

# 細胞機能情報学

スタッフ (未定)

## 生命の躍動の源に迫る

我々が“生命の息吹”を感じるのは、その生命体が“動いている”ことを認知したときに他ならない。この“動き”の原動力はイオンチャネルによってもたらされる。すなわちイオンチャネルは生命の息吹の主座である。本講座は、このイオンチャネルを構造、機能、発生にはじまり、組織での分布や病態での役割まで、広く検討を加えている。この研究領域は全ての医学領域に貢献するものであり、広く研究者を募っている。

## 研究テーマ

- |   |                         |   |                      |
|---|-------------------------|---|----------------------|
| 1 | イオンチャネルの構造機能連関          | 4 | 発生期心筋細胞のカルシウム動態の変化   |
| 2 | 発生期心筋細胞におけるミトコンドリア機能の解析 | 5 | 心拍動開始時でのカルシウムチャネルの役割 |
| 3 | 生理的機能でのイオンチャネルの役割       | 6 | 骨格筋の運動疲労の研究          |

## 研究内容の具体例

### 1 イオンチャネルの構造機能連関

発生期は各器官の形態や機能がダイナミックに変化し、これは遺伝子の発現や改変によって制御されると考えられる。イオンチャネルは蛋白質であり、その情報は遺伝子にコードされているので、発生期にはダイナミックな変化が観察されると期待されるが、その研究は少ない。我々は発生学的知見が集積し、なおかつ、イオンチャネルを豊富に持つ心筋に注目し、その発生学的変化とイオンチャネル遺伝子の変化の関連を解明している。現在、カリウムチャネルとカルシウムチャネルの変化に注目しており、構造の変化と機能分化の関連を解明しつつある。

### 2 疾病の原因としてのイオンチャネル機能異常

先天性疾患の一部はすでに、ある種のイオンチャネルをコードする遺伝子の変異が疾病の原因であることが解明されつつある。我々は現在、先天性致死性不整脈に関連する遺伝子がイオンチャネルをコードしていることから、この異常なイオンチャネルの機能を正常なものと比較検討している。また、遺伝的でない慢性期の病的環境下でのイオンチャネル機能の変化が、病態を如何に修飾しうるかについて、様々なモデル動物を用いて検討している。現在、糖尿病病態での心筋イオンチャネルの変化について検討している。

### 3 発生期心筋細胞のカルシウム動態やミトコンドリア機能の変化

心筋細胞の興奮収縮連関では、心拍動がスタートするメカニズムについて世界に先がけてカルシウム動態の観察に成功し、さらにこの時点でのカルシウムチャネルの重要性について解明しつつある。また、発生期のミトコンドリア呼吸機能役割を明らかにしつつある。

## 大学院での研究生活について

講座のテーマはイオンチャネルということであるが、イオンチャネルに関連すれば、具体的テーマは基本的に各研究者が独自に考え、研究を遂行するものと考えている。研究の基本的手技、思考法、論文講読法、論文作成技術はその都度、指導教官との対話の中でなされる。したがって、時間は基本的に拘束しないが、教室の抄読会、セミナーへの参加が最低の義務であり、年に1～2度の国内国外学会などでの発表、1～2年に1編程度の英文論文の執筆が目標になる。

## 大学院修了後の進路

大学院修了後、希望する者には海外留学先の斡旋を行う。また、修了後に臨床研修を希望する場合は、希望する研修先との間での交渉、斡旋を行う用意がある。もちろん、研究者の道を進む者が多くなることを一番希望しているし、そのための最大限の助力をする用意がある。

# 分子医化学

スタッフ 教授 高橋素子 講師 長谷川喜弘 藤谷直樹

## 生命の本質から分子病態へ、ともに学ぼう。

タンパク質・糖質・脂質といった生体の構成分子の機能と相互作用が個体の生命活動を支えており、それらの異常が様々な病態を形成する。本講座では、タンパク質化学、分子生物学および細胞生物学の手法を用いて病態形成のメカニズムを探究している。特に、タンパク質や脂質など生体分子を分離精製し、物理化学的性質や機能制御メカニズムを解析することを特色としている。

臨床医も分子レベルの研究の経験が必須の時代となった。研究を通じて医療の発展に貢献する人材を育成する。

## 研究テーマ

- 1 糖鎖によるシグナル制御メカニズムの解明
- 2 肺コレクチンの機能解析
- 3 糖鎖の定量的な構造解析と機能の解明
- 4 呼吸器疾患における肺破骨様細胞の機能解析

## 研究内容の具体例

- 1 糖鎖によるシグナル制御メカニズムの解明  
N型糖鎖によるシグナル制御、特に増殖因子受容体分子の機能制御メカニズムを明らかにする。特に標的タンパク質を大量精製することによって、糖鎖による受容体分子の物理化学的性質の制御機構を検討する。
- 2 肺コレクチンの機能解析  
肺サーファクタント蛋白質 A と D (SP-A、SP-D) は C 型レクチンのコレクチンサブグループに属し、下気道における生体防御機構において重要な役割を担っている。我々は SP-D が肺がん治療の標的分子である EGFR の糖鎖に結合し、下流シグナルを制御することを明らかにした。肺コレクチンが糖鎖を介して他の膜受容体の機能を制御している可能性もあり、精製タンパク質や細胞株を用いた解析で明らかにしていきたい。
- 3 糖鎖構造を標的とする新規がん治療法の開発  
糖鎖は、がんの薬剤抵抗性の問題を解決する治療標的として注目されている。糖鎖構造を定量的に解析することによって、糖鎖を標的とする新しい治療法の開発を目指す。
- 4 呼吸器疾患における肺破骨様細胞の機能解析  
一部の慢性炎症を伴う呼吸器疾患ではリンパ球をはじめとした炎症細胞や類上皮細胞などの集合体である肉芽種を形成する。肉芽種の形成や維持に関する機序は明らかではないが、破骨細胞に類似した機能を持つ多核巨細胞の存在がいくつかの疾患にて報告されている。多核巨細胞の形成されるメカニズムや呼吸器疾患における多核巨細胞の機能、肉芽腫性呼吸器疾患の分子機構を解明する。

## 大学院での研究生活について

教員がスーパーバイザーとして大学院生の指導に当たる。自分自身で実験の計画と実行ができるようになるまで、特に最初の1年間は実験とその結果に対する討論をほとんど毎日行う。研究成果を週に1回のミーティングで報告し、教授や他の教官と共に方針を検討する。大学院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が可能である。

## 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、留学を希望する者に対しては留学先を紹介している。

# 応用分子生物学

スタッフ 教授 鈴木 拓 講師 甲斐正広

## エピジェネティクスから見た疾患メカニズムの解明を目指す

細胞は同じ遺伝情報を持ちながら、発生や分化、癌などの疾患において異なる遺伝子を発現するようプログラムされている。我々の研究室は、このようなエピジェネティックな遺伝子制御機構に関与する DNA メチル化、ヒストン修飾異常の疾患発生における役割の解明や診断・治療への応用を目指して研究を進めている。

## 研究テーマ

1. 疾患におけるエピジェネティックな異常に関する研究
2. 癌のエピゲノム異常の解析と診断・治療への応用
3. 発癌分子メカニズムの解析と応用に関する研究
4. 疾患における機能性 RNA に関する研究

## 研究内容の具体例

1. 疾患における DNA メチル化およびヒストン修飾異常の解析
2. エピゲノム異常を指標とした新規がん関連遺伝子の同定と解析
3. エピゲノム異常を応用した癌診断法の開発
4. エピゲノム異常を標的とした癌治療法の開発
5. 癌微小環境に関わる分子の同定と機能解析
6. 疾患に関連する機能性 RNA の同定と機能解析

## 大学院での研究生活について

指導教員と十分にディスカッションを行ってテーマを決め、スタッフの指導の下、研究を進めていきます。仮説を立てて実験計画を組み立て、その結果を考察することで研究を進めていきます。またその研究結果が、どのように患者さんの役に立つのかについて考察します。ラボミーティングでは自ら発表し、プレゼンテーションの経験を積んで頂きます。また、国内外の学会発表を通して見聞を広めて欲しいと思います。研究成果は英語論文として学術誌に発表します。

## 大学院修了後の進路

研究をさらに続けたいと希望される場合は、国内外の留学先を紹介します。臨床へ進まれる方には、臨床講座との協力により進路の相談に応じます。

# 分子解析学

スタッフ（未定）

## 分子レベルでの研究成果を病態解析につなげたい

生体を構築し、生理機能を発現する生体物質は支持組織などの構成成分である無機化合物や種々の無機イオンを除いて、すべて有機化合物である。生体内には、構造と機能の関係が決定されていない物質も存在するばかりか、まだ同定されていない微量物質が多数あると考えられる。微量であっても重要な生理機能を持つ可能性は大いにある。生体物質の同定や構造解析は、医療への進歩に大きく繋がる可能性がある。生体物質の解析のための様々な機器は近年、めざましく高分解能化や高性能化が進んだ。

本科目では、基礎研究をベースにして、研究成果を臨床応用につなげることを目標にし、主にタンパク質の発現と機能に注目した病態解析を進めている。これまで、タンパク質機能に注目した基礎研究の経験に基づき、プロテオミクスによる血漿バイオマーカー研究を展開し、新しい認知症バイオマーカーの提示に至り、臨床応用研究を展開している。

## 研究テーマ

分子レベルでの基礎的な研究手法を用いた病態分子マーカー（バイオマーカー）の解析：

バイオマーカーとは、血液や尿など体液に由来する生体由来の物質を意味する。定量的に生体内の変化（生物学的変化や病態変化等）を把握するための指標（マーカー）となるものを指し、以下の研究テーマで進めて来ている。

- (1) 病態バイオマーカー解析 1：アルツハイマー病をはじめとする認知症鑑別のための血漿バイオマーカー解析
- (2) 病態バイオマーカー解析 2：卵巣がんにおける抗がん剤の感受性を規定するバイオマーカーの解析

## 研究内容の具体例

- (1) 病態を反映するモデル細胞やモデル動物を用い、得られたサンプルを最新型質量分析装置によりプロテオーム解析を行う。
- (2) 候補タンパク質バイオマーカーを選び出し、真正性の検証を行う。
- (3) 候補マーカーの生物学的意義の検討を機器分析法や分子生物学的手法を用いて行う。
- (4) ヒトの検体（血液等）を用いた検討を行う。

## 大学院での研究生活について

研究指導は当部門教員を中心に行うが、必要に応じて他教室の教員や学外の関連の研究者等にもお願いする。基礎的な研究を臨床的な応用につなげるために学内外、及び国外にも連携を持っていることは、研究体制の特徴といえる。

## 大学院修了後の進路

大学院終了後、医学部修了者は臨床に戻るケースも多くあると思うが、医学部以外の修了者に対しては希望により就職のお手伝いをする。また、留学を希望する場合、留学先を斡旋するなど本人の希望に応じて細かく相談にのる。

# 臨床病態学

スタッフ 教授 高橋 聡

## 研究方針

臨床病態学の研究は感染症、輸血、悪性腫瘍診断、超音波検査など多岐に渡る。これらの研究を行うにあたり、技術指導と研究機器が揃っており、遺憾なく研究マインドを満たすことができる。

## 研究テーマ

1. 尿のにおいの解析
2. 感染症の迅速診断法の開発
3. 輸血の不規則抗体検索法
4. 核酸増幅法を応用した微量物質検出法の開発
5. クロマトグラフィーを用いた微量物質検出法の開発
6. 心エコーを用いた心機能・呼吸器機能予測

## 研究内容の具体例

1. 感染症の迅速診断において、核酸増幅法による微生物の検出は大変重要であり、その精度、測定時間など従来よりもきわめて高度に、かつ、短縮されてきている。また、細菌の型別においても同様の技術が応用され、比較的容易に型別がされるようになってきた。これらの技術を応用し、様々な菌種、ウイルスなどの検出、相同性を標準法として確立することが研究の目的である。
2. 微量物質の検出は、臨床検査医学において基本となる検査法であり、核酸増幅法の応用とクロマトグラフィーを用いた検出法は、広く研究されている。そこで、微量の遺伝子変異を検出するために、核酸増幅法を応用したデジタル PCR 法による遺伝子変異の検出、さらに、従来は RIA 法により高感度で検出が可能であった物質についてクロマトグラフィーを用いた検出法を開発し、臨床応用を図りたい。

## 大学院での研究生活について

大学院生の研究テーマは、前述した内容となる。

## 大学院修了後の進路

感染症専門医、臨床検査医学専門医など、行った研究を基にして、検討することが可能である。

# 免疫制御医学

スタッフ 教授 一宮 慎吾 講師 亀倉 隆太 助教 池上 一平

## 研究方針

免疫学は「生体が疫から免れるメカニズム」を知る学問として発達してきた。現在では「疫」の概念は拡大し「個体保全に必要なセキュリティシステム」が免疫系の役割とされ、数多くの疾患病態の背景に免疫異常が関与している。これまでに動物モデルを用い多くの知見がもたらされた一方で、残念ながらヒト免疫系については未だ不明な点が多く残されている。この問題を解決するため、我々は血液や扁桃などの臨床材料の免疫細胞組織を直接的に研究している。正常リンパ球の分化発達とその機能発現の総合的理解が免疫病態解明の糸口となり、免疫アレルギー疾患を含めた難治性疾患群の病態病理の解明や臨床応用に結びつくことを願う。フレッシュでバイタルな若いひとたちが、ヒト免疫病態のダイナミックな研究に参加することを心待ちにしている。

## 研究テーマ

- 1 T細胞の分化、機能調節のメカニズム
- 2 抗原特異的な抗体産生のメカニズム
- 3 免疫関連疾患におけるエピムノームの研究
- 4 免疫関連疾患の病態形成に関わるリンパ球サブセットの研究

## 研究内容の具体例

- 1 濾胞ヘルパーT細胞において高発現している各種の遺伝子、特に転写制御因子 Bob1 に着目し、濾胞ヘルパーT細胞の分化および機能調節メカニズムについて検討している。
- 2 T細胞に関連する各種メディエーター、転写調節因子の解析を通じ、濾胞ヘルパーT細胞が介在する抗体産生プログラムについて研究を進めている。
- 3 エピムノーム（上皮細胞と免疫細胞とのクロストーク）に関連する TSLP や IL-25、IL-33、IL-36 といった上皮産生サイトカインの免疫細胞に対する作用等を研究している。
- 4 気管支喘息、アレルギー性鼻炎、IgG4 関連疾患といった免疫関連疾患の臨床検体を使って機能性リンパ球サブセットの解析を行い、疾患による違いを明らかにし、病態解明を目指している。

## 大学院での研究生活について

充実した研究生活を送るためには、(1) 自由な発想と情熱をもって、(2) 確かな知識と技術でチャレンジし、(3) 感動（ときには大いなる落胆も？）を共に分かち合う、ことが重要と考えている。自ら疑問に思った内容を明らかにするための環境づくりを常に心がけており、臨床材料の研究や、またゲノム編集マウスを用いた研究を通じて、疾患病態の解明や臨床への応用を目指してほしい。

## 大学院修了後の進路

免疫制御医学ではこれまで 11 名の大学院修了生を輩出し、現在は 5 名の大学院生が研究を行っている。フロンティア医学研究所での経験を活かして、大学院修了後も豊かな発想で医学研究を継続してもらえたら望外の喜びである。海外留学の実現にも積極的に協力したい。

# 分子細胞機能学

スタッフ 教授 白 土 明 子 准教授 有 木 茂

## 研究概要

自然免疫は進化的に保存された生体恒常性維持機構であり，外来微生物の排除や制圧や，変性自己細胞の処理にとどまらず，獲得免疫応答の誘導や調節を通じて，個体の健康を制御している。自然免疫反応には，液性応答と細胞性応答の両者が存在し，それぞれを構成する分子や細胞の構造と機能を対象として研究を行なっている。また，宿主内に細菌が存在すると，それぞれが他方を感じて生理状態を変化させている。宿主感知による細菌の遺伝子発現制御に着目して，感染症を規定する新規分子の構造と機能を対象とした研究を行なっている。

## 研究テーマ

- 1 宿主—細菌の相互応答と感染調節
  - 1) 宿主感知時の細菌遺伝子発現制御と感染調節
  - 2) 細菌毒性を規定する環境中因子の構造と機能
- 2 自然免疫による生体恒常性維持の調節
  - 1) 食細胞による微生物および変性自己細胞の処理
  - 2) 生体防御タンパク質の構造と機能，および臨床応用

## 研究内容の具体例

- 1 宿主体液成分による細菌受容体経路の活性化と毒性調節因子の探索
- 2 宿主と細菌の共存に働く細菌遺伝子の発現調節
- 3 環境因子や医療材料による細菌生理の変化と感染症の病態
- 4 肺コレクチンによる生体防御機能と呼吸器感染症の予防法・治療法
- 5 抗菌ペプチドの発現と機能の制御と感染症の調節
- 6 食細胞による細菌およびウイルス感染細胞の認識機構と微生物の免疫回避

## 大学院での研究生活について

教員が直接に大学院生の指導を行い，生命科学研究の基本技術を習得した上で個別のプロジェクトを担当する。また，実験科学者に必要とされる，論理的な物事の考え方，研究倫理を含めた実験記録，実験計画の立案と実施，結果解釈と考察，発表技術を学ぶ。学生には主体的に研究を進めることを期待しており，研究時間帯や期間についても相談に応じる。

## 大学院修了後の進路

希望者には国内外の留学先を紹介し，学内外の基礎科学・臨床系研究室との連携を通じてキャリア形成を支援する。医学部卒以外の修了者について，研究職やアカデミックへの進路を目指す者へも個別に支援を行う。