

# ゲノム医学

スタッフ 教授 時野 隆 至 准教授 井戸川 雅 史 助教 丹 下 正一朗

## 癌をはじめとした疾患関連遺伝子の特定、発病メカニズムの解明

病気の発症には、遺伝的要因と環境要因が関与しており、単一の遺伝子変異による「遺伝病」をはじめ、癌、感染症、生活習慣病などの疾患にも複数の遺伝子が複雑に関与していることが明らかになってきた。ヒトゲノム解析の進展による膨大なヒト遺伝子情報の蓄積から、これらの疾患の発症原因、発病メカニズムを根本から解明し、従来の方法では解決することが困難であった疾病も克服することが可能になってきた。

本専攻科目では、ヒトゲノム情報を基盤として、癌をはじめとした疾患関連遺伝子の特定、疾患の診断法、有効な予防法などにつながる分子レベルの基礎的研究を行います。

## 研究テーマ

- 1 悪性腫瘍の発症機構の解明をめざした分子遺伝学および分子生物学的研究
- 2 がん抑制遺伝子 p 5 3 の機能解明に関する研究
- 3 がんゲノム解析によるがんの遺伝子診断、個別化治療への展開および応用をめざした研究

## 研究内容の具体例

- 1 種々の腫瘍において、その発生及び進展、悪性化にかかわる癌遺伝子・癌抑制遺伝子を同定することによって、発癌の機序を明らかにし、遺伝子情報に基づく革新的な診断法、予防法への応用を目指します。
- 2 広範な種類のヒト悪性腫瘍で高頻度に欠失及び変異が認められている癌抑制遺伝子 p 5 3 は転写因子として機能します。p 5 3 によって発現制御される遺伝子（p 5 3 標的遺伝子群）は細胞周期、アポトーシス誘導、DNA 修復、染色体ゲノムの安定性、血管新生阻害など多種多様な機能を発揮して、その結果、癌細胞の化学療法・放射線感受性に関わっています。本専攻科目では、新規の p 5 3 標的遺伝子の単離と機能解明を行っています。
- 3 次世代シーケンサを利用したがんゲノム解析によってがん悪性度、治療感受性診断法および新規標的治療薬の開発など臨床応用に直結する研究を発展させる。

## 大学院での研究生活について

大学院の目標は研究者としての基本を身に付けることにあります。最先端の領域で与えられたテーマについて研究計画を立てること、実験材料の調整や測定など必要な実験技術を習得すること、実験結果を客観的に評価すること、学術論文にまとめることなどです。その過程で研究において何が重要かを見抜く力を養うことができれば、素晴らしいことです。

## 大学院修了後の進路

大学院修了後の進路は様々であるが、留学を希望する大学院生に対しては、世界の最先端に行く施設での海外留学も推奨している。

# 分子医学

スタッフ 准教授 佐久間 裕 司

## 研究方針

当部門は肺癌の中でも特に症例数の多い肺腺癌(*EGFR* 遺伝子あるいは *KRAS* 遺伝子に変異を有する腺癌)を対象に研究を行っている。さらに当部門は非腫瘍性呼吸器疾患まで研究対象を広げており、肺癌と並ぶ難治性疾患である特発性肺線維症の研究も行っている。いずれも関係する臨床各科と密接に連携し、臨床を意識した研究を行っている。

## 研究テーマ

1. 肺癌の分子病理学的研究
2. 特発性肺線維症の発症・進展機構の解明
3. 周皮細胞の細胞生物学的解析
4. 正常末梢肺上皮幹細胞の細胞生物学的解析

## 研究内容の具体例

1. 病理組織学的に“肺腺癌”と分類される腫瘍には発生原因、臨床経過等を異にする多数の亜型が含まれている。最適の治療法も亜型ごとにそれぞれ異なる。また同一癌細胞でも生存環境（細胞外器質と接着しているか浮遊環境かなど）により薬剤感受性は大きく変動する。株化された癌細胞を細胞生物学的、分子生物学的手法を用いて解析することはもちろんであるが、医学系大学院である強みを活かして臨床検体（特に患者由来の腫瘍組織）で積極的に裏付けを取ることを心掛けている。

2 + 3. 特発性肺線維症は病理組織学的に“通常型間質性肺炎”とも呼ばれる疾患であるが、炎症細胞の浸潤は乏しく、ステロイド治療にも反応しないことから本質的に炎症性疾患ではないと考えられている。その病態は、喫煙などにより障害が加わった肺胞上皮が異常なサイトカインを分泌し、それにより活性化した“線維芽細胞”が膠原線維を過剰に産生し、結果として肺が硬化し、呼吸能が低下すること、と想定している。“線維芽細胞”とされる細胞は実は血管周皮細胞に由来すると考えられ、正常肺組織由来の周皮細胞を分離・培養する系を確立した。現在、この周皮細胞を効果的に細胞死させる方法を解析中である。

4. 上記2 + 3の研究の一環として正常肺組織に由来する末梢肺上皮細胞の培養系を確立した。この細胞は細気管支様でもあり、肺胞上皮様でもあるという *bi-potent* な幹細胞様細胞であり、将来的に細胞治療に使用しようと期待し解析を行っている。

## 大学院での研究生活について

原則的には、平日の9時から18時に実験を行う。毎週水曜日にデータ検討会と抄読会を交互に行うことにより、皆で研究室内の研究の進捗状況を把握するとともに、英語論文の抄読を通じて最新の知識を得る。積極的に基礎系または臨床系の学会で発表する。大学院生には時間・研究費の許す範囲ではあるが、自身で作業仮説を立て、実験で検証し、結果を論文として纏める過程を通じて研究者としていきるための基礎的スキルを身に付けていただきたい。

## 大学院修了後の進路

機会があれば、国内外への留学を勧めている。また臨床講座出身の大学院生が臨床に戻った後も共同研究を行い、本学から多くの研究成果を発信したいと考えている。

# 分子細胞生物学

スタッフ 教授 佐々木 泰 史      准教授 鈴木 健 史

## 分子、細胞の両レベルで病態にアプローチしよう

最近のゲノム研究の飛躍的な進展とヒト遺伝情報の蓄積により、がんを含むさまざまな領域においてゲノム異常を基にして適切な治療法や発症予防法を開発する **precision medicine** が推進されてきた。現在、内外の臨床講座と連携し、ゲノム情報に基づいた個別化医療の理想に近づく基礎研究を進めている。一方、「生物学の問題を解く鍵は、最終的には細胞の中で探しだされるに違いない」と言われる。医学研究にとって欠くことのできない基盤である細胞生物学は、分子生物学の新しい技術をもちいて飛躍的に進歩し、体系化されてきた。私たちの研究室では、疾患発症、病態のメカニズムを遺伝子レベルから細胞および個体レベルで探求している。

## 研究テーマ

1. がんゲノム医療を目指した基礎的研究
2. 種々の腫瘍におけるがん関連遺伝子の同定と機能解析
3. がん精巢抗原遺伝子の発現に起因するがん幹細胞の機能形態的研究

## 研究内容

1. 腫瘍の種類により解析パネルを構築し、個々の症例に特徴的な遺伝子変異、コピー数異常 (CNV, copy number variant)、融合遺伝子を同定し、治療抵抗性、再発・予後不良との相関性を分析する。遺伝子異常の解析には、本学教育機器センターに導入されている、次世代半導体シーケンサーを用いる。
2. p53 ネットワーク破綻によって変化するトランスクリプトーム (非コード RNA を含む) をマイクロアレイ、次世代シーケンサーを用いて解析する。臨床検体における発現解析から、がんの診断・治療のバイオマーカーとしての有用性を検討する。
3. がん幹細胞のみが緑色の蛍光を発する培養細胞株 SW480-OCT-GFP を使い、がん幹細胞の細胞生物学的特性を調べる。特に、がん精巢抗原遺伝子の発現とがん幹細胞の関係や、それに起因するがん幹細胞に特徴的な細胞機能形態を解明する。

## 大学院での研究生活について

個々に研究テーマを定め、実験を進める。学生の自主性を尊重し、各自のスケジュールに合わせた研究を推奨する。年に 1-2 度の国内外の学会での発表、早期の英文論文の執筆が目標となる。

## 大学院修了後の進路

留学など、大学院生により様々な進路が考えられる。