

## 国立大学法人 東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所

113-8510 東京都文京区湯島1-5-45

電話:03-5803-4504(代表) FAX:03-5803-0392

mri.adm@tmd.ac.jp https://www.tmd.ac.jp/mri/



科学の進歩と、人々の幸せと。

# 総合研究院 難治疾患研究所

Medical Research Laboratory, Institute of Integrated Research



## 所長挨拶

Message



総合研究院 難治疾患研究所長 佐々木 雄彦

1973年に東京医科歯科大学に設置された難治疾患研究所は、東京工業大学との統合によって昨年10月に誕生した東京科学大学 (Institute of Science Tokyo) において、新たな出発を切りました。

本研究所は、"難治疾患"の語を冠する唯一の国立大学法人附置研究所です。難治疾患とは、「病因・病態が未解明であるために、有効な診断法・治療法・予防法が未だ確立されていない疾患」を指し、その克服を目指して、基礎から応用に至る幅広い研究を展開しています。これにより、人々の健康の維持と社会福祉の向上に貢献することを理念としています。

本研究所は、教授が主宰する21の研究分野を中核に、若手研究者育成推進室、大学院教育研究支援実験施設、高深度研究技術開発クラスターを擁し、国内有数の規模と機能を有しています。全国共同利用・共同研究拠点「難治疾患共同研究拠点」に継続的に認定され、現在は第3期の拠点活動を展開中です。さらに、「学際領域展開ハブ形成プログラム」の主幹機関、「高深度オミクス医学研究拠点整備事業」の連携機関として、共同研究のネットワークを拡充しつつ、全国の研究者コミュニティーからの要請に応える活動を積極的に推進しています。

「世界トップクラスの科学系総合大学」を目指す東京科学大学において、難治疾患研究所が果たすべき使命は、医学・生命科学の多彩な学問領域を背景に持つ研究者が互いの知見と感性に触発されながら思索を深め、独創的な研究成果をもって社会に還元することです。その過程において、若手研究者や学生に研究の醍醐味と達成感を提供し、世界を牽引する研究者として育成し、社会に送り出すことも、私たちの重要な責務と考えています。

このような研究所であり続けるために、今後も有望な人材の積極的なリクルート、学内外組織との連携の強化、 そして研究資源の一層の充実に努めてまいります。

組織図 ···········2 Organization	写真で見る難治疾患研究所のイベント
未来生命科学研究部門3 Visionary Life Science	大学院教育研究支援実験施設 ························· 17 Advanced Technology Laboratory
医化学分野	ゲノム解析室
Medical Chemistry	Genome Laboratory
病態生理化学分野	細胞プロテオーム解析室
Biochemical Pathophysiology	Laboratory of Cytometry and Proteome
発生再生生物学分野	未来ゲノム研究開発支援室
Developmental and Regenerative Biology	Laboratory of Genome Editing for Biomedical Research
分子細胞生物学分野	形態機能解析室
Molecular Cell Biology	Laboratory of Anatomy and Cell Function
人体模倣システム学分野	バイオリソース支援室
Synthetic Human Body System	Bioresource Laboratory
恒常性医学分野	幹細胞支援室
Homeostatic Medicine	Stem Cell Laboratory
	構造解析室 Laboratory for Structure Analysis
病態制御科学研究部門7	情報支援室
Advanced Pathophysiological Science	Office of Information Technology
機能分子病態学分野	単一細胞オミクス解析室
Biomolecular Pathogenesis	Single-cell Omics Laboratory
生体防御学分野 Biodefense Research	
細胞動態学分野 Cellular Dynamics	<b>難治疾患共同研究拠点</b> 19  Joint Usage/Research Center for Intractable Diseases
免疫制御学分野 Immune Regulation	
神経炎症修復学分野	<b>2024年度難治疾患研究所の主な成果</b> 21
Neuroinflammation and Repair	Research Achievements
統合ストレス医科学分野 Integrative Stress Science	
	大学院医歯学総合研究科案内22 Information on the Graduate School of Medical and Dental Sciences
バイオデータ科学研究部門 ·······11 Biological Data Science	
分子構造情報学分野	キャンパス概要・交通アクセス23
Structural Biology	Campus and Access
ゲノム機能情報分野 Functional Genome Informatics	

未来ゲノム研究開発支援室(大学院教育研究支援実験施設) ··· 15

1

Laboratory of Genome Editing for Biomedical Research

所長挨拶

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

先端ナノ医工学分野

Computational and Systems Biology

Advanced Nanomedical Engineering

Computational Drug Discovery and Design

ロボット科学分野

Robotic Science 計算創薬科学分野

Message

組織図

# 未来生命科学研究部門

## Visionary Life Science

2025年5月現在

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、基盤となる生化学、遺伝学、細胞生物学と共に、 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 分析技術や超高解像度イメージング、organ-on-a chip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。生命の基礎研究、疾患の学理と応用研究を両輪として研究を展開 し「創生医学研究」の推進に貢献します。

(部門長 瀬川 勝盛)

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

人体模倣システム学分野 教授 高山 和雄

恒常性医学分野 教授 豊島 文子

## 医化学分野

**Medical Chemistry** 

瀬川 勝盛 教授 講師 宮田 佑吾 助教

永田 雅大(難治疾患研究所内講師)

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? どのように細胞内外で生じる様々な 変化を感知し応答するのか?」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、膜脂質の動態制御機構、膜変形への応答機構、自 然免疫応答の分子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。

## 一研究テーマー

- 細胞膜脂質の分布制御機構と膜変形応答の分子機構の解明
- 膜脂質の動態異常と疾患
- 自然免疫応答の分子機構

## 一主な発表論文一

- (1) Miyata Y et al, Nat Struct Mol Biol, 32(1): 185-198 (2025).
- (2) Miyata Y et al, FEBS Lett, 599(5): 656-666 (2025).
- (3) Miyata Y et al, J Biol Chem, 298(11):102527 (2022).
- (4) Miyata Y et al, STAR Protoc, 3(4):101870 (2022).
- (5) Ochiai Y et al, Proc Natl Acad Sci USA, 119(18):e2200582119 (2022).
- (6) Rvoden K et al. Proc Natl Acad Sci USA, 119(7): e2119286119 (2022).
- (7) Segawa K et al, J Clin Invest, 32(13): 108208 (2021).
- (8) Segawa K et al, Proc Natl Acad Sci USA, 115(48): 12212-12217 (2018).
- (9) Segawa K et al, J Biol Chem, 293(6): 2172-2182 (2018).
- (10) Segawa K et al, J Biol Chem, 291(2): 762-772 (2016).
- (11) Segawa K et al, Science, 344(6188): 1164-1168 (2014).

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

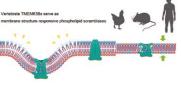
連絡先 瀬川 勝盛 segawa.mche@tmd.ac.jp

所在地 湯島地区 M&Dタワー22階





遺伝子の機能を理解し、ヒト疾患の理解へ







(教授)

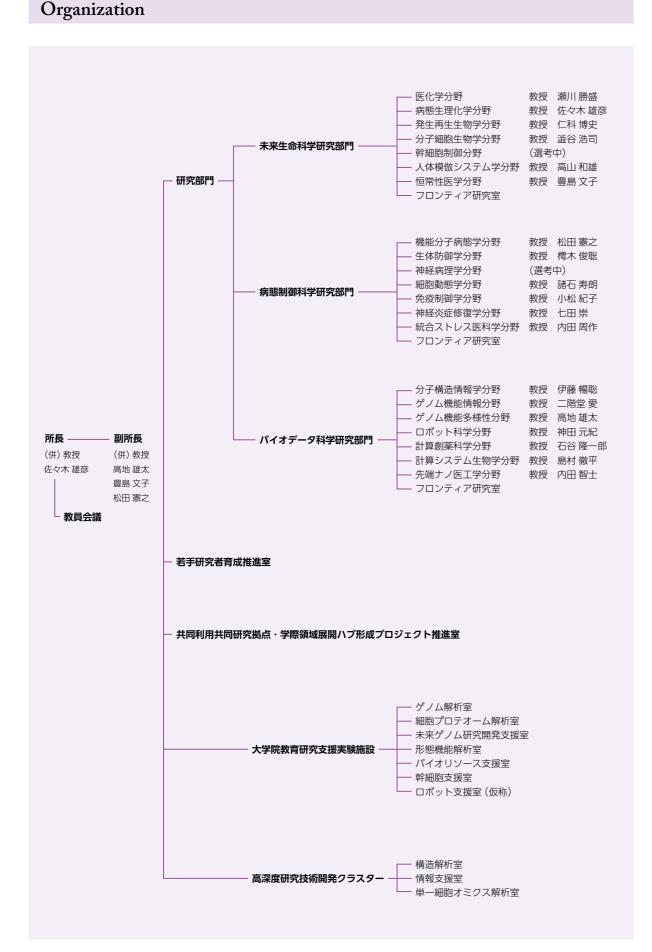


(講師)





(博士研究員)



## 病態生理化学分野

**Biochemical Pathophysiology** 

教授佐々木 雄彦准教授佐々木 純子助教梶保 博昭

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失調により出現する病態を解明することで、老化制御、加齢性疾患、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。

#### 一研究テーマー

- ●遺伝子改変マウスを用いて、老化、がん、炎症、神経疾患等の病態を解明
- 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
- 質量分析法による新しい脂質解析技術を開発

#### 一主な発表論文一

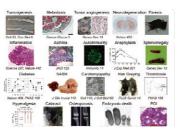
- (1) Kawai et al. The significance of electrical signals in maturing spermatozoa for phosphoinositide regulation through voltage-sensing phosphatase. *Nat Commun* 2024 15:7289
- (2) Tsuji et al. Definition of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate distribution by freeze-fracture replica labeling. J Cell Biol 2024 224, e202311067
- (3) Morioka et al. A mass spectrometric method for in-depth profiling of phosphoinositide regioisomers and their disease-associated regulation. *Nat Commun* 2022 13:83
- (4) Kofuji S et al. INPP4B is a Ptdlns(3,4,5)P<sub>3</sub> phosphatase that can act as a tumor suppressor. Cancer Discov 2015 5:730
- (5) Sasaki J et al. The PtdIns(3,4) P<sub>2</sub> phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. *Nature* 2010 465:497

ホームページ https://sites.google.com/view/byoutaiseirikagaku-university

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







## 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

肝形成不全マウス

「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ます。

## 一研究テーマー

- ●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

## 一主な発表論文一

- (1) Jing Pu et al. Lethal phenotype-based database screening identifies ceramide as a negative regulator of primitive streak formation. Stem Cells 41, 1142 (2023)
- (2) Noriyuki Azuma et al. Integrator complex subunit 15 controls mRNA splicing and is critical for eye development. Human Molecular Genetics 32, 2032 (2023)
- (3) Nishina H. [review] Physiological and pathological roles of the Hippo-YAP/TAZ signaling pathway in liver formation, homeostasis and tumorigenesis. Cancer Science 113, 1900 (2022)
- (4) Shin T et al. MKK7-deficiency in mature neurons impairs parental behavior in mice. Genes to Cells 26, 5 (2021)
- (5) Ooshiio T et al. Hepatocyte MKK7 Contributes to Restoration of the Liver Parenchyma Following Injury. Hepatology 73, 2510 (2021).
- (6) 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)

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





## 分子細胞生物学分野

Molecular Cell Biology

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

#### 一研究テーマー

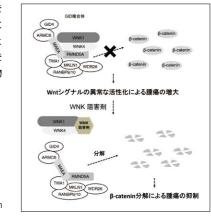
● 発生過程に関わる Wnt シグナル分子群の機能解析

としてXenopusを用いた機能解析を行っています。

●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

#### 一主な発表論文一

- (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).



助教





教授 高山 和雄

助教 山崎 雅子

出口 清香

澁谷 浩司

後藤 利保

清水 幹容

告司(教授) 後藤

(准教授) 清水 幹容

## 人体模倣システム分野

ホームページ https://www.tmd.ac.jp/mcb/

所在地 湯島地区 M&Dタワー23階

Synthetic Human Body System

本分野ではiPS細胞やオルガノイド、生体模倣デバイス (臓器チップ) を用いてヒトの臓器を生体外で創出する研究を行っております。主に、呼吸器と腸管、肝臓を対象とした研究を実施しています。開発した臓器モデルを用いてウイルス感染症や炎症、線維症のための創薬研究を進めています。臨床予測性の高い創薬技術を開発し、難治疾患の理解を深め、新たな治療薬を創出することを目標としています。

## 一研究テーマー

- ●オルガノイド技術を用いた肺・腸管・肝臓モデルの開発と創薬研究
- ●臓器チップ技術を用いた肺・腸管・肝臓モデルの開発と創薬研究
- ■高次培養技術を用いた高病原性ウイルスの治療薬の開発研究

#### 一主な発表論文一

- (1) Kakizaki M et al. The respective roles of TMPRSS2 and cathepsins for SARS-CoV-2 infection in human respiratory organoids. *J Virol*. 2025 Jan 31;99(1):e0185324.
- (2) Deguchi S et al. Construction of multilayered small intestine-like tissue by reproducing interstitial flow. Cell Stem Cell. 2024 Sep 5;31(9):1315-1326.e8.
- (3) Tamura T et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant. Cell Host Microbe. 2024 Feb 14;32(2):170-180.e12.
- (4) Tamura T et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants. *Nat Commun.* 2023 May 16;14(1):2800.
- (5) Hashimoto R et al. SARS-CoV-2 disrupts respiratory vascular barriers by suppressing Claudin-5 expression. Sci Adv. 2022 Sep 23;8(38):eabo6783.



所在地 湯島地区 M&Dタワー23階



5

**Homeostatic Medicine** 

教授豊島 文子准教授小林 芳彦助教阿部 真也プロジェクト助教天久 朝恒

体内の各臓器は、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。

#### 一研究テーマー

- ●妊娠と老化における皮膚リモデリング機構
- ●母体肝臓リモデリングと胎児発生の連関機構
- ストレスによる母体臓器リモデリングの破綻と疾患発症機構
- 生理的臓器リモデリング機構を基盤とした再生医療技術の開発

#### 一主な発表論文一

- Kozuki S et al. Periportal hepatocyte proliferation at midgestation governs maternal glucose homeostasis in mice. Commun. Biol. 6, 1226, 2023
- (2) 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
- (3) Oda Y et al. Discovery of anti-inflammatory physiological peptides that promote tissue repair by reinforcing epithelial barrier formation. Sci. Adv. 7, 47, 2021
- (4) Ichijo R et al. Vasculature-driven stem cell population coordinates tissue scaling in dynamic organs. Sci. Adv. 7, 7, 2021
- (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.homeo-med.s.isct.ac.jp/

連絡先 豊島 文子

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 樗木 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 樗木 俊聡

細胞動態学分野 教授 諸石 寿朗

**免疫制御学分野** 教授 小松 紀子

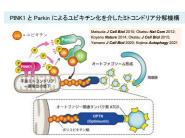
神経炎症修復学分野 教授 七田 崇

統合ストレス医科学分野 教授 内田 周作

## 機能分子病態学分野

Biomolecular Pathogenesis

機能分子病態学分野では、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、遺伝性潜性パーキンソン病の発症機構の解明があります。具体的には、PINK1と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や、DJ-1が反応性の代謝副産物を解毒するメカニズムを解明し、これらのプロセスの破綻が遺伝性潜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に着目しながら、遺伝性潜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。



講師(キャリアアップ) 小松谷 史香

松田 憲之

教授

## 一研究テーマー

- ●遺伝性パーキンソン病に関連する"PINK1/Parkin依存性マイトファジー"におけるOPTNやTBK1の役割の理解
- ●リジン残基に対する新しい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新規因子の同定と解析

## 一主な発表論文一

- Koyano et al. Quality control of ABCD3 by the VCP-FAF2 complex suppresses excessive pexophagy. Autophagy (2025).
- (2) Koyano et al. AAA+ ATPase chaperone p97/VCPFAF2 governs basal pexophagy. Nature Commun (2024).
- (3) Endo et al. TBK1 adaptor AZI2/NAP1 regulates NDP52-driven mitochondrial autophagy. JBC (2024).
- (4) Watanabe et al. The origin of esterase activity of Parkinson's disease causative factor DJ-1 implied by evolutionary trace analysis of its prokaryotic homolog HchA. JBC (2024).
- (5) Yamano et al. Optineurin provides a mitophagy contact site for TBK1 activation.  $\it{EMBO}\ J$ . (2024).

ホームページ https://www.tmd.ac.jp/mri/biom/

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** 

「生体の防御と恒常性維持の統合的理解」に焦点をあて、免疫細胞や組織幹細胞の分化や機 能を解明することを目的にしています。主として、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

#### 一研究テーマー

- ミエロイド系細胞の分化・機能研究と治療応用
- ●免疫系・組織幹細胞系連関による自己免疫・自己炎症疾患誘導機構の解明
- ●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

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。

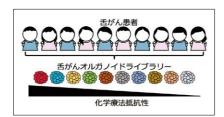
#### 一主な発表論文等-

- (1) Sase M et al., Dev Cell 60, 396-413 (2025)
- (2) Ziegler-Heitbrock L et al., Nat Rev Immunol 23, 1-2 (2023)
- (3) Kanavama M et al., J Exp Med 220, e20221221 (2023)
- (4) 樗木俊聡&佐藤卓 Nature ダイジェスト 2, 22-25 (2021)
- (5) Sato T et al., Nature Cell Biology 22,919-926 (2020)
- (6) Kawamura S et al., *Immunity* 46, 835-48 (2017)
- (7) Ohyagi H, Onai N et al., Immunity 39, 584-98 (2013)
- (8) Onai N et al., Immunity 38, 943-57 (2013)
- (9) Tezuka H et al., Immunity 34, 247-57 (2011)
- (10) Sato T et al., Nature Medicine 15, 696-700 (2009)
- (11) Tezuka H et al., *Nature* 448, 929-33 (2007)

ホームページ https://tmdu.ohteki-lab.com/

連絡先 樗木 俊聡 ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp

所在地 湯島地区 M&Dタワー19階



教授 准教授

助教

樗木 俊聡

金山 剛士

尾崎 冨美子



Sase M et al., Dev Cell (2025) より改変の上転載



## 細胞動態学分野

**Cellular Dynamics** 

教授 諸石 寿朗 助教 仁田 暁大

多細胞生物では、さまざまな種類の細胞が複雑に相互作用する ことによって、細胞集団としての生命体が維持されます。本分 野では、多細胞生物を構成する細胞の多様性を理解し、その動 態を制御する科学技術の開発を目指した研究を推進しています。 特に、がん化の過程や個体発生における細胞動態に注目し、個々 の細胞の運命決定機構や細胞間相互作用を通じた細胞集団とし ての振る舞いの解明に取り組んでいます。

#### 一研究テーマー

- がんの発生・進展のメカニズム解明と治療法開発
- ●臓器形成のメカニズム解明と医療応用

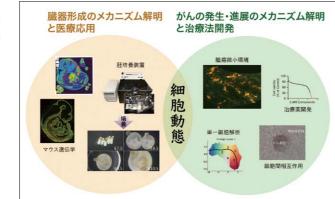
## 一主な発表論文一

- (1) Thinyakul et al., Commun. Biol. 7, 1343 (2024)
- (2) Nita et al., Inflamm. Regener. 44, 18 (2024)
- (3) Hinokuma et al., Cancer Sci. 114, 4355-4364 (2023) (4) Yamane et al., JCI insight 7, e156802 (2022)
- (5) Muto et al., *J. Exp. Med.* 216, 950-965 (2019)
- (6) Moroishi et al., Cell 167, 1525-1539 (2016)
- (7) Moroishi et al., Genes Dev. 29, 1271-1284 (2015)
- (8) Moroishi et al., Nat. Rev. Cancer 15, 73-79 (2015)
- (9) Moroishi et al., J. Biol. Chem. 289, 16430-16441 (2014)
- (10) Moroishi et al., *Cell Metab.* 14, 339-351 (2011)

ホームページ https://www.moroishi-lab.com

連絡先 諸石 寿朗 moroishi.toshiro@tmd.ac.jp

所在地 湯島地区 M&Dタワー22階北西側







## 免疫制御学分野

**Immune Regulation** 

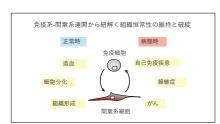
個体の健康を維持するために必須な免疫システムに着眼し、おもに免疫細胞と組織構成細 胞、及びその相互作用の解析を通して、微小環境における免疫恒常性の維持と破綻の機構 を解明します。特に病原性T細胞と組織特異的な間葉系細胞に着目し、自己免疫疾患をは じめとする難治疾患の病態解明や治療・診断に応用することを目指しています。

#### 一研究テーマー

- ●微小環境における病原性T細胞、間葉系細胞の形成機構の解明
- T細胞分化可塑性の免疫疾患、非免疫疾患における意義の解明
- 難治疾患の形成に関わる新しい免疫細胞・間葉系細胞の同定
- 自己免疫疾患をはじめとする難治疾患の新しい制御法の開発

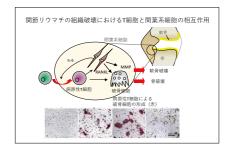
#### 一主な発表論文一

- (1) Huynh NC et al *Inflamm Regen.* 44(1):36. (2024)
- (2) Komagamine et al Inflamm Regen. 43(1):44. (2023)
- (3) Komatsu et al Nat Rev Rheumatol. 18(7):415-429. (2022) (4) Komatsu et al *J Clin Invest*. 131(6):143060. (2021)
- (5) Komatsu et al Nat Med 20(1), 62-8 (2014)



教授 小松 紀子

助教 項 慧慧



ホームページ 準備中 researchmapは https://researchmap.jp/nkomatsu27

連絡先 小松 紀子

所在地 湯島地区 M&Dタワー21階



教授 七田崇

助教 津山淳

助教 酒井 誠一郎

## 神経炎症修復学分野

**Neuroinflammation and Repair** 

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。

#### 一研究テーマー

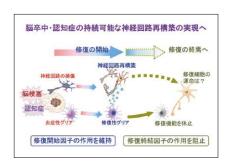
- 脳が損傷した後の炎症・免疫メカニズムの解明
- ●脳機能回復をもたらす修復メカニズムの神経科学的解析
- 脳内免疫と神経修復の関連性を解明する、神経科学 免疫学融合分野の開拓
- 以上の視点に基づく、脳機能回復薬の開発

#### 一主な発表論文一

- (1) Nakamura A. et al. Neuron. 111: 2995-3010 (2023)
- (2) Shichita T. Nat Rev Neurosci. 24:299-312 (2023)
- (3) Shichita T, et al. Nat Med. 23(6):723-732 (2017)
- (4) Shichita T, et al. Nat Med. 18(6):911-917 (2012) (5) Shichita T, et al. *Nat Med*. 15(8):946-950 (2009)

ホームページ http://strk-renaissance.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





## 統合ストレス医科学分野

**Integrative Stress Science** 

教授 内田 周作

心理・社会的ストレスは精神・神経疾患や身体疾患の発症リスクを増大させます。 しかし、ストレスが生体に及ぼす影響とそのメカニズムについてはよくわかっていません。また、ストレスに対する応答は個人により大きく異なります。当分野ではストレスによる行動変容の多様性創発メカニズムを分子・細胞・神経回路の多階層レベルで解明し、ストレス性疾患の病態解明や治療法・予防法の開発をめざします。特にストレス環境下でも"元気な状態"を維持するレジリエンスのメカニズム解明研究を通じて、逆境でも発症・再発を予防する医薬品等の研究開発に貢献します。

# 

## 一研究テーマー

- ●ストレスレジリエンスの分子神経メカニズムの解明研究
- 環境ストレスによる行動変容の個体差を創発する脳内メカニズム解明研究
- •精神疾患・神経疾患をはじめとする難治疾患の病態解明と治療法の開発

#### 一主な発表論文等―

- (1) Kawatake-Kuno et al., *Neuron*, 2024 112(8):1265-1285.
- (2) Li et al., *Neuron*, 2024, 112, 786-804.
- (3) Inaba et al., Science Advances, 2023, 9, eade5397.
- (4) Uchida et al., Cell Reports, 2017, 18, 352-366.
- (5) Uchida et al., Nature Communications, 2014, 5, 4389.
- (6) Uchida et al., PNAS, 2011, 108, 1681-1686.
- (7) Uchida et al., *Neuron*, 2011, 69, 359-372.



ホームページ https://sites.google.com/view/iss-sciencetokyo 連絡先 内田 周作 uchida.shusaku@tmd.ac.jp

所在地 湯島地区 M&Dタワー21階

# 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、ロボットによる自動実験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。

バイオデータ科学研究部門

(部門長 二階堂 愛)

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

ロボット科学分野 教授 神田 元紀

計算創薬科学分野 教授 石谷 隆一郎

計算システム生物学分野 教授 島村 徹平

**先端ナノ医工学分野** 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 花園 祐矢 助教 菊地 正樹

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。

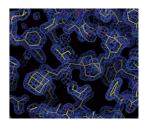
#### 一研究テーマー

- 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

## 一主な発表論文―

- (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 α,25-dihydroxyvitamin D3: Synthesis, Tissue Selective Biological Activities, and X-ray Crystal Structural Analysis of Its Vitamin D Receptor Complex J. Med. Chem.,
- (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)





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

ホームページ 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

## ゲノム機能情報分野

**Functional Genome Informatics** 

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。

#### 一研究テーマー

- ●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

## 一主な発表論文一

- (1) Ikkyu K. et al. The Effect of Multi-task Learning on the Prediction of Neoantigen–MHC Class II Binding. IEEE Transactions on Computational Biology and Bioinformatics 1-12 2025
- (2) Takada H et al. Single-cell transcriptomics uncovers EGFR signaling-mediated gastric progenitor cell differentiation in stomach homeostasis. *Nature Comm.* 2023
- (3) Tsuyuzaki K. et al. scTensor detects many-to-many cell-cell interactions from single cell RNA-sequencing data. BMC Bioinfo. 2023
- (4) Morita R. Tracing the origin of hair follicle stem cells. Nature. 2021
- (5) 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.
- (6) Sasagawa Y et al. Quartz-Seq2: a high-throughput single-cell RNA-sequencing method that effectively uses limited sequence reads. *Genome Biology*. 2018

ホームページ https://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S2456



高地 雄太西田 奈央

上田 真保子

**GWAS** 

×

eQTL/sQTL

ビッグデータ

病態解明

疾患ビッグデータの横断的解析

二階堂 愛

笹川 洋平

山根 万里子

准教授

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

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・シークエ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、いわゆるプレシジョン医療の確立を目指します。

#### 一研究テーマー

- ●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

## 一主な発表論文一

12

- (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.gfd@mri.tmd.ac.jp

所在地 湯島地区 M&Dタワー24階北西側

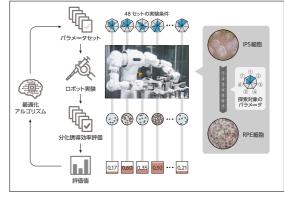
# ロボット科学分野

Robotic Science 教授 神田 元紀 講師 椨 康一

ロボットやAIとともに「新しい科学研究のありかた」をつくることを目指し、生命科学研究における自動化技術の開発と、その基盤となる学問体系の構築に取り組んでいます。分子生物学や細胞生物学にロボットやAIを導入することで、人間の手だけでは成しえなかった実験や研究を実現します。さらに、多数のロボットを連携させた大規模実験施設の実現を視野に入れ、次世代の研究環境を切り拓くための技術開発を進めています。

#### 一研究テーマー

- ●生命科学研究における自動化技術の開発
- 自動化技術の基盤となる学問体系の構築
- ロボット実験施設の開発と運用



AIとロボットによる分化誘導条件の自律最適化

#### 一主な発表論文一

- (1) Kato A et al. Regional developers' community accelerates laboratory automation. SLAS Technol. 2024
- (2) Terada M et al. Robotic cell processing facility for clinical research of retinal cell therapy. SLAS Technol. 2023
- (3) Kanda GN and Tsuzuki T et al. Robotic search for optimal cell culture in regenerative medicine. eLife 2022
- (4) Ochiai K and Motozawa N et al. A variable-scheduling maintenance culture platform for mammalian cells. SLAS Technol. 2021

ホームページ https://rosci.org/

連絡先 神田 元紀 genki.kanda@tmd.ac.jp

所在地 湯島地区 M&Dタワー20階北側



石谷 隆一郎

森脇 由隆

吉川 成輝

## 計算創薬科学分野

**Computational Drug Discovery and Design** 

研究室では、生命現象の解明を目指し、計算物理化学と情報科学の両方の手法を融合させた研究に取り組んでいます。 そして、最終的には生体分子を設計・制御する方法論を確立し、将来的には医薬品開発に応用することを視野に入れ研究を進めています。 さらに、研究プロセスの効率化を実現するため、計算と実験を自動で連携する実験自動化システムの開発にも注力しています。

## 一研究テーマー

- ●生体高分子 (タンパク質、RNAなど) のシミュレーションによるダイナミクス解明
- 深層学習・シミュレーションを用いた生合成遺伝子クラスターに眠る新奇酵素の解明
- 深層学習の構造生物学・深層学習の構造ベース低分子・中分子創薬への応用
- ●実験自動化技術の開発

## ―主な発表論文―

- Mori T, Moriwaki Y, et al., Molecular basis for the diversification of lincosamide biosynthesis by pyridoxal phosphate-dependent enzymes. *Nature Chemistry* 2025 17, 256–264
- (2) Kim G, et al., Easy and accurate protein structure prediction using ColabFold. Nature Protocols 2025 20, 620–642
- (3) Ishitani R, et al., Protein ligand binding site prediction using graph transformer neural network, PLoS ONE, 2024 19, e0308425
- (4) Homma M, et al., Insights into stereoselective ring formation in canonical strigolactone: Identification of a dirigent domain-containing enzyme catalyzing orobanchol synthesis, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2024 121, e2313683121
- (5) Ishitani R, et al. De novo molecular design using a reversible tree representation of chemical compounds and deep reinforcement learning, J. Chem. Inf. Model. 2022 62, 17, 4032–4048
- (6) Suenaga R, et al. Lateral access mechanism of LPA receptor probed by molecular dynamics simulation, PLoS One. 2022 17, e0263296

ホームページ https://cddlab.io/

連絡先 info@cddlab.io

所在地 湯島地区 M&Dタワー25 階南側









## 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

プロジェクト講師 阿部興 助教 林 康貴

プロジェクト助教 西山 尚来 プロジェクト助教 柚木 慎太郎

最先端のデータサイエンスと深層学習を基軸とし、膨大な生命情報を読み解く統計モデル・情報解析 技術を開発しています。ゲノム/トランスクリプトーム/エピゲノムなどのオミクスデータや生体イ メージングデータを統合し、生体システムの理解・予測・制御を可能にするデータ駆動型アプローチ を開発しています。特に、情報学と医学を横断する融合研究により、生命システムの動作原理をボト ムアップに解明し、医療イノベーションの創出を目指しています。

# $d \sim N(u(z,c),\sigma^2(z,c))$ 平均変化: $\mu(z,c)$ 分散: $\sigma^2(z,c)$ **建酌状態** 実就条件

深層生成モデルによる 細胞運命決定シミュレーション

## 一研究テーマー

- ●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
- ●深層学習と分子動力学シミュレーションによるタンパク・ペプチド自動設計・最適化

#### 一主な発表論文一

- (1) Mizukoshi C et al. DeepKINET: a deep generative model for estimating single-cell RNA splicing and degradation rates. Genome Biol 25(1):229
- (2) Majima K et al. LineageVAE: reconstructing historical cell states and transcriptomes toward unobserved progenitors. Bioinformatics 40(10):btae520 (2024)
- (3) Hashimoto M et al. Spatial and single-cell colocalisation analysis reveals MDK-mediated immunosuppressive environment with regulatory T cells in colorectal carcinogenesis. *EBioMedicine* 103:105102 (2024)
- (4) Kojima Y et al. Single-cell colocalization analysis using a deep generative model. Cell Syst 15(2):180-192.e7 (2024)
- (5) Abe K, Shimamura T. UNMF: a unified nonnegative matrix factorization for multi-dimensional omics data. Brief Bioinform 24(5):bbad253 (2023)

ホームページ https://www.shimamlab.info/

連絡先 島村 徹平 shimamura.t.743c@m.isct.ac.jp

所在地 湯島地区 M&Dタワー23階





## 先端ナノ医工学分野

**Advanced Nanomedical Engineering** 

教授 内田智士

持田 祐希 プロジェクト助教 石川 絢一

助教 乗松 純平 プロジェクト研究員 Le Bui Thao Nguyen

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。

## 一研究テーマー

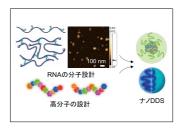
- ●高分子を用いたナノDDSの基盤技術開発
- RNA工学を基盤とした機能化mRNAの創出
- mRNAワクチン、mRNA医薬を用いた疾患治療研究
- ●企業との共同によるナノ DDS の臨床開発

## 一主な発表論文一

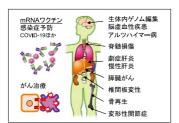
- (1) Carrier-free mRNA vaccine induces robust immunity against SARS-CoV-2 in mice and non-human primates without systemic reactogenicity. Molecular Therapy 32, 1266-1283. (2024)
- (2) Comb-structured mRNA vaccine tethered with short double-stranded RNA adjuvants maximizes cellular immunity for cancer treatment, PNAS 120, e2214320120, (2023)
- (3) Transient stealth coating of liver sinusoidal wall by anchoring two-armed PEG for retargeting nanomedicines, Science Advances 6, eabb8133, (2020)
- (4) A chemically unmodified agonistic DNA with growth factor functionality for in vivo therapeutic application, Science Advances 6, eaay2801, (2020)
- (5) Bundling mRNA Strands to Prepare Nano-Assemblies with Enhanced Stability Towards RNase for In Vivo Delivery, Angew. Chem. Int. Ed. 58, 11360-11363, (2019)

ホームページ https://www.tmd.ac.jp/mri/anme/index.html 連絡先 内田 智士 uchida.s.3450@m.isct.ac.jp

所在地 湯島地区 M&Dタワー24階



ナノDDSの設計



動物モデルを用いた疾患治療例



## 未来ゲノム研究開発支援室(大学院教育研究支援実験施設)

Laboratory of Genome Editing for Biomedical Research

## 助教 鈴木 亨

連絡先 t-suzuki.lra@mri.tmd.ac.jp 所在地 駿河台地区 22号館4階

## 一研究テーマー

- 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

#### 一主な発表論文一

- (1) Suzuki T. The C-terminal domain of Emi2 conjugated to cell-penetrating peptide activates mouse oocyte. Frontiers in Cell and Developmental Biology, Apr 14:13:1578020, 2025.
- (2) 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.
- (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 epididymidal 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.

# 写真で見る難治疾患研究所のイベント

## **Snapshots of Medical Research Laboratory 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。本研究所における最先端の疾患研究、生命科学研究の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。

## ▶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。



# 大学院教育研究支援実験施設

## Advanced Technology Laboratory

施設長 高地 雄太

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ーへの貢献も目指しています。

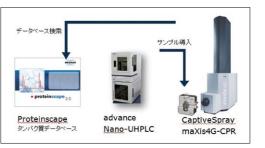
## >> ゲノム解析室

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(1機)、レーザーマイクロダイセクション(1機)、凍結ミクロトーム(2機)、ロータリーミクロトーム(2機)、滑走式ミクロトーム(1機)、自動固定包埋装置(2機)、組織包埋装置(1機)、およびリアルタイムPCR(2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)、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。







## >> 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。







## >> 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。





## >> 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、臓器や組織が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。



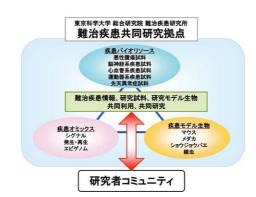
# 難治疾患共同研究拠点

## Joint Usage/Research Center for Intractable Diseases

東京科学大学総合研究院難治疾患研究所は、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おられる研究者コミュニティー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。





## 2024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



学際領域展開ハブ形成プログラム 「多階層ストレス疾患の克服」 セミナー (2024.7.10 開催)



難治疾患共同研究拠点シンポジウム (2024.11.21開催)



駿河台国際シンポジウム (2024.11.21開催)

# 高深度オミクス医学研究拠点整備事業

## Medical Research Center for High Depth Omics

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常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ぐらい働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働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ーへの 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、リピドミクス、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。

# 共同利用・共同研究システム形成事業

## ~学際領域展開ハブ形成プログラム~(多階層ストレス疾患の克服)

Joint Usage/Research System Project

Coalition of Universities for Research Excellence Program (CURE) Interdisciplinary Research Hub "Overcoming multi-level stress diseases"

難治疾患研究所は、2023年に共同利用・共同研究システム形成事業 学際領域展開ハブ形成プログラムに採択され、難治疾患共同研究拠点を中核として東京都医学総合研究所、国立精神・神経医療研究センターとの連携により、学際領域展開ハブプログラム「多階層ストレス疾患の克服」を開始しました。この事業では、基礎医学・生命科学と精神医学・心理学を融合させるための新たな連携体制の構築を通じて、遺伝子・細胞から精神・ヒト社会までの多階層にわたるストレス疾患の病因・病態形成機構解明と診断・予防・治療法の開発を推進し、ストレス社会における人類の健康増進に資する新しい医療や提言に向けた基盤構築を目指します。

生体は、外界から受ける多様なストレスを感知し適応・修復する機構を備えています。このような生物が持つしなやかさは、ストレスに対するレジリエンス機構と呼ばれ、多彩な環境下での生存を可能とする生物戦略として精力的に研究が進められてきました。一方、ヒトの現代社会においては、自然界からの生物的なストレスだけではなく、過労、運動・睡眠不足、家庭・教育環境など、従来生物が直面してこなかったヒト固有の社会的ストレスが急速に蔓延しており、社会的ストレスによって引き起こされる様々な疾患が全世界的な問題となっています。

本事業では、生物的ストレス疾患研究を推進してきた難治疾患共同研究拠点を基礎として、精神・神経疾患リソースを有し診断・治療・予防法の開発とコホート研究を推進してきた東京都医学総合研究所ならびに国立精神・神経医療研究センターとの連携体制を形成することにより、従来の生物的ストレス研究を現代社会型ストレス研究に展開するための学際研究ハブを構築します。国内・国外の研究者や研究機関・学会との共同研究・共催シンポジウムを通して、遺伝子・細胞から個体・社会まで一気通貫した多階層ストレス疾患学際研究領域の全国的な底上げを図り、階層横断型のストレス研究推進を担う次世代研究者の教育・育成を行うとともに、人類の健康増進に資する新しい医療や行政施策への提言基盤の形成を目指します。

# 2024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
(神経病理学分野) 本間 秀典 プロジェクト准教授 吉岡 優希 特任助教 藤田 慶大 非常勤講師 岡澤 均 教授	「ビッグデータを用いた時系列トータルシミュレーションによって新しい病態・バイオマーカーを発見」 一脊髄小脳失調症では超早期から脳炎症につながる分子的変化が起きている―	Dynamic molecular network analysis of iPSC differentiation to Purkinje cells delineates the role of ISG15 in temporal regulation of SCA1 pathology at the earliest stage	Communications Biology
(計算システム生物学分野) 島村 徹平 教授	大腸がん発がんにおける免疫寛容を引き起こす仕組みを同定 早期から使用できる大腸がんに対する免疫療法開発に 向けた一歩	Spatial and single-cell colocalisation analysis reveals MDK-mediated immunosuppressive environment with regulatory T cells in colorectal carcinogenesis	eBioMedicine
(ゲノム機能多様性分野) 稲毛純 非常勤講師 高地 雄太 教授	「長鎖シーケンスによるヒト免疫細胞の RNA データベースの構築」 一自己免疫疾患やアルツハイマー病などの免疫関連疾患の病態解明と新規治療法開発へ新たな可能性一	Long-read Sequencing for 29 Immune Cell Subsets Reveals Disease-linked Isoforms	Nature Communications
(生体防御学分野) 秋山 めぐみ 大学院生 金山 剛士 准教授 樗木 俊聡 教授	「単球を介した急性炎症期の新しい炎症制御機構を発見」 一全身炎症の新たな治療法やバイオマーカーの開発へ向けて一	An early regulatory mechanism of hyperinflammation by restricting monocyte contribution	Frontiers in Immunology
(病態生理化学分野) 佐々木 雄彦 教授	がん抑制の分子メカニズム解明に新局面 ~ゲノム異常の原因解明に期待~	p53 ensures the normal behavior and modification of G1/S-specific histone H3.1 in the nucleus	Life Science Alliance
(免疫制御学分野) 小松 紀子 教授	「関節リウマチの治療薬の作用機序の一端を解明」 一 病態解明と治療法開発へ道 ―	Oncostatin M-driven macrophage- fibroblast circuits as a drug target in autoimmune arthritis	Inflammation and Regeneration
(神経病理学分野) 吉岡 優希 特任助教 岡澤 均 教授	「老化と神経変性疾患の関係性を、核小体分子 PQBP3 が説明する」 一老化と神経変性疾患に共通した分子基盤を解明 —	PQBP3 prevents senescence by suppressing PSME3-mediated proteasomal Lamin B1 degradation	The EMBO Journal
(計算システム生物学分野) 島村 徹平 教授 小嶋 泰弘 連携研究員	「深層生成モデルを活用した一細胞レベルの mRNA スプライシングと分解の解析」 一 遺伝子発現制御メカニズムの解明に向けた革新的ツールの開発 一	DeepKINET: a deep generative model for estimating single-cell RNA splicing and degradation rates	Genome Biology
(計算システム生物学分野) 島村 徹平 教授 小嶋 泰弘 連携研究員	「深層生成モデルを活用した一細胞解像度での細胞状態 遷移解析ツールの開発」 一 実験的に観測不可能なヒストリカルな遺伝子発現制 御の解明へ —	LineageVAE: Reconstructing Historical Cell States and Transcriptomes toward Unobserved Progenitors	Bioinformatics
(ゲノム機能多様性分野) 上田 真保子 助教 高地 雄太 教授	「インターフェロン応答を制御する経時的なアイソフォームスイッチングの役割」 一選択的スプライシングの遺伝子機能への影響を探る一	Functional and Dynamic Profiling of Transcript Isoforms Reveals Essential Roles of Alternative Splicing in Interferon Response	Cell Genomics
(医化学分野) 瀬川 勝盛 教授	細胞膜リン脂質の分布を制御する新しいメカニズムを 発見	Membrane structure-responsive lipid scrambling by TMEM63B to control plasma membrane lipid distribution	Nature Structural & Molecular Biology
(機能分子病態学分野) 小松谷 史香 助教 松田 憲之 教授	細胞の品質管理メカニズム:ペルオキシソーム分解を抑制する新たな仕組みを発見	AAA+ ATPase chaperone p97/VCPFAF2 governs basal pexophagy	Nature communications
(生体防御学分野) 樗木 俊聡 教授	舌がんの再発メカニズムを解明、新たな治療法に道	Comparative analysis of tongue cancer organoids among patients identifies the heritable nature of minimal residual disease	Developmental Cell
(病態生理化学分野) 佐々木 雄彦 教授	電子顕微鏡技術を駆使して高機能膜脂質の超微細分布 を解明	Definition of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate distribution by freeze- fracture replica labeling	Journal of Cell Biology
(生体防御学分野) 樗木 俊聡 教授	ヒト食道がんオルガノイドを用いた化学療法抵抗性機 序解明 一化学療法抵抗性食道がんの診断・治療法開発へ光一	An organoid model of human esophageal squamous cell carcinomas (ESCCs) uncovers the chemotherapy-resistant ESCC features	Communications Biology

\*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

## 東京科学大学HP(https://www.isct.ac.jp/ja)→「教育」→「学院、学部・研究科」

東京科学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

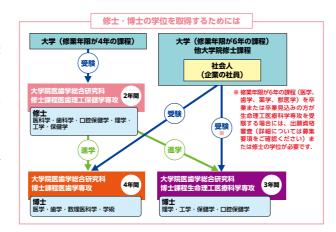
## 医歯学専攻

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

旧東京医科歯科大学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」

東京科学大学では、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

