開発
- ゲノム編集を用いたヒト疾患モデルマウスの迅速・高効率な作製
- グリア細胞の高次機能における役割

## 主な発表論文

- (1) Cui W et al. *J Neurosci* 40, 7241-7254 (2020)  
(2) Aizawa H et al. *Glia* 68, 2631-2641 (2020)  
(3) Nakade S et al. *Nature Commun* 16, 3270 (2018)  
(4) Aida T et al. *Genome Biol* 16, 87 (2015)

ホームページ <https://www.tmd.ac.jp/mri/aud/index.html>  
連絡先 田中 光一 tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp  
所在地 湯島地区 M&Dタワー21階



# 病態細胞生物学分野

Pathological Cell Biology

教授 清水 重臣 プロジェクト准教授 鳥居 暁  
講師 本田 真也 プロジェクト講師 辻岡 政隆  
助教 仁部 洋一 プロジェクト助教 申 瑛京

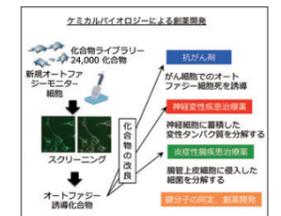
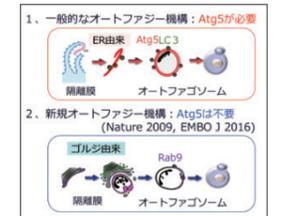
生体を構成する細胞は、外的環境の変化に応じて、様々な応答を示します。特に、強いストレスが加わった場合には、生体内で生じる「ゴミ」を適切に処理するために、複数の細胞機能が活性化します。当研究室では、(1) 細胞レベルのゴミ処理機構であるオートファジー、(2) 臓器レベルのゴミ処理機構である細胞死、並びに(3) これらの細胞機能を支えるオルガネラの特異的応答を解析しています。また、これらの知見を基盤に、生命の動作原理解明を目指します。

## 研究テーマ

- 新規に同定したオートファジー機構の実行メカニズムとその生体での役割の解明
- 生体において複数の細胞死様式が存在する意義の解明
- ミトコンドリアやゴルジ体の新たな役割の同定

## 主な発表論文

- (1) Tsujioka M, et al. Identification of a novel type of focal adhesion remodelling via FAK/FRNK replacement, and its contribution to cancer progression. *Cell Death & Dis*. 2023: in press (2) Torii S, et al. Identification of a phosphorylation site on Ulk1 required for genotoxic stress-induced alternative autophagy. *Nature Commun* 2020:1754 (3) Yamaguchi H, et al. Wipi3 is essential for alternative autophagy and its loss causes neurodegeneration. *Nature Commun* 2020:5311 (4) Noguchi S, et al. Beclin 1 regulates recycling endosome and is required for skin development in mice. *Communications Biol*. 2019:37 (5) Watanabe Y, et al. Autophagy controls centrosome number by degrading Cep63. *Nature Commun* 2016:13508 (6) Yamaguchi H, et al. Golgi membrane-associated degradation pathway in yeast and mammals. *EMBO J* 2016:1991 (7) Narita M, et al. Spatial coupling of mTOR and autophagy augments secretory phenotypes. *Science* 2011:966 (8) Nishida Y, et al. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. *Nature* 2009:654



ホームページ <https://www.tmd.ac.jp/mri/pcb/index.html>  
連絡先 清水 重臣 shimizu.pcb@mri.tmd.ac.jp  
所在地 湯島地区 M&Dタワー22階



## 神経炎症修復学分野

Neuroinflammation and Repair

教授 七田 崇  
助教 酒井 誠一郎  
助教 津山 淳

脳卒中や認知症は、要介護になる主要因であり、世界的に患者数の増加が見込まれています。しかしながら脳卒中や認知症に対する治療薬開発はまだ十分ではなく、失った脳機能を取り戻す手段に乏しい難治疾患の代表例として挙げられます。脳が損傷すると炎症が引き起こされますが、次いで脳内では修復プログラムが発動し、一定の脳機能回復が見込まれます。私達は、このような脳に備わった自然な回復メカニズムを強化・持続させることによって、脳機能の回復を可能とする治療法の開発を目指しています。

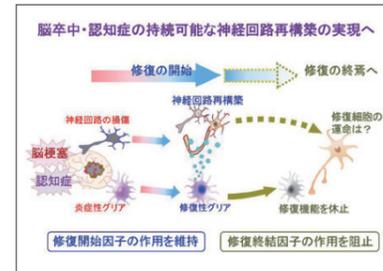
### —研究テーマ—

- 脳が損傷した後の炎症・免疫メカニズムの解明
- 脳機能回復をもたらす修復メカニズムの神経科学的解析
- 脳内免疫と神経修復の関連性を解明する、神経科学-免疫学融合分野の開拓
- 以上の視点に基づき、脳機能回復薬の開発

### —主な発表論文—

- (1) Shichita T, et al. *Nat Med.* 23(6):723-732 (2017)
- (2) Shichita T, et al. *Nat Med.* 18(6):911-917 (2012)
- (3) Shichita T, et al. *Nat Med.* 15(8):946-950 (2009)

ホームページ <http://strk-rennaissance.sakura.ne.jp/>  
連絡先 七田 崇 shichita-tk@cmn.tmd.ac.jp  
所在地 湯島地区 M&Dタワー 22階



## バイオデータ科学研究部門

Biological Data Science

バイオデータ科学研究部門では、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなどのオミックスデータや、単一細胞解析、分子構造解析、生体イメージングなどの最新解析技術によって得られるバイオデータを、AIなどの最新のデータサイエンスで統合解析することによって、疾患の病因解明や、核酸医薬などの画期的な治療法の開発につなげることを目指しています。さらに、これらのバイオデータを基に、「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で、個別化医療の実現や、疾患予防法の開発を目指します。

(部門長 高地 雄太)

分子構造情報学分野  
教授 伊藤 暢聡

ゲノム機能情報分野  
教授 二階堂 愛

ゲノム機能多様性分野  
教授 高地 雄太

計算システム生物学分野  
教授 島村 徹平

先端ナノ医学分野  
教授 内田 智士

## 分子構造情報学分野

Structural Biology

教授 伊藤 暢聡  
准教授 沼本 修孝  
助教 花園 祐矢

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ます。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ます。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ます。

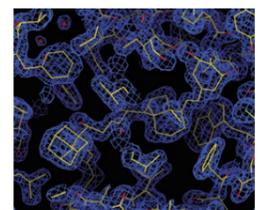
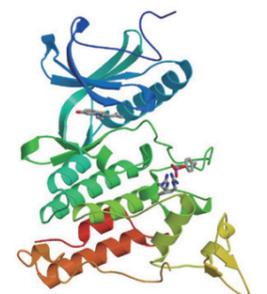
### —研究テーマ—

- 免疫応答に関与するタンパク質の分子認識機構の研究
- ビタミンD受容体など創薬標的タンパク質と新規リガンドの構造学的研究
- シグナル伝達に関与するタンパク質の構造解析

### —主な発表論文—

- (1) Alborzian Deh Sheikh A, et al: A Guillain-Barré syndrome-associated SIGLEC10 rare variant impairs its recognition of gangliosides. *J. Autoimmun.*, 116, 102571 (2021)
- (2) Miyashita R et al: Dual conformation of the ligand induces the partial agonistic activity of retinoid X receptor alpha (RXR alpha). *FEBS Letters*, 593, 242-250 (2019)
- (3) Otero R et al: 25S-Adamantyl-23-yne-26,27-dinor-1  $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3: Synthesis, Tissue Selective Biological Activities, and X-ray Crystal Structural Analysis of Its Vitamin D Receptor Complex *J. Med. Chem.*, 61, 6658-6673 (2018)
- (4) Inaba S et al: Crystal Structures and Thermodynamic Analysis Reveal Distinct Mechanisms of CD28 Phosphopeptide Binding to the Src Homology 2 (SH2) Domains of Three Adaptor Proteins. *J. Biol. Chem.*, 292, 1052-1060 (2017)
- (5) Chizuru A et al: CD72 negatively regulates B lymphocyte responses to the lupus-related endogenous toll-like receptor 7 ligand Sm/RNP *J. Exp. Med.*, 213, 2691-2706 (2016)

ホームページ [https://www.tmd.ac.jp/mri/SBS/sb/index\\_j.html](https://www.tmd.ac.jp/mri/SBS/sb/index_j.html)  
連絡先 伊藤 暢聡 ito.str@tmd.ac.jp  
所在地 湯島地区 M&Dタワー 22階



X線結晶構造解析によるタンパク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  
下：ビタミンD受容体

# ゲノム機能情報分野

Functional Genome Informatics

教授 二階堂 愛  
准教授 笹川 洋平  
助教 山根 万里子

ヒトゲノムの機能を解明する次世代の実験技術とデータサイエンス技術を開発し、難治性疾患の病態解明やその治療・診断への応用を目指します。誰も達成できなかった精度や規模で生命現象を計測・制御するゲノム科学実験技術と、それによって得られるデータから生命情報を抽出する新しいデータ科学技術を開発します。

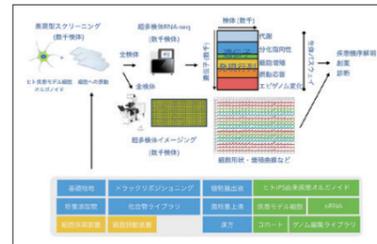
### —研究テーマ—

- 機械学習や計算機科学を利用した大規模ゲノム解析のためのデータサイエンス技術の開発
- 大規模ゲノム科学分野の新しい実験技術開発と再生医療・創薬研究への応用

### —主な発表論文—

- (1) Morita R. Tracing the origin of hair follicle stem cells. *Nature*. 2021
- (2) Ochiai H et al. Genome-wide analysis of transcriptional bursting-induced noise in mammalian cells. *Science Advances* 17 Jun 2020; Vol. 6, no. 25, eaaz6699.
- (3) Mereu E. et al. Benchmarking Single-Cell RNA Sequencing Protocols for Cell Atlas Projects. *Nature Biotechnology*. 06 April 2020
- (4) Sato K et al. CellFishing.jl: an ultrafast and scalable cell search method for single-cell RNA-sequencing. *Genome Biology*. 20:31. 2019
- (5) Sasagawa Y et al. Quartz-Seq2: a high-throughput single-cell RNA-sequencing method that effectively uses limited sequence reads. *Genome Biology*. 2018
- (6) Hayashi T, et al. Single-cell full-length total RNA sequencing uncovers dynamics of recursive splicing and enhancer RNAs. *Nature Communications*. 2018

ホームページ <https://www.nikaidolab.org/>  
 連絡先 二階堂 愛 itoshi.nikaido.fgin@mri.tmd.ac.jp  
 所在地 湯島地区 M&Dタワー 24 階南東側



大規模遺伝子発現解析による細胞スクリーニング

# ゲノム機能多様性分野

Genomic Function and Diversity

教授 高地 雄太  
准教授 西田 奈央  
助教 上田 真保子

免疫アレルギー疾患・生活習慣病・癌などの多因子疾患は、個人間の遺伝子配列の違い、すなわち遺伝子多型が積み重なることによって発症に至ります。ゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって、様々な疾患の感受性遺伝子多型が明らかにされましたが、病態解明は道半ばです。本分野では、ヒトゲノム、エピゲノム、トランスクリプトームなどの様々なビッグデータを用いた解析に、ロングリード・シーケンシング技術や分子生物学的手法を用いた解析を統合することによって、遺伝子多型によってもたらされるゲノム機能の多様性を理解し、多因子疾患の病態解明を行います。また、個人のゲノム情報に基づいた病態や薬剤応答性の予測法を開発し、いわゆるプレジジョン医療の確立を目指します。

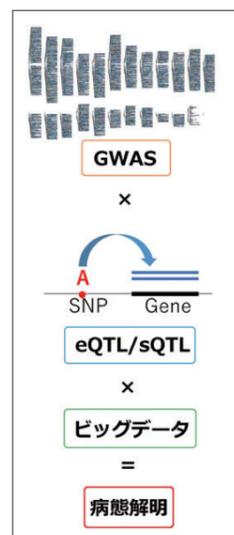
### —研究テーマ—

- 自己免疫疾患などの多因子疾患のGWAS候補遺伝子領域における遺伝子機能解析
- 遺伝子多型が遺伝子発現やスプライシングに与える影響の網羅的解析 (eQTL/sQTL解析)
- GWASやeQTLなどのビッグデータを横断的に解析することによる疾患へのアプローチ
- ゲノム情報を用いた疾患の病態予測法の樹立

### —主な発表論文—

- (1) Yamaguchi K, Kochi Y et al. Splicing QTL analysis focusing on coding sequences reveals mechanisms for disease susceptibility loci. *Nat Commun*. 2022 13:4659.
- (2) Honda S, Kochi Y et al. Association of Polygenic Risk Scores With Radiographic Progression in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 74:791-800.
- (3) Ishigaki K, Kochi Y, et al. Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2017 49(7):1120-5
- (4) Kochi Y, et al. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet*. 2010 42(6):515-9

ホームページ <https://www.tmd.ac.jp/gfd/>  
 連絡先 高地 雄太 y-kochi.fgd@mri.tmd.ac.jp  
 所在地 湯島地区 M&Dタワー 24 階北西側



疾患ビッグデータの横断的解析

# 計算システム生物学分野

Computational and Systems Biology

教授 島村 徹平  
准教授 林 周斗  
助教 廣瀬 遥香

最先端のデータサイエンスや深層学習を機軸に、膨大な生命情報を読みとくための統計モデルや情報解析技術を開発し、生体内システムの理解・予測・制御のためのデータ駆動型アプローチを開発しています。特に、最新の計測技術から得られるオミクスデータ (ゲノム、トランスクリプトーム、エピゲノムなど) や生体内イメージングデータから、生命システムの動作原理をボトムアップに解明するために、情報学と医学の融合研究を推進し、医療イノベーションを引き起こす研究を進めています。

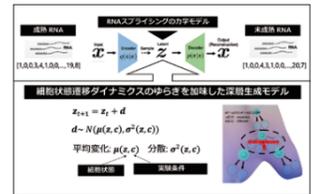
### —研究テーマ—

- 深層生成モデルによる細胞運命決定シミュレーション・細胞間コミュニケーション予測
- 深層生成モデルによる二光子顕微鏡画像のぼやけ除去・高解像度化
- 深層学習による分子動力学法シミュレーションの高速化・タンパク自動設計

### —主な発表論文—

- (1) Ozato Y et al. Spatial and single-cell transcriptomics decipher the cellular environment containing HLA-G+ cancer cells and SPP1+ macrophages in colorectal cancer. *Cell Rep* 42(1):111929 (2023)
- (2) Hayashi S et al. Bayesian statistical method for detecting structural and topological diversity in polymorphic proteins. *Comput Struct Biotechnol J* 20:6519-6525 (2022)
- (3) Takahashi K et al. An analysis modality for vascular structures combining tissue-clearing technology and topological data analysis. *Nat Commun* 13(1):5239 (2022)
- (4) Minoura K et al. A mixture-of-experts deep generative model for integrated analysis of single-cell multiomics data. *Cell Rep Methods* 1(5):100071 (2021)
- (5) Abe K et al. Hierarchical non-negative matrix factorization using clinical information for microbial communities. *BMC Genomics* 22(1):104 (2021)

ホームページ <https://www.shimamlab.info/>  
 連絡先 島村 徹平 shimamura.csb@tmd.ac.jp  
 所在地 湯島地区 M&Dタワー 23 階



深層生成モデルによる細胞運命決定シミュレーション

# 先端ナノ医学分野

Advanced Nanomedical Engineering

教授 内田 智士  
講師 持田 祐希

核酸医薬、遺伝子治療薬、メッセンジャーRNA (mRNA) ワクチンなど新規医薬品モダリティが次々と実用化されています。これらのモダリティは、汎用性が高く、分子レベルでの疾患治療を可能とする一方で、体内で適切に機能させるためには、ナノサイズのDrug Delivery System (DDS) が必要になります。当研究室では、RNAや高分子などの工学に基づくナノDDSの技術開発から、ワクチンや疾患治療への応用、さらには社会実装に取り組んでいます。現在は、mRNA ワクチン、mRNA 医薬品の開発に注力しています。

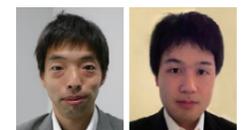
### —研究テーマ—

- 高分子等を用いたナノDDSの基盤技術開発
- RNA工学を基盤とした機能化mRNAの創出
- mRNA ワクチン、mRNA 医薬を中心とした疾患治療研究
- 企業等との共同によるナノDDSの臨床開発

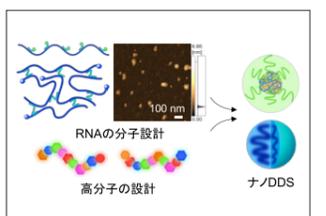
### —主な発表論文—

- (1) Co-encapsulation of Cas9 mRNA and guide RNA in polyplex micelles enables genome editing in mouse brain. *J. Control. Release* 332, 260-268 (2021)
- (2) Transient stealth coating of liver sinusoidal wall by anchoring two-armed PEG for retargeting nanomedicines. *Science Advances* 6, eaab8133 (2020)
- (3) A chemically unmodified agonistic DNA with growth factor functionality for in vivo therapeutic application. *Science Advances* 6, eaay2801 (2020)
- (4) Bundling mRNA strands to prepare nano-assemblies with enhanced stability towards RNase for in vivo delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.* 58, 11360-11363 (2019)
- (5) Designing immunostimulatory double stranded messenger RNA with maintained translational activity through hybridization with poly A sequences for effective vaccination. *Biomaterials* 150, 162-170 (2018)

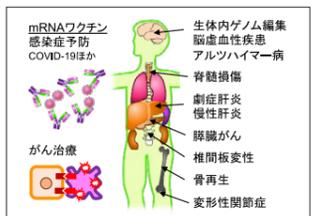
ホームページ <https://www.tmd.ac.jp/mri/anme/index.html>  
 連絡先 内田 智士 uchida.anme@tmd.ac.jp  
 所在地 湯島地区 M&Dタワー 24 階



内田 智士 (教授) 持田 祐希 (講師)



ナノDDSの設計



動物モデルを用いた疾患治療例

# 大学院教育研究支援実験施設

Advanced Technology Laboratory

助教 (未来ゲノム研究開発支援室) 鈴木 亨 連絡先 t-suzuki.lra@mri.tmd.ac.jp 所在地 湯島地区 M&Dタワー 21階

## 研究テーマ

- CRISPR/Casシステムを用いた遺伝子改変マウス作製支援および新規技術開発
- 受精卵形成および初期胚発生制御機構に関する研究



## 主な発表論文

- (1) Asami M, Lam BYH, Hoffmann M, Suzuki T, Lu X, Yoshida N, Ma MK, Rainbow K, Gužvić M, VerMilyea MD, Yeo GSH, Klein CA, Perry ACF. A program of successive gene expression in mouse one-cell embryos. *Cell Reports*, 42(2):112023, 2023.
- (2) Santini L, Halbritter F, Titz-Teixeira F, Suzuki T, Asami M, Ma X, Ramesmayer J, Lackner A, Warr N, Pauler F, Hippenmeyer S, Laue E, Farlik M, Bock C, Beyer A, Perry ACF, Leeb M. Genomic imprinting in mouse blastocysts is predominantly associated with H3K27me3. *Nature Communications*, 12(1):3804, 2021.
- (3) Duch M, Torras N, Asami M, Suzuki T, Arjona MI, Gómez-Martínez R, VerMilyea MD, Castilla R, Plaza JA, Perry ACF. Tracking intracellular forces and mechanical property changes in mouse one-cell embryo development. *Nature Materials*, 19(10):1114-1123, 2020.
- (4) Zhou D, Suzuki T, Asami M, Perry ACF. Caput epididymal mouse sperm support full development, *Developmental Cell*, 50(1):5-6, 2019.
- (5) Suzuki T, Asami M, Hoffmann M, Lu X, Gužvić M, Klein CA, Perry ACF. Mice produced by mitotic reprogramming of sperm injected into haploid parthenogenotes. *Nature Communications*, 7:12676, 2016.

# ジョイントリサーチ部門

Joint Research Departments

## 未病制御学研究部門

Precision Health

ジョイントリサーチ部門 准教授 安達 貴弘

生体内の微細な異常が多くの疾患の素因となっており、それを新たな標的として、超早期未病の予防・治療、およびロバストネスを獲得する新たな食品および医薬品の開発を行います。また、免疫獲得の機序を解明し、それを基盤とした新たな感染防御法の確立、およびアレルギーの予防・治療法の開発を行います。分野、領域を超えた総合的な解析を基盤とし、食から医療までの関連を考え、世代を超えた持続可能な長寿健康社会の実現を目指します。

## 研究テーマ

- これまでにない超早期の微細な異常を標的とした食品・医薬品の開発
- 心身の健康の頑強性 (ロバストネス) を高める食品・医薬品の開発
- 生体内の微細な異常の検出系、およびその検出器の開発
- 病原体感染予防のための食ワクチン、および経口中和抗体の開発

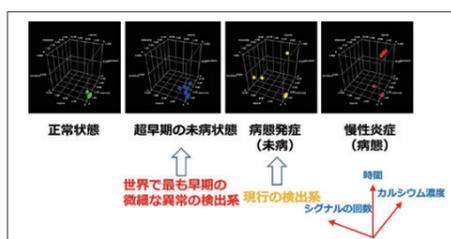
## 主な発表論文

- (1) Takeuchi, Y., et al., Release of an anti-anxiety peptide in casein hydrolysate with *Aspergillus oryzae* protease. *Food Funct.* 13:10449-10460. 2022.
- (2) Nagaiishi, T., et al., Immunoglobulin A-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum. *Gut*. 71:487-496. 2022.
- (3) Hirata, Y., et al., A Piezo1/KLF15/IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy. *J Clin Invest.* 132:1-13. 2022.
- (4) Adachi, T., et al., Visualization of probiotic-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling in intestinal epithelial cells in vivo. *Front Immunol.* 7: 601. 2016.
- (5) Yoshikawa, S., et al., Intravital imaging of Ca<sup>2+</sup> signals in lymphocytes of Ca<sup>2+</sup> biosensor transgenic mice: indication of autoimmune diseases before the pathological onset. *Sci Rep.* 6: 18738. 2016.

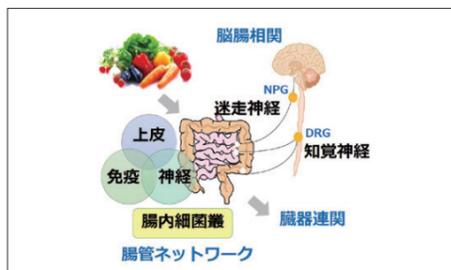
ホームページ <https://tadachiimm.wixsite.com/my-site>

連絡先 安達 貴弘 tadachi.imm@mri.tmd.ac.jp

所在地 駿河台地区 22号館6階



微細な異常 (超早期未病) から病態の進行のモニタリング  
独自に開発したカルシウムシグナルによる健康状態の検出系



食べたものは腸管ネットワークでセンシングされ、脳をはじめとする各種臓器と情報のやりとりをして、全身の恒常性に関与している

# 写真で見る難治疾患研究所のイベント

Snapshots of Medical Research Institute events



## オープンキャンパス

大学院入学希望者を対象としたオープンキャンパスを年に2回開催しています。また、夏に開催される大学のオープンキャンパスにも積極的に協力しており、高校生に医学研究の楽しさや難しさを感じてもらっています。

## 駿河台国際シンポジウム

年に1回駿河台国際シンポジウムを開催しています。本研究における最先端の疾患研究、生命科学研究成果を国内外に広く発信するとともに、世界的に著名な研究者を招待し、多方面より討議することによって新たな研究の展開を図る目的で開催されています。



## 市民公開講座

最先端の研究内容を一般の方々にわかりやすく紹介し、生涯教育の場を提供することにより、研究成果を社会へ還元することを目的として、文京区および公益財団法人文京アカデミーの協力のもと、市民公開講座を年に3回開催しています。

## 難治疾患研究所懇談会

年末に懇談会を開催しています。各研究室が研究に関わる自慢の写真を出品する「フォトコンテスト」も行われるなど、毎年大盛況となっています。



## 大学院生・若手研究者研究発表会

毎年3月に大学院生や若手研究者を対象とした研究発表会を開催しています。活発な議論が交わされ、優秀な発表を行った者には表彰状などが授与されるなど、大学院生・若手研究者にとって貴重な発表練習の機会となっています。

## プレスリリースの様子

最先端の研究成果を社会へ還元することを目的として積極的にプレスリリースを行っており、その成果は新聞やWebメディアなどの様々な媒体で取り上げられています。



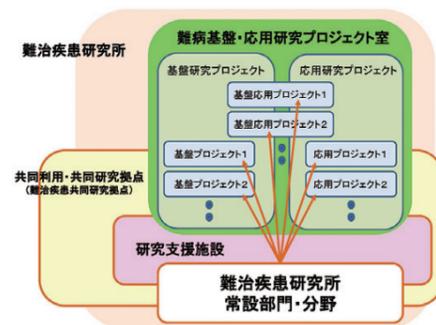
# 難病基盤・応用研究プロジェクト室

## Intractable Disease Integrated Research Laboratory

難治疾患研究所では、研究所に所属する教員が部門や分野の枠を超え、さらには所外を含めた共同研究体制を構築し、難病研究のさらなる推進を図ることを目的として、2013年度に難病基盤・応用研究プロジェクト室を設置しました。

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

2022年度からは、第4期のプロジェクトとして所内公募により採択された以下の3研究プロジェクトを実施しています。



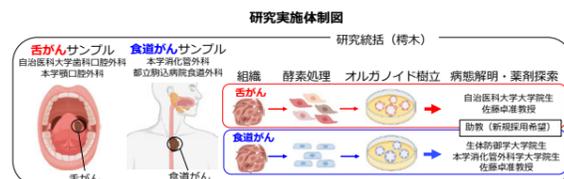
### 新規ヒト扁平上皮がん オルガノイドライブラリーを用いた基盤・応用研究

(研究代表者 榑木 俊聡 教授)

プロジェクト構成員

教授：榑木 俊聡 (難治疾患研究所生体防御学)、森 良之 (自治医科大学歯科口腔外科学)、綿笠 祐介 (本学消化管外科学)、原田 浩之 (本学顎口腔外科学)、医長：三浦 昭順 (都立駒込病院食道外科)、准教授：佐藤 卓 (難治疾患研究所生体防御学)

近年、がん治療は飛躍的に進歩し、効果的な化学療法剤や分子標的薬が開発されていますが、これらの治療においてもしばしば治療抵抗性がんが出現し治療が困難となります。ヒトがんオルガノイドは、治療抵抗性がんの原因となる腫瘍内不均一性を再現可能なモデルとして有用性が示されています。これらの背景下、本プロジェクトでは、我々が独自に樹立したヒト舌がんおよび食道がんオルガノイドライブラリーを活用して、多施設共同研究として、抗がん剤抵抗性がんが生じる分子基盤を解明するとともに、それらががんの増殖生存を抑制し得る薬剤の探索を行っています。



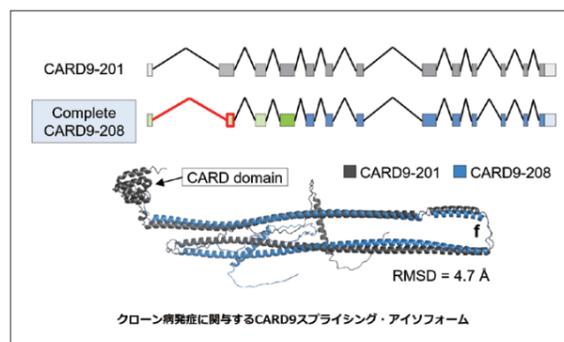
### ゲノム情報を基盤とした難治免疫疾患における スプライシング・アイソフォームの解析

(研究代表者 高地 雄太 教授)

プロジェクト構成員

教授：高地 雄太 (難治疾患研究所ゲノム機能多様性分野)、佐藤 荘 (本学免疫アレルギー学)、保田 晋助 (本学膠原病・リウマチ内科学)、特任教授：三橋 里美 (聖マリアンナ医科大学脳神経内科)

本プロジェクトでは、ゲノム医学、免疫学、膠原病学の専門家が、分野横断的な研究として、膠原病や重症型COVID-19などの難治性免疫疾患の発症に関わる遺伝子に注目し、そのスプライシング・アイソフォームの機能解析、また創薬標的としての評価を行うことを目的とします。



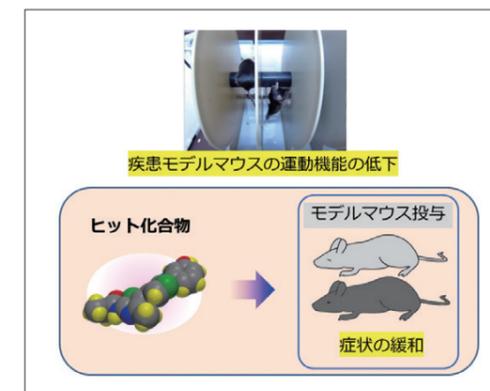
### パーキンソン病発症メカニズムの 解明と創薬開発研究

(研究代表者 鳥居 暁 プロジェクト准教授)

プロジェクト構成員

プロジェクト准教授：鳥居 暁 (難治疾患研究所病態細胞生物学)、教授：清水 重臣 (難治疾患研究所病態細胞生物学)、細谷 孝充 (本学生命有機化学)

本プロジェクトでは、神経変性疾患の1つであるパーキンソン病の発症メカニズムの解明と創薬開発を行います。具体的には、①原因遺伝子の1つであるPARK22遺伝子の変異による発症メカニズムの解明を培養細胞、疾患モデルマウスを用いて行います。②低分子化合物から疾患を緩和できる化合物を同定し、創薬開発研究を行います。③得られた知見を他の家族性、孤発性パーキンソン病へと応用し、統合的な理解へつなげます。



# 新型コロナウイルス研究プロジェクト推進室

## COVID-19 Integrated Research Laboratory

難治疾患研究所では、国難となっている新型コロナウイルスの予防法や治療法を開発するために、2020年5月より、「新型コロナウイルス研究プロジェクト推進室」を設置しました。新型コロナウイルス研究プロジェクト推進室では、研究所に所属する教員が分野の枠を超えた学内共同研究体制を構築してワクチンや治療薬の開発を目指した基礎・応用研究などを推進することとしています。

# 大学院教育研究支援実験施設

Advanced Technology Laboratory

施設長 田中 光一

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

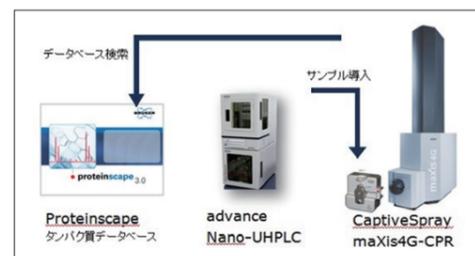
## ▶▶ ゲノム解析室

本解析室は、キャピラリーシークエンサー 3500xlおよび次世代シークエンサー Ion PGM・Ion S5 を常備し、DNA塩基配列の受託解析を行っています。また、フローサイトメーター、発光プレートリーダー、マイクロ流路電気泳動装置バイオアナライザ、DNA断片化装置 Covaris、蛍光マイクロビーズ検出システム Luminex などの共通機器を管理しています。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よう便宜を図っています。本解析室では、これらの機器の管理運営に加えて、新しい解析技術に関するセミナーを主催し、学生・研究者への教育、訓練も行っています。本学リサーチコアセンターとも連携を行っています。



## ▶▶ 細胞プロテオーム解析室

本解析室は細胞・プロテオーム解析をすることにより、大学院教育の支援と学内研究者の研究支援を行うことを目的として設立されました。質量分析による細胞・プロテオーム解析を行っています。2017年より本学リサーチコアセンターと連携を行っています。



## ▶▶ 未来ゲノム研究開発支援室

外来遺伝子を導入したマウスや内在性遺伝子を破壊したマウスは、生体内での遺伝子の機能を解析する上で必須の手段です。これらの遺伝子組換えマウスは、種々の疾患のモデルにもなり、疾患の発症機構や治療法の開発に不可欠です。本支援室では、CRISPR/Cas9 技術による遺伝子組換えマウスの樹立や飼育、特定病原体の検出と排除、受精卵の凍結保存が可能であり、所内の共同利用実験室の1つとして、所内だけでなく学内研究者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、未来ゲノム研究開発支援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

本解析室では、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、タンパク質レベルで解析することのできる共焦点レーザー顕微鏡 (2機)、レーザーマイクロディセクション (1機)、凍結マイクロトーム (2機)、ロータリーマイクロトーム (2機) およびリアルタイムPCR 定量装置 (3機) などの機器を常備しています。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ことは、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、研究の便宜を図っています。



## ▶▶ バイオリソース支援室

本支援室は、生命医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、ゲノム資源など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 など)、動物試料などを安全に保存し、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。臨床サンプルからのリンパ芽球細胞株樹立は、書類審査を行ったうえで受託しています。本支援室では研究材料を取り巻く最新の状況に対応し、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、タンパク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。本解析室には、高輝度X線発生装置とイメージングプレートX線回折装置、低温測定装置があり、X線結晶解析による生体高分子の立体構造の決定を支援しています。また、ごく微量の試料で生体高分子の粒子径・分子量を測定する光散乱装置も導入されています。



## ▶▶ 幹細胞支援室

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



## ▶▶ 情報支援室

本支援室では、研究所のホームページ上で、研究所の難治疾患研究から得られたオミックスデータベースを公開しています。これらのデータは、研究所内外の研究者に広く利用されています。

## ▶▶ 単一細胞オミクス解析室

ヒトのからだはたくさんの細胞種類から構成されます。疾患の理解や予防、診断、治療のために、臓器や組織を持つ細胞の組成や特性を網羅的にかつ正確に計測する単一細胞オミクス技術が近年利用されつつあります。本解析室では、学内外の共同研究のため、単一細胞からトランスクリプトームを計測する技術の開発・導入を行います。これらの技術を、本学リサーチコアセンターと連携しながら学内外へ提供します。



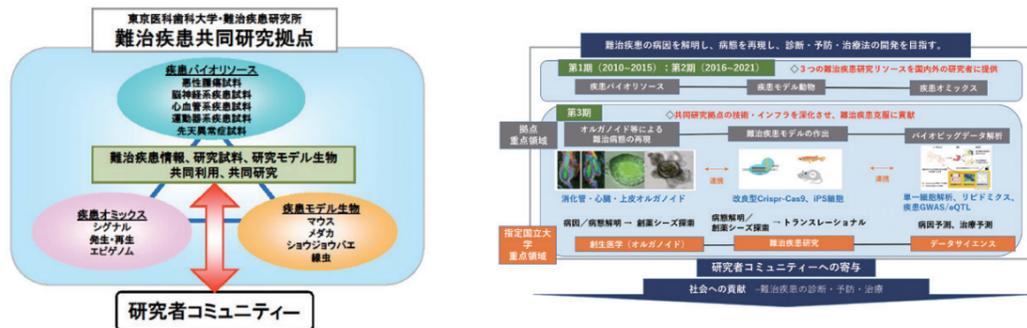
# 難治疾患共同研究拠点

Joint Usage/Research Center for Intractable Diseases

東京医科歯科大学難治疾患研究所は、2009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、2010年4月1日より難治疾患に関する研究を行って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・共同研究を推進しました。2022年度より第3期の全国共同利用・共同研究拠点「難治疾患共同研究拠点」に認定され、共同利用・共同研究を引き続き推進しています。

## 拠点のミッション

- 難治疾患の病因・病態形成機構解明と診断・予防・治療法開発の基盤形成に資する共同利用・共同研究拠点構築を目的とする。
- 「疾患バイオリソース」、「疾患モデル動物」、「疾患オミックス」の3つの難治疾患研究リソースを活用した公募型の戦略的難治疾患克服共同プロジェクトを推進する。
- 国内外の研究者に、上記のリソース群へのアクセスや現有する先端解析支援施設の利用機会の提供を行い、本邦の難治疾患研究の広範な発展に貢献する。
- 難治疾患研究に携わる若手研究者の育成・支援システムを整備する。
- シンポジウムなどの開催により、難治疾患研究の啓発と最先端情報の発信に努める。



## 高深度オミクス医学研究拠点整備事業

難治疾患研究所は、高深度オミクス医学研究拠点整備事業を2022年度から九州大学生体防御医学研究所、熊本大学発生医学研究所および徳島大学先端酵素学研究所との連携により開始しました。この事業では、生命現象や疾患発症のメカニズムを単一細胞・単一分子レベルの高解像度・高分解能で計測し、それらのビックデータを統合する高深度オミクス研究を実施します。

ヒトのからだはたくさんの細胞種類から構成されており、その細胞組成や特性が正しく調整されていることは健全な発生や健康の維持にとって重要です。複雑な臓器や組織に含まれる細胞種類を同定したり、その特性を計測するには、細胞内でどのような遺伝子がどのくらい動いているかを調べる必要があります。そのためには細胞内に存在するRNAを網羅的に解析する必要があります。このような技術はトランスクリプトーム解析と呼ばれます。しかし、これまでのトランスクリプトーム解析では、臓器・組織レベルでの計測が行われており、臓器・組織を構成する細胞組成や特性の変化を捉えることができませんでした。

臓器・組織に含まれているすべての細胞種類と細胞内で働いている全遺伝子の動きを正確に捉えるには、単一細胞でのトランスクリプトームをハイスループットに計測できる技術が必要になります。難治疾患研究所が理化学研究所などの共同研究グループと開発した世界最高性能の単一細胞トランスクリプトーム技術Quartz-Seq2は、臓器や組織を構成する単一細胞でのトランスクリプトームを数千から数万に渡って高精度に計測できる技術です。この技術により、がんや精神疾患などの難治疾患の原因解明を飛躍的に発展させることが期待され、再生医療・生殖医療に必須である組織内の細胞組成や特性の情報を提供することが可能となります。

本研究所は高深度オミクス医学研究拠点ネットワークおよび難治疾患共同利用・共同研究拠点活動を通じて、科学者コミュニティへのQuartz-Seq2法の普及を図りつつ、難治疾患研究所が強みとするゲノム多型機能解析、リポミクス、クライオ電子顕微鏡などのデータを統合し、日本のゲノム医学研究を大きく推進することを目指しています。

## 2022年度開催

## 難治疾患共同研究拠点関係シンポジウム・研究会等ポスター一覧

第17回生命科学研究所ネットワーク国際シンポジウム (2022.10.13-14開催)

難治疾患共同研究拠点シンポジウム (2022.11.28開催)

第20回駿河台シンポジウム (2022.11.28開催)

# 2022年度難治疾患研究所の主な成果

## Research Achievements

主な研究者	研究テーマ	論文名	掲載誌
山口 健介 特任助教 (ゲノム機能多様性分野) 高地 雄太 教授 (同上)	タンパク質構造を変化させる遺伝子多型を同定する手法を開発 — 選択的スプライシングの複雑性を読み解くことで疾患の病態解明に挑む —	Splicing QTL analysis focusing on coding sequences reveals the causal mechanisms for disease susceptibility loci	Nature Communications
清水 幹容 助教 (分子細胞生物学分野) 渋谷 浩司 教授 (同上)	遺伝性の神経障害を引き起こす WNK1/HSN2 変異体の機能解明 — 遺伝性感覚自律ニューロパチー II 型の発症機構解明に寄与 —	WNK1/HSN2 mediates neurite outgrowth and differentiation via a OSR1/GSK3β-LHX8 pathway	Scientific Reports
高地 雄太 教授 (ゲノム機能多様性分野) 山口 健介 特任助教 (同上)	国際ゲノム解析により関節リウマチの遺伝的背景を解明 — 個人のゲノム情報を活用した発症予測の社会実装に貢献 —	Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis	Nature Genetics
Xiaocen Jin 大学院生 (神経病理学分野) 岡澤 均 教授 (同上) 田中 ひかり 講師 (同上)	核小体の構造形成の仕組みを解明 — 核小体を形作るための必須分子 “PQBPS” を発見! —	PQBPS/NOL10 maintains and anchors the nucleolus under physiological and osmotic stress conditions	Nature Communications
桜井 一 プロジェクト助教 (病態細胞生物学分野) 清水 重臣 教授 (同上)	オートファジー成熟過程を可視化する新規手法の開発 — 2種類のオートファジー経路を同時に可視化する手法の研究 —	FLIP-based autophagy-detecting technique reveals closed autophagic compartments	Scientific Reports
金山 剛士 助教 (生体防衛学分野) 橋本 俊聡 教授 (同上)	感染時に出現する調節性B細胞が自然免疫細胞の供給を高めることを発見 — まったく新しい獲得免疫と自然免疫相互作用の存在 —	Myeloid-like B cells boost emergency myelopoiesis through IL-10 production during systemic infection	Journal of Experimental Medicine
田賀 哲也 教授 (幹細胞制御分野)	胎生期の神経幹細胞が低酸素環境に適応して自己複製する仕組みを解明 — 神経幹細胞が自己維持のための因子を分泌する生存戦略が明らかに —	Organization of self-advantageous niche by neural stem/progenitor cells during development via autocrine VEGF-A under hypoxia	Inflammation and Regeneration
佐々木 雄彦 教授 (病態生理化学分野)	細胞内の脂肪酸組成を調節することが白血病治療につながる可能性を発見	The fatty acid elongase Elovl6 is crucial for hematopoietic stem cell engraftment and leukemia propagation	Leukemia
東 範行 非常勤講師 (発生再生生物学分野) 仁科 博史 教授 (同上)	新たな眼の難治疾患を発見 — mRNA 形成の障害によっておこる多彩な眼の先天形成異常 —	Integrator complex subunit 15 controls mRNA splicing and is critical for eye development	Human Molecular Genetics

\* 職名・所属：研究当時

# 大学院医歯学総合研究科案内

## Information on the Graduate School of Medical and Dental Sciences

### 難治疾患に挑んでみませんか？

難治疾患研究所は、難治疾患の新規治療法および予防法確立のために日々たゆまぬ努力を続け、その努力の結晶は多数の研究成果として世界に向けて発表されています。本研究所は、世界で活躍する人材を育てることを目指し、大学院生や大学院研究生を積極的に受け入れています。世界最先端で活躍する研究者と一緒に難治疾患に挑んでみませんか？  
なお、以下に示す内容は概略ですので、詳細は本学ホームページ (<https://www.tmd.ac.jp/>) に掲載している募集案内を参照してください。

### ▶▶ 大学院

東京医科歯科大学HP (<https://www.tmd.ac.jp/>) → 「教育・研究」 → 「大学院医歯学総合研究科」

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

難治疾患研究所が関わる本学大学院は下記のとおりです。

### ▶▶ 修士課程

修士課程への出願は4年制の大学を卒業、あるいは大学院入学前年度の3月末までに卒業見込みの方が対象となります。修士課程医歯理工保健学専攻では、出願に先立ち必ず志望する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してください (募集を行わない分野もありますので、予めご了承ください)。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ります)。

年限内に修士論文を提出し審査を受けることで、修士 (医科学・歯科学・口腔保健学・理学・工学・保健学) の学位を取得することが可能です。

### ▶▶ 博士課程

#### 医歯学専攻

博士課程医歯学専攻への出願は大学の医学・歯学・薬学・獣医学を履修する修業年限が6年の課程の卒業生または大学院入学前年度の3月末までに卒業見込みの方、大学院の修士課程修了者または大学院入学前年度の3月末までに修了見込みの方が対象となります。年限内に博士の学位論文を提出し審査を受けることで、博士 (医学・歯学・数理医科学・学術) の学位を取得することが可能です。

#### 生命理工医療科学専攻

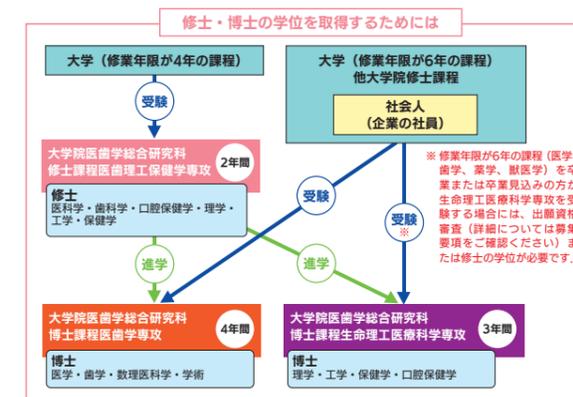
博士課程生命理工医療科学専攻への出願は修士の学位を有する方または大学院入学前年度の3月末までに取得見込みの方が対象となります。

年限内に博士の学位論文を提出し審査を受けることで、博士 (理学・工学・保健学・口腔保健学) の学位を取得することが可能です。

### ▶▶ 大学院研究生

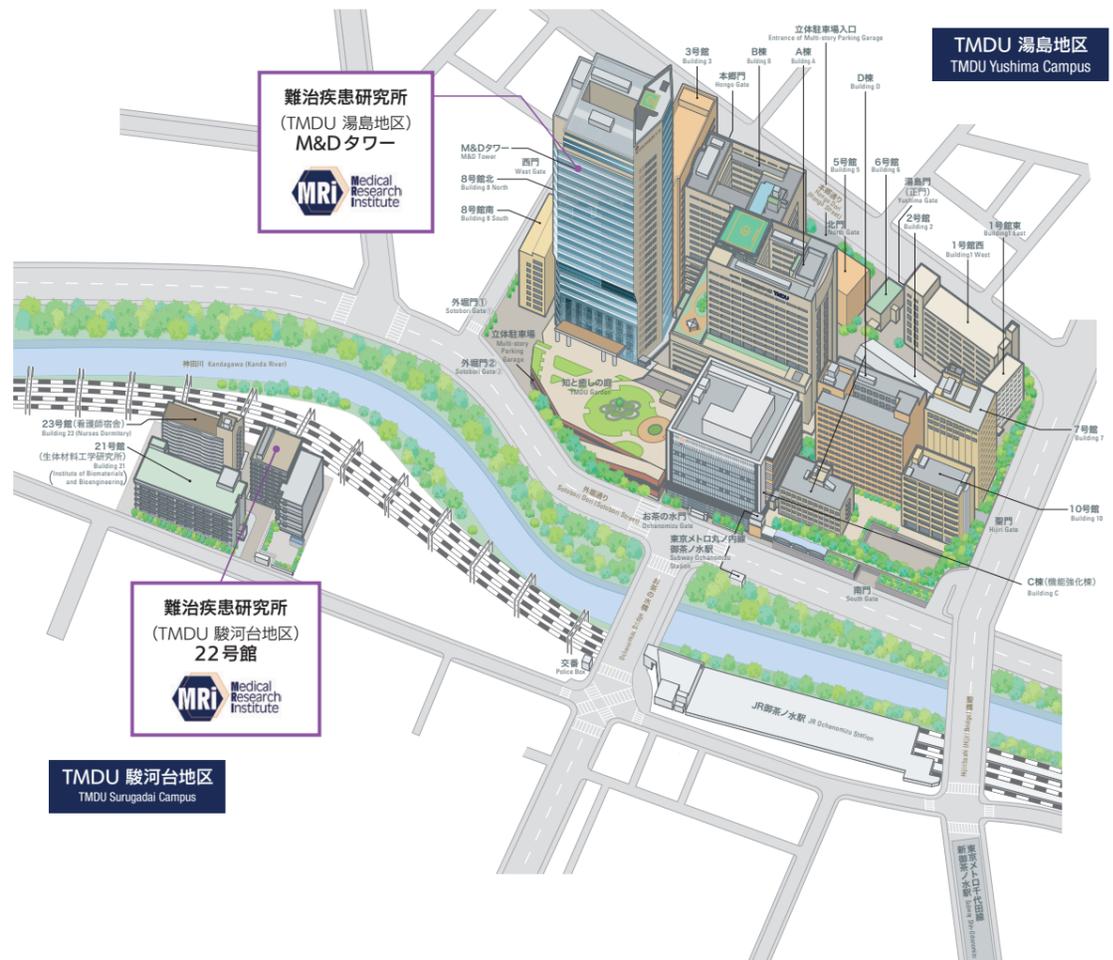
東京医科歯科大学HP (<https://www.tmd.ac.jp/>) → 「入学案内」 → 「聴講生・科目等履修生および大学院研究生募集」 → 「大学院研究生」

東京医科歯科大学では、特定の研究に参加を希望する方のために大学院研究生制度が設けられています。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などにより学力考査を行い、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経て、学長により入学を許可されます。研究期間は研究歴として認められます。



# キャンパス概要・交通アクセス

## Campus and Access



### TMDU 湯島キャンパス・TMDU 駿河台キャンパス TMDU Yushima and TMDU Surugadai Campuses

- JR 御茶ノ水駅 下車
- 東京メトロ丸の内線 御茶ノ水駅 下車
- 東京メトロ千代田線 新御茶ノ水駅 下車

