

# 東京大学医科学研究所概要

# THE INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCE THE UNIVERSITY OF TOKYO



2008



医科学研究所は、1892年に設立された私立衛生会附属伝染病研究所を前身としています。創立時より細菌学を中心とした微生物学・免疫学の基礎研究を展開するとともに、病院を擁し、研究所で製造したワクチンや抗血清を用いて診療に当たっていました。すでに基礎から臨床への橋渡し研究“トランスレーショナルリサーチ”を実践していたといえます。1967年に、伝染病を主な研究対象とする伝染病研究所は医科学研究所に改組されました。この改組にあたってはいろんな議論がありました。ひとつは研究所のあり方についての本質的な議論でした。二つの考え方があり、一つは「大学附置研究所は本来比較的限局された明確な研究課題を持ち、その標榜課題に向かって研究所の全力を集中すべきである」という考えであり、もう一つは、「東京大学のようにわが国を代表する総合大学では、比較的自由に問題を取り上げ重点的に複数の柱を持って研究を行う研究所があつてしかるべき」という考えです。後者の考え方が多くの大学人に支持され、特定のミッションを明確にした名前ではなく、「医科学研究所」という多様性を容認する名前がつけられました。ただし、疾病を対象とする研究所であり、改組後も引き続き病院を附属させ続けることとなりました。

生命科学、基礎医学研究の成果をいち早く臨床の場に生かすためにはトランスレーショナルリサーチの実践の仕組みを構築することが重要であるという認識の下、わが国のみならず米国をはじめとする先進国ではそのための施策が講じられています。現在、わが国の大学で医学部附属病院と独立した病院を有しているのは医科学研究所だけであり、高度な医療レベルを保ち重篤疾患を対象としたトランスレーショナルリサーチを実践するモデルを提供することが期待されています。改組以来医科学研究所は「がん」「感染症」を中心に「その他の難治疾患」も視野に入れた基礎研究を展開し、国際的に高く評価される成果をあげています。医科学研究所の基礎研究部門で生み出される成果のみならず、「がん」「感染症」を中心とした外部の疾患研究の成果とも連携して先端医療開発を強力に推進することは、高いレベルの研究を推進することとあわせて、医科学研究所の使命といえます。

基礎医学、生命科学を深め、そこから得られる多くの情報を統合的に理解し、さらにその理解に基づいて先端的な医療を開発するために、医科学研究所では教職員、研究員、大学院生約1,000人が、白金台キャンパスで、奄美実験施設で、そして北京感染症拠点で活動しています。

所 長 清 木 元 治

The predecessor of the Institute of Medical Science was founded as a private institute in 1892 under the name “The Institute for Infectious Disease”. Focused since its founding on expanding basic research in microbiology and immunology and at the same time possessing a hospital, the institute produced vaccines and antisera, and applied these effectively in medical diagnosis and treatment. Bridging fundamental studies with clinical application, it is fair to say that they were already practicing translation research. In 1967, having up until then targeted its research mainly against communicable diseases, the Institute for Infectious Disease was reorganized into the Institute of Medical Science. At the time of this reorganization, there was much heated debate. The essential dispute was over the proper role of a single research institute, and there were two lines of thinking. The first was that “a university affiliated research institute, by its nature, should have a relatively clear and confined research task, and concentrate all its energies and research on championing that task.” The opposing argument was that “at a flagship university of our country such as the University of Tokyo, it is most appropriate for an institute to have multiple pillars of research with relative freedom to take up research tasks.” The people of the university mostly supported the latter way of thinking, saying that it was not necessary to define a specific mission by giving it a name, and instead chose “Institute of Medical Science,” a name connoting approval for research diversity. However, as a research institute targeting illness, it was decided that the institute should continue to maintain its affiliated hospital following the reorganization.

In order to speed the movement of results from life science and basic medical research to the clinic, advanced countries such as ours as well as the USA implement policies to create systems for putting translational research into practice. Currently among our country’s universities, the Institute of Medical Science, University of Tokyo (IMSUT) is the only medical research institute to have its own independently affiliated hospital. and it is anticipated that it can offer a model for implementing translational research targeting serious illnesses with high level medical care. Since its reorganization, IMSUT has expanded basic research with emphasis on cancer and infectious diseases while also including other serious ailments in its sphere of research, and has garnered high international recognition for its accomplishments. Besides promoting high level research in IMSUT’s own basic research departments, IMSUT is to cooperate with external research on cancer and infectious diseases to contribute powerfully to the development of state-of-the-art medical treatment.

The teaching staff, researchers and graduate students of IMSUT, together about 1000 individuals carrying out their activities on the Shirokanedai campus, the Amami Research Facility, and the Beijing Joint Laboratories, are deepening our knowledge of basic medical and life science, taking gathered information to achieve integrated insights, and then taking those insights as the basis for developing leading edge medical care.

Motoharu Seiki, Ph. D., Dean



# 目次 CONTENTS

## 沿革

## HISTORY ..... 4

## 機構

## ORGANIZATION ..... 6

## 研究活動

## RESEARCH ACTIVITIES

### 感染・免疫部門

- 細菌感染分野
- 宿主寄生体学分野
- ウイルス感染分野
- 感染遺伝学分野
- 炎症免疫学分野

- Department of Microbiology and Immunology.....14
  - Division of Bacterial Infection .....15
  - Division of Host-Parasite Interaction .....16
  - Division of Virology .....17
  - Division of Infectious Genetics .....18
  - Division of Mucosal Immunology .....19

### 癌・細胞増殖部門

- 癌細胞シグナル分野
- 腫瘍細胞社会学分野
- 人癌病因遺伝子分野
- 分子発癌分野
- 腫瘍分子医学分野
- 腫瘍抑制分野

- Department of Cancer Biology .....20
  - Division of Oncology .....21
  - Division of Cancer Cell Research .....22
  - Division of Molecular Pathology .....23
  - Division of Cellular and Molecular Biology .....24
  - Division of Biochemistry .....25
  - Division of Genetics .....26

### 基礎医科学部門

- 分子細胞情報分野
- 神経ネットワーク分野
- 分子構造解析分野
- 遺伝子動態分野
- 染色体制御分野

- Department of Basic Medical Sciences .....27
  - Division of Molecular Cell Signaling .....28
  - Division of Neuronal Network .....29
  - Division of Biomolecular Imaging.....30
  - Division of Molecular Biology .....31
  - Division of Structural Biology .....32

## 寄付研究部門等

## DONATION LABORATORIES

- 細胞ゲノム動態解析(ピー・エム・エル)寄付研究部門
- 再生基礎医科学寄付研究部門
- 先端医療社会コミュニケーションシステム社会連携研究部門
- システム生命医科学技術開発共同研究ユニット

- Division of Cellular Proteomics (BML) .....33
- Division of Molecular and Developmental Biology (SBI, TOMY).....34
- Division of Social Communication System for Advanced Clinical Research .....35
- Division of Systems Biomedical Technology .....36

## 附属研究施設

## RESEARCH FACILITIES

- ヒトゲノム解析センター
  - ゲノムデータベース分野
  - DNA情報解析分野
  - ゲノムシーケンス解析分野
  - シーケンス技術開発分野
  - シーケンスデータ情報処理分野
  - ゲノム機能解析分野
  - 機能解析イン・シリコ分野
  - 公共政策研究分野
- ヒト疾患モデル研究センター
  - 細胞機能研究分野
  - 遺伝子機能研究分野

- Human Genome Center .....37
  - Laboratory of Genome Database .....38
  - Laboratory of DNA Information Analysis .....39
  - Laboratory of Molecular Medicine .....40
  - Laboratory of Genome Technology .....41
  - Laboratory of Sequence Analysis .....42
  - Laboratory of Functional Genomics .....43
  - Laboratory of Functional Analysis *in Silico* .....44
  - Department of Public Policy.....45
- Center for Experimental Medicine .....46
  - Laboratory of Cell Biology .....47
  - Laboratory of Gene Expression and Regulation .....48

先端医療研究センター	Advanced Clinical Research Center	49
分子療学分野	Division of Molecular Therapy	50
細胞療学分野	Division of Cellular Therapy	51
感染症分野	Division of Infectious Diseases	52
臓器細胞工学分野	Division of Bioengineering	53
免疫病態分野	Division of Clinical Immunology	54
臨床ゲノム腫瘍学分野	Division of Clinical Genome Research	55
幹細胞治療研究センター	Center for Stem Cell and Regenerative Medicine	56
幹細胞治療部門	Division of Stem Cell Therapy	57
幹細胞制御分野	Laboratory of Stem Cell Regulation	58
幹細胞探索分野	Laboratory of Developmental Stem Cell Biology	59
病態解析分野	Laboratory of Diagnostic Medicine	60
FACSコアラボラトリー	FACS Core Laboratory	61
幹細胞移植部門	Division of Stem Cell Transplantation	62
幹細胞シグナル制御部門	Division of Stem Cell Signaling	63
ステムセルバンク	Stem Cell Bank	64
感染症国際研究センター	International Research Center for Infectious Diseases	65
高病原性感染症研究部門	Department of Special Pathogens	66
感染制御部門	Department of Infectious Disease Control	67
感染制御部門微生物学分野	Division of Microbial Infection	68
感染制御部門ウイルス学分野	Division of Viral Infection	69
感染制御部門細菌学分野	Division of Bacteriology	70
病原微生物資源室	Pathogenic Microbes Repository Unit	71
疾患プロテオミクスラボラトリー	Medical Proteomics Laboratory	72
実験動物研究施設	Laboratory Animal Research Center	74
遺伝子解析施設	Laboratory of Molecular Genetics	75
奄美病害動物研究施設	Amami Laboratory of Injurious Animals	76
アジア感染症研究拠点	IMSUT Research Center for Asian Infectious Diseases	77
フロンティア研究拠点	Frontier Research Initiative	78
附属病院	Research Hospital	79
先端診療部	Department of Advanced Medical Science	80
血液腫瘍内科	Department of Hematology/Oncology	81
感染免疫内科	Department of Infectious Diseases and Applied Immunology	82
小児細胞移植科	Department of Pediatric Hematology/Oncology	83
アレルギー免疫科	Department of Rheumatology and Allergy	84
ゲノム診療部	Department of Applied Genomics	85
放射線科	Department of Radiology	86
外科	Department of Surgery	87
関節外科	Department of Joint Surgery	88
麻酔科・手術部	Department of Anesthesia and Surgical Center	89
医療安全管理部	Department of Clinical Trial Safety Management	90
医療情報部	Department of Medical Information System	91
セルプロセッシング・輸血部	Department of Cell Processing and Transfusion	92
検査部	Department of Laboratory Medicine	93
中央材料部	Department of Medical Supply Center	93
治療ベクター開発室	Core Facility for Therapeutic Vectors	94

## 教育活動

## EDUCATION 95



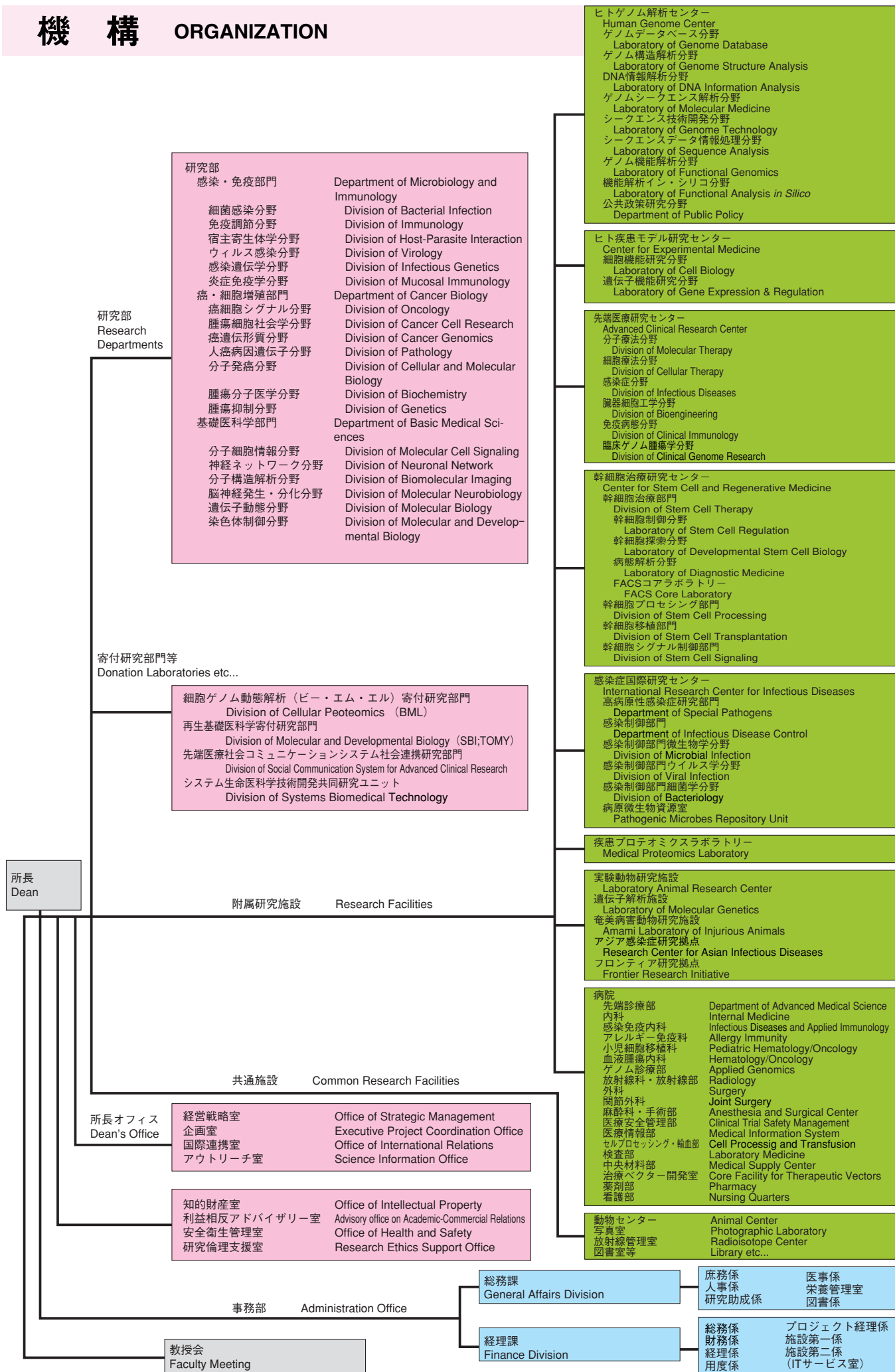
- 明治25年：大日本私立衛生会附属伝染病研究所設立。  
(初代所長：北里柴三郎)
- 明治32年：内務省所管の国立伝染病研究所となった。
- 明治39年：現在の港区白金台に新築移転した。
- 大正3年：文部省に移管。
- 大正5年：東京帝国大学附属伝染病研究所となった。
- 昭和22年：厚生省所管の国立予防衛生研究所が設置され、本研究  
所職員の約半数が移籍した。
- 昭和22年：東京帝国大学は東京大学となった。
- 昭和40年：実験動物研究施設が設けられた。
- 昭和41年：奄美病害動物研究施設が設けられた。
- 昭和42年：伝染病研究所が医科学研究所に改組し、「感染症・がん  
その他の特定疾患に関する学理及びその応用の研究」を目的とすることになった。医科学研究所は、研究  
部18部門〔細菌、細菌感染、免疫学、ウイルス、ウイルス感染、寄生虫、アレルギー学、獣医学、制  
癌、癌細胞学、癌体質学、病理学、微細形態学、化学、細胞化学、生物物理化学、内科学、外科学〕、附  
属施設3施設〔実験動物研究施設、奄美病害動物研究施設、病院（2診療科：内科、外科）〕で発足した。
- 昭和43年：癌ウイルス研究部が設けられた。
- 昭和44年：癌生物学研究部及び附属病院に放射線科が設けられ  
た。
- 昭和45年：臓器移植生理学研究部が設けられた。
- 昭和45年：生物製剤試験製造施設が設けられた。
- 昭和47年：内科学、外科学研究部は、感染症、癌病態学研究部  
と改称された。
- 昭和47年：微生物株保存施設及び附属病院に人工臓器移植科が  
設けられた。
- 昭和49年：細胞遺伝学研究部が設けられた。
- 昭和49年：熱帯病学研修制度が発足した。
- 昭和51年：病態薬理学研究部が設けられた。
- 昭和51年：附属病院に検査部が設けられた。
- 昭和53年：附属病院に中性子診療部が設けられた。
- 昭和55年：遺伝子解析施設が設けられた。
- 昭和56年：生物有機化学研究部及び附属病院に感染免疫内科が  
設けられた。
- 昭和63年：分子生物学研究部が設けられた。
- 平成元年：生物製剤試験製造施設の改組・転換により分子病態研  
究施設が設けられた。
- 平成2年：附属病院に輸血部が設けられた。
- 平成3年：生物有機化学研究部の改組・転換により細胞生物化  
学研究部、また、ヒトゲノム解析センター(ゲノムデー  
タベース分野)及び附属病院に手術部が設けられた。
- 平成4年：創立100周年を迎え、記念式典等挙行した。  
ヒトゲノム解析センターにゲノム構造解析分野が設け  
られた。
- 平成5年：ヒトゲノム解析センターにDNA情報解析分野が設け  
られた。
- 平成6年：附属病院の中性子診療部が廃止され、エイズ診療部  
が設けられた。
- 平成7年：遺伝子制御(エーザイ)寄付研究部門、幹細胞シグ  
ナル分子制御(アムジェン)寄付研究部門及び細胞プ  
ロセッシング(旭化成)寄付研究部門が設けられた。
- 平成8年：分子病態研究施設の改組・転換により、ヒトゲノム  
解析センターにゲノムシーケンス解析分野及びシー  
クエンス技術開発分野が設けられた。  
造血因子探索(中外製薬)寄付研究部門が設けられ  
た。
- 平成9年：ゲノム知識発見システム(日立)寄付研究部門が設  
けられた。病院にプロジェクト診療部が設けられた。
- 平成10年：分子生物学研究部が分子細胞制御研究部と改称され  
た。獣医学研究部、癌生物学研究部の改組、転換によ  
り、ヒト疾患モデル研究センターが設けられた。人工  
臓器移植科が小児細胞移植科と改称された。
- 平成11年：生協が改修され、白金ホールとして竣工した。  
大講堂が改修された。  
旧寄生虫棟が改修され、標準SNPS解析棟として竣工  
した。  
遺伝子制御(エーザイ)寄付研究部門が終了した。
- 平成12年：改組が認められ、従来の23研究部から3部門(感染  
免疫部門、癌細胞増殖部門、基礎医科学部門)になった。  
病態薬理学研究部、癌病態学研究部、感染症研究部、  
人工臓器生理学研究部が廃止され、新たに分子療学分  
野、細胞療水分野、感染症分野、臓器細胞工学分野が  
発足し、これらを統合する先端医療研究センターが新  
設された。  
ヒトゲノム解析センターに新たに3分野(シークエ
- 1892：The Institute for Infectious Disease, a private institute  
founded by Dr. Shibasaburo Kitasato.
- 1899：The institute was transferred to the Ministry of Internal  
Affairs.
- 1906：The new building of the institute was built in Shiro-  
ganedai, Minatoku.
- 1914：The institute was transferred to the Ministry of Educa-  
tion.
- 1916：The institute was incorporated into the University of To-  
kyo.
- 1947：The institute offered about half of its personnel, facilities,  
and space to establish the "National Institute of Health",  
under the control of the Ministry of Public Health and  
Welfare.
- 1965：Laboratory Animal Research Center
- 1966：Amami Laboratory of Injurious Animals.
- 1967：The name of the institute was changed to the Institute of  
Medical Science. Its primary aims and scope had been  
defined as basic and applied studies of diseases of  
medical importance. The institute contained 18 research  
departments (Bacteriology, Bacterial Infection, Immunol-  
ogy, Virology, Viral Infection, Parasitology, Allergology,  
Reproductive and Developmental Biology, Oncology,  
Cancer Cell Research, Tumor Biology, Pathology, Fine  
Morphology, Molecular Neurobiology, Cell Chemistry,  
Molecular Biology, Internal Medicine, Surgery) and three  
facilities (Laboratory Animal Research Center, Amami  
Laboratory of Injurious Animals, Hospital)
- 1968：Department of Tumor Virus Research.
- 1969：Department of Molecular Oncology, Radiology  
(Hospital).
- 1970：Department of Organ Transplantation.
- 1970：Laboratory of Biological Products.
- 1972：Internal Medicine and Surgery were renamed to, Infec-  
tious Diseases and Clinical Oncology, respectively.
- 1972：Laboratory of Culture Collection, Department of Trans-  
plantation Surgery (Hospital).
- 1974：Department of Genetics.
- 1974：Course of Tropical Medicine had been held.
- 1976：Department of Pathological Pharmacology.
- 1976：Department of Laboratory Medicine (Hospital).
- 1978：Medical Cyclotron Laboratory (Hospital).
- 1980：Laboratory of Molecular Genetics.
- 1981：Department of Biochemistry, Department of Infectious  
Disease and Applied Immunology (Hospital).
- 1987：Department of Molecular and Developmental Biology.
- 1989：Laboratory of Culture Collection had been changed to  
Laboratory of Molecular Medicine.
- 1990：Department of Blood Transfusion (Hospital).
- 1991：Human Genome Center (Laboratory of Genome Data-  
base), Surgical Center (Hospital).
- 1992：The institute celebrated 100th anniversary of its estab-  
lishment.  
Human Genome Center (Laboratory of Genome Struc-  
ture Analysis).
- 1993：Human Genome Center (Laboratory of DNA Information  
Analysis).
- 1994：Medical Cyclotron Laboratory was abolished.  
Department of Clinical AIDS Research.
- 1995：Donation Laboratories of Gene Regulation, Stem Cell  
Regulation (AMGEN) and Cell Processing (ASAHI  
CHEMICAL).
- 1996：Laboratory of Molecular Medicine was remodeled into  
Human Genome Center (Laboratory of Molecular Medi-  
cine and Laboratory of Genome Technology).  
Donation Laboratory of Hemopoietic Factors (CHUGAI).
- 1997：Donation Laboratory Genome Knowledge Discovery  
System (HITACHI).  
Department of Advanced Medical Science (Hospital).
- 1998：Molecular and Developmental Biology though renamed  
in Japanese, retained the same English name.  
DNA Biology and Embryo Engineering and Molecular  
Oncology were made to change to Center for Exper-  
imental Medicine  
Transplantation Surgery was renamed to Pediatric He-  
matology Oncology
- 1999：Welfare Building "Shirokane Hall" was renovated.  
Auditorium was renovated.  
Old Parasitology Building was renovated to new "SNPS  
Building".  
Donation Division of Gene Regulation (Eisai) was  
closed.
- 2000：The former 23 departments were reorganized to three  
departments  
(Microbiology-Immunology, Cancer Biology and Basic  
Medical Sciences).  
Department of Pathological Pharmacology, Department  
of Clinical Oncology, Department of Infectious Diseases,  
and Department of Transplantation Surgery were re-  
named to Division of Molecular Therapy, Division of Cel-



- ンスデータ情報処理分野、ゲノム機能解析分野、機能解析イン・シリコ分野)の増設が認められた。  
微生物株保存施設が廃止された。  
ゲノム情報応用診断(大塚製薬)寄付部門が設けられた。  
ゲノム知識発見システム(日立)寄付研究部門が終了した。  
細胞プロセッシング(旭化成)寄付研究部門が旭化成とニッショーの2社の寄付研究部門として再発足した。
- 平成13年: 病院が改組され、病院のエイズ診療部が廃止され、病院にゲノム診療部、医療安全管理部、先端医療研究センターに免疫病態分野が新設された。同時に、内科、外科、小児細胞移植科、感染免疫内科、臓器移植科を廃止し、内科、外科、放射線科の3診療科に統合された。  
プロテオーム解析(ABJ & Millipore)寄付研究部門が設けられた。  
近代医科学記念館を開設した。
- 平成14年: 細胞ゲノム動態解析(ビー・エム・エル)寄付研究部門が設けられた。
- 平成15年: 総合研究棟・新病院棟が竣工した。バイオスタティスティクス人材養成ユニット(京都大学—医科学研究所)が設けられた。神経情報シグナル共同研究ユニット(NTT—医科学研究所)が設けられた。  
幹細胞組織医工学(菌胚再生学)(デニックス・日立メディコ)寄付研究部門が設けられた。
- 平成16年: 国立大学法人法(平成15年法律第112号)により東京大学は国立大学法人東京大学と改称となった。  
先端臨床プロテオミクス共同研究ユニット(島津製作所・凸版印刷)が設けられた。  
機能プロテオミクス共同研究ユニット(幸良会)が設けられた。
- 平成17年: 感染症国際研究センターが新設されその下に高病原性感染症部門、病原性微生物資源室、感染制御部門が新設された。さらに感染制御部門の下に微生物学分野、細菌学分野、ウイルス学分野の3分野が新設された。  
再生基礎医科学(オリエンタル・トミー・ソフトバンク)寄付研究部門が設けられた。  
探索医療ヒューマンネットワークシステム(アインファーマシーズ)寄付研究部門が設けられた。
- 平成18年: アジア感染症研究拠点が中国・北京に開設された。  
幹細胞組織医工学(菌胚再生学)(デニックス・日立メディコ)寄付研究部門が幹細胞組織医工学(日立プラント・デニックス・アルプラスト)寄付研究部門として再発足した。  
既存の蛋白質解析室を改組し、附属研究施設として疾患プロテオミクスラボラトリーを新設した。(10月)  
細胞プロセッシング(CERES)寄付研究部門を更新した。
- 平成19年: システム生命医科学技術開発共同研究ユニットが設けられた。  
細胞ゲノム動態解析(ビー・エム・エル)寄付研究部門を更新した。  
フロンティア研究拠点が開設された。
- 平成20年: 附属研究施設として幹細胞治療研究センターを新設した。  
探索医療ヒューマンネットワークシステム寄付部門が終了し、先端医療社会コミュニケーションシステム社会連携研究部門が設けられた。(10月)  
臨時授乳室(ひまわり保育園)が、全部局対象の保育園に移行し、新たに「東大白金ひまわり保育園」として開園した。(10月)
- ular Therapy, Division of Infectious Diseases, and Division of Bioengineering, respectively, and The Advanced Clinical Research Center was established to unify four Divisions.  
Three divisions (Laboratory of Sequence Analysis, Laboratory of Functional Genomics, Laboratory of Functional *in Silico*) were added in Human Genome Center. Laboratory of Culture Collection was abrogated.  
Donation Division "Genetic Diagnosis (OTSUKA)" was established.  
Donation Division of Genome Knowledge Discovery System (HITACHI) was closed.  
Donation Division of Cell Processing (ASAHI CHEMICAL and NISSHO)  
2001: Department of Clinical AIDS Research was reorganized into Department of Genomic Medicine and Department of Safety Management in the Hospital, and Division of Clinical Immunology in the Advanced Clinical Research Center. At the same time, five clinical departments were unified into three Departments of Internal Medicine, Surgery and Radiology.  
Donation Division of Proteomics Research (ABJ & Millipore).  
The Medical Science Museum was built and opened.  
2002: Donation Division of Cellular Proteomics (BML).  
2003: General Research Building and Hospital Building were completed. Three donation laboratories/divisions were established.  
Donation Laboratory of Biostatistics (Kyoto Univ-IMSUT)  
Donation Division of Neural Signal Information (NTT-IMSUT)  
Donation Division of Stem Cell Engineering (Tooth Regeneration) (Denics, Hitachi Medical)  
2004: The University of Tokyo became the National Universities corporation University of Tokyo and was renamed in accordance with the law establishing the National Universities corporation (Heisei 15 law No. 112).  
Donation Division of Advanced Clinical Proteomics (Shimadzu, Toppan).  
Donation Division of Functional Proteomics Research (Koryokai).  
2005: The Division of Special Pathogens, the Division of Infectious Disease Control, and the Pathogenic Microbes Repository Unit were newly established, each within the newly established International Research Center for Infectious Diseases.  
In addition, the Division of Microbiological Infection, Division of Viral Infection and Division of Bacterial Infection were newly established.  
Donation Division of Molecular and Developmental Biology (Oriental, Tomy, Softbank).  
Donation Division of Exploratory Research (Ain Pharmaciez).  
2006: Research Center for Asian Infectious Diseases was founded in Beijing.  
Donation Division of Stem Cell Engineering (Denics, Hitachi Medico) relaunched as Donation Division of Stem Cell Engineering (Hitachi Plant Technologies, Denics, ArBlast)  
Laboratory Center for Proteomics Research was reorganized into the Medical Proteomics Laboratory as a new research facility in October.  
Donation Division of Cell Processing renewed its contract with the CERES Consortium.  
2007: Division of Systems Biomedical Technology was founded.  
Donation Division of Cellular Genome Proteomics renewed its contract with BML.  
Frontier Research Initiative was launched.  
2008: Division of Stem Cell Therapy, Center for Stem Cell and Regenerative Medicine was established as a new research facility.  
Donation Division of Exploratory Research was reorganized into Division of Social Communication System for Advanced Clinical Research in October.  
A nursery school named "The Institute of Medical Science Temporary Nursery Facility (Himawari Nursery School)" came under direct University of Tokyo administration in October and was renamed "Todai Shirokane Himawari Day Nursery".



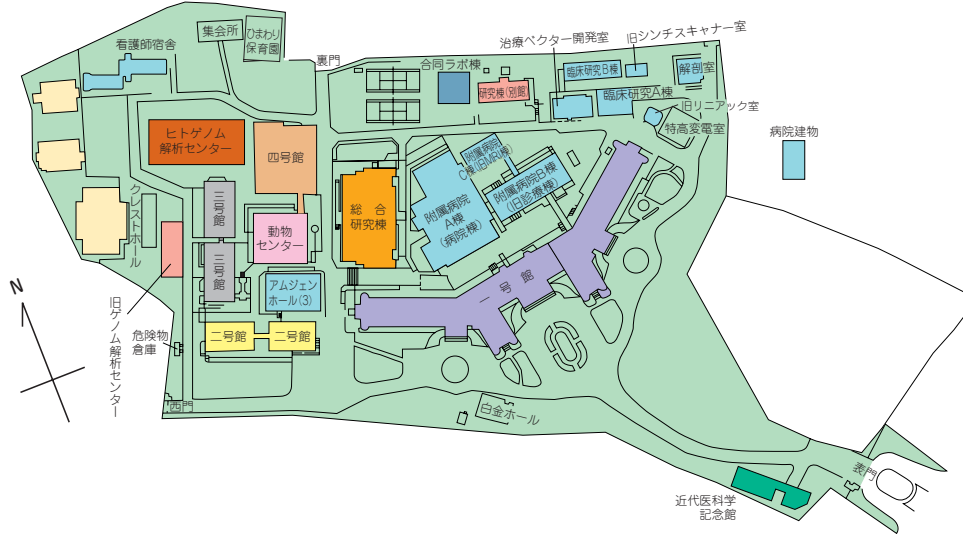
# 機 構 ORGANIZATION





# 構内配置図

## MAP OF THE INSTITUTE



### 1 号館



4階 写真室, 電話交換室  
3階 感染症分野, 分子療法分野, 先端診療部, ゲノム診療部, プロジェクト経理事務室, オーダーメイド医療実現化プロジェクト事務局, 中国拠点プロジェクトオフィス  
2階 腫瘍分子医学分野, 臨床ゲノム腫瘍学分野, 施設係, 安全衛生管理室, ITサービス室, 図書室, 国際連携室, アウトリーチ室, 経営戦略室, 研究倫理支援室, 小会議室1, 小会議室2, 多目的ホール  
1階 臓器細胞工学分野, 看護部, 医療安全管理部, 総務課, 経理課, FACSコアラボトリー  
地階 細胞療法分野, 技術室, 顕微鏡コアラボ

### 4 号館



4階 人病因遺伝子分野, 免疫病態分野  
3階 細胞機能研究分野  
2階 宿主共生体学分野, 感染遺伝学分野  
1階 RI研究施設, 放射線管理室  
地階 RI研究施設

### 合同ラボ棟



3階 再生基礎医学科学寄付研究部門  
2階 細胞ゲノム動態 (ヒート・エム・エル) 寄付研究部門, システム生  
1階 医学科学技術開発共同研究ユニット  
附属 疾患プロテオミクスラボトリー (蛋白質情報解析)

### アムジェンホール

幹細胞治療研究センター (共同研究)

### 旧ゲノム解析センター

2階 先端医療社会コミュニケーションシステム社会連携研究部門  
1階 ゲノムシークエンス解析分野 (共同研究)

### 臨床研究 A 棟

4階 臨床細胞工芸室  
3階 治療ベクター開発室  
2階 治療ベクター開発室  
1階 研究用肝細胞腫瘍血管バンク  
地階1階 機械室, 受電室  
地階2階 ゲノムシークエンス解析分野

### 2 号館



4階 オープンスペースラボ  
3階 新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻  
2階 新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻, 大講義室, 小講義室  
1階 特別推進研究実験室  
地階 分子構造解析分野

### ヒトゲノム解析センター



4階 ゲノムデータベース分野, シークエンスデータ情報処理分野  
3階 公共政策研究分野, ゲノム機能解析分野  
2階 理化学研究所  
1階 放射線管理室

### 附属病院 A 棟 (病院棟)



8階 大会議室 (北), 小会議室 (南)  
7階 病棟  
6階 病棟  
5階 病棟  
4階 病棟  
3階 手術部  
2階 検査部, 放射線部, 中央材料部  
1階 外来, 薬剤部  
地階1階 薬剤部, 栄養管理室, 放射線管理室  
地階2階 エネルギーセンター

### 附属病院 B 棟

1階 検査部

### 附属病院 C 等

2階 放射線科, 関節外科  
1階 セルプロセッシング・輸血部

### 臨床研究 B 棟

1階 細胞療法分野

### 研究棟 (別館)

2階 高次機能 (幹細胞治療) 研究分野 (幹細胞制御領域)  
1階 疾患制御ゲノム医学ユニット

### クレストホール

2階 遺伝子動態分野 (共同研究)  
1階 ゲノムシークエンス解析分野 (共同研究)

### 3 号館



4階 遺伝子解析施設, 癌細胞シグナル分野  
3階 癌細胞シグナル分野, 腫瘍抑制分野  
2階 神経ネットワーク分野, 染色体制御分野  
1階 感染症国際研究センター  
地階 疾患プロテオミクスラボトリー (培養室, 微細形態解析), 病理組織サービス室

### 動物センター



実験動物センター

### 総合研究棟



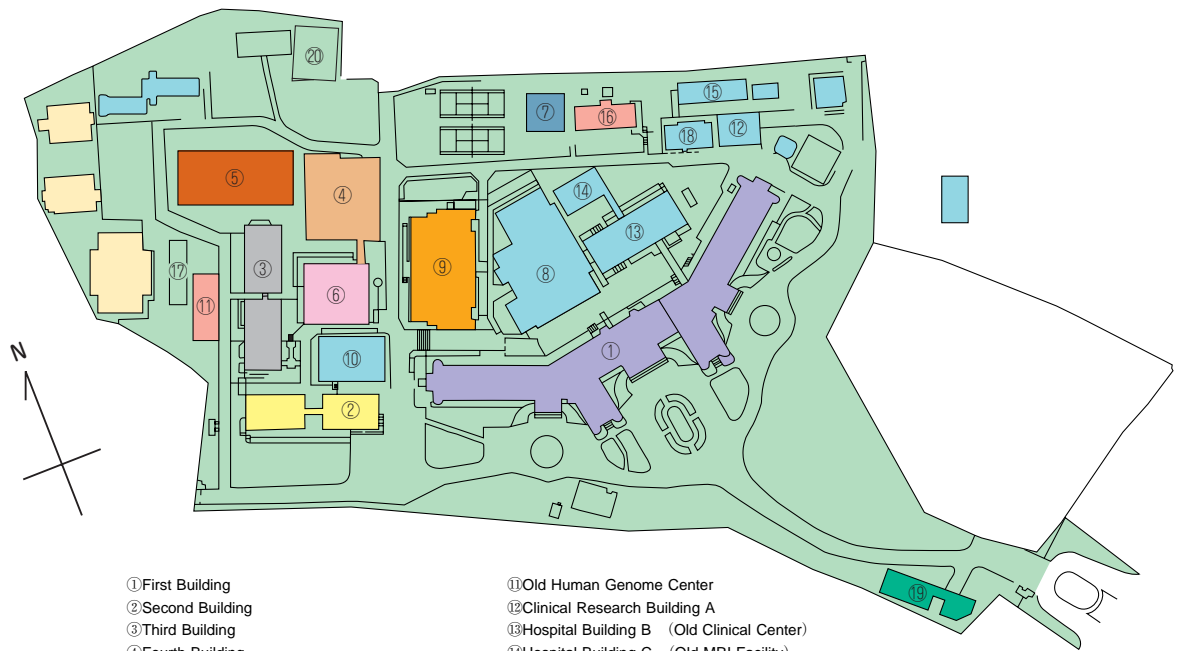
8階 機能解析イン・シリコ分野, DNA情報解析分野  
7階 ゲノムシークエンス解析分野  
6階 シークエンス技術開発分野, 理化学研究所  
5階 遺伝子動態分野, 腫瘍細胞社会学分野  
4階 分子細胞情報分野, 炎症免疫学分野  
3階 ウイルス感染分野, 細菌感染分野  
2階 幹細胞治療研究センター, 実験動物研究施設  
1階 遺伝子機能研究分野, 分子発癌分野  
地階1階 実験動物センター  
地階2階 機械室

### 治療ベクター開発室

### 近代医科学記念館



## MAP OF THE INSTITUTE



- |   |   |
|---|---|
| ① First Building                              | ⑪ Old Human Genome Center                   |
| ② Second Building                             | ⑫ Clinical Research Building A              |
| ③ Third Building                              | ⑬ Hospital Building B (Old Clinical Center) |
| ④ Fourth Building                             | ⑭ Hospital Building C (Old MRI Facility)    |
| ⑤ Human Genome Center                         | ⑮ Clinical Research Building B              |
| ⑥ Animal Center                               | ⑯ Research Building (Annex)                 |
| ⑦ Open Laboratory Building                    | ⑰ Crest Hall                                |
| ⑧ Hospital Building A (New Hospital Building) | ⑱ Core Facility for Therapeutic Vectors     |
| ⑨ General Research Building                   | ⑲ Medical Science Museum                    |
| ⑩ Amgen Hall                                  | ⑳ Todai Shirokane Himawari Day Nursery      |

① The First Building



4 <sup>th</sup> floor	Photographic Laboratory
3 <sup>rd</sup> floor	Division of Infectious Diseases, Division of Molecular Therapy, Advanced Medical Science, Applied Genomics, BPO (Beijing Project Office)
2 <sup>nd</sup> floor	Division of Biochemistry, Division of Clinical Genome Research, IT service room, Library
1 <sup>st</sup> floor	Division of Bioengineering, Division of Clinical Trial Safety Management, Administration Office
1 <sup>st</sup>	Division of Cellular Therapy
Basement	

② The Second Building



4 <sup>th</sup> floor	Open Collaboration Laboratory
3 <sup>rd</sup> floor	Graduate School of Frontier Sciences, Department of Medical Genome Sciences
2 <sup>nd</sup> floor	Graduate School of Frontier Sciences, Department of Medical Genome Sciences
1 <sup>st</sup> floor	Open Collaboration Laboratory
1 <sup>st</sup>	
Basement	Division of Biomolecular Imaging

③ The Third Building



4 <sup>th</sup> floor	Laboratory of Molecular Genetics, Division of Oncology
3 <sup>rd</sup> floor	Division of Oncology
2 <sup>nd</sup> floor	Division of Neuronal Network
1 <sup>st</sup> floor	International Research Center for Infectious Diseases
1 <sup>st</sup> floor	Medical Proteomics Laboratory (Culture Media Section, Fine Structure Analysis)
Basement	Laboratory of Histopathology



#### ④The Fourth Building



4 <sup>th</sup> floor	Division of Pathology, Division of Clinical Immunology
3 <sup>rd</sup> floor	Division of Cell Biology
2 <sup>nd</sup> floor	Division of Host-Parasite Interaction, Division of Infectious Genetics
1 <sup>st</sup> floor	Radioisotope Center
1 <sup>st</sup> floor	Radioisotope Center
Basement	

#### ⑤Human Genome Center



4 <sup>th</sup> floor	Laboratory of Genome Database, Laboratory of Sequence Analysis
3 <sup>rd</sup> floor	Department of Public Policy, Laboratory of Functional Genetics
2 <sup>nd</sup> floor	RIKEN SNP Research Center
1 <sup>st</sup> floor	Radioisotope Center

#### ⑥Animal Center



#### ⑦Open Laboratory Building



3 <sup>rd</sup> floor	Division of Molecular and Developmental Biology
2 <sup>nd</sup> floor	Division of Cellular Proteomics, Division of Systems Biomedical Technology
1 <sup>st</sup> floor	Medical Proteomics Laboratory (Proteome information analysis)

#### ⑧Hospital Building A



#### ⑨General Research Building



8 <sup>th</sup> floor	Laboratory of Functional Analysis in Silico, Laboratory of DNA Information Analysis
7 <sup>th</sup> floor	Laboratory of Molecular Medicine
6 <sup>th</sup> floor	Laboratory of Genome Technology, RIKEN
5 <sup>th</sup> floor	Division of Molecular Biology, Division of Cancer Cell Research
4 <sup>th</sup> floor	Division of Molecular Cell Signaling, Division of Mucosal Immunology
3 <sup>rd</sup> floor	Division of Virology, Division of Bacterial Infection, Pathogenic Microbes Repository Unit
2 <sup>nd</sup> floor	Center for Stem Cell and Regenerative Medicine, Laboratory Animal Research Center
1 <sup>st</sup> floor	Laboratory of Gene Expression & Regulation, Division of Cellular and Molecular Biology
1 <sup>st</sup> floor	Animal Center
Basement	

#### ⑩Amgen Hall

#### ⑪Old Human Genome Center

2 <sup>nd</sup> floor	Division of Exploratory Research (Donation Laboratory)
1 <sup>st</sup> floor	Division of Advanced Clinical Proteomics

#### ⑫Clinical Research Building A

4 <sup>th</sup> floor	Division of Cell Processing (CERES)
3 <sup>rd</sup> floor	Division of Cell Processing (CERES)
2 <sup>nd</sup> floor	Core Facility for Therapeutic vectors
1 <sup>st</sup> floor	Laboratory of Stem Cell Therapy
1 <sup>st</sup> floor	Advanced Clinical Research Center
Basement	
2 <sup>nd</sup> floor	Laboratory of Molecular Medicine
Basement	

#### ⑬Hospital Building B

#### ⑭Hospital Building C

#### ⑮Clinical Research Building B

1 <sup>st</sup> floor	Division of Cellular Therapy
-----------------------	------------------------------

#### ⑯Research Building (annex)

2 <sup>nd</sup> floor	Laboratory of Stem Cell Therapy (Laboratory of Stem Cell Regulation), FACS Core Laboratory
1 <sup>st</sup> floor	

#### ⑰Crest Hall

Division of Molecular Biology, Division of Advanced Clinical Proteomics

#### ⑱Core Facility For Therapeutic Vectors

#### ⑲Medical Science Museum



## 敷地・建物 BUILDING AREA

所在地：医科学研究所／東京都港区白金台4丁目6番1号 Address：IMSUT/4-6-1, Shirokanedai Minato-ku, Tokyo

奄美病害動物研究施設／鹿児島県大島郡瀬戸内町大字手安字須手802

Amami Laboratory of Injurious Animals／802 Yasude, Setouchi-cho, Oshima-gun, Kagoshima

	敷 地 Total land space	建 物 Building	
		建 面 積 Occupied land space	延 面 積 Total floor space
港 区 地 区 Minato Area	m <sup>3</sup> 68,907	m <sup>3</sup>	m <sup>3</sup>
研 究 所 Institute		12,881	60,030
病 院 Hospital		3,019	18,127
小 計 Sub Total	68,907	15,900	77,157
奄 美 地 区 Amami Area	8,834	805	805
計 Total	77,741	16,705	78,962

(平成20.11(2008.11))

### 主 要 建 物 内 訳 Physical Structure

名 称 Name	構 造 Structure	建面積 Occupied land space	延面積 Total floor space	建築年月 Date of construction
		m <sup>3</sup>	m <sup>3</sup>	
1 号館 First Building	R5-1	3,533	13,537	昭 9. 3(1909. 3)
2 号館 Second Building	R4-1	804	4,099	昭45. 3(1970. 3)
3 号館 Third Building	R4-1	898	5,592	昭58. 9(1983. 9)
4 号館 Fourth Building	R5-1	834	4,411	平 7. 2(1995. 2)
総合研究棟 General Research Building	R8-2	1,750	12,604	平15. 3(2003. 3)
附属病院 A 棟(病院棟) Hospital Building A (New Hospital Building)	R8-2	1,165	16,369	平15. 3(2003. 3)
附属病院 B 棟(旧診療棟) Hospital Building B (Old Clinical Center)	R2-1	803	2,285	昭53. 3(1978. 3)
附属病院 C 等(旧MRI棟) Hospital Building C (Old MRI Facility)	R2	225	457	平 8. 3(1996. 3)
旧リニアック室 (old lineac accelerator room)	R1	63	63	昭39.10(1964.10)
旧シンチスキャナー室 (old scintiscanner room)	R1	77	77	昭46. 3(1971. 3)
解剖室 (Autopsy room)	R1	153	161	昭15.10(1940.10)
臨床研究 A 棟 Clinical Research Building A	R5-2	252	2,542	昭48. 3(1973. 3)
臨床研究 B 棟 Clinical Research Building B	B1	268	268	昭41. 3(1966. 3)
治療ベクター開発室 Core Facility for Therapeutic vectors	S1	231	231	平14. 3(2002. 3)
研究棟(別館) Research Building (Annex)	R2	239	468	昭17. 3(1942. 3)
合同ラボ棟 Open Laboratory Building	S3	670	1,995	平13. 3(2001. 3)
ヒトゲノム解析センター Human Genome Center	R5-1	843	4,554	平 9. 3(1997. 3)
動物センター Animal Center	R5	475	3,798	昭45.12(1970.12)
アムジェンホール Amgen Hall	S2	241	482	平 8. 3(1996. 3)
旧ゲノム解析センター Old Human Genome Center	S2	267	536	平 4. 2(1992. 2)
クレストホール Crest Hall	S2	249	480	平 9. 3(1997. 3)
看護師宿舎 Nurses' Residence	R4	457	1,375	平 6. 3(1994. 3)
ひまわり保育園	W1	211	172	平20.10(2008.10)
集会所 meeting place...Assembly house	W1	248	276	昭25.10(1950.10)
白金ホール Shirokane Hall	S2	396	624	平12. 1(2000. 1)
近代医科学記念館 Medical Science Museum	R1	304	303	平13. 3(2001. 3)
その他 Other Facilities		244	398	
計 Total		15,900	77,157	

凡例 R：鉄筋コンクリート造 (steel) reinforced concrete S：鉄骨造 Steel (frame) construction B：コンクリートブロック造 concrete block  
W：木造 wood



# 予 算 ACCOUNTS

## 予 算

### Budget

(平成19年度) (2007)

【運営費交付金】 Subsidies for Management Expenses

(単位：千円) (unit：1,000yen)

	研 究 所 Institute	病 院 Research Hospital	計 Total
人 件 費 合 計 Labor Cost (Personal Expense)	1,759,681	1,181,539	2,941,220
物 件 費 General Expense (Material Item Expense)	2,786,471	2,550,268	5,336,739
計 Total	4,546,152	3,731,807	8,277,959

【外部資金】 Income from External Sources

研 究 費 補 助 金 Research Grants	1,639,162
受 託 研 究 費 Contract Research	1,807,817
共 同 研 究 Collaborative Research	495,303
寄 附 金 Donations	366,981
計 Total	4,309,263

## 病 院

### Research Hospital

1. 病床数 Beds (Number of Beds)

(平成20.10現在) (2008.10)

内 科 系 Internal	外 科 系 Surgery	計 Total
100	35	135床

2. 患者延数 Number of Patients

(平成19年度) (2007)

	内 科 Internal	外 科 Surgery	放射線科 Department of Radiology	計 Total
外 来 Outpatient	21,629	3,538	386	25,653
入 院 Inpatient	17,737	6,423	0	24,160

※ 院内措置等として血液腫瘍内科、感染免疫内科、アレルギー免疫科、小児細胞移植科、関節外科、麻酔科を設置

Within the hospital, we have established the department of Hematology, the department of Infectious Diseases and Applied Immunology, the department of Rheumatology and Allergy, the department of Pediatric Hematology-Oncology, the department of Joint Surgery, and the department of Anesthesia.

3. 病院収入 Income from Research Hospital

(平成19年度) (2007)

外 来 Outpatient	入 院 Inpatient	計 Total
1,102,367,491	1,322,800,735	2,425,168,226

## 図 書

### Library

(平成20.3末現在)

	洋 書 Western-language	和 書 Japanese-language	計 Total
蔵 書 Books	47,127	7,406	54,533
定期刊行物 Periodicals	964	322	1,286種類



# 職員 STAFF

所 長 清木 元治  
Dean Motoharu Seiki

現員（平成20.11.1現在）

	研究所 Institute	病 院 Hospital	計 Total
教 授 Professor	31	1	32
准教授 Associate Professor	21	6	27
講 師 Lecturer	6	6	12
助 教 Assistant Professor	53	18	71
助 手 Research Associate	3		3
事務職 Official	41	9	50
技術職 Technical Official	43	111	154
計 Total	198	151	349

## 特定有期雇用教職員 Fixed-term Project Staff

職 名	人数
特任教授 Project Professor	3
特任准教授 Project Associate Professor	8
特任講師 Project Lecture/Project Assistant Professor	4
特任助教 Project Research Associate/Project Assistant Professor	27
特任研究員 Project Researcher	57
学術支援専門職員 Project Academic Support Specialist	16
学術支援職員 Project Academic Support Staff	7
特任専門職員 Project Specialist	3
薬剤師（有期雇用） Pharmacist	3

## （特定）短時間有期雇用教職員 Fixed-term Part-time Staff

職 名	人数
特任教授 Project Professor	1
特任研究員 Project Researcher	12
学術支援専門職員 Project Academic Support Specialist	3
学術支援職員 Project Academic Support Staff	43
事務補佐員 Assistant Clerk	45
技術補佐員 Technical Assistant	35
教務補佐員 Part-time Academic Affairs Staff	13
技能補佐員 Part-time Chauffer	17
医員 Member of the medical staff	5
専門研修医 Specialist medical intern	3
医療技術補佐員 Assistant Medical technician	4
看護技術補佐員 Assistant Nurse	2

## 大学院生 Graduate Students

（平成20.10.1現在）

研 究 科 Graduate School	修士 Master Course (Master's Program)	博士 Doctoral Course (Doctoral Program)	計 Total
医 学 系 Graduate School of Medical Science	8	107	115
理 学 系 Graduate School of Science	14	18	32
農学生命科学 Graduate School of Agricultural and Life Sciences	0	0	0
薬 学 系 Graduate School of Pharmaceutical Sciences	0	0	0
情報理工学系 Graduate School of Information Science and Technology	2	3	5
新領域創成科学 Graduate School of Frontier Sciences	86	74	160
総 合 文 化 Graduate School of Arts and Sciences	1	0	1
計 Total	111	202	313

（平成20.10.1現在）

研 究 生 Research Students	14
-------------------------	----

## 事 務 部 Administration

事務部長 今 泉 光 史  
Secretary General Koushi Imaizumi

総務課長	糸 井 和 昭	経理課長	鈴 木 敏 人
総務課副課長	小 林 建 夫	経理課副課長	塩 田 俊 仁
総務課副課長（医事担当）	宮 坂 安 佳	専 門 員 （プロジェクト経理担当）	吉 澤 邦 夫
栄養管理室長	畠 山 高 年	専 門 員（総務担当）	相 見 治 義
専 門 職 員	鈴 木 博	財 務 係 長	近 見 明 彦
庶務係長	田 村 俊 一	経 理 係 長	藤 崎 聖 一
人事係長	住 谷 啓 介	用 度 係 長	石 塚 泰 史
研究助成係長	佐久間 淳 子	施設第一係長	山 本 雅 久
図書係長	柳 原 恵	施設第二係長	片 岡 透
		プロジェクト経理係長	寺 内 博 貴

## 歴代所長

## FORMER DEANS

初代	北里	柴三郎	明25.11.30～大3.11.5	Shibasaburo Kitasato	1892～1914
事務取扱	福原	鐐二郎	大3.11.5～大4.1.15	Ryojiro Fukuhara	1914～1915
第2代	青山	胤通	大4.1.15～大5.3.31	Tanemichi Aoyama	1915～1916
第3代	林	春雄	大5.4.1～大8.6.4	Haruo Hayashi	1916～1919
第4代	長与	又郎	大8.6.4～昭9.2.1	Mataro Nagayo	1919～1934
第5代	宮川	米次	昭9.2.1～昭15.11.20	Yoneji Miyagawa	1934～1940
第6代	三田村	篤志郎	昭15.11.20～昭19.5.13	Tokushiro Mitamura	1940～1944
第7代	田宮	猛雄	昭19.5.13～昭24.3.31	Takeo Tamiya	1944～1949
第8代	長谷川	秀治	昭24.3.31～昭31.3.15	Shuji Hasegawa	1949～1956
第9代	武田	徳晴	昭31.3.15～昭31.12.1	Yoshiharu Takeda	1956～1956
第10代	長野	泰一	昭31.12.1～昭33.12.1	Yasuichi Nagano	1956～1958
第11代	工藤	正四郎	昭33.12.1～昭40.4.1	Masashiro Kudo	1958～1965
第12代	山本	郁夫	昭40.4.1～昭43.11.14	Ayao Yamamoto	1965～1968
第13代	佐々	学典	昭43.11.14～昭46.7.22	Manabu Sasa	1968～1971
事務取扱	常松	之	昭46.7.22～昭46.12.31	Yukinori Tunematu	1971～1971
第14代	佐々	学正	昭47.1.1～昭48.6.30	Manabu Sasa	1972～1973
第15代	山本	寛人	昭48.7.1～昭52.3.31	Tadashi Yamamoto	1973～1977
第16代	下條	寛	昭52.4.1～昭54.3.31	Hiroto Shimojo	1977～1979
第17代	積田	亨健	昭54.4.1～昭58.3.31	Toru Tsumita	1979～1983
第18代	小高	久眞男	昭58.4.1～昭62.3.31	Takeshi Odaka	1983～1987
第19代	豊島	久眞男	昭62.4.1～平2.3.31	Kumao Toyoshima	1987～1990
第20代	木幡	陽成	平2.4.1～平4.3.31	Akira Kobata	1990～1992
第21代	廣澤	一光	平4.4.1～平8.3.31	Kazushige Hirose	1992～1996
第22代	吉田	賢昭	平8.4.1～平10.3.31	Mitsuaki Yoshida	1996～1998
第23代	新井	賢一	平10.4.1～平15.3.31	Ken-ichi Arai	1998～2003
第24代	山本	雅治	平15.4.1～平19.3.31	Tadashi Yamamoto	2003～2007
第25代	清木	元治	平19.4.1～	Motoharu Seiki	2007～

## 歴代病院長

## FORMER DIRECTORS OF THE RESEARCH HOSPITAL

初代	高木	友枝	明28.9.16～明29.7.30	Tomoe Takagi	1895～1896
第2代	守屋	伍造	明32.4.5～明34.5.13	Gozou Moriya	1899～1901
第3代	柴山	五郎作	明34.5.14～大3.6	Gorosaku Shibayama	1901～1914
第4代	二木	謙三	大3.11.5～大9.12.4	Kenzo Futaki	1914～1920
第5代	宮川	米次	大9.12.4～昭20.10.3	Yoneji Miyagawa	1920～1945
事務取扱	田宮	猛雄	昭20.10.3～昭21.3.9	Takeo Tamiya	1945～1946
第6代	美甘	義夫	昭21.3.9～昭26.10.30	Yoshio Mikamo	1946～1951
第7代	北本	治雄	昭26.11.1～昭44.3.31	Osamu Kitamoto	1951～1969
第8代	石橋	幸雄	昭44.4.1～昭46.3.31	Yukio Ishibashi	1969～1971
第9代	稲生	綱政	昭46.4.1～昭49.3.31	Tsunamasa Inou	1971～1974
第10代	真下	啓明	昭49.4.1～昭52.3.31	Keimei Mashimo	1974～1977
第11代	大谷	杉士	昭52.4.1～昭56.3.31	Sugishi Ootani	1977～1981
第12代	藤井	源七郎	昭56.4.1～昭60.3.31	Genshitiro Fujii	1981～1985
第13代	三輪	史朗	昭60.4.1～昭62.3.31	Shiro Miwa	1985～1987
第14代	秋山	暢夫	昭62.4.1～平3.3.31	Nobuo Akiyama	1987～1991
第15代	島田	馨隆	平3.4.1～平6.3.31	Kaoru Shimada	1991～1994
第16代	浅野	茂吉	平6.4.1～平15.8.31	Shigetaka Asano	1994～2003
第17代	岩本	愛秀	平15.9.1～平18.8.15	Aikichi Iwamoto	2003～2006
第18代	山下	直秀	平18.8.16～	Naohide Yamashita	2006～



本研究部門では、感染とその発症の分子機構、免疫における自己・非自己の分子識別および生体防御調節機構の解明を行ない、それらを感染と免疫に関連する疾患の制御ならびに予防に応用することを目指している。現在は細菌感染、ウイルス感染、宿主寄生体学、免疫調節、炎症免疫学、感染遺伝学の6つの分野と、さらに寄付研究部門(細胞ゲノム動態解析分野)を加えたグループから構成されている。これらの研究グループでは病原体と宿主の一方にのみ片寄ることなく、分子、細胞から個体レベルまでを包含した幅広い研究を展開していることが特徴である。また本研究部門では、国内外の大学および国公立研究機関と積極的な共同研究を行ない多くの学術的成果をあげてきたが、一方で、それらの知見を感染症や免疫病の予防や治療へ応用するための新技術あるいは創薬の開発を目指して、医薬品関連企業や臨床医等との共同研究も積極的に推進している。近年の新興・再興感染症の出現により病原微生物、感染免疫、感染遺伝学およびゲノム創薬の研究の重要性が再認識されているが、この方面の研究者は我が国では少ない。そこで本研究部門は、感染・免疫学の我が国の中核として研究交流活動を推進するとともに、次世代の優秀な研究・教育者を育成することも重要な使命の一つとしている。

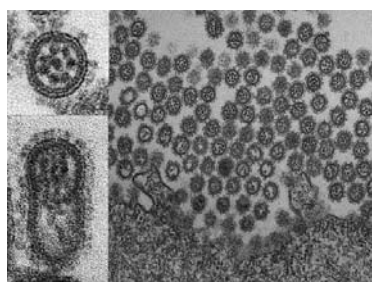


図1 インフルエンザウイルスのゲノムRNAは8本にわかれており、これらは核蛋白質やポリメラーゼとともにRNP複合体を形成している。ウイルスが増殖する際、RNP複合体がどのようにウイルス粒子内に取り込まれるのかは長年の謎だったが、規則的に並ぶ8本のRNPが1セットとなって取り込まれることが明らかになった。

Figure 1 The genome of influenza A virus is fragmented into eight RNP complexes in which the RNA segments are associated with viral polymerase and nucleoprotein. However, the mechanisms how these RNPs are incorporated into virions is not understood. Recently we revealed that a set of eight RNPs that were arranged in a distinct pattern (a central complex surrounded by seven peripheral complexes) was incorporated into each virion.

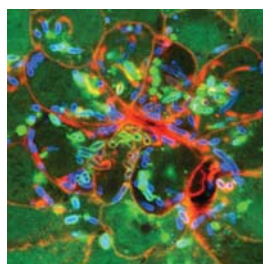


図2 赤痢菌に感染したMDCK細胞〈緑：LC3（オートファジー）、赤：phalloidin（アクチン）、青：LPS（赤痢菌）〉

Figure 2 Autophagy induced by the Shigella. Accumulation of GFP-LC3 around bacteria is shown. MDCK/GFP-LC3 cells infected with the Shigella icsB mutant for 4 h have been stained with anti-LPS antibody (blue) and rhodamine-phalloidin (red)/

The scope of our research in this department includes the elucidation of the molecular interactions between pathogens and the host that are necessary for the establishment of infectious diseases, molecular recognition of self and non-self by the immune system, and modulatory mechanisms of host defence systems. Understanding the molecular bases for such processes will be applied to the development of novel approaches for preventing or controlling infectious diseases and immune disorders. The department is composed of several groups working on bacterial infection, viral infection, host-parasite relationships, molecular and cellular immunology, mucosal immunity, compromised host genetics and developmental gene regulation. Although each research group has particular interests in either the pathogen or the host, their research is not limited to one or other of these biological systems. Rather, their research covers a wide range of dynamic interactions between microbes and the host in the development of infectious diseases and the distinction between self and non-self in immune systems. Our department has been successfully promoting basic research in the area of infection and immunity in collaboration with many other groups in this and other countries. In addition, we have actively engaged in promoting collaborative projects with various groups in pharmaceutical companies and clinical laboratories for the development of drugs, vaccines and immunobiomaterials. The growing concern in emerging and re-emerging infectious diseases demands further support of the basic research that we have developed in our department. Our department, as one of the pioneer groups in our country, strongly endeavours to promote and expand our research activity, our collaborations with other groups engaged in studies of infection and immunity, and the training and professional development of young independent investigators through studies in the department.

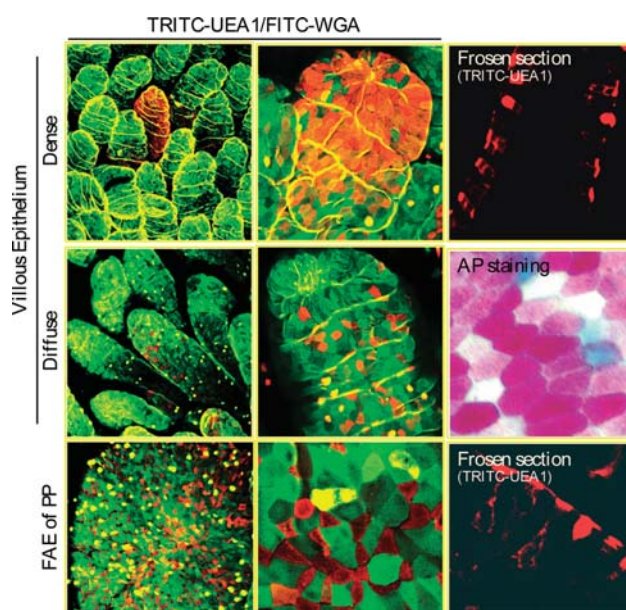


図3 Villous M Cell（絨毛M細胞）の発見

Fig. 3 Discovery of intestinal villous M cells.

教授 医学博士 笹川 千尋  
 講師 医学博士 三室 仁美  
 助教 医学博士 小川 道永  
 助教 医学博士 鈴木 仁人

Professor: **Chihiro Sasakawa**, Ph. D.  
 Lecturer: **Hitomi Mimuro**, Ph. D.  
 Assistant Professor: **Michinaga Ogawa**, Ph. D.  
 Assistant Professor: **Masato Suzuki**, Ph. D.

本研究分野では、主要な消化器系粘膜病原細菌である赤痢菌、ヘリコバクターピロリ、腸管病原性大腸菌の病原性および感染成立にいたる細菌と宿主の相互作用を分子レベルで明らかにすることを目標に研究を行っている。さらにその知見をもとに、ワクチンの開発、マウス等動物を用いた疾患モデルの開発ならびに細菌感染症の診断、予防、治療等へ応用することを意図している。

### (1) 赤痢菌

赤痢菌は開発途上国において乳幼児の下痢症による死亡例の約5割を占める細菌性赤痢の起因菌である。本菌は腸管下部に到達後粘膜上皮へ侵入する。さらに上皮細胞内では菌体の一極でアクチン重合を誘導して細胞内・隣接細胞へ拡散する。赤痢菌の粘膜上皮への感染に伴う細胞内のシグナル伝達、細胞骨格再構成、細胞死誘導機構等を明らかにするとともに、赤痢菌のタイプⅢ分泌装置から分泌されるエフェクター分子による宿主自然免疫反応制御の分子機構を解明する。これらの知見に基づいて新規赤痢ワクチンの開発を行う。

### (2) ヘリコバクターピロリ

ヘリコバクターピロリは胃上皮細胞に長期間持続感染し、胃炎、胃潰瘍、胃癌、MALTリンパ腫のリスクファクターとして注目されている。本菌は胃上皮細胞へIL-8を誘導し、また同時に菌から胃上皮細胞へCagAエフェクターを分泌する。その結果、上皮細胞の増殖シグナルが活性化される一方細胞死が抑制される。本菌の感染により誘導される、炎症、細胞増殖、細胞死に関わる菌と宿主の相互作用を解明し、また本菌の長期間持続感染機構を明らかにしてその制御法の開発を目指す。

### (3) 腸管病原性大腸菌

病原性大腸菌は、保有する病原因子により、消化管、尿路、髄膜といった様々な組織を標的として感染し多様な病態を形成する。そのなかで腸管病原性大腸菌（およびO157:H7）は腸管上皮細胞へ密着後、タイプⅢ分泌装置を通じてエフェクターを分泌することにより上皮細胞機能を様々な修飾し炎症性の下痢を引き起こす。本菌の感染により阻害される細胞機能を明らかにし、病態形成に至る菌と宿主の相互作用を細胞、組織、個体レベルで解明する。

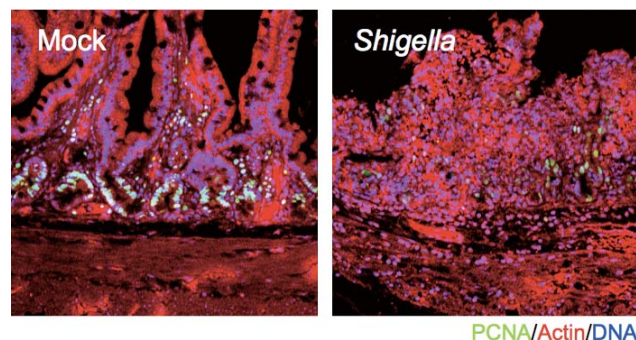


図1 赤痢菌は腸上皮細胞の代謝回転を抑制し、感染の足場として利用する。

Fig. 1 *Shigella* induces cell-cycle arrest to promote bacterial colonization of intestinal epithelium.

Our main area of interest is in the molecular interaction of pathogenic bacteria such as *Shigella*, *Helicobacter pylori*, or enteropathogenic *Escherichia coli* with host epithelial cells at the early stages of infection. Our major concern is the elucidation of molecular mechanisms underlying the processes leading to infectious diseases, which include bacterial attachment to or invasion of host cells, intracellular multiplication, cell-cell spreading, and modulation of or evasion from host innate immune responses. The ultimate aim of these research programs is the development of attenuated vaccines, the construction of animal models, and improvement in the diagnosis and prevention of bacterial infection.

(1) *Shigella* invade colonic epithelial cells, where the pathogen can multiply and spread within and into neighboring cells by exploiting actin polymerization at one pole of the bacterium. During bacterial infection, strong inflammatory responses are elicited from the host cells. To elucidate the bacterial infectious process at molecular, cellular and tissue levels, we are currently making efforts to identify the bacterial factors and their target host factors or functions. We also intend to elucidate the bacterial strategies used to modulate or elude the host innate immune system.

(2) *Helicobacter pylori* is responsible for the majority of gastric infectious diseases worldwide. *H. pylori* colonizes the antrum and corpus of the gastric mucosa and its presence is associated with severe pathologies such as chronic gastritis and gastroduodenal ulcer disease, mucosa-associated lymphoid tissues (MALT) lymphoma and gastric adenocarcinoma. We aim to uncover the molecular mechanisms of the long-term bacterial infection of colonic epithelial cells and elucidate the roles of bacterial effectors.

(3) Pathogenic *E. coli* are diverse, including various *E. coli* spp. causing watery diarrhoea, bloody diarrhoea (hemorrhagic colitis), inflammatory diarrhoea, urinary tract infection or meningitis/sepsis. We are currently focusing on enteropathogenic *E. coli* (EPEC), since, as a model for O157 infection, EPEC attaches to the intestinal epithelium and effaces brush border villi by secreting a subset of effectors via the type III secretion system. We intend to elucidate the roles of bacterial effectors and the host responses such as cell death, inflammation and cell-cell dissociation.

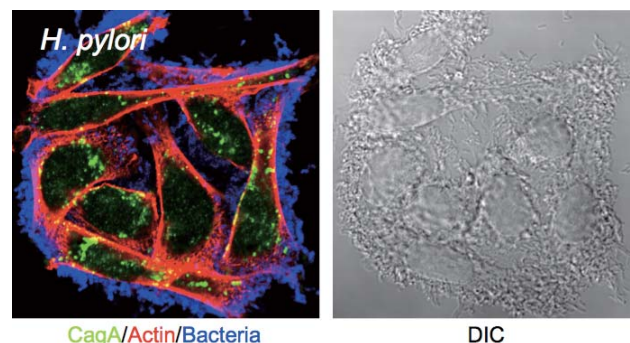


図2 ピロリ菌のCagAは、胃粘膜上皮細胞の発癌関連シグナルを攪乱する。

Fig. 2 *H. pylori* CagA hijacks host cancer-associated signaling in gastric epithelial cells.



教授 理学博士 伊庭 英夫  
助教 医学博士 水谷 壮利

Professor: Hideo Iba, Ph. D.  
Assistant Professor: Taketoshi Mizutani, M.D.

細胞がゲノム中に存在するレトロウイルスやレトロトランスポゾンのようなゲノム内のparasiteの存在を認識しその発現を抑制するエピジェネティカルな機構は、細胞核内における宿主の重要な防御系と捉えられるようになってきた。我々は、感染細胞内で繰り広げられる激しい宿主・寄生体間の相克に注目し、これまで未知であったエピジェネティクスに関わる宿主因子、特にクロマチン構造変換因子、SWI/SNF複合体（図1）が、レトロウイルスや宿主の遺伝子の活性化や発現抑制（gene silencing）を行なう機構の解明を行っている。これまでに、この複合体が炎症、免疫に広く関わる2種の転写因子、AP-1とNFκBをどのような機構で活性化をするのかを示したのみならず、特にBrm型SWI/SNF複合体が、HIV-1をはじめとするレトロウイルスの安定な発現に必須であり、その欠失がHIV-1の潜伏感染に重要な働きを示すことを示してきた。

また我々はmicro (mi)RNAやshort interfering (si)RNAといった低分子RNAによるRNA silencing (RNA干渉)が植物のみならず哺乳動物においても、ウイルスに対する防御反応等に使用されている可能性を追求している。これまでに、ゲノムワイドにヒトmiRNA遺伝子のプロモータを予測するアルゴリズムの開発とその検証を行ない、重要なmiRNA遺伝子が形成する重要な制御ネットワーク（図2）を明らかにし、すでにmiR-21がマクロファージへの分化やヒト癌において果す機能を示している。現在、特定のmiRNAを異所発現したり、これを特異的に失活させるウイルスベクターを開発して、さらに解析を進めている。

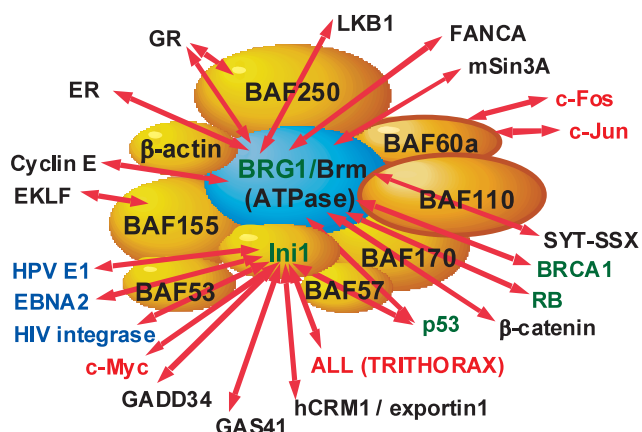


図1 SWI/SNFクロマチン構造変換因子が相互作用するタンパク質群  
がん遺伝子（赤字）やがん抑制遺伝子（緑字）の産物、さらには病原ウイルスのタンパク質（青字）が数多く含まれていて、この複合体が細胞の多くの機能にかかわっていることが示唆される。

Figure 1  
Proteins that interact with SWI/SNF chromatin remodeling factor. Many oncogene products (red), tumor suppressor gene products (green) and proteins of pathogenic viruses (green) are included among them, showing the involvement of this complex in many human biological processes.

Cellular mechanisms for the surveillance and exclusion of expression by intragenomic parasites such as provirus and retro-transposon are now being recognized as an important host cell defense system in the cell nuclei. Our goal is to elucidate molecular mechanisms involved in host-parasite interaction by analyzing epigenetical regulation of gene silencing or activation observed in both viral and host genes. We have biochemically shown how SWI/SNF chromatin remodeling complex activates the two transcription factors, AP-1 and NFκB, which are known to be essential for inflammation and immunity. We have also reported the essential roles of Brm type SW/SNF complex in the stable expression of such retrovirus as MuLV and HIV-1. Lack of this complex would play an important role in the latent infection of HIV-1.

Recently, RNA silencing (also designated as RNA interference) that involves such small molecules as short interfering (sh)RNA or micro(mi)RNA, have been shown to be the major strategy of plant for the plant virus protection. We are now examining whether human cells also utilize RNA silencing to suppress virus replication by inducing cellular immunity or by detecting viral replication intermediates. By developing genome-wide promoter prediction algorithm for human miRNA genes and subsequent verification, we identified several important regulatory networks formed by important miRNAs (Figure 2) and showed that miR-21 is involved in macrophage differentiation and tumor formation. We are currently developing new retroviral vectors that express or suppress specific miRNA for more detailed analysis of this molecule.

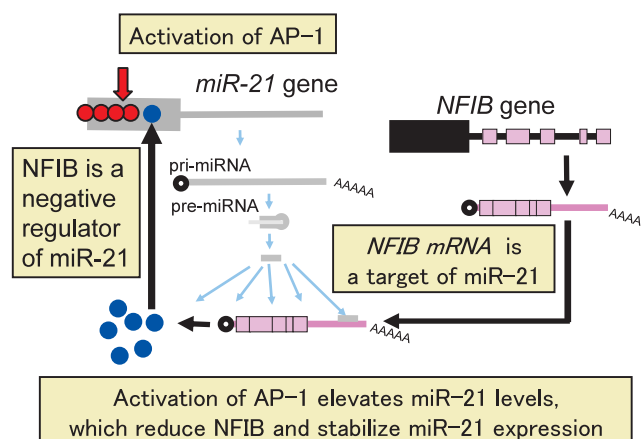


図2 miR-21とNFIB遺伝子が形成する発現制御ネットワーク  
miR-21遺伝子の発現は通常そのプロモーター上にある負の制御因子NFIBにより抑制されている。AP-1によりmiR-21遺伝子が活性化を受けると高レベルのmiR-21が蓄積してその標的であるNFIB mRNAの翻訳が低下する。この結果、miR-21の発現はますます安定化することになる（double-negative feedback制御）。

Figure 2  
A gene regulatory network formed between the miR-21 and NFIB genes. miR-21 gene expression is usually suppressed by a negative regulator, NFIB which binds in miR-21 promoter. When its expression is activated by AP-1, the accumulated miR-21 suppresses its target, NFIB. Reduction of NFIB levels in turn stabilizes miR-21 expression through a double-negative feedback mechanism.

教授 獣医学博士 河 岡 義 裕  
 准教授 農学博士 堀 本 泰 介  
 助 教 獣医学博士 五 藤 秀 男  
 助 手 医学博士 坂井 (田川) 優子  
 助 教 獣医学博士 下 島 昌 幸  
 特任助教 獣医学博士 岩附 (堀本) 研子

Professor: **Yoshihiro Kawaoka**, D.V.M., Ph. D.  
 Associate Professor: **Taisuke Horimoto**, D.V.M., Ph. D.  
 Assistant Professor: **Hideo Goto**, D.V.M., Ph. D.  
 Research Associate: **Yuko Sakai-Tagawa**, Ph. D.  
 Assistant Professor: **Masayuki Shimojima**, D.V.M., Ph. D.  
 Project Assistant Professor:  
**Kiyoko Iwatsuki-Horimoto**, D.V.M., Ph. D.

#### インフルエンザおよびエボラウイルス感染症

ウイルスは、時として、重篤な疾病を引き起こす。私達は、インフルエンザウイルスとエボラウイルスをモデルに、どのようなメカニズムでウイルスが疾病を引き起こすかを解明することを目的としている。ウイルスが宿主で増殖するには、ウイルスを構成している分子と様々な細胞の分子とのインターアクションが重要である。そこで、私達は、ウイルスが疾病を引き起こす際に関わるウイルス分子と細胞因子の関係に焦点を絞り、研究を進めている。

##### 1 鳥インフルエンザウイルスのヒトへの伝播

1996年以来、H5N1型の鳥インフルエンザウイルスがアジアで流行しており、1997年ならびに2004年にはヒトに伝播し、多くの人が死亡した。この流行の特徴は、トりに100%致死的な強毒株がヒトに直接伝播したことである。現在、本ウイルスの哺乳動物における病原性について調べている。

##### 2 インフルエンザウイルスのアセンブリー

ウイルス粒子の形成にはウイルスと細胞の両方の分子のインターアクションが重要である。ウイルス粒子形成のメカニズムを明らかにするために、ウイルスRNAのウイルス粒子への取り込みについてウイルスと細胞の両方の分子のインターアクションを解析している。

##### 3 リバース・ジェネティクス (インフルエンザウイルスの人工合成法) を用いた新規ワクチンならびにワクチンベクターの確立

私達はインフルエンザウイルスをcDNAから合成する方法を確立した。この方法を用いることにより、変異インフルエンザウイルスを自由自在に作製することが出来る。本法を用いて、新規生ワクチンならびに外来遺伝子伝達ベクターの作製を行っている。

##### 4 エボラウイルス蛋白質の機能

エボラウイルスはヒトおよびヒト以外の霊長類に致死的な出血熱を引き起こす。しかし、本ウイルスの研究にはP4レベルの研究施設が必要なため、日本ではエボラウイルスそのものの研究は行えない。そこで、私達は、自分自身の表面糖蛋白質の代わりにエボラウイルスの表面糖蛋白質を持つリコンビナント・水泡性口炎ウイルスを作製し、この糖蛋白質の機能の解析を行っている。さらに、本ウイルス感染の詳細を明らかにするために、エボラウイルスのアセンブリーおよびウイルス蛋白質間の相互作用について研究している。

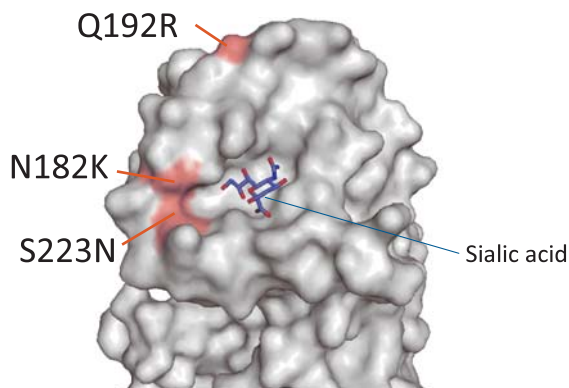


図 1 H5 HAの結晶構造と、ヒト型レセプター (SA $\alpha$ 2, 6Gal) との結合に関与するアミノ酸

Fig. 1 Crystal structure of the H5 HA and location of mutations conferring SA $\alpha$ 2, 6Gal-binding capacity.

#### Molecular Pathogenesis of Influenza and Ebola Virus Infections

Viruses can cause devastating diseases. The long-term goal of our research is to understand the molecular pathogenesis of viral diseases, using influenza and Ebola virus infections as models. Interactions between viral and host gene products during viral replication cycles determine the consequences of infection (i.e., the characteristics of disease manifestation, whether limited or widespread); hence, our research has centered on such interactions in these viral infections.

##### 1 Transmission of avian influenza viruses to humans

Since 1996, H5N1 avian influenza A viruses have been enzootic in Asia. These viruses are highly pathogenic in poultry and were directly transmitted to humans. In 1997 and 2004, infection by these viruses resulted in significant human mortality. We are studying the molecular basis of high virulence of this virus in mammals and the viral determinants that allowed direct transmission of the virus from birds to humans.

##### 2 Influenza virus assembly

The formation of virus particles involves interactions among viral proteins as well as interaction between viral and cellular proteins. To understand the mechanism of virion formation, we are investigating viral RNA incorporation into virions by analyzing the interaction among viral and host molecules.

##### 3 Reverse genetics (technology for generation of influenza viruses entirely from cloned cDNA)

We have established a system for the generation of influenza viruses entirely from cloned cDNAs. Using this system, influenza viruses containing any desired mutation can be made. With this technology, we are attempting to establish novel influenza vaccines and influenza-based gene delivery vectors.

##### 4 Role of Ebola virus proteins during viral replication

Ebola virus causes hemorrhagic fever in humans and nonhuman primates, resulting in mortality rates of up to 90%. Even so, little is known about the molecular pathogenesis of Ebola virus infection or the pathophysiologic events that occur in primates during infection with this virus. Studies of this virus have been hampered by its extraordinary pathogenicity, which requires biosafety level 4 containment. To circumvent this problem, we developed a novel complementation system for the functional analysis of Ebola virus glycoproteins. Using this system, we are studying the functions of the glycoprotein and the nature of Ebola virus receptors. We are also interested in Ebola virus replication. Thus, we are investigating the assembly process of this virus and the structural basis of the interactions of the viral proteins involved in replication.

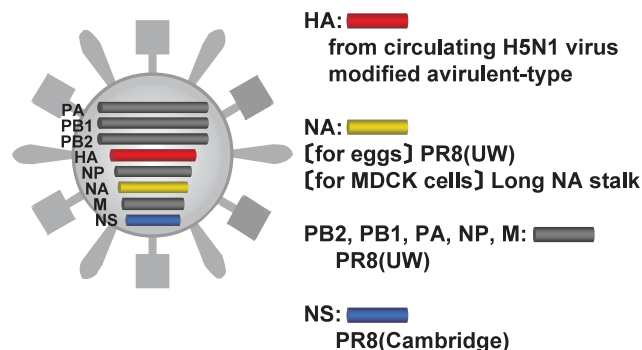


図 2 発育鶏卵およびMDCK細胞で増殖能の高いH5N1ワクチンシードウイルス

Fig. 2 High-yield vaccine seed viruses for production of egg-based or MDCK cell-based H5N1 inactivated vaccines.



教授 医学博士 三宅 健介  
 助教 医学博士 赤司(高村)祥子  
 助教 農学博士 古田 隆久  
 助教 医学博士 斉藤 伸一郎

Professor: **Kensuke Miyake**, M.D., Ph. D.

Assistant Professor:

**Sachiko Akashi-Takamura**, M.D., Ph. D.

Assistant Professor: **Takahisa Furuta**, D.V.M., Ph. D.

Assistant Professor: **Shin-ichiroh Saitoh**, Ph. D.

当分野は、感染免疫大部門に所属し、宿主と病原体との相互作用を宿主側から検討することをテーマとしている。具体的には自然免疫における病原体認識機構の解明を目指している。これまでB細胞表面分子RP105 (CD180)、会合するMD-1, Toll-like receptor 4 (TLR4) に会合するMD-2のクローニングと進んできた。その結果、RP105, MD-1, TLR4, MD-2はグラム陰性菌の膜構成糖脂質リポ多糖 (エンドトキシン, LPS) の認識に関わることがわかってきた。免疫とは自己と非自己を識別する機構であり、その識別はリンパ球によってアミノ酸配列の違いを認識することによって考えられていたが、TLRやRP105など、抗体やT細胞レセプターとは異なる認識分子が存在し、宿主と病原体の認識識別を行っていることがわかってきた。TLRは自然免疫における病原体認識を担っている。これまで免疫学はハエや昆虫の感染防御機構を説明する事ができなかったが、TLRの発見により、発生学と同程度の広い概念的な枠組みを獲得することになった。

TLR4-MD-2やRP105-MD-1によるエンドトキシン認識機構はまだ分子レベルでの理解にはいたっていない。このエンドトキシン認識機構を明らかにすることが当分野のメインテーマである。エンドトキシンは病原体成分の中で最も強くヒトの免疫機構を活性化する。言いかえると、ヒトがもっとも警戒する病原体成分といえる。その強い活性のために多くの疾患との関連が指摘されており、エンドトキシン認識機構を解明することで、エンドトキシン関連疾患の病態解明、新たな治療法の開発に貢献したい。

Infectious diseases are threats not only to us humans but also to insects such as flies. The Toll receptor was identified as a pathogen recognition molecule in flies. Interestingly, we humans have similar molecules, Toll-like receptor (TLR), and use them for pathogen recognition in the innate immune system. We probably have 11 or 12 TLRs that recognize a variety of pathogen products such as: bacteria-derived lipopolysaccharide, peptidoglycan, and unmethylated DNA; and virus-derived double-strand RNA. Our division focuses on recognition molecules for lipopolysaccharide (LPS), the pathogen product that most potently activates our immune system. Due to such potent activity LPS has been implicated in a number of diseases such as endotoxin shock.

LPS is recognized by CD14, TLR4, and MD-2. We discovered MD-2 as a molecule associated with TLR4 and showed that MD-2 is indispensable for LPS responses. We also discovered another cell surface complex RP105/MD-1 and showed that RP105/MD-1 has an important role in B cell responses to LPS. Despite identification of the recognition molecules, LPS recognition mechanisms are poorly understood. We are trying to understand molecular mechanisms underlying LPS recognition. Understanding LPS recognition mechanisms would contribute to a novel therapeutic intervention of diseases such as endotoxin shock.

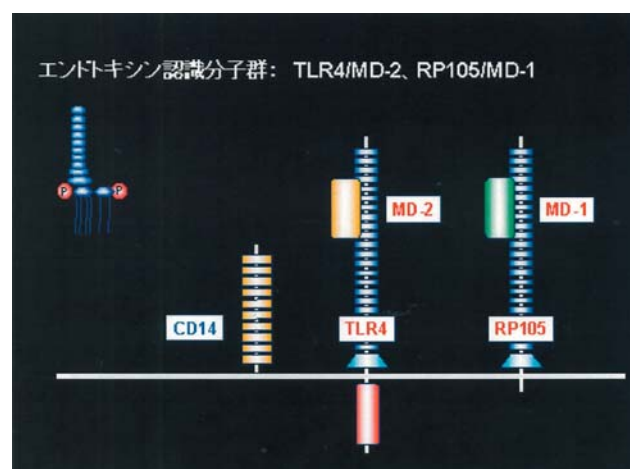


図 1

グラム陰性菌の膜構成糖脂質エンドトキシンの認識に関わる分子群。エンドトキシンはCD14に結合しTLR4-MD-2に認識されシグナルが伝達される。RP105-MD-1もB細胞のエンドトキシン応答を制御する。

Fig. 1

Endotoxin recognition molecules: CD14, TLR4-MD-2, and RP105-MD-1. Endotoxin binds to CD14, and is recognized by MD-2 and TLR4, which delivers a signal that activates innate and acquired immune responses.

教授 医学博士 清 野 宏  
 講師 薬学博士 國 澤 純  
 助教 医学博士 幸 義 和  
 助教 医学博士 佐 藤 慎太郎

Professor: Hiroshi Kiyono, D.M.D., Ph. D.  
 Lecturer: Jun Kunisawa, Ph. D.  
 Assistant Professor: Yoshikazu Yuki, M.B.A., Ph. D.  
 Assistant Professor: Shintaro Sato, Ph. D.

呼吸器や消化器などの粘膜組織は、呼吸、飲食などの生命活動を通じ、常時外来異物に曝されている。感染という視点で見ると、傷口を介して感染する破傷風菌や蚊などを媒介とするマラリアなどを除き、インフルエンザやサルモネラ菌を始めとするほとんどの病原体は粘膜面を介して感染してくる。これら粘膜面を介して侵入してくる病原微生物に対する第一線の生体防御において中心的な役割を担っているのが粘膜免疫システムである。また同時に、粘膜免疫システムは我々が日々摂取している食餌性抗原や常在菌に対しては免疫寛容を誘導することで生体内の恒常性や共生関係を維持している。我々は粘膜免疫の正の応答である免疫活性と負の応答である免疫寛容のメカニズムを解明することで、各種感染症に対する粘膜ワクチンや食物アレルギー、潰瘍性大腸炎などの粘膜関連免疫疾患に対する新規治療法の開発を試みている。

#### 1. 粘膜ワクチン開発に向けたM細胞の分子・細胞学的基盤研究とムコライス (MucoRice™) への応用

我々は世界に先駆けてM細胞特異的モノクローナル抗体NKM 16-2-4の作製に成功した。さらに、この抗体がワクチン抗原の経粘膜投与においてM細胞特異的抗原送達分子として使える事も明らかにし、M細胞標的ワクチン開発に成功した。また経口ワクチン開発に向けて、冷蔵保存・注射器・注射針不要な次世代ワクチンとしてのコメ型経口ワクチン、MucoRice™の開発に成功した。現在これらの新規技術を用いて、病原細菌、ウイルスに関する新しいワクチンの開発を進めている。

#### 2. 粘膜免疫システムによる恒常性維持機構の解明と粘膜免疫療法への応用

粘膜免疫システムは生体由来分子を介した制御機構だけではなく、常在細菌や食餌性成分などの外的環境因子とも相互作用することで、その発達と恒常性を維持している。本研究においては、これら生体内因子・外的環境因子を介した粘膜免疫制御機構を解明することで、粘膜免疫の活性化・抑制化機構を利用した免疫療法や食物アレルギー、花粉症などの粘膜免疫関連疾患に対する新規予防・治療法の開発を行っている。

#### 3. 組織分化・発生における粘膜免疫システムのユニーク性解明と新規粘膜免疫療法への展開

粘膜免疫システムの司令塔は粘膜関連リンパ組織である。腸管、鼻咽頭、涙道にそれぞれ発達するパイエル板、鼻咽頭関連リンパ組織 (NALT)、涙道関連リンパ組織 (TALT) は、その組織発生、成熟に異なる分子メカニズムを必要とすることがわかってきた。本研究では特にNALTとTALTに注目し、それらのユニークな組織形成メカニズムや免疫担当細胞の遊走機構の解明を通じて粘膜における免疫応答制御の理解を深め、インフルエンザやアレルギー性鼻炎、結膜炎などへの新規粘膜免疫療法の開発に向けた展開を試みている。

### Rice-based mucosal vaccine (MucoRice™) as a global strategy for cold-chain- and needle-free vaccination

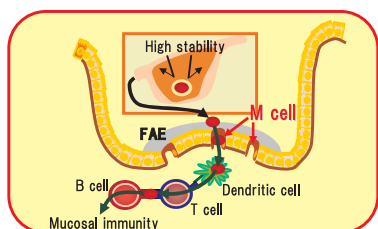


図 1 コメ型経口ワクチン「MucoRice™」開発の概略図

Fig. 1 Diagrammatic illustration of the rice-based mucosal vaccine "MucoRice™"

Mucosal tissues, such as respiratory and digestive organs, continuously contact to foreign substances through breathing, eating and drinking. Mucosal immune system plays an important role in preventing the microorganisms (e.g., influenza virus and *Salmonella*) infection invading through mucosal sites. In addition, mucosal immune system contributes to the maintenance of mucosal homeostasis by creating symbiotic interaction with commensal bacteria and inducing immunological tolerance against food antigen. We currently focus on the elucidation of the mucosal immune system for the development of mucosal vaccine against infectious diseases and mucosal immune therapy for mucosa-associated diseases, such as food allergy and inflammatory diseases.

#### (1) Molecular and cellular characterization of M cell for the development of mucosal vaccine and rice-based vaccine, MucoRice.

We developed a monoclonal antibody NKM 16-2-4 specific for murine M cells and showed that NKM 16-2-4 could be used as an effective mucosal vaccine antigen delivery vehicle for M cell-targeting. We also demonstrated that rice-based vaccine system, MucoRice was shown to be a new bioreactor for the production of vaccine antigen, and an innovative cold-chain and needle/syringe free oral vaccine delivery system. By using these novel technologies, we develop new generation vaccines for pathogenic bacteria and viruses

#### (2) Crosstalk between host mucosal immune system and environmental factors for the maintenance of mucosal homeostasis

Mucosal immune system achieves immunological homeostasis through the interaction with environmental factors such as commensal microbiota and food-derived materials. It has been considered that its abolishment leads to the undesired mucosal immune diseases such as food allergy, rhinitis, and intestinal bowel diseases. The aim of this project is to investigate how mucosal immune system use commensal microbiota and food-derived materials in their development and maintenance of immunological homeostasis. These studies will provide a novel strategy for prospective mucosal immune therapy.

#### (3) Unique organogenesis and development of mucosa-associated lymphoid tissues (MALT)

MALT are key site for the induction and regulation of mucosal immune responses. In spite of their structural and functional similarities, it has been understood that totally different molecular mechanisms are involved in organogenesis and development of Peyer's patch (PP) found in intestine, nasopharynx-associated lymphoid tissue (NALT) and tear duct-associated lymphoid tissue (TALT). In this project, we have tried to reveal unique molecular and cellular mechanisms of NALT and TALT organogenesis, and of migration of lymphocytes into each lymphoid tissue. These studies will give us further understanding of mucosal immune regulation system, and lead to new type mucosal immune therapy for influenza infection, allergic rhinitis and conjunctivitis etc.

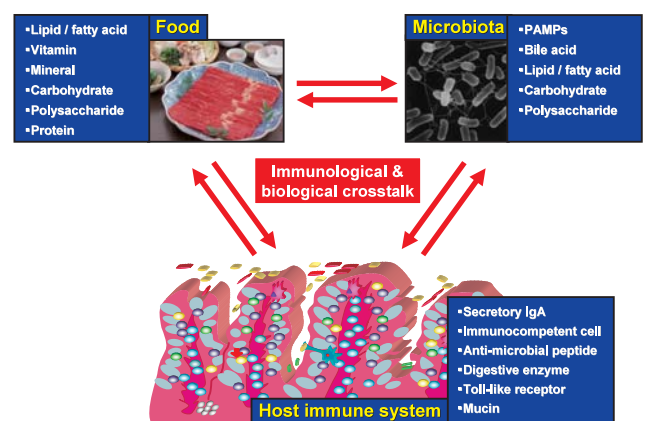


図 2 外的環境因子を介した粘膜免疫制御。腸管を始めとする粘膜組織には常在細菌や食餌性成分が存在し、宿主免疫系の制御を行っている。これらは粘膜免疫の発達に必要不可欠であると同時に、その構成異常は粘膜免疫疾患の発症につながる。すなわち、外的環境因子／粘膜免疫システムの相互作用を分子・細胞レベルで解明することは、新規粘膜免疫療法の開発につながることを期待される。

Fig. 2 Immunological crosstalk between host mucosal immune system and environmental factors. Environmental factors (commensal microbiota and food-derived materials) regulate the development and disorder of mucosal immune system through the production of bioactive materials. Thus, elucidation of immunological crosstalk between mucosal immune system and environmental factors will lead to the development of novel mucosal immune therapy.



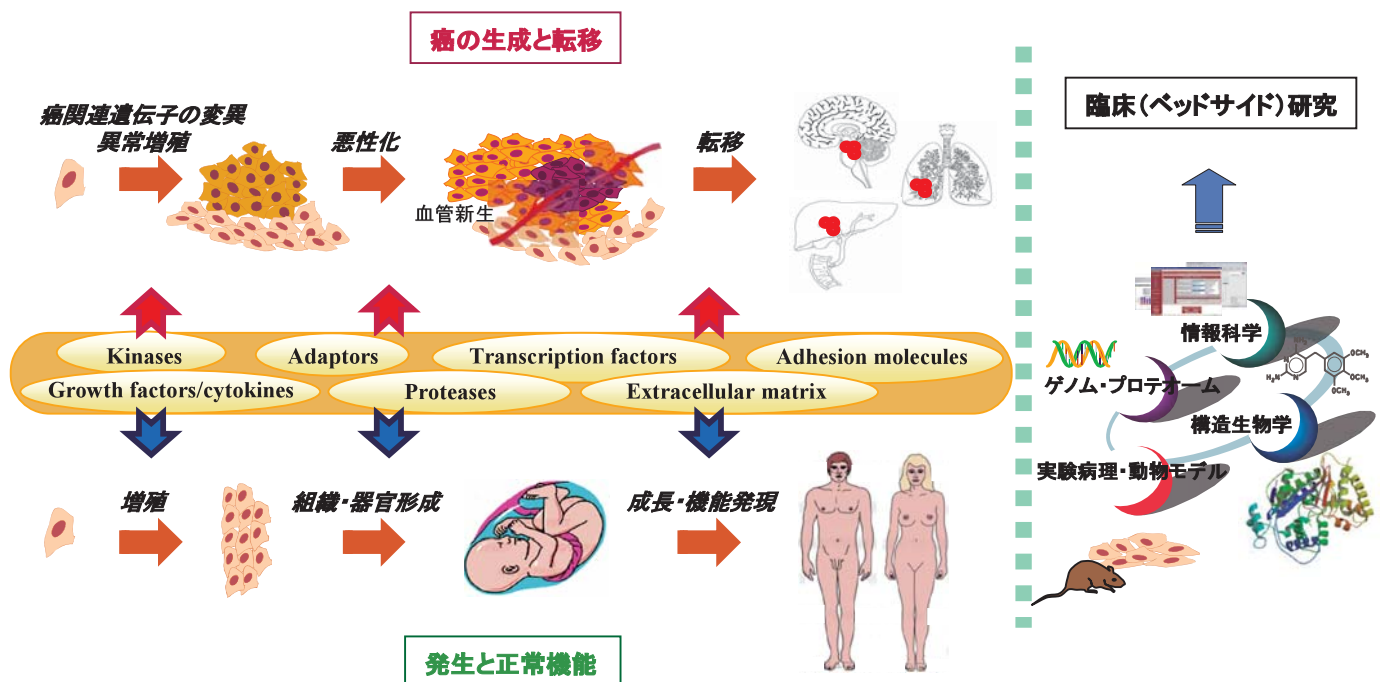
細胞が癌化し、悪性化する過程には複数の癌関連遺伝子の変異、発現変化が関わっている。癌遺伝子や癌抑制遺伝子等の癌関連遺伝子の機能解析をベースにして、癌の発症・進展に関する分子機構の解明を目指す。特に、細胞内シグナル伝達、細胞周期、細胞運動・接着の制御を解析し、正常細胞の増殖・分化・細胞死との対比において細胞癌化や癌の悪性化・浸潤転移の本質を探索。そのためには、ゲノム情報やプロテオーム情報の解析とともに、遺伝子改変癌モデルマウスの作成解析や、イメージング技術・構造生物学・化合物生物学のアプローチを積極的に行い、研究を推進する。その成果を、臨床部門との連携でトランスレーショナルリサーチへと発展させることを意識していることは言うまでもない。

現在進めている具体的な研究テーマは以下のとおりである。

- (1) 癌遺伝子／癌抑制遺伝子の機能解析
- (2) ゲノム解析、プロテオーム解析による発癌の分子機構
- (3) 細胞周期研究
- (4) 細胞接着・細胞間相互作用に関する研究
- (5) 癌細胞の増殖・悪性化・細胞死に関わるシグナル伝達研究、遺伝子発現制御研究
- (6) 癌細胞の浸潤・転移に関わる細胞・細胞外マトリックス相互作用に関する研究
- (7) 実験病理学

Formation and development of cancer are a multi-step process that involves alteration of structure and function of various genes involved in regulation of cell growth, differentiation, and cell-cell and cell-extracellular matrix interaction. These genes include oncogenes, tumor suppressor genes, and their relatives. In the Department of Cancer Biology, we try to establish molecular mechanisms of tumor formation and development basing on these gene products. To do so we apply various approaches, such as gene manipulation in cells and mice, proteomics, genomics, bioinformatics, structural biology, chemical biology, imaging and so on. Our goal is to understand (1) how the cell growth and differentiation are regulated, (2) molecular basis of invasion, metastasis, tumor angiogenesis, (3) mechanisms of malignant transformation by tumor viruses, and (4) pathogenic mechanisms of human cancer. Needless to say the outcome of our research should be the subjects of translational research. Ongoing researches are as follows.

1. Analysis of structure, expression, and function of cancer related genes that include oncogenes and tumor suppressor genes.
2. Studies on signal transduction and gene expression that are relevant to cell transformation as well as growth and differentiation of normal cells.
3. Studies of cell cycle regulation and chromosome redistribution in mitosis.
4. Studies on cell-cell interaction, cell motility, and organization of cytoskeleton.
5. Molecular mechanisms of tumor angiogenesis, invasion, and metastasis.
6. Molecular pathogenesis of malignant tumors that include tumor virus-associated neoplasms.



教授 理学博士 山 本 雅  
准教授 理学博士 大 杉 美 穂  
助教 理学博士 鈴 木 亨  
助教 医学博士 中 澤 敬 信  
フロンティア拠点助教 理学博士 横 山 一 剛

Professor: **Tadashi Yamamoto**, Ph. D.  
Associate Professor: **Miho Ohsugi**, Ph. D.  
Assistant Professor: **Toru Suzuki**, Ph. D.  
Assistant Professor: **Takanobu Nakazawa**, Ph. D.  
Project Assistant Professor: **Kazumasa Yokoyama**, Ph. D.

癌遺伝子・癌抑制遺伝子の産物に着目し、細胞増殖・分化・機能発現における細胞内シグナル伝達機構を解析する。特に蛋白質リン酸化反応による生体機能制御に着目し以下の研究を展開している。

### (1) 受容体型チロシンキナーゼと細胞増殖制御

ヒト癌の発症・進展に関わる受容体型チロシンキナーゼ ErbB2やAlkなどを見出し、それらを介する細胞内シグナル伝達系の解析を進めている。

### (2) Tobファミリー蛋白質による細胞増殖・遺伝子発現制御

受容体型チロシンキナーゼ下流で見出した細胞増殖抑制性 Tobファミリー蛋白質やそれに会合するNdrキナーゼによる細胞増殖について研究を進めている。またTobと会合するCCR4-NOT複合体の脱アデニル化活性に依存したRNA代謝と遺伝子発現制御について研究を進めている。

### (3) チロシンリン酸化反応による神経可塑性の制御

SrcファミリーキナーゼFynの標的としてNMDA受容体や新規RhoGAP蛋白質、PI3キナーゼ活性促進蛋白質等、神経組織特異的な蛋白質を見出している。それらの機能解析から学習・記憶などの分子機構の理解を深める。

### (4) 細胞周期制御に関する研究

クロモキネシンKidを見出し、M期染色体分配における役割を追求している。またM期キナーゼPlk1の標的蛋白質としてKiz等の新規蛋白質を見出しそれらによる紡錘体形成やM期進行制御に関する研究を進めている。

We are interested in clarifying the roles of oncogenes and anti-oncogenes in malignant transformation and in normal cell function. Currently, our studies are mainly focused on the protein phosphorylation events relevant to various cellular signaling pathways. We are interested in knowing how phosphorylation and dephosphorylation molecularly switch on and off critical events involved in malignant transformation, in cell differentiation and growth, in spindle formation and chromosome distribution in mitosis, and in synaptic plasticity in central nervous system. Following studies are in progress by applying modern techniques of gene manipulation in cell as well as in mice, mass spectrometric analysis of purified proteins, cell imaging, and structural biology.

- (1) Molecular mechanisms by which receptor tyrosine kinases such as ErbB2 and Alk transmit signals to the machineries for gene regulation present either in the cytoplasm and/or in the nucleus.
- (2) Roles of Tob family of anti-proliferative proteins in suppression of tumor development, regulation of apoptosis, and regulation of gene expression. The role of the CCR4-NOT deadenylase complex, which interacts with Tob family proteins, is of particular interest.
- (3) Roles of the targets of the Src family protein-tyrosine kinases in the central nervous system. Among the targets, the NMDA receptor, novel RhoGAPs, PI3K p85 subunit-interacting proteins are of particular interest.
- (4) Molecular mechanisms underlying the M-phase progression in mitosis. Particular interests are on the roles of chromokinesin Kid and novel substrates, such as Kiz, of Polo-like kinase 1 in chromosome distribution and spindle formation in mitosis.

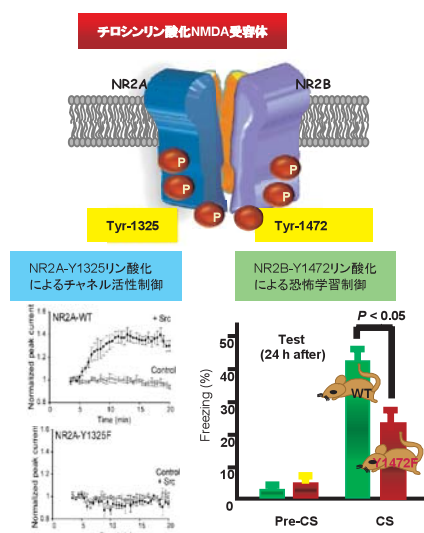


図 1  
上：SrcファミリーキナーゼによるNMDA受容体リン酸化  
左下：NR2Aサブユニットのチロシンリン酸化はNMDARのチャンネル活性を制御する。  
右下：NR2Bサブユニットのチロシンリン酸化は扁桃体での情動制御に関わる。

Fig. 1  
Top: Tyrosine phosphorylation on NMDAR  
Bottom left: Phosphorylation of NR2A subunit is relevant to the channel activity of NMDAR.  
Bottom right: Tyrosine phosphorylation of NR2B is involved in amygdala dependent learning and emotional behaviors.

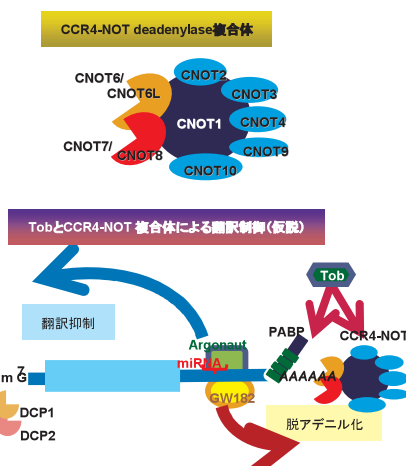


図 2  
上：Tob蛋白質と会合するCCR4-NOT複合体  
下：TobがPABP (PolyA結合蛋白質) やCCR4-NOT複合体に会合してmRNAの安定性や翻訳制御に関わる (提唱)。

Fig. 2  
Top: Tob interacts with the CCR4-NOT deadenylase complex  
Bottom: Possible involvement of Tob in regulation of mRNA stability and mRNA translation through its interaction with PABP and CCR4-NOT.

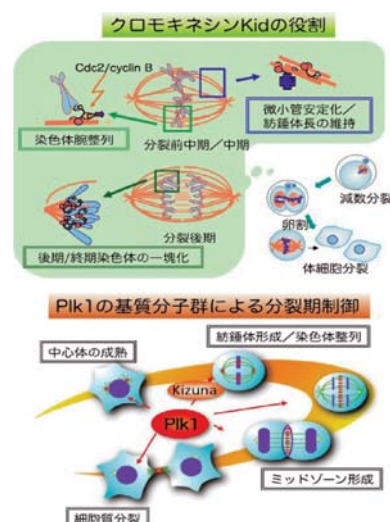


図 3  
上：クロモキネシンKidによる染色体分配；Kidは染色体腕の配列、紡錘体長の維持、染色体の一塊化を制御する。  
下：Plk1によるM期進行の調節。Kizunaなど新規基質を同定している。

Fig. 3  
Top: Chromokinesin Kid is important for chromosome distribution by three mechanisms: regulation of polar ejection force, spindle microtubule, and chromosome compaction.  
Bottom: Polo-like kinase 1 phosphorylates multiple substrates, such as Kizuna, to control M phase progression.



教授 医学博士 清 木 元 治  
講師 理学博士 越 川 直 彦

Professor: Motoharu Seiki, Ph. D.

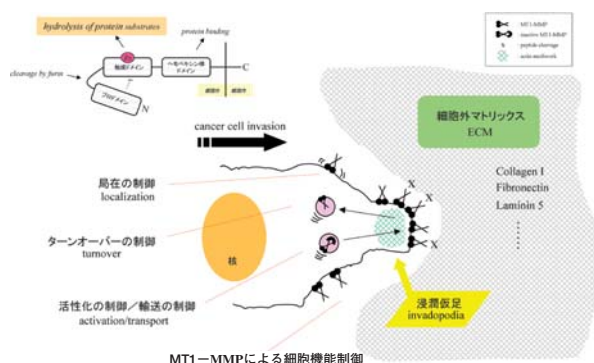
Lecturer: Naohiko Koshikawa, Ph. D.

組織を構成する細胞の増殖、分化、死、およびその機能は、細胞の内外における複雑な情報伝達システムによって制御され、その結果は、組織や器官の機能として表現される。細胞への情報は、可溶性因子、細胞間接着、細胞と細胞外基質との接着、など多様であり、しかもそれらが相互にクロストークしあって高次の細胞制御システムを形成している。

細胞表面は細胞が外界と情報を交換する主要なインターフェースであり、そこにはシグナルの授受やその制御にかかわる分子として、増殖因子やサイトカインなどのリガンドや各種受容体、インテグリンをはじめとする細胞外基質への接着分子、カドヘリンをはじめとする細胞接着分子などが多数存在している。これらの分子は遺伝子発現のレベルで制御される以外に、糖鎖付加などの翻訳後修飾、小胞と細胞膜を介した輸送および逆輸送による制御も受けている。しかし、一旦、細胞外に発現された分子の機能変換や消去は蛋白質分解酵素（プロテアーゼ）の働きに大きく依存している。蛋白質分解はすべての蛋白質に適用される制御であり、しかもその過程は不可逆的であるところに特徴がある。細胞外にはセリンプロテアーゼやメタロプロテアーゼに属する分泌型プロテアーゼや膜型プロテアーゼが多数存在しており、それぞれの酵素に対応した標的蛋白質のプロセッシングを介して細胞機能を制御している。なかでも膜型プロテアーゼの一群は細胞と細胞外環境とのインターフェースで働く酵素として、細胞が周辺の微小環境を制御するための重要な役割を担っている。

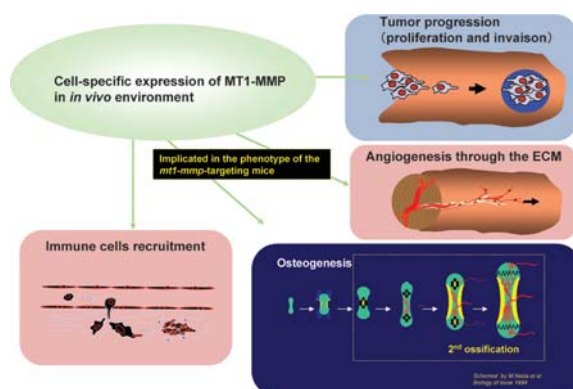
がんの悪性化は、細胞の増殖と死を制御する仕組みの破綻に加えて、細胞社会を維持する仕組みの破綻を伴って進行する。細胞外プロテアーゼの制御異常もその一端であり、がん細胞の増殖のみならず、浸潤・転移の促進に様々なレベルでかかわっている。また、がん間質における腫瘍血管新生においてもこれらのプロテアーゼは重要な働きをしている。当研究分野では特に膜型プロテアーゼによる細胞機能制御システムに着目して以下のような研究を行っている。

1. 膜型プロテアーゼがどのような基質を細胞表層で切断し、その結果がどのように細胞機能を制御するシグナルへと変換されるのかを明らかにする。
2. 細胞の機能発現と連動して膜型プロテアーゼが用いられる際に重要な、酵素の輸送、局在、活性制御の仕組みを明らかにするとともに、そこに関与する分子を同定する。
3. 生体における膜型プロテアーゼの役割を遺伝子欠損マウスや組織特異的欠損マウスを作成して解析する。酵素の欠損から個体レベルでの機能にいたる分子的な機序を明らかにする。
4. がんにおける膜型プロテアーゼの制御異常とその意義を解析し、がんの制御手法の開発に応用する。



Cell surface is the major interface for cell communication with the environment. Many proteins on the cell surface are involved in this process and these include various types of ligands, receptors, cell adhesion molecules, and accessory molecules. These proteins are regulated not only at transcription level but also by post-translational regulations such as glycosylation, vesicle transport, internalization, and subcellular localization etc. Proteolysis is also an important post-translational system to regulate the fate of all the proteins in an irreversible manner. Most of the extracellular proteases belong to serine- or metallo- proteases, and they are of particular importance in regulating the proteins in the extracellular milieu. These proteases are either secreted or membrane-anchored forms. Our group has been particularly interested in the membrane-anchored proteases that play critical roles in regulation of the proteins at the cell-ECM (extracellular matrix) interface and act as important modulators of cellular functions.

Cancer cells develop as a result of multiple defects in the regulatory systems for cell growth and death. According to the progression of cancer, the systems regulating cell communication in tissue also break down successively. Aberrant usage of proteases is frequently associated with malignant tumors and contributes to the rapid tumor growth and spread to secondary sites. The aim of our study is to understand the cellular strategy to use the membrane proteases, such as MT1-MMP, to regulate tumor cell functions in tissue environment and to apply our knowledge to cancer therapy.



生体内でのMT1-MMPの役割

教授 医学博士 村上 善 則  
 准教授 医学博士 伊 藤 彰 彦  
 助教 医学博士 櫻 井 美 佳

Professor: **Yoshinori Murakami**, M. D., Ph. D.  
 Associate Professor: **Akihiko Ito**, M. D., Ph. D.  
 Assistant Professor: **Mika Sakurai**, Ph. D.

人癌病因遺伝子分野では、ヒト多段階発癌の分子機構、特に浸潤、転移に関わる細胞接着分子群の生理的、病的意義を、分子遺伝学、細胞生物学、実験病理学的手法を用いて解明することにより、癌や種々の疾患の予防、診断、治療に役立つ新たな分子標的を同定することを目的として研究を進めている。

## 1. 細胞接着分子CADM1/TSLC1を含む分子経路の癌進展における意義の解明

細胞接着は上皮の恒常性の維持に必須であり、その破綻は、癌の浸潤、転移を引き起こす。免疫グロブリン・スーパーファミリー細胞接着分子 (IgCAM) をコードする *CADM1/TSLC1* は、ヌードマウスにおける肺癌細胞の腫瘍形成能の抑制を指標として同定された癌抑制遺伝子である。正常では脳、精巣、肺など多くの上皮で発現するが、非小細胞肺癌をはじめ様々な腫瘍では、その進展に伴い、遺伝子プロモーターのメチル化などにより不活化する。*CADM1* タンパク質は、細胞膜上でホモ二量体を形成し細胞接着に関与し、細胞内ではアクチン結合タンパク質4.1群やPDZを含む裏打ちタンパク質MAGuK群と結合し、細胞骨格、細胞極性を制御する新しい分子経路を形成する。癌の浸潤、転移は癌患者の予後を大きく規定することから、その抑制の分子機構について多くの研究がなされているが、IgCAMの意義については、これまでに限られた知見しか得られていない。人癌病因遺伝子分野では、*CADM1*をはじめとするIgCAMの細胞接着や細胞増殖における役割を解明し、その異常の癌化における意義を明らかにしようとしている。

## 2. マスト細胞における細胞接着の意義の解明

細胞接着は異なる組織由来の細胞間の相互作用にも重要であり、その異常は癌転移、種々の炎症など個体レベルでの疾患成立に関与する。この中で、マスト細胞は全身の様々な組織で、細胞接着を介する刺激によってヒスタミンなどの顆粒を放出し、局所での炎症反応を惹起することにより、喘息、神経炎などの疾患の発症に深く関与する。しかし、マスト細胞の接着分子の詳細については、十分な理解が得られていない。人癌病因遺伝子分野では、*CADM1*が、マスト細胞と神経細胞、肺平滑筋細胞、腹膜細胞などとの接着に関わり、神経炎、気管支喘息などの発症に関与することを見出し、実験病理学的手法を用いて、その生理的、病的意義を明らかにしようとしている。

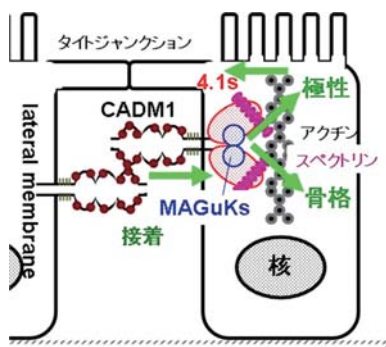


図 CADM1/TSLC1の関わる分子経路

The Division of Molecular Pathology aims to elucidate the molecular mechanisms underlying the multistage carcinogenesis of human tumors, especially those of cell adhesion in cancer invasion and metastasis, through approaches in molecular genetics, cellular biology and experimental pathology. The ultimate goal of this division is to identify and characterize molecular targets for the prevention, diagnosis, and treatment of human cancer.

## 1. Functional analyses of the *CADM1/TSLC1*-cascade in cell adhesion and tumor progression.

It is well known that the cell adhesion is essential for homeostasis of epithelial tissues, while its disruption triggers cancer invasion or metastasis. The *CADM1/TSLC1* is a tumor suppressor gene that we have previously identified by its tumor suppressor activity of lung cancer cells in nude mice. The *CADM1* encodes an immunoglobulin superfamily cell adhesion molecule (IgCAM), which is expressed in most epithelial tissues, including the brain, testis and lung. On the other hand, the *CADM1* is often inactivated by promoter methylation during the progression of various tumors such as non-small cell lung cancer. We have reported that *CADM1* protein participates in cell adhesion through homodimers on the cell membrane. We have further demonstrated that *CADM1* binds to the actin-binding proteins, 4.1s, and members of PDZ-containing proteins, MAGuKs, and forms a novel cascade involved in cytoskeleton, as well as cell polarity. Numerous studies have been investigated in molecular mechanisms of cancer invasion or metastasis because they are the most critical issues to determine the prognosis of cancer patients. However, only a limited knowledge was obtained so far about the role IgCAM in cancer. We are, thus, going to investigate the molecular mechanisms of IgCAM, including *CADM1*, in cell adhesion and cell morphology, and to elucidate the pathological significance of their aberrations in human tumorigenesis.

## 2. Investigation of mast cell adhesion in inflammatory diseases.

Cell adhesion also plays an important role in the interaction between the cells from different tissues, while its alteration could cause various systemic disorders, including cancer metastasis and numbers of inflammatory diseases. Mast cell is a unique cell involved in various inflammatory diseases, such as bronchial asthma. Attachment of mast cells to different cells mediates stimulatory signals to release the granules like histamines, which directly triggers local inflammation. Detailed mechanism of mast cell adhesion in such inflammation, however, is not elucidated yet. We have previously identified that *CADM1* is implicated in mast cell adhesion to the neuronal cells, pulmonary smooth muscle cells, or peritoneal cells and could trigger various diseases like neuritis or bronchial asthma. We are going to elucidate the physiological and pathological significance of mast cell adhesion in these disorders mainly through approaches of experimental pathology.



教授 薬学博士 井上 純一郎  
 准教授 薬学博士 秋山 泰身  
 助教 薬学博士 合田 仁  
 助教 薬学博士 山口 憲孝

Professor: Jun-ichiro Inoue, Ph. D.  
 Associate Professor: Taishin Akiyama, Ph. D.  
 Assistant Professor: Jin Gohda, Ph. D.  
 Assistant Professor: Noritaka Yamaguchi, Ph. D.

細胞増殖・分化の制御メカニズムを細胞内シグナル伝達と遺伝子発現の二つの側面から明らかにし、それらの異常によって引き起こされる疾患の発症や癌化の分子機構を理解することを目的として以下の研究を推進している。

### 1) TRAFタンパク質を介するシグナル伝達による転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化機構とその異常による疾患発症機構の解明

B細胞の増殖分化に必須な受容体CD40のシグナルを伝達し転写因子NF- $\kappa$ B及びAP-1を活性化するTRAF5とTRAF6を同定し、ユビキチン結合酵素であるTRAFが多量体形成により活性化されることがシグナル伝達の機構の一部であることを明らかにした。さらにTRAF6遺伝子欠損マウスを作成し、TRAF6を介するシグナルの異常により骨大理石病、自己免疫疾患、及び汗腺や毛包等の皮膚附属器の形成不全を伴う無汗性外胚葉形成不全症等を発症することを見出した。これらの疾患はヒトでも発症することからTRAF6遺伝子欠損マウスを用いて発症機構を詳細に解析している。

### 2) 癌化における転写因子NF- $\kappa$ Bの役割解明

正常細胞におけるNF- $\kappa$ Bの活性化は、負のフィードバック制御機構により一過性である。しかし、我々の解析では癌細胞のおよそ40%においてNF- $\kappa$ Bが恒常的に活性化されており明らかにNF- $\kappa$ Bの制御機構が破綻している。この恒常的NF- $\kappa$ B活性化が癌の悪性化に関与することが報告されていることから、現在、NF- $\kappa$ Bの恒常的活性化の分子機構とその標的遺伝子の解明を進めている。

### 3) 胸腺における免疫寛容誘導システムの分子基盤解明

自己組織や無害な外来抗原に対する免疫応答を抑制する免疫寛容システムは、個体の恒常性維持に不可欠である。我々は、免疫寛容システムを担う組織の一つ、胸腺に着目し、その免疫寛容誘導の分子メカニズム解明を進めている。これまでに、TNFレセプターファミリーに属するRANKとCD40のシグナルが協調的に作動することで、胸腺を構成する細胞の一群である髄質上皮細胞が分化し、免疫寛容を誘導することを発見した。現在、そのシグナル伝達系や胸腺髄質上皮細胞による免疫寛容誘導の分子機構について詳細な解明を行っている。またその知見を利用し、自己免疫疾患などの免疫病を克服する方法論の開発や癌治療への応用を目指している。

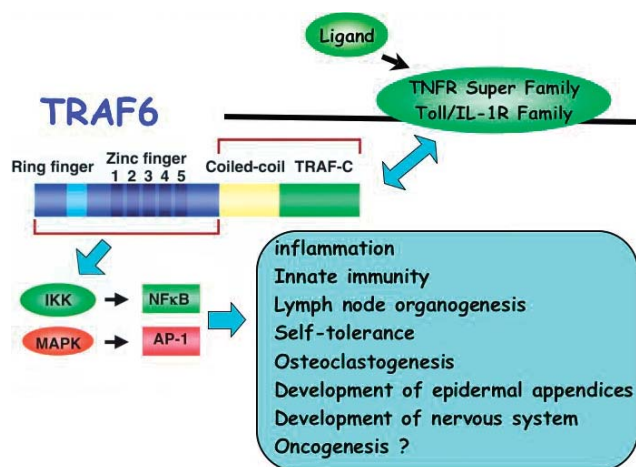


図1 TRAF6シグナルの生理機能  
 TRAF6シグナルは、炎症反応、自然免疫応答、リンパ節形成、免疫寛容、破骨細胞形成、皮膚附属器形成、神経細胞の分化と細胞死に関与している。発癌におけるTRAF6およびNF- $\kappa$ Bの関与を解析中である。

Fig. 1 Physiological roles of the TRAF6 signal.  
 The TRAF6 signal is involved in inflammation, innate immune response, lymph node organogenesis, self-tolerance, osteoclastogenesis, development of epidermal appendices, and development of nervous system. Its involvement in oncogenesis is currently under investigation.

Our goal is to understand the molecular mechanisms of disease pathogenesis and oncogenesis by elucidating normal regulation of intracellular signal transduction and gene expression involved in cell proliferation and differentiation. In particular, following projects are going on.

### 1) Elucidation of molecular mechanisms of NF- $\kappa$ B activation by the TRAF-mediated signals and that of pathogenesis induced by abnormal regulation of TRAF signaling.

We have identified TRAF5 and TRAF6 as signal transducers of CD40, a receptor essential for B cell proliferation and differentiation, and demonstrated that activation of TRAF6 as a ubiquitin ligase by its oligomerization is one of the mechanisms for signal transduction. Furthermore, we have generated TRAF6-deficient mice to show that the impaired TRAF6 signal results in osteopetrosis, autoimmune disease, and hypohidrotic ectodermal dysplasia, in which mice have impaired development of skin appendices including hair follicles, sweat glands and teeth. We are currently trying to identify molecular mechanisms of these abnormal phenotypes observed in TRAF6-deficient mice, since these disease are also observed in human.

### 2) Elucidation of roles of NF- $\kappa$ B in oncogenesis.

Upon stimulation, activation of NF- $\kappa$ B is transient due to a negative feed back regulation of this signal in normal cells. However, we have learned that in about 40% of tumor cell line NF- $\kappa$ B is constitutively activated. It has been reported that the constitutive activation of NF- $\kappa$ B may be involved in malignant phenotypes of tumor cells. We are currently trying to identify molecular mechanisms of the constitutive activation of NF- $\kappa$ B and its target genes involved in malignant phenotypes.

### 3) Elucidation of molecular mechanism to regulate self-tolerance in thymus

Immunological tolerance to self-antigens or harmless antigens occurs in healthy body. Our research focuses on identifying molecular mechanism to establish self-tolerance in thymus, a lymphoid organ to generate self-tolerant T-cells and regulatory T-cells. We have found that receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK) and CD40, which belong to TNF-receptor superfamily, cooperatively induce development of thymic medullary epithelial cells (mTECs) essential for inducing self-tolerance in thymus. At present, we are trying to identify down-stream signals of RANK and CD40 in mTECs in addition to searching the molecular mechanism by which mTECs induce self-tolerance. We are also trying to establish an artificial system to regulate immunological tolerance in order to develop a new therapy to treat immune diseases or cancer.

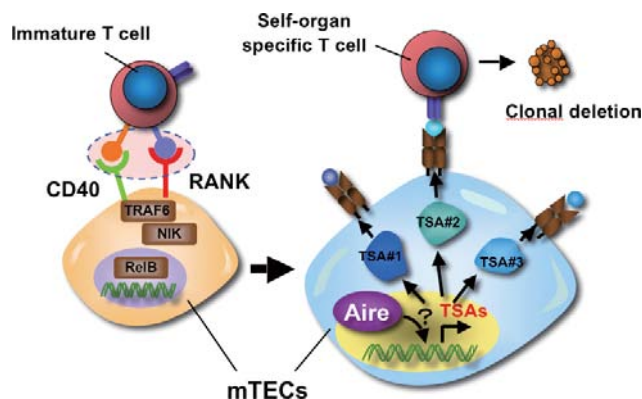


図2 胸腺髄質上皮細胞による免疫寛容誘導機構の模式図  
 胸腺の髄質上皮細胞は、末梢組織に特異的に発現するタンパク質を異所的に発現し、それを未熟なT細胞に提示することで、自己の組織へ応答するT細胞を除去すると考えられている。我々は、RANKとCD40のシグナルが協調的に機能することで、成熟した髄質上皮細胞の分化を制御することを発見した。

Fig. 2 Schematic figure of T-cell self-tolerance induced by medullary epithelial cells in thymus. It is proposed that thymic medullary epithelial cells (mTECs) promiscuously express a lines of peripheral tissue specific antigens and present them to immature thymocytes, thereby eliminating self-tissue specific T-cells. We found that RANK and CD40 signals cooperatively regulate the development of mature mTECs and self-tolerance.

准教授

医学博士 高崎 誠 一

Associate Professor: Seichi Takasaki, Ph. D.

第三の鎖とも呼ばれる「糖鎖」は、タンパク質等に共有結合して生体内に広く存在し、その構造は発生や細胞の分化、成熟の過程や疾病に伴って変化する。当研究グループでは、糖鎖のシグナル分子としての直接的な役割、タンパク質の生理機能を制御するという間接的な役割の解明が、核酸や蛋白質のみでは説明しきれない生理的、病理的現象の解明にとって重要と位置付け、研究を進めている。

1) 糖鎖によるタンパク質や細胞の機能発現の調節機構の解析  
細胞接着分子として知られるインテグリンファミリー蛋白質群は細胞外マトリックス (ECM) や細胞表面に発現するリガンドへの結合を介して、細胞内のシグナル伝達系を活性化し、発生、創傷治癒、ガン細胞の浸潤、転移に深く関わっている。細胞の増殖や運動の接触阻害からの逸脱、原発巣からの脱着、血管基底膜のECM成分への接着能の変化等を特徴とする癌細胞の特性の理解にとって、インテグリン機能の制御機構の解明は重要課題となっており、二つの方向からこの問題に取り組んでいる。一つは、細胞の悪性化に伴って変化する事が知られているグリコシル化によってインテグリンの機能がどのように変化するのかを解明することである。他は、インテグリンと結合する細胞表面のリガンド分子 (ディスインテグリン) を同定し、それらとの結合によってインテグリン機能がどのような影響を受けるかを解明することである。

2) セレクチンに対する天然のリガンドの解析

セレクチンと糖鎖リガンドの結合は癌転移、炎症部位への白血球の動員、リンパ球のホーミングに深く関わっている。現在、不明な点が多いE-セレクチンに対する癌細胞上の糖鎖リガンド、リガンドのキャリアタンパク質の解析を進めている。

3) 糖鎖認識を介する細胞間相互作用の解析

細胞膜を介した情報の交換は、多細胞生物にとって必須である。細胞膜の多くのタンパク質に結合している糖鎖が、細胞間の認識機構に関わっていることを解明するためには、糖鎖を認識するタンパク質の同定が重要である。そのため、これまでに多価糖鎖プローブを作製し、それらとプロテオミクスを結びつける手法を取り入れることによって、ブタやマウスの卵透明帯上の糖鎖を認識する精子側のタンパク質の同定に成功し、その有用性を示してきた。現在、この方法を導入して新規の糖鎖認識タンパク質の発見、同定を進めている。

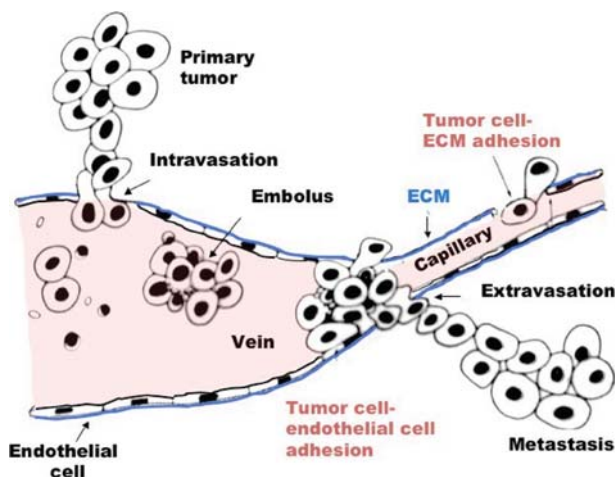


図1 癌細胞の転移の過程における細胞接着異常

Fig. 1 Disordered cell adhesion in the process of metastasis

Sugar chains bound to the polypeptide chains widely occur in the body, and their structures change during development and cell differentiation and in pathological states. Our objective is to elucidate direct and indirect roles of the sugar chains and to unveil mechanisms working in physiological and pathological processes in concert with genome- and proteome- based approaches.

(1) Regulation of functions of proteins and cells by sugar chain

The binding of integrins, a family of adhesion receptors, to ligands present within the extracellular matrix or expressed on the surface of other cells leads to the activation of intracellular signaling cascades that regulate diverse processes such as embryogenesis, wound healing, and invasion and metastasis of tumor cells. For a better understanding of abnormal behavior of tumor cells including deviation from contact inhibition of growth and movement, detachment from primary sites, and altered binding to ECM, it is important to know how integrin's function is regulated. We approach the issue from two different aspects. The first is to solve how function of integrins is affected by their transformation-associated glycosylation change. The second is to identify disintegrins which might be cell surface ligands for integrins and to solve how integrin function is affected by disintegrins.

(2) Analysis of selectin ligands

Interactions of selectins with their carbohydrate ligands are involved in metastasis of tumor cells, migration of leukocytes to the inflamed sites and homing of lymphocytes. We are studying carbohydrate ligands and their carrier proteins which are not well characterized.

(3) Sugar recognition mechanism involved in fertilization

Cellular communication through plasma membrane is essential for multi-cellular organisms. Identification of sugar recognition molecules is important to show that sugar chains found in most membrane proteins are involved in intercellular recognition. We have so far succeeded in identification of sugar binding sperm proteins which recognize pig zona pellucida glycoproteins of eggs by using newly developed multivalent oligosaccharide probes and proteomics approach. Now, finding and identification of new sugar binding proteins are in progress.

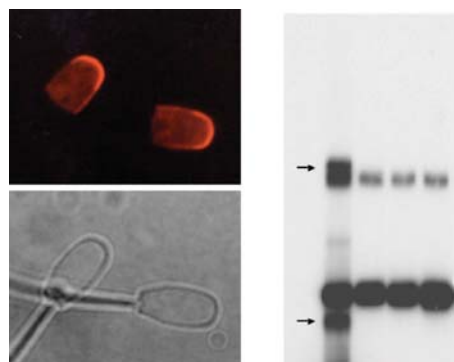


図2 多価糖鎖プローブによる細胞表面糖鎖結合分子の検出

Fig. 2 Detection of sugar binding proteins by multivalent oligo-saccharide probe



教授	理学博士	山 梨 裕 司
准教授	理学博士	樋 口 理
助教	工学博士	真 嶋 隆 一
助教	理学博士	手 塚 徹

Professor:	Yuji Yamanashi, Ph. D.
Associate Professor:	Osamu Higuchi, Ph. D.
Assistant Professor:	Ryuichi Mashima, Ph. D.
Assistant Professor:	Tohru Tezuka, Ph. D.

我々は悪性腫瘍やその他の難治性疾患を克服する為に、広く細胞機能を制御するシグナル伝達機構全般をその研究課題としている。具体的には、細胞機能制御の破綻として発症する腫瘍、発生発達障害や免疫・神経疾患等の基盤となるシグナル伝達機構に関して、未知のシグナル分子やシグナル複合体を同定し、生理学的もしくは病態生理学的な視点から、それらの機能と作用機構の解明を進めている。現時点での主要な研究課題としては、従来から進めている蛋白質チロシンキナーゼ (PTK: protein-tyrosine kinase) の下流における抑制性シグナル分子の生理機能とその破綻による造血器腫瘍や免疫疾患の解析に加え、骨格筋の運動神経支配に必須のシナプスである神経筋接合部 (neuromuscular junction) におけるPTKシグナルの解析等に重点を置いている。また、新たな研究課題の基盤とすべく、新規のシグナル経路、シグナル分子の探索やシグナル伝達の時空間的な解析等を間断なく実施している。

### 1. 抑制性Dokファミリー分子によるシグナル伝達機構の解析

最近、独自に単離した細胞内ダブター分子 (Dok-1) とその類縁分子であるDok-2が造血と免疫機構の恒常性の維持に必須の抑制因子として機能していることを発見した。そこで、この知見を基に、抑制性Dokファミリー分子全体 (Dok-1/2/3) による造血と免疫機構の制御機構を解明して行く。

### 2. 細胞内因子 (Dok-7) による受容体型キナーゼ活性化機構の解析

新たなDok類縁分子として単離したDok-7について、それが、受容体型PTK (MuSK) を細胞内から活性化し、神経筋接合部の形成に必須の役割を果たすことを発見した。また、その遺伝病として、*DOK7*型筋無力症を発見している。そこで、この受容体型PTKの新たな制御機構の解析を進め、*DOK7*型筋無力症などの受容体型PTKの機能異常に関連する疾患の克服を目指す。

### 3. 新たな細胞内シグナル伝達機構の探索

他のDokファミリー分子 (Dok-4/5/6) を含め、細胞機能の制御に重要な未知のシグナル伝達機構を探索し、その実体を解明して行く。

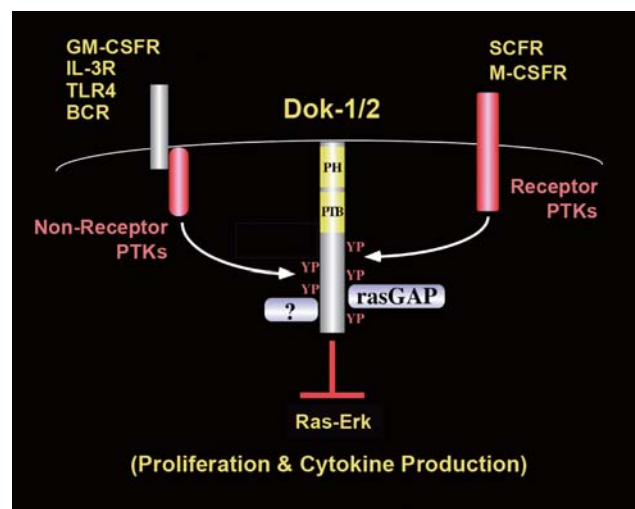


図 1 Dok-1/2は造血や免疫シグナルの抑制因子として受容体型PTKや受容体と共役した非受容体型PTKの下流で機能している。

Fig. 1 Dok-1/2 plays a role as negative regulators in downstream signaling of receptor PTKs or receptor-coupled non-receptor PTKs.

The major interest of this division is in molecular signals that regulate a variety of cellular activities, aiming to address how deregulated cellular signals cause neoplastic, immune, neural, metabolic, or developmental disorders. Our goal is to understand molecular bases of tumorigenesis and other intractable diseases in order to reveal therapeutic targets. Currently, we are investigating negative regulatory mechanisms of signaling downstream of protein-tyrosine kinases (PTKs) and pathophysiological roles of them in tumorigenesis and immune disorders. Also, we are investigating molecular mechanisms of PTK-signaling, especially those regulating neuromuscular synaptogenesis, which is essential for neural control of skeletal muscle contraction.

### 1. Roles of Dok-family proteins in negative regulation of hematopoietic cell signaling.

We have demonstrated that Dok-1 and its closest homolog Dok-2 play essential roles as negative regulators in hematopoiesis and immune system. Based on these findings, we further investigate roles of all Dok-family proteins that are preferentially expressed in hematopoietic cells.

### 2. Regulatory mechanisms of receptor PTK by intracellular protein Dok-7.

We have identified a new member of Dok-family proteins, Dok-7, and found that it can activate receptor PTK MuSK. We have also reported that Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis and established a new disease entity, *DOK7* congenital myasthenia. Based on these findings, we investigate this novel regulatory mechanism of receptor PTK and pathophysiological role of Dok-7.

### 3. Search for novel signaling pathways regulating cellular activities.

We investigate novel signaling pathways that play important roles in regulation of various cellular activities, including those mediated by Dok-4/5/6.

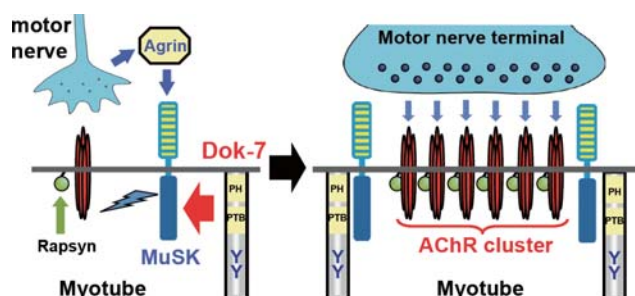


図 2 Dok-7は細胞内から受容体型PTKであるMuSKの活性化を誘導し、神経筋シナプスの形成に必須の役割を果たす。

Fig. 2 Dok-7 induces activation of receptor PTK MuSK and plays an essential role in neuromuscular synaptogenesis.

# ■基礎医科学部門 DEPARTMENT OF BASIC MEDICAL SCIENCES

基礎医科学部門は、分子細胞情報分野、染色体制御分野、遺伝子動態分野、脳神経発生・分化分野、神経ネットワーク分野、分子構造解析分野、遺伝子解析施設、再生基礎医科学寄付部門より構成されており、医科学研究所における基幹部門のうちの重要な部分を担っている。歴史的にみると基礎的なオリジナルな研究をする部門として位置づけられており、常に多様性とユニークな研究グループの集合体である。

本部門からいくつかのプロジェクト研究が巣立ち発展して行き、現在のゲノムセンター、ヒト疾患モデル研究センターとなっている。

基礎医科学部門を分類すると以下の様になる。基礎生命科学部門は遺伝子動態分野、染色体制御分野、分子細胞情報分野から構成され、脳神経科学部門は脳神経発生・分化分野と神経ネットワーク分野から構成される。寄付部門として再生基礎医科学分野がある。共通部門として遺伝子解析センターがあり、もう一方の分子構造解析分野では生体分子イメージングユニットと微細形態ユニットからなり、生体分子構造解析や電子顕微鏡や光学顕微鏡による解析が中心となる。

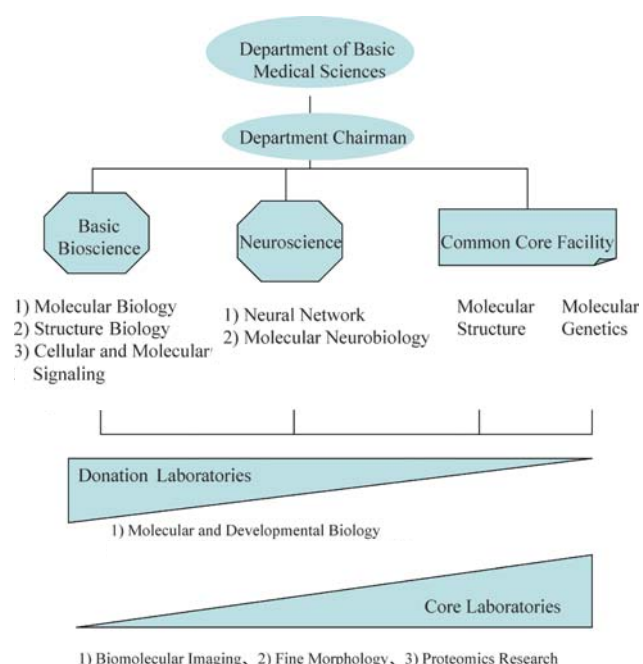
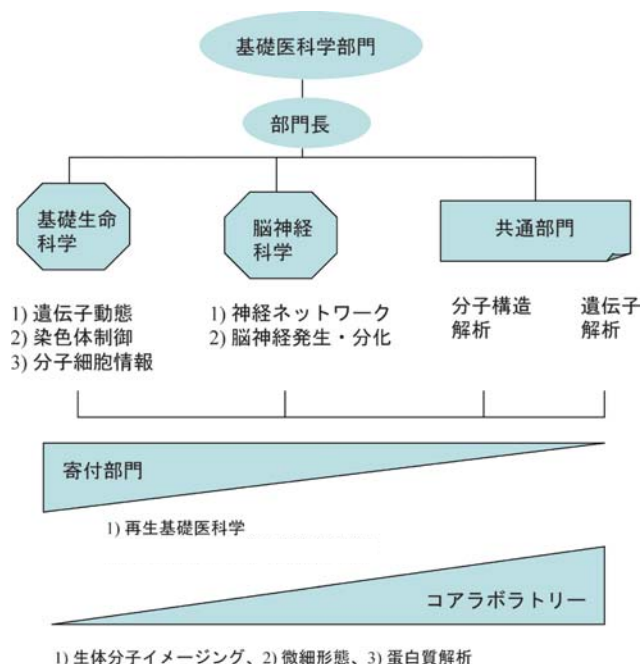
この共通部門では研究を進める一方で、技術開発も行ない、設備も含めて医科学研究所全体に広かれた共通部門として位置づけている。

Department of Basic Medical Sciences is composed of Divisions of Molecular Biology, Structure Biology, Cellular and Molecular Signaling, Molecular Neurobiology, Neuronal Network, Molecular Genetics and Structural Biology.

Department of Medical Sciences played an important role in the Institute of Medical Sciences, the University of Tokyo in leading basic bioscience by producing unique and original results. Department of Basic Medical Sciences is a functional complex of variety of research subjects and techniques collaborating each other. A couple of project laboratories, Human Genome Center and Center for Experimental Medicine, are established from this department.

Division of Molecular Biology, Division of Structure Biology and Division of Cellular and Molecular Signaling are grouped in Basic Bioscience field. There are two laboratories, Division of Molecular Neurobiology and Division of Neuronal Network in the field of Neuroscience. There is one Donation Laboratory for Molecular & Developmental Biology.

We set up two divisions as a Common Core Facility in the Department of Basic Medical Sciences: 1) Division of Structural Biology which is composed of Biomolecular Imaging and Fine Morphology unit, and 2) Division of Molecular Genetics. These Common Core Facilities provide new techniques.





教授	理学博士	斎藤 春雄
准教授	医学博士	武川 睦寛
助教	薬学博士	舘林 和夫
助教	医学博士	富田 太一郎

Professor: Haruo Saito, Ph. D.

Associate Professor: Mutsuhiro Takekawa M. D., Ph. D.

Assistant Professor: Kazuo Tatebayashi, Ph. D.

Assistant Professor: Taichiro Tomida, Ph. D.

外界からの物理化学的ストレス刺激（高浸透圧、紫外線、放射線、オキシダントなど）を受けた細胞は、細胞内の特定のシグナル伝達システムを利用して遺伝子発現を調節し、環境変化に適応する。このようなプロセスは細胞にとって極めて重要な機構であり、酵母から哺乳類に至るすべての真核細胞生物に相同な分子機構が存在する。しかしながら、その詳細については未だ不明点が多い。当研究部では、このような外界からのストレス刺激に対する細胞の情報伝達機構を解明すべく、出芽酵母と哺乳類細胞のそれぞれの長所を利用して研究を行っている。

#### (1) 酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)

酵母では高度な遺伝学的手法と生化学的手法を容易に併用できるので、細胞の基本的な分子機構を研究するには極めて有力な生物である。当研究部では、酵母の高浸透圧ショックに対する適応反応に関わる情報伝達系を解析する。とくに、ヒスチジンキナーゼによる浸透圧変化の検出機構、浸透圧変化の細胞骨格への影響、浸透圧ストレスによるMAPキナーゼカスケードの活性化とその細胞内情報伝達機構、ホスファターゼによる情報伝達の負の制御などを中心に研究を進める予定である。

#### (2) 哺乳類細胞

ヒトストレス応答、MAPキナーゼカスケードは、高浸透圧のみならず、DNA損傷、過酸化物質、さらにTNF $\alpha$ やTGF $\beta$ などのサイトカインによっても活性化され、ストレスを被った細胞の運命決定や炎症、免疫応答の制御に中心的な役割を果たしている。哺乳類細胞のストレス応答シグナルの制御機構は、より多彩であると考えられるが、当研究部では、ヒト細胞のストレス感受機構とMAPキナーゼカスケードの活性化および活性阻害機構に関与する分子を同定し、その制御メカニズムを解明する。さらに、ストレス応答シグナル伝達システムによって調節される細胞機能、生理機能を明らかにし、その異常によって引き起こされる種々の疾患克服への応用を目指す。

When exposed to environmental stresses, such as osmotic shock, radiation, and oxidative stress, cells respond adaptively through intracellular signal transduction and signal processing. Because such adaptive responses are so fundamentally important for cell survival, it is believed that significant conservation of molecular mechanisms exists between lower and higher eukaryotic organisms. Nonetheless, their molecular mechanisms are yet only vaguely understood. This laboratory, which is established in the year 2000, aims to study the molecular mechanisms underlying the adaptive responses of the yeast and human cells, utilizing the complementary advantages of the two experimental systems.

#### (1) Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*)

Budding yeast is particularly suitable to study fundamental cellular mechanisms, because with this organism highly advanced genetic analyses can be easily combined with biochemical studies. We will study the yeast signal transduction pathway that mediates its adaptive response to hyper-osmotic stress. Specifically, we aim to elucidate: the molecular mechanism of osmosensing by a histidine kinase; roles of the cytoskeleton in osmosensing and in osmoadaptation; regulation of the osmosensory (HOG) MAP kinase cascade; and roles of protein phosphatases in negatively regulating the osmo-adaptive signal transduction.

#### (2) Human cells.

It has been elucidated, by us and others, that homologous MAP kinase cascades and protein phosphatases are involved in osmo-adaptive responses of both yeasts and mammalian cells. In mammalian cells, however, the osmotic stress-responsive MAP kinase cascades can be also activated by diverse environmental stresses, such as UV and gamma radiation, genotoxins, and oxidative stress. Thus, it is anticipated that there are multiple upstream sensing mechanisms, each of which eventually activates the same stress-responsive MAP kinase cascades. We will investigate the molecular mechanism by which the cells detect the diverse environmental stress conditions, and mechanisms by which the stress-responsive MAP kinase cascades are activated.

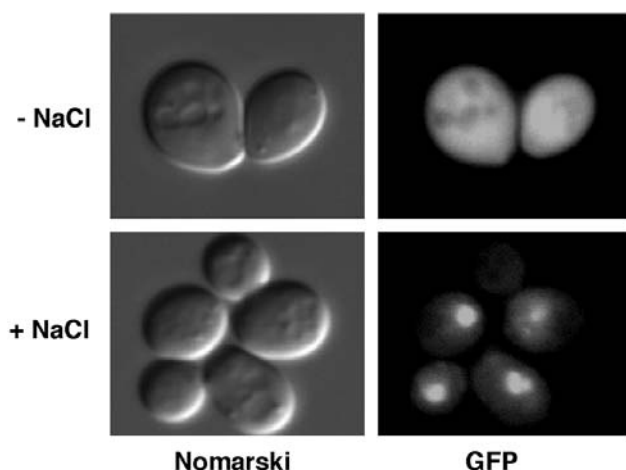


図1 酵母を高濃度の食塩などによる浸透圧ショックにさらすと、活性化されたHog1 MAPキナーゼは迅速に細胞質から核へ移動する。この実験では、Green Fluorescent Protein (GFP) と融合することによって、Hog1を可視化している。

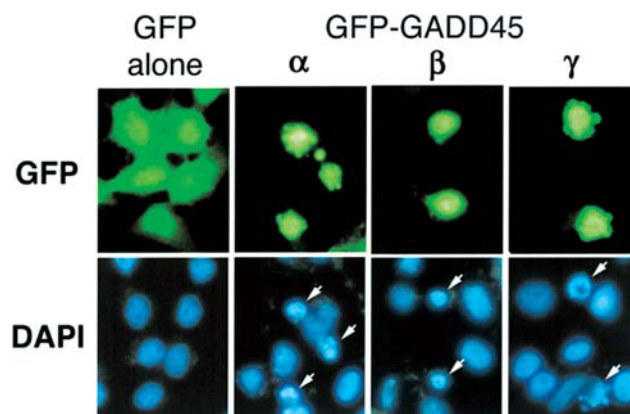


図2 哺乳類細胞にGADD45関連遺伝子を導入するとストレス応答MAPキナーゼ経路を活性化し、アポトーシスを誘導する。

教授 医学博士 真 鍋 俊 也  
 准教授 医学博士 関 野 祐 子  
 助教 医学博士 渡 部 文 子  
 助教 医学博士 城 山 優 治

Professor: **Toshiya Manabe**, M. D., Ph. D.  
 Associate Professor: **Yuko Sekino**, Ph. D.  
 Assistant Professor: **Ayako M. Watabe**, Ph. D.  
 Assistant Professor: **Yuji Kiyama**, Ph. D.

私たちは、情動や記憶・学習などの高次脳機能の分子機構を解明するため、シナプスに局在する機能分子の役割に特に焦点を当てて研究を進めている。具体的には、神経系の情報伝達に参与する神経伝達物質受容体、シグナル伝達分子、細胞接着分子などをおもな研究対象としている。研究手法としては、電気生理学、膜電位変動の光学測定、生化学、分子生物学、行動学などの方法を駆使して、受容体機能やシナプス伝達、シナプス可塑性を解析し、これらが動物個体においてどのような役割を果たしているかを明らかにすることを目指している。

1. 海馬におけるシナプス可塑性の分子・細胞機構の解明
2. シナプス可塑性におけるチロシン酸化の役割の解明
3. シナプス伝達と可塑性における成体ニューロン新生の役割の解明
4. 細胞接着分子とシナプス可塑性：カドヘリンなどの細胞接着分子の機能解析
5. シナプス前終末における機能のおよび形態的可塑性の解析
6. ムスカリン性アセチルコリン受容体の機能解析
7. シナプス可塑性における細胞内シグナル伝達分子の役割：Rasなどの機能解析
8. シナプス可塑性におけるアセチルコリンなどの神経調節物質の役割の解明
9. 代謝型グルタミン酸受容体のシナプス可塑性における役割の解明
10. メタ可塑性の分子機構：シナプス可塑性の可塑的調節機構の解明
11. 扁桃体におけるシナプス可塑性と情動
12. 海馬外神経核入力による海馬神経回路機能の制御機構

Our major research interest is the molecular mechanisms of higher brain functions in mammals such as emotion, and learning and memory. We are especially focusing on the roles of functional molecules localized in synapses, for instance, neurotransmitter receptors, signal transduction molecules and adhesion molecules, in neuronal information processing. We are examining receptor functions, synaptic transmission and plasticity, and their roles in the whole animal with electrophysiological, optical imaging, biochemical, molecular biological and behavioral approaches.

1. Molecular and cellular mechanisms of hippocampal synaptic plasticity.
2. Roles of tyrosine phosphorylation in synaptic plasticity.
3. Roles of adult neurogenesis in synaptic transmission and plasticity.
4. Adhesion molecules and synaptic plasticity: functional analysis of cadherin etc.
5. Functional and morphological plasticity at presynaptic terminals.
6. Analysis of muscarinic acetylcholine receptor functions.
7. Roles of intracellular signaling molecules in synaptic plasticity: functional analysis of Ras etc.
8. Neuromodulators and synaptic plasticity: acetylcholine etc.
9. Roles of metabotropic glutamate receptors in synaptic plasticity.
10. Molecular mechanisms of metaplasticity: plastic regulation of synaptic plasticity.
11. Synaptic plasticity in the amygdala and emotions.
12. Regulation of hippocampal functions by inputs from extra-hippocampal neurons.

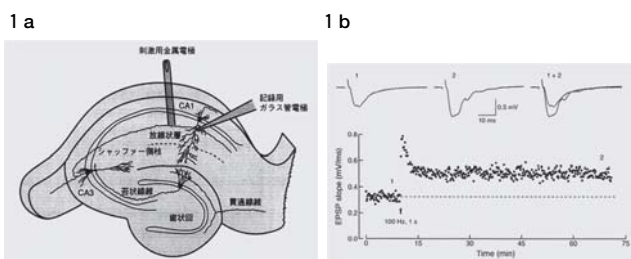


図 1 動物モデル（マウス）を用いた電気生理学  
 a. マウスの海馬切片を用いた電気生理学実験法。  
 b. シナプス可塑性の例。テタヌス刺激によるシナプス伝達長期増強現象。

Fig. 1 Electrophysiology using the mouse as an animal model.  
 a. An electrophysiological technique in a hippocampal slice.  
 b. An example of synaptic plasticity: long-term potentiation induced by tetanic stimulation.

図 2 動物モデル（マウス）を用いた行動学  
 a. モリス水迷路による記憶学習機能の解析  
 b. ロータロッド試験による運動機能の解析

Fig. 2 Behavioral study using the mouse as an animal model.  
 a. Analysis of learning and memory function using a Morris water maze.  
 b. Analysis of motor function with a rotarod test.



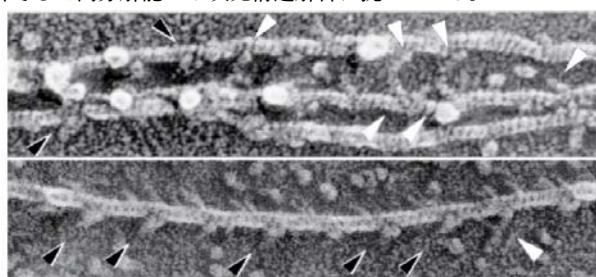


教授 医学博士 片山 栄作  
特任助教 工学博士 小塚 淳

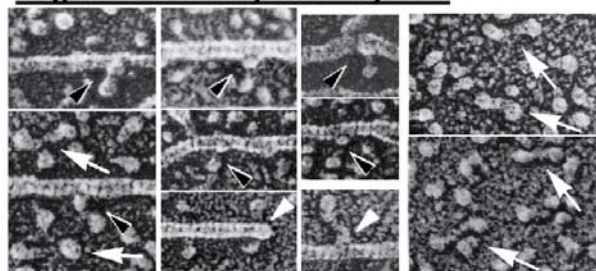
Professor: Eisaku Katayama, M. D., D. M. Sc.  
Project Assistant Professor: Jun Kozuka, Ph. D. in Engineering

『1分子の構造生物学』: 溶液中・細胞内において機能遂行中の蛋白質複合体の立体構造解析

蛋白質は「生命の分子機械」として、単独であるいは複合体の形で細胞内外における重要な生命機能を果たしている。われわれはそのような粒子1個1個が現場で働く状況を急速凍結電子顕微鏡法により直接観察し、3次元構造解析などを介してそのはたらきの分子メカニズムを追及するためのさまざまな手法の開発を続けてきた。既にほぼ完成した1分子の3次元画像解析法、そして、蛋白質工学を用いて開発した新たな高分解能標識法を駆使して、生きた細胞内で機能を果たしつつある細胞骨格関連の分子モーター、あるいは受容体蛋白質分子の実時間ダイナミクス解析そして高分解能の3次元構造解析に挑んでいる。



Rigor Acto-Heavy Meromyosin



Sliding Acto-Heavy Meromyosin

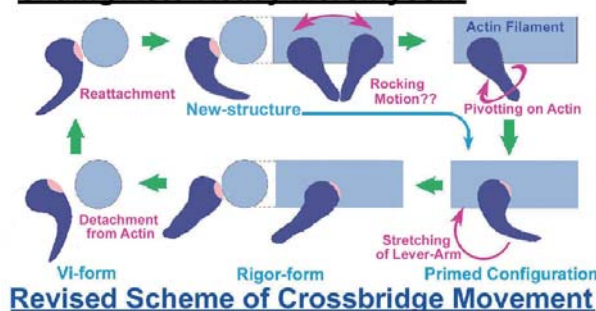


図1 上パネル:「1分子の構造生物学」の基本となる急速凍結フリーズレプリカ電子顕微鏡法を用いれば、機能遂行中の蛋白質複合体を1ミリ秒以内に凍結固定し、高いコントラストの実像を得ることが可能である。ここには滑り運動開始前と運動中のアクトミオシンの電子顕微鏡像を示す。上は硬直複合体。各ミオシン分子の細長い形状の2個の頭部を介してアクチン・フィラメントに結合する。下は滑り運動中のクロスブリッジ。ミオシン分子は1個の頭部のみでアクチンに結合し、丸まった形状を示す。

下パネル:われわれの解析により明らかとなったアクチン滑り運動中のクロスブリッジの挙動。従来の「首振り説」とは異なりミオシン頭部は2段階の構造変化を起こすらしい。

図1 上パネル: Use of quick-freeze deep-etch replica electron microscopy enables to fix protein complex under functional states within 1 millisecond, providing high-resolution high-contrast images. Shown here are actomyosin rigor complex (upper panels) and crossbridges during actin-sliding movement (lower panels). Individual myosin molecules appear elongated and bind actin through two heads under rigor conditions, while those during sliding look rounded and binds actin through one head.

Bottom panel: Schematic drawing of crossbridge behavior elucidated by our analyses. Unlike conventional "Tilting-crossbridge hypothesis", conformational change of myosin head might involve two kinds of movements,

"Structural Biology of Single Molecule": Three-dimensional (3-D) structural analyses of functioning protein complex in solution and in live cells

Protein molecules or their complex form "The Molecular Machines of Life" which play crucial roles in extra- or intracellular environments. We have been developing the means to visualize the structure of individual particles under functional states, and to study their molecular mechanism through 3-D structural analyses of their images without averaging. Utilizing our novel methodology of 3-D image analyses, together with new high-performance marker probes, we are challenging the real-time intracellular dynamics and high-resolution structural analyses of several protein complex including molecular-motors and receptor molecules.

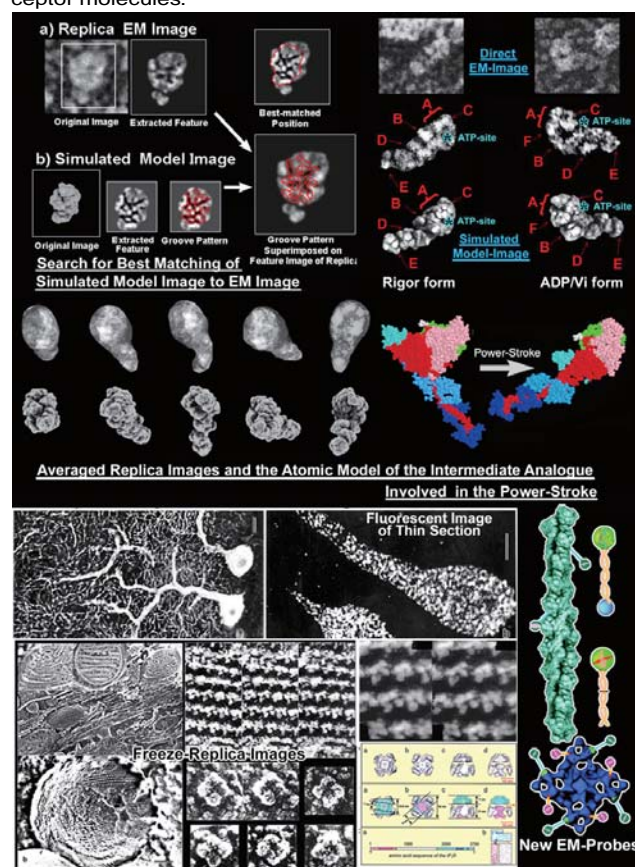


図2 上パネル:蛋白質の顔(特定の方向から見た基本構造)とその表情(基本構造からの構造変化)を解析するための「構造差分解析法」。急速凍結レプリカ像と、原子モデルより作成したシミュレーション像からそれぞれに特徴的な表面のパターンを抽出し、それらを定量的に比較することにより、レプリカ像が蛋白質をどの面から見たものか、またそれがどのように変化しているかを知ることが可能となった。右はその解析結果の例。実像とモデル像はよく合致している。

中パネル:滑り運動中のミオシン頭部構造のアナログである架橋ミオシンの平均化像。5方向の投影像からその原子モデル(下段)を再構築した。ADP/Piの解離に連動してレバーアーム部分が伸展し、それがパワーstrokeとなってアクチンを動かすと考えられる。

下パネル:急速凍結フリーズレプリカ法は細胞内蛋白質複合体の構造解析にも適用できる。図は神経細胞内in situにおけるインシトール3燐酸受容体、およびリノジン受容体の直接像。両者とも単粒子解析法により決定された平均化した構造と一致している。右は新たに開発した電子顕微鏡・蛍光顕微鏡兼用の高分解能標識の模式図。これにより蛋白質複合体中のサブドメインの局在位置まで直接観察できる見込みである。

Figure 2 Top panel: Differential image analysis to define Protein's "Face" (basic structure observed from certain side) and its "Facial Expression" (structural change from the standard state). By quantitative comparison of extracted feature patterns of real replica and simulated images, we might discriminate the observed side of the target protein and its delicate, possibly function-related changes. Sample images are indicated on the right. True images nicely match with artificial model images.

Flow-chart to conduct "the Structural Biology of Single Molecule". Basic techniques are quick-freeze deep-etch replica electron microscopy, "3-D image reconstruction" from tilted micrographs and "Differential image analysis" as below.

Center panel: Averaged replica images of chemically-crosslinked myosin head as a good analogue of the intermediate structure during actomyosin sliding. Five projections were used to reconstruct its atomic model shown on the bottom. Simple extension of the lever-arm would generate the Power-Stroke to form rigor structure, that slides actin-filament.

Bottom panel: Freeze-replication is readily applicable to the analyses of intracellular protein assembly in situ. The structures of inositol-trisphosphate and Ryanodine-receptor molecules are shown as examples. Right figure depicts the schematic drawing of our novel probe module for electron and fluorescence microscopy. Use of such probes might enable us to define the location of specific subdomains in the target protein-assembly.

教授	理学博士	中村 義一
准教授	理学博士	伊藤 耕一
特任准教授	医学博士	山村 康子
助教	理学博士	大内 将司
助教	理学博士	倉橋 洋史
特任助教	理学博士	石黒 亮

Professor: **Yoshikazu Nakamura**, Ph. D.

Associate Professor: **Koichi Ito**, Ph. D.

Project Associate Professor: **Yasuko Yamamura**, Ph. D.

Assistant Professor: **Shoji Ohuchi**, Ph. D.

Assistant Professor: **Hiroshi Kurahashi**, Ph. D.

Project Assistant Professor: **Akira Ishiguro**, Ph. D.

これまでDNAの陰で脇役と見られていたRNAが、ポストゲノム研究の中心に躍り出てきた。生命活動の調節など驚くほど多彩な働きを持つRNAの機能や構造が次々と発見された。遺伝子の発現を抑制する「RNA干渉」、タンパク質がRNAと似た構造を持つ「分子擬態」、ヒトゲノムの陰のプログラムとされる膨大な「ジャンクRNA」の存在など——。生命の誕生からその発展を演出してきたRNAの役割を深く洞察し、病気の原因解明や新たな医薬開発につなげたい。

### 1. 機能性RNA

20万種類とも予想されるヒトのノンコーディングRNA (ncRNA) の大部分は、配列相補性に依存せずに機能するタイプと予想され、未開の新大陸に等しい。これらは、タンパク質と同レベルの個性ある立体構造を形成して、様々な生体分子と相互作用するとみられる。そのような性質をもつ分子は「アプタマー」と総称される。ncRNAに内蔵された天然アプタマーを探索し、ncRNA研究の分子基盤を確立する。

### 2. RNA創薬

RNAの試験管内人工進化 (SELEX) 法を利用して、標的タンパク質を認識するRNA分子 (アプタマー) を作成することができる。アプタマーは標的分子の立体構造を認識できるため、この性質を利用して抗体を凌ぐRNA医薬 (RNAスーパー抗体医薬) の開発を行う。

### 3. 分子擬態と翻訳研究

我々は、翻訳因子によるtRNA分子の擬態という現象を発見して、遺伝暗号解読に残された難問だった、終止コドン解読の仕組みを解明し (ペプチドアンチコドンの発見, 2000年)、タンパク質によるRNAの分子擬態という生物学の新しい概念を提出した。分子擬態の機能的・構造的な分子基盤の確立と翻訳終結の分子機構の解明を目指す。

### 4. 酵母プリオン

出芽酵母では、解離因子の一つがプリオン様の性質 [PSI<sup>+</sup>] を表わす。酵母をモデル系としてプリオン発症、伝搬の分子機構の解明を目指す。

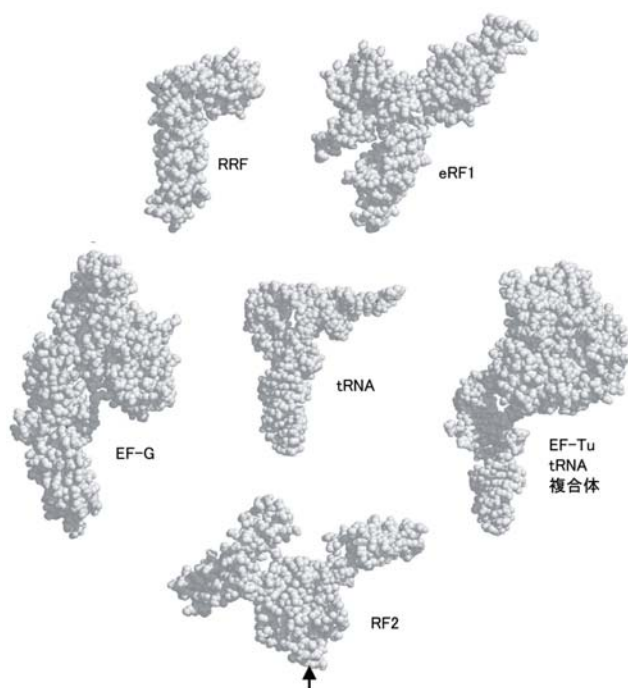


図1 分子擬態。tRNAの構造を擬態する翻訳因子の結晶構造。解離因子RF2は、矢印のペプチド・アンチコドンを使って終止コドンを読解する。

Fig. 1

Molecular mimicry between tRNA and translation factors. Of these translation factors, release factor RF2 deciphers stop codons using 'peptide anti-codon' marked by the arrow.

RNA no longer stands behind DNA or protein but stands in front of DNA and protein. Recent achievements and discovery in biological sciences clearly emphasized the importance of RNA in life – the discovery of RNA interference, molecular mimicry between protein and RNA, and ribosome structure at atomic resolution. Moreover, the completed human genome project revealed, to our great surprise, the existence of a large amount of protein-noncoding RNAs (ncRNAs). These ncRNAs can be classified into two types: one, like antisense and microRNA, those function with the sequence complementarity to the target mRNA or DNA, while the other, like aptamer, those function independent of the sequence complementarity.

In our laboratory, we aim to: 1) uncover the natural aptamers encoded in human genome; and 2) create artificial aptamers to target proteins of therapeutic interest. By studying these natural and artificial RNA aptamers, we hope to clarify superior potential of RNA, which would be highly beneficial to the development of RNA medicine and the comprehensive understanding of human genome RNA function.

In addition to these RNA oriented study, two lines of translation orientated studies are in progress: 1) to uncover the molecular mechanism of translation termination and the molecular basis of mimicry between translation factors and tRNA; and 2) to investigate the 'prion' nature associated with yeast translation factor Sup35.

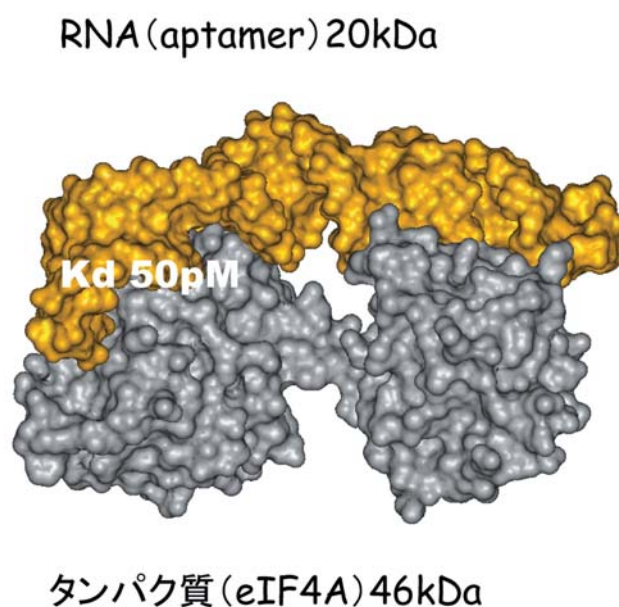


図2 標的タンパク質eIF4Aとアプタマーの結合モデル。

Fig. 2

The predicted structure of RNA aptamer bound to its target protein eIF4A.



教授	理学博士	濡 木 理
准教授	理学博士	石 谷 隆一郎
助教	農学博士	西 増 弘 志
助教	理学博士	塚 崎 智 也

Professor. **Osamu Nureki**. Ph. D.

Associate Professor. **Ryuichiro Ishitani**. Ph. D.

Assistant Professor. **Hiroshi Nishimasu**. Ph. D.

Assistant Professor. **Tomoya Tsukazaki**. Ph. D.

タンパク質や核酸が標的分子と相互作用して機能を発現するメカニズムを「立体構造」から解明し、生命機能を原子分解能レベルで理解する。当研究室では、これらの理解に向けて、生物学的に重要なタンパク質・核酸の立体構造をX結晶構造解析により決定し、さらに、解明した構造から得られる知見を実証するために、計算機シミュレーション解析および機能解析を行っている。

### 1. 膜を介した物質輸送・エネルギー変換機構

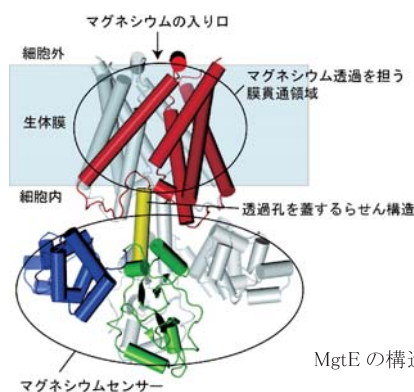
細胞膜は、外界からの物質の取り込み、排出、情報伝達、エネルギー合成といった重要な機能を担っている。我々は、マグネシウム輸送体MgtEをはじめとするイオン輸送体について構造・機能解析を行い、その機能の本体である輸送の駆動機構、輸送する基質の識別機構、輸送の制御機構の解明を目指している。また、細胞質で新規に合成されたタンパク質を膜を通して輸送し、また膜へ組込むSecトランスロコンマシーナリーが緻密かつダイナミックな構造変化によって基質タンパク質を膜透過・膜組込みさせる詳細な分子機構の解明を目指している。さらに、高等真核生物の温覚チャネルであるTRP受容体および嗅覚・味覚に働くGタンパク質共役受容体（GPCR）の研究を推進し、物理的・化学的刺激が感覚受容体を活性化して、膜の脱分極に変換される分子機構の解明を目指している。

### 2. 非翻訳RNAの高次生命機能発現機構

ヒトゲノムが解読された結果、遺伝子がわずか2%を占めるのにすぎないのに対し、全ゲノムの約7割がRNAに転写されており、うち5割のRNAがタンパク質に翻訳されず（non-coding RNA: ncRNA）、独自に機能を果たしている。我々は、タンパク質の翻訳過程で中心的な役割を果たすncRNAである転移RNA（tRNA）がプロセッシングおよび様々な化学修飾を受けて成熟し、特異的なアミノ酸と結合する酵素反応の、各段階のスナップショットの構造を解析し、ダイナミックな反応機構を原子分解能レベルで明らかにしている。また、リボソームRNAの修飾にかかわるsnoRNAや、micro RNAに関連した因子の機能・構造解析を行っている。

### 3. シグナル伝達と発がん・転移の分子機構

発がんは、細胞分化のシグナルが抑制される、あるいは細胞増殖シグナルが恒常的に促進されることで起こる。これら細胞シグナル伝達にかかわる因子間の相互作用を、原子レベルで解明することは、科学的に重要なだけでなく、発がんや転移を制御する薬剤（抗がん剤）の理論的設計につながる。当研究室では、この発がんの分子機構を原子レベルで解明することを目指し、がん遺伝子産物と標的タンパク質の複合体の構造解析を行っている。



MgtE の構造, *Nature* (2007)

Our research aim is to understand various life phenomena at an atomic resolution. We determine tertiary structures of proteins and nucleic acids that are crucial for biological processes by X-ray crystallography, generate hypotheses how their functions emerge from the structures, and demonstrate the hypotheses by *in vitro* and *in vivo* analyses of mutants designed based on the structures and computer simulation.

### Membrane protein projects

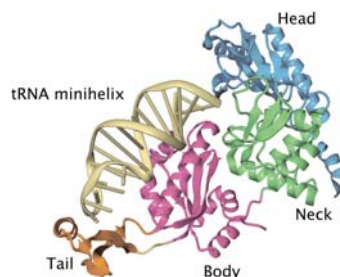
Five senses (touch, taste, hearing, eyesight and smell) are essential for higher eukaryotes to determine their actions in response to environmental insults. We promote structure determination of the sensing receptors complexed with ligands to elucidate the general mechanism of how external chemical and physical stimuli activate and change the conformation of the sensing receptors (channels) to form a novel interaction with the coupled G proteins or to change the cation permeability. We are further promoting X-ray crystallography of metal transporters and membrane translocon to elucidate the fundamental mechanism of the specific substance transportation through lipid bilayer membrane.

### Non-coding RNA projects

Transfer RNA (tRNA) acts as an adaptor molecule to link the genetic code (in messenger RNA) to a specific amino acid. tRNA is initially transcribed by RNA polymerase as a precursor RNA with long extensions at the 5' and 3' terminus. Maturation of tRNA into a functional RNA requires processing of the extensional sequences, chemical modifications and specific aminoacylation. The post-transcriptional chemical modifications contribute to the structural stabilization and the specific codon recognition by tRNA. We are promoting structure determination of the tRNA-maturing enzymes in a complex with tRNA (precursor) to especially elucidate the dynamic mechanism of their highly specific chemical reactions.

### Structure-based cancer research ↑

We promote X-ray crystallography of various oncogenic products or signal transduction proteins in a complex form to provide the structural basis for the mechanism of how their dysfunction cause cancer and metastasis of cancer cells. We mainly focus on growth factor receptors, oncogenic mediators and transcriptional factors, which transduce the TGF- $\beta$  and Wnt/ $\beta$ -catenine signals. We are also promoting the project on innate immunity. Our final goal is to design a novel and effective anti-cancer drugs with minimum side effects, on the basis of their atomic structures.



CCA 付加酵素と tRNA 前駆体の複合体の構造, *Nature* (2006)

特任教授 理学博士 服 部 成 介  
特任助教 医学博士 張 田 豊

Project Professor: **Seisuke Hattori**, Ph. D.

Project Assistant Professor: **Yutaka Harita**, M. D., Ph. D.

#### プロテオミクス技術による細胞内シグナル伝達系の解析

現在プロテオミクス研究に頻用されている2次元ゲル電気泳動は分解能が充分でないために、シグナル伝達系のような微量因子は解析対象から漏れている。この欠点を克服するため、2次元ゲル電気泳動の前に対象とする因子群を濃縮・精製することで、僅かな変化も効率的に解析することができる。

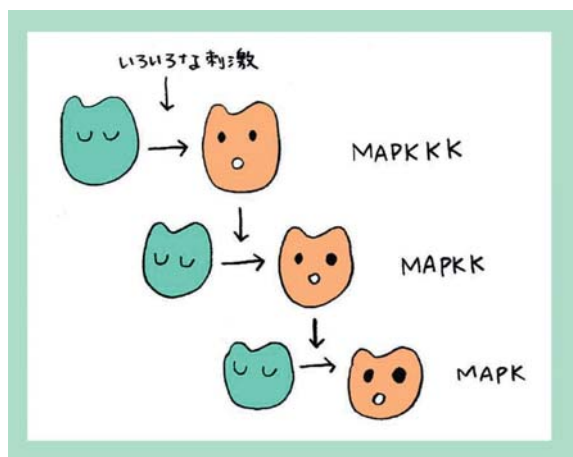
#### 新規キナーゼ基質の同定

特定のキナーゼを活性化した細胞および阻害剤を用いて活性化を抑制した細胞からそれぞれリン酸化タンパク質を精製し、2次元ゲル電気泳動によりそのパターンを比較した。その結果、ERK (extracellular signal-regulated kinase) 基質の候補として数十のスポットを同定した。これまでに30個のスポット中のタンパク質の決定したが、約半数はERKキナーゼカスケードの構成因子や既知の基質であり、このアプローチの有効性が示された。残り半数のタンパク質は新規ERK基質と考えられ、その機能解析を行っている。

同様な方法で、p38 MAPキナーゼの新規基質としてBAG2 (Bcl-2 associated athanogene-2) を同定している。またこれまでリン酸化ペプチドの精製に適用されてきたIMAC (immobilized metal affinity chromatography) の条件を検討し、リン酸化タンパク質の精製に応用できることを示している。

#### T細胞シグナリングの解析

T細胞と抗原提示細胞の間には免疫シナプスとよばれる構造が形成され、効率的なシグナル伝達を行なう。この際にT細胞受容体を中心とした免疫シナプスはラフト画分において形成される。したがってラフト画分の構成タンパク質を網羅的に解析することにより、どのようなタンパク質が免疫シナプス形成の関与するか検討している。これまでにAktキナーゼ、Gap1m, SWAP70, DEF-6などの因子を同定している。これらの因子はいずれもPH領域を持ち、PIP3結合活性を有する因子なので、PI3-キナーゼの下流で機能すると考えられる。



#### Signal transduction studies by proteomic analyses

Two-dimensional gel electrophoresis is a general tool for proteomic studies. However, proteins of low abundance such as factors involved in signal transduction have been overlooked hidden behind huge spots of proteins of cytoskeleton or metabolic enzymes. To overcome this problem, we combined pre-fractionation techniques with 2-D gel.

One method is phosphoprotein purification. Phosphoproteins were purified from cells in which a kinase of interest was either activated or suppressed. Samples were analyzed by 2-D electrophoresis. By this approach we succeeded in the identification of nearly 30 substrates of ERK (extracellular signal-regulated kinase). About half of the identified proteins are known ERK substrates, indicating the efficacy of our approach. We also identified novel p38 MAP kinase substrate by a similar approach. Also, we analyzed raft membrane fractions from activated or quiescent T-cells, which revealed that proteins having PH domains are recruited to raft fractions upon activation. Since this fraction contains T-cell receptor, components for T-cell immunosynapse formation will be identified by this approach.

#### 文献

Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Hattori S. Neph1, a Component of the Kidney Slit Diaphragm, Is Tyrosine-phosphorylated by the Src Family Tyrosine Kinase and Modulates Intracellular Signaling by Binding to Grb2. J Biol Chem. 283: 9177-9186, 2008.

Han MY, Kosako H, Watanabe T, Hattori S. Extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase regulates actin organization and cell motility by phosphorylating the actin cross-linking protein EPLIN. Mol Cell Biol. 27: 8190-8204, 2007.

Kobayashi M, Katagiri T, Kosako H, Iida N, Hattori S. Global analysis of dynamic changes in lipid raft proteins during T-cell activation. Electrophoresis 28: 2035-2043, 2007.

Machida M, Kosako H, Shirakabe K, Kobayashi M, Ushiyama M, Inagawa J, Hirano J, Nakano T, Bando Y, Nishida E, Hattori S. Purification of phosphoproteins by immobilized metal affinity chromatography and its application to phosphoproteome analysis. FEBS J. 274: 1576-1587, 2007.

Ueda, K, Kosako, H, Fukui, Y., and Hattori, S. Proteomic identification of Bcl2-associated athanogene 2 as a novel MAP kinase-activated protein kinase 2 substrate. J. Biol. Chem. 279, 41815-41821.



特任教授 医学博士 渡 辺 すみ子  
 特任助教 工学博士 佐 藤 伸 哉

Project Professor: Sumiko Watanabe, Ph. D.

Project Assistant Professor: Shinya Satoh, Ph. D.

私達の研究室では網膜を主たる標的器官として、幹細胞からの組織の分化とその制御における発生メカニズムを分子レベルで明らかにし、再生につなげていく研究を行なっている。この研究の背景には血液・免疫細胞のサイトカインシグナルによる幹細胞制御の研究で蓄積した技術と知見があり、この応用により、より時空的なダイナミズムをもち3次元構築をもつ網膜の研究へと展開している。モデル系として種々の遺伝子操作マウス、培養細胞、組織に加え、ゼブラフィッシュを使用し、分子細胞生物学、生化学、発生工学などの手法を駆使し、分子レベルのメカニズムから個体レベルの組織形成に至る制御機構について研究をおこなっている。さらに最近霊長類研究としてマーマセットモンキー、また再生研究としてiPS細胞を用いた研究も開始した。

具体的な研究テーマは

1. 網膜発生の制御機構と関連遺伝子の研究。特異的遺伝子発現の解明。
2. マウス網膜幹細胞の同定と単離、増幅、再生への応用。
3. ES, iPS細胞を用いた、網膜、血液細胞の再生。
4. 核内受容体ネットワークの網膜発生での役割解析
5. マーマセットをもちいた霊長類網膜発生、再生研究
6. 血液、免疫細胞の発生分化における細胞系列の決定機構

であるが、異なる組織を扱うことにより組織幹細胞の共通原理と組織特異的機構を明らかにする事を目標にしている。これらの研究により幹細胞の同時、増幅と特定の細胞系列への分化についての分子基盤を明らかにし、幹細胞医工学や再生医学の基盤技術開発に貢献することが期待される。

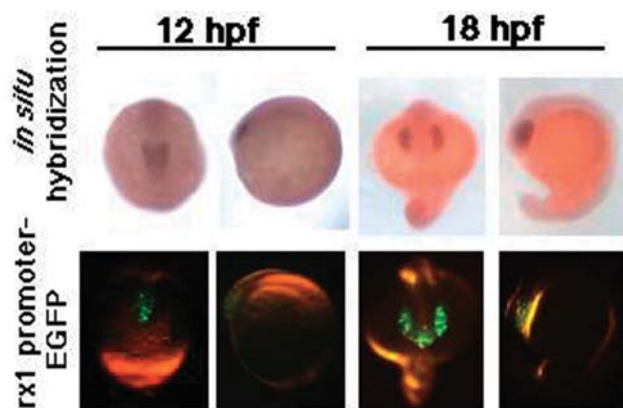


図 1  
 ゼブラフィッシュによる解析。ゼブラフィッシュは発生が早く胚が透明なので観察が容易であり、また過剰発現、ノックダウンの実験を極めて容易に行うことができる。またマウスと遺伝子構造も似ているためマウス遺伝子の迅速な解析系としても利用することができる。図は網膜特異的遺伝子rx1のプロモーター領域を単離し、その制御下でEGFPを発現させた写真。マウスrx1プロモーターを導入した場合も同様に網膜特異的にEGFPが発現する事から転写調節機構が保存されている事が予想される。

Fig. 1  
 The zebrafish is an excellent model vertebrate for the analysis of CNS development for many practical reasons including high similarity of its genetic and structural organization with that of other vertebrates, including mammals. In addition, another advantage of using the zebrafish is that knock-down and overexpression experiments can be done easily. We cloned promoter region of retinal specific gene, rx1, and this figure shows retinal specific expression of EGFP under regulation of rx1 promoter in the zebrafish. Mouse rx1 promoter-EGFP was also expressed retinal specific manner in zebrafish, indicating common mechanisms underlie in mouse and zebrafish.

Our ultimate goal is to understand molecular mechanisms underlying the signal transduction from membrane to nucleus regulating stem cells for their self renewal and differentiation into particular cell lineage and tissues. For these purposes, we work on various organs and cells including neural, dental, lymphoid and hematopoietic cell lineages as well as pluripotent embryonic stem cells. As *in vivo* models, we use monkey, mice, and zebrafish for the studies of molecular mechanisms of differentiation and development of tissues and organs.

The specific activities are as follows :

- (1) Molecular mechanisms of retinal development in vertebrate
- (2) Retinal specific transcriptional regulation
- (3) Identification of retinal stem cells
- (4) Regeneration of retinal cells from mouse ES and iPS cells by transplantation.
- (5) Expansion of haematopoietic stem cells by manipulation of cytokine signals.

By using different tissue systems and animal models, we aim to reveal fundamental as well as specific mechanisms of stem cell regulation. Understanding basic mechanisms of cell proliferation and differentiation will help us to develop novel strategies with which to manipulate the stem cells for their amplification and differentiation into specific cell lineages.

親株ES cells

RXを導入したES cells

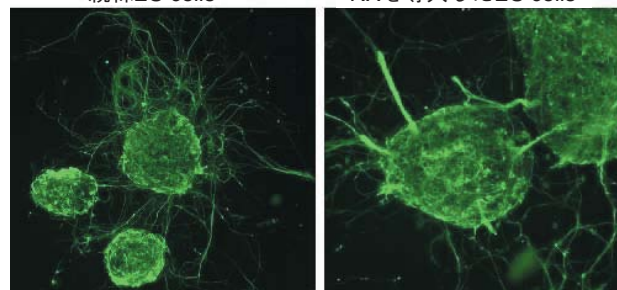


図 2  
 ES細胞による網膜再生。マウスES細胞に網膜特異的遺伝子RXを導入してフィーダー細胞上で神経系に誘導すると、遺伝子導入されたES細胞は遺伝子発現パターンなどが親株とまったく異なる神経細胞に分化した。図には神経マーカーbeta tubulinで染色した像を示す。この遺伝子導入ES細胞をin vitroでホスト網膜に移植すると網膜の一部の垂集団に分化し、またそれらの細胞は機能的なシナプスを作っていることが電気生理により示された。

Fig. 2  
 Neural differentiation of mouse ES cells and their derivatives with ectopic expression of retinal specific RX gene. Parental ES cells and modified ES cells have different morphology and gene expression patterns when they are differentiated into neural cells. When the modified ES cells were transplanted into host mouse retina, the cells differentiated into subsets of retinal cells, and their functional synaptic formation was confirmed by electrophysiology.

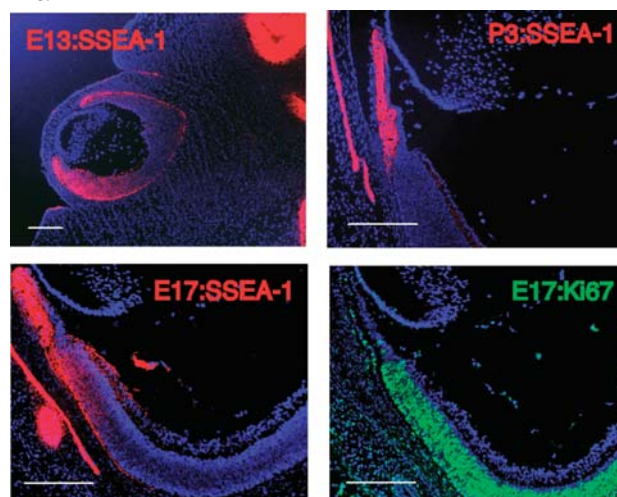


図 3  
 網膜細胞系譜の決定と幹細胞の同定、単離。未分化な網膜を様々な指標で分離しその増殖能と分化能を検討している。図はその一例で脳の神経幹細胞の指標として知られるSSEA-1が未分化網膜の辺縁部に存在していること、ほとんどのSSEA-1陽性細胞は増殖していることを示す。SSEA-1細胞を単離して培養すると、他の細胞より強い増殖能を示すことからSSEA-1が網膜の未分化プロジェニター細胞の指標となることが示唆された。

Fig. 3  
 Identification and isolation of retinal stem cell from mouse embryo: Using various markers, we examined proliferation and differentiation abilities of sub-population of immature neural retina. This figure shows one of these markers, SSEA-1, which is known as a marker of neural stem cells in brain, are expressed in the ciliary marginal zone of the immature retina. SSEA-1 positive cells are proliferating and in vitro culture of these cells showed high proliferating activity of them, indicating that the SSEA-1 is a marker of retinal progenitor cells in the mouse.

特任准教授 医学博士 上 昌 広  
 特任助教 医学博士 田 中 祐 次  
 特任助教 医学博士 松 村 有 子

Project Associate Professor: Masahiro Kami, M.D., Ph. D.

Project Assistant Professor: Yuji Tanaka, M.D., Ph. D.

Project Assistant Professor: Tomoko Matsumura, M.D., Ph. D.

# (1) 研究の目的

当共同研究ユニットは、先端医療や探索医療の確立・普及のための基盤整備の一環として、特に、国民の理解および社会のコンセンサスを得ることに重点を置き、医療におけるメディア的方法論の研究することを目的とする。

現在、国内では東京大学医科学研究所をはじめ多くの施設が、先端医療の確立・普及そして探索医療 (Translational Research (TR)) の推進に取り組んでいる。先端医療の発展により新薬や検査方法の開発が進み、分子標的療法やモノクローナル抗体など新しい抗がん剤も出現した。がんや緩和医療、疼痛管理、生活習慣病などの分野の治療薬および検査方法の開発は引き続き、進んでいくものと考えられる。副作用の少ない薬が今後も次々に開発されれば、在宅治療にも応用しやすいことから、新しい治療体制や薬の配給システムが確立されていくであろう。

また高齢化に伴い、がんや生活習慣病などに対する国民の医療に対する関心も高まっている。医療情報は新聞、雑誌、フリーペーパー、インターネットなど様々なメディアを通じて国民に提供されるようになった。

しかし他方、治療の開発に重要な先端医療やTRに対しての国民の理解は乏しく、社会のコンセンサスも得にくい状況がある。ボトルネックとなっている要素のひとつとしては、国民への情報提供が不十分であることが考えられる。先端医療やTRの推進には研究者、医療者、患者、家族、法曹界、行政など幅広い人々への情報提供が必要であるが、製薬企業などは国民への医療情報の提供に関して規制があり、詳細な医療情報の提供が十分にできない。そのため、大学、研究室、病院などがその役割を果たさなければならない。

すなわち先端医療を根付かせていくためには、アカデミアからの情報も、様々な媒体を通じて国民に伝達することが必須であり、そのような情報伝達を担い研究する分野が求められる。

東京大学医科学研究所は、先端医療とTRを推進する医療側の最適施設であり、先端医療やTRに関しての社会のコンセンサスを得るためのPublic Relations (PR) 活動を行うことのできる施設である。研究所の研究成果を社会や国民に還元し、先端医療やTRを理解した患者や家族がTRへの参加を望めば併設する附属病院での対応が可能である。一方、株式会社アインファーマーズ、株式会社あさひ調剤、株式会社アインメディカルシステムズは、調剤薬局などの業務に携わる企業グループであり、患者や家族などへ医薬品情報の提供を行っている。その中で患者や家族ががん医療に強い興味を持っていることを知ると同時に、その開発等に際する先端医療やTRについては国民が無理解・無関心であることに強い問題意識を持つこととなった。そこで国民や社会の理解が向上することを期待し、先端医療やTR分野からの情報発信等の担い手となる東京大学医科学研究所との共同研究が必要であると考えた。かつては医薬品情報等は病院から患者へ提供されていたが、院外処方箋が推奨されてきた現在では院外薬局から患者への情報伝達網が発展してきていることに鑑みれば、この共同研究は医科学研究所とアインファーマーズグループ両者のみならず患者とその家族、ひいては国民の利益に資するものと期待される。

以上より、当共同研究ユニットは先端医療や探索医療の確立・普及のための基盤整備を行うこと、とりわけ医療におけるメディア的方法論の研究を目的とし、国民の理解および社会のコンセンサスを得ることに重点を置く研究を行う。

# (2) 研究課題

先端医療・TRと社会との連携のボトルネックとなる項目を抽出し、その解決方法を提言する。想定されるボトルネックの中で以下の3つを本共同研究ユニットの主たる研究課題とする。

## 1) 先端医療やTRに対する国民理解と社会とのコンセンサスに関する研究

先端医療やTRに関して、新聞、雑誌 (専門誌、一般誌)、冊子、オンラインメディアなどを通じ専門家から国民まで広く情報を発信していく。そして、情報が発信元からどのように伝達されどのように人の行動に影響していくのかなど調査し、国民への認知度を高めるための効果的な方法について研究する。また、このような実践的活動を通して先端医療やTRに対する国民の理解と社会のコンセンサスに関する研究を行う。

## 2) 先端医療やTRへの患者リクルート法に関する研究

先端医療およびTRを推進するためには、国民の理解を得ることのみならず患者が積極的にTRに参加できるようにすることが重要である。そこでまず患者動態の調査などを通じて患者リクルート状況を把握する。その調査をもとに地域、医師会、行政、メディアなどとの至適連携の構築を図るための方法研究や、社会的コンセンサス形成と先端医療やTRへ参加する患者の受診動態に関する研究を行う。

## 3) 先端医療やTRに対する司法や行政の影響に関する調査研究

医師法21条など医療への司法の介入による萎縮医療が国民的課題になっている。また同時に、副作用、合併症、安全性や有効性に関する研究論文数が2007年後半より激減していることも事実である。このように司法と医学・医療研究との相互関係が密接になっていく現状に鑑み、訴訟問題や医療崩壊などが先端医療やTRへ与える影響等を調査し、司法や行政と先端医療およびTRとの関係に関して調査研究を行い、その成果を専門誌並びに一般誌他マスメディアなどを通じて社会に提言していく。

# (1) Research objectives

The objective of this collaborative research unit is to study the media-related methodologies used in medicine, with particular emphasis on raising public awareness and obtaining a social consensus as part of infrastructural development towards establishing and disseminating advanced medicine and translational research.

Currently, many facilities in Japan, including the Institute of Medical Science, the University of Tokyo, are working to establish and disseminate advanced medicine, and promote translational research (TR). Advances in medicine have led to the development of new drugs and inspection methods, as well as the emergence of a number of anticancer drugs, including molecular-targeted therapy and monoclonal antibodies. Therapeutic drugs and inspection methods in the fields of cancer and palliative therapy, pain control, and lifestyle-related diseases, etc. are likely to continue moving forward. The continued future development of drugs with few side effects will likely lead to the establishment of new systems of treatment and drug distribution for their simple application to home treatment.

Moreover, as the population ages there has been increased interest in public healthcare for cancer and lifestyle-related diseases. Medical information for the public is now provided through a variety of media channels, including newspapers, magazines, free publications, and the internet.

At the same time, however, public awareness of advanced medicine and TR, both essential for further development of medical treatment, remains poor, making it difficult to obtain a social consensus. One of the reasons for this bottleneck is probably because of the inadequate provision of medical information to the public. Although the promotion of advanced medicine and TR requires that medical information be available to a wide range of people, including researchers, medicine providers, patients, their families, the legal community and the government, pharmaceutical companies are regulated with regard to the medical information they can provide to the public and are unable to provide detailed information. Consequently, universities, research departments and hospitals must fill this role.

More specifically, in order to ensure that advanced medicine takes root, it is fundamental to convey information from academia to the general public through the integrated use of various media, which necessitates a field of research responsible for transmitting this kind of information.

The Institute of Medical Science, the University of Tokyo is the optimum facility in the field of medicine for promoting advanced medicine and TR. It is also a facility capable of conducting public relations (PR) activities for obtaining a social consensus with regard to advanced medicine and TR. It would be possible for research institutes to inform society and the public of research results, and for affiliated hospitals to cater to patients or families who are both familiar with advanced medicine and TR and who want to participate in TR studies. Meanwhile, Ain Pharmaciez, Inc., Asahi-Chozai, Ltd., and Ain Medical Systems, Inc. a group of companies involved with dispensing pharmaceuticals, are providing patients and their families with information on drugs and medicine. Through this process we have come to learn that patients and their families have a pronounced interest in cancer treatments and we have become acutely aware that unfamiliarity and apathy among the general public poses a problem with regard to advanced medicine and TR as they pertain to the further development of such treatments. Therefore, in hopes of increasing awareness among the public and society, we deemed it necessary to conduct collaborative research with the Institute of Medical Science, the University of Tokyo, a leader in sending out information from the fields of advanced medicine and TR. Taking into account the fact that hospitals once provided patients with information on drugs and medicine, while nowadays patients are recommended non-hospital prescriptions, which has led to the development of a patient information network from non-hospital pharmacies, this collaborative research promises to benefit not only the Institute of Medical Science and the Ain Pharmaciez group but the general public as well.

Thus, the objective of this collaborative research unit is to conduct infrastructural development for establishing and disseminating advanced medicine and translational research, especially research on the media-related methodologies used in providing medicine, with particular emphasis on raising public awareness and obtaining a social consensus.

# (2) Research projects

To select areas in which coordination between advanced medicine/TR and society is bottlenecked and to propose solutions. From among all possible bottlenecked areas, this collaborative research unit will primarily focus on the following three items.

## 1) Research on public awareness and social consensus on advanced medicine and TR

Specialists send out a wide array of information on advanced medicine and TR to the public through newspapers, magazines (specialized and general interest publications), brochures, and online media, etc. We will examine how this information is communicated from the source and how it affects people's behavior, then study effective methods for raising public awareness. Through these types of pragmatic studies, we will then conduct research on public awareness and social consensus on advanced medicine and TR.

## 2) Research on methods for recruiting patients to participate in advanced medicine and TR

In order to promote advanced medicine and TR, it is important not only to gain an understanding from the general public but also for patients to proactively participate in TR. Therefore, we will first analyze the state of patient recruitment through patient behavioral surveys and so forth. Based on these surveys, we will then study methods for building a structure of optimal cooperation between communities, medical associations, government and media, etc. We will also study social consensus-building and the dynamics of medical exams of patients who participate in advanced medicine and TR.

## 3) Survey research on the influence of the judicial system and government on advanced medicine and TR

Negative defensive medicine has become a topic of national concern due to judicial intervention in medicine as exemplified by Article 21 of the Medical Practitioners Law. At the same time, the number of studies on side effects, complications, safety and effectiveness have dropped dramatically since the second half of 2007. Taking into account this kind of close mutual relationship between the judicial system and medical research, we will examine the effects that the legal issues and disruptions in medical care have had on advanced medicine and TR, conduct survey research on the relationship between the judicial system, government, advanced medicine and TR, and make recommendations to society based on the results through specialized journals, general interest magazines, and other media channels.



特任准教授 医学博士 後藤典子

Project Associate Professor: Noriko Gotoh, M. D., Ph. D.

当研究分野では、癌と幹細胞に注目し、基礎研究から臨床へと連続する研究を展開することを目標にしている。どうして癌という病気になるのか、幹細胞はどのようなしくみで体内に維持されているのか、その詳細な分子機構を、最先端の分子生物学、細胞生物学的手法を駆使して解明することを目標にしている。解析には、現在萌芽期にあるシステム生物学の理論も組み合わせることにより、システム生命医科学なる新たな分野の創出も目標のひとつとしている。その基礎研究から得られる成果を軸に、癌の早期発見や個々の患者に最適な治療法を選択するための診断マーカーの抽出、そして新しい抗がん剤開発のための新たな分子標的の発見を試み、トランスレーショナルリサーチを視野に入れた研究へと展開している。さらに、幹細胞を用いた再生医療の可能性についても取り組んでいる。現在以下のプロジェクトが進行中である。

### 1. システム生物学的アプローチによる肺癌の診断マーカー及び分子標的の探索

癌は、我が国の死亡原因の第一位となる重要な疾患である。特に肺癌は近年増加の傾向を示し、世界的にも肺癌による死亡者数は、全癌死の一位を占めている。しかし現状では、肺癌の早期発見や個々の患者に最適な治療法を選択するための診断マーカーについては、未だ確立されたものはない。本プロジェクトでは、数理・統計学の専門家と連携する事によってシステム生物学的手法を取り入れ、非小細胞肺癌を統合的に理解するためのスタンダードモデルシステムの構築を行っている。その過程で、肺癌の早期発見や個々の患者に最適な治療法を選択するための診断マーカーや新規分子標的の抽出し、細胞株などを用いた分子生物学実験及び臨床検体等を用いてその評価を行っている。

### 2. 癌の発症、進展、浸潤、転移と癌幹細胞—乳癌をモデル系として

近年乳癌始め種々の癌において、癌幹細胞の存在が示唆され、世界的に研究が盛んに行われている。癌幹細胞は、組織幹細胞のように自己複製すると同時に、分化し増殖能の高い娘細胞を生み出して、ヘテロな癌細胞からなる癌組織を構築すると考えられつつある。本プロジェクトでは、乳癌細胞株を用いて、乳癌幹細胞からの癌の発症、進展、浸潤、転移の過程を追跡できるマウスモデルを構築し、動的に変化する癌という病態の統合的な理解を目指している。その過程で、癌幹細胞内の新規分子標的や癌の早期あるいは再発診断マーカーの探索を行っている。

### 3. 増殖因子受容体と癌、幹細胞、発生、再生医療

病的状態である癌や、生理的現象である個体発生や幹細胞の維持という生命現象を動かしている主役の分子群として、増殖因子受容体型チロシンキナーゼである、FGF受容体やEGF受容体は重要である。本プロジェクトでは、これら代表的増殖因子受容体の細胞内シグナル伝達の鍵分子として、アダプター/ドッキング分子FRS2ファミリー分子に注目している。FRS2ファミリー分子には、FRS2 $\alpha$ とFRS2 $\beta$ の2分子が存在する。FRS2 $\alpha$ は、FGF受容体の細胞内シグナル伝達の司令塔として活躍している。FRS2 $\alpha$ ノックアウトマウスあるいは一部機能欠失変異マウスには、様々な発生異常がおこる。一方、FRS2 $\beta$ は、EGF受容体ファミリーシグナル伝達を包括的に抑制することにより、癌抑制分子として機能していることが示唆されている。これに関連する以下のプロジェクトが進行中である。

- FGFによる神経幹細胞及び胎盤幹細胞の自己複製及び増殖の分子機構
- FRS2 $\beta$ の神経系における役割
- FRS2 $\beta$ による癌抑制の分子機構の解析
- FRS2 $\beta$ ノックアウトマウス並びにFRS2 $\alpha$ コンディショナルノックアウトマウスを用いた個体レベルでの機能解析

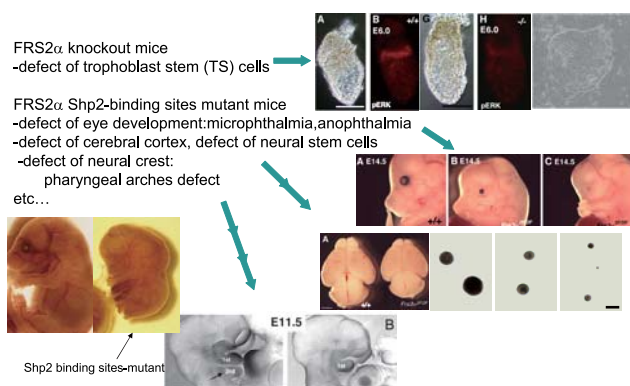


図1 FGFシグナルの司令塔FRS2 $\alpha$ は、様々な発生過程において重要な役割を果たす。

Figure 1

FRS2 $\alpha$  is a control center in FGF signaling in vivo. *Frs2 $\alpha$*  null mouse embryos showed early embryonic lethality due to a failure of maintenance of trophoblast stem (TS) cells. TS cells are dependent on FGF4 and localized in extraembryonic ectoderm (ExE). The wild type ExE is positive in pERK staining but it is weak in the mutant. The *Frs2 $\alpha$* <sup>2F/2F</sup> mice have a variety of developmental defects and some of them are reasonably explained by failure of FGF signaling.

Our major research interest is to elucidate the molecular mechanisms regulating cancer cells, stem cells, cancer stem cells and development. Our team has two important research directions: One is to clarify the basic principles underlying biology and the other is to apply the knowledge extracted from the basic principles to translational medicine. In particular, we are focusing on growth factor signaling, such as fibroblast growth factor (FGF) and epidermal growth factor (EGF). In order to achieve the goal, we take approaches of systems biology, in combination with conventional methods of molecular biology. For systems biology we play major roles as biologists in wet lab and have active collaboration with bioinformatician in dry lab. In this institute we have close collaboration with Laboratory of DNA Information Analysis, Human Genome Center. With the combinational approaches we challenge to new fields, cancer systems biology and stem cell systems biology.

### 1. Identification of new biomarkers and molecular targets of lung cancers by systems biology approach

Our hypothesis is that elucidation of the molecular mechanisms of addition of lung epithelial cells to EGF receptor tyrosine kinase (RTK) signaling leads us to identify new biomarkers and molecular targets of lung cancer. We are currently constructing simulation model of EGF signaling by using Cell Illustrator. To build the model, we analyzed time-course events of transcription that are initiated in lung epithelial cells stimulated with EGF with or without gefitinib, an inhibitor of EGF RTK used in clinic for treatment of lung cancer. Newly obtained long-term time-course gene expression profiles reveal enormous transcript actions that can be divided into several groups by using literature based knowledge and a statistical time-series model. Gene expression profiles obtained by mRNA analysis are being confirmed at protein levels in order to reflect them in the simulation model. The time course analysis has also disclosed novel candidates of individual biomarkers and signatures for prediction of the efficacy of the drug or for prognosis of lung cancer. Our approach would certainly advance personalized medicine in the near future.

### 2. Molecular mechanisms of cancer initiation, progression, invasion and metastasis: establishment of breast cancer model

The hypothesis of cancer stem cells is that a small population in cancer tissues has ability to self-renew, serving as a reservoir for all the rest of the cancer cells. To clarify the mechanisms how small numbers of cancer stem cells expand and make a large tumor, we attempted to establish a mouse model using breast cancer cell lines. We introduced luciferase reporter into several breast cancer cell lines by lentivirus and isolated the CD24<sup>low</sup> CD44<sup>+</sup> population, that are believed to be enriched with cancer stem cells, and the control population (CD24<sup>+</sup> CD44<sup>+</sup>). We implanted CD24<sup>low</sup> CD44<sup>+</sup> and control population to the mammary fat pads of NOD-SCID mice and examined tumor growth by in vivo imaging using the luciferase reporter. Using this model, we are currently analyzing the complex time series molecular mechanisms of tumorigenesis arisen from cancer stem cells.

### 3. Signal transduction mechanisms through RTKs for tumorigenesis, stem cell maintenance, and development

FGF and EGF RTKs play major roles for a variety of physiological and pathological aspects of biology, including developmental biology, stem cell biology, and cancer biology. We focus on FRS2 family of adaptor/scaffolding docking proteins, as key intracellular signal regulators of these RTKs. The FRS2 family has two members, FRS2 $\alpha$  and FRS2 $\beta$ . FRS2 $\alpha$  serves as a control center in FGF signaling. Indeed, FRS2 $\alpha$  knockout mice and mice with mutated its Shp2-binding sites exhibit a variety of phenotypes due to defects in FGF signaling in vivo. On the other hand, FRS2 $\beta$  inhibits EGF signaling, resulting in inhibition of EGF-induced cell proliferation and cell transformation.

- Molecular mechanisms of self-renewal and proliferation of neural stem cells and trophoblast stem cells in response to FGF
- Involvement of FRS2 $\beta$  in brain function
- Molecular mechanisms of inhibition of tumorigenesis by FRS2 $\beta$
- Analysis of physiological and pathological roles of FRS2 $\alpha$  and FRS2 $\beta$  using conditional or conventional knockout mice, or knock-in mice.

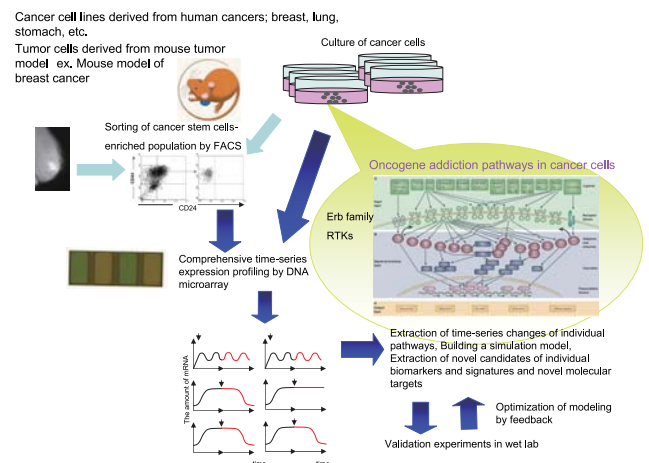


図2 癌のシステム生物学

Figure 2 Overview of the approach of cancer systems biology

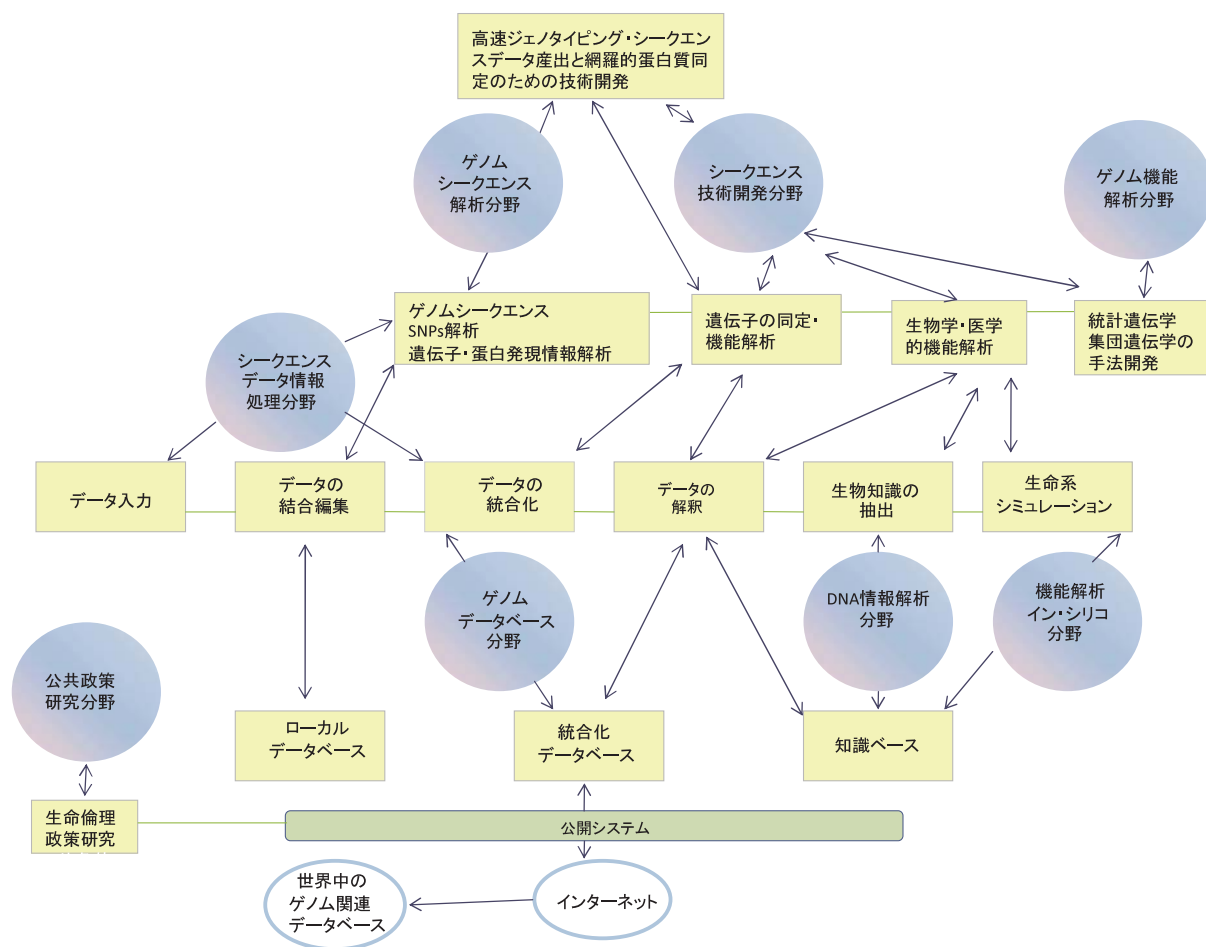
# HUMAN GENOME CENTER

ヒトゲノム解析研究は疾病の診断、予防、治療法の開発などを通して人間社会に大きく貢献することを目的とするものであり、また、生物学の発展に欠かすことのできない基盤研究である。東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターは、このような医学・生物学研究の将来にとって欠くべからざるプロジェクトを推進していくためのわが国の中心拠点として平成3年度に設置され、その後の整備により平成12年度からは8分野体制となっている。

ヒトゲノム解析センターの各分野においては世界的なレベルでの先端的研究と共に、研究資材の提供や技術指導などの講習会の開催、あるいは、国内・国外からゲノム研究を目指す若手研究者を受け入れ、その教育指導なども行っている。さらに、情報系の分野においては、国際的な協調のもとにデータのバンキングやデータベースなどの構築を行っている。

The aim of the Human Genome Project is to contribute to our society through development of diagnostic methods, novel treatment, and prevention for diseases. The project also provides very important and fundamental information for molecular and cell biology. Our Genome Center was established in 1991 as a central research center for the Japanese Human Genome Project and now consists of eight research laboratories as indicated below.

Each laboratory of Human Genome Center conducts the advanced research in human genome analysis, particularly the field related to genes susceptible to diseases, and also provides resources and information for genome research. We also have seminars to transfer technology as well as to use various computer programs.





教授 理学博士 金 久 實  
 助教 片 山 俊 明  
 助教 川 島 秀 一

Professor: Minoru Kanehisa Ph. D.  
 Assistant Professor: Toshiaki Katayama  
 Assistant Professor: Shuichi Kawashima

急増するゲノムの情報を真の意味で解読し有効利用するには、ゲノムにコードされている遺伝子の集合から生命システム全体の設計図を理解するアプローチが求められている。その中核となるのがポストゲノム時代のバイオインフォマティクスで、細胞・個体など高次の生命システムをコンピュータの中でモデル化し統合的に解析するための手法を開発する必要がある。

本研究分野では、ヒトをはじめ様々な生物種のゲノム解析プロジェクトから得られたゲノムの情報をもとに、配列解析や遺伝子アノテーションデータベースの構築を行ってきた。それに加えて、分子間のつながりを表現した知識ベースの整備を進めている。その一つとして、細胞の基本的な機能である代謝やシグナル伝達などの知識をパスウェイマップという形でデータベース化してきた。これらの成果はKEGGデータベースの一部として公開されている。さらに、細胞間相互作用や病気など複雑な生命現象のデータベース化を進めている。これらの現象をモデル化するための標準的な方法は確立されておらず、我々のデータベースをもとに現在世界中で様々な試みが行われている。

一方、研究コミュニティに対するバイオインフォマティクス・インフラストラクチャーの提供も我々のミッションである。これまでに、以下のような生物学データベース検索システムや解析サービスを開発し、インターネットで公開している。

- 1) 生物学データベースの全文検索によるエントリ取得サービス HiGet (<http://higet.hgc.jp/>)
- 2) 統合ホモロジー検索システムSSS (<http://sss.hgc.jp/>)
- 3) ゲノムの分散アノテーションシステムKEGG DAS (<http://das.hgc.jp/>)
- 4) KEGGに対するSOAP/WSDLによるウェブサービスKEGG API (<http://www.genome.jp/kegg/soap/>)
- 5) EST配列のアセンブルを行うパイプラインシステムEGAssembler (<http://egassembler.hgc.jp/>)

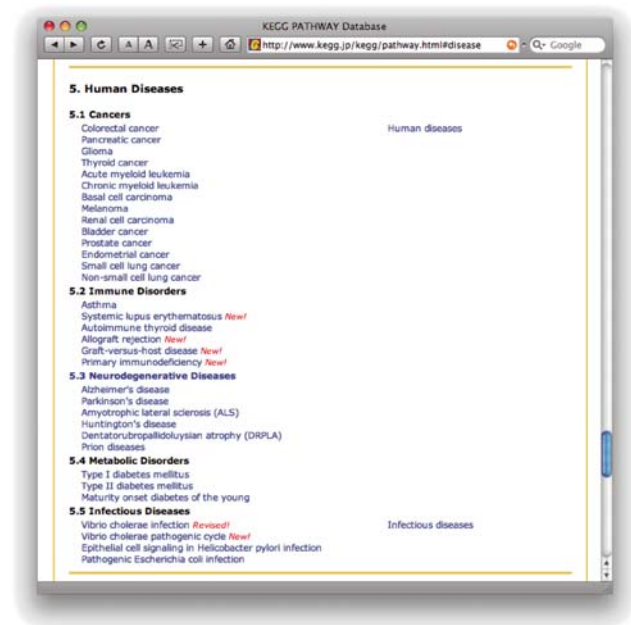


図1 ヒトの病気に関するパスウェイ一覧 (<http://www.kegg.jp/kegg/pathway.html#disease>)

Fig. 1 The list of the human disease pathways in KEGG

For deciphering and utilizing ever-increasing amounts of genomic data, a systemic view is required with an approach to understanding a blueprint of how life systems are organized from the set of genes in the genome. A major component of this approach is bioinformatics in the post genome era, where novel methods need to be developed for modeling and *in silico* analyses of higher-level biological systems such as cells and organisms.

In this laboratory, we have been analyzing genome sequences and developing gene annotation databases based on the information obtained from various genome projects. In addition, we have been constructing a knowledge base of molecular interaction networks in the cell. Our efforts are integrated in the KEGG PATHWAY database covering metabolic, signaling, and various other pathways. Our next challenge is to computerize more complex life phenomena, such as cell-cell interactions, environmental effects, human diseases, and drug responses. Methods to represent and model these phenomena are not well established yet and we hope that our databases will enable development of many new approaches.

We also have a mission to provide biological database services and bioinformatics analysis services as an information infrastructure for life science researchers. Thus far, we have developed the following services.

- 1) HiGet: biological database entry retrieval system with the full-text search engine for major biological databases
- 2) SSS: sequence similarity search system integrating BLAST, FASTA, SSEARCH, TRANS and EXONERATE against various sequence databases.
- 3) KEGG DAS: distributed annotation system for the complete genomes in KEGG
- 4) KEGG API: SOAP/WSDL based web service for utilizing the KEGG resource within the client program
- 5) EGAssembler: integrated pipeline to assemble EST sequences

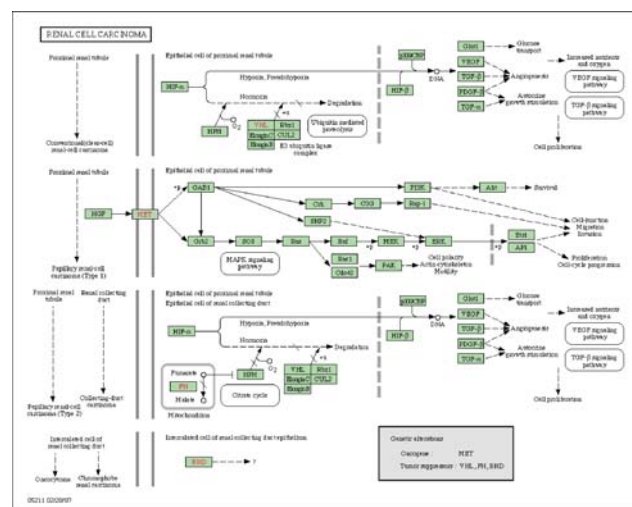


図2 腎細胞癌のKEGG PATHWAY

Fig. 2 Renal cell carcinoma pathway in KEGG

教授	理学博士	宮 野 悟
准教授	博士(数 理 学)	井 元 清 哉
助 教	博士(情報科学)	長 崎 正 朗
特任講師	博士(理 学)	山 口 類
特任助教	博士(情 報 学)	玉 田 嘉 紀

Professor: **Satoru Miyano**, Ph. D.

Associate Professor: **Seiya Imoto**, Ph. D.

Assistant Professor: **Masao Nagasaki**, Ph. D.

Project Lecturer: **Rui Yamaguchi**, Ph. D.

Project Assistant Professor: **Yoshinori Tamada**, Ph. D.

この分野は、生命をシステムとして理解し、それを創薬や治療へとつなげていくために必要なシステムバイオロジーの計算戦略を構築することをミッションとしています。生命科学は超多次元・超ヘテロな大規模データを出しつつあります。そのためのデータ解析技術と生体生命シミュレーション技術の融合を行うことにより、情報の抽出、構造化、そしてシミュレーションを行い、医科学・生命科学の新しい展開に寄与します。スーパーコンピュータシステムはそのために不可欠のインフラで、このシステムを用いて次の3つのテーマを柱に研究を行っています。

- (1) 遺伝子ネットワーク研究と薬剤標的遺伝子の探索：マイクロアレイを用いて得られる遺伝子発現データと様々なゲノムワイドな遺伝子関連情報（タンパク質相互作用、タンパク質細胞内局在情報など）を使って遺伝子ネットワークを推定するための種々の方式、特に、ベイジアン・ネットワーク、状態空間モデル、プーリアン・ネットワークなどを基にして、数千個の遺伝子からなる遺伝子ネットワークのモデル化・推定・解析の研究を行った。計算によって推定された遺伝子ネットワークを用いて薬剤標的遺伝子の探索や病気や薬剤応答に関する遺伝子ネットワークの探索研究で成果を得ている。その一つに、HUVECを用いて351の遺伝子をsiRNAでノックダウンしたデータから推定したネットワークで、TNF- $\alpha$ で刺激したHUVECにおいて炎症とアポトーシスを制御しているハブ遺伝子を見つけている。
- (2) 生命システムのモデル化とシミュレーションの研究：遺伝子制御情報やシグナル伝達などの生命システムに関する知識やデータを電子的に整理する技術及び、それに基づいてシミュレーション可能なモデルを構築する技術を開発することで遺伝子機能や生命システムの解析を可能とする情報技術を開発した。その成果はCell Illustratorというバスケウエイのモデリングとシミュレーションのためのソフトウェアとして商用化されている。また同時に、生命システム情報を記述するための言語としてCSML (Cell System Markup Language) (<http://www.csml.org/>)を開発し、このCell Illustratorに用いている。
- (3) ベタスケール計算による生命科学・医科学への応用技術の研究：1秒間に数ベタ回 ( $10^{15}$ ) の計算を行うことができる次世代スパコンが5年以内に世界の様々のところで稼働し始める。この次世代スパコンにより、これまで計算能力の点から入り込むことができなかった領域のための技術開発に取り組んでいる。現在、数万ノード規模に対応できる次世代スパコンによる大規模遺伝子ネットワーク推定技術開発を行っている。これにより、ヒト全遺伝子を対象としたネットワーク解析を目指している。また、生命システムのシミュレーションモデルにおいても計算能力の壁があり、ベタスケール計算の能力を用いることにより、個人の観測データをバスケウエイなどのシミュレーションモデルに適切に融合するシミュレーション技術を開発している。

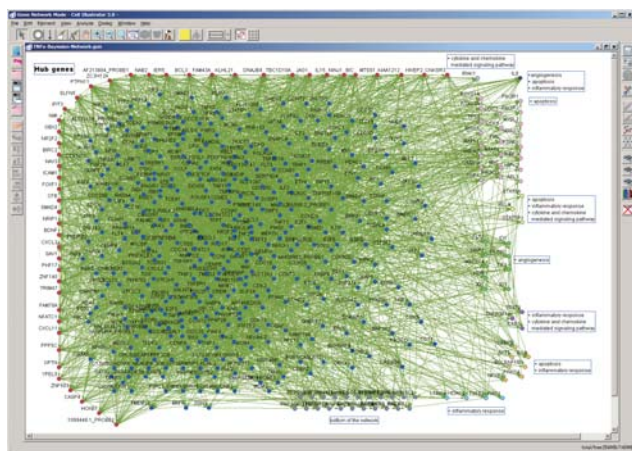


図1 351の遺伝子のsiRNAノックダウンによるDNAマイクロアレイ解析データから計算されたヒト血管内皮細胞遺伝子ネットワーク。TNF- $\alpha$ 処理のもとで、炎症とアポトーシスを制御している新たなハブ遺伝子群。

Fig. 1 Gene network computed from the microarray data based on 351 siRNA knock-downs of HUVEC. New hub genes regulating inflammation and apoptosis under TNF- $\alpha$  treatment.

The recent advances in biomedical research have been producing large-scale, ultra-high dimensional, ultra-heterogeneous data. The mission of this laboratory is to create computational strategy for systems biology and medicine towards translational bioinformatics. The supercomputer system is the indispensable infrastructure for this mission. The following three topics are rigorously investigated.

- (1) Gene network analysis: We developed a series of computational methods for mining gene networks from DNA microarray gene expression data and various genome-wide information such as protein-protein interactions, etc. Bayesian networks, state space model, and Boolean networks are investigated for modeling, estimating and analyzing gene networks consisting of several thousands genes. This gene network technology has been applied for searching drug-response pathways. As a case, it was applied to HUVEC microarray data of 351 siRNA gene knock-downs and the computationally inferred HUVEC networks unraveled some hub genes regulating inflammation and apoptosis in TNF- $\alpha$  treated HUVEC.
- (2) Modeling and simulation of biological systems: We developed a software tool Cell Illustrator (CI) with which we can model and simulate various biological mechanisms and pathways in cells by organizing and compiling biological data and knowledge. For this software, we created a new notion called Hybrid Functional Petri Net with extension as its architecture. Simultaneously, we have been developing an XML format Cell System Markup Language (CSML ver. 3.0) (<http://www.csml.org/>) for describing biological systems with dynamics and Cell System Ontology (CSO 3.0). Since CI employs CSML/CSO and equips biology-oriented sophisticated GUIs, we can model very complex biological processes like with a drawing tool.
- (3) Peta flops computing for biomedical research applications: Since 2006, this laboratory has been involved with the RIKEN's grand challenge project for life sciences called "The Next-Integrated Life Simulations" which aims at developing software applications that will enable us to simulate and analyze the processes that take place within living organisms, from the molecular level to the level of the whole body. We are developing (i) peta-scale computational methods for inferring molecular networks of tens of thousands nodes, and (ii) a new statistical and computational method called "data assimilation" that "blends" simulation models and observational data rationally.

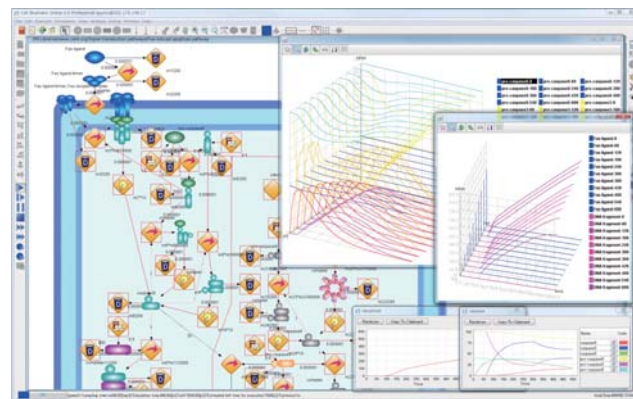


図2 Cell Illustrator上のバスケウエイモデルと、そのシミュレーションモジュールを用いて初期条件を様々に変えたときの動きを2次元及び3次元プロットしたもの。

Fig. 2 Cell Illustrator pathway model and its module executing the user specified multiple initial conditions at once and displaying the result with 2D or 3D plots.



教授	医学博士	中村 祐輔
准教授	医学博士	醍醐 弥太郎
助教	医学博士	松田 浩一
助教	医学博士	前 佛 均

Professor: **Yusuke Nakamura**, M. D., Ph. D.Associate Professor: **Yataro Daigo**, M. D., Ph. D.Assistant Professor: **Koichi Matsuda**, M. D., Ph. D.Assistant Professor: **Hitoshi Zembutsu**, M. D., Ph. D.

ヒトゲノム解析研究の第一段階であるヒトゲノムのDNA塩基配列の解読が完了し、今後はこのゲノム上に存在する遺伝子の機能解析、特に疾患関連遺伝子解析研究が重要となってくる。当研究室では、体系的な多型情報解析および体系的な発現情報解析による、がんをはじめとした疾患に関連する遺伝子の同定・機能解析を通じて、臨床的な観点から疾患の画期的診断法および治療法の開発につながる基盤的研究を行っている。現在までに32,256個の遺伝子を配置したcDNAマイクロアレイを独自に構築しており、これを用いたヒトの種々のがんにおける遺伝子発現情報解析から、抗がん剤や放射線感受性に関連する遺伝子群を同定し、これらの発現情報に基づいた感受性予測システムの開発を行っている。また、SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) 解析では、易罹患性や薬の効果・副作用に直接関連する遺伝子を同定し、その成果を元に、薬の効果や副作用の予測システムの開発を目指している。最終的には、これらの予測システムを用いて、様々な疾患の患者に対して、治療前に適切な治療方法を行うオーダーメイド医療の実現を目指している。さらに、われわれは、ヒトのがんで最も重要ながん抑制遺伝子であるp53の標的遺伝子を単離し、その生理的機能を解明することによって、がん発症の機序解明と、それを応用した遺伝子治療の開発を目指している。

- 1) SNPsを利用した疾患遺伝子研究 (慢性糸球体腎炎 (ループス腎炎)・クローン病 (Crohn's disease)・脳梗塞・筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など)
- 2) SNPsを利用した易罹患性や薬の効果・副作用に関連する遺伝子の同定および予測システムの開発
- 3) ゲノムワイドcDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現情報解析による抗がん剤をはじめとする薬剤・放射線感受性予測システムの開発
- 4) がん抑制遺伝子p53標的遺伝子の単離とその機能解析によるp53の生理機能の解明および遺伝子治療の基盤的研究

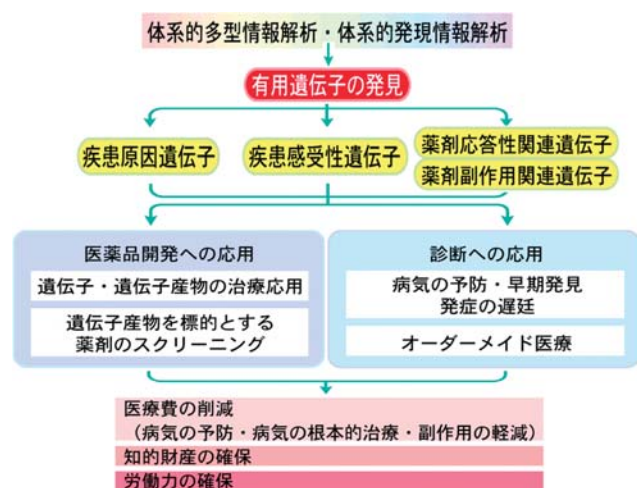


Fig. 1 Strategy for establishment of personalized medicine and development of molecular targeted drugs using genome-wide cDNA microarray or whole genome-SNPs analyses.

We are working on the identification of clinically useful data from human genome sequence as a post genome-sequence project. To develop novel diagnostic and/or therapeutic strategies to human diseases including cancer, we are carrying out the identification and functional analysis of genes associated with the human diseases. Through genome-wide expression profile analyses in various human cancers by means of cDNA microarray containing 32,256 genes or ESTs, we have identified genes related to the sensitivity of their treatment such as chemotherapies and radiotherapies. Using these data, we have been further exploring systems to predict the sensitivity of treatment. In addition, we are searching for genes associated with their drug responsiveness and adverse effects using whole genome-SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) analysis, which may facilitate the development of prediction systems of the adverse effects. The final goal of our study is the application of these prediction systems into clinics and the realization of personalized medicine. Additional projects include the identification of downstream target genes of tumor suppressor p53. The characterization of physiological functions of the target genes may be useful not only for the clarification of human carcinogenesis but also for its clinical application to therapies. The main projects are as follows;

- 1) Isolation of genes associated with human disease such as lupus nephritis, Crohn's disease, cerebral infarction, Amyotrophic lateral sclerosis, by comprehensive SNPs-analysis
- 2, 3) Establishment of prediction systems of the effectiveness and adverse effects of treatment including anti-cancer drugs and radiotherapies using whole genome-SNPs analysis or cDNA microarray
- 4) Identification and functional analysis of p53-target genes.

### オーダーメイド医療 (personalized medicine)



有効な薬を選び、副作用のない投与をめざした医療の実現化

Fig. 2 Personalized medicine

教授 医学博士 中村 祐輔  
助教 理学博士 浜本 隆二

Professor: Yusuke Nakamura, M. D., Ph. D.  
Assistant Professor: Ryuji Hamamoto, Ph. D.

ヒトゲノム解析研究の第一段階であるヒトゲノムのDNA塩基配列の解読が完了し、今後はこのゲノム上に存在する遺伝子の機能解析、特に疾患関連遺伝子解析研究が重要となってくる。数万種類もの遺伝子について一度に発現情報を得ることができるマイクロアレイを利用した解析は、とりわけ、がん研究において威力を発揮し、臨床的な観点からのがん研究を進める上でも重要な役割を担うと考えられる。当研究室ではヒトの全遺伝子を網羅した32,256個の遺伝子を配置したcDNAマイクロアレイを独自に作製し、これを用いて乳癌・肺癌・食道癌・膵臓癌・腎細胞癌・膀胱癌・前立腺癌・軟部肉腫をはじめとしたさまざまな種類の癌における遺伝子発現プロファイルの解析を行っている。また、癌組織の組織学的不均一性を考慮して、LMM (Laser Microbeam Microdissection) 法により、選択的に癌細胞を採取し、より正確な癌の遺伝子発現情報を取得している (Fig. 1)。さらに、約30種類のヒト正常臓器の遺伝子発現情報データベースも構築しており、これらの発現プロファイルを比較することで、正常臓器特に生命維持に重要な臓器には発現を認めず、癌細胞のみで発現亢進を認める遺伝子をそれぞれの腫瘍に対する新たな診断および分子標的治療薬、抗体薬、癌ペプチドワクチン開発のための分子標的候補遺伝子として、その機能解析を行っている。現在までに複数の分子標的候補遺伝子を同定した。その中のひとつとして、滑膜肉腫において高頻度に発現亢進を認めるFrizzled homologue 10 (FZD10) は、7回膜貫通型受容体をコードし、正常臓器では、ほとんど発現が認められない遺伝子である。RNA干渉法による発現抑制実験の結果、FZD10は滑膜肉腫細胞の増殖に重要な分子であることがわかった。抗体治療薬の開発を目指して、抗FZD10マウスモノクローナル抗体を樹立したところ、ヌードマウスxenograftにおいて高い特異性を持って腫瘍に集積性を示した (Fig. 2)。さらに、イットリウム90放射性同位体を標識した抗体を同様のマウスに単回投与したところ、顕著な抗腫瘍効果を認めた。現在、この抗体を用いた滑膜肉腫およびFZD10の発現の認められる癌における治療薬開発を目指している。

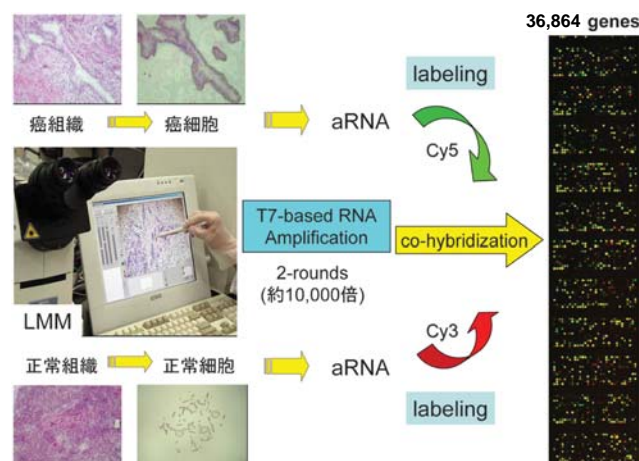


Fig.1 cDNA microarray system using the cancer and normal cells purified with laser microbeam microdissection (LMM).

The determination of human genome sequence has been completed as a result of human genome project. Thus, it is now crucial to clarify the function of genes in the genome. Particularly functional analysis of genes associated with human diseases is a matter of great importance. Microarray that enables to detect expression of thousands of genes with an experiment is a powerful tool for the research of carcinogenesis in terms of basic research as well as clinical research. We fabricated our in-house microarray slides containing 32,256 genes or ESTs that contains almost all genes in the human genome. We have performed expression profile analyses of breast cancer, lung cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, renal cell carcinomas, bladder cancers, prostate cancer and soft tissue tumors using the cDNA microarray in combination with LMM (Laser Microbeam Microdissection). To obtain the precise expression profile of human cancers, we selectively collected cancer cells by LMM from clinical tissues that are a mixture of cancer cells, stromal cells, endothelial cells, and infiltrating lymphocytes (Fig. 1). We also analyzed expression profiles of 30 normal human tissues. Through these microarray data, we have identified several candidate genes that are overexpressed in cancer cells and not expressed in vital organs, as candidates for novel molecular targets of therapeutic drugs, antibodies, and peptide vaccine and/or diagnosis of human cancers. Particularly, through the expression profiles of soft tissues tumors, we found that Frizzled homologue 10 (FZD10), a member of Frizzled family, is exclusively up-regulated in synovial sarcoma (SS) and its expression is not or hardly detectable in normal organs. Treatment of two SS cell lines with small interfering RNA decreased the protein expression of FZD10 specifically and suppressed their cell growth. Furthermore, monoclonal antibody (MAb) to FZD10 we established was shown to have specific binding activity against FZD10 on cell lines expressing FZD10. We confirmed the specific binding activity of this MAb *in vivo* after injection of fluorescent-labeled MAb intraperitoneally or intravenously into the mice carrying synovial sarcoma xenografts by the use of the *in vivo* fluorescent imaging system (Fig. 2). Moreover, a single intravenous injection of the <sup>90</sup>Y-radioisotope-conjugated MAb drastically suppressed tumor growth of synovial sarcoma in mice without any severe toxicity. Taken together, we are strongly confident that anti-FZD10 MAb could be utilized as the novel treatment modality for synovial sarcoma and other FZD10-positive tumors.

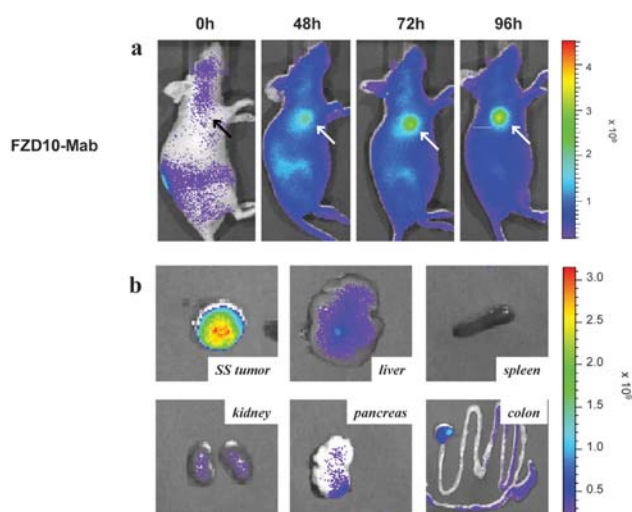


Fig. 2 (a) *In vivo* fluorescence imaging of synovial sarcoma (SS) tumor-bearing mice after injection of fluorescent (Alexa647)-labeled MAb. Fluorescence-labeled Mabs were administered at a dose of 20 µg per mouse intraperitoneally. All fluorescence images were acquired with a 60-second exposure time (f/stop=2) before injection, immediately after injection (0 hour), 24, 48 and 96hours, (b) Representative images of dissected organs (liver, spleen, kidney, pancreas and colon), and tumors from xenograft nude mice.



教授 理学博士 金 久 實  
講師 理学博士 渋谷 哲 朗

Professor: Minoru Kanehisa Ph. D.  
Lecturer: Tetsuo Shibuya Ph. D.

ゲノムの情報から生命のシステムを理解し医療や産業へつなぐには、遺伝子やタンパク質の網羅的な解析と同時に、化合物や化学反応の網羅的な解析が必要なことは言うまでもない。代謝経路データベースKEGGでは当初よりこれらケミカル情報を蓄積し、公共的に利用可能なLIGANDデータベースとして広く提供してきた。

近年この分野の競争がますます激しさを増してきたが、我々は次の戦略として、低分子化合物とその反応だけでなく、糖鎖、脂質、さらに特に活性ペプチドなどの生体高分子も含めた化学反応系の統合的なデータベース構築を開始し、そのために化合物、糖鎖、ペプチドの構造を統合的に入力できるKegDrawツールも開発している。

ゲノムが直接的に規定する遺伝子と遺伝子産物の総体である「遺伝子ユニバース」に対して、ゲノムが間接的に規定するこれら化学反応系を「ケミカルユニバース」と呼び、両者の融合によるケミカルユニバースの網羅的解析をケミカルゲノミクスと呼んでいる。ケミカルゲノミクスのための基本的な情報技術として、化合物の化学構造（グラフ）や糖鎖の一次構造（ツリー）を解析するアルゴリズムと実用的なソフトウェアの開発を行っている。

また、ゲノムの情報から生命のシステムを理解し、医療や産業につないでいく課程においては、ケミカルゲノミクスの問題以外にも様々な計算機で扱わないといけない問題がある。例えば創薬、一塩基多型解析、マイクロアレイ解析、ゲノム解析といった様々な局面で計算機を用いた解析が必須である。しかしそれらの問題は情報科学的に見て、解くことが非常に困難であることが多い。本研究室では、そのような多くの問題に対し、グラフ理論、組み合わせパタン照合アルゴリズム、学習理論の研究を中心として、それらの解析アルゴリズムの構築やその解析を行っている。

To understand biological systems from the genome information and develop medical and other practical applications, it is necessary to perform an integrated analysis of chemical information on substances and their reactions, added to the analysis of genes and proteins. The integration of genomics and chemistry has been emphasized in the pathway database KEGG and the LIGAND database has been made publicly available for many years.

We are now extending the KEGG LIGAND database to include not only small compounds and reactions but also glycans, lipids, and peptides, especially active peptides synthesized both in the ribosome and non-ribosome systems. The Chemical Genomics Project aims at developing a new picture on the whole reaction network consisting of small chemical compounds to biological macromolecules. We are currently developing computational technologies for chemical genomics, such as graph-based methods for analyzing chemical compounds and reactions, tree-based methods for analyzing glycan structures, and KegDraw, a tool for drawing structures of compounds, glycans and peptides.

There are many other problems to solve with computers other than chemical genomics when we analyze genomes to understand biological systems or to develop medical and industrial technologies. These include drug design, SNPs analyses, genome sequence analyses, microarray analysis, etc. But many of these problems are very difficult to solve from a viewpoint of computer science. We also focus on the development and analysis of algorithms for these problems, through research on graph theory, combinatorial pattern matching theory, and learning theory.

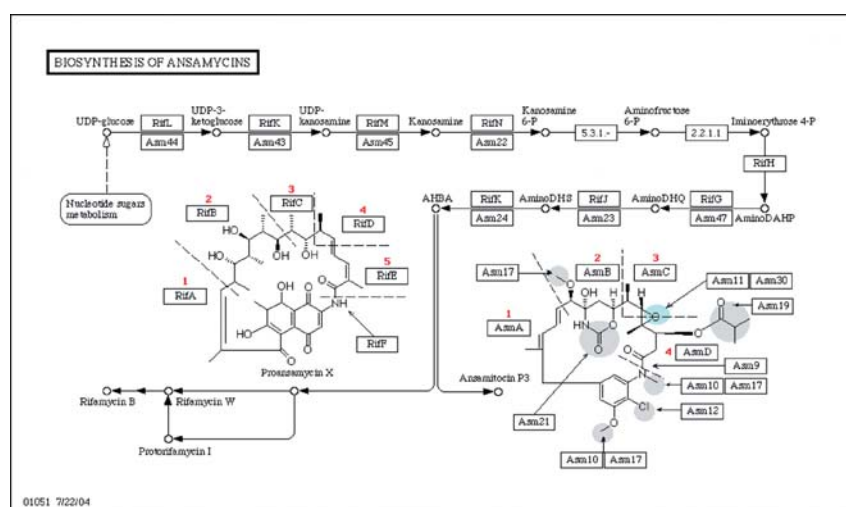


図 1  
ケミカルゲノムデータベース

Fig. 1  
Chemical genome database.

教授(客員) 理学博士 グレゴリー マーク ラスロップ  
准教授 医学博士 山田 亮

Visiting Professor: Gregory Mark Lathrop, Ph. D.  
Associate Professor: Ryo Yamada, M. D., Ph. D.

ヒトおよびその他の多くの種のゲノム配列が同定された今、それらの生物学的意義を説き明かすことが課題である。種間の遺伝的多様性ととともに、種内の遺伝的多様性は、生物現象の複雑さの起源として解明されることが期待されている。種内の遺伝的多様性を構成する遺伝子多型は、一塩基多型 (SNP) やコピー数多型 (CNP) などを含み、ヒトの様々な形質のリスク多型として遺伝疫学の対象となっている。そのような遺伝疫学解析の中に位置するゲノムワイド関連解析 (GWA) が大規模に展開され、いくつもの確実で有意な成果をもたらしている。このGWAは、遺伝子多型タイピング技術の向上により、その規模が拡大し続けている。このスタディ規模の拡大は、データの統計学的評価に新たな課題をもたらしている。われわれは、このように遺伝疫学の基礎をなす遺伝子多型を統計学・数学的側面から研究している。研究は大きく2分できる。1つ目は、遺伝的多様性そのものを集団遺伝学的立場から、どのように表現・把握するかというものであり、もう1つは、遺伝子多型を用いた、GWA研究データの統計学的解釈方法に関するものである。

DNA分子は自然界の分子であるから、その多様性が増大する方向に圧力を受けている。DNA分子が、生物の遺伝子としての役割を持たず、熱力学の法則に従うとすると、すべての塩基箇所は多型性を有し、DNA高分子のあらゆる箇所は相互に独立な状態になる。これが、DNA分子配列が多数あるときの分子配列の多様性の最大化した状態である。他方、DNA分子群の配列がすべて同一であるとき、それは、クローンな状態であり、これが、DNA分子集団としてもっとも多様性の少ない状態である。DNAが生物の遺伝子として働くとき、熱力学の法則が単純にはあてはまらず、多様化に歯止めがかけられる。それによって、種内のDNA配列には、多様性を持つ箇所と持たない箇所が生じてくる。このように、DNA配列には種として存続するための制約があるが、その制約の範囲内で、生物種内のDNA配列は多様性を保持している。種内配列多様性を決める主要要素は、変異・遺伝的浮動・交差/組み換えであるが、これによって、集団のDNA配列上の多型の間には、連鎖不平衡 (LD) と呼ばれる関係が生じる。このLDの存在をゲノム全体で利用して形質に影響する遺伝要素を探索するのが、GWAである。われわれは、このLDを数理的に捉える手法について研究を進めている。

GWAは多くの有用な成果をもたらしている。そのスタディスケールは、ジェノタイピング技術の向上により、飛躍的に拡大している。このスタディスケールの拡大は、GWAにおいて繰り返される関連検定間に相互依存性をもたらし、これが、GWAスタディのデータの解釈上の大きな課題となっている。なぜならば、従来の統計検定手法においては、原則として、複数の検定同士は独立であることを仮定するからである。GWAにおいて、この検定間非独立性をもたらす要素には次のようなものがある。多型のアレル間に相関があることによる、検定間非独立性。このアレル間相関は、LDによって生じる場合と集団の不均一によって生じる場合とがある。前者はGWAがLDを利用した解析手法であることから避けられないものであるし、後者もスタディスケールの拡大にともなって、必要サンプル数が数千から数万に及ぶ今、均一な集団からのランダムサンプリングは事実上不可能となっていることから、不可避である。検定間非独立性をもたらす別の要素として、複数の遺伝的モデルを検定する、という問題もある。たとえば単一の多型について検定するとしても、異なる遺伝的モデル(仮説)を立て、それらをそれぞれ検定する必要が生じることがあるが、この場合、複数のモデルに対応する検定同士は非独立である。これら、検定間非独立性の由来は複数に渡るがそれらは相互に影響しあっており、単純に個別の問題として切り分けることができない。しかしながら、これらの多様な課題を一度に解決することは、非常に困難であるので、われわれは、最終的な目標として、総合的な解決策を提示することを念頭に置きながら、個々の課題ごとに分離しその課題の特性を評価し、解決方法についての検討を加える段階を進めている。これらは、主にSNPを用いた解析手法にあてはまることであるが、CNPに関しても、SNPにおける知見を拡張して適用することを進めている。

これらの新規解析手法の開発のほか、世界的にコンセンサスの得られた解析手法を用いた、遺伝疫学データの解析を東京大学医科学研究所およびそれ以外の研究グループと共同研究の形で実施している。

## 1. Overview

Genome sequences of homo sapiens and many other species were decoded and genetic diverseness among them is ready to be untangled. Besides the inter-species variations, the intra-species genetic heterogeneity is being investigated as the origin of complexity of biologic phenomena. Genetic polymorphisms construct the intra-specific heterogeneity and single nucleotide polymorphisms (SNPs) and copy number polymorphisms (CNPs) among the polymorphisms are the major targets of genetic epidemiology studies to identify risk-variants of various human phenotypes. Actually genome-wide association (GWA) studies to identify disease-related genetic polymorphisms have been actively carried out with multiple confident and promising findings. Because of advancements in genotyping technologies, the scale of GWA studies has been progressively enlarged. This scale-up has produced multiple statistical problems to be solved. We study these genetic polymorphisms from statistical and mathematical aspects and they are grouped into two parts. One part is on the genetic heterogeneity itself in the context of population genetics and the other part is on the interpretation of data from genetic epidemiology studies, such as GWA studies.

As a compound in nature, the DNA sequence is under pressure to maximize the heterogeneity of the sequence. Under the most random condition, all bases of the sequence would be polymorphic, and all bases and all sets of bases are mutually independent. At the other extreme, under the least random condition, all DNA molecules would be clones. In living organisms, the number of polymorphic sites in the DNA sequence is limited due to the requirements for reproduction and as a result of selection and genetic drift, against which opposite forces act to increase heterogeneity (e.g., mutation and recombination). A major research target following the completion of the genome sequence is the investigation of intra-species variations, among which diallelic single nucleotide polymorphisms are the most common. Genetic variations within a population give rise to linkage disequilibrium (LD), and the use of the genetic history of the population and LD mapping is a very promising method for identifying genetic backgrounds of various phenotypes. We develop new methods to quantify the heterogeneity and complexity of population of DNA sequence so that various researches based on genetic heterogeneity will benefit.

GWA studies are resulting in many useful findings. The scale of such studies is increasing along with rapid progress in genotyping technology. This increase in scale necessarily increases the degree of dependence among individual tests in GWA studies. The inter-test dependence is problematic because almost all the conventional statistical methods assume independence among multiple tests. One of the major sources of inter-test dependence is allelic association due to LD and population structure. This problem has been well aware of since SNP-based LD mapping became popular. There are some other origins of inter-test dependence that are less noticed but similarly troublesome as allelic association; the inter-test dependence due to application of multiple genetic models to individual markers and due to study designs, such as the usage of common controls and subjects with comorbidity for multi-phenotype studies, which is currently common particularly in the gigantic study design. Besides the multiple sources of inter-test dependency, the variable inflation of test statistics due to biased sampling is one of the unavoidable consequences of enlarged sample size, because the genetic epidemiology studies on complex genetic traits target relatively weak factors, which means sample size of them should be more than thousands and subsequently makes idealistic random sampling from homogeneous population impossible. These problems that complicate the interpretation of data of GWA studies are mutually related and there is no straight-forward solution of them all together. We decompose the difficulty into parts, i.e., the problem of LD, population structure, multiple genetic models, study design and characterize their problem and propose solution of the individual problems at the beginning and also attempt to improve the interpretation of data of GWA studies as a whole.

CNP is another major target of genetic epidemiology studies as the origin of phenotype heterogeneity. Test statistics for CNP data are not well established yet. We characterize availability of conventional statistical methods and investigate potential for development of newer statistics for them.

Along with these basic researches to develop new methods, we collaborate with multiple research groups in and out of the IMS-UT for the interpretation of genetic epidemiology data with the conventional statistical methods.



教授 理学博士 中井 謙太  
准教授 理学博士 木下 賢吾

Professor: Kenta Nakai, Ph. D.  
Associate Professor: Kengo Kinoshita, Ph. D.

本研究分野名における「イン・シリコ」とは、生物学でよく用いられる *in vivo* (生体内で), *in vitro* (試験管内で) などの用語のアナロジーから生まれた言葉で, 「シリコンチップ内で, つまり「計算機で」という意味である。すなわち, 当研究室は, 生物のゲノムにコードされた遺伝子の機能をコンピュータを使って解析する目的で, 2000年より設置され, 2003年から現在の体制がスタートしている。

「遺伝子の機能」という用語はあいまいさを含んでおり, 遺伝子産物であるタンパク質の基質特異性などの素子としての機能(生化学的機能)と, 発生や糖代謝などの生物学的機能の二つに大きく分類できる。つまり, 個々の遺伝子は, 生化学的機能と生物学的機能の二つの側面から理解されるべきものであるが, 本研究分野においても, その二つの側面からの研究を有機的な形で連携しつつ行うことを目標としている。

教授の中井は配列解析の専門家であり, 最近では遺伝子の転写制御領域の配列解析に力を入れている。たとえば, 比較的単純で, かつゲノム比較解析のやりやすい, バクテリアの転写制御情報を網羅的に解析したり, 東大新領域の菅野純夫研究室との共同研究で, ヒトやマウスのプロモーター領域の解析を行っている。これらの研究の基礎として構築したデータベース DBTBS と DBTSS は世界的に利用されつつある。転写制御領域の情報は機能的に関連する遺伝子を組織的に制御する仕組みを含むので, 遺伝子の生物学的機能の解明に役立つ。

一方, 准教授の木下はタンパク質の立体構造解析の専門家であり, タンパク質表面の三次元形状から機能を予測する研究などを行ってきた。この研究は, リガンド結合などの生化学的機能解明に直接結びつくだけでなく, タンパク質-タンパク質相互作用部位などを通して, 生物学的機能解析にも道を拓くものである。

両者の研究が今後さまざまな局面で接点をもちつつ, それぞれ発展していくことにより, また種々の実験系研究室との共同研究を通して, いわゆるポストゲノム研究において, 着実な貢献を果たしていくことを目指している。

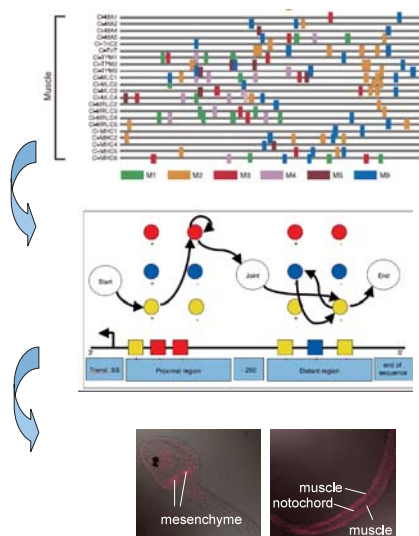


Fig. 1  
Example of promoter modeling. From a given set of muscle-specific promoters, its probabilistic model is made and its prediction result was verified experimentally (by a collaborator)

The term “*in silico*” in the name of our laboratory may not be so familiar; it is analogously used with more commonly-used terms in biology, such as “*in vivo*” (in the living organism) and “*in vitro*” (in the test tube). Namely, “*in silico*” means “in the silicon chip”, which means “with computers”. Thus, the mission of our laboratory is to computationally analyze the functions of genes, which are encoded in genome sequences.

The term “function of genes” may also need some explanation as it refers to two things: one is the biochemical function, which is the function of each gene product by itself (e.g., substrate specificity), while the other is the biological function, which is the global process in which each gene product participates (e.g., development or glycolysis). The necessity of understanding both meanings of the functions of genes is reflected in our two lines of research activities.

More specifically, Prof. Nakai is an expert of sequence analysis, with an emphasis on the analysis of transcriptional regulatory regions. For example, his group has systematically analyzed the transcription factor-binding sites in bacterial promoters. Collaborative studies with Prof. Sumio Sugano’s group are also under way to analyze the promoter structure of higher organisms. The analysis of transcriptional regulation is useful to understand the biological function of genes because it clarifies how a set of genes is regulated in a coordinated way.

On the other hand, Assoc. Prof. Kinoshita is an expert of protein structure analysis, with an emphasis on the prediction of protein function through their 3D surface structure. His study will be useful for the understanding of not only the biochemical functions of genes, such as ligand-protein binding, but also their biological functions through the clarification of protein-protein interaction networks.

We expect that the above two lines of studies will interact and stimulate each other in many aspects. Through such an interaction as well as through many collaborations with experimental groups, we wish to make steady and significant contributions to the post-genome analyses.

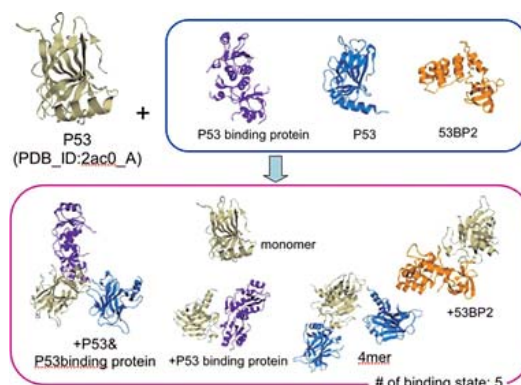


Fig. 2  
Example of a sociable protein

准教授 博士(保健学) 武 藤 香 織  
特任助教 博士(学術) 洪 賢 秀

Associate Professor: **Kaori Muto**, Ph. D. in International Health  
Project Assistant Professor: **Hyunsoo Hong**, Ph. D. in Cultural Anthropology

2006年6月ヒトゲノム解析センターに新設された公共政策研究分野は、先端医科学と社会との接点に関する研究を実施する人文・社会科学の研究室です。医学研究がもたらす保健、医療、福祉、労働、家族、地域、文化、教育などへの影響を重視し、患者、障害当事者、研究参加者、そして、その家族の暮らしに根ざした視点に基づく政策研究分野の拠点となることを目指しています。

また、社会情勢の変化に応じて、代理出産、生体臓器移植、ヒトクローン胚研究、倫理審査委員会のあり方、宗教的輸血拒否に対する対応など、先端的な医科学・医療に関する制度・政策に関する調査研究を随時受託しております。

さらに、医学研究所内の「研究倫理支援室」を担当しており、所内で実施される研究に対する事前相談、教育研修、モニタリングなどの支援をおこなっています。

ここでは、現在当研究室で実施している研究の一部を紹介いたします。

# 1. 文部科学省リーディングプロジェクト「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」の倫理・法・社会面での支援と調査研究

中村祐輔ヒトゲノム解析センター長がプロジェクトリーダーを務める標記研究プロジェクトにおいて、研究の現場と研究者の距離を縮小し、研究の推進戦略に現場の声を取り入れるための調査研究を実施しています。インフォームド・コンセントや臨床情報の収集・入力を担当しているメディカル・コーディネーター (MC) に対して業務を振り返ってもらうためのウェブ調査や懇談会、研究参加者に対する質問紙調査、研究参加者のためのニューズレター「バイオバンク通信」の編集・発行などを実施しております。

## 2. 遺伝学的検査に関連した政策研究

### (1) 薬理遺伝学的検査に関する倫理・法・社会・経済面に関する調査研究

個人の遺伝情報に基づき、薬の利きやすさ、薬の容量、副作用の程度などを予測する個別化医療のための研究が進んでいます。公共政策研究分野では、こうした医療の実現をにらんだ諸政策・制度に関する研究を実施しています。具体的には、このような遺伝学的検査の実施にあたってのインフォームド・コンセントのあり方、医療費に与える影響の予測などです。

### (2) 消費者に直接販売される (direct-to-consumer) 遺伝学的検査の有り方に関する調査研究

医療機関を経由せず、インターネットなどを通じて消費者に直接販売される遺伝学的検査について、英国、米国、中国、台湾、韓国、日本におけるビジネスの現状と規制や質保証政策に関する調査研究を実施しています。販売されている遺伝学的検査の種類は様々であり、また国によって議論を主導する主体と実際の規制はかなり多様な状況にあることなど、今後の日本での政策形成の基礎となる調査を終えたところ です。

### (3) 遺伝性神経難病の遺伝学的検査のあり方に関する調査研究

稀少な遺伝性神経難病に関する遺伝学的検査の実施については、患者・家族のライフコースからみて様々な課題があります。神経内科、地域の難病相談窓口、当事者団体、遺伝子診療部などが連携して、どのようにして地域で患者・家族の暮らしを支えていくべきか、難病対策や地域保健政策の観点から研究を実施しています。

## 3. サイエンス・カフェの実施

第三期科学技術基本計画で推奨されているアウトリーチ活動のひとつとして、研究者の社会コミュニケーションの向上、一般の人々の科学コミュニケーションの促進を目指したサイエンス・カフェを実施しています。当分野では、科学研究と芸術活動の共通点に着目し、両者の接点となる話題をとりあげることで、日頃科学研究に触れる機会は少ないものの、芸術活動への関心は高い層の参加を促すことを目指し「サイ・アート・カフェ (Sci/Art Café)」として企画・開催しております。2008年4月にはワールド・リズム・サミットという音楽イベントの場で「ネットワークが生み出すリズム」と題して実施し、同年10月には医学研究所内の近代医科学記念館において「サイエンスすること、アートすること」を開催しました。

Department of Public Policy, launched in June 2006, engages social science research regarding medical sciences and society. We pay careful attention to potential impact brought by medical science research towards public health, medical care, social welfare, labor, family, community, culture and education. With the vulnerable-oriented perspectives, such as patients, the challenged, research participants and their family members, we promote our research to be a leading research center with particular emphasis on the social, ethical, and regulatory dimensions affecting the introduction of novel technologies into health care systems and other social systems.

Furthermore, we accept any request for conducting survey or policy studies on these bioethical and regulatory issues; surrogacy, organ donation from living donors, human cloning, research ethics oversight, and religious refusal of blood transfusion.

We also support the Office of Research Ethics of the IMSUT. We welcome any consultation on human protections prior to protocol submission to the IRB, develop and provide research ethics training programs designed for researchers and monitor ongoing research.

The followings are some examples of our research activities.

### 1. Ethical, legal and social support and survey for the Leading Project to Realize the Personalized Medicine (MEXT)

For this project, lead by Professor Yusuke Nakamura since 2002, we conduct some surveys towards research participants for seeking better communication between participants and scientists and for obtaining information from the research sites. We conduct online questionnaire survey towards research coordinators, who work for obtaining consent from participants and input clinical information. We also conduct questionnaire survey towards participants for obtaining participants' feedback. We edit and issue newsletters called as "Biobank News" for participants and the public quarterly.

### 2. Policy studies regarding genetic testing

#### (1) Research on ethical, legal, social and financial aspects regarding pharmacogenetic testing

Current development on pharmacogenetics based on personal genome is pretty dramatic. We conduct several researches on standard and quality of consent process, financial impact to health insurance system and so on.

#### (2) Comparative political studies on direct-to-consumer genetic testing

We compare regulative solution on direct-to-consumer genetic testing among several countries, including the UK, the USA, China, Taiwan, South Korea and Japan. Numerous genetic testing, evidence-based or with no evidence, are sold by various ways of provision. These countries take several political options to regulate these companies. We have just finished baseline survey.

#### (3) Quality assurance of genetic testing for hereditary neurological disorders

Presymptomatic and diagnostic genetic testing for hereditary neurological disorders has various implications from perspectives of family life course. We conduct action research to help their decisions and life planning in cooperation with neurologists, community consultants, advocacy groups and clinical genetics units.

### 3. Café Scientifique avec l'art

As one of the outreach activities, promoted by The 3rd Science and Technology Basic Plan by the Japanese government, we organize Café Scientifiques for better social and scientific communication. Our Café Scientifiques, called "Sci/Art Café", aim to feature the unique cross point between art and science for those who seldom communicate with science. We held the first Sci/Art Café titled as "Rhythm generated by networking" at the World Rhythm Summit in April 2008, followed by the second Sci/Art Café "Doing Science, doing art" at the Medical Science Museum of the IMSUT in October 2008.



# ヒト疾患モデル研究センター CENTER FOR EXPERIMENTAL MEDICINE

ヒト疾患モデル研究センターは、旧獣医学研究部、旧癌生物学研究部を改組転換し、1研究分野を加えた3研究分野をもって、平成10年4月、医科学研究所の附属研究施設として発足した。

研究センターの目的は、現代の医科学研究に欠かせないヒト疾患のモデルを開発し、解析することである。また、遺伝子操作を始めとする新たな胚操作法を開発し、実施することによって、医科学研究所における動物実験システムを、ゲノム医科学からゲノム医療の開発につなげる科学的実証的なシステムにすることを目的とする。

ヒトの病気の研究は、古くから様々に行われてきた。目的は、個体に起こる苦痛の原因の解明と、その除去法の探求とである。苦痛は、通常、個体の部分の異常から生じるが、治療は、常に個体を対象として行われる。また、部分に原因があっても、その影響は、個体全体に及ぶことが常であることから、研究の対象は、ヒトの個体である。しかし、ヒトは実験の対象にはならない。そこで、科学的実証的な医学研究は、動物実験を通して行われてきたのである（実験医学）。これまで用いられた動物は、疾患の「症状モデル」がほとんどであり、ヒト疾患と同一の原因をもつものは、きわめて希であったといえる。

この長い研究の歴史上に、近年、画期的な進歩がもたらされた。遺伝子工学の進歩によって、ヒトの多くの疾患が、何らかの遺伝子の機能異常に原因があることが明らかにされ、ヒト疾患の研究に、遺伝子機能の研究が不可欠になった。即ち、ヒト疾患モデルとして、個体の遺伝子操作によって作られる実験動物が、動物実験の中心的役割を担うことになったのである。

現在の処、マウス個体の特定の遺伝子を欠失させたり、過剰発現させたり、特定の時期にだけに発現をONやOFFにさせたりすることなどが出来る技術が確立されている。さらに、体細胞の核移植が、様々な動物種で可能であることから、体細胞の遺伝子操作を経た核を、個体にすることは、それ程難しい技術ではなくなってきた。即ち、実験動物は、遺伝子操作を経て、ヒトと原因を同じくする疾患のモデル（ヒト疾患モデル）となりうるのである。

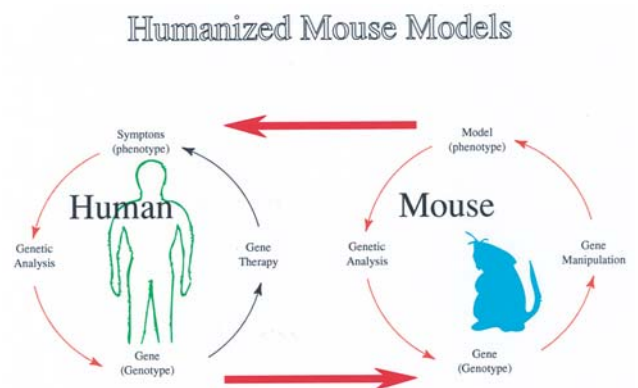
ヒト疾患モデル研究センターでは、個体を対象とする医学研究の実証的研究の最も重要な動物実験システムの創造を、実験動物の開発を通して行い、また幹細胞治療などの先端医療研究も優れた実験動物の系を用いて行うものである。

センターの運営は、密接に関係する実験動物研究施設と一体になって行われ、動物実験の指導、動物センターの運営と実験動物の管理とを分担する。

The Center for Experimental Medicine was established in April, 1998. It consists of three laboratories, Laboratory of DNA Biology and Embryo Engineering, Laboratory of Cellular Biology and Laboratory of Gene Expression and Regulation, restructured from the Department of Veterinary Medicine and the Department of Oncology. The operation of this center is carried out with the Laboratory of Experimental Animals, since all the four laboratories share the closely related jobs such as the instruction of the handling of animals, teaching how to make the schedules of animal experiments and how to perform the experiments, operation and management of the animal center, etc.

The Center for Experimental Animals will be working for ten years from the establishment and will have to be renewed in 2008.

The purposes of the center are to develop animal models for human diseases and regeneration medicine to analyze those models. For accomplishing these purposes, we try to devise the animal experimental systems by developing the embryo engineering technologies as well as recombinant DNA technologies that link the genome science and genome medicine.



教授 理学博士 岩 倉 洋一郎  
 助教 獣医学博士 角 田 茂  
 助教 医学博士 西 城 忍  
 助教 科学博士 藤 門 範 行

Professor: Yoichiro Iwakura, D. Sc.  
 Assistant Professor: Shigeru Kakuta, Ph. D., D. V. M.  
 Assistant Professor: Shinobu Saijo, Ph. D.  
 Assistant Professor: Noriyuki Fujikado, Ph. D.

多くの病気は外来性の遺伝子の侵入（感染）や内在性の遺伝子の異常によって引き起こされる。発生工学的手法によってこれらの遺伝子进行操作した個体を作製することにより、個々の遺伝子の機能と疾病との関係を理解することを目的とする。自己免疫疾患や、癌、感染症などを対象として、種々のサイトカインの発症における役割を中心に解析を進めている。

#### (1) 関節リウマチモデルの作製と発症機構の解析

成人T細胞白血病の原因ウイルスであるHTLV-Iのトランスジェニックマウスを作製し、このウイルスが自己免疫性の慢性関節炎を引き起こすことを初めて明らかにした。また、IL-1レセプターアンタゴニストを欠損させたマウスも、同じく関節リウマチによく似た関節炎を発症することを見いだした。自己免疫、および骨破壊のメカニズムを明らかにし、関節炎の治療と骨再生を試みる。

#### (2) エイズモデルの作製と発症機構の解析

HIV遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作製し、HIV遺伝子の活性化機構や、ヘルパーT細胞の減少メカニズムを解析している。また、HIVの感染・増殖に関与するヒト型宿主遺伝子の導入によりHIV感受性マウスの作製を目指す。

#### (3) 体細胞初期化メカニズムの解明と新規再生医療技術の開発

最近体細胞の核を受精卵に移植することにより体細胞を初期化できることが分かり、特定の体細胞を自由に種々の臓器細胞に変換できる可能性が示された。体細胞初期化のメカニズムを明らかにすると共に、関与する因子の同定、単離を目指す。

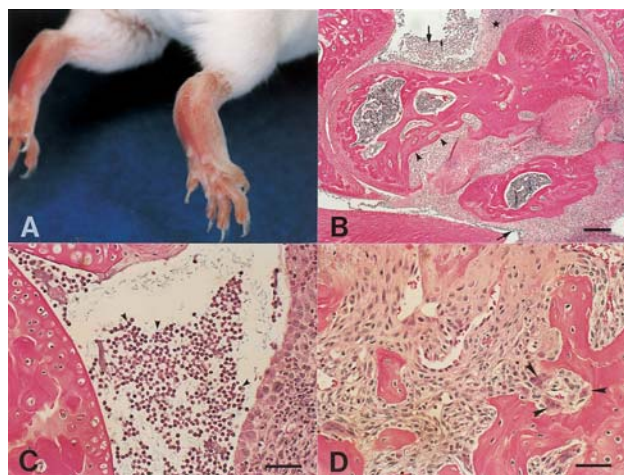


図1 (左側) IL-1レセプターアンタゴニストノックアウトマウス (A) と関節の病理像 (B, C, D) 高い頻度で関節炎を発症し、自己免疫疾患モデルとして有用である。

Fig. 1

IL-1 receptor antagonist knockout mouse (A) and the histopathology of the joint (B, C, D) These mice develop inflammatory arthropathy at high incidence and are useful as a model for rheumatoid arthritis.

図2 (右側) IL-1過剰シグナルによる自己免疫性関節炎の発症

Fig. 2

Excess IL-1 signaling causes autoimmune arthritis.

Recent development of transgenic techniques has made it possible to directly analyze the functions of a particular gene in a living animal. These techniques have also made it possible to produce various animal disease models. Autoimmune diseases, tumors, and infectious diseases are our major concerns, and by producing transgenic mice as well as gene knockout mice, we are attempting to elucidate pathogenesis at the molecular level, especially in correlation with the roles of cytokines.

#### (1) Production and analysis of rheumatoid arthritis models

By producing transgenic mice carrying the HTLV-I genome, we have first shown that this virus can cause chronic arthritis in animals. Recently, we have also found that IL-1 receptor antagonist-deficient mice develop arthritis resembling rheumatoid arthritis in humans. We are now elucidating mechanisms of the autoimmunity and bone destruction, trying to cure inflammation and reconstruct the bone lesion.

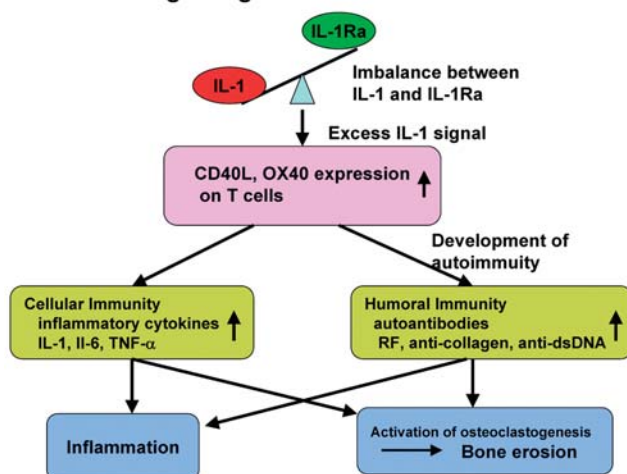
#### (2) Production and analysis of AIDS models

We have produced HIV genome introduced-transgenic mice as a model for healthy HIV carriers in humans, and are now studying the mechanisms of HIV gene activation and helper T cell depletion. We are also trying to produce mice that are susceptible to HIV by introducing the receptors and other human-specific host factors for HIV infection.

#### (3) Reprogramming of adult somatic cells into pluripotent stem cells and its application to organ reconstitution.

Successful production of cloned animals by nuclear transplantation has demonstrated that maternal cytoplasmic factors are capable of reinitialize differentiated somatic cells into undifferentiated state. Moreover, it was shown that adult somatic stem cells had still high developmental potential. These stem cells could differentiate into all the three embryonic germ layers when they formed chimeras with normal blastocysts. We are now analyzing the molecular mechanisms of reprogramming of somatic cells.

#### Excess IL-1 Signaling Causes Autoimmune Arthritis





教授 医学博士 吉田進昭  
 助教 獣医学博士 市瀬広武  
 助教 医学博士 佐藤充治  
 助教 医学博士 市瀬多恵子

Professor: Nobuaki Yoshida, M. D., D. M. Sc.  
 Assistant Professor: Hirotake Ichise, D. V. M., Ph. D.  
 Assistant Professor: Mitsuharu Sato, Ph. D.  
 Assistant Professor: Taeko Ichise, Ph. D.

当研究分野のキーワードはジーンターゲットイング、ES細胞、リンパ管であり、ポストゲノムとして重要な遺伝子機能解析を行うとともに、再生医療に向けたES細胞の自己複製能の解析、モデルマウスを用いたリンパ管の発生分化の研究を行っている。

## (1) ノックアウトマウスを用いた遺伝子機能の解析

ヒトゲノムにおいて遺伝子は約3万個と予想され、そこから非常に多くのたんぱく質が作られていると考えられている。従って遺伝子を自在に改変してその機能を解析するという遺伝子改変マウスの作成が重要であり、その手法も複雑になってきている。当研究分野ではノックアウトマウス作成をベースに、Cre-loxPシステムを用いた点突然変異の導入や組織特異的な遺伝子欠損マウスの作成、誘導型の遺伝子不活性化などのコンディショナルジーンターゲットイングを用いて、遺伝子機能の詳細な解析およびヒトの疾患モデルの開発を行っている。

## (2) ES細胞の自己複製能の解析

ES細胞（胚性幹細胞）は、すべての組織・細胞に分化し得る幹細胞であり、その幹細胞としての自己複製能の解明は、体性幹細胞の分離とex vivoでの増殖への応用へとつながる、iPS細胞の臨床応用へ向けても重要な研究課題である。我々はES細胞で重要な機能を果たしているPTBやエピジェネティクスに関与する分子の遺伝子改変ES細胞やノックアウトマウスを用いて、その基礎的研究を行っている。

## (3) リンパ管の発生分化の解析

当研究分野で発見されたリンパ管発生異常を呈する突然変異マウスなどを用いて、現在まであまり解明が進んでいないリンパ管の発生分化の研究を行っている。リンパ管研究は、癌組織におけるリンパ管新生やリンパ性転移の解明にもつながる重要な研究課題でもある。変異遺伝子座の決定のほか、リンパ管を標識するトランスジェニックマウスの作成、リンパ管特異的なノックアウトマウス作成などを通じて、リンパ管の発生分化、その機能を多角的に研究している。

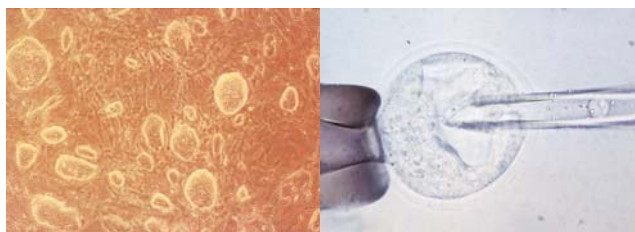


図1 支持細胞上の未分化ES細胞

Fig. 1 Undifferentiated ES cells on feeder cells



図2 ES細胞のプラストシストへのマイクロインジェクション

Fig. 2 Microinjection of ES cells into the cavity of blastocyst

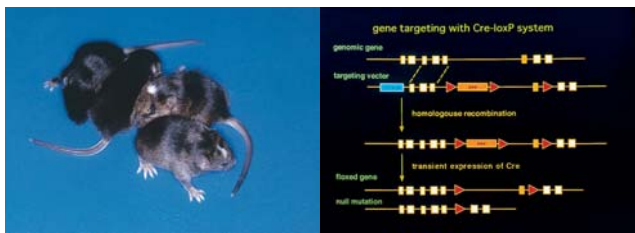


図3 キメラマウス（右2匹）と対照マウス（左2匹）

Fig. 3 Chimeric mice (right two) and control mice (left two)

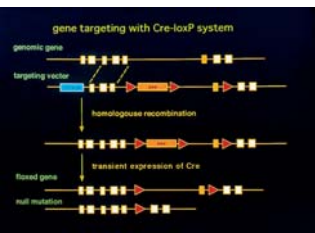


図4 Cre-loxPシステムを用いたジーンターゲットイング

Fig. 4 Gene targeting with Cre-loxP system

(1) There are many genes being isolated, including the ones whose functions are not clearly understood, through the recent development of molecular biology. Gene targeting technology has revealed many aspects of gene functions in vivo. Knock out mice offer the opportunities of not only analyzing the complex gene function in vivo, but also presenting various human disease models, where new therapeutic approaches can be explored. To allow more detailed dissection of gene function, we introduce a point mutation or to disrupt gene in certain lineages (or stages) using Cre-loxP system, a method of conditional gene targeting.

(2) ES cells, which are widely used for gene targeting, are the only stem cells being cultured in vitro. Thus, understanding the molecular basis of self-renewal of ES cells is the key to accomplish the ex vivo expansion of somatic stem cells, and to further elucidate the nature of iPS cells. By using several gene-manipulated ES cells, we are analyzing the functional role of PTB, as well as the importance of the epigenetic modification in ES cells.

(3) The lymphatic development in mammals has been poorly understood because of the lack of a suitable model mouse showing lymphatic abnormalities. We recently found and maintained a new spontaneous mutant mouse line which develops chylous ascites and lymphedema. In order to understand the mechanism of lymphatic development and functions in more detail, we are also generating various knock-out/knock-in mouse lines including a conditional knock out mouse.

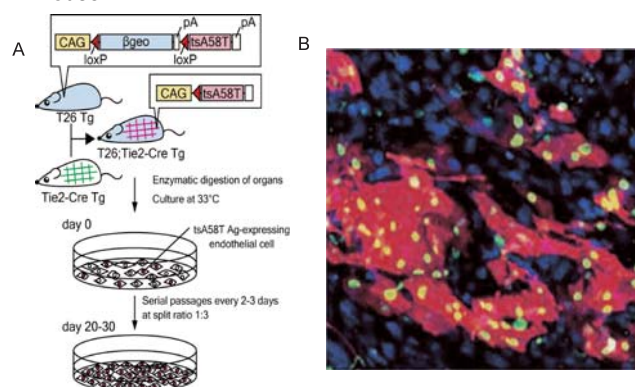


図5 Cre/loxP遺伝子組換えによる内皮細胞特異的な変異型SV40T抗原の発現を利用して、マウスの内皮細胞を体外培養下で解析する方法を開発した。(A)。リンパ管内皮細胞は、リンパ管内皮細胞マーカーであるLyve-1（赤）およびProx-1（緑）陽性細胞として検出される。(B)。本方法によって、血管・リンパ管の発生あるいは機能に異常をきたすマウスから内皮細胞を得ることで、細胞生物学的解析を展開することが可能である。

Fig. 5 (A) Conditionally immortalized endothelial cells can be obtained from transgenic mice expressing SV40 tsA58 large T antigen under the control of a binary expression system based on Cre/loxP recombination. (B) tsA58 T antigen-positive endothelial cell population contains lymphatic endothelial cells expressing Lyve-1 (red) and Prox-1 (green). Our transgenic cell culture system is useful for studying endothelial cell biology of mutant mice.

# ■先端医療研究センター ADVANCED CLINICAL RESEARCH CENTER

医科学研究所の設置目的は「感染症、癌、その他の特定疾患に関する学理及びその応用の研究」である。この目的に添った重点領域として感染症や癌を特定し、分子生物学的視野、ゲノムの視点も中軸に据えて基礎生命科学を推進しているが、これら基礎研究と連携して附属病院への診療への橋渡しの存在の研究分野の集合体が先端医療研究センターといえよう。1997年の外部評価で「医科研病院は未来医療の開拓を目指すヒトゲノム解析、ヒト疾患モデル研究、先端医療の3センターの連携に基づく研究成果の臨床研究展開の場として現状を踏まえた実現可能な具体的計画を提示し実践する必要がある」と勧告され、これらを実現するために2000年に先端医療研究センターが設立された。先端医療研究センターの使命は、特定の疾患に関する研究成果を早期臨床試験として臨床応用するトランスレーショナルリサーチと、附属病院で実践される血液腫瘍・癌、感染症や免疫疾患の問題点を解明し、さらに次世代の治療法に結実させる、ベッドとベンチを双方向に結んだクリニカルサイエンスの実践である。アプローチとしては、ゲノム医療、細胞療法、免疫療法、遺伝子治療、分子標的療法などを用いて各種疾患の新規治療法開発にとり組む。さらに各研究分野は、基礎研究の成果を効率よく臨床現場に結実するための研究を行い、また臨床から見て必要とされる研究課題を科学的視点から自らの研究分野で行うと共にさらに基礎系研究者に呈示していく。このためには、上記疾患についてセンターを構成する各研究分野が相互に連携すると同時に、所内外の基礎系研究者との連携も密接にすることが不可欠である。

現在センターには、血液腫瘍の専門医である内科医師及び小児科医を中心とした分子療法分野および細胞療法分野、HIV感染症の専門医の内科医を中心とした感染症分野、膠原病アレルギーの専門医の内科医を中心とした免疫病態分野、腫瘍外科医の専門医である臓器細胞医工学分野および臨床ゲノム腫瘍分野からなり、physician scientistの集団である。また先端医療研究センタースタッフの多くは臨床医でもあり、他の大学病院と比較して診療スタッフの少ない研究所附属病院の診療業務を支援しつつ研究を行っている。

The mission of IMSUT is to advance our basic understanding of infectious diseases, cancer and other intractable diseases and ultimately, to control them. Since its reorganization, IMSUT has expanded and promoted basic research with emphasis on cancer and infectious diseases while also including other serious ailments in its sphere of research from both the molecular biological and genomic approach.

Advanced Clinical Research Center (ACRC) was founded at year 2000 and is to compose of research groups which collaborate with basic research groups to translate the research products and concepts into practising at the IMSUT Research Hospital.

ACRC also performs clinical sciences or designated project diseases such as hematological malignancies, cancers, HIV/AIDS and Immune-mediated disorders. The ACRC aims to translate its own research outcomes into early clinical trials and also to undertake the feed back experiments based on its own clinical experiences.

For this purpose, the ACRC attempts to develop the novel therapies against the above disorders utilizing Genome medicine, cell therapy, immune therapy, gene therapy, and molecular target therapy. Moreover, each division performs the research in order to utilize effectively the products and concepts of basic research to apply the bedside. In addition, each division performs the research to solve the problems of the bedside as well as to propose the idea of the bedside problems to the basic researchers.

To accomplish this purpose, each division is needed to closely work together and collaborate in parallel with inside and outside basic researchers.

At the moment, ACRC is consisted of 7 divisions: namely Division of Molecular Therapy and Division of Cellular Therapy in which professional hematological oncologists are working, Division of Infections Diseases in which professional HIV/AIDS and Infections disease doctors are working, Division of Clinical Immunology in which professional rheumatologists and allergologists are working, Division of Bioengineering and Division of Clinical Genome Research in which professional surgical oncologists are working. All are the group of physician scientists. In addition ACRC has the Division of Medical Data Processing Network System.

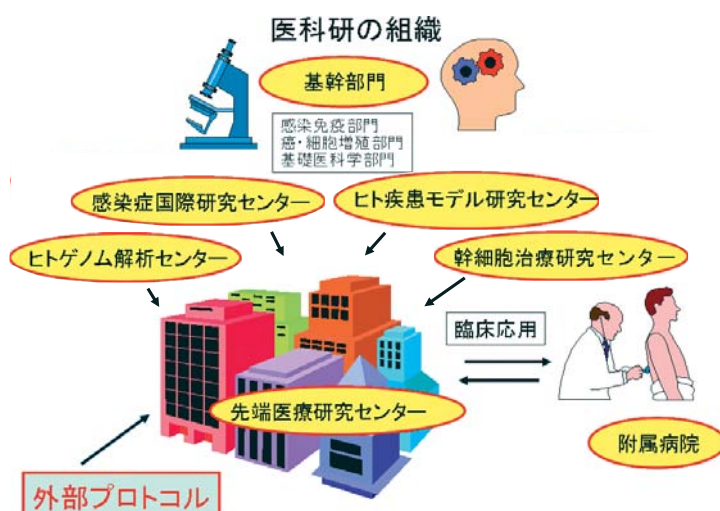


図 医科学研究所の組織構成と先端医療研究センターの位置づけ

Fig. Organization of IMSUT and position of ACRC



教授	医学博士	東 條 有 伸
准教授	医学博士	高 橋 聡
特任准教授	医学博士	各 務 秀 明
特任助教	医学博士	小 林 誠一郎
助 教	医学博士	幸 谷 愛

Professor: **Arinobu Tojo**, M. D., D. M. Sc.

Associate Professor: **Satoshi Takahashi**, M. D., D. M. Sc.

Project Associate Professor: **Hideaki Kagami**, DDS, Ph. D.

Project Assistant Professor: **Seiichiro Kobayashi**, M. D., D. M. Sc.

Assistant Professor: **Ai Kotani**, M. D., D. M. Sc.

当研究室は臨床部門として医科研付属病院血液・腫瘍内科を抱え、主に白血病・リンパ腫など難治性血液疾患に対する細胞・遺伝子・タンパク質・低分子化合物を利用した新規治療法の開発を目指している。また、その基盤的研究として、細胞生物学および分子生物学的な手法を用いて正常造血機構やその破綻に起因する白血病やリンパ腫など各種病態の解析に取り組んでいる。

(1) 各種ウイルスベクターによる治療遺伝子の導入とその効果に関する前臨床研究：

染色体転座に起因する融合遺伝子の機能は、それを有する白血病細胞の生存維持に重要である。このような白血病特異的融合遺伝子mRNAを選択的に切断するshRNAの効果をも培養細胞のシステムで検討している。例として、BCR-ABL mRNAを特異的に切断するマキシサイムやshRNAをレンチウイルスベクターによってPh染色体陽性白血病細胞に導入し、生物学的作用を調べている。レトロウイルスなど他のウイルスベクターによる造血細胞への遺伝子導入も検討している。

(2) 抗体やサイトカインなどのリガンドを用いて標的細胞へ薬剤を特異的に送達するターゲティング技術の開発ならびに分子標的治療薬の前臨床研究：

特定の組織・細胞に発現する接着分子や表面抗原、サイトカイン受容体を指標として抗がん剤・生理活性物質を供給する細胞標的療法やサイトカインと融合させた細菌毒素を用いてそのレセプター発現細胞のみを駆逐する標的トキシン療法の開発に取り組んでいる。また、白血病細胞に対する新規シグナル伝達阻害剤の効果や移植後の移植片対宿主病に対するサイトカイン合成阻害剤の効果を検討し、これらの臨床応用を模索している。

(3) キメラ遺伝子やテロメラーゼ逆転写酵素遺伝子など腫瘍特異的遺伝子の発現ならびにWntシグナル、Notchシグナルの活性化を指標とする腫瘍幹細胞の動態解析と治療における分子標的の探索：

悪性腫瘍の効果的・根治的治療のためには腫瘍幹細胞の排除が必要である。そこで、造血器腫瘍、特に白血病の幹細胞の同定とその性状解析を目的としてウイルスベクターによるマーキング技術やフローサイトメトリーを利用した研究を行っている。

(4) 幹～前駆細胞と間葉系細胞の相互作用に基づく正常および異常造血機構の解析：

生体内での造血は正常・異常を問わず、造血微小環境との相互作用によって維持されている。これを試験管内で模倣するため、造血支持能力を有する骨髓由来ストローマ細胞と正常な異質造血細胞との共培養系を利用した解析を行っている。薬剤に対する反応性や分化・増殖に及ぼす外来遺伝子発現の影響をこの系で検討している。

### 白血病（腫瘍）幹細胞の研究

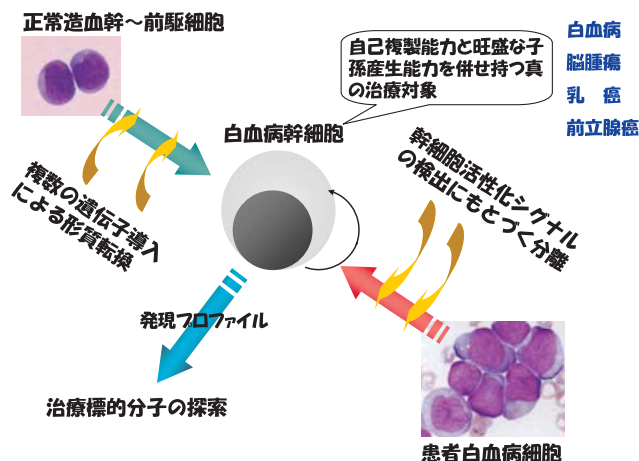


図1 白血病（腫瘍）幹細胞の研究

The main theme of our research is toward the development of novel therapeutic options against intractable hematological disorders including leukemia and lymphoma. For this purpose, we are making every effort to master the mechanisms of normal and neoplastic hematopoiesis on the basis of molecular and cellular biology.

(1) *Preclinical study of therapeutic gene transfer mediated by various viral vectors*: We mainly use a lentiviral vector system for therapeutic gene transfer into leukemic or normal hematopoietic cells because of its high transduction efficiency. Currently, we focus on application of RNAi technology for inactivation of leukemia-specific mRNA such as BCR-ABL in a model system.

(2) *Preclinical study of targeted drug delivery using various cell-targeting strategies and novel molecular target agents*: We are developing various cell-targeting strategies using cytokines, adhesion molecules as well as monoclonal antibodies. PEG-liposome has been applied for this purpose. In addition, we have made two types of cytokine derivatives by genetic engineering for preclinical study. We are also studying anti-leukemic effects of a novel signal transduction inhibitor and anti-GvHD effects of a novel cytokine synthesis inhibitor for the future clinical trial.

(3) *Analysis of tumor stem cells and search for molecular targets for their elimination*: Cure of malignant tumors requires eradication of tumor stem cells. As a representative model for tumor stem cells, we are studying the identification and characterization of leukemia stem cells using cell tracking strategies and flow cytometry.

(4) *Analysis of normal and neoplastic hematopoiesis based on their interaction with microenvironments*: Not only normal but also neoplastic hematopoiesis can be supported by the specific interaction between stem/progenitor cells and bone marrow microenvironments. To simulate this cell to cell contact *in vitro*, we are using a co-culture system in which stem/progenitor cells are overlaid on the layer of hematopoiesis-supporting stroma cells. This co-culture system is applied for determination of drug sensitivities and gene transfer effects.

### Xenograftモデルを用いた臍帯血移植関連の前臨床研究

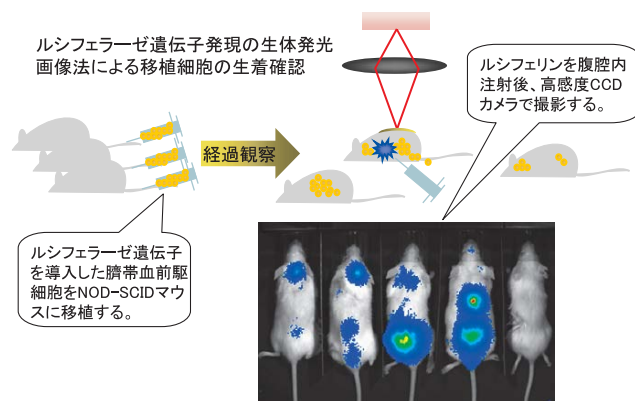


図2 Xenograftモデルを用いた臍帯血移植関連の前臨床研究

教授 医学博士 北村 俊雄  
 准教授 医学博士 辻 浩一郎  
 助教 医学博士 川島 敏行  
 助教 医学博士 北浦 次郎

Professor: **Toshio Kitamura**, M. D., D. M. Sc.  
 Associate Professor: **Kohichiro Tsuji**, M. D., D. M. Sc.  
 Assistant Professor: **Toshiyuki Kawashima**, M. D., D. M. Sc.  
 Assistant Professor: **Jiro Kitaura**, M. D.

当研究部ではレトロウイルスを利用した効率の良い遺伝子導入法と機能性発現クローニング法を利用して種々の研究を行っている。現在の研究課題は造血系悪性腫瘍、造血幹細胞、血液細胞の分化増殖などであり、これらの研究を通じて細胞の分化・増殖・癌化の分子機構を明らかにし、分子標的療法など白血病や癌の新しい治療法の開発につなげることが当研究部の目標である。

- (1) 白血病、骨髄異形成症候群 (MDS)、骨髄増殖性疾患 (MPD) の分子生物学：白血病、MDS、MPD のモデルマウスを作成し、解析することによって、これらの疾患の発症メカニズムを調べる。最近、MDSにおいて転写因子AML-1の突然変異が高率に検出されることが報告された。我々はマウス骨髄移植モデルにおいて変異AML-1がヒトMDSと同様の症状を誘導し、一部のマウスは白血病に移行することを示した。このマウスMDSモデルを利用して白血病への移行の分子機構の研究や治療モデルの樹立を行っている。
- (2) 低分子G蛋白質による細胞分裂と分化の統合的調節：我々は機能性発現クローニング法によりマクロファージ系細胞の分化関連遺伝子としてMgcRacGAPを同定した。その後の研究で、1) MgcRacGAPは分裂期には中央帯においてAurora Bによりリン酸化され、サイトキネシスの終了に重要な働きをすること、2) 間期においてはMgcRacGAPが転写因子STAT3と結合して転写活性を高めることにより細胞分化を誘導すること、3) 活性化STAT3/5の核移行にMgcRacGAPとRac1が必要であることが明らかとなった。これらの結果はMgcRacGAPおよびRhoファミリー分子が細胞周期において異なる役割を果たすことを示している。
- (3) STAT3阻害剤：STAT3はほとんどすべての固形がんや恒常的に活性化され、癌化に関与すると考えられている。我々が開発したIL-6シグナル伝達阻害スクリーニング法によって同定した阻害剤はJAK/STAT経路を抑制したが、キナーゼ阻害剤ではなく、活性化したSTAT3/5の核内移行を妨げた。現在、この化合物をリードとして抗がん剤開発を目指している。
- (4) マスト細胞に発現する新しいPIRファミリー：アレルギーのメカニズムを理解し治療法を開発することを最終的目として、マウス骨髄由来マスト細胞が発現する膜蛋白質および分泌蛋白質をシグナルシーケンストラップ法によりスクリーニングした。NKレセプターファミリーに類似した8つのレセプターLMIR1-8 (ヒトでは6種類) を同定した。LMIR1とLMIR3は細胞内にITIMモチーフを有する抑制型レセプターであるのに対して、他のLMIRはアダプター蛋白質DAP10、DAP12あるいはFcRγと会合して細胞を活性化する活性化型レセプターである。LMIRは新しいPIR (paired Ig receptor) ファミリーであり、活性化型レセプターは、主に顆粒球、単球、樹状細胞、マスト細胞に発現が認められることから自然免疫に重要な働きをすることが考えられる。現在、単クローン抗体作成、ノックアウトマウス樹立、リガンド同定などを通じてLMIRファミリーの機能を解析している。

Our major interest is to elucidate the mechanisms of leukemogenesis, self-renewal of hematopoietic stem cells, and the control of cell division and differentiation. We use retrovirus-mediated efficient gene transfer and functional expression cloning for the experiments. Purposes of our research projects are to clarify the underlying mechanisms of cell differentiation, proliferation and transformation and eventually develop new strategies in the molecular targeted therapy of leukemia and cancer.

1. Molecular aspects of leukemia, myelodysplastic syndromes (MDS) and myeloproliferative disorder (MPD): We generate model mice for leukemia, MDS, and MPD, and investigate the etiology of these diseases using the model mice. Recently, it has been reported that mutations in a transcription factor AML-1 are frequently found in MDS patients. We have shown that mouse bone marrow cells transduced with the mutant AML-1 often induced MDS-like symptoms in a mouse BMT model, some of which progressed to acute leukemia. These mouse BMT models are now being used to clarify the molecular basis for leukemic transformation of MDS and to develop therapy models.
2. Co-ordinate control of cell division and differentiation by small GTPases: Using retrovirus-mediated functional cloning, we identified a GTPase activating protein (GAP) MgcRacGAP/Cyk4 that enhances macrophage differentiation. We found 1) MgcRacGAP plays critical roles in completion of cytokinesis; 2) MgcRacGAP binds STAT3 and enhances transcriptional activation of STAT3, thus inducing STAT3-dependent differentiation of M1 cells; 3) Nuclear translocation of activated/phosphorylated STAT3/5 requires Rac1 and MgcRacGAP. Thus, MgcRacGAP/small GTPases play distinct roles during cell division and interphase.
3. STAT3 inhibitors: STAT3 is implicated in cell transformation and is constitutively activated in most cancers. We established a screening method for IL-6 signal inhibitors, and identified two small molecule inhibitors for STAT3. Our compounds inhibited the JAK/STAT pathway. They are not kinase inhibitors but inhibited nuclear transport of activated STAT3/5. We attempt to develop anti-cancer drugs using these inhibitors as lead compounds.
4. A novel PIR family expressed on mast cells: We searched for membrane and secreted proteins derived from mast cells by retrovirus-mediated signal sequence trap. The purpose of this project is to understand the mechanisms for allergy and eventually to develop the new therapy. We identified eight homologous receptors LMIR1-8 related to the NK inhibitory receptor. LMIR1 and LMIR3, harboring ITIM motifs in the cytoplasmic domain, work as inhibitory receptors. Other LMIRs are activating receptors, associating with adapter proteins DAP10, DAP12 or FcRγ leading to cell activation upon ligation of the receptors. Functional analysis of LMIR is now underway through establishment of monoclonal antibodies against LMIRs, generation of knockout mice and identification of LMIR ligands.

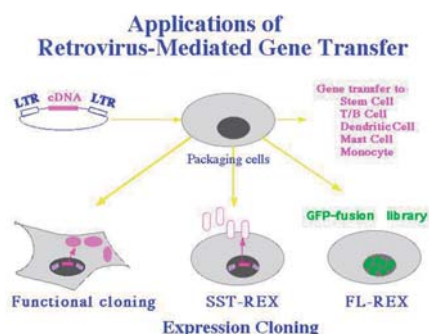


図1 レトロウイルスベクターを利用した遺伝子導入の応用：さまざまな細胞への効率の良い遺伝子導入と機能性発現クローニング

Figure 1 Applications of retrovirus-mediated gene transfer: High-efficiency gene transfer into a variety of cells and functional expression cloning



教授	医学博士	岩 本 愛 吉
講師	医学博士	小田原 隆
助教	医学博士	鯉 渕 智 彦
助教	医学博士	立 川 愛(旧姓川名)

Professor:	Aikichi Iwamoto, MD, D.M. Sc.
Lecturer:	Takashi Odawara, MD, D.M. Sc.
Assistant Professor:	Tomohiko Koibuchi, MD, D.M. Sc.
Assistant Professor:	Ai Kawana-Tachikawa, D.M. Sc.

先端医療研究センター・感染症分野は、附属病院・感染免疫内科の感染症診療に深く関わりながら、ウイルス学、免疫学、分子生物学等の手法を駆使し、感染病態の解析、診断や治療に関する技術開発などを行っている。

### (1) HIV-1と細胞性免疫

感染個体内におけるHIV-1の制御には、HIV-1特異的細胞傷害性T細胞(CTL)が重要だと考えられている。CTLは、感染細胞内で分解されたHIV-1由来のたんぱく質のうち主要適合抗原(HLA)クラスI分子上にペプチドとして結合したものの(pMHC)を、T細胞受容体(TCR)を介して認識する(図参照)。われわれは、日本人の約7割に相当するHLA-A\*2402(A24)陽性者におけるCTLエピトープを中心に解析を進めている。これまでに $nef$ 遺伝子内部に存在するCTLエピトープ(Nef138-10(wt):RYPLTFGWCF)では、野性型のエピトープを持つHIV-1は個体内から選択的に排除される一方、2F変異型(Nef138-10(2F):RFPLTFGWCF)は個体内で持続感染し、さらに日本人の間で流行していることを報告した。抗原提示側については、pMHC特異的な単クローン抗体を作製することに成功した(論文作成中)。CTL側については、2F変異型エピトープに反応するTCRのレパートリーが極めて限られていることを発見した(論文投稿中)。

### (2) HIV-1のセットポイントを規定する因子

感染後血液中に現れたHIV-1は、急性感染期に一過性のピークを示し、その後無症候期には安定したウイルス量を示すようになる。セットポイントと呼ばれるこの値は患者ごとに異なる。セットポイントは予後と相関し、高い患者では病気の進行が速く、低い患者では進行が遅い。セットポイントを規定する因子としては、CTLが重要と考えられているが、詳細は明らかではない。われわれは医科研附属病院に通院中のHIV-1感染者のセットポイントに注目し、傾向マイクロビーズを使ったサイトカイン・ケモカインの検索や、DNAマイクロアレイを使ったリンパ球中の発現解析を行っている。

### (3) HIV-1の薬剤耐性研究

蛍光マイクロビーズを使った新たなHIV-1耐性検査法の開発、新たな標的を持つ抗HIV-1薬に対応した迅速な診断法の開発を行っている。

### (4) HIV-1関連疾患

感染経路が性行為であるHIV-1感染者では、梅毒、HHV-8、HBVなどの感染既往が多い。HIV-1感染者のHBVキャリア頻度は一般人口より高い。HIV-1/HBV重感染した性感染者のHBVジェノタイプを解析したところ、アジア型のCではなく、ほぼ全員欧米型のAジェノタイプHBVに感染していた。この結果は、HIV-1のみならず、HBVも性感染により欧米型のウイルスが日本国内で伝播していることを示唆している。

### (1) HIV-1 and cellular immunity

Cytotoxic T lymphocytes (CTLs) play a pivotal role in HIV-1 infection. A fraction of the virus-derived proteins are processed to peptides in the proteasome, assembled with MHC class I molecules in the rough endoplasmic reticulum and presented on the surface of the infected cells as peptide-MHC (pMHC) molecules. T-cell receptors (TCRs) on the surface of CTLs recognize the pMHC molecules, leading to CTL activation. Activated CTLs exert immune pressure on HIV-1 in infected individuals. There is a high prevalence of HLA-A\*2402 (A24) in the Japanese population and we have been focusing on the CTL epitopes presented by A24. We previously reported that HIV-1 with a stereotypic substitution from Y (Nef138-10 (wt)) to F (Nef138-10 (2F)) at the 2nd position in an immunodominant HLA-A\*2402 (A24)-restricted CTL epitope in the Nef protein (Nef138-10) has a strong selective advantage in A24-positive patients. We have characterized TCR repertoire of CTLs which recognize Nef138-10 (wt) and/or Nef138-10 (2F) in the context of A24 and found that CTLs reacting the mutant had a very restricted TCR repertoire. We also made monoclonal antibodies against pMHCs.

### (2) Viral set point of HIV-1

After infection, plasma HIV-1 attains a peak level during the acute phase. In the chronic phase, patients' HIV-1 viral loads are relatively fixed at the individual level, called set point. The set point is correlated with the prognosis; disease progression is rapid in the patients with high set point and vice versa. CTLs appear to play an important role to control the set point, however, precise mechanism is not known. We are analyzing the patients with high or low set points using fluorescent microbeads system and DNA microarray system.

### (3) Drug resistance of HIV-1

We are developing new methods for drug resistance assay using fluorescent microbeads and so on.

### (4) HIV-1-related diseases.

Sexually transmitted infections such as syphilis, HHV-8, HSV, HBV are popular among patients who were infected with HIV-1 through unprotected sexual intercourse. Carrier rate of HBV in HIV-1 infected population is higher than the general population. We reported that HBV in the great majority of HIV-1/HBV co-infected patients is genotype A instead of genotype C which is popular in Asia and the Pacific through vertical transmission. It is inferred that many western viruses are spreading domestically through unprotected sexual intercourse.

Japanese hemophiliacs		Sexual transmission	
HLA-A24 (+)		HLA-A24 (-)	
Pt's ID	nef138-10 RYPLTFGWCF	Pt's ID	nef138-10 RYPLTFGWCF
A24-J041	-	A24-J006	-
A24-J033	-	A24-J007	-
A24-J031	-	A24-J009	-
A24-J030	-	A24-J010	-
A24-J034	-	A24-J012	-
A24-J038	-	A24-J013	-
A24-J005	-	A24-J016	-
A24-J029	-	A24-J017	-
A24-J037	-	A24-J018	-
A24-J035	-	A24-J021	-
A24-J036	-	A24-J024	-
		A24-J025	-
		A24-J026	-
HLA-A24 (+)		HLA-A24 (-)	
Pt's ID	nef138-10 RYPLTFGWCF	Pt's ID	nef138-10 RYPLTFGWCF
A24-J037	-	A24-J025	-
A24-J035	-	A24-J026	-
A24-J031	-		
A24-J041	-		
A24-J032	-		
A24-J030	-		
A24-J040	-		
A24-J033	-		
A24-J029	-		
A24-J034	-		
A24-J039	-		
A24-J006	-		

図 1

日本人の約70%がHLA-A24を発現しており、HLA-A24陽性の個体内では $nef$ 遺伝子内のCTLエピトープ(Nef138-10)の第2位のアミノ酸に変異が生じる(Y→F)。HLA-A24陰性の個体では、血友病患者と比べて性感染者で高頻度に変異が認められた( $P < 0.01$ )。

Fig. 1

The great majority of Japanese expresses HLA-A24. HIV-1 replicating in HLA-A24 (+) individuals has an amino acid substitution at the 2nd position (Y→F) of a CTL epitope in  $nef$  gene (Nef138-10). The same amino acid substitution was found in HLA-A24 (-) individuals infected through unprotected sexual intercourse but not in hemophiliacs ( $P < 0.01$ ).

教授 医学博士 田原 秀 晃  
特任准教授 医学博士 中野 賢 二  
助教 医学博士 地主 将 久  
助教 学術博士 佐藤 まりも

Professor: Hideaki Tahara, M.D., Ph.D.  
Project Associate Professor: Kenji Nakano, M.D., Ph.D.  
Assistant Professor: Masahisa Jinushi, M.D., Ph.D.  
Assistant Professor: Marimo Sato, Ph.D.

当研究分野は、附属病院外科診療科および先端医療研究センターの他研究部門と緊密な連携を持ち、固形腫瘍に対する遺伝子治療および免疫療法の開発を主題として研究している。これらの研究成果は、附属病院等における早期（第1、2相）の臨床試験などを通じて実際の臨床開発が既に行われている。

#### 1. 腫瘍に対する新規免疫療法・遺伝子治療の基礎研究

##### 1) 新規サイトカインIL-23を用いたがん免疫治療の基礎的検討

IL-23は、樹状細胞の分泌するサイトカインであり、メモリータイプのTh1細胞を刺激して、Th1細胞の維持・活性化およびIFN- $\gamma$ の産生を促進する。また、Th17細胞に作用して、IL-17産生を誘導することが報告されている。我々は、IL-23の全身投与による抗腫瘍効果とその免疫反応誘導の機序について検討している。マウス皮下腫瘍モデルにおいて、IL-23 cDNAをin vivo electroporation (IVE) 法により前頸筋肉内に投与発現させることによりIL-23蛋白を全身投与したところ、IL-23はIL-12と同等の抗腫瘍効果を持つことが判明した。また、このIL-23の抗腫瘍効果は、CD4+あるいはCD8+細胞の生体内での除去により消失し、NKならびにNK-T細胞の除去においては有意な減弱が見られた。IFN- $\gamma$ ノックアウト (KO) マウスを用いたところ、IL-23の抗腫瘍効果は完全に消失した。また、IL-12 (p35) KOマウスでは、IL-23投与の抗腫瘍効果が有意に減弱した。以上の結果より、IL-23の全身投与はTh1およびTh17両者の免疫反応を強く促進し、ワクチン療法でのadjuvantとして使用できる可能性が示唆された。これらの抗腫瘍効果およびその作用機序を用いた新しいがん免疫療法開発の可能性を検討している。

##### 2) 内因性抗腫瘍免疫応答の検討

近年腫瘍細胞微小環境 (tumor microenvironment) に存在する血管内皮細胞、炎症細胞など非腫瘍細胞が発癌、腫瘍進展促進に果たす分子機構が明らかにされつつある。特に注目されるのは、マクロファージなどミエロイド系の免疫細胞が腫瘍浸潤、転移能に深く関与している点である。我々は、メラノーマなど種々のヒト癌組織や担癌マウスを用いた詳細な解析により、非癌部に比して癌部での上皮性増殖因子スーパーファミリーで高率に発現することを見出した。腫瘍浸潤ミエロイド細胞より高率に産生されるMFG-E8が、腫瘍増殖、転移能活性と抗腫瘍免疫能活性抑制の双方に重要な役割を担うことで、腫瘍ワクチンによる抗腫瘍効果を負に制御する主要因子として機能すると考え、この検討を進展させている。

#### 2. 新規免疫療法・遺伝子治療開発のための前臨床研究

##### 1) DCの効果的な成熟化の解析

DCは腫瘍拒絶抗原を用いた腫瘍免疫療法の中心的な存在である細胞障害性T細胞 (CTL) を誘導する強力な抗原提示細胞であることが知られている。我々は、本邦でBiological Response Modifier (BRM) としてすでに臨床使用されているOK432による刺激を検討してきたが、刺激の際にさらにプロスタグランジンE2を加えることによりDCの共刺激因子の発現やサイトカイン産生能を抑制することなく、CCR7の発現を高め、in vivoにおける最適化DCを誘導できることを見出した。これらの結果から、前臨床研究を進め、附属病院外科診療科において早期臨床研究が開始された。その際の情報を解析し、基礎検討結果より推察されたとおり、OK432とPGE2にて刺激されたDCは、安全でありかつ所属リンパ節への誘導能や免疫重機能も有することが明らかとなった。

##### 2) 悪性黒色腫に対する免疫遺伝子治療の開発

我々は、マウス腫瘍モデルを用いた検討により、IL-12遺伝子を導入したDCを腫瘍局所に投与することにより生体内で抗原が暴露された結果、非治療病巣の増殖を抑制することが可能なほど強い全身的細胞性免疫 (Th1型免疫) 反応を誘導することが可能であることを示した。これらの結果を基にした臨床試験開始のために、医科研究治療ベクター開発室を利用して臨床グレードのInterleukin-12 (IL-12) アデノウイルス・ベクター (Ad-IL-12) の作製を進め、臨床グレードのAd-IL-12を用いた癌免疫遺伝子治療の臨床試験の遂行を計画している。臨床試験開始のためには、種々の安全性・有効性に関する前臨床検討が必要であるため、これらを進めている。

#### 3. 探索的臨床試験の結果解析研究

##### 1) 各種癌免疫療法の参加者における免疫モニタリング

癌免疫療法を今後発展させていくためには、他治療との併用により効果を求めることを視野にいれながら、誘導し得た免疫能を免疫モニタリングなど多角的に解析・評価し、次の展開につながる整備された臨床試験を積み上げていく努力が必要である。我々は、再現性が高く、客観的な評価に耐える免疫モニタリング法を開発し、附属病院外科診療科にて行われた探索的臨床試験の結果解析研究を行っている。

The goal of our division is to perform the research to develop innovative cancer immunological therapy including the ones with gene therapy strategies. To this end, we have been close collaboration with the clinical investigators of various hospitals including Research Hospital of IMSUT.

#### 1. Basic Research projects to develop innovative cancer therapy

1) Interleukin-23 (IL-23), a cytokine which is composed of the p40 subunit shared with IL-12 and the IL-23-specific p19 subunit, has been shown to preferentially act on Th1 effector/memory CD4+ T-cells and induce their proliferation and IFN- $\gamma$  production. The IL-23 is also reported to act on Th17-CD4+ T-cells which are involved in inducing tissue injury. In this study, we examined the anti-tumor effects associated with systemic administration of IL-23 and their mechanisms in mouse tumor system. Systemic administration of high-dose IL-23 was achieved using in vivo electroporation of IL-23 plasmid DNA into the pre-tibial muscles of C57BL/6 mice. The IL-23-treatment was associated with significant suppression of the growth of pre-existing MCA205 fibrosarcoma and prolongation of the survival of treated mice without significant toxicity, when compared with those of the mice treated with EGFP. Although the therapeutic outcomes were similar to those with the IL-12-treatment, the IL-23-treatment induced characteristic immune responses distinctive to those of IL-12-treatment. The IL-23 administration even at the therapeutic levels did not induce detectable IFN- $\gamma$  concentration in the serum. In vivo depletion of CD4+ T-cells, CD8+ T-cells or NK cells significantly inhibited the anti-tumor effects of IL-23. Furthermore, the CD4+ T-cells in the lymph nodes in the IL-23-treated mice showed significant IFN- $\gamma$  and IL-17-response upon anti-CD3 mAb stimulation in vitro. These results and the ones in the IFN- $\gamma$ - or IL-12-gene knock-out mice suggest that potent anti-tumor effects of IL-23 treatment could be achieved when the Th1 type response is fully promoted in the presence of endogenously expressed IL-12.

2) The role of molecules involved in apoptotic cell phagocytosis in compromising antitumor immunity and promoting tumorigenesis

Recent studies have unfolded that the engulfment and processing of apoptotic cells by professional phagocytes mediate an important role in inducing immunosuppression and attenuating antitumor immunity. We demonstrated that apoptotic cell-recognized opsonins milk-fat globule-EGF8 (MFG-E8) as well as T cell immunoglobulin mucin protein (TIM)-1/4 critically contribute to form immunosuppressive environments through the peripheral expansion of Foxp3+regulatory T cells. We further identified MFG-E8 as a major regulator of antitumor immunity in murine and human cancer. MFG-E8 is produced at high levels by tumor-associated macrophages, dendritic cells, and myeloid suppressor cells, and mediates tumor growth and metastasis through the acquisition of apoptosis resistance, epithelial-mesenchymal transition, and the promotion of tumor angiogenesis.

Notwithstanding the pivotal role of MFG-E8 in accelerating malignant phenotype, it remains unclear whether MFG-E8, and other family of opsonins, such as Tim-1/4, and their downstream signaling components, have functional properties on rendering tumors with resistance to various anti-cancer regimens, such as chemotherapy and targeted therapy. We have been in process of elucidating the molecular and immunological machinery of MFG-E8-mediated modification of the therapeutic efficacy of anti-cancer modalities, by which may explore new strategy to restrain tumorigenesis in clinical settings.

#### 2. Preclinical research projects

1) Generation of mature dendritic cells fully capable of T helper type 1 polarization using a bacterial product, OK-432, combined with prostaglandin E2

Dendritic cell (DC) administration appears to be a very promising approach as the immunotherapy of cancer. The results of clinical studies have been suggested that the nature and the magnitude of antitumor immune responses are critically affected by DC functions including production of Th1-inducing cytokines, activation of the T cell subsets and NK cells, and migration from peripheral tissues to T cell area of the draining lymph nodes. Administration of immature DCs could fail to fully stimulate antigen-specific immune responses and might induce tolerance in some conditions. In this study, we developed the measures to obtain fully mature DCs and compared in detail with the effects of maturation stimulus termed MCM-mimic, which is a mixture of recombinant cytokines and PGE2 mimicking the content of monocyte-conditioned medium. Using DCs derived from monocytes of advanced cancer patients in this study, we have shown DCs stimulated with OK-432 alone showed phenotypes similar to those of mature DCs induced using MCM-mimic with better secretion of IL-6 and IL-12. However, these DCs were found to have poor migratory capacity associated with the marginal expression of CCR7. When OK-432 was combined with PGE2, CCR7 expression and migratory capacity of DCs were significantly improved without impairing other immuno-stimulatory functions. These results suggest that OK-432 stimulation combined with PGE2 could be applicable as an alternative to MCM-mimic in clinical trials, which require fully matured DCs to induce Th1-type immune responses against tumor cells even in the patients with advanced cancer.

2) Development of immune-gene therapy against malignant melanoma

We have been shown in mouse tumor models that intra-tumoral injection of DCs transduced to express IL-12 genes can induce potent and systemic anti-tumor immunity. Based on these results, we are planning to initiate Phase I clinical trial of IL-12-DC gene therapy against the patients with advanced malignant melanoma. We have been performing preclinical research on the safety and the efficacy of this strategy. The clinical grade adenoviral vector will be produced and supplied by the Core Facility of Therapeutic Vector of IMSUT.

#### 3. Feed-back research on the early phase clinical trials

1) Immuno-monitoring on the patients enrolled in the clinical trials of cancer immunological therapy

It is essential to analyze the immune responses in the patients enrolled in the clinical trials to further develop immunological therapies. In order to facilitate these activities, we have developed the assays which are reproducible and objective. Using these assays, we are now in the process of analyzing the immune response of the patients in detail.



教授 医学博士 森 本 幾 夫  
准教授 医学博士 田 中 廣 壽  
特任講師 医学博士 岩 田 哲 史  
特任助教 医学博士 山 崎 裕 人  
特任助教 医学博士 矢 持 忠 徳

Professor: Chikao Morimoto, M. D., D. M. Sc.,  
Associate Professor: Hirotoshi Tanaka, M. D., D. M. Sc.  
Project Lecturer: Satoshi Iwata, M. D., D. M. Sc.  
Project Assistant Professor: Hiroto Yamazaki, M. D., D. M. Sc.  
Project Assistant Professor: Tadanori Yamochi, Ph. D.

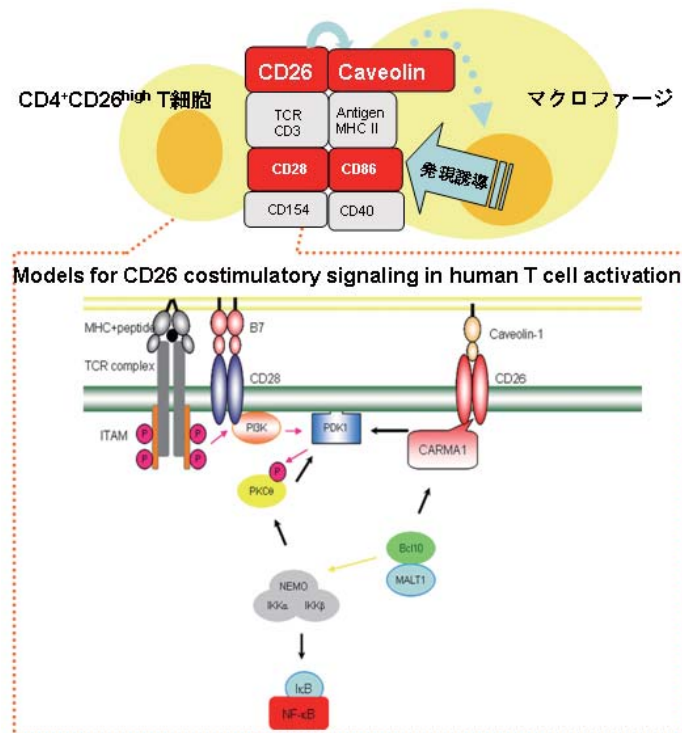
免疫病態分野は2000年に新設され、膠原病を中心とする自己免疫疾患、免疫異常症、免疫不全症などの診療や先端治療開発をめざす。研究面では特にリンパ球表面に発現される機能分子の構造と機能及び炎症に関する転写因子や核内レセプターの免疫機能制御機構を細胞生物学、分子生物学手段や遺伝子工学的手段を用いて明らかにする。得られた知見を切り口として上記の難治性疾患の病態を細胞・分子・遺伝子レベルで明らかにし、それに基づく先端医療開発に努める。現在進行中のプロジェクトは以下のとおりである。

- 1) CD26/DPPIVの構造と機能の解明と創薬への応用  
CD26分子の新たなリガンドとしてカベオリン-1を同定したがその生物学意義やCD26とCD45との結合ドメインを同定してその蛋白・蛋白相互作用の阻害による免疫抑制薬の開発をめざす。GVHDや自己免疫疾患及びCD26陽性腫瘍へのCD26抗体療法の開発のため既に良質のヒトCD26抗体を作製した。来年度にCD26陽性である悪性胸腺中皮腫、悪性リンパ腫へのヒトCD26抗体の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を計画している。またCD26の共刺激リガンドであるカベオリン融合蛋白の自己免疫疾患へのトランスレショナルリサーチへの基礎的研究も進行中である。
- 2) Cas-L (Crk-associated substrate lymphocyte type) の生物学的機能の解明とその治療応用  
リンパ球において、β1インテグリンの下流に位置する細胞内シグナル伝達蛋白である、Cas-L (Crk-associated substrate lymphocyte type) と相互作用する系として、TGF-βからのシグナル伝達経路とNF-κB経路を見出した。これらの経路を構成する蛋白質とCas-Lとの相互作用・構造活性相関の解析を通じて、種々の癌や、自己免疫疾患、骨粗鬆症への治療応用の可能性を探索する。またCas-Lノックアウトマウスを用いての創薬研究も進行中である。
- 3) 核内レセプターの分子生物学的研究と創薬への応用  
グルココルチコイドレセプターなどの核内レセプターによる転写調節機構を解明し、作用分離型核内レセプター創薬を創成することをめざす。
- 4) 酸素分圧による遺伝子発現制御機構の解明と臨床応用  
低酸素応答性転写因子などをモデルに、酸素分圧による転写制御機構を究明し、虚血性心疾患、悪性腫瘍、糖尿病性網膜症、関節リウマチなどの疾患病態の理解をめざす。
- 5) NF-κB活性化機構の解明  
炎症、免疫応答に関連する遺伝子の発現をコントロールする転写因子の代表であるNF-κBに焦点をあて、新たな活性化機構を究明し治療薬開発へと展開させる。
- 6) ケモカイン受容体等7回膜貫通型受容体の構造と機能  
受容体への単クローン抗体の作製により、樹状細胞にも多くのケモカイン受容体が発現し、炎症反応の進展維持に寄与していることを報告した。同様の見地からプロスタグランジンの炎症への関与を追及すべく、プロスタグランジン受容体の免疫担当細胞での発現を解析する。
- 7) 癌幹細胞  
種々の抗ガン剤への抵抗性の1つとして癌幹細胞の存在がわいている。T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫において癌幹細胞が既に同定し、現在その機能、よりよいマーカーの同定及び臨床的意義の解析を行い、新たな治療薬開発をめざす。

Our division was founded in 2000 at ACRC to provide the methods for medical treatment and care for autoimmune diseases and other immune-mediated disorders as well as to develop the advanced therapy to cure the above diseases. Our research purpose is to determine the structure and function of cell surface molecules expressed by human lymphocytes as well as the regulatory mechanisms of transcriptional factors involved in immune function and other important cellular functions and thereby to understand how the immune systems work. Through such novel insights, we attempted to elucidate immunopathophysiology of the above immunological disorders on the cellular, molecular and genetic levels and ultimately to establish the novel rational therapies for them. Ongoing projects are as follows:

- 1) Structure and function of CD26 and its application for bedside:  
We have identified new costimulatory ligand for CD26, Caveolin, and CD45 as the binding protein for CD26. We are now determining the precise binding domain of CD26 with these proteins and the biological significance of these proteins. Utilizing the above system, we will develop the immunoregulatory drugs which inhibit these interactions. Moreover, we have developed the humanized CD26 monoclonal antibodies to treat CD26 positive tumors such as T-cell lymphoma, malignant mesothelioma, as well as autoimmune diseases and GVHD and plan to perform phase I/II clinical trial in early next year. Moreover, we plan to perform the translational research against autoimmune disorders utilizing CD26 ligand caveolin-1 fusion protein.
- 2) Role of Cas-L and its clinical application:  
Cas-L (Crk associated substrate lymphocyte type) is a docking protein downstream to beta 1 integrins. We have found that Cas-L is associated with TGF-beta-mediated signaling pathway and NF-κB pathway. Through the analysis on the protein-protein interaction between components of these two signaling pathway and Cas-L, we aim at exploring the possible therapeutic application of Cas-L or its related products in the treatment of malignancies, autoimmune disorders, and osteoporosis. By utilizing gene targeting approach, we aim at determination of further the biological function of Cas-L.
- 3) Molecular biology of nuclear receptors:  
We have been working with transcriptional regulation of gene expression by nuclear receptors. Mainly we will focus on the glucocorticoid receptor and pharmacologically develop selective modulator of receptor function.
- 4) Conditional regulation of gene expression by the hypoxia-inducible factor:  
We are currently working with the hypoxia-inducible factors, which are members of the basic helix-loop-helix PAS transcription factor. Our aim is identification of its activation pathway and application to various angiogenic diseases including ischemic vascular diseases, cancers, diabetic retinopathy, and rheumatoid arthritis.
- 5) Transcriptional regulation by NF-κB:  
NF-κB is considered to be a major player which activates a set of genes in inflammatory conditions and immune reactions. We have recently identified novel activation mechanism of NF-κB. Further studies will merit to develop novel antiinflammatory and/or immunosuppressive drugs.
- 6) Structure and function of human chemokine receptors and other 7-spanner type receptors:  
We showed the expression of chemokine receptors was crucial to antigen presentation by dendritic cells. Preliminary, receptors for prostaglandins, similar 7transmembrane spanner type receptor to chemokine receptor were expressed in various inflammatory sites. Analysis of prostaglandin receptors in immunocytes is under extensive study.
- 7) Identification of cancer stem cells:  
We have already identified cancer stem cells for T-cell lymphoma and B cell lymphoma and are now determining the function of these cells and search for more reliable marker of these cancer stem cells.

### T細胞におけるCD26発現とCD26によるシグナル伝達



### CD26 bench to bed

#### 1) ヒトCD26抗体

T細胞及び種々CD26陽性癌細胞の増殖抑制  
一抗体処理によるp21及びp27の誘導、サルでの前臨床試験も終了し、来年度中に第一相臨床試験の予定  
フランスでは癌を対象に本年12月にスタート予定

A) 免疫病  
GVHD  
その他自己免疫疾患

B) 癌  
悪性中皮腫、肺腺癌など

#### 2) 可溶性CD26

免疫増強作用  
caveolinを介してマクロファージに取り込まれ、CD86 (CD28ligand) の発現誘導

樹状細胞療法  
ワクチン等免疫強化

#### 3) Caveolin-Fc蛋白

CD26とcaveolinの相互作用を抑制  
関節リウマチなどの治療、癌血管増殖抑制

図 CD26/DPPIV分子のT細胞受容体由来シグナルモデル及びCD26の臨床応用

Fig. A model of CD26/DPPIV at TCR mediated T cell signaling and its clinical use

教授 医学博士 古川 洋一  
 助教 薬学博士 山口 貴世志

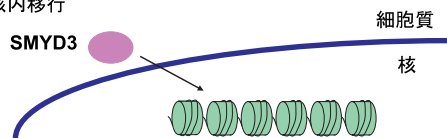
Professor: Yoichi Furukawa, M. D., Ph. D.

Assistant Professor: Kiyoshi Yamaguchi, Ph. D.

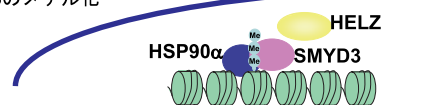
本研究分野は2007年4月に新設された研究分野です。ゲノム情報を用いてがん医療へ応用する為に、我々は次の3つのプロジェクトを推進しています。すなわち、(1)ヒトがんに対する新規治療標的分子の同定とその機能解析、(2)抗がん剤の感受性予測によるオーダーメイド医療の実現化、(3)家族性腫瘍である遺伝性非ポリポーシス大腸癌患者の、より効果的な発見および診断法の開発です。これらのプロジェクトは、より有効な癌治療法の開発、個人に応じた安全な医療の提供、早期発見によるがん死亡者の減少に役立つものと期待されます。

- (1) ヒトがんに対する新規治療標的分子の同定では、ヒト大腸癌、胃癌、肝癌、肝内胆管癌のゲノムワイドな遺伝子発現プロファイルから、腫瘍特異的に発現する遺伝子群を同定しました。それらの遺伝子の中から、増殖に関与している新たな治療標的分子の同定と機能解析を行っています。大腸癌や肝癌で高発現している遺伝子 *SMYD3* を同定し、その機能解析によって *SMYD3* がヒストンH3リジン4特異的なメチル基転移酵素であること、RNA helicase・RNA polymerase II と転写複合体を形成し、*NKX2.8* や *WNT10B* などの下流遺伝子プロモーター領域に直接結合し、転写を活性化することを発見しました。野生型の *SMYD3* は NIH3T3 細胞の増殖を促進し、siRNA による *SMYD3* の発現抑制は、大腸癌や肝癌細胞の増殖を阻害しアポトーシスを誘導することから、*SMYD3* が新たな抗がん剤開発の有望な標的分子であることを示しました。この他、癌細胞では全長の *SMYD3* タンパクの他に、N末端34アミノ酸を欠失した切断型タンパクを発現していること、この切断型タンパクは全長タンパクよりも高いメチル基転移酵素活性を示すことを見出しました。また、*SMYD3* が血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR1) のキナーゼドメインの中の、831番目のリジンをメチル化することも発見しました。VEGFR1 のメチル化は、そのキナーゼ活性を増強しました。このことは、*SMYD3* が血管新生にも関与する可能性を示唆しています。これらの知見は、腫瘍増殖・進展を抑制する方法の開発に役立つものと期待されます。
- (2) 抗がん剤の感受性予測では、肺がんに対するゲフィチニブの感受性予測のプロスペクティブ・スタディーを行っています。ヒトゲノム解析センターの研究で開発された12種類の遺伝子発現による感受性予測アルゴリズムと、上皮成長因子受容体 (EGFR) の遺伝子変異解析による感受性予測の両方を行っています。この研究はヒトゲノム解析センター、附属病院感染症内科、ゲノム診療部、検査部との共同研究で、2004年9月から開始されました。研究終了後に、それぞれの予測方法の有用性を評価する予定です。
- (3) 遺伝性非ポリポーシス大腸癌患者 (HNPCC) の、より効果的な発見および診断法の開発では、大腸癌研究会との共同研究「HNPCCの登録と遺伝子解析プロジェクト」データをもとに、日本人HNPCC患者の遺伝子異常と関連する臨床病理学的因子を抽出し、より効果的な患者の発見アルゴリズム開発を行っています。HNPCCは、大腸の他、胃や腎臓、子宮体などの関連臓器に腫瘍を発生する常染色体優性の遺伝性疾患です。一般大腸癌の2~5%を占めると言われていますが、臨床診断基準では見逃される症例が少なくありません。我々は、家系情報と臨床情報を利用した感度の高いスクリーニング方法を構築して、HNPCC患者をもれなく診断し、サーベイランスプログラムを提供することで早期に関連腫瘍を発見し、関連腫瘍で亡くなる患者を減少させることを目標としています。

#### A *SMYD3* の核内移行



#### B ヒストンH3のメチル化



#### C 転写活性化

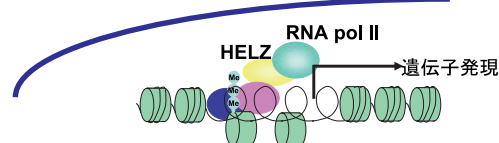


Fig. 1  
 新規がん治療標的分子 *SMYD3* の機能解析

Launched in April 2007, our research division aims for the application of human genome information to clinics. We have been working on the following three projects; 1) the identification of novel diagnostic and therapeutic strategies of human cancer, 2) prediction of sensitivity of anticancer drugs, and 3) effective screening and genetic diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). Results of these projects will lead to the development of effective anti-cancer drugs, realization of personalized treatment, decrease in death of cancer through the early detection of tumors.

#### 1. Identification of novel molecular targets for the treatment of human cancers

We earlier analyzed expression profiles of colorectal, gastric, hepatocellular carcinomas, and intrahepatic cholangiocarcinomas in collaboration with Laboratory of Molecular Medicine, Human Genome Center, IMSUT. As a result, we identified a set of genes whose expression levels were augmented in the tumors. We selected, for further analysis, genes associated with growth of tumor cells.

We identified *SMYD3* among the genes whose expression was elevated in the colorectal cancers and hepatocellular carcinomas. Functional analyses unveiled that *SMYD3* is a histone H3 lysine 4-specific methyltransferase, and that *SMYD3* transactivates downstream genes such as *NKX2.8* and *WNT10B* through the direct binding to their promoter regions in collaboration with an RNA helicase and RNA polymerase II. Wild type *SMYD3* enhanced the growth of NIH3T3 cells and its knockdown by the treatment with *SMYD3* siRNA resulted in the induction of apoptosis in colorectal and liver cancer cells. These data indicated that *SMYD3* should be a promising target for the development of novel anti-cancer drugs. We also showed that tumor cells express both a full-length and a cleaved forms of *SMYD3* protein. Interestingly, the cleaved form lacking N-terminal 34 amino acids showed higher methyltransferase activity than the full-length form, suggesting that the N-terminal region may modulate the enzymatic activity. We found that *SMYD3* methylated vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR1) in addition to histone H3. The methylated residue was lysine 831 located in the kinase domain of VEGFR1. The methylation enhanced its kinase activity, suggesting that *SMYD3* may play a role in angiogenesis of colorectal cancer and hepatocellular carcinoma. These findings may contribute to the development of novel therapeutic approaches to human cancer.

#### 2. Prediction of sensitivity of Gefitinib to lung cancer

We are working on a prospective study of the prediction of sensitivity of Gefitinib (Iressa) in patients with lung adenocarcinoma. Therefore, we started a prospective study to evaluate two prediction systems in collaboration with Human Genome Center, Department of Applied Genomics, and Department of Infectious Diseases and Applied Immunology in Research Hospital, IMSUT, in September 2004. One was developed in Laboratory of Molecular Medicine, Human Genome Center, IMSUT, a prediction system using expression of 12 genes that were identified by expression profile analysis of lung adenocarcinomas sensitive to Gefitinib and those insensitive. The other was assessed by mutation in *EGFR*, a target of Gefitinib, which was reported from other laboratories. We will compare the efficacy of these two systems at the end of this study.

#### 3. Genetic diagnosis of HNPCC

Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) is an autosomal dominant hereditary disease accompanied by tumors arising mainly in the colon and other associated organs, such as stomach, renal pelvis, and endometrium. We carried out a project of registration of Japanese HNPCC patients and genetic analysis in collaboration with Japanese Study Group for Colorectal Cancer. Mutations in *MSH2*, *MLH1*, and *MSH6*, three responsible genes for HNPCC were analyzed using genomic DNA from colorectal cancer patients who fulfilled the revised Amsterdam criteria. Using the data of this project, we have identified factors associated with mutation in the genes, and are trying to develop a sensitive screening strategy to identify patients with mutation using family history and clinical information. This study will decrease the number of patients who may die of HNPCC through the effective identification of patients and their involvement in a surveillance program for the early detection of tumors.



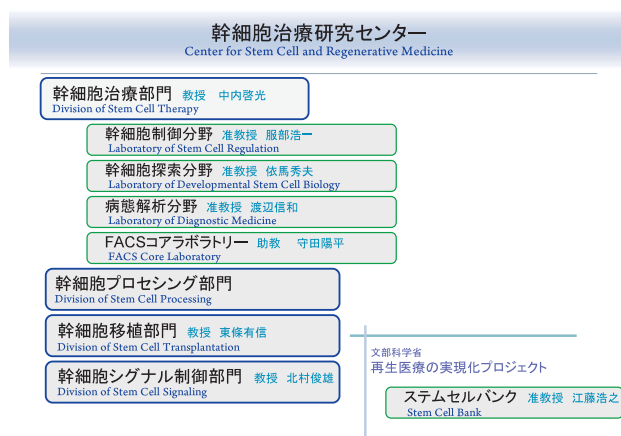
# ■ 幹細胞治療研究センター CENTER FOR STEM CELL AND REGENERATIVE MEDICINE

人工臓器や移植に代わる21世紀の医療として、あるいは癌治療の新しい治療戦略として再生医療が注目されているが、その成否の鍵を握るのはES細胞やiPS細胞に代表される幹細胞である。加えて再生医療は人類の健康のみならず経済・産業・社会にも大きな影響を与えると予想されることから、幹細胞研究は国家レベルの熾烈な競争を生み出している。我が国においても幹細胞に関する研究環境を整備し、すみやかに基礎研究を臨床につなげる体制を確立しなければ、我が国の再生医療は世界から取り残され、知的所有権や経済活動にも影響し、将来大きな社会的コスト負担に繋がることが予想される。このように幹細胞に関する研究環境ならびにトランスレーショナル研究体制の整備と人材の育成は喫緊の重要課題である。

このような状況下、平成20年4月、東京大学医科学研究所に幹細胞治療研究センターが設置された。医科学研究所では、平成14年より文部科学省リーディングプロジェクト「再生医療の実現化プロジェクト」で設置されたFACSコアラボラトリー、研究用幹細胞リソースバンクの幹細胞探索領域、幹細胞制御領域の研究者、先端医療研究センター、ヒト疾患モデル研究センター、基幹部門ならびに幾つかの寄付講座に所属する研究グループなどが活発に幹細胞・再生医療・移植医療について研究活動を行ってきた。本センターは再生医療研究の核となる組織を作り、学内にある知的・人的資源を集約し、我が国における再生医療実現のための先導的な知識・技術を有機的に結びつけることを目指す。

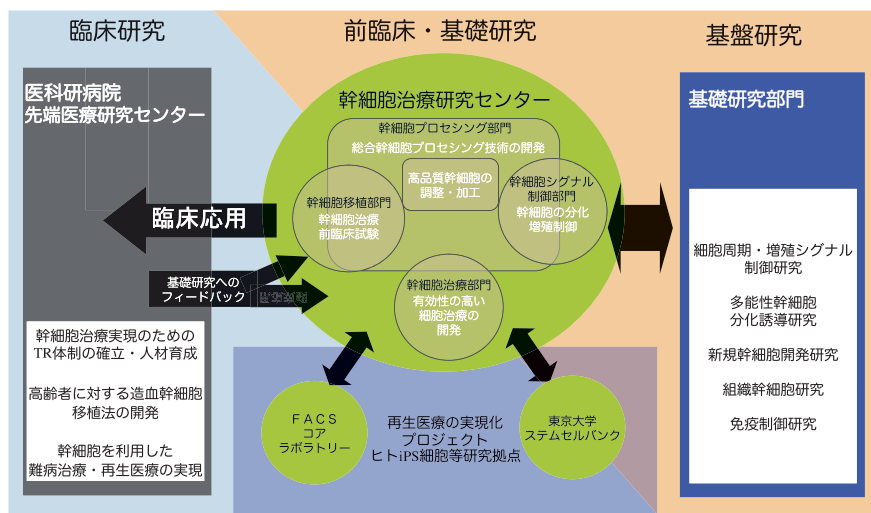
本センターは幹細胞プロセッシング部門、幹細胞治療部門、幹細胞移植部門、幹細胞シグナル制御部門の4部門よりなり、先端医療研究センターの既存研究分野から2名の教授が兼任教員としてセンターの運営に参画する。さらに独立准教授が率いる幹細胞制御領域分野、幹細胞探索領域分野、病態解析分野、支援業務を行なうFACSコアラボラトリー、文部科学省「再生医療の実現化」リーディングプロジェクトの支援によって設置されたステムセルバンクより構成され、所内各研究センター及びグループとの連携を図り、基礎研究から臨床までを含む組織横断的な研究体制を構築している。臨床用の細胞プロセッシング技術やヒトES細胞の樹立・取り扱いなど、最先端の医療技術に習熟した高度医療技術者の育成、医科研病院と連携した基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチシステムの確立など、研究、臨床、教育の全ての面で大きな期待がかけられている。

Center for Stem Cell and Regenerative Medicine was launched in April 2008 as a core research center for stem cell-based medicine. The Center aims to translate research outcomes of stem cell biology into pre-clinical and clinical studies. It also serves to clarify various clinical problems using cutting-edge research tools. The center has four divisions: Division of Stem Cell Signaling, Division of Stem Cell Therapy, Division of Stem Cell Processing, and Division of Stem Cell Transplantation. In addition to these four divisions, the center has 3 small research laboratories: Laboratory of Stem Cell Regulation, Laboratory of Developmental Stem Cell Biology, and Laboratory of Diagnostic Medicine. The activity of stem cell research at the center has been supported by FACS Core Laboratory. More recently, with the emerging importance of iPS cells, the Center, as part of the project for the Realization of Regenerative Medicine by the Ministry of Education, Sports, Science, Culture and Technology, is in the process of establishing a Stem Cell Bank.



東京大学医科学研究所

## 幹細胞の臨床応用を目指す基盤研究と治療研究 - 幹細胞治療研究センターの設置と幹細胞治療の推進 -



教授	医学博士	中内啓光
助教	医学博士	紙谷聡英
助教	医学博士	大津真
特任助教	医学博士	金子新

Professor: **Hiromitsu Nakauchi**, M.D., Ph. D.  
 Assistant Professor: **Akihide Kamiya**, Ph. D.  
 Assistant Professor: **Makoto Otsu**, M.D., Ph. D.  
 Project Assistant Professor: **Shin Kaneko**, M.D., Ph. D.

本分野は、免疫学、分子生物学、細胞生物学、発生工学などの基礎医学の知識や方法論を臨床医学と結びつけることにより、新しい病気の発見、病態の解明、治療法の開発に貢献することを最終的な目標としている。現在は、骨髄、肝臓、神経系など、いろいろな組織に存在する幹細胞を同定し、その分化と自己複製を制御することにより、臓器再生という治療戦略を確立することを目指して研究を進めている。

### (1) 幹細胞制御と再生医学

21世紀の新しい医学として再生医療が注目されているが、その鍵を握るのが幹細胞である。幹細胞は種々の細胞系譜に分化できる能力「多分化能」と、多分化能を保持したまま増殖する能力「自己複製能」を兼ね備えた細胞で、組織・臓器の発生・修復・維持に重要な役割を果たしている。いろいろな組織に存在する幹細胞を同定し、未分化性維持や特定の細胞系譜へのコミットメントの機構、分化と自己複製の制御、幹細胞ニッチならびにニッチシグナルの同定、といった幹細胞に共通な機構の解明を目指している。「幹細胞生物学」という新しい学問分野を確立するとともに、そこで得られた知見を新しい治療戦略につなげることが研究面での目標である。

### (2) 幹細胞を利用した疾病モデル・治療モデル

自己複製能および多分化能を有する幹細胞は、遺伝子治療や細胞療法の分野においても極めて有用な細胞である。将来的に臨床医学にトランスレーションすることを目指し、幹細胞を利用した新しい治療概念のデザインを試みている。たとえば、骨髄破壊的な前処置を必要としない造血幹細胞移植法の確立、胚盤胞補完によるキメラ動物を利用した臓器再生、核移植技術を利用した疾病モデルブタなど、発生工学や免疫学、血液学の手法を駆使した疾病モデル、治療モデルを作成している。

The purpose of the laboratory is to contribute to the discovery of new disease, the understanding of the pathogenesis, and the development of novel therapy by combining knowledge and technology of immunology, molecular biology, virology, and cellular biology. Currently, we are focusing on the study of stem cells in various tissues and organs.

### (1) Stem cell regulation and regenerative medicine

Stem cells are generally defined as clonogenic cells capable of both self-renewal and multilineage differentiation. During development and regeneration of a given tissue, such cells give rise to non-self-renewing progenitors with restricted differentiation potential, and finally to functionally mature cells while maintaining primitive stem cells. Because of these unique properties, stem cells offer the novel and exciting possibility of regenerative medicine. The goal of our research is to elucidate the mechanisms of stem cell self-renewal and differentiation to provide novel approaches to the therapeutic intervention in the treatment of organ failure.

### (2) Disease & therapeutic models targeting stem cells

The unique properties of stem cells make them ideal target cells for gene and cell therapy. We have been developing an efficient transplantation system for hematopoietic and other stem cells. This includes isolation of stem cells, establishment of efficient transplantation systems, and development of disease models.

In addition, our goal is to develop a novel clinical gene and cell therapy by using these technologies targeting stem cells.

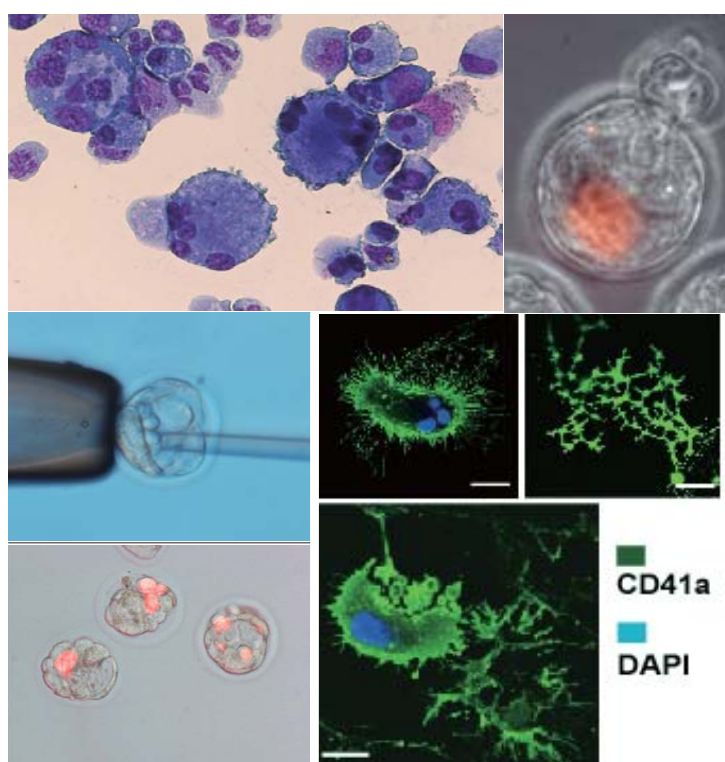


図1 ES細胞より分化誘導した巨核球、血小板および蛍光標識されたES細胞を胚盤胞に注入したところ。

Figure 1 Megakaryocytes and platelets generated from ES cells. Injection of fluorescence-labeled ES cells into blastocysts



准教授 医学博士 服 部 浩 一

助 教 医学博士 ハイジーッヒ・ベアーテ

Associate Professor: Koichi Hattori, M.D., Ph. D.

Assistant Professor: Beate Heissig, M.D., Ph. D.

造血幹細胞をはじめとする成体組織幹細胞は、骨髄移植や臍帯血移植に代表されるが如く、最も臨床応用の実現性が高い幹細胞集団とされている。造血幹細胞は既に、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）をはじめとする各種の生体因子によって、骨髄の幹細胞ニッチから末梢血中へと動員することが可能となっているが、こうした各種成体組織幹細胞のニッチの所在特定は、幹細胞生物学における重要課題とされており、その生体内動態についても不明な点が多い。加えて近年、胚葉の枠を越えて分化する極めて可塑性に富んだ細胞集団が骨髄中に存在することも示唆され、再生医療に対する衆目の期待も相まって、骨髄及び骨髄由来細胞の機能解析は、以前にも増して目覚ましい勢いで進められてきている。

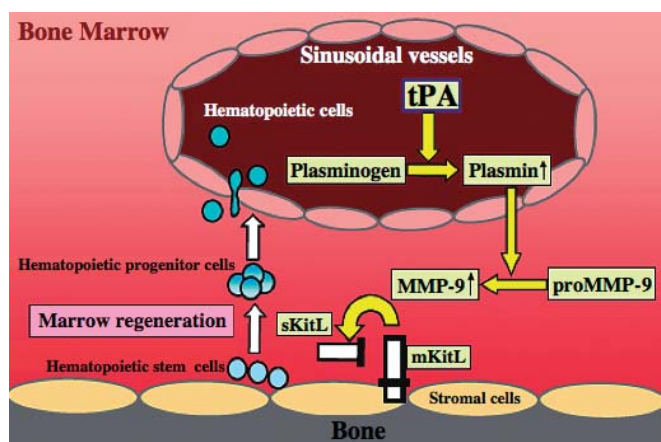
本研究室では、こうした生体内幹細胞／前駆細胞の再生、動員機序の解明とその制御を主題としており、ある種の組織幹細胞が臓器構成細胞へと分化成熟し、臓器構築へと関与していく一連の組織再生過程の詳細を解析し、最終的にはその成果を何らかの形で臨床へフィードバックすることを目標としている。生体内組織再生の中でも、様々な生理学的ストレスによってダメージを受けた代表的な造血組織である骨髄そして血管の再生新生機序の解明は本研究室が特に力を入れて取り組んでいる研究分野の一つであり、これまで骨髄細胞の再生におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）の活性上昇及びこれによって誘導されるKit-ligandのプロセッシングの重要性を指摘、最近MMPの活性化が生体内血液線維素溶解系によって制御されていることを報告した。またG-CSFをはじめとする造血因子、ケモカイン、さらには一連の血管新生因子が、MMPの活性化を介して幹細胞を含む骨髄由来細胞の動員を促進することを明らかにし、こうした細胞の一部が、末梢組織中で血管新生HUBとして機能していることを示した。本研究室では、これらに加え、一連のケモカイン、血管新生因子と様々な接着分子との相互作用及び腫瘍増殖に伴う異常血管新生の機序の分析を進めており、これらの基礎実験結果を踏まえた癌治療法の開発までをその本研究室主題の範疇と捉えている。

Hematopoietic stem cells (HSCs) are adult stem cells found mainly in the bone marrow. They provide the blood cells required for daily blood turnover and for fighting infections. HSCs are easy to obtain, as they can be either aspirated directly out of the bone marrow or stimulated to move into the peripheral blood stream (cell mobilization), where they can be easily collected. HSCs derived from the bone marrow (bone marrow transplantation) or umbilical cord blood (umbilical cord blood transplantation) have been used for decades to treat blood cancers (e.g. leukemia) and other blood disorders.

Sustained hematopoiesis in the bone marrow, however, depends on the self-renewal of the resident HSCs. The region where these HSCs are hypothesized to self renew is called the stem cell 'niche.' Others and we identified components of the HSC niche in the bone marrow, including cells of the osteoblastic lineage, extracellular matrix molecules and molecular signaling interactions between the stem cells and niche cells. But many questions still await answers concerning the organization of the stem cell niche and which cues these niche cells provide for stem cells to fulfill their designated functions. Mesenchymal stem cells are another well-characterized population of adult stem cells found in the bone marrow that can be obtained in quantities appropriate for clinical applications, making them good candidates for use in tissue repair, as they have the potential to differentiate into various tissues including fat cells, cartilage, bone, tendon and ligaments, muscles cells, skin cells and even nerve cells.

We demonstrated that HSCs reside within the osteoblastic niche. We showed that a protease called matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and a stem-cell-active cytokine, Kit-ligand (also known as Stem Cell Factor), were involved in HSC mobilization. We demonstrated that various stressors, as may occur during tissue injury, via MMP-9-mediated release of Kit-ligand promotes stem cell proliferation and mobilization. We recently demonstrated that activation of MMPs is partly regulated by the fibrinolytic system causing the release of Kit-ligand and that these factors are critical for bone marrow reconstitution. Our laboratory recently showed that G-CSF, chemokines, and angiogenic factors promoted the mobilization of bone marrow-derived cells through activation of MMPs and showed that certain cells functioned as a vascularization HUB during neoangiogenesis. We also analyzed the mechanism underlying the regulation of neoangiogenesis in cancer. We could demonstrate that various chemokines, and angiogenic factors promoted the formation of an abnormal vasculature, which involved certain adhesion molecules. This abnormal vasculature ultimately supported tumor cell growth, because it prevented that cancer drugs to reach the actual tumor side.

Our laboratory studies the role of proteases in regulating hematopoiesis and angiogenesis (new blood vessel formation), with specific focus on the ability of these cells to promote tissue regeneration or promote tumor growth. We are also interested in determining the underlying mechanism involved in hematopoietic stem cell differentiation and mobilization.



(図説)

線溶系因子プラスミンの生成はMMP-9の活性化とサイトカインプロセッシングの促進を介して骨髄細胞の再生と分化増殖を促進する

## Illustration (Figure legend)

Plasmin in turn can activate MMPs, thereby releasing chemo/cytokines. These factors can regulate the hematopoietic stress response by promoting bone marrow cell proliferation, differentiation, and marrow reconstitution.

特任准教授 医学博士 依馬 秀夫

Project Associate Professor: **Hideo Ema**, M.D., Ph. D.

幹細胞を用いた新しい再生医療を実現化するための基礎研究を行っています。本領域では特にマウス造血幹細胞をモデルとして「幹細胞の自己複製と分化の分子機構の解明」を目指しています。具体的には造血幹細胞の能力を支持する分子基盤、造血幹細胞の運命を制御する細胞内外のシグナル、造血幹細胞の分化様式と分化に伴うエピジェネティックな変化、造血幹細胞に特有な細胞周期に興味があります。また、生体内での造血幹細胞制御を明らかにするため、特定のニッチシグナルの同定を試みています。一方、発生生物学的観点から造血幹細胞の前駆細胞を同定することによって造血幹細胞増幅機構を明らかにし、再生医療に役立てたいと考えています。

Stem cell biology provides basic knowledge and tools for regenerative medicine, particularly for stem cell therapy. Hematopoietic stem cells (HSCs) are not only the best studied stem cells but also an excellent model for studying other stem cells. However, the molecular mechanisms of their self-renewal and differentiation remain poorly understood. In this project, we have addressed fundamental biological questions such as: 1) What is molecular basis in HSCs to support their self-renewal? 2) How is the HSC fate determined intrinsically and extrinsically? 3) What is a differentiation manner of HSCs? 4) How are epigenetic changes associated with differentiation in HSCs? 5) Is there any cell cycle regulation specific for HSCs? 6) What are molecular interactions between HSCs and their niches? Moreover, as adult HSCs have limits in self-renewal potential, we have sought more primitive HSCs in developing embryos in order to understand the mechanism for a robust *in vivo* expansion of HSCs, that is the most wanted procedure in stem cell-based regenerative medicine.

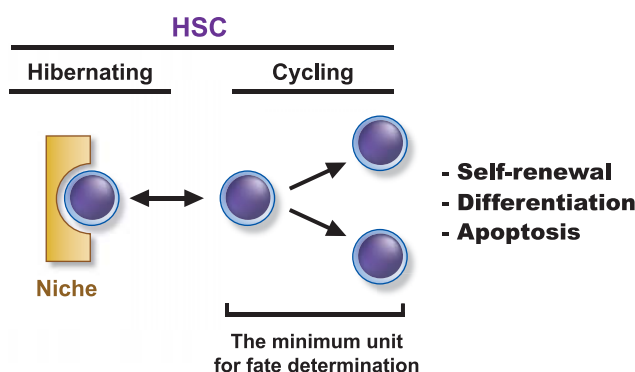


Fig. 1. A simplest model for HSC regulation

Most HSCs are hibernating in particular niches. It is important to know how individual cell cycle status is orchestrated among a number of HSCs. HSCs take one of three choices self-renewal, differentiation, or apoptosis via cell division.

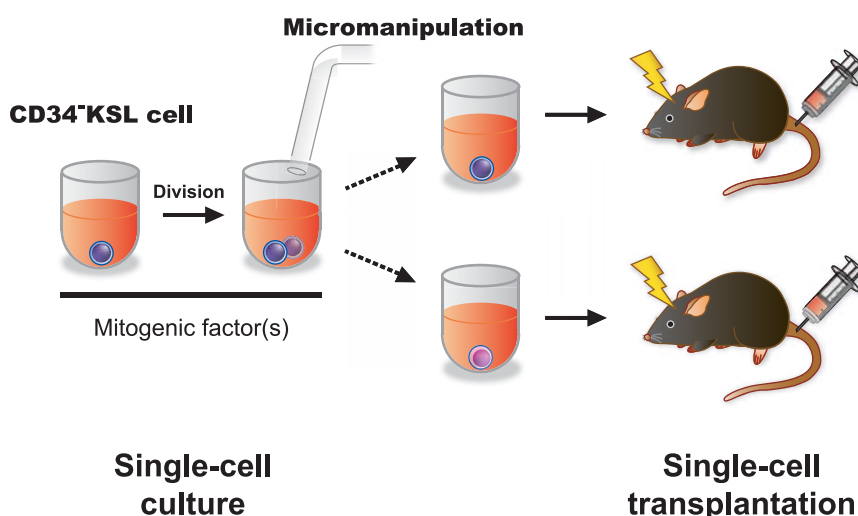


Fig. 2 Analysis of asymmetric division in HSCs

We have adapted a paired daughter cells assay to the studying of fate determination in HSCs. Single HSCs divide once in the presence of cytokines (e.g., SCF+TPO). Following division, each daughter cell is separated by micromanipulation and is individually injected into a lethally irradiated mouse together with competitor cells.



特任准教授 医学博士 渡辺 信和

Project Associate Professor: Nobukazu Watanabe, M.D., Ph. D.

病態解析分野は、幹細胞治療研究センターにおける幹細胞研究と移植再生医療を橋渡しする目的で、2009年1月に新設された。当面の目標は、医科研附属病院をはじめとする全国の移植施設との臨床研究を通じて、造血細胞移植後の病態解析を行い、より安全な移植の実現をめざすことである。現在進めている研究テーマは、新規キメリズム解析法（HLA-Flow法）を使用したHLAミスマッチ移植後の病態解析、HLAミスマッチ移植におけるサイトメガロウイルス特異的T細胞の獲得、およびTh1サイトカイン解析による免疫抑制剤調節法の3つである。

Laboratory of Diagnostic Medicine was established in January 2009 for the purpose of mediating between stem cell research in the Center for Stem Cell and Regenerative Medicine and transplantation and regenerative medicine. Present objective is attempting to make transplantation safer through the clinical research with transplantation hospitals. Our clinical researches are as follows; analysis of patho-physiology after HLA-mismatched transplantation using FACS-based method of chimerism analysis (HLA-Flow method), the influences of HLA mismatch on induction of cytomegalovirus-specific T cells, and regulation of immunosuppressant by Th1 cytokine assays.

### Early diagnosis of leukemia relapse after CBT

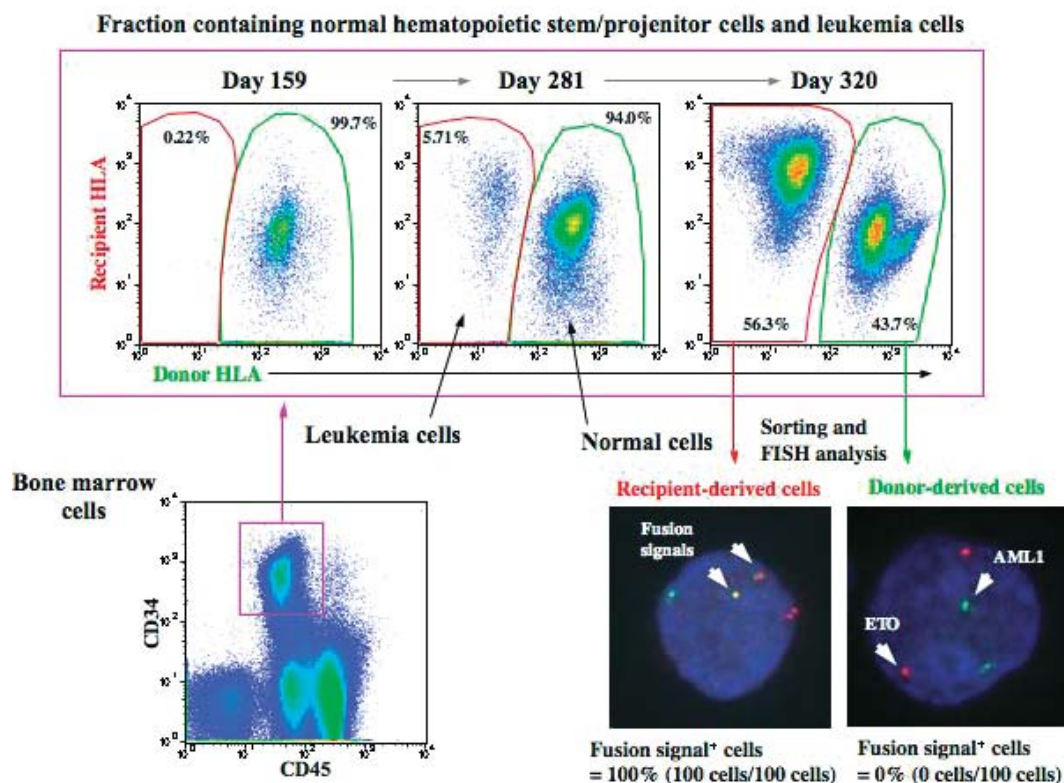


図 1

新規キメリズム解析法を使用した白血病再発の早期診断

臍帯血移植後281日目に、造血幹・前駆細胞マーカー陽性分画でレシピエント由来の細胞が急増した。320日目に同分画でドナー由来細胞とレシピエント由来細胞をそれぞれソーティングしてFISH解析した結果、レシピエント由来細胞のみ白血病関連遺伝子が陽性であった。

Figure 1

Early diagnosis of leukemia relapse using the new method of chimerism analysis

On day 281, frequencies of recipient-derived cells in the CD34<sup>+</sup>CD45<sup>dim</sup> fraction were clearly increased compared with those on day 159. We sorted the donor- and recipient-derived CD34<sup>+</sup>CD45<sup>dim</sup> cells on day 320 followed by analysis of AML1/ETO fusion signals using FISH. Recipient-derived CD34<sup>+</sup>CD45<sup>dim</sup> cells but not donor-derived ones showed fusion signals.

# FACSコアラボラトリー FACS CORE LABORATORY

教授(室長) 医学博士 中内 啓 光 (兼)  
特任准教授 医学博士 渡 辺 信 和

Professor: **Hiromitsu Nakauchi**, M.D., Ph. D.  
Project Associate Professor: **Nobukazu Watanabe**, M.D., Ph. D.

当コアラボは、2004年4月に文科省『再生医療の実現化プロジェクト・研究用幹細胞バンク整備領域』の一環として、幹細胞の分離支援を目的に開設された。当初より共通利用施設として医科研内・外の研究者にも開放し、FACSを使用した細胞分離・解析支援を行っている (URL: <http://www.facscore.com/>)。2005年4月から、医科研附属病院との共同研究で、FACSを用いた臨床検査法の開発も行っている。2008年4月、新設された幹細胞治療研究センター (センター長: 中内啓光教授) へ移管され、研究棟 (別館) から1号館1階に移転した。現在稼働中のFACS機器は、Becton Dickinson社の最新鋭高速セルソーターであるFACS Aria (3レーザー, 10カラー解析とソーティングが可能) が2台, side population (SP) 解析が可能なFACS Vantage SE (3レーザー, 6カラー解析とソーティングが可能) が1台, それにFACS Calibur (2レーザー, 4カラー解析が可能) が2台である。また、世界でもっとも信頼性のあるFlowJo解析用ソフトウェア (Treestar社) が所内のどのコンピュータからも利用できるライセンス契約を結び、データを持ち帰って自分の研究室で解析することを可能にした。その他、FACSに関するコンサルテーションや、FACSおよびFlowJoの取り扱い講習会も随時行なっている。

FACS Core Laboratory was established in April 2004 for the purpose of sorting stem cells by The Project for Realization of Regenerative Medicine in Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology-Japan. From the beginning, we open this laboratory to researchers inside and outside IMSUT for common use and support cell sorting and analysis using FACS (URL: <http://www.facscore.com/>). From April 2005, we started collaboration with IMSUT Research Hospital to develop new FACS-based methods of clinical examination. In April 2008, this laboratory was transferred to the Center for Stem Cell and Regenerative Medicine, and moved from the Research Building (Annex) to the First Building. In addition of 2 FACS Caliburs (2 lasers, 4-color analysis), we have 3 cell sorters; 2 FACS Arias (3 lasers, 10-color analysis and sorting) and 1 FACS Vantage SE (3 lasers, 6-color analysis and sorting) which is specialized for side population (SP) analysis. To make every PC in IMSUT accessible to FlowJo software which is the most reliable analytical software in the world, we contracted with Treestar Inc. for introduction of FlowJo site license. In addition, we consult for FACS and hold lecture classes for FACS and FlowJo software.



図1 FACSコアラボラトリーの高速セルソーター群

Figure 1 FACS Arias and FACS Vantage SE in FACS Core Laboratory



図2 FACS Ariaの内部

Figure 2 The inside of FACS Aria



教授 医学博士 東 條 有 伸  
准教授 医学博士 高 橋 聡

Professor: **Arinobu Tojo**, M. D., D. M. Sc.  
Associate Professor: **Satoshi Takahashi**, M. D., D. M. Sc.

当部門では、附属病院・血液腫瘍内科と連携して同種造血幹細胞移植、特に非血縁者臍帯血をドナーとする移植を実践しながら、その治療成績向上を目的とする臨床研究ならびに万能細胞や造血幹細胞に関する基盤的研究を遂行している。

### (1) 造血幹細胞移植療法に関する臨床研究

血液腫瘍内科は我が国有数の実績を誇る造血幹細胞移植実施施設であり、2007年度までに約500例以上の同種造血幹細胞移植を施行しており、同時に急性・慢性移植片対宿主病（GVHD）や日和見感染症など移植関連合併症の治療も行っている。公的臍帯血バンク設立後は成人に対する非血縁者間臍帯血移植を積極的に推進し、1998年以来現在まで約250例という単一施設としては世界でもトップクラスの移植件数と世界最高水準の移植成績を誇っている。移植に用いる幹細胞ソースが骨髄から臍帯血へ変遷している状況において、より重要な課題となっている臍帯血移植後の免疫再構築、臍帯血移植における至適免疫抑制法、移植後のウイルス感染症（再活性化）の研究に他部署の協力を得て取り組んでいる。

### (2) 万能細胞および造血幹細胞に関する研究

近年報告されたinduced pluripotent stem cell（iPS細胞）は、個々の体細胞から作製可能なES細胞同等の多能性を有する万能細胞であるため、作製効率の改善や癌化回避の安全保証、各組織への分化誘導方法の確立が可能になれば究極のオーダーメイド再生医療が実現する。また同時に、iPS細胞の樹立は、遺伝子操作およびエピゲノム上の変化によって分化した体細胞を幹細胞へ初期化（リプログラミング）可能であることを明らかにした。当部門では、レンチウイルスとテトラサイクリン応答性遺伝子発現システムを用いてiPS細胞樹立に必要な3～4遺伝子の導入・発現を行い、遺伝学的に均一なiPS細胞を効率よく作製する実験系の確立をめざしている。さらに、成熟血球から造血幹細胞へリプログラミング可能かどうかの検討も行っている。

We are conducting clinical stem cell transplantation, especially using unrelated cord blood as a promising alternative donor in IMSUT research hospital. We are also engaged in the clinical and basic research for promotion of transplantation as well as regenerative medicine.

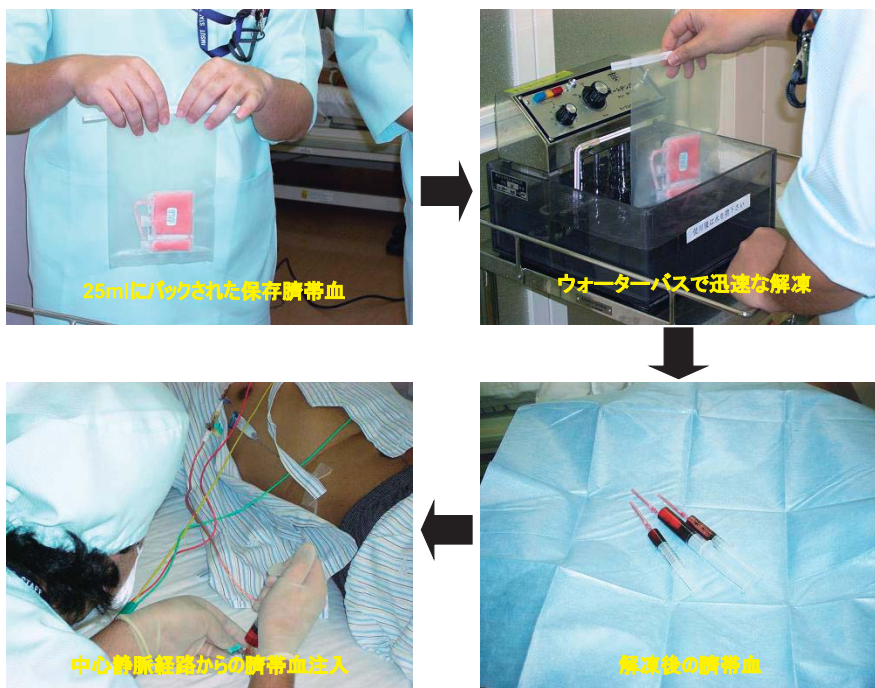
### 1) Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

Our facility is a main hub of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) centers in Japan. In close association with Department of Hematology/Oncology in the IMSUT research hospital, as many as 500 cases of allogeneic HSCT have been performed and HSCT-related complications including acute/chronic GVHD and opportunistic infection have been treated until 2007. Recent years unrelated cord blood has turned to be our major stem cell source in HSCT. Since 1998 we have performed more than 250 cases of cord blood Transplantation (CBT) in adults and demonstrated outstanding clinical results among domestic and overseas HSCT centers. During such a transition of our stem cell source, immunological reconstitution from the CB graft, optimal use of immunosuppressive agents as well as viral infection/ reactivation are becoming our main theme to be elucidated, and we are now approaching these issues in collaboration with other divisions in the center.

### 2) iPS cell and hematopoietic stem cell (HSC) research

Recent development of induced pluripotent stem (iPS) cells has suggested the possible application of reprogrammed somatic cells to individualized therapy for intractable disorders. We are trying to generate iPS cells using lentiviral vector and tetracycline-inducible gene expression system for introducing and expressing 3 or 4 factors required for generation of iPS cells with relatively homogeneous genetic background. We are also challenging to reprogram mature blood cells into HSC according to the similar strategy used for iPS cells.

## 保存臍帯血の解凍と輸注



教授 医学博士 北村 俊雄  
 助教 生命科学博士 北浦 次郎  
 助教 医学博士 川島 敏行

Professor: **Toshio Kitamura**, M. D., D. M. Sc.  
 Assistant Professor: **Jiro Kitaura**, M. D., Ph. D.  
 Assistant Professor: **Toshiyuki Kawashima**, M. D., Ph. D.

東京大医科学研究所幹細胞シグナル制御部門では、レトロウイルスベクターを利用した効率の良い遺伝子導入法と機能性発現クローニング法を用いて種々の研究を行っている。これまで悪性腫瘍・造血幹細胞・血液細胞等の分化・増殖機構を明らかにしてきた。こうした研究を通じ、iPS細胞をはじめとする多能性幹細胞や造血幹細胞の分化・増殖機構を明らかにし幹細胞制御技術確立するとともに、新しい再生医療ツールを開発することが我々の目標である。

(1) シグナルシーケンストラップ法SST-REX法による抗iPS機能抗体の作成の試み：

我々は画期的な膜及び分泌蛋白同定法であるシグナルシーケンストラップ法SST-REXを開発、これを用いがん細胞、免疫細胞等の表面抗原分子を網羅的にスクリーニングしてきた。本研究では、SST-REXを用い、1) iPS細胞特異的な表面抗原を網羅的に検索、表面抗原の細胞カタログ化を進めるとともに、抗iPS細胞抗体を作成する。2) こうした抗体を用いてiPS細胞の標準化、分離の効率化、未分化iPSの除去など効率的な再生医療のツールを開発する。3) またiPS細胞特異的な表面抗原とリプログラミング機構、iPS細胞の未分化維持機構との関連、分化能に対する影響を検討し、iPS細胞技術のイノベーションを図る。

(2) STAT3阻害剤と恒常的活性化型STAT3変異体：

悪性腫瘍シグナル伝達解析の過程で転写因子STAT3に注目し、その活性化変異体の作成や阻害剤のスクリーニングを行っている。ES/iPS細胞のシグナル伝達で重要とされるLIFシグナルの下流にSTAT3が動いていることがしられ、今後はこうしたSTAT3制御という観点から、ES/iPS細胞の未分化性維持機構や分化能を制御するツールを開発をめざす。

(3) 新しいレトロウイルスベクターの開発：

われわれはこれまで効率の良い遺伝子導入法としてpMX, pMY, pMZからなるレトロウイルスベクターとPLAT-E, PLAT-A, PLAT-Fからなるパッケージング細胞によるレトロウイルスベクターシステムを開発してきた。現在ルシフェラーゼをマーカー遺伝子とするベクター (pMX-IL), GFP, RFPとのfusion protein作成ベクター, Cre-loXPシステムを用いた挿入遺伝子を除去するシステム, micro RNA, shRNA発現ベクター等の開発を現在行っており、今後こうした新しいツールを用いてES/iPS細胞や未分化性や多分化能、血液幹細胞の分化能を検索していく予定である。

Our major interest is to elucidate the mechanisms of pluripotency, self-renewal and the control of cell division and differentiation of stem cells like ES cells, iPS cells, and hematopoietic stem cells. We have developed the retrovirus-mediated efficient gene transfer and several functional expression cloning systems, and utilized these system to our experiment. We are now conducting three major projects related to stem cells: 1) Screening of surface antigens on iPS cells with SST-REX 2) Applications of STAT3 inhibitors to stem cells 3) Development of new retrovirus vectors, to characterize stem cells, clarify underlying mechanisms of reprogramming, maintenance of pluripotency, and differentiation, and eventually to develop new strategies for regenerative medicine.

1) Screening of surface antigens on iPS cells with SST-REX

We have developed a retrovirus mediated signal sequence trap method, SST-REX as a c-DNA library screening tool for surface and secreted antigens, and searched surface antigens cancer cells or immune cells.

In the first phase of this project, we apply SST-REX to iPS cells in order to identify iPS-specific surface antigens, establish cell-based libraries of these antigens, “cell catalogs”, and develop iPS-specific antibodies. As the second phase, we use these antibodies to develop the methods for standardization, identification and manipulation of iPS cells in order to open a feasible way to regenerative medicine. As the third phase, we also investigate the roles of iPS-specific antigens in the processes of reprogramming or maintenance of ES/iPS cells in order to develop effective tools for producing these stem cells.

2) Applications of STAT3 inhibitors to stem cells

LIF-STAT3 signaling is one of the most important signals in ES/iPS cells, especially in murine ES cells in which LIF is the only maintenance factor for the present. We established a screening method for inhibiting IL-6 signal, and identified two small compounds as STAT3 inhibitors. We also identified several constitutive active STAT3 mutants in our study of IL-6 signaling. In this project, we utilize these agents to investigate the mechanisms of reprogramming of somatic cells, maintenance and differentiation of ES/iPS cells and eventually to develop the tools to control these processes.

3) Development of new retroviral vectors

We developed an effective retroviral transduction system consisted of vectors named as pMX, pMY, pMZ and packaging cells as PLAT-E, PLAT-A, and PLAT-F. We are trying to develop new vectors including those with luciferase maker (pMX-IL), vectors for GFP or RFP fusion proteins, vectors with lox sequences for deletion of inserted genes with Cre-loxP systems, and vectors for microRNA or shRNA. We utilize these vectors for researching stem cell biology and also for developing the innovative tools for regenerative medicine.



# STEM CELL BANK

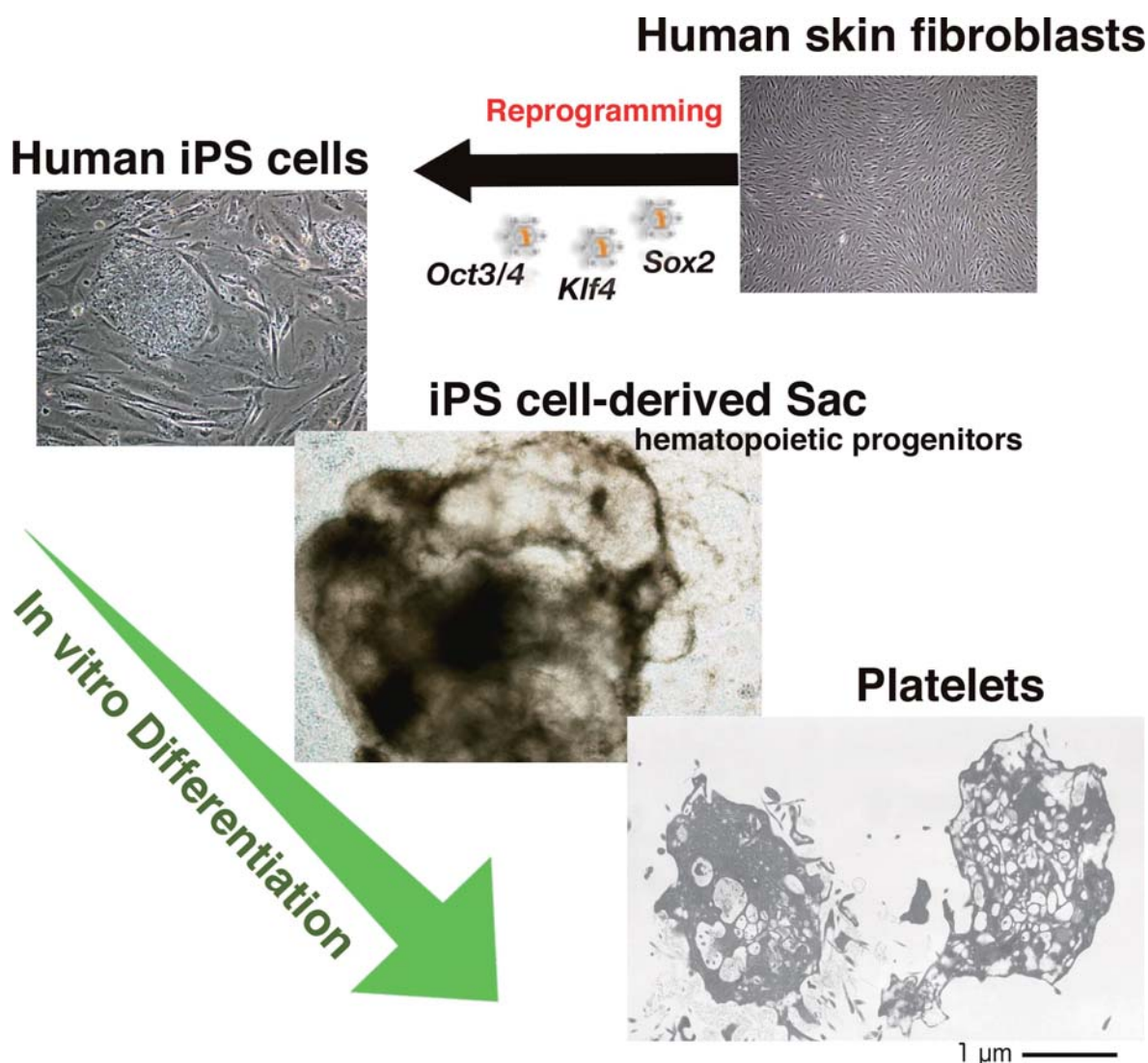
## STEM CELL BANK

特任准教授 医学博士 江 藤 浩 之

Project Associate Professor: **Koji Eto**, M.D., Ph. D.

東京大学ステムセルバンクはIPS細胞技術に関する基盤技術の確立と普及を目的に文部科学省再生医療の実現化プロジェクト「IPS細胞技術プラットフォーム」の構築に係る業務の支援の基に幹細胞治療研究センター内に設置された。本バンクでは、(1)ヒトiPS細胞樹立の最適化・樹立された細胞の標準化、(2)東京大学におけるiPS細胞取り扱い技術の普及、患者からの同意書の作成・検体取得方法の確立などを行なうとともに、医学研究、創薬研究などにとって貴重なヒト細胞資源であるIPS細胞等を保存し、学内外の研究者に供給する役割を担う。一方、研究面では、ヒトES細胞・ヒトiPS細胞から効率よく血小板をはじめとする各種血液細胞を誘導する技術を確認することで献血に依存しない輸血の実現を目指す。

The STEM CELL BANK was established by the support of the Project for Realization of Regenerative Medicine, starting in 2008. The STEM CELL BANK belongs to the Center for Stem Cell and Regenerative Medicine, Institute of Medical Science. The Stem Cell Bank conducts (i) optimization and standardization of a protocol to establish disease-specific iPS cell lines for broad range of medical and pharmacological studies, and (ii) supply of preserved iPS cells. Additionally the Bank conducts basic research on the generation of blood cells such as platelets in vitro from human ES cells / human iPS cells. The research program aims at the development of safe and stable blood supply for transfusion independent of blood donation.



感染症国際研究センター International Research Center for Infectious Diseases			
センター長 Director	獣医学博士	河岡義裕	PROFESSOR:Yoshihiro Kawaoka, DVM, Ph.D.
高病原性感染症研究部門 Department of Special Pathogens			
教授	農学博士	甲斐知恵子	PROFESSOR: Chieko Kai, DVM, Ph.D.
教授	獣医学博士	河岡義裕	PROFESSOR: Yoshihiro Kawaoka, DVM, Ph.D.
特任助教	獣医学博士	野田岳志	PROJECT ASSISTANT PROFESSOR:Takeshi Noda, DVM, Ph.D.
特任助教	獣医学博士	藤田賢太郎	PROJECT ASSISTANT PROFESSOR:Kentaro Fujita, DVM, Ph.D.
特任助教	農学博士	倉石 武	PROJECT ASSISTANT PROFESSOR:Takeshi Kuraishi, Ph.D
特任助教		海老原秀喜	PROJECT ASSISTANT PROFESSOR:Hideki Ebihara
感染制御部門 Department of Infectious Disease Control			
教授	医学博士	岩本愛吉	PROFESSOR:Aikichi Iwamoto, M.D.,D.M.Sc.
教授	医学博士	笹川千尋	PROFESSOR:Chihiro Sasakawa,D.M.Sc.
微生物学分野 Microbial Infection			
教授	医学博士	俣野哲朗	PROFESSOR:Tetsuro Matano, MD.DMSc
特任助教		武内寛明	PROJECT ASSISTANT PROFESSOR:Hiroaki Takeuchi
ウイルス学分野 Viral Infection			
准教授	獣医学博士	川口 寧	ASSOCIATE PROFESSOR; Yasushi Kawaguchi, DVM, Ph.D
細菌学分野 Bacteriology			
准教授	歯学博士	中川一路	ASSOCIATE PROFESSOR; Ichiro Nakagawa, D.D.S; Ph.D.
病原微生物資源室 Pathogenic Microbes Repository Unit			
教授	医学博士	笹川千尋	PROFESSOR:Chihiro Sasakawa, D.M.Sc.
特任助教	医学博士	金 玖秀	PROJECT ASSISTANT PROFESSOR:Minsoo Kim

SARSならびに鳥インフルエンザの流行は、新興感染症の脅威について警鐘を鳴らした。新興・再興感染症の国際性を踏まえ、我が国の感染症対策は研究体制から見直し、早急に研究連携体制の整備を行う必要があった。感染症に対する最も一般的な防衛対策がワクチンであることは論を待たないところであるが、新興感染症に対しては病原体の同定や、新たに治療法を開発することについても大学における研究組織が積極的に基礎的研究を展開し、新興感染症発生時に対応する公的機関が利用できるような基礎的知識を供給しなければならない。

このような背景を踏まえ、平成17年に感染症対策と感染症研究者養成のため、東京大学医科学研究所と大阪大学微生物病研究所に共同で感染症国際研究センターが設置された。本センターは、両研究所が有機的な共同研究体制を組むことにより、新規病原体の同定や解析、新規のワクチン開発等、感染症に対する先端的な医学・生物学研究と人材養成の拠点となることを目指している。

本センターは以下の二つの研究部門と「病原微生物資源室」から構成されている

## 1. 「高病原性感染症研究部門」

既知の高病原性感染症に関する対策研究を行うとともに、未知の新興感染症の発生に対しては、海外と共同して病原体の解明などを行っている。

## 2. 「感染制御部門」

ワクチンの開発や、発症予防法の開発を推進するとともに、海外研究拠点を活用しつつ難治性あるいは治療法の確立していない感染症の克服をめざした対策研究を行っている。

## 3. 「病原微生物資源室」

感染症に対する研究・教育遂行のためには病原微生物株を適正に維持・保存し、研究・教育現場へ供給するシステムが不可欠である。これまで重要な役割を果たしてきた東京大学医科学研究所の微生物株保存室と大阪大学微生物研究所の菌株保存室を統合運営し、データベースの共通化を含め組織の充実と発展を図っている。

SARS and avian influenza serve as warnings of the threats posed by emerging infectious diseases. The global impact of these and other emerging infectious diseases dictated establishment of a research environment aimed at preventing and mitigating the consequences of global disease agents. Although vaccines play a major role in the control of infectious diseases, basic research towards identification of causative agents and development of treatment measures are essential to managing emerging infectious diseases. Thus, academic institutions have a compelling responsibility to provide such information, which will be used to establish control measures by responsible government agencies.

Inasmuch, the Institute of Medical Sciences, University of Tokyo and the Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University jointly established the International Research Center for Infectious Diseases in 2005, with the express purpose of training infectious disease specialists and undertaking research which will ultimately promote the control of infectious diseases. Foundational to this charge, the Center will sponsor cutting edge biomedical research in infectious diseases, including identification and characterization of new pathogens and development of novel vaccines.

To accomplish this, the International Research Center for Infectious Diseases at the Institute of Medical Sciences, University of Tokyo is composed of the following departments and unit:

### 1. Department of Special Pathogens

Studies in this department focus on the control of known diseases caused by highly pathogenic organisms and characterization of newly emerging pathogens, in collaboration with scientists abroad.

### 2. Department of Infectious Disease Control

Work undertaken by this department include development of measures for disease prevention, including vaccines, as well as establishment of treatment regimens for infectious diseases lacking recognized therapy protocols, in collaboration with research centers located in other countries.

### 3. Pathogenic Microbes Repository Unit

To promote research in infectious diseases, a pathogen repository is an essential resource. Thus, the Pathogenic Microbes Repository Units of both the Institute of Medical Sciences, University of Tokyo and the Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University have now been centralized to promote operational efficiency.



教授	農学博士	甲 斐 知恵子
教授	獣医学博士	河 岡 義 裕
特任助教	獣医学博士	野 田 岳 志
特任助教	獣医学博士	藤 田 賢太郎
特任助教	医学博士	海老原 秀 喜
特任助教	農学博士	倉 石 武

Professor: **Chieko Kai**, DVM, Ph. D.

Professor: **Yoshihiro Kawaoka**, DVM, Ph. D.

Project Assistant Professor: **Takeshi Noda**, DVM, Ph. D.

Project Assistant Professor: **Kentaro Fujita**, DVM, Ph. D.

Project Assistant Professor: **Hideki Ebihara**, Ph. D.

Project Assistant Professor: **Takeshi Kuraishi**, Ph. D.

当部門では、既知の高病原性感染症に関する対策と研究、ならびに未知の病原体が発生した際には、海外と共同して病原体の解明を行っている。

#### 1. モルビリウイルス属

本研究分野では、モルビリウイルス（麻疹ウイルス、イヌジステンパーウイルス、牛痘ウイルス）の感染・複製機構に関する研究を行っている。我々はこれらのウイルスにおいて、リバースジェネティクス系を確立し、EGFPやluciferase遺伝子を発現する組換えウイルスを作製した。これらのウイルスを用いて、様々な細胞のウイルスへの感受性や、ウイルスの細胞への感染に関与する分子の解析を行っている。モルビリウイルスは、細胞のsignaling lymphocyte activation molecule (SLAM) をレセプターとして利用するが、SLAM陰性細胞へも感染することから、SLAM以外のレセプターの存在することが示唆され、またSLAM非依存的な細胞への感染をヘパリンが阻害することを明らかにした。現在新規レセプターの同定も進行中である。また簡便にウイルスの転写や複製を解析出来るminigenome系を確立し、転写・複製に関与する遺伝子領域や、複製蛋白の領域の解析を行なった。その結果を基に組換えウイルスを作製して、*in vitro*での性状と*in vivo*での病原性を解析している。

#### 2. フィロウイルス科

エボラウイルスは、時として致死率100%の出血熱を引き起こす、最も危険な病原体のひとつである。しかしその予防法や治療法は、現在もまだ確立していない。

私達の目的は、エボラウイルスの増殖機構を明らかにすることである。ウイルスが宿主細胞で増殖する際には、ウイルスゲノムや蛋白質同士の相互作用、あるいはウイルス蛋白質と細胞性因子との相互作用が欠かせない。そこで私達は、哺乳類細胞における蛋白質発現系を用いて、個々のウイルス蛋白質の機能解析や、ウイルス蛋白質と細胞性因子の特異的相互作用に焦点を絞り研究を行っている。

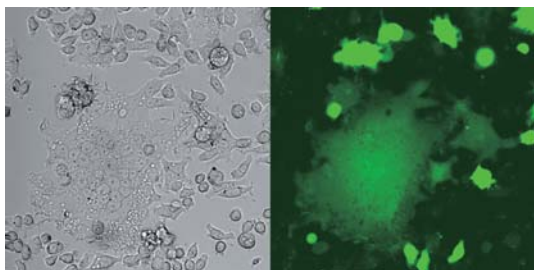


図1 エボラウイルスの増殖機構を明らかにすることである。ウイルスが宿主細胞で増殖する際には、ウイルスゲノムや蛋白質同士の相互作用、あるいはウイルス蛋白質と細胞性因子との相互作用が欠かせない。そこで私達は、哺乳類細胞における蛋白質発現系を用いて、個々のウイルス蛋白質の機能解析や、ウイルス蛋白質と細胞性因子の特異的相互作用に焦点を絞り研究を行っている。

Fig. 1 Recovery of recombinant CDV expressing EGFP. Left panel: phase contrast, Right panel: fluorescence image

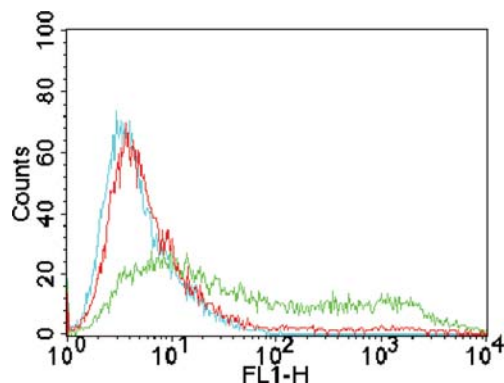


図2 ヘパリンによるCDV感染阻害 青：偽感染細胞 緑：ヘパリン非添加時 赤：ヘパリン添加時（1 mg/ml）

Fig. 2 Inhibition of CDV infection by heparin. Blue line: mock-infected, Green line: without heparin, Red line: with heparin (1mg/ml)

#### 1. Morbillivirus

Our laboratory is doing research on mechanism of infection and replication of morbilliviruses (measles virus, canine distemper virus and rinderpest virus). We developed reverse genetics system for these viruses, and constructed recombinant viruses expressing EGFP or firefly luciferase. Using these recombinant viruses, we analyze susceptibility of cells to infection and search for molecules involved in infection. Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) as a receptor. However, the presence of alternative pathway using the other receptor (s) was suggested, since recombinant viruses could infect SLAM-negative cells. We showed that SLAM-independent morbillivirus infection was inhibited by heparin. We are trying to identify the novel receptor molecule (s) for morbilliviruses. We have also developed minigenome system by which we can easily analyze transcription and replication of the morbilliviruses, and analyze the *cis*-acting elements of viral genome and amino acid regions of viral proteins involved in transcription and replication. Based on the *in vitro* data, we construct recombinant viruses and analyze the characteristics of the viruses *in vitro* and pathogenicity *in vivo*.

#### 2. Filoviridae

*Ebolavirus* causes severe hemorrhagic fever with high mortality rates of up to 90%. Currently, no effective vaccines and antiviral drugs are available. The long-term goal of our research is to elucidate the molecular mechanisms of *Ebolavirus* replication. Interactions between viral and host gene products during viral replication cycles are essential for viral morphogenesis and determine the consequence of infection. Hence, using mammalian expression systems of viral proteins, our research has centered on interactions between virus and host and the roles of individual viral proteins in viral infection.

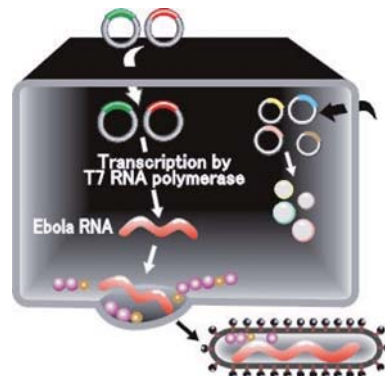


図3 リバースジェネティクス：非感染性エボラウイルス粒子の人工合成法

Fig. 3 Reverse genetics system for generation of *Ebolavirus* particles.

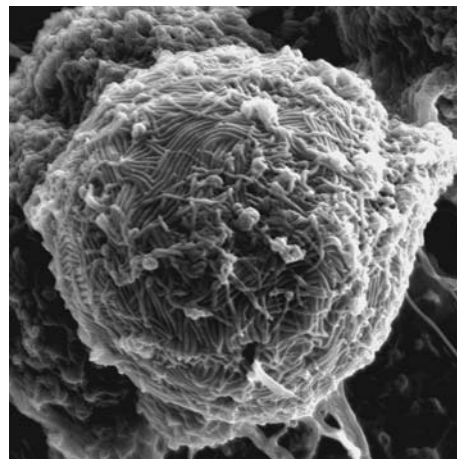


図4 エボラウイルス感染細胞：無数のエボラウイルス粒子が細胞表面を覆っている

Fig. 4 An *Ebolavirus*-infected cell. Numerous filamentous viruses cover the cell surface.

教授 医学博士 岩 本 愛 吉  
教授 医学博士 笹 川 千 尋

Professor: **Aikichi Iwamoto**, M. D., D. M. Sc.  
Professor: **Chihiro Sasakawa**, D. M. Sc.

本研究部門では、ワクチンの開発や、発症予防法の開発を推進するとともに、難知性あるいは治療法の確立していない感染症の克服を目指した対策研究を行っている。

## 1. HIVおよび呼吸器ウイルス (岩本研究室)

我々は、HIVを中心に患者さんの診療に基づいた感染症研究を行っている。診療上の重要な問題点を研究する一方、研究室での成果を臨床にトランスレーションすることを目指している。現在の主な研究テーマは以下の通りである。

- (1) HIVの病原性研究：HIVが宿主の免疫機構をすり抜け、免疫能を破壊していく根本的な機構を解明することを目標に、研究を行っている。
- (2) 薬の副作用回避のための研究：免疫不全の進行したHIV感染者が日和見感染症に罹患することを予防するため、しばしばST合剤が用いられる。しかし皮膚発疹等の副作用がかなり高率に発生するため、代謝酵素であるN-アセチルトランスメラーゼに焦点を当て、副作用を回避するための研究を行っている。
- (3) 呼吸器ウイルス感染症の迅速診断法の研究：呼吸器ウイルス感染症の診断のために独自に開発したLAMP法と免疫クロマトグラフィー法、多種類のウイルスを同時に検出できるPCR-蛍光ビーズ法などを比較検討している。また、フィールドでのウイルス検出をより簡便かつ鋭敏にするため、臨床検体からウイルスゲノムを抽出する方法を検討している。

## 2. 消化管系粘膜病原細菌 (笹川研究室)

多くの病原細菌は消化管の粘膜上皮を足場として感染・定着し、さまざまな疾患を引き起こす。粘膜上皮は、微生物に対するバリアーとして機能しており、粘膜へ感染した菌は、自然免疫システムにより認識され、非特異的・特異的免疫により迅速に処理される。しかし、病原細菌の多くは、これらの生体防御機構を巧みに回避・抑制することにより粘膜バリアーへ定着することが可能である。これまでの研究により、粘膜病原細菌は、粘膜バリアー機能や炎症・免疫応答をさまざまに制御するための、高度に進化した感染システムを備えていることが示唆されているが、いまだに不明点が多い。本研究分野では、ヘリコバクターピロリ、赤痢菌、腸管病原性大腸菌をモデルとして、病原細菌の粘膜バリアーへの感染・定着メカニズム、炎症・免疫応答の回避機構、およびそれらに関わる病原因子と宿主因子の相互作用と病態形成における役割を、分子、細胞、組織、個体の各々のレベルで包括的に理解することを目指す。また得られた知見をもとに、安全なワクチンの開発、感染モデル動物の開発、および感染制御に応用することを行っている。

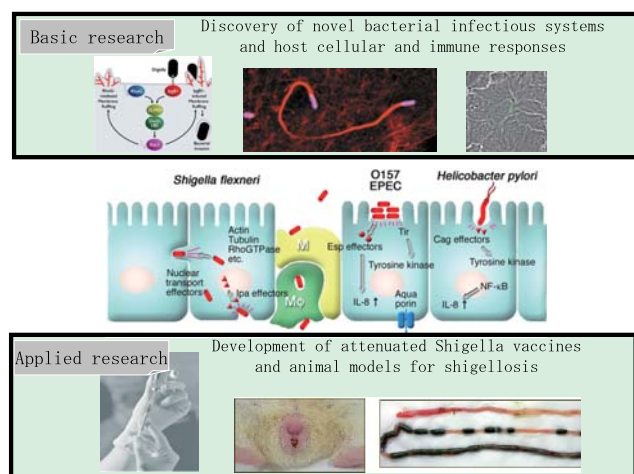


図 笹川研究室では、病原性細菌の感染成立とそれにおける宿主細胞及び免疫応答を研究している。これらの基礎研究の知見を基盤に、より安全なワクチンの開発を目指す。

Fig. Our major concern is the discovery of novel bacterial infectious systems and host cellular and immune responses. We aim to link between basic and applied research to develop new attenuated *Shigella* vaccines.

Work undertaken by this department includes development of measures for disease prevention, including vaccines, as well as establishment of treatment regimens for infectious diseases lacking recognized therapy protocols.

## 1. HIV and respiratory viruses (Iwamoto Lab)

The major targets of research in our laboratory are HIV and respiratory viruses. Our research is based on the clinic in the affiliated hospital. Briefly, our main subjects are:

- (1) Pathogenesis of HIV: The research is focused in the mechanism how HIV escapes from the immune pressure and destroy the immune system eventually.
- (2) Research to avoid adverse event of drugs: Cotrimoxazole is used for the prophylaxis and treatment of Pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients. Adverse events (AEs) such as skin rash are fairly frequent. We have been analyzing the surrogates to predict the AEs.
- (3) Rapid molecular diagnosis of respiratory pathogens: We developed LAMP primers for several respiratory pathogens. We are comparing the diagnostic power of LAMP, Immunochromatography and multiplex PCR/fluorescent beads methods. We are trying to develop a better sputum solvent for the field research.

## 2. Mucosal pathogenic bacteria (Sasakawa Lab)

Many pathogenic bacteria infect gastrointestinal tract and colonize over or within the epithelium, by which bacterial infection causes various diseases. Mucosal epithelium act as intrinsic barriers against microbes, since they possess innate and acquired immune systems to detect and exclude invading bacteria. Nevertheless, many pathogenic bacteria are able to circumvent and suppress host innate defense and immune systems. Recent studies have indicated that mucosal pathogenic bacteria have highly evolved infectious systems able to escape from host defense system. However, we must still admit that what we know about bacterial infectious strategies is just 'the tip of the iceberg'. We are currently highlighting bacterial infectious systems such as colonization of mucosal barrier, escape from host inflammation and immune responses, and strength of the infected foothold, especially in the context of molecular, and cellular levels of interplay between *Shigella*, *Helicobacter pylori* and pathogenic *E. coli* and their respective targeting host cellular factors. Our work thus includes studying toward a comprehensive understanding of how the bacterial effectors respond to induce pathologic features, from the viewpoints of molecular, cellular, tissues, and whole animal levels. The ultimate aim of our research is the development of attenuated vaccines, construction of animal models, and improvement in diagnosis and prevention of bacterial infection.



教授 医学博士 俣野 哲朗  
特任助教 医学博士 武内 寛明

Professor: **Tetsuro Matano**, M.D., D.M. Sc.  
Project Assistant Professor: **Hiroaki Takeuchi**, D.M. Sc.

当研究分野は平成18年2月に設立された。感染免疫学に視点をおき、「個体レベル」のウイルス複製機構を「分子レベル」で捉えることをテーマとしている。慢性ウイルス感染症の代表であるHIV感染症を対象とし、以下の2点を目的とした研究を進めている。

- (1) エイズ発症機序の解明
- (2) エイズワクチン開発

病原性ウイルスとして知られているものの多くは、自然免疫の壁をのりこえ病原性を発揮するが、感染後に誘導される獲得免疫を中心とした宿主防御免疫によって排除される。しかし、HIV感染症では、獲得免疫の誘導が認められた後もウイルス複製が制御されず、慢性持続感染が成立しエイズ発症に至る。我々は、このHIV慢性持続感染成立機序を解明し、さらにはその成立を阻止するエイズワクチンを開発することを目的として、サル免疫不全ウイルス（SIV）感染霊長類動物エイズモデルを用いた研究を進めている。

これまでに、HIV複製抑制に中心的役割を担う細胞傷害性Tリンパ球（CTL）を効率よく誘導するセンダイウイルスベクターワクチンシステムを開発し、これを用いてワクチン誘導CTLによるHIV複製抑制の可能性を示すことに成功した。さらに、サル主要組織適合遺伝子複合体（MHC）の解析を加え、ワクチンによりエイズウイルス複製抑制に至る世界で唯一のサル群を樹立した。現在、この独自のシステムを用いて、HIV複製抑制につながる免疫機序の解明を進展させるとともに、ウイルスと宿主の攻防の結果生じるウイルスゲノムの進化についての解析を進めている。これらの研究は、我々が臨床応用をめざしているエイズワクチンの今後の方向性を決めるうえでも極めて重要である。

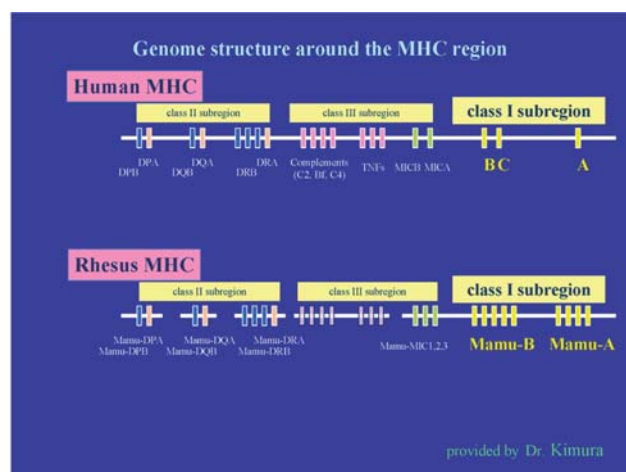
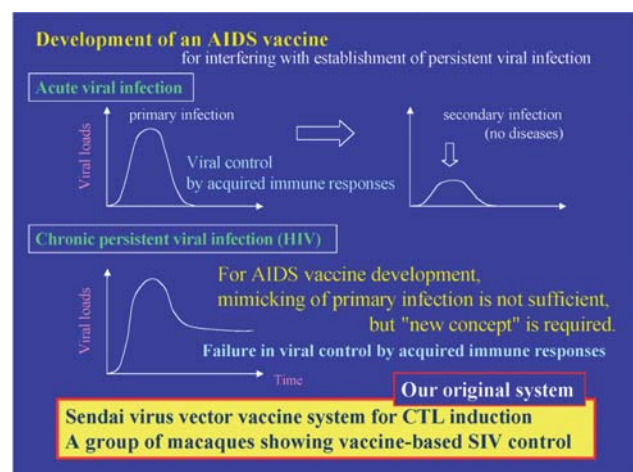
なお、霊長類動物感染実験については、医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターにて行っている。サルMHC解析については、東京医科歯科大学木村彰方教授、近畿大学宮澤正顯教授等との共同研究にて進めており、エイズワクチン開発研究については、国立感染症研究所およびディナベック社との共同研究にて進めている。

This division, established in February 2006, is working on Microbiology and Immunology to elucidate the “molecular” mechanism of viral replication “*in vivo*”. We focus on HIV, a representative virus inducing chronic persistent infection. Our current projects are clarification of AIDS pathogenesis and development of an AIDS vaccine.

Most well-known pathogenic viruses exhibit their pathogenic characteristics in the presence of innate immune responses but are contained by acquired immune responses. In HIV infections, however, acquired immune responses fail to control viremia and allow persistent viral replication leading to AIDS progression. For clarifying the mechanism of persistent viral replication and developing an effective AIDS vaccine interfering with its establishment, we are working on acquired immune responses in non-human primate AIDS models of simian immunodeficiency virus (SIV) infections.

We have been studying cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses that are crucial for HIV control and developed a recombinant Sendai virus vector vaccine regimen that efficiently elicits virus-specific CTL responses. A preclinical trial of this vaccine system has, for the first time, shown that vaccine-induced CTL can control SIV replication and, by analyzing major histocompatibility complex (MHC) haplotypes, found a group of macaques showing vaccine-based control of SIV replication. Taking advantage of this novel system, we are now trying to elucidate the immune mechanism for HIV control and analyzing viral genome evolution as a result of the interplay between the virus and the host. These studies contribute to establishment of our AIDS vaccine system leading to its clinical trial.

Our non-human primate experiments are performed at Tsukuba Primate Research Center, National Institute of Biomedical Innovation. The macaque MHC analysis is proceeding in collaboration with Prof. Akinori Kimura in Tokyo Medical and Dental University and Prof. Masaaki Miyazawa in Kinki University. The AIDS vaccine development research is in collaboration with National Institute of Infectious Diseases and DNAMEC corporation.



准教授

獣医学博士 川 口 寧

Associate Professor: Yasushi Kawaguchi, D. V. M., Ph. D.

ヘルペスウイルス科に属するウイルスは、牡蠣などの無脊椎動物から、魚類、鳥類、ほ乳類などを含む脊椎動物に至るまで幅広く分布しており、現在までに130種類以上のヘルペスウイルスが発見されている。ヒトを宿主とするヘルペスウイルスは8種類あり、神経疾患、粘膜性疾患、皮膚疾患、腫瘍性疾患といった様々な病態を引き起こす。また、馬、牛、豚などの家畜や、犬、猫などの伴侶動物には、それぞれ固有のヘルペスウイルスがあり、宿主に重篤な病気を引き起こす。当研究室では、ヘルペスウイルスのプロトタイプである単純ヘルペスウイルス、癌ウイルスであるEpstein-Barrウイルスをモデルとして、ヘルペスウイルスの増殖機構、生体内での生存戦略、病原性発現機構の解明を試みている。これらの基礎研究を通して、(i) ヘルペスウイルス感染症に対する制御法の確立、(ii) ウイルスを調教（改変）し、ヒト疾患に対する遺伝子治療ベクターやウイルス療法などに利用することを目指している。

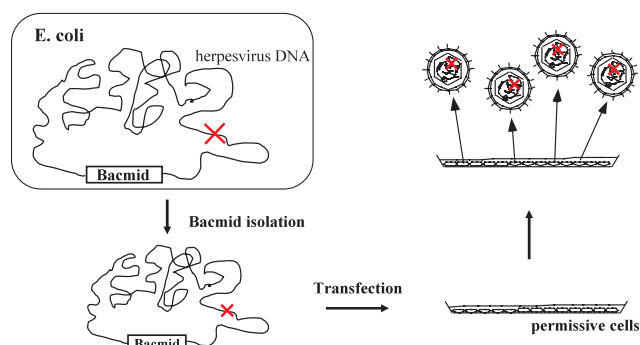


図 1 大腸菌遺伝学を利用したヘルペスウイルスの改変系

Fig. 1 Reverse genetics system for generation of recombinant herpesviruses using *E. coli* genetics

To date, approximately 130 herpesviruses have been identified, affecting most animal species. These viruses are associated with a variety of diseases such as encephalitis, malignancy and mucocutaneous diseases in human and animals. The objective of our research is to understand the mechanisms by which herpesviruses replicate in cells, survive and manifest diseases in their hosts. Our goal is to apply our fundamental findings for control of herpesvirus infections and development of viral vectors and manipulated viruses in human therapy. We are currently working on two human herpesviruses (herpes simplex virus and Epstein-Barr virus).

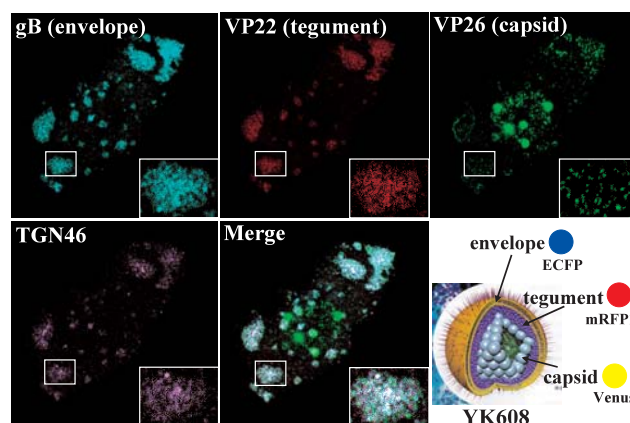


図 2 生きた感染細胞におけるヘルペスウイルス粒子およびトランスゴルジネットワークにおける粒子成熟の場の可視化

Fig. 2 Visualization of herpesvirus particles and virus assembly sites in trans-Golgi network in live cells.

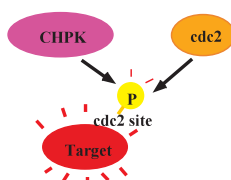


図 3 ヘルペスウイルスで保存されているプロテインキナーゼ（CHPK: conserved herpesvirus protein kinase）は、宿主細胞プロテインキナーゼcdc2を模倣する。CHPKとcdc2は標的因子の同一アミノ酸残基をリン酸化する。Cdc2は、転写、翻訳、アポトーシス、核膜、クロマチン、細胞骨格といった様々な細胞機構を制御している。cdc2様の活性をもつプロテインキナーゼをウイルスが保持することは、増殖の大部分を宿主細胞機構に依存しているウイルスにとって理にかなっていると考えられる。

Fig. 3 Conserved herpesvirus protein kinases (CHPKs) mimic a cellular protein kinase cdc2. It is advantageous for the virus that the protein kinase encoded by the virus expresses a cdc-2-like activity to modulate the cellular environment, since cdc2 regulates a variety of cellular processes including transcription, translation and structural changes in the nuclear envelope, cytoskeleton and chromosomes.



准教授

歯学博士 中 川 一 路

Associate Professor: Ichiro Nakagawa, DDS, Ph.D.

病原性細菌は、宿主の免疫機能を回避する様々な能力を身につけることにより進化してきた。また、対抗する宿主も、細胞の持つ様々な機能を駆使して、感染防御を行っている。我々の研究分野では、このような病原性細菌の進化と、これに対抗する生体内、特に細胞内の感染防御機構を明らかにすることに焦点を絞り、研究を進めている。

#### 1. 細胞内の感染防御機構について

我々の研究室では、細胞内に侵入する病原性細菌に対する防御機構の1つとして、細胞内に侵入するA群レンサ球菌が、上皮細胞内の自食作用（オートファジー）によって、捕獲・分解されていることを明らかにしてきた。自食作用は、生理的な役割としては細胞内のアミノ酸レベルを一定に保つために、細胞が飢餓状態に陥った場合に動員されるメカニズムで、細胞内の小器官やタンパク質を非選択的に分解することが知られている。なぜ、このような非選択的な分解機構が細胞内に侵入した菌を選択的に捕獲し、分解できるのか、その分子メカニズムは明らかとはされていない。そこで、細胞内のどのような分子が細胞内に侵入した菌を認識し、オートファジーの誘導を引き起こすのかについて解析を進めている。また、グラム陽性菌の代表的な菌種であるレンサ球菌やブドウ球菌を用いて菌のどのような分子が認識されるのかについても解析を行っており、宿主因子・菌体因子双方から感染防御機構について解析を進めている。

#### 2. 病原性細菌の進化

病原性細菌は、生体の防御機構に対抗するため、ゲノムの再構成や、外来性遺伝子の取り込みなど様々な方法を用いて進化してきたと考えられる。例えば、ある菌は、ヒトの表層に生息できるような機構を維持し、また、あるものは、細胞内に侵入することにより、自己の生存を計る。近年のゲノム解析の急速な進歩により、数多くの病原性細菌のゲノムが明らかとなってきた。このような様々な菌種のゲノム情報を比較することにより、どのような課程を経て病原性を獲得してきたのかについて、上記の感染防御機構の回避メカニズムをモデルとして解析を行っている。

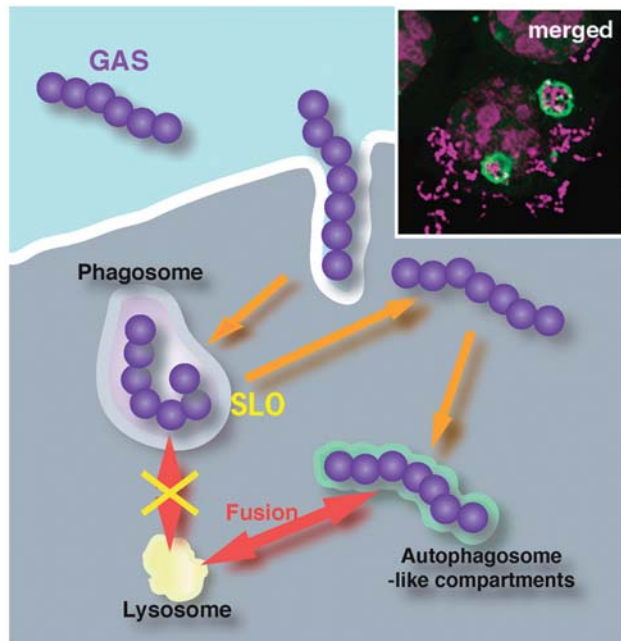


図1 細胞内に侵入したA群レンサ球菌は自食作用（オートファジー）によって捕獲・分解される。写真は、共焦点レーザー顕微鏡によるA群レンサ球菌をとらえたオートファゴソーム（緑）。

Fig. 1 Intracellularly invading group A streptococci (GAS) are acquired by autophagy. (Photo) Confocal microscopic images of autophagosomes with GAS compartments (green).

A number of pathogenic bacterial pathogens have been developing a variety of mechanisms to evade from the host defence mechanism, and to maximize their virulence for surviving. For counterattacking to bacterial infection, our immune system has also acquired the various defence mechanisms in the evolution. Our major research interests are to elucidate the bacterial evolution to escape from the host immune responses, and cellular defence mechanisms against the bacterial pathogens. Especially, we focus the analysis of recognition molecules and the cellular defence mechanism against the intracellularly invading pathogens.

#### 1. Intracellular host defense mechanism

Elimination of pathogenic bacteria harboured within host cells is crucial for host defence. The endocytic degradation pathway has been thought to be the only system against such intracellular pathogens. We demonstrated that the autophagic machinery, a bulk degradation system for cellular components, effectively eliminates the pathogenic group A *Streptococcus* (GAS) that has invaded non-phagocytic cells. Macroautophagy, usually referred to simply as autophagy, is a physiologically important cellular process for the bulk degradation of organelles and cytosolic proteins. The cytoplasm-derived contents of the autophagosomes are degraded by lysosomal hydrolases. This lysosomal degradation system is thought to be required for the non-selective degradation and recycling of cellular proteins. However, the recognition mechanism of the intracellular bacteria by the autophagic degradation system has not well understood. We are investigating the intracellular recognition molecules to induce autophagy, and the bacterial factors recognized by this new surveillance system, especially targeting major gram-positive bacterial pathogens such as streptococci and staphylococci.

#### 2. Comparative genomic analysis for pathogenic bacterial evolution.

Comparative genomic analyses indicate that the genes within closely related bacterial species are highly conserved, with the exception of inversions, translocations, phage integrations, and the mobile genetic elements. In particular, the genomic arrangement regions by inversion and translocation form a specific genetic segment called the "plasticity zone". The genes in plasticity zones have undergone genetic reorganization to a much higher degree than the rest of the chromosome, and this is thought to be related to the diversity of pathogenic bacterial phenotypes. Only comparative genomic analyses based on whole genome sequences can provide useful information about genomic organization. To develop effective prevention strategies or new therapeutic methods for bacterial infection, it is necessary to understand the biology of this organism at the genomic level. We are trying to analyze the genomic organization during the evolution how the pathogenic bacteria acquire the virulence genes to evade from the host defense systems.

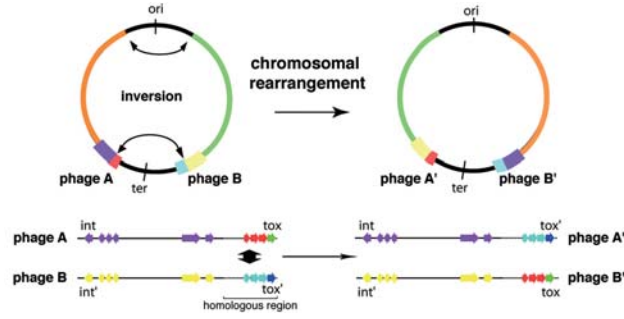


図2 A群レンサ球菌ではファージの挿入により、ゲノム構造そのものが変化し、進化の引き金となっている。ファージ領域の病原性遺伝子を含む領域は、相同組換えにより病原性遺伝子を入れ替えて、新たなファージとなる。

Fig. 2 Schematic diagram of phage-related rearrangements by chromosomal inversion in group A streptococci. Two phages integrated equidistant from the ter region exchange their virulent cassettes. int: integrase gene of phage region. tox indicates superantigen, mitogenic factor, or streptodornase genes.

教授 医学博士 笹川 千尋  
特任助教 医学博士 Minsoo Kim

Professor: Chihiro Sasakawa, Ph. D.  
Project Assistant Professor: Minsoo Kim, Ph. D.

当室は、日本全国の大学、国公立研究所をはじめ、地方自治体の衛生試験所、医療関係技術者養成学校、病院検査室、食品検査室、企業の研究室などへ、あらゆる試験の標準となる病原性細菌の分譲活動を行っている。2005年より、感染症国際研究センター・病原微生物資源室として、大阪大学微生物学研究所との協力・連携体制をとっている。

我々の社会は、海外渡航者の増加、食品をはじめとする輸入拡大、O157などの食中毒の発生、バイオテロにより、種々の高度病原細菌（強毒菌）に脅かされる危険をはらんでいる。また、高度医療の拡充、高齢化社会、HIV感染の拡大により、医療現場での日和見感染起因菌・多剤耐性菌の迅速な同定と治療への応用が重要である。

細菌学や感染症学を専門とする研究者や臨床従事者のニーズは一段と高まっており、研究と教育の充実は目下の緊急課題である。的確な研究・教育遂行のためには、由来の確実な病原微生物株を適正に維持・保存して、研究・教育現場へ供給するシステムが不可欠である。しかし日本国内での病原微生物と感染症の研究の場は主に大学にあるため、保存、供給体制はほとんど整備されておらず、個々の研究者の退職や組織の解体・再編などで貴重な菌株が消滅の危機に直面している。さらに、生物多様性条約のもとで、病原微生物の海外からの提供、購入は困難になりつつある。

このような状況下において、当資源室では、①病原細菌基準株を研究・教育、検査業務の陽性コントロールとして提供すること、②社会的に重要性の高い病原細菌を整備すること、③大学や公的研究機関での実習・研究のために提供することを目的として、病原微生物の収集・保存・病原性解析・及び分譲を行っている。当資源室が現在保有する約1,500株は主要な病原細菌をほぼ網羅したコレクションであり、その中にはOrskovの病原性大腸菌のコレクションなど国際的に貴重な菌株や、国内では当資源室にしか保有されていない病原細菌が数多く存在する。また、国立大学が独立行政法人化された現在では、病原微生物は付加価値のある生物資源として確保すべきものであり、当資源室の菌株提供事業の必要性は高い。さらに、細菌感染分野の研究基盤を活用して収集細菌のゲノムおよび病原性に関する遺伝子情報を整備することは、基準株としての有用性を担保する上で重要である。本資源室は、我が国の感染症対策および医学微生物学の教育・研究に、今後も貢献することが期待されている。

(1) 細菌菌株の収集・保存・データ管理

現在下記6項目に該当する病原細菌の代表的標準株とその派生株を網羅的に収集する必要があると考え、収集目標としている。

a) ゲノム配列決定株の網羅的収集

b) 院内感染起因菌（日和見菌・薬剤耐性菌）

c) 病原性大腸菌（腸管・尿路・髄膜感染起因菌、赤痢菌、EPEC、O157など）

d) 細胞内寄生菌（非定型抗酸菌、偏性細胞内寄生菌）

e) 人獣共通病原細菌（獣医学領域での主要病原細菌）（ブルセラ菌（ブルセラ症）、レプトスピラ菌（レプトスピラ症）など）

f) 新興細菌感染症起因菌・大規模感染症起因菌（ヘリコバクターピロリ、サルモネラ、ウェルシュ菌など）

寄託収集した菌株は、生化学的性状を精査した後に、適切な株を選択して保存するとともに、データベースを構築して一般にも一部公開している。

(2) 菌株の分譲

全国の研究機関、病院検査室、医学系教育機関などへ菌株を分譲している。また、日本細菌学会との連携のもと、認定菌株の分譲も行っている。

(3) 病原性解析による分譲菌株への付加価値創造

細菌感染分野と共同で病原微生物、とくに病原性大腸菌、新興細菌感染症起因菌の病原性解析をおこなっている。これらの情報をユーザーへ提供することで、分譲菌株に、当室独自の付加価値を付与している。



図1 自動細菌同定・感受性測定装置による各種細菌の検査同定

Fig. 1 Identification of various bacteria with automatic analyzer for bacterial identification and drug susceptibility test.

This laboratory was established as the Laboratory of Culture Collection in 1972 to collect, conserve and supply various standardized pathogenic bacteria. Since its establishment, we have distributed pathogenic bacteria to universities, public research institutes, hygienic laboratories of local governments, medical correlation technologist training schools, hospital laboratories, food laboratories, and research laboratories of companies of all over Japan. Our laboratory was recently renamed the International Research Center for Infectious Diseases, Pathogenic Microbes Repository Unit in April 2005 with a cooperation system with the Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University.

Our society is always threatened by emerging and reemerging infectious diseases with various kinds of altitude pathogenic microbes owing to increased foreign tourism, import increase including food, food poisoning such as the O-157 epidemic, and bioterrorism. In addition, by advanced medical developments, the aging society, and increased HIV infection, the quick identification of and therapy for opportunistic infection causative agents and multiple drug resistance bacteria have become important in the medical field.

The need for researchers and clinical practitioners specialized in bacteriology and infectious diseases has risen remarkably, and the substantial study and education required is an emergent problem. For thorough study and education, knowledge of bacteriology, a system of collecting pathogenic microorganism strains of reliable origin, to maintain and save them appropriately, and to provide them to cutting-edge researchers or educational establishments is indispensable. However, in Japan, research into pathogenic microorganisms and infectious diseases is performed mainly in universities, where there is no system for conservation and supply. Therefore, valuable bacterial strains have faced disappearance. Furthermore, under the CARTAGENA PROTOCOL ON BIOSAFETY for conventions of biological diversity, the provision and purchase of pathogenic microorganisms from foreign countries has become difficult.

In such circumstances, we are collecting, saving, and analyzing the pathogenicity of microorganisms and distributing pathogenic bacteria to 1) offer type cultures as a positive control in research, education and examinations, 2) prepare pathogenic bacterial strains that have socially high importance, and 3) offer microbes to universities or public research organizations for training or research. We possess about 1,500 strains that almost cover the main pathogenic microbes, including strains valuable internationally such as pathogenic *E. coli* of Orskov's collection, which is stored only in our laboratory in Japan. Furthermore, it is important to secure their utility as type cultures by preparing genomic and genetic information about the pathogenicity of our bacterial collection based on the researches of the Division of Bacterial Infection. Thus, our laboratory is expected to contribute to countermeasures against infectious disease, and to the education and research of medical microbiology in our country.

(1) Collection, preservation and data management of bacterial strains

It is necessary for us to collect representative type strains and the derivatives of pathogenic microbes corresponding to the following six items.

a) Comprehensive collection of genome sequencing strains.

b) The causative agents of hospital-acquired (nosocomial) infection, such as opportunistic infectious bacteria and antibiotic-resistant bacteria.

c) Pathogenic *Escherichia coli* associated with the intestinal and urinary tract or meningeal infections, including *Shigella*, EPEC and EHEC O-157.

d) Intracellular bacterial pathogens such as *Mycobacterium avium* and obligate intracellular bacteria.

e) Zoonotic agents causing brucellosis (*Brucella*), leptospirosis (*Leptospira*), and so on.

f) Pathogens causing newly emerging infections and outbreaks, such as *Helicobacter pylori*, *Salmonella* spp. and *Clostridium perfringens*.

We dissect the biochemical properties of bacterial strains collected by deposition, and maintain them appropriately. We are also opening the database of our collection to the public.

(2) Distribution of bacterial strains

We are distributing bacterial strains to research organizations, hospital laboratories, and medical educational institutions throughout the country. In addition, under cooperation with the Japanese Society for Bacteriology, we are distributing authorized bacterial strains.

(3) Value-added creation of a bacterial strain collection by pathogenic analysis

We are analyzing the pathogenicity of pathogenic microorganisms, especially pathogenic *E. coli*, the pathogenicity of new bacterial infection causative agents in cooperation with the Division of Bacterial Infection. Our collection has original added value by offering this information to users.

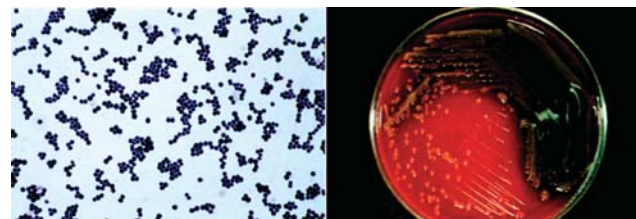


図2 黄色ブドウ球菌（左）と緑膿菌のコロニー（右）

Fig. 2 *Staphylococcus aureus* (left) and *Pseudomonas aeruginosa* grown on agar plate (right).



教授 薬学博士 井上 純一郎  
 准教授 理学博士 大海 忍  
 助教 医学博士 相良 洋  
 特任助教 医学博士 尾山 大明

Professor: Jun-ichiro Inoue, Ph. D.  
 Associate Professor: Shinobu Imajoh-Ohmi, D. Sc.  
 Assistant Professor: Hiroshi Sagara, Ph. D.  
 Project Assistant Professor: Masaaki Oyama, Ph. D.

疾患プロテオミクスラボトリーは、様々な生命現象や疾患のメカニズムをタンパク質レベルで明らかにすることを目的として設立された研究施設で、ナノフロー型液体クロマトグラフィー質量分析システムや電子顕微鏡を中心とする先端的なプロテオーム解析技術の基盤構築を進めている。更にゲノム科学の進展によって得られた大量の遺伝子配列情報を基に、細胞内タンパク質の動態を網羅的に計測することによって、生命をシステムとして理解する新しい研究パラダイムの創成を目指している。

また当ラボトリーは電子顕微鏡（相良）、質量分析（尾山）、ペプチド合成及びタンパク質調製と機能解析（大海）に関する研究支援も積極的に展開し、所内外の研究者との共同研究を通して多くの成果を上げている。

グループ1（大海 忍 准教授）

高次細胞機能をタンパク質分子の構造変化や動態に基づいて理解することを目指す。

## (1) 細胞死にかかわるプロテアーゼに関する研究

アポトーシスの情報伝達にはカスパーゼ群をはじめとする種々のプロテアーゼがかかわっている。これらのタンパク質分解系の相互作用に焦点をあて横断的解析を中心に研究を進めている。特に、活性型カスパーゼ、あるいは標的タンパク質が限定分解を受けて生じたポリペプチドに対する切断部位特異抗体を作成し、細胞レベルでのプロテオリシスを解析している（図1）。また、自発的アポトーシスを呈する好中球ではアクチンが特異なプロテオリシスを受ける。好中球におけるアクチン分解と細胞死や形態変化さらに食細胞機能との関係を調べている。

## (2) 合成ペプチドを活用した新しい細胞生化学的手法とプロテオミクス方法論の開発研究

タンパク質の翻訳後修飾や構造変化を細胞レベルで解析するために、合成ペプチドを利用して特殊抗体を作成している。切断部位特異抗体はプロテアーゼで限定分解された断片を、リン酸化部位特異抗体はリン酸化を受けたタンパク質を特異的に認識する。これらの抗ペプチド抗体を用いて細胞ごとの生化学反応を可視化することができる（図1）。最近では、切断部位特異抗体をペプチドライブラリーを用いて評価し（図2）、抗体をプロテオーム解析に活用することやペプチドを併用してタンパク質の構造変化や構造機能相関を推定することも試みている。

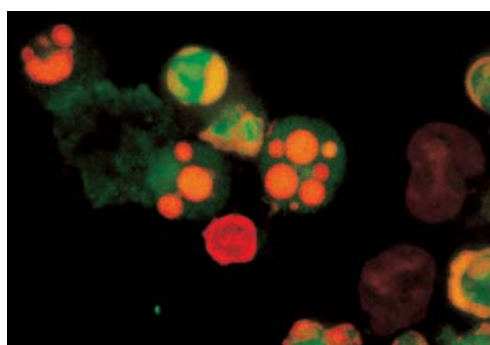


図1 細胞死を誘導したヒトT細胞Jurkatをポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼに対する切断部位特異抗体で染色した。PIによる核染色（赤色）に対してFITCで緑色に染まっているのがアポトーシス細胞。

Fig. 1 Cleavage-site-directed antibody against caspase-3-catalyzed poly (ADP-ribose) polymerase stain apoptotic human T Jurkat cells (green). Cellular DNA is stained in red with propidium iodide.

図2 ファージディスプレイ法による抗体の特異性評価

Fig. 2 The evaluation method for cleavage-site-directed antibodies by phage display.

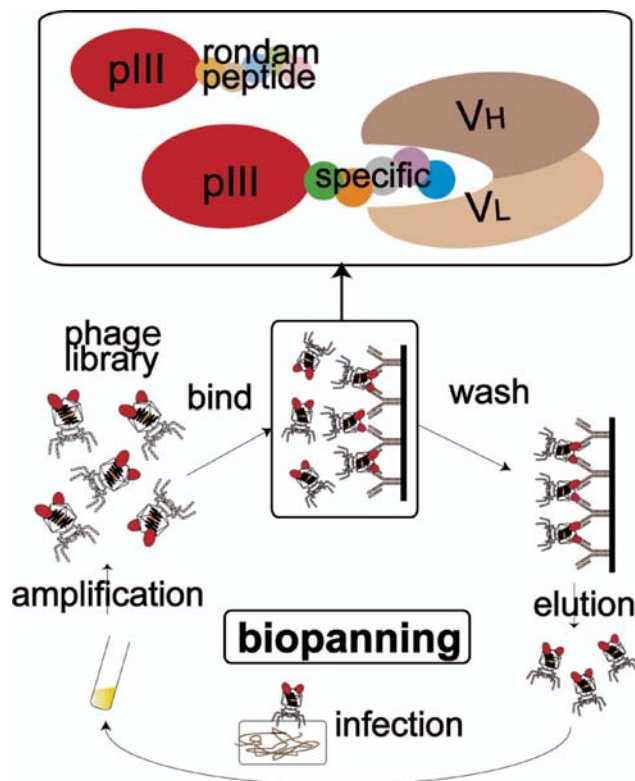
The mission of our laboratory is to develop technologies for protein research that enable us to analyze complex cellular systems leading to a variety of diseases such as cancer and infection. We mainly focus on the researches based on advanced technologies regarding mass spectrometry and electron microscopy for precise measurement of dynamic behaviors of functional protein networks.

We are also engaged in collaborative researches regarding electron microscopy (Dr. Sagara), mass spectrometry (Dr. Oyama), peptide synthesis and purification of proteins and their functional analyses (Dr. Imajoh-Ohmi) and have made a substantial contribution to many scientific achievements.

Group I (Associate Professor: Shinobu Imajoh-Ohmi, D. Sc.)

Our major research interest is to understand cellular events on the basis of structural changes and dynamics of proteins.

- (1) Various proteases such as caspases, calpain and proteasomes are involved in signal transduction for apoptotic cell death. Caspase 3/7 cleaves calpastatin, an endogenous inhibitor protein for calpain, during apoptosis. Subsequently, calpain is activated and suppresses cell death. In polymorphonuclear (PMN) leukocytes actin is cleaved by a serine protease into a 40-kDa form lacking amino-terminal region essential for cytoskeletal polymerization. Proteolysis of actin in PMN apoptosis remains to be elucidated.
- (2) We have been analyzing activation of zymogens and proteolysis of substrate proteins in situ in various states of cells by means of cleavage-site-directed antibodies that specifically recognize a terminal region of proteolyzed polypeptides but do not bind native proteins (Fig. 1).
- (3) Promyeloid cells become resistant to cytotoxic anti-Fas antibodies and lipopolysaccharide after differentiation into monocyte/macrophage-like cells. The differentiation may affect the cell-surface expression of the apoptosis receptors, and death signaling downstream of receptor-coupled pro-



- (3) 食細胞の増殖・分化と細胞死に関する研究  
単球/マクロファージ様に分化した細胞はFas抗原やリポ多糖受容体を介した細胞死に対して耐性を示す。このとき、受容体に共役するタンパク質分解酵素であるカスパーゼ8の活性化を含めて以降の連鎖反応が抑制される。サイトカインによってアポトーシス感受性が変化し、これは細胞増殖とも関わるらしい。耐性化の分子機構を追究している。

- (4) 細菌感染ストレスに対する応答と細胞死に関する研究  
赤痢菌は、感染時に宿主のマクロファージに侵入して細胞死を惹起する。細胞は分化の状態によって異なった死に方を示す。変異株を用いた解析で、赤痢菌との相互作用によって誘導される細胞死は、菌の病原性に関わらない典型的なアポトーシスと細胞侵入性赤痢菌によって引き起こされる非アポトーシス型細胞死に区別されることが判明した。したがって、細菌感染時にはこれらの細胞死が拮抗していると考えられる。赤痢菌の病原性にかかわるタンパク質とアポトーシス情報伝達系宿主分子との相互作用を中心に解析を進めている。

#### グループ2 (尾山大明 特任助教)

1. プロテオミクスとシステムバイオロジーによるシグナル伝達ネットワークの全体像の解明  
シグナル伝達系は細胞の増殖・分化などの複雑な生命現象を広く制御することが知られている。我々はタンパク質の安定同位体ラベル (SILAC) による高精度相対定量技術と高感度 nanoLC-MS/MS システムによるショットガンプロテオーム解析技術を組み合わせ、リン酸化シグナルネットワークの構成因子に関するダイナミクスデータを包括的に取得するシステムを確立した (図3)。本システムで得られたデータに基づく数理ネットワーク解析を通して、文献情報に基づく既存のパスウェイ構造を包括的に検証・修正することにより、疾患ごとのリン酸化ネットワークに関する特性の理解と新たな創薬ターゲットの探索に向けた理論的な解析基盤の構築が可能になる。

2. ヒトプロテオームの複雑な全体像を規定する翻訳開始システムの解明  
ヒトゲノム配列の解読と並行し、転写産物の網羅的な配列解析も国際レベルで精力的に進められてきたが、我々は低分子タンパク質に焦点を絞った高感度質量分析により、mRNAの5'末端非翻訳領域に由来する翻訳産物を世界で初めて直接同定することに成功した。さらに二次元 nanoLC-MS/MS システムを用いた大規模プロテオーム解析により、選択的な転写開始やスプライシングによる転写産物の構造調節、並びに翻訳開始部位の調節によって規定される多様な低分子タンパク質コード領域の存在が明らかになり、ヒトプロテオームの多様性に寄与する翻訳開始制御システムの新たな一端が示された。

#### グループ3 (相良 洋 助教)

脊椎動物の網膜は発生期中枢神経系の一部が突出することにより形成され、中枢神経系と同様の層状の細胞構築を示す。網膜最外層の視細胞で受容された光刺激は、二次ニューロンである双極細胞、さらに神経節細胞へと伝えられるが、その間に水平細胞、アマクリン細胞などによる情報統合が行われ、眼球を出るときにはすでにある程度の形態認識、動きの速度・方向などの認識が行われている。これらの情報処理は網膜におけるシナプスを介した神経回路により実現されると考えられるが、そのメカニズムについては未知の部分が多い。特にその形態学的基盤については電子顕微鏡が研究に用いられ始めた初期の研究で数多く試みられたが、その情報量の多さゆえにいずれも限定的な解析にとどまっている。近年のコンピュータの能力の飛躍的な進歩と遺伝子導入による特異的細胞の染色技術、さらには電子線トモグラフィー等の電子顕微鏡技術の発達により網膜における神経回路の網羅的解析が不可能ではなくなろうとしている。当研究室ではこれらの技術を駆使して網膜における情報処理の機構を明らかにしたいと考えている。

tease, caspase-8 is suppressed in apoptotic response.

- (4) *Shigella* is phagocytosed by macrophages but induces cell death of the phagocytes mobilized by innate defense system. The cell death seems to be related to host-cell-invasive activity of bacteria as well as differentiation state of the phagocyte. Molecular mechanism of the infection-induced cell death is under investigation in focus of interactions between cell-death-related proteins and bacterial factors.

#### Group II (Project Assistant Professor: Masaaki Oyama, Ph. D.)

1. Comprehensive description of signaling transduction networks by proteomics and systems biology

Signal transduction system is known to widely regulate complex biological events such as cell proliferation and differentiation. We have established an integrated framework for analyzing phosphoproteome dynamics using a highly sensitive nanoLC-MS/MS system coupled with Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell culture (SILAC) technology (Fig. 3). Mathematical modeling based on system-wide signaling dynamics data enables us to refine literature-based pathway structures and define disease-related regulatory networks, leading to generating a platform for theoretical identification of potential drug targets on a network-wide scale.

2. Expanding landscape of the human short ORFeome

In parallel with the human genome projects, human full-length cDNA data has also been intensively accumulated. Our previous mass spectrometric analysis of small proteins expressed in vivo provided the first direct evidence of translation of upstream short ORFs in the human full-length cDNAs. In-depth proteomics analysis using a two-dimensional nanoLC-MS/MS system revealed a novel post-transcriptional system that augmented the complexity of the human short proteome via alternative use of diverse translation start sites coupled with transcriptional regulation through alternative promoters or splicing.

#### Group III (Assistant Professor: Hiroshi Sagara, Ph. D.)

Vertebrate retinae have multi-layered structure similar to the central nervous system reflecting their developmental origin from the embryonic central nervous system. The photoreceptor cells in the outer most layer of the retina receive light stimuli. The information of the light is then transferred to the secondary neuron, bipolar cells, and next to the third neuron, ganglion cells that send their axons to the brain. During this process, horizontal cells and amacrine cells participate in the integration of the information. The integration of the light information takes place through the neural circuits that are formed by the synaptic connection between neural cells. But the mechanisms underlining this integration process remain unclear. Early fine morphological studies revealed only limited information because of their complexity. Recent progress in electron microscopy techniques, such as electron microscopic tomography, molecular biological techniques that enable us to stain only a specific species of cells, and the rapid improvement of the power of computers make it not impossible to analyze. We are trying to analyze the integration mechanisms of the light information within the retina making full use of these techniques.

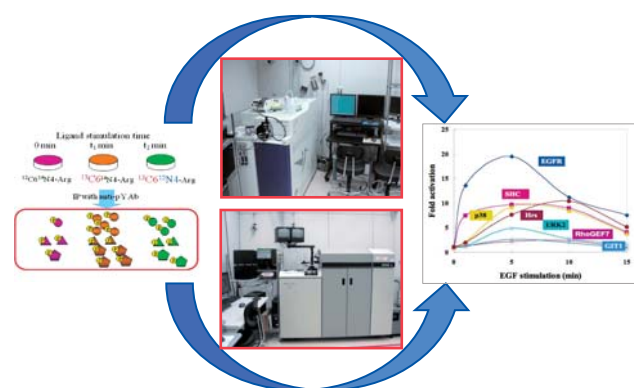


図3 SILAC-nanoLC-MS/MSシステムによるショットガンリン酸化プロテオーム解析

Fig. 3 Shotgun phosphoproteome analysis based on SILAC-nanoLC-MS/MS system.



図4 マウス大脳皮質におけるシナプス結合の様子

Fig. 4 Complex synaptic junctions between neural cell processes in the mouse cerebral cortex.



教授 農学博士 甲 斐 知恵子  
 助教 農学博士 米 田 美佐子  
 助教 理学博士 佐 藤 宏 樹

Professor: **Chieko Kai**, D. V. M., Ph. D.  
 Assistant Professor: **Misako Yoneda**, D. V. M., Ph. D.  
 Assistant Professor: **Hiroki Sato**, Ph. D.

RNAウイルスの病原性発現機構および種特異性決定機構を解明し、ウイルス病の発症や流行を防御することを目標としている。そのためにウイルスの複製や伝播機構、それに必要な生体内因子などについて、分子レベルから個体レベルに至る一連の研究を手掛けている。さらに新しいワクチンやウイルスベクターの開発も行っている。一方では遺伝的疾患モデルを用いた神経病変発現機構の解析を行っている。具体的テーマは以下に示した。

(1) モノネガウイルス感染症の病原性および種特異性の分子機構。

我々は、マイナス鎖一本鎖RNAウイルス（モノネガウイルス）であるモービルウイルス（麻疹ウイルス：MV、牛痘ウイルス：RPV、犬ジステンパーウイルス：CDV）及びニパウイルスにおいてcDNAからウイルスを作出し、遺伝子操作を可能にしている。特にイヌや宿主域を越えて野生動物界でのエマージングウイルスとして問題となったCDVではこのリバースジェネティクス系の樹立に初めて成功しMV、RPVでも確立した。モービルウイルスは致死率も高く、免疫抑制や免疫攪乱、持続感染と再活性化、種を越えた伝播など多くの問題を持ち、それぞれの宿主で最も重要な疾病の一つである。我々はそれぞれに対して自然な病態を再現する世界でもまれな動物感染実験モデル系を確立し、これらの比較研究によりヒトの疾患を総合的に理解する基礎研究を行っている。また、人に対し高い致死率の脳炎を誘発するニパウイルスにおいても、フランスINSERMとの共同研究により世界で初めてのリバースジェネティクス系の確立に成功した。このような新しい遺伝子操作系を開発できたことによって、遺伝子から個体に至る病原性発現や種特異性機構の研究を可能にした。これらを用い、ウイルス複製機構や病原性発現機構に関わるウイルス遺伝子および生体側因子の解明を目指して研究を進めている。

(2) モービルウイルスを用いた新しいウイルスワクチンおよびベクターの開発。

モノネガウイルスの特徴を生かし、新手法の遺伝子改変により人為的弱毒化、多価ワクチンおよび新型ワクチンの開発、さらに癌細胞を標的とした新しいターゲティングベクターの可能性も研究している。

(3) 遺伝的疾患ラットを用いた海綿状脳症発現機構の解明。

遺伝的疾患ラットを示すラットを用い、その病態メカニズムに関する分子機構の解明を進めている。

附属する実験動物センターではトランスジェニックやノックアウトマウスを中心とした約3万頭のマウスが維持され、技術スタッフが飼育管理し、受精卵による凍結保存、微生物学的クリーニングを行っている。

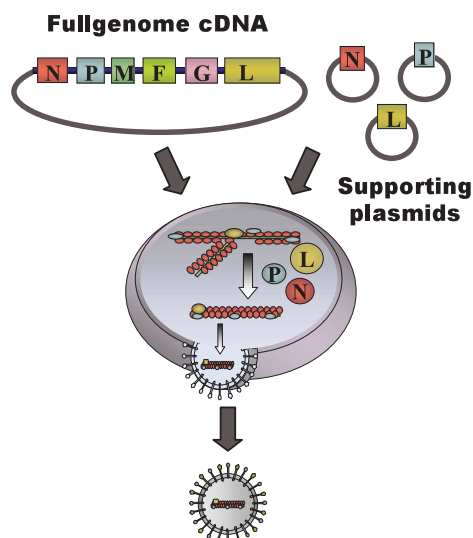


図1  
CDVのリバースジェネティクス系の概略図  
Fig. 1  
Model of Reverse genetics for CDV

Our major research interests are to elucidate molecular mechanisms of pathogenicity and species specificity of minus and single strand RNA viruses (Mononegavirales) and to control viral diseases. For these purposes, we are studying virus replication and identifying viral and host factors important for the expression of pathogenicity using a novel reverse genetics technique in this field. We are also developing new virus vaccines and virus vectors by genetic engineering.

(1) Molecular mechanisms of pathogenicity and species specificity of mononegavirales

We use our novel system which allows generation of morbilliviruses (measles virus, rinderpest virus, canine distemper virus) and Nipah virus from cDNA and thus enables engineering of the mononegavirales. Morbilliviruses are highly contagious, show various pathogenicities and considered as one of the most important causative agent of disease in each host. In collaboration with INSERM in France, we also succeeded for the first time in establishment of reverse genetics system for Nipah virus which induces encephalitis in human with high mortality rate. We study the roles of virus components and host factors including virus receptors in viral replication, pathogenicity and species specificity. These mechanisms were also analyzed in animal experimental models which show typical symptoms usually observed in natural affected hosts.

(2) Development of new virus vaccines against morbilliviruses and of virus vectors.

Using our novel technique of genetic engineering, we are developing attenuated and/or multivalent vaccines. We also attempt to use the viruses as novel targeting vectors for cancer.

(3) Mechanisms of developing pathological degeneration in central nervous system

Using rodent models which show genetically nervous symptoms with spongiform degeneration in CNS, we are analyzing the mechanisms of cell death and the molecular basis.

In animal research center, more than 30,000 mice, mainly transgenic or knockout, are kept for researches of IMSUT, and the technical staffs support their breeding, frozen storage of eggs, microbiological cleaning.

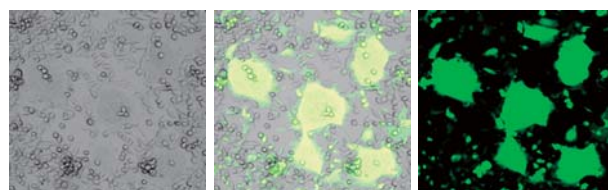


図2  
GFP遺伝子を挿入した組換えCDVの感染によって形成された多核巨細胞に見られたGFPの発光。  
Fig. 2  
Induction of fluorescence in syncytium infected with recombinant CDV with GFP gene

教授 医学博士 斎藤 泉  
 助教 医学博士 鐘ヶ江 裕美  
 助手 医学博士 近藤 小貴

Professor: **Izumu Saito**, M. D., D. M. Sc.  
 Assistant Professor: **Yumi Kanegae**, Ph. D.  
 Research Associate: **Saki Kondo**, Ph. D.

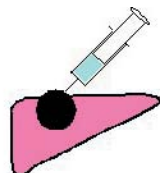
当施設は、アデノウイルスベクターと組換え酵素Cre及びFLPを用いた高効率がん細胞特異的遺伝子治療法および新規遺伝子発現制御法の開発を精力的に行っており、以下のプロジェクトを現在推進している。

- (1) 単一型がん特異的高度発現ベクターの開発：すでに開発した二重感染法を根本的に改良したがんの遺伝子治療用のベクターであり、がん細胞だけに高度に目的遺伝子を発現する。臓器全体あるいは全身的に投与して、転移した微細ながん細胞だけを死滅させる新しい遺伝子治療法を開発する。
- (2) 大容量アデノウイルスベクターの実用化：アデノウイルスゲノムの全遺伝子を除去し、約30kbまでの外来DNAを搭載できるアデノウイルスベクターはhelper-dependent (HD) ベクターといわれているが、作製法が極めて非効率で普及していない。現在、独自のFLP発現細胞株を用いて高効率のHDベクターを開発中であり有望な結果が出ている。免疫原性の少ない長期発現持続ベクターや30kbまでのプロモーター領域ゲノムDNAによる組織特異的発現など、遺伝子治療研究以外の基礎研究への画期的な応用も期待している。
- (3) 遺伝子置換法を用いた染色体上遺伝子の改変法の開発：アデノウイルスベクター上の配列をRMCE (recombinase-mediated cassette exchange) 法により染色体上にあらかじめ導入した標的配列へ高効率で組込むあるいは置換する方法を既に開発し特許を取得している。この技術をさらに改良し、染色体上の遺伝子改変技術の発生再生工学を含む基礎研究への利用や将来的には遺伝子治療への応用の可能性を追求する。

研究面以外に、当施設の斎藤は遺伝子組換え生物安全委員会の委員長を務めており、所内の組換え生物および研究用微生物の安全管理を担当している。

### “見える癌”の治療

汎用プロモーター  
腫瘍への直接投与



### “見えない癌”の治療

遠隔転移癌・播種性癌  
癌特異的プロモーター  
全身的・臓器全体への投与

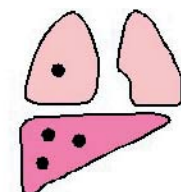


図1  
がん特異的遺伝子治療ベクター  
Fig. 1  
Cancer-specific promoter for gene-therapy

In this laboratory we actively work to develop novel and efficient methods aiming efficient cancer-specific gene therapy and regulation of gene expression. The research projects below are in progress.

- (1) Development of a “single-type” cancer-specific and efficient vector: This new vector is a thoroughly improved version of previously-developed “double-infection” vector and efficiently expresses a therapeutic gene selectively in cancer cells. We intend to develop a vector that selectively kills cancer cells present even as disseminated form among normal cells.
- (2) Improvement of high-capacity adenovirus vector: The helper-dependent (HD) adenovirus vector, which lacks most of the viral genome and bears large DNA up to about 30kb, is difficult to produce high yield and hence is not popular. We develop a high-yield HD vector using newly-constructed FLP-expressing cell lines and obtain promising results. We expect that this vector can be used as a vehicle in various fields of basic research other than gene therapy, with low antigenicity and long duration of expression, and tissue-specific expression under the control of genomic promoter up to 30kb.
- (3) Development of an efficient method for exchanging a gene located on the genome using RMCE (recombinase-mediated cassette exchange) technique: We have developed a method for transferring or exchanging a DNA sequence on the adenovirus genome onto the target sequence that had been introduced beforehand, and the method has been patented. We are improving the method further and pursue possibilities to application in the fields of basic research including development/regeneration and of future gene therapy.

Besides the research field, Saito in this laboratory serves as a head of the committee in this institute dealing with gene-modified organism and with microorganism in research, and gives advises under the related laws.

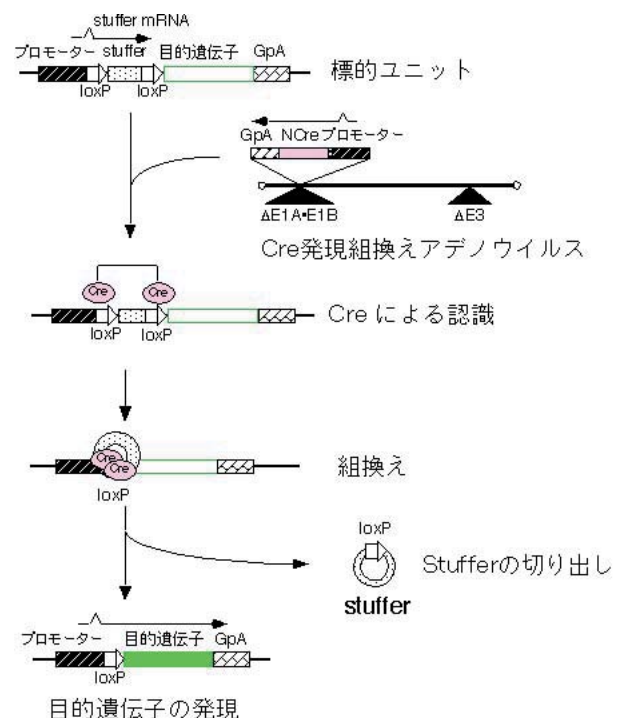


図2  
組換えアデノウイルスを用いたCre/loxP系による発現制御系  
Fig. 2  
Regulation of gene expression using recombinant adenovirus producing Cre recombinase



教授 農学博士 甲 斐 知恵子  
准教授 農学博士 服 部 正 策

Professor: **Chieko Kai**, D.V.M., Ph. D.

Associate Professor: **Shosaku Hattori**, D.V.M., Ph. D.

奄美病害動物研究施設は昭和40年に南西諸島の奄美大島に設置された。設置目的は、亜熱帯に位置する奄美大島で、熱帯性風土病の対策研究を行うことほかに、東洋区に属する同地域の動物の医学的研究を行うことであった。平成17年度からは、医科学研究所と大阪大学微生物研究所による国際感染症研究センターの附属施設にも組み込まれた

#### 【ハブに関する研究】

ハブは奄美大島、徳之島、沖縄本島およびその周辺の島々に分布する大型の毒蛇で、南西諸島では年間200名近い咬症患者が発生している。住環境内のハブの個体数を減らすことを目的としたモデル研究を行い、咬症者は次第に減少してきている。また、ハブ自身がつまみ毒に対するインヒビターの応用研究では、出血毒や筋壊死毒に対する阻害活性を持つ蛋白質が明らかになっている。

#### 【リスザル、ヨザルの人工繁殖】

現在ではワシントン条約などの動植物の保護条約の発効により、実験用霊長類の輸入はきわめて難しい情勢になっている。本施設では小型で温和な性質の実験用霊長類として南米原産のリスザル、ヨザルの人工繁殖を行っている。現在は、熱帯に多くの患者を抱えるマラリアの感染モデル動物として有用性が期待されている。

#### 【野生動物に関する研究】

奄美大島から沖縄にかけて生息する動物はアジア南部に生息する東洋区の動物と同じ起源を持つ種類が多く、旧北区に属する日本本土の動物とは異なっている。アマミノクロウサギやトゲネズミ、ケナガネズミなどは中新世の遺残種として他の地域には見られない遺伝的形質を持っている。これらの固有種を生物学的資源としてとらえ、その遺伝的特性や生物学的特性を解明することは、奄美大島全体の生物多様性の保護などにも貢献できると期待されている。

また最近移入種として定着したマングースの生態系に与える影響調査も、ハブの個体数動向との関係から研究を行っている。

#### 【霊長類を用いた感染実験】

霊長類を用いたP2、P3レベルの病原性解析を行うことができる実験設備では、現在までに、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス、マラリア原虫の感染実験を行った。

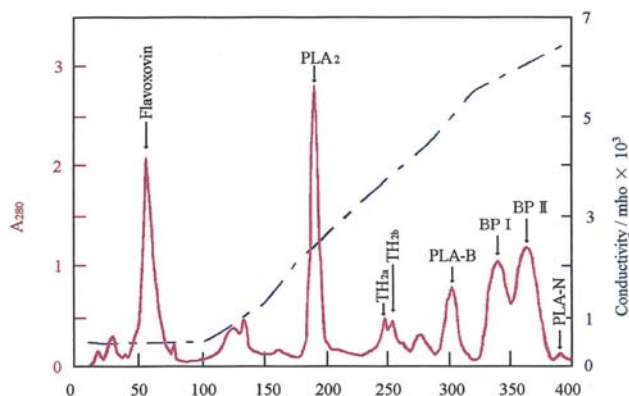


図1 ハブ毒のカラムクロマトグラフィー (Chromatography of venom proteins from Habu)

This Laboratory was established in 1965 in Amami-oshima Island in order to study on endemic diseases involving parasite, arthropods, and venomous snakes in the tropics or subtropics.

The Amami-oshima Island belongs to the Nansei Islands and the fauna is quite different from that in mainland of Japan. Since its establishment, trials have been carried out to utilize small mammals found unique in the island as experimental animals in addition to studies on prevention of Habu bites. As well known, successful eradication of filariasis from this island is one of the monumental works of the laboratory. Our present works are as follows:

#### 1) Research of Habu control.

Phospholipase A2 and its isozymes isolated from Habu venom have myonecrotic activity and hemorrhagic activity, and T2 protease has hemorrhagic activity. The binding proteins isolated from serum of Habu inhibit myonecrotic activity of phospholipase A2 and its isozymes.

#### 2) Reproduction of squirrel monkeys.

The squirrel monkey, *Saimiri sciurea*, is widely distributed in Central and South America. This monkeys are used to basic experiments on the infection and vaccination models for malaria.

#### 3) Research of wild animals

Amami-oshima Island is a habitat of animals and plants indigenous to the Nansei Islands. These animals occur originally in the Oriental region, including the Amami rabbit, the Amami spiny rat, the Okinawa long-haired rat.

Recently, the Java mongoose, *Herpetologica javanicus* grew in the wild as invasive carnivore. The population of the mongoose increases year by year and the habitat range is extending to south area in the Island. It is necessary to remove the invader to defend nature.

#### 4) Infection experiment using the primates.

The animal facilities for infection experiment using the primates were fully accomplished. The research on the pathogenicity of measles virus has been performed using these equipments.

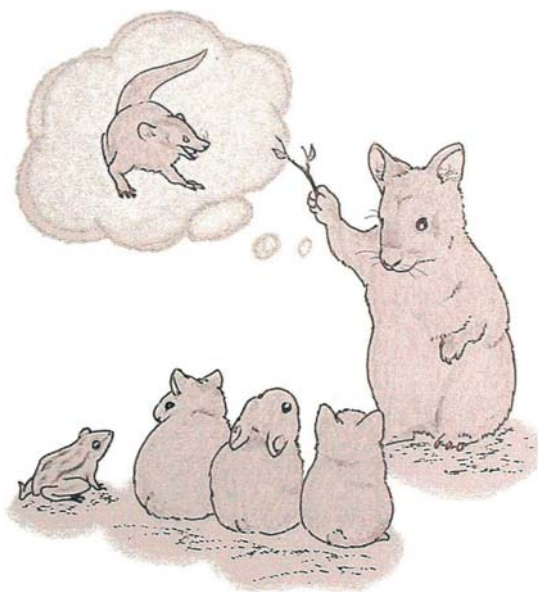


図2 奄美大島の固有種とマングース (Endemic species of the Amami Is. and mongoose)

教授	医学博士	岩 本 愛 吉 (兼)
教授	獣医学博士	河 岡 義 裕 (兼)
特任教授	理学博士	吉 池 邦 人
特任教授	人類学博士	林 光 江
特任教授	医学博士	北 村 義 浩
特任准教授	医学博士	松 田 善 衛

Professor: **Aikichi Iwamoto**, M. D., D. M. Sc.

Professor: **Yoshihiro Kawaoka**, D. V. M., Ph. D.

Project Professor: **Kunito Yoshiike**, D. Sc.

Project Professor: **Mitsue Hayashi**, Ph. D.

Project Professor: **Yoshihiro Kitamura**, M. D., Ph. D.

Project Associate: Professor **Zene Matsuda**, M. D., Ph. D.

アジア感染症研究拠点は、文部科学省の「新興・再興感染症拠点形成プログラム」の支援を受け平成17年度にスタートした。医科研を中心に、東京大学、熊本大学、理化学研究所、国立国際医療センターの研究者が国内研究グループを形成するとともに、北京市の中国科学院生物物理研究所 (IBPCAS) 及び微生物研究所 (IMCAS) に日中連携研究室を設置し、医科研の教員が常駐して共同研究を行っている。さらに、中国農業科学院ハルビン獣医学研究所 (HVRI) では高病原性鳥インフルエンザウイルス (HPAIV) の共同研究を行っている。また、中国における研究活動を支援するため、IMSUTプロジェクトオフィスを北京市に設置している。

## a. 構造ウイルス学および免疫学研究室 (LSVI)

LSVIはIBPCAS内の感染・免疫学研究センターに所属している。IBPCASはタンパク質科学、脳・認知科学の領域で優れた実績を持つ研究所で、LSVIではウイルスタンパク質の構造や機能を解析するとともに、ウイルスと宿主の相互作用の研究を行っている。また、診断や治療に役立つタンパク質工学の技術開発を行っている。

## b. 分子免疫学および微生物学研究室 (LMIMM)

LMIMMはIMCASのオリンピックキャンパス内の新館に設立された。120平米のBSL2相当実験室と50平米のオフィススペースからなる。LMIMMでは、日中の研究者が新興再興ウイルス感染症を対象に、基礎医学研究および臨床医学研究の見地から分子ウイルス学および分子疫学研究を行っている。

## c. HVRIとの共同研究プログラム

HVRIのP3施設を利用して、中国で分離したH5N1 HPAIVの動物感染実験を中心に研究を行っている。これまでに、人から分離したH5N1ウイルスがサルに重度の下部呼吸器疾患を引き起こすことや、ブタから分離したH5N1ウイルスの中には、ニワトリに対する病原性が異なるものが存在することなどを明らかにした。また、アジアにおけるH5N1ウイルスの流行状況調査なども行なっている。

## d. 北京プロジェクトオフィス

北京プロジェクトオフィスでは日本側の予算などを管理し、日中連携研究室や中国における日中共同研究を支援している。



図 1 中国科学院生物物理研究所 (IBPCAS) 全景とLSVI

Fig. 1 IBPCAS and LSVI



図 2 中国科学院微生物研究所 (IMCAS) 全景とLMIMM

Fig. 2 IMCAS and LMIMM

IMSUT Research Center for Asian Infectious Diseases is supported by a contract research fund (2005-2010) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT). IMSUT has established two joint laboratories in Beijing in collaboration with the Institute of Biophysics and Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences (IBPCAS and IMCAS, respectively), a collaborative research program with Harbin Veterinary Research Institute (HVRI), the Chinese Academy of Agricultural Sciences, and the IMSUT project office in Beijing.

## a. Laboratory of Structural Virology and Immunology (LSVI)

LSVI belongs to the Center for Infection and Immunity of IBPCAS, which is the national establishment of Brain and Cognitive sciences, and Protein science. Researchers in LSVI are involved in the study of structure and function of viral proteins. Study of the host-virus interactions is another major focus. Protein engineering techniques useful for the diagnosis and therapy of infectious diseases are being developed.

## b. Laboratory of Molecular Immunology and Molecular Microbiology (LMIMM)

LMIMM has been settled in IMCAS new buildings. It is equipped with a 120 m<sup>2</sup> BSL 2 laboratory and 50m<sup>2</sup> office spaces. In LMIMM, scientists from both countries are involved in the molecular studies of emerging and reemerging viral infectious diseases.

## c. Collaborative Research Program with HVRI

We are studying the pathogenesis of the highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses in mammals at a BSL3 laboratory of HVRI. We have shown that an H5N1 virus, isolated from a human in China, replicated in the lower respiratory tract of rhesus macaques, causing severe lung damage. We also determined the molecular basis of the differences in pathogenicity between two H5N1 isolates from pigs in Fujian Province, southern China in mice. In addition, we have conducted molecular surveillance of H5N1 viruses isolated in Asian countries.

## d. IMSUT Project Office

The IMSUT project office was set up in Beijing. It manages the project-hire personnel and the Japanese side budget for collaboration.



図 3 中国農業科学院ハルビン獣医研究所 (HVRI) とBSL3実験

Fig. 3 HVRI and BSL3 experiment



特任講師	農学博士	中 江 進
特任助教	医学博士	ハイシヒ ベアーテ
特任助教	バイオサイエンス博士	山 下 理 宇
特任助教	理学博士	山 本 勝 良
特任助教	理学博士	横 山 一 剛

Project Lecturer: **Susumu Nakae**, Ph. D.  
 Project Assistant Professor: **Beate Heissig**, MD, Ph. D.  
 Project Assistant Professor: **Riu Yamashita**, Ph. D.  
 Project Assistant Professor: **Katsuyoshi Yamamoto**, Ph. D.  
 Project Assistant Professor: **Kazumasa Yokoyama**, Ph. D.

フロンティア研究拠点は、文部科学省科学技術振興調整費「若手研究者の自立的な研究環境整備の促進プログラム」において採択された東京大学の課題「卓越した若手研究者の自立促進プログラム」(代表: 小宮山宏) によって運営されている。全学のプログラム運営委員会と連携を取りながら、医科学研究所内に設置したプログラム統括室、支援事務室が中心となってフロンティア研究チームリーダー(現在1名)およびフロンティア研究員4名の研究・教育活動を支援している。若手研究者には、それぞれ医科学研究所の中から教授がメンターとしてついており、研究・教育活動の指導・助言を行っている。

#### [中江グループ]

マスト細胞による免疫調節機構の解析

本研究室では、喘息や皮膚炎といったアレルギー疾患の発症及び病態形成の分子機構を明らかにすることを目的としている。そのようなアレルギーを遺伝子欠損マウスに発症させ、疾患の発症との関わりを遺伝子レベルから個体レベルで明らかにしていく。

#### [ハイシヒグループ]

生体内造血及び血管新生機構の解明と相互関連の理解

#### [山下グループ]

配列情報を元にしたゲノムワイドな転写・翻訳制御機構の解明

#### [山本グループ]

出芽酵母における高浸透圧応答性HOG MAPキナーゼ経路の活性化機構の解明

#### [横山グループ]

NYAPファミリーによる神経細胞特異的なシグナル伝達機構および生理的意義の解明

The Frontier Research Initiative is managed under the theme adopted by the University of Tokyo, “Promotion of Independence for Young Investigators” (representative: President Hiroshi Komiyama), funded by “Program for Improvement of Research Environment for Young Researchers” from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT). In cooperation with the university-wide program steering committee, the office of program supervision established within the Institute of Medical Science supports the research and training of mainly Frontier Research Team Leaders (currently one individual) and four Frontier Researchers. Various professors from within the Institute serve as mentors, offering guidance and advice on research and training matters.

#### [Nakae Group]

Regulatory roles of mast cells in immune responses

Our goals are to understand the molecular mechanism of development of allergic diseases such as asthma and dermatitis using gene-deficient mice.

#### [Heissig Group]

Cross-talk between hematopoiesis and angiogenesis: Understanding the role of hematopoietic cells in the regulation of angiogenesis

#### [Yamashita Group]

Genome-wide sequence analysis of transcription and translation regulation

#### [Yamamoto Group]

Analysis of the activation mechanism of the osmoregulatory HOG MAP kinase pathway in yeast

#### [Yokoyama Group]

Analysis of the NYAP family-mediated signaling pathway in neurons

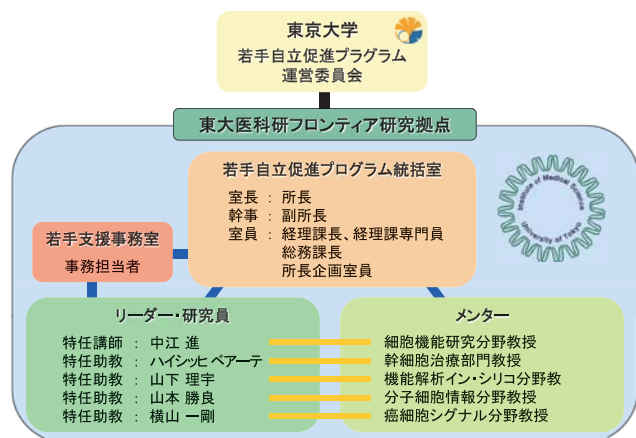
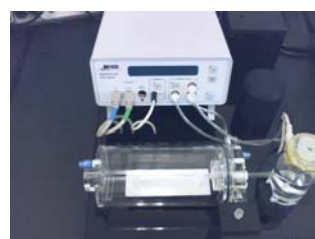


図1 「卓越した若手研究者の自立促進プログラム」東大医科研における運営体制  
Fig. 1 Management System of “Promotion of Independence for Young Investigators” in IMSUT

#### A 喘息様炎症の誘導



#### B 気道・肺機能測定装置



#### C 呼吸の解析例

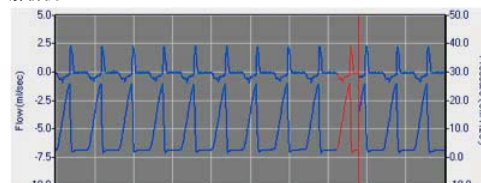


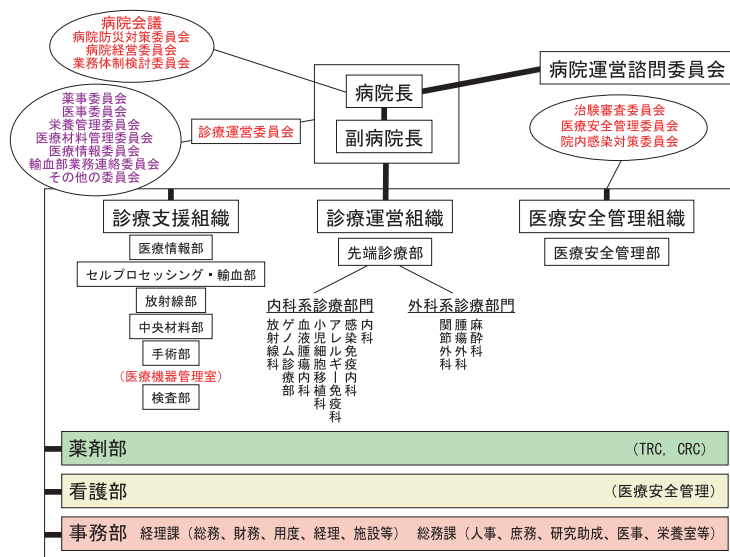
図2 気道抵抗値の測定  
喘息を誘導したマウスの重症度を写真のような機器を用いて精度よく評価を行う。  
Fig. 2 Evaluation of airway hypersensitivity in mice

The severity of airway inflammation in mice is assessed by using these instruments.

# ■ 附属病院 RESEARCH HOSPITAL

2004年4月より国立大学が法人化し、ほとんどの大学病院は国立大学法人直属もしくは医学部附属となった。医科学研究所附属病院は、全国で唯一の国立大学法人附置研究所附属病院（研病）である。2003年度に完成した8階建ての新病院棟には、135床の入院病床（7階は6床の完全無菌病室を備えた無菌病棟）と外来、最新鋭の医療機器や手術室等が配備されている。現在は血液腫瘍、固形癌、感染症、自己免疫疾患等、医科学研究所の設置目的に合致した疾患を主要対象（プロジェクト）疾患とし、最先端の診療を基礎に先端医療研究センターと一体となって各疾患の病態研究や、臍帯血移植を中心とした造血幹細胞移植、固形癌に対する新しい探索臨床研究（トランスレーショナル・リサーチ）を推進している。研病の運用組織は法人化とともに見直され、(1)診療運営組織、(2)診療支援組織、(3)医療安全管理組織の3つの機能的な運用組織を、薬剤部、看護部、事務部が包括的に支える構成とした。診療運営組織は、先端総合診療部のもとに研病の総力をもって最先端かつ全人的な診療に当たる体制とし、その中に内科系及び外科系の専門診療グループを形成している。2006年度には血友病関節症の経験の深い整形外科医一名と東京大学医学部附属病院・リハビリテーション部との連携により理学療法士一名を採用し、感染症を有する血友病者の診療科横断的な総合診療体制を確立するとともに、手術室稼働の向上に勤めている。診療支援組織は放射線部、セロボロッシング・輸血部、検査部、手術部、中央材料部、医療情報部等から構成され、小回りの効く形で研病の診療を支えながら、それぞれの部門で切磋琢磨している。先端医療機器を備えた研病であるがMEが配置されていなかったため、東京大学医学部附属病院・医療機器管理部との連携により2005年度よりMEを一名採用し、機器管理・運用に勤めている。医療安全管理組織は、医療事故対策という意味での安全管理に責任を持つばかりではなく、研病の特性としてのトランスレーショナル・リサーチの合理的なプロトコル作成、安全性や倫理性の確認等のうえでも極めて重要な役割を有している。ヒトゲノム解析センターを始め、ヒト疾患モデル研究センター、基礎医科学大部門など所内の基礎研究成果はいうまでもなく、国内外の優れた成果を臨床応用する場として機能することを目指す。2008年よりヒト幹細胞治療センターが設置され細胞療法がさらに発展すると期待される。がんトランスレーショナル・リサーチ、橋渡し研究支援推進プログラムをはじめとする外部資金の援助を受け、トランスレーショナル・リサーチの実践に可能な限りの努力を行っている。

Even after all the Japanese national universities were transformed into the national-university corporations in April 2004, the Hospital of the Institute of the Medical Science, the University of Tokyo (IMSUT) remained to be the only one Research Hospital in the country. A brand new 8-story hospital building is equipped with 135 beds including 6 completely biological clean rooms, out-patient clinic, advanced diagnostic and therapeutic machines and so on. At the moment, Research Hospital mainly targets hematological malignancies, solid tumors, infectious diseases, autoimmune disorders as project diseases. Based on advanced and human treatment, Research Hospital, together with the Advanced Clinical Research Center, aims at clinical studies on pathogenesis and interventional studies. The operational structure of Research Hospital is divided into three units; (1) advanced medical care unit, (2) care support unit and (3) safety management unit. These units are further supported by the nursing department, pharmacy and administration office. The advanced medical care unit consists of medical and surgical groups, in which professional subgroups provides high standard treatment. In 2006, Research Hospital recruited an orthopedician who is experienced with hemophiliac joint surgery. Also a physical therapist was recruited with the cooperative support by the Department of Rehabilitation of the University of Tokyo Hospital. With these two specialists, Research Hospital can improve the total care for the hemophiliacs with infectious diseases. The care support unit consists of Radiology, Cell-processing and Transfusion Service, Surgical Center, Laboratory Medicine, Medical Supply Center and Department of Medical Information System. Research Hospital is armed with many advanced medical equipment, however, no medical engineer (ME) had been allocated. With the cooperative support by the Department of Medical Instrumentation of the University of Tokyo Hospital, Research Hospital could recruit a ME in 2005. ME is allocated to the Surgical Center and takes care of all the medical instrumentation in the Research Hospital. The safety management unit is directly under the supervision of the director of the hospital and responsible not only for the medical safety issues but also for the rationality, safety and ethical issues of the protocol for the translational research. Research Hospital is a small but unique hospital with high standard care and full of medical sciences in collaboration with Advanced Clinical Research Center, Human Genome Center, Center for Experimental Medicine, three major basic research departments in IMSUT and other groups outside IMSUT. In 2008, Center for Stem Cell and Regenerative Medicine has been established, which is expected to facilitate cell therapies. All the activities and mission of Research Hospital can not be covered by the fixed operational expenses. Research Hospital has been supported by external funds such as Funding for Cancer Translational Research, Coordination, Support and Training Program for Translational Research and other external funds.



東京大学医科学研究所附属病院 運用機能概念図





教授 医学博士 山下 直 秀  
 講師 医学博士 中 岡 隆 志  
 助教 医学博士 大 野 秀 樹  
 助教 医学博士 磯 尾 直 之 (兼)  
 助教 医学博士 高 橋 直 之 (兼)  
 特任講師 医学博士 長 山 人 三 (兼)

Professor: Naohide Yamashita, M. D., Ph. D.  
 Lecturer: Takashi Nakaoka, M. D., Ph. D.  
 Assistant Professor: Hideki Ohno, M. D., Ph. D.  
 Assistant Professor: Naoyuki Iso-O, M. D., Ph. D.  
 Assistant Professor: Naoyuki Takahashi, M. D., Ph. D.  
 Project Lecturer: Hitomi Nagayama, M. D., Ph. D.

先端総合診療部は1997年にプロジェクト診療部として発足し、病院全体の診療に関係するとともに先端医療の臨床部門を担当する役割を担っている。この他に臨床プロトコル作成のための前臨床研究も行っている。活動状況は以下の通りである。

(1) 医科学研究所ヒトゲノム解析センターゲノムシークエンス解析分野によって各種癌において発現の亢進しているエピトープペプチドが明らかにされてきている。これらの解析データを基に中村研において開発された「癌を標的にしたペプチド療法」の中で胃癌・食道癌・肺癌の患者に対する癌ワクチンプロトコルを本診療部が担当し、2008年5月より医科学研究所病院において遂行中である。

#### プロトコルの概要

対象：標準療法不応、切除不能再発進行癌 (I/II相)。

主目的：がん患者に対するペプチドワクチン治療の安全性 (I相)、無増悪期間 (TTP) (II相)。

副次目的：免疫学的評価 (ペプチド刺激によるin vitro CTL誘導能、CD8分画とTregの推移) 及び腫瘍縮小効果に関連する情報 (腫瘍縮小効果と腫瘍マーカーの推移)。

投与方法：HLA-A\*2402またはHLA-A\*0201拘束性ペプチドを週2回投与、8週連続投与する。プロトコルによっては通常の化学療法を併用する。

症例数：評価可能症例数が14名に達した時点で終了。予定期間：1年間

(2) 樹状細胞を用いた悪性腫瘍に対する腫瘍免疫療法における反応例の解析

臨床研究として、悪性腫瘍に対する樹状細胞を用いた腫瘍免疫療法を行い、2つのプロトコルを既に終了している。この臨床研究は細胞プロセッシング寄付研究部門と協同で実施した。はじめのプロトコルは第IV期悪性黒色腫を対象とし、10例の患者さんにこの治療を施行したが、経過中2例において腫瘍の著明な退縮を認めた。これらの例におけるユニークな腫瘍免疫の関与を明らかにする目的で標的抗原の探索を行っている。現在までにMALDI-TOF/MSを用いた解析でCarbonic anhydrase IIが同定された。そのほかの標的抗原の探索の目的でメラノーマ組織からcDNAライブラリーを作成し、SEREX法 (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) による解析を行っている。

(3) 非翻訳RNA, *Dnm3os*の骨格形成における役割

非翻訳RNAの*Dnm3os*はmiR-199a, miR-199a\*, miR-214の3個のマイクロRNAの前駆体であるが、その役割に関しては現在明らかでない点が多い。東京大学代謝生理学教室 (栗原研) の共同研究で*Dnm3os*ノックアウトマウス (*Dnm3os<sup>lacZ/lacZ</sup>*) を作成し、機能解析を行っている。*Dnm3os<sup>lacZ/lacZ</sup>*は骨格異常を有し、多くのホモマウスは授乳期に死亡した。現在*Dnm3os<sup>lacZ/lacZ</sup>*の骨格異常の分子機作に関して解析を行っている。

(4) 胎生期心臓発生における流出路形成機構に関する解析

*hdf*マウスは*LacZ*応答遺伝子のトランスジェニックマウス作製中に出来たストレインであり、心形成不全のために胎生致死に至る。この系では*Cspg2*遺伝子座に遺伝子挿入された結果、*Cspg2*遺伝子の発現が傷害されていることが知られている。ホモ胎仔において胎生期9日目に神経提細胞の遊走が傷害されていること、頭部間充織においてアポトーシスが認められることが明らかになったが、神経提細胞は心血管流出路形成にも重要であることが知られており、更に解析を行っている。

(5) 大腸遠位側において発現する遺伝子・蛋白質の同定

潰瘍性大腸炎は非特異的な炎症性疾患であるが、病変部が直腸から連続的に口側へと進展する特徴を有する。この病変部の進展が疾患関連遺伝子の腸における部位的な発現勾配によるものではないかと考えた。

以前の報告などより大腸遠位側にて強く発現すると予測される遺伝子を選択し、これらの遺伝子について臓器別、消化管部位別RNA発現量をノザンプロットにより比較した。その結果、数種の遺伝子について大腸遠位側での発現増加が確認された。その遺伝子の発現蛋白に対するペプチド抗体を作成し、現在、腸管での蛋白の局在や大腸癌細胞株を用いて細胞増殖への影響について検討している。

Department of Advanced Medical Science was established in September 1997. We are planning and performing several projects described below to develop new therapies for several diseases, including cancer and ischemic disorders. (1) First, we participate in the peptide vaccine clinical trial at IMSUT hospital. We are investigating, (2) serological identification of melanoma antigens by recombinant expression cloning, (3) analysis of the role of newly identified non-coding RNA, (4) analysis of the mechanisms of cardiac outflow tract development, and (6) analysis of the Gradient Expression of Genes in Human Colonic Mucosa.

(1) Laboratory of Molecular Medicine, Division of Advanced Clinical Proteomics, Human Genome Center, IMSUT (Nakamura Laboratory) has identified several new epitope-peptides that were up-regulated in several kinds of cancer. Based on these data, phase I/II clinical trial to cancer patients were developed by Nakamura Laboratory. Among these trials, we are engaged in the clinical trials on the patients with either esophageal, gastric or pancreatic cancer from May 2008 at IMSUT hospital.

Outline of the clinical trial  
 Purpose: Feasibility and efficacy of combined modality intervention using tumor-associated/tumor vessel-specific peptide vaccination with or without chemotherapeutic agents in case of advanced/inoperable or therapy-resistant cancer patients. All peptides are restricted to HLA-A\*2402 or HLA-A\*0201, both are common HLA alleles among the Japanese human population.  
 Primary endpoints: Safety of peptide vaccination (phase I) and time to progression of cancer (phase II). As these trial are phase I/IIa study to confirm the feasibility, eligibility criteria is restricted to the end-stage cancer patients with no expected alternative therapy.  
 Secondary endpoints: Immune response (ELISPOT, Perforin/FoxP3 FACS, in vitro CTL assay etc.) & Tumor regression (Imaging study, tumor marker, etc.).  
 Design: vaccination of peptides, emulsified with incomplete Freund adjuvant is planned two times weekly for 8 weeks with or without standardized chemotherapy.

Estimated Enrollment: 14. Estimated period: one year.

cancer	HLA	peptides	Adjuvant chemotherapy
Esophageal cancer	A2402	URLC10, TTK, KOC1	none
Pastric cancer	A0201	URLC10, VEGFR1/R2	none
	A2402	URLC10, KOC1, VEGFR1/R2	TS-1
Pancreatic cancer	A0201	URLC10, VEGFR1/R2	TS-1
	A2402	VEGFR1	GEM
	A0201	VEGFR1	GEM

(2) Serological identification of melanoma antigens by recombinant expression cloning

We previously conducted dendritic cell therapy on 10 melanoma patients and 6 thyroid cancer patients. Remarkable tumor reductions were observed in two of melanoma patients. We aimed to identify some of the unique antigens targeted by dendritic cell therapy in these patients. To identify the target antigens, we first employed two-dimensional electrophoresis combined with Western blots analysis and matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight/mass spectrometry (MALDI-TOF/MS) methods. Through this strategy, carbonic anhydrase II was identified as an antigen that elicited serum antibody response to dendritic cell therapy in the patient. To further extend this study, we have constructed cDNA libraries from the melanoma tissues and have been performing SEREX (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) by using sera from melanoma patient.

(3) Analysis of *Dnm3os*, a non-coding RNA for skeletal development

*Dnm3os*, a non-coding RNA (ncRNA), contains three micro RNAs; miR-199a, miR-199a\* and miR-214, whose functions remain entirely unknown in mammals. We introduced the *lacZ* gene into the *Dnm3os* locus to recapitulate its expression pattern and disrupt its function in collaboration with Department of Physiological Chemistry and Metabolism, Division of Biochemistry and Molecular Biology, University of Tokyo. *Dnm3os<sup>lacZ/lacZ</sup>* mice exhibited several skeletal abnormalities and most homozygous pups died within 1 month. Now, the project to investigate the molecular mechanisms responsible for skeletal abnormalities in *Dnm3os<sup>lacZ/lacZ</sup>* mice is under way.

(4) Analysis on the mechanisms of cardiac outflow tract development

The heart defect (*hdf*) mouse is a recessive lethal mutation and shows defective formation of the cardiac outflow tract during development. Since *CSPG2* locus is disrupted in *hdf* mouse by transgenic insertion, *hdf* is a good model system to analyze the function of *CSPG2*. In this study, we identified that the migration of neural crest (NC) cells towards pharyngeal arches was disrupted in the *hdf/hdf* embryos. Moreover, massive apoptosis occurred in the cephalic mesenchyme of *hdf/hdf* embryos. Since NCC plays key roles in the formation of cardiac outflow tract, further analysis is under way.

(5) Analysis of the Gradient Expression of Genes in Human Colonic Mucosa

Ulcerative colitis is characterized by continuous inflammation extending from rectum to oral colonic mucosa. Epidemiological data have provided incontrovertible evidence that both genetic and environmental factors are important in the disease susceptibility. We speculate that the gradient expression of genes in human colonic mucosa might be related to the disease development and progression. First, we chose the genes whose expression levels were reported to increase toward the distal colon. Next, we evaluated the expression levels of these genes throughout the GI tract and in other tissues by northern blot analysis. As a result of this analysis, some genes showed the expression gradient to increase toward the distal colon. We have generated rabbit polyclonal antibodies against the protein encoded by the gene. We are currently examining whether or not expression of the gene has effect on cellular proliferation.

教授	医学博士	東 條 有 伸
准教授	医学博士	高 橋 聡
准教授	医学博士	内 丸 薫
助 教		大 井 淳
助 教	医学博士	湯 地 晃一郎
助 教		大 野 伸 広
助 教	医学博士	塚 田 信 弘
助 教	医学博士	幸 谷 愛

Professor: **Arinobu Tojo**, M. D., D. M. Sc.  
 Associate Professor: **Satoshi Takahashi**, M. D., D. M. Sc.  
 Associate Professor: **Kaoru Uchamaru**, M. D., D. M. Sc.  
 Assistant Professor: **Jun Ooi**, M. D.  
 Assistant Professor: **Koichiro Yuji**, M. D., D. M. Sc.  
 Assistant Professor: **Nobuhiro Ohno**  
 Assistant Professor: **Nobuhiro Tsukada**, M. D., D. M. Sc.  
 Assistant Professor: **Ai Kotani**, M. D., D. M. Sc.

当科では難治性血液疾患に対する新規治療法の開発を目的として下記の基礎的・臨床的研究を計画・遂行中である。

## (1) 造血幹細胞移植療法に関する研究

当科は造血幹細胞移植実施機関として我が国有数の実績を誇る。2005年度までに約500例以上の同種・自家造血幹細胞移植を施行しており、同時に急性・慢性移植片対宿主病（GVHD）や日和見感染症など移植関連合併症の治療も行ってきた。この間、遺伝子組換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の開発に携わり、本薬剤が移植医療の種々の局面できわめて有用であることを世界に先駆けて明らかにした。また、公的骨髓バンクの設立にあたって中心的な役割を担い、1992年の設立以来約70件の非血縁者間骨髓移植と約120件の非血縁者骨髓採取を担当してきた。その後、1997年の臍帯血バンク設立後は成人に対する非血縁者間臍帯血移植を積極的に推進し、1998年以来現在まで約200例という単一施設としては世界でもトップクラスの移植件数と世界最高水準の移植成績を誇っている。当科における移植幹細胞の主たるソースがこのように変遷する状況下で、より重要な課題となっている臍帯血由来細胞（造血幹細胞、免疫担当細胞、間葉系細胞）を利用する細胞療法の基礎的研究ならびに臍帯血移植後の免疫再構築、GVHD、移植片対腫瘍効果（GVL）の解析に他部署の協力を得て取り組んでいる。

## (3) 細胞ならびに分子標的療法に関する研究

B細胞リンパ腫に対する抗CD20モノクローナル抗体（リツキシマブ）と慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害剤（イマチニブ）の臨床導入を契機に、ガン治療における細胞ならびに分子標的薬剤の開発が加速度的に進んでいる。当科では、これらの薬剤の新たな適応疾患を検討する臨床研究を実施するいっぽう、他の高分子製剤（イムノトキシン、イムノアドヘシン）や低分子化合物（キナーゼ阻害剤、サイトカイン産生阻害剤）の臨床応用を模索するための基礎的研究に取り組んでいる。

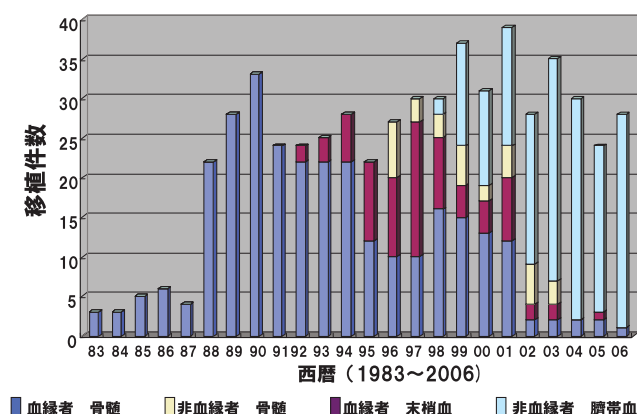


図1 当科における同種移植の年次推移

Our general interest is focused on planning and performing novel therapeutic strategies for intractable hematological disorders.

## 1) Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

As many as 600 cases of allogeneic or autologous HSCT have been performed and HSCT-related complications including acute/chronic GVHD and opportunistic infection have been treated until 2008. We developed recombinant human G-CSF and played a leading role in demonstrating its remarkable usefulness in HSCT. Based on our achievement as a main hub of HSCT centers in Japan, we greatly contributed to found the Japan Marrow Donor Program (JMDP) and have been continuously working for JMDP in not only transplantation but also collection of unrelated donor marrows. Recent years unrelated cord blood has turned to be our major stem cell source in HSCT. Since 1998 we have performed up to 200 cases of CBT in adults, which appears a distinguished experience in the world. During such a transition of our stem cell source, immunological reconstitution from the CB graft as well as the pathophysiology of GVHD and GVL is becoming our main theme to be elucidated, and we are now engaged in the basic research on novel therapeutic application of CB HSC and mesenchymal stem cells.

## 2) Cell and Molecular Targeted Therapy

Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) and Abl-specific tyrosin kinase inhibitor (imatinib mesylate) are representative promising drugs in the field of cell and molecular targeted therapy. We are trying to apply these drugs to other disorders than those originally approved for use (B cell lymphoma and CML, respectively). In addition, we are also performing basic studies on macromolecular agents including recombinant toxins and immunoadhesins as well as small molecule agents such as novel kinase inhibitors and cytokine synthesis inhibitors.

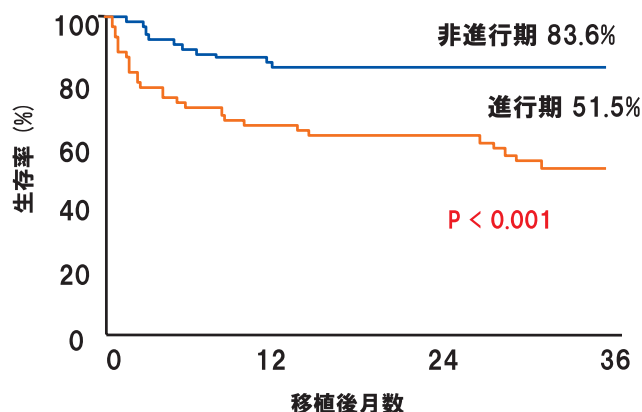


図2 当科における臍帯血移植の成績  
—疾患リスク別3年無病生存率—



教授	医学博士	岩 本 愛 吉 (兼)
講 師	医学博士	小田原 隆 (兼)
講 師	医学博士	藤 井 毅
助 教	医学博士	遠 藤 宗 臣
助 教	医学博士	鯉 渕 智 彦 (兼)

Professor:	Aikichi Iwamoto, M. D., D. M. Sc.
Lecturer:	Takashi Odawara, M. D., D. M. Sc.
Lecturer:	Takeshi Fujii, M. D., D. M. Sc.
Assistant Professor:	Tokiomi Endo, M. D., Ph. D.
Assistant Professor:	Tomohiko Koibuchi, M. D., D. M. Sc.

感染免疫内科は1981年に設置され、1986年よりヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の診療および研究をおこなっている。また、感染症に対する危機管理が不十分な我が国において、マラリアなどの熱帯病の治療や予防の指導などもおこなっており、我が国有数の国際感染症の診療機関でもある。さらに最近では、新興感染症への対策を念頭に置いて、急性呼吸器感染症に対する迅速で簡便な核酸診断法の開発研究をおこなっている。

## 1. HIV感染患者の診療と臨床研究

現在、外来患者約350名、入院患者4—8名のHIV感染者の診療を行っており、その数は増加の一途をたどっている。下図に示すように医科研附属病院で診療を行っているHIV感染者数は、1996年に国立国際医療センターにエイズセンターが設置された際にはほぼ半減したが、その後は日本のHIV感染者数の統計と同様に確実に増加している。

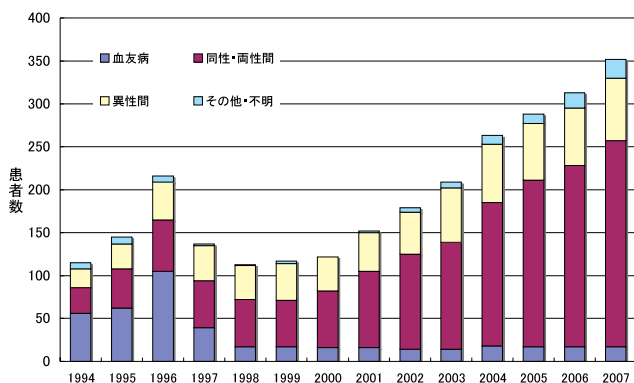
1996年にhighly active antiretroviral therapy (HAART: 抗HIV薬を3—4種類併用する治療) が導入されて以来、HIV感染者のウイルス量をコントロールし細胞性免疫を回復させることが可能となった。しかしながら、感染者は実質上ほぼ生涯に渡って治療を続ける必要があるため、抗HIV薬の長期毒性、薬剤耐性、医療費などが問題であり、HAARTを中断してもHIVの増殖をコントロールできる治療ワクチン研究が必要である。われわれは、患者末梢血から誘導した自己樹状細胞にHIV由来CTLエпитープペプチドを添加したワクチンをHAART施行中の患者に接種し、HIVに対する特異的細胞性免疫を賦活化したのちにHAARTを中断する第1相臨床試験を実施した。ワクチンにより誘導された特異的免疫でHAART中断後のHIV増殖を制御できるか否かを検討するのが最終的な目的である。ワクチンの安全性が確認され、臨床試験参加者4例中2例ではワクチンに対する免疫応答を確認したが、HIVの再増殖を抑制するまでの効果はみられなかった。強力な安全なアジュバントの開発、効果的な標的の発見等、有効なワクチンの開発に向けた取り組みが必要とされている。

## 2. 国際感染症

熱帯、亜熱帯に旅行して感染した熱性疾患の診療を行い、例年5—15例のマラリアを始め、デング熱やチフス等の治療を行っている。ダニを媒介とするリケッチア症やライム病の受診例もある。マラリア流行地への渡航前の予防内服処方や、海外での咬傷に対する狂犬病ワクチンや破傷風トキソイド接種の依頼も多い。日本の国際化に伴い外国人のHIV感染者の診療機会も増加している。また、2004年からはホームページ上にメーリングリストを公開して、海外渡航者からの電子メールによる健康相談を受け付けており、これまでに約80件の質問が寄せられている。

## 3. 急性呼吸器感染症の診断法の開発

近年、様々な重篤な新興・再興感染症の発生が世界的に大きな問題となっている。特に、SARS (重症急性呼吸器症候群) やH5N1鳥インフルエンザに酷似した呼吸器感染症は数多く、病原体の正確な鑑別診断は極めて重要である。われわれは、実際の臨床由来検体を用いて、LAMP法 (Loop-mediated Isothermal Amplification) や蛍光マイクロビーズアレイシステムなどの核酸検出法を駆使して、より迅速かつ簡便な病原体診断法の開発を進めている。



The Department of Infectious Disease and Applied Immunology (DIDAI) was founded in 1981, and started clinic and research works for HIV infection since 1986. DIDAI is also a major center for tropical diseases including treatment and pre-travel clinic for malaria in Japan where risk management for international infectious diseases is poorly organized. Recently, we have taken up development of rapid and convenient molecular diagnostic methods for acute respiratory infections with the prospect of emerging infectious diseases.

## 1. Clinical activities and clinical studies for HIV infection

Approximately 350 outpatients and 4–8 inpatients with HIV infection are under our medical care, and the numbers are still increasing. As shown in the figure, the number of HIV-infected patients managed in IMS hospital transiently decreased by half because of establishment of AIDS center in International Medical Center of Japan. However, the number is increasing steadily as Japanese statistics of HIV-infected patients.

Since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART; combination therapy with 3 or 4 antiretroviral agents) in 1996, it has become possible to control proliferation of HIV and recover patients' immunodeficiency. However, they have to continue HAART for whole their lives. Since long-term HAART may cause long-term toxicity, drug resistance, medical care inflation, etc., the effort to develop therapeutic vaccine which may contain HIV without HAART is mandatory. We conducted a phase 1 clinical trial utilizing autologous dendritic cells (DCs) pulsed with CTL epitope-peptides. The safety of peptide-loaded DCs was confirmed in HIV-positive patients. Two of the four participants showed specific response after administration of peptide-loaded DCs. However, the viruses rebounded in all participants and the vaccination did not affect viral set point after treatment interruption. Further effort to induce more potent HIV-specific immunity is needed.

## 2. Treatment of tropical diseases

We take care of 5–15 patients with malaria every year. Patients with dengue fever and typhoid fever as well as rickettiosis and Lyme disease were also admitted. We prescribe preventive medicine for malaria and inoculate therapeutic vaccines against tetanus and rabies for patients who had animal bites abroad. We started *i*-consultations for tropical diseases in 2004, and responded to more than 80 queries from overseas travelers. Numbers of foreigners with HIV infection are increasing as the Japanese society becomes international.

## 3. Development of diagnostic methods for acute respiratory infections

Emerging respiratory infectious diseases are actual threat in the 21<sup>st</sup> century. There are many conventional respiratory infections which resemble clinically severe acute respiratory syndrome (SARS) and H5N1 avian influenza. Rapid and sensitive diagnostic tests are necessary. We are trying to develop new diagnostic methods for acute respiratory infections, utilizing LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) and fluorescent-coated micro beads array system.

准教授 医学博士 辻 浩一郎 (兼)  
助 教 医学博士 海老原 康 博

Associate Professor: **Kohichiro Tsuji**, M. D., D. M. Sc.

Assistant Professor: **Yasuhiro Ebihara**, M. D., D. M. Sc.

小児細胞移植科は1998年4月に開設された新しい診療科で、現在は白血病・再生不良性貧血などの血液疾患に対する造血幹細胞移植を中心に診療を行っているが、将来的には小児の固形腫瘍・免疫不全症・先天性代謝異常症などの遺伝子治療の対象となる疾患の診療も視野に入れている。現在までに約50例の造血幹細胞移植の実績があり、予後不良の原疾患や再発期症例が多い中、非血縁者間移植やHLA不一致移植にも積極的に取り組んでいる。以下に現在進行中のプロジェクトを示す。

#### (1) 臍帯血移植

当科は、血液腫瘍内科と協力して、積極的に臍帯血移植に取り組む、同種骨髄移植と同等の治療成績を得ている。また、臍帯血移植の一層の発展を目的として、臍帯血中の造血幹細胞の性質を、細胞生物学及び分子生物学的手法を用いて解析している。

#### (2) 増幅造血幹細胞移植

ヒト造血幹細胞の体外増幅は、当科の主テーマの一つであり、ここで確立されたヒト造血幹細胞の体外増幅技術の臨床応用をめざしている。特に、最近開発されたNOD/SCIDマウスを用いたヒト造血幹細胞評価システムは、増幅造血幹細胞移植の有効な前臨床試験として期待されている。

#### (3) ヒトES細胞及びiPS細胞の臨床応用

ヒト胚性幹細胞 (ES細胞) は、臍帯血と同じく、出生前を起源とし、未分化性を維持した状態で、半永久的に増殖可能な幹細胞で、多能性を有することから、再生医療の細胞ソースとして期待されている。我々は、2002年に文部科学省の承認を得て、ヒトES細胞から、移植医療のための造血幹細胞、及び、輸血医療のための成熟血液細胞への分化誘導法の開発を行っている。さらに、これらの技術を基盤として、ヒト人工多能性幹細胞 (iPS細胞) の臨床応用も目指している。

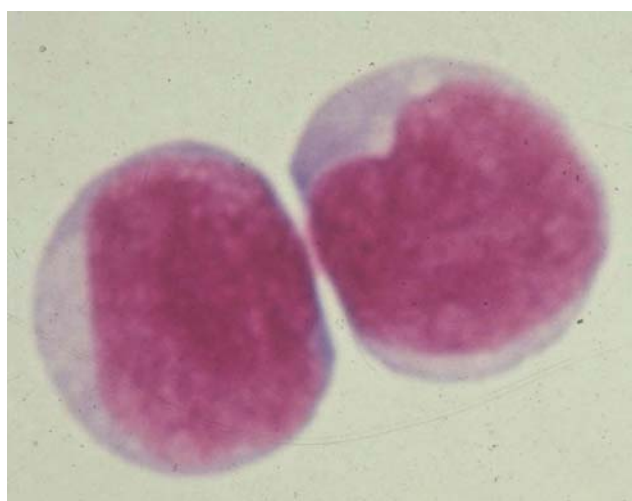


図1  
ヒト臍帯血中の造血幹細胞/前駆細胞 (CD34+細胞)

Fig. 1  
Hematopoietic stem/progenitor cells in human umbilical cord blood cells (CD34+ cells).

Department of Pediatric Hematology/Oncology was established in April, 1998. We engage in the treatment of pediatric hematological diseases such as leukemia and aplastic anemia mainly by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and pediatric solid tumors, immunodeficiencies and congenital metabolic diseases, which are also targets of gene therapy, will be included in our area. So far about 50 cases of HSCT have been carried out in cooperation with HSCT team in our hospital. In particular, unrelated HSCT or HLA mismatched HSCT were carried out for high risk patients. We are currently focusing on the following projects.

#### (1) Cord blood transplantation (CBT)

In cooperation with Department of Hematology/Oncology, we engage in CBT, and the outcome is comparable to that of allogeneic bone marrow transplantation. In addition, we are characterizing HSC in CB by the methods of cellular and molecular biology to expand CBT.

#### (2) ex vivo expanded stem cell transplantation

Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells (HSC) is one of main projects and research for clinical application of the expanded HSC is being undertaken. A novel system using NOD/ SCID mice is expected as a useful method for evaluation of human transplantable HSC.

#### (3) Clinical application of human ES and iPS cells

Human embryonic stem (ES) cells, as well as CB, originate from the period before birth, and can be maintained as undifferentiated cells in culture without apparent limits. The totipotent capacity of human ES cells suggests their possibility as a novel cell source for regenerative medicine. We are aiming at the establishment of the method for efficient production of HSC for therapeutic transplantation and functional mature blood cells for transfusion medicine from human ES cells. Based on the technology for the differentiation of human ES cells, we are also aiming at the clinical application of human induced multipotent stem (iPS) cells.

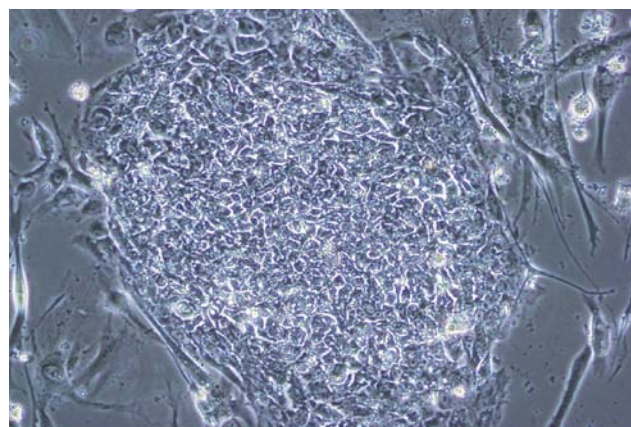


図2  
ヒト胚性幹細胞

Fig. 2  
Human embryonic stem cells.



教授	医学博士	森 本 幾 夫
准教授	医学博士	田 中 廣 壽
病院講師	医学博士	細 野 治
助 教	医学博士	河 崎 寛
助 教	医学博士	吉 川 賢 忠
助 教	医学博士	大 沼 圭

Professor: **Chikao Morimoto**, M. D., D. M. Sc.

Associate Professor: **Hirotohi Tanaka**, M. D., D. M. Sc.

Lecturer: **Osamu Hosono**, M. D., D. M. Sc.

Assistant Professor: **Hiroshi Kawasaki**, M. D., D. M. Sc.

Assistant Professor: **Noritada Yoshikawa**, M. D., D. M. Sc.

Assistant Professor: **Kei Ohnuma**, M. D., D. M. Sc.

アレルギー免疫科はリウマチ・膠原病患者を主な診療対象として2001年4月に開設された診療科で、外来・入院患者数は毎年増加の一途をたどっている。個々の患者さんにとって最善の、しかも可能な限りエビデンスにもとづいた医療を提供すべく努力している。一方で、先端医療研究センター免疫病態分野との密接な連携のもとに、先端治療開発に向けた臨床研究にも積極的に取り組んでいる。同分野では、リンパ球表面に発現される機能分子の構造と機能および炎症に関する転写因子や核内レセプターの免疫制御機構に関する研究成果が蓄積されており、膠原病をはじめとした難治性免疫疾患の病態解明、先端的治療法の開発にフィードバックすることをめざしている。

#### 1) リウマチ・膠原病の先端医療

骨関節疾患は社会の高齢化とともに増加の一途を辿っている。なかでも関節リウマチの患者さんは現在、日本国内で約70万人に達し、その罹病率は国民の約0.5%とされている。関節リウマチは多くの関節をおかす原因不明の疾患であり、患者のQOLを障害することから社会問題にもなっている。当科では診断確定後早期から抗リウマチ薬を積極的に使用して寛解導入を目指す治療を行っている。関節リウマチの治療は、生物学的製剤の出現により大きく進歩し、従来の疼痛を緩和したり短期のQOL改善を旨としたCareから免疫病態を標的とした治療による病気の進行阻止、寛解を旨としたCureへシフトしている。現時点で、抗TNF $\alpha$ 抗体（インフリキシマブ）、TNF $\alpha$ 受容体（エタネルセプト）などの生物学的製剤が関節リウマチの炎症の沈静化、機能回復、骨の修復などの効果を示している。免疫反応を標的とした治療が先端医療において重要な位置を占めるものと思われるが、今後ますます安全性と有用性の科学的検証が重要と考えている。

全身性エリテマトーデスなどの膠原病の治療において副腎皮質ステロイド療法は現在も中心的存在である。感染症や骨粗鬆症などの副腎皮質ステロイド薬の副作用に対する対策を積極的に実施するとともに、副腎皮質ステロイド薬の抗炎症・免疫抑制作用と副作用を分離する薬剤の開発をめざした基礎研究も展開されている。また、間質性肺炎や血管炎、肺高血圧症などの難治性病態に対しても免疫抑制薬をはじめとした実験的治療に積極的に取り組んでいる。

#### 2) 先端治療開発

CD26分子はT細胞の共刺激分子であり、dipeptidyl peptidase IV酵素活性を有しケモカインなどの機能発現を制御して炎症や免疫応答に深く関与している。抗CD26抗体はT細胞および種々のCD26陽性細胞の増殖を抑制することから、自己免疫疾患やGVHDなどの免疫病、CD26陽性の癌の治療への可能性が示唆されている。CD26抗体療法の開発のためにヒト化抗CD26抗体を作製し、来年度中にCD26陽性である悪性胸膜中皮腫、悪性リンパ腫へのヒト化抗CD26抗体の第I/II相臨床試験を計画している。

血清中には可溶性CD26が存在し、我々はこれまで免疫増強作用や抗がん剤の増強作用があることを示し、免疫病態に寄与している可能性を示してきた。これまでもHIV感染症や全身性エリテマトーデスにおける臨床的意義を明らかにしてきた。現在、生物学的製剤による治療による関節リウマチ患者での可溶性CD26の臨床的意義を明らかにすると同時に、岡山労災病院との共同研究で悪性胸膜中皮腫、慶應病院消化器内科との共同研究でクローン病や潰瘍性大腸炎での可溶性CD26についても臨床研究を続けている。

Our department is founded in 2001 to tackle systemic autoimmune inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and vasculitic syndromes and manages increasing number of those in- and out-patients. We provide patients personalized and evidence-based medical service. In collaboration with the Division of Clinical Immunology, ACRC, we are aiming such clinical research that definitely contributes to establishment of novel therapeutic approach, based on the recent achievement in the division, especially concerning functional analysis of lymphocyte surface molecules and transcription factor research on inflammation.

#### 1) Advanced medical treatment and care for collagen vascular diseases

Musculoskeletal disorders are now considered to be one of the major causes of disability in elderly persons. Concerning rheumatoid arthritis (RA), more than 700 thousands people are suffering from the disease in Japan. Given the recent development of anti-rheumatic drugs, we are trying to settle the disease down to remission, with starting anti-rheumatic drugs and/or immunomodulators immediately after diagnosis is made. After development of biologically active agents including anti-TNF $\alpha$  antibody (infliximab) and soluble TNF $\alpha$  receptor (etanercept) which could induce clinical and even radiological remission, treatment for RA may shift from care to cure. These advanced therapy targeting immune reaction might be more important for immune-mediated diseases and we should scientifically evaluate for efficacy and safety issues.

Glucocorticoids are still a key player in treatment of patients with these rheumatic disorders. However, occurrence of side effects of glucocorticoids is not idiosyncratic but dose- and duration-related. Close monitoring not only their therapeutic but also effects enables us to minimize the dose and duration of the therapy. Especially, prevention of osteoporosis is of our current pharmacological concern. On the other hand, we have been working with dissociation of therapeutic antiinflammation from side effects of glucocorticoids and recently identified a prototypical compound for that purpose.

#### 2) Development of novel advanced therapy

CD26 is a T cell costimulatory molecule with dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) enzyme activity in its extracellular region and is able to cleave selected biological factors such as chemokines to alter their functions. We have shown that anti-CD26 antibody could suppress proliferation of T cell and other CD26 positive tumor cells. We have developed the humanized anti-CD26 monoclonal antibodies to treat CD26 positive tumors such as T-cell lymphoma, malignant mesothelioma, as well as autoimmune diseases and GVHD and plan to perform phase I/II clinical trial in early next year.

The soluble form of CD26 is present in serum and recombinant soluble CD26 can enhance antigen induced T cell proliferation and sensitivity to doxorubicin and etoposide. We have described that serum soluble CD26 contributes to the immunopathogenesis of HIV infection and appears to be useful as a new disease activity measure for SLE. We have also measured soluble CD26/DPPIV levels in sera and synovial fluid from patients with RA and found significant decrease of serum soluble CD26 and its specific DPPIV activity. We plan to examine the effect of TNF- $\alpha$  blocking therapy (infliximab or etanercept) on serum levels of soluble CD26/DPPIV in patients with RA and its clinical significance. We have examined soluble CD26 and its specific DPPIV activity in serum of patients with asbestosis in collaboration with Okayama Rosai Hospital and also inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease or ulcerative colitis in collaboration with Gastrointestinal Unit, School of Medicine, Keio University.





准教授 医学博士 井上 優介  
 講師 医学博士 桐生 茂  
 助教 医学博士 渡辺 慎

Associate Professor: Yusuke Inoue, M. D., D. M. Sc.  
 Lecturer: Shigeru Kiryu, M. D., D. M. Sc.  
 Assistant Professor: Makoto Watanabe, M. D., D. M. Sc.

医用画像は、機器の進歩や情報技術の発達に支えられて、臨床医療および臨床医学における重要性を増している。当科ではマルチスライスCT、MRI、SPECTといった高度画像技術を用いて様々な疾患の評価を行っている。画像を用いた診断や治療効果判定は、一般診療のみならず、医科学研究所病院における橋渡し研究支援のためにも欠かせないものになっている。独自の研究活動として、画像技術を利用して様々な生物学的過程を非侵襲的に評価する方法の開発、改良を行っている。さらに、これらの方法を生体機能の解明、疾患の病態解析に応用している。

当科の主たる研究プロジェクトは以下のようなものである。

## 1) 臨床画像技術の開発と応用

医用画像技術を用いると、非侵襲的に患者や健常者の臓器・組織の形態、機能の評価できる。我々は、医用画像を用いた疾患診断技術、生体機能測定技術を開発・改良し、さらに疾患の病態解明に応用している。

## 2) 脳機能MRIによる高次脳機能の研究

脳機能MRIは神経活動部位の非侵襲的な検出を可能とし、脳機能の有力な研究手段として広く認められている。我々は脳機能MRIを用い、主に情動の活性に影響するような心理学的負荷をかけて、高次脳機能メカニズムを研究している。情動のメカニズムを理解し、人の振る舞いの神経学的背景を明らかにすることを目指している。

## 3) 小動物における分子イメージング研究

近年、前臨床研究におけるインビボ分子イメージングの役割が増大している。画像技術を用いると、疾患の進行、治療効果、薬物動態などを各個体で繰り返し評価できる。その個体自身をコントロールとして使用できるため、使用する動物が少なくても高い信頼性をもつ結果が得られる。我々はMRIや光イメージングを用いた小動物画像について、技術的研究を行うとともに、生物学的・医学的研究への応用を進めている。MRIは小動物実験のための有力な手段と認められているものの、費用がかさみ、実験に使用できる環境が限られているために、医科学実験でのMRIの使用は必ずしも広がっていない。我々は普及に適した小型MRI装置を用いた小動物撮像技術の開発、改良と疾患モデル実験への応用に取り組んでいる。光イメージングは動物の全身を生きたまま撮影する新しい技術であり、生体発光画像法と蛍光画像法がある。生体発光画像法では、ルシフェラーゼ遺伝子と高感度CCDカメラを用いて、生きた動物内の遺伝子発現を、全身的、定量的に繰り返し画像化できる。蛍光画像法は遺伝子発現のみならず、多様な蛍光標識薬剤の体内動態を可視化する。我々は、生体発光画像法を中心に蛍光画像法も併用して、技術開発と腫瘍モデル動物実験への応用に取り組んでいる。

The role of imaging technologies in clinical medicine is expanding along with advances in instruments and information technology. We evaluate various diseases using advanced imaging technologies, such as multislice CT, MRI, and SPECT. Image-based diagnosis and evaluation of therapeutic effect have critical importance in translational research in the Research hospital as well as in routine clinical practice. As our own research activities, we are developing and sophisticating methodologies for the noninvasive evaluation of various biological processes and are applying them to the investigation of in vivo biology and pathophysiology.

Our main research projects are as follows:

## 1) Development and application of clinical imaging techniques

Medical imaging technologies permit noninvasive assessments of the morphology and function of the organs and tissue in healthy or diseased human beings. We are developing and improving the image-based methods for clinical diagnosis and evaluation of in vivo physiology, and are applying such techniques to the analysis of the pathophysiology of various diseases.

## 2) Functional MRI of higher brain function

Functional MRI detects the foci of neuronal activity noninvasively and is accepted as a potent tool of brain research. We are investigating the mechanism of higher brain function by functional MRI mainly combined with psychological tasks acting on emotional activity. Our aim is to elucidate the neuronal basis of human behavior through an understanding of the mechanisms of emotion.

## 3) Molecular imaging of small laboratory animals

The role of in vivo molecular imaging for preclinical studies is expanding. Imaging technologies permit repeated assessment of individual animals to evaluate disease progression, therapeutic effect, and pharmacokinetics. Each animal can be used as its own control, leading to greater reliability of the results even when a small number of animals are used. We are investigating the technical aspects of small animal imaging using MRI and optical imaging, as well as its application to biomedical studies. Although MRI is recognized as a powerful modality for small animal experiments, high cost and low research accessibility often preclude the use of MR imaging in biomedical experiments. We are studying technical aspects of small animal imaging using a compact MRI system, suitable for widespread use, and are applying the developed methods to disease-model experiments. Optical imaging is a novel technology for in vivo imaging of whole animals and includes bioluminescence imaging and fluorescence imaging. In vivo bioluminescence imaging noninvasively visualizes the whole-body distribution and magnitude of luciferase gene expression using a sensitive CCD camera. Fluorescence imaging enables visualization of the whole-body kinetics of various fluorescence-labeled probes in addition to expression of genes encoding fluorescent proteins. We are investigating optical imaging, with special emphasis on bioluminescence imaging, from the aspect of technologies and applying it to experiments of tumor model animals.

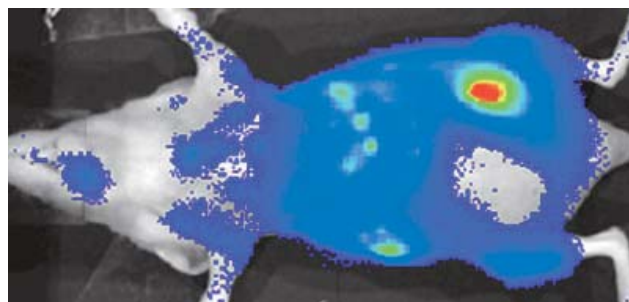


図1 腫瘍モデルマウスの非侵襲的イメージング (A. MRI, B. 生体発光画像)。

Fig. 1 Noninvasive imaging of a tumor model mouse (A. MRI, B. bioluminescence imaging).

准教授	医学博士	篠崎 大
教授	医学博士	田原 秀晃 (兼)
特任准教授	医学博士	中野 賢二 (兼)
講師		伊藤 精彦
助教	医学博士	釣田 義一郎
助教	医学博士	金本 彰
助教	医学博士	畑 啓介
助教	医学博士	地主 将久 (兼)

Associate Professor:	Masaru Shinozaki, M. D., Ph. D.
Professor:	Hideaki Tahara, M. D., Ph. D.
Project Associate Professor:	Kenji Nakano, M. D., Ph. D.
Lecturer:	Akihiko Ito, M. D.
Clinical Associate:	Giichiro Tsurita, M. D., Ph. D.
Clinical Associate:	Akira Kanamoto, M. D., Ph. D.
Clinical Associate:	Keisuke Hata, M. D., Ph. D.
Assistant Professor:	Masahisa Jinushi, M. D., Ph. D.

外科では先端医療研究センター臓器細胞工学分野等の協力の元、診療を行って来た。その活動は手術・内視鏡検査などの一般臨床分野と最新の研究成果をヒトに対して適応するトランスレーショナルリサーチ分野に大別できる。

#### A. 一般臨床分野

手術においては、食道癌・胃癌・大腸癌・乳癌等の固形腫瘍に対して標準的な手術を行い、良好な成績が得られている。

当科の特徴としてトランスレーショナル・リサーチ目的に紹介された症例が多いことがあげられる。このため、他院で「手術不能」との診断で来られた患者さんのうち当院にて手術可能と判断される症例も比較的多い。例えば、原発性肝癌、転移性肝癌に対する肝切除術、卵巣転移に対する卵巣切除術などが挙げられる。また、小腸転移から生じた小腸穿孔に小腸切除術が行われることもあった。

医科学研究所は前身が伝染病研究所であった経緯から以前より感染症患者が多い。HIV症例に生じた手術症例が外科で手術されることも他施設より高頻度であろう。

良性疾患に対する外科治療も行われている。胆石症に対する腹腔鏡下または開腹胆嚢摘除術、総胆管結石症に対する総胆管切開術や、腸閉塞症、痔核、鼠径ヘルニア、十二指腸潰瘍穿孔などの手術治療が行われている。本年春に外科医師が増員されてからは、その専門である炎症性腸疾患に対する手術症例が急増している。さらに近年、全国的に症例数が増加している腹腔鏡手術を行う環境も整ってきた。

消化器内視鏡に関して、内科に所属する消化器内視鏡医と共同し多くの症例を安全かつより苦痛の少ない方法で上部消化管および下部消化管の検査をしている。

#### B. トランスレーショナル・リサーチ分野

ヒトゲノム解析センターで新たに腫瘍抗原として同定されたエピトープペプチドを用いた進行癌に対する癌ワクチン療法や、悪性黒色腫に対するエピトープペプチドとIL-2を用いたワクチン療法 (Phase I/IIa) を開始し、さらに、成熟樹状細胞を用いたワクチン療法も立ち上げて症例を重ねている。

##### (1) すでに完了した第I相臨床試験

- ① 進行大腸癌に対する新規癌関連抗原RNF43由来ペプチドを用いたワクチン療法 (第I相臨床試験)
- ② 進行胃癌・大腸癌・乳癌・GISTに対する腫瘍新生血管を標的としたペプチドワクチン療法 (第I相臨床試験)

##### (2) 終了予定の第I相臨床試験

- ① 腫瘍に対する術後補助療法としての腫瘍新生血管を標的としたペプチドワクチン療法 (第I相臨床試験)
- ② 進行大腸癌に対するRNF43およびVEGFR2の両者を標的としたペプチドワクチン療法 (第I相臨床試験)

##### (3) 現在進行している第I相、第I/IIa相臨床試験

- ① 悪性黒色腫に対するHLA-A\*2402拘束性エピトープペプチドとIL-2を用いた腫瘍特異的ワクチン療法 (第I/IIa相臨床試験)

悪性黒色腫に対する第I相臨床試験の安全性、臨床効果を踏まえて、gp100由来HLA-A\*2402拘束性エピトープペプチドとIL-2を用いた腫瘍特異的ワクチン療法 (第I/IIa相臨床試験) を実施している。IL-2の投与目的は、腫瘍特異的細胞障害性T細胞の誘導を増強するためである。この試験の最終的な目標は、臨床効果の判定と安全性の確認、ペプチド特異的な免疫反応の有無の確認である。2007年度までに18名がこの臨床試験に参加され、重大な副作用は生じていない。

- ② 悪性黒色腫に対するHLA-A\*2402拘束性エピトープペプチドとTh1タイプの免疫反応を誘導する成熟樹状細胞を用いたワクチン療法第I相臨床試験

樹状細胞療法は癌に対する免疫療法として注目されている。Th1タイプの免疫反応を誘導する成熟樹状細胞の培養法を確立し、本臨床試験で用いる。安全性を主目的に免疫反応として臨床的有用性を副次的に検討する。2007年度までに5名がこの臨床試験に参加され、重大な副作用は生じていない。

- ③ 進行大腸癌に対する腫瘍新生血管関連遺伝子VEGFR1、VEGFR2由来HLA-A2拘束性エピトープペプチドを用いた腫瘍新生血管特異的ワクチン療法とUFT/UZEL化学療法の併用療法、および進行大腸癌に対する新規癌関連抗原遺伝子RNF43、TOMM34と腫瘍新生血管関連遺伝子VEGFR1、VEGFR2由来HLA-A24拘束性エピトープペプチドを用いた腫瘍特異的ワクチン療法とUFT/UZEL化学療法の併用療法 (第I/IIa相臨床試験)

2008年5月より開始された臨床試験であり、計6名がエントリーしたが重大な副作用は生じていない。

- ④ 進行乳癌に対する腫瘍新生血管関連遺伝子VEGFR1、VEGFR2由来HLA-A2拘束性エピトープペプチドを用いた腫瘍新生血管特異的ワクチン療法、および進行乳癌に対する新規癌関連抗原遺伝子TTK由来HLA-A24拘束性エピトープペプチドを用いた腫瘍特異的ワクチン療法 (第I/IIa相臨床試験)

③と同様に本年5月に開始された臨床試験である。現在のところ重大な副作用の発現は見られない。

##### (4) 現在開発中の臨床試験

樹状細胞を用いた遺伝子治療の開発  
治療ベクター開発室と密接な連携を図りながら、アデノウイルスベクターを用いてIL-12遺伝子を導入した樹状細胞を、腫瘍局所に投与する遺伝子治療を計画している。

We have provided medical service under the friendly partnership with Division of Bioengineering, the Advanced Clinical Research Center. Our service can be classified to the following two categories.

#### A. Common Surgical Service

We performed standard surgery against solid tumors, such as esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, and breast cancer, with excellent outcome.

Our referral patients include those for translational research. However, in our opinion, some of the 'unresectable' cancer patients could be resectable. We performed hepatectomy for primary or metastatic cancer and oophorectomy for ovarian metastasis without major complications, resulting in prolonged survival. There was emergent intestinal resection due to perforation from the metastasis.

In the Institute, we have relatively large amount of patients with infectious disease, and more cases with HIV would have been operated than other hospitals. These include pancreatico-odenectomy and abdominal perineal resection.

The operations in our department were not limited to malignancy. Laparoscopic cholecystectomies and choledochostomy have been performed. New surgeons in our department are experienced clinicians for inflammatory bowel disease, so such operations get increased in number as well. Additionally, new technique in laparoscopic surgery was introduced and is now ready for application in colorectal diseases.

#### B. Translational Research

We have conducted clinical trials of cancer vaccine therapy derived from novel tumor associated antigens, which was screened in Human Genome Center, and vaccine therapy derived from tumor vascular endothelial cells against advanced malignancies. Furthermore, we initiated clinical trials of melanoma vaccine in combination with IL-2 and melanoma vaccine with fully matured dendritic cells to induce Th1 type immune responses.

##### (1) Clinical trials completed

- ① Phase I clinical trial of tumor specific vaccine using epitope peptides derived from a novel tumor associated antigen RNF43 against advanced colorectal cancer.
- ② Phase I clinical trial of epitope peptides based vaccine targeting tumor vascular endothelial cells against advanced cancer patients such as gastric cancer, colorectal cancer, breast cancer and GIST.

##### (2) Clinical trials : no longer recruiting

- ① Phase I clinical trial: Adjuvant use of epitope peptides based vaccine targeting tumor vascular endothelial cells in patients with surgically resected pancreatic cancer.
- ② Phase I clinical trial of epitope peptides based vaccines both targeting RNF43 and VEGFR2 in patients with advanced colorectal cancer.

##### (3) Clinical trials on going

- ① Phase I/IIa clinical trial of melanoma vaccine using gp100 derived peptides restricted to HLA-A\*2402. From the results of phase I clinical trial of melanoma vaccine using gp100 derived peptides, phase I/IIa clinical trial of melanoma vaccine using gp100 derived peptides were performed. HLA-A\*2402-restricted gp100 derived peptide was used with IFA and interleukin (IL-2) in order to augment for anti-tumor immunity. Eighteen melanoma patients were enrolled until 2007 without severe adverse effects.

- ② Phase I clinical trial of melanoma vaccine using gp100 derived peptides restricted to HLA-A\*2402 with fully matured dendritic cells to induce Th1 type immune responses. Dendritic cells (DC) administration appears to be very promising for immunotherapy against cancer. To further magnify the immune responses and obtain the clinical benefits, we have focused on the gp100-int4 peptide loaded DC vaccination. However, our preceding phase I clinical trial showed dysfunction of immature DC derived from cancer patients. Therefore, we developed a new culture method to obtain the fully matured DC that is capable of T helper type1 (Th1) polarization. From these backgrounds, we are going to utilize this fully matured DC to the phase I clinical trial of peptide vaccinations. Five melanoma patients were enrolled until 2007, and the protocols were well tolerated so far.

##### (4) Clinical trials under development

Development of gene therapy using dendritic cells  
In close collaboration with Core Facility for Therapeutic Vectors, we are developing clinical application of IL-12 gene transduced dendritic cells for cancer patients.



講 師 医学博士 竹 谷 英 之

Lecturer: **Hideyuki Takedani**, M. D., D. M. Sc.

血友病外来は平成15年6月より月に一回、国立病院機構福井病院から竹谷が非常勤講師として診察を行っていたが、手術患者の受け入れは行っていなかった。主に血友病性関節症に対する整形外科的な診察・手術を行うことを目的として今年、関節外科が新設され、医師1名と理学療法士1名が配置された。

血友病は先天性の第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子欠乏症で、国内には4,000人以上の患者がいると推定されている。症状としては反復する出血が特徴的で、皮下出血、関節内出血そして筋肉内出血が主な出血部位である。この出血により関節機能が低下し、さらに関節変形（血友病性関節症）へと若年期から進行する。特に成人の重症血友病患者の多くは、幼少期に十分な止血管理を受けられなかったために、大関節のうち少なくとも一つは末期の血友病性関節症に陥っている。また血液製剤によるウイルス感染を合併している患者も多い。このような関節に対して人工関節置換術が、また出血を繰り返す関節に対しては関節鏡視下滑膜切除が国際的には行われているが、止血管理やHIV感染合併の問題から、日本国内では血友病に対する整形外科手術を積極的に行う施設は少ないのが現状である。

関節外科の目標として、福井病院が担っていた全国の血友病性関節症をもつ患者に対する診察と治療を根付かせ発展させていくことや、ほとんど解明されていない血友病性関節症の発生機序について、基礎的な研究を行っていききたい。

Previously, the orthopedic examination of hemophilia patients had been done, starting in June 2003, by Dr. Takedani on a once-a-month basis. However it had not been possible to do orthopedic surgical treatment. The Department of Joint Surgery was newly established this April for orthopedic examination and surgery for hemophilia patients. One orthopedic surgeon and one physical therapist were assigned to this new department.

Hemophilia is the congenital disease with a lack of factor VIII or factor IX. It is estimated that there are more than 4000 patients in Japan. Symptoms include recurrent bleeding such as percutaneous bleeding, intra-articular bleeding and intra-muscular bleeding. This leads to joint dysfunction and develops into hemophilic arthropathy in youth. Especially in adults, at least one of the major joints is affected with severe damage because of insufficient supplementation with concentrates during the juvenile time, and many of them are unfortunately infected with HIV and/or HCV. Internationally, for hemophilic arthropathy, synovectomy or total joint arthroplasty has been performed; however there are not many hospitals in which those orthopedic surgical treatments were performed for hemophilia patients because of difficulties with hemostasis and HIV infection.

Our department has been focusing entirely on orthopedic examinations and will develop the capacity for orthopedic surgery. We will also research the process of intra-articular bleeding leading to arthropathy, which is not well understood.

准教授 医学博士 鎮 西 美栄子  
助 教 医 学 士 今 村 佐知子

Associate Professor: **Mieko Chinzei**, M. D., Ph. D.  
Assistant Professor: **Sachiko Imamura**, M. D.

手術部では一般業務として年間136件の手術・侵襲的手技と、467件の診断的検査を行っている（2007年度）。先端医療としての、新しい診断技術、治療方法の開発のための検査、検体採取、手術手技の開発を中心とし、一般医療としての検査、手術も行われている。また、研究所病院としてのプロジェクト診療に関して、受け入れと対策も行っている。

骨髄移植に関して、年間約10例の、血縁者、非血縁者の骨髄採取を行い、日本の骨髄採取におけるセンター的地位を占めている。麻酔科としては、骨髄提供者の周術期の安全確保と無痛下の早期回復をめざして、麻酔方法の検討を行っている。

本院の性格上、感染症患者が多く、検査、手術時の安全対策を常時徹底、見直しして、より安全性の高い管理をめざしている。

現在行っている研究は、麻酔分野における先端医療の一環として、よりよい麻酔、術後鎮痛をめざして、鎮痛のメカニズムの解明、新しい鎮痛薬の開発、さらに、手術、麻酔、輸血の侵襲を最小限に押さえるための研究である。

We handled 136 surgical cases and 467 cases of diagnostic or interventional procedures in 2007. The examinations and surgeries to develop new diagnostic and therapeutic procedures are performed besides the usual examinations and surgeries. We cooperate with other department to promote some projects of the research institute.

About 10 cases a year of bone marrow collections from blood relatives or non-relatives are handled under general anesthesia. Our hospital is one of the leading hospital for bone marrow transplantation in Japan. We have tried to give anesthesia as safely as possible and to give early recovery without any pain for the patients receiving bone marrow collections.

We have managed a lot of patients with infectious diseases. We are improving the management of these patients not to spread infection.

The purpose of our advanced research in anesthesiology is how to keep patients during and after anesthesia as stable as they are before anesthesia. We are studying the mechanisms of analgesia, developing new analgesic agents, and studying how to minimize the invasive response to surgical stimulation, anesthesia and blood transfusion.



准教授 医学博士 長 村 文 孝  
特任助教 医学博士 小 林 誠一郎 (兼)

Associate Professor: **Fumitaka Nagamura**, M. D., D. M. Sc.  
Project Assistant Professor: **Seiichiro Kobayashi**, M. D., D. M. Sc.

医療安全管理部は医科学研究所附属病院内で行われるトランスレーショナルリサーチを中心とした臨床試験が科学的・倫理的に適切に施行される事を支援・検証する部門として平成13年に設立された。また、附属病院内の医療事故防止や対策にも中心的な役割を担っている。

プロトコル作成に関する助言ならびに治験審査委員会前のプレ・レビュー：科学的・倫理的に妥当な臨床研究を行うためには適切なプロトコルを作成することが不可欠である。そのため、医療安全管理部では研究のデザインや解析方法などに関する助言を随時行っており、治験審査委員会前にプロトコルの提出を責任医師に要請し、改善点や改良点について助言している。また、臨床試験に関して施設の内外を問わず相談に応じている。

トランスレーショナルリサーチ・コーディネーター (TRC) ・クリニカルリサーチ・コーディネーター (CRC) 活動：臨床試験施行時にコーディネーターの関与は円滑な運営と被験者保護のうえで不可欠である。トランスレーショナルリサーチでは被験者の試験に対する理解と倫理面に充分配慮しなくてはならない。そのため看護師、薬剤師、臨床心理士、栄養士、検査技師よりなるTRCを組織しているが、TRCの責任者である薬剤部長とともにこの活動を支援している。また、CRCが医療安全管理部に配属されており、製薬会社からの治験や医師主導の臨床試験に参加し、GCPに沿った治験を支援している。

院内臨床試験の支援・監視：臨床試験の質と遂行の妥当性を保証するために、毎週開催されるTRC会議で問題点を検証・検討している。臨床試験終了時にはモニタリングを行っている。

医療事故対策：医療事故防止・対策のために職員に「医療上の問題報告書」によりインシデント・アクシデント報告を求め、これらの事象の検討や対策を講じる他、講習会の開催、マニュアル・手順の逐時的見直しを行っている。必要に応じて医療事故緊急対策会議を開催し、速やかな対応を行っている。

**Department of Clinical Trial Safety Management (DCTSM) was established in 2001. The aims of DCTSM are: to support and to watch that clinical trials in Research Hospital, especially in the case of translational research (TR), should be conducted appropriately; to prevent and to manage medical accidents.**

Advices and pre-review on protocols of clinical studies including translational researches: Appropriate protocol is indispensable for carrying out the clinical trials with scientific and ethical appropriateness. For the researchers assistance, we advise on the study designs and protocols as needed. We ask principle investigators to submit the protocol so as to give advices and to point out the safety concerns before submitting to the Institutional Review Board. Our tasks on advices for clinical studies are opened not only for the Research Hospital, but also for other institutes.

Activities of Translational Research Coordinator (TRC) and Clinical Research Coordinator (CRC): The activities of research coordinators are important to conduct studies smoothly and to manage the relationship with participants. In TR, sufficient concerns on the rights and the understandings of participants themselves should be paid compared with other clinical researches. TRCs have been organized to solve the problem described above, and they consist of nurse, pharmacist, psychologist, dietician and clinical laboratory technologist. DCTSM collaborates with the chief of TRC, director of pharmacy, on the activities of TRC. Exclusive CRC belongs DCTSM and takes part in clinical trials from pharmaceutical companies and medical doctor initiative studies to maintain GCP requirements

Support and monitor of clinical studies in the Research Hospital: To check the process of the study, procedures, and examination and reports on Adverse Events is essential for clinical studies to guarantee the qualities and ethics of studies. We hold TRC meeting weekly to discuss and to dissolve the problems of studies. We perform the monitoring after the completion of study, and report to Director of the Research Hospital and principal investigators.

Prevention and management of medical accidents: We ask staffs of the Research Hospital to submit "Reports on medical problems" on medical incidents and accidents to analyze and to manage them. We hold the instructive opportunities on medical accidents two times a year for the enlightenments of staffs. At medical accidents and according to the needs, "medical accident-response meeting" are held for the management.

部長 医学博士 山下直秀(兼)  
助教 医学博士 高橋直之

Professor: Naohide Yamashita, M. D., Ph. D.

Assistant Professor: Naoyuki Takahashi, M. D., Ph. D.

医療情報部は、病院情報システム（HIS：Hospital Information Systems）の確立と運用を通して、各部門との連携のもと、院内での医療行為の安全かつ効率的な実施を支援することを目的として活動しています。日常業務として、(1)オーダーリングシステムの運用・保守・管理、(2)病院内情報共有化の推進、更に2008年4月より、(3)トランスレーショナルリサーチ（TR）関連情報の収集と発信にあたっています。

#### (1) オーダーリングシステムの運用・保守・管理

医科学研究所附属病院では、オーダーリングシステムが2001年3月から稼働し始めました。これによって、診療端末で入力された指示（依頼）の内容が、検査、薬剤、栄養管理の各部門に迅速に伝達されるとともに、医事会計にも反映されるようになりました。2007年3月にはシステムが更新され、医療情報のデジタル化、一元管理、および各部門との連携がより一層推し進められた結果、診療業務が大きく効率化されました。また、新病院棟の運用開始と合わせて、血液製剤、薬剤などを投与する際の取り違えミスを防止するために、バーコード付きリストバンドによる患者認証システムが導入されました。

医療情報部は、オーダーリングシステムの運用・保守・管理に携わるとともに、各部署の医療情報担当者から構成される病院医療情報ネットワーク運営委員会において審議された内容・方針に基づき、より安全で効率的な医療情報システムの構築に取り組んでいます。

#### (2) 病院内情報共有化の推進

医療安全のためには、院内の医療従事者の間で、患者さんの情報だけでなく様々な医療情報の共有化が不可欠です。医療情報部では、オーダーリングシステム稼働と同時に病院内情報共有システムを開発し、医療従事者のスケジュール管理や掲示板としての機能に加えて、院内および院外の医療関連情報を提供しています。

#### (3) トランスレーショナルリサーチ（TR）関連情報の収集と発信

2007年度に、文部科学省のプロジェクト「橋渡し研究支援拠点形成プログラム」の一環として、東京大学を実施機関とする「先端医療の開発支援拠点形成と実践」というテーマが採択されたのを受けて、医科学研究所附属病院医療情報部の一部門としてTR情報室が設立されました。現在、TR情報室は、上記プロジェクトにおいて、TR推進センター内の情報・教育部門の中に位置づけられ、医療安全管理部の協力のもとで、国内外のトランスレーショナルリサーチ（TR）関連情報の収集と発信を行う役割を担うことになっています。その業務の一環として、2008年4月より、ホームページ（<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/TRIS/index.html>）を公開しています。

The Department of Medical Information System aims to facilitate safe and efficient medical care by developing and operating hospital information system (HIS), in conjunction with subsidiary systems of various sections. Our main activities are as follows:

#### (1) Operation, Maintenance, and Supervision of the Online Ordering System

Research Hospital has adopted an online ordering system in March 2001, which enables instantaneous transmission of instructions (requests) input at terminals to the subsidiary systems of Laboratory Medicine, Pharmacy, and Nutritional Management, as well as Medical Affairs. The renewal of the online ordering system in March 2007 facilitated digitalization and uniform management of medical information, and enhanced coordination with subsidiary systems, which led to great increase of the efficiency of medical care service. Moreover, in order to prevent misidentification of patients when administering a medicine or transfusing blood, patient authentication system using bar-coded wristbands was introduced.

The Department of Medical Information System is engaged in operation, maintenance, and supervision of this ordering system, and strives for safer and more efficient hospital information system, following the decisions made by Hospital Medical Information Network Steering Committee.

#### (2) Promotion of Sharing the Medical Information

For realization of safe medical care, it is indispensable to share among the health professionals within a hospital, general medical information as well as patient information. Our department has launched a web-based in-hospital information sharing system which functions as schedule manager and bulletin board but also provides the staffs with various health-related information.

#### (3) Collection and Transmission of Information Related to Translational Research

In fiscal year 2007, as part of the program "Coordination, Support and Training Program for Translational Research" of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, a project called "Translational Research and Advancement Center", stating The University of Tokyo as its implementing agency, was adopted. Department of Translational Research Information System was newly established within the Department of Medical Information System of Research Hospital and presently takes a role in gathering and transmitting information related to translational research both domestic and international, lying within Information and Education Division of TR Promotion Center of the above-mentioned project. Its website (<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/TRIS/index.html>) is being operated since April 2008.



東京大学医科学研究所附属病院

TR情報室

Department of Translational Research Information System

2008年4月1日更新

はじめに  
トランスレーショナルリサーチ（Translational Research: TR）は、基礎医学研究の成果を臨床応用するにあたって行う初期段階の臨床試験を指します。東京大学医科学研究所は、これまでトランスレーショナルリサーチの推進拠点として積極的に基礎研究から臨床応用まで一貫して実施してきました。  
平成19年度に、文部科学省のプロジェクト「橋渡し研究支援拠点形成プログラム」の一環として、東京大学を実施機関とする「先端医療の開発支援拠点形成と実践」というテーマが採択されたのを受けて、医科学研究所附属病院医療情報部の一部門としてTR情報室が設立されました。TR情報室は、上記プロジェクトにおいて、TR推進センター内の情報・教育部門の中に位置づけられ、医療安全管理部の協力のもとで、国内外の臨床試験関連情報の収集と発信を行う役割を担うこととなります。

#### 臨床試験の基礎知識

- 基本用語
- リンク集

#### 抗がん剤に関する情報

- 代表的なデータベース
- 海外のデータベース
- 国内のデータベース
- 抗がん剤情報所在一覧
- Oncology Tools 日本語版（準備中）

#### 臨床試験の結果に関する情報

- 臨床試験登録の情報
  - 概況
  - 代表的なデータベース・登録サイト
- 臨床試験（Phase II, III）結果の公開情報
  - 代表的なデータベース
  - 代表的なニュースソース

#### 医科学研究所における臨床試験

- 臨床試験実施に関する情報
  - 手冊書（準備中）
  - チェックリスト（準備中）



教授 医学博士 東 條 有 伸  
講師 医学博士 長 村 登紀子

Professor: Arinobu Tojo, M. D., D. M. Sc.  
Lecturer: Tokiko Nagamura-Inoue, M. D., Ph. D.

当輸血部は病院内の輸血オーダー・製剤管理から輸血関連検査といった輸血関連業務にあたっている。2004年から院内IT化に伴い輸血オーダーリングシステムが導入され、輸血事故の防止に努めている。一方こうした日常業務に加えて当部門は研究所病院としての性格から、骨髄・末梢血幹細胞移植、臍帯血移植に代表される造血幹細胞移植、先端医療としての種々の免疫療法、遺伝子治療をサポートする責務を有している。現在の細胞治療は免疫学、ゲノムの解析や分子病態の解明といった基礎的研究から展開されるTranslational Research (TR) の中で重要な部分を占める。このTRが進められていく中で、ヒト由来の細胞の取り扱いについて国内外の規制体系もまた整備されつつある。当部門は特に細胞治療を安全で効果的に進めていく上でドナーや患者からの細胞採取・保存、培養、輸注または移植までの臨床研究の一連の流れをcGMPの概念に沿って再整備を進めている。

一方研究分野においては 血液悪性疾患の治療成績の向上を目指して、1) 再発抑制のためのEffector T細胞の増幅、2) 移植後の移植片対宿主病 (GVHD) の予防・治療のための制御性T細胞の増幅および免疫解析、3) 造血幹細胞移植の生着に影響する因子の解析等の基礎研究を進めている。なお2006年度より東京臍帯血バンクと共同で移植用臍帯血バンクの運用を、2008年より研究用幹細胞臍帯血バンクを運用している。今後は更に臍帯血・臍帯からの組織幹細胞分離の検討を進める。

なお2006年4月 輸血部は臨床C棟に移転し、輸血部内新設クリーンルームにて日常の輸血製剤の処理等が可能になった。また TR細胞治療の推進を目的として1997年より臨床研究A棟に臨床細胞工学室 (Room for Clinical Cellular Technology: RCCT) が設置され、臨床細胞工学室運営委員会のもと当輸血部は現行プロジェクトの研究部門とともにその運営に当たっている。RCCTはクリーン・ルームと、遺伝子導入細胞を取り扱える臨床用P3ルームを備えている。2006年度以降、ここでは東京臍帯血バンク バンキングのための細胞処理、解凍臍帯血の洗浄処理、骨髄間葉系細胞からの歯槽骨再生のプロジェクトが使用している。このユニットは各診療科の先端医療、細胞治療のコアとされており、当輸血部はこうした治療の中継点となっている。

[http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Cell\\_Processing\\_and\\_Transfusion](http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Cell_Processing_and_Transfusion)

Our department manages the transfusion medicine in the hospital including transfusion related examinations. since 2004, transfusion ordering IT system has been introduced for the protection of transfusion accident. In addition, this department is responsible for the supportive function of hematopoietic stem cell transplantation including bone marrow, peripheral blood and cord blood and also various immunotherapy and gene therapy as advanced medicine. Recently the cell processing is an important part of translational research (TR) developed from basic medicine such as immunology, genomic analysis and molecular pathogenesis research. The human derived cells processing has been developing under the domestic and international regulations. We are encouraged to follow the principle of cGMP for the cell collection from donor/patient, cryopreservation, culture and transfusion/transplantation.

In the recent researches, to improve the results of hematopoietic stem cell transplantation, we study 1) expansion of effector T cells against leukemic cells, 2) expansion of regulatory T cells to prevent and/or treat GVHD and 3) the factors influenced on the engraftment. In addition, we have been managed Tokyo Cord Blood Bank (IMSUT) and, started cord blood processing for research use through the project of Research Cord Blood Bank for regenerative medicine. We are also interested in the tissue stem cells derived from umbilical cord blood and cord for the regenerative medicine.

In 2006 April, we moved to the new room with clean room in Building C of the clinic, where ordinary blood product processes are performed. For the purpose to implement the advanced Cell processing projects, Room for Clinical Cellular Technology (RCCT) has been established in 1997. RCCT projects from 2006 include 1) Cord blood cell processing for banking, 2) thawed cord blood cell washing and 3) Regenerative therapy of osteoblastic cell derived from bone marrow mesenchymal cells (by Division of Stem Cell Engineering (Tooth regeneration)). Our department is the relay point to implement these advanced cell therapy.

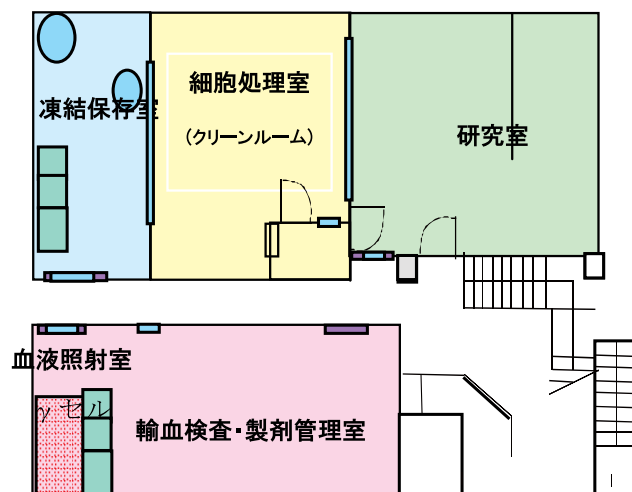


図1 セルプロセッシング・輸血部 見取り図

## 検査部 DEPARTMENT OF LABORATORY MEDICINE

准教授 医学博士 小柳津 直 樹  
 助 教 医学博士 磯 尾 直 之  
 臨床・衛生検査技師 14名

Associate Professor: **Naoki Oyaizu**, M. D., Ph. D.  
 Assistant Professor: **Naoyuki Isoo**, M. D., Ph. D.

当検査部は生理、血液、生化学・血清、細菌、遺伝子解析、病理の7部門より構成され、附属病院より提出される臨床検体の検査解析、診断にあたっている。近年の分子標的薬の開発とその臨床導入、各種免疫病態・感染症病態解析の検査要請に対する態勢を整え遺伝子解析室およびフローサイトメトリー室も設置し高度の検査解析を実施している。当附属病院が探索型臨床研究（トランスレーショナルリサーチTR）の拠点に指定されたのを期に、検査部全体をTR対応型、統合的解析・検証部門に大きく進化・転換しつつある。TR推進のためには、ヒトに投与する生物製剤の安全性検証、また研究の治療を施行した被験臨床検体からの科学的有効性検証作業が不可欠となる。検査部では、文科省橋渡し研究予算をもとにGMP基準に準拠したTR検証室を新たに開設し、その稼働状態に入っている。

The Department of Laboratory Medicine, consisting of 7 divisions—clinical physiology, hematology, biochemistry, serology, bacteriology, molecular diagnosis and pathology, engages in laboratory analysis and diagnosis utilizing cutting-edge technology. Since the Hospital was designated as the center of translational research (TR), the Department has dramatically evolved and transformed itself into the one that can meet the needs of TR. Last year, the Department established the TR Verification Lab in conformity with the GMP standards. The Lab has steadily been in operation to promote TR while providing comprehensive analysis and verification of the safety of biologic material and scientific effectiveness that went through experimental treatments.



図1 TR検証室：生物製剤受け渡し窓口（左図）と無菌試験用内部クリーンベンチ（右図）

## 中央材料部 MEDICAL SUPPLY CENTER

准教授 医学博士 鎮 西 美栄子

Associate Professor: **Mieko Chinzei**, M.D., D.M. Sc.

従来の中央材料部の業務は、(1)医療材料の保管・管理・払い出し、および(2)医療材料の洗浄・消毒・滅菌の2本立てであったが、平成16年2月への新病院棟2Fへの移動に伴い(1)の業務はSPDに移管され、現在は(2)の業務が遂行されている。現在の人員は部長および師長（いずれも手術部との兼務）以下の3人の委託職員であり、設備としてはウオッシャー・デイスインフェクター2台、オートクレーブ2台、プラズマ滅菌器1台を有する。主業務として病棟・外来・手術室で使用する鋼性小物（手術器具など）やその他の医療材料（エアウェイや呼吸器回路など）の洗浄・消毒・滅菌を施行しており、また、それに付随する物流管理業務（物品定数管理、品質管理、期限切れチェック、部署定数保管庫の点検、物品管理状態の用度課への定期的報告）も遂行している。

Major roles of Department of Medical Supply is to sterilize and supply a variety of medical appliance such as surgical instruments, medical tubing, and circuits for ventilators, which are used in operating rooms, surgical as well as medical wards and outpatient clinics. Sterilization is conducted by 3 staffs under guidance of a department director and a head nurse, using several sterilizers including washer-disinfectors, autoclaves and a plasma sterilizer. Our roles also include supply and quality control of the medical appliance.



# 治療ベクター開発室 CORE FACILITY FOR THERAPEUTIC VECTORS

教授(室長) 医学博士 田原 秀晃(兼)  
 客員研究員 生命科学博士 中村 貴史  
 特任助教 歯学博士 片野 尚子

Professor: **Hideaki Tahara**, M. D. Ph. D.  
 Guest Researcher: **Takafumi Nakamura**, Ph. D.  
 Project Assistant Professor: **Hisako Katano**, D. D. S. Ph. D.

従来の治療法により十分な治療効果が期待できない各種悪性腫瘍疾患に対しては、安全で効果的な新しい治療法の開発が望まれている。その一つが遺伝子治療と呼ばれる先端の治療法である。この治療においては、治療効果を持っている遺伝子を細胞に発現させるための運び屋(ベクター)が必要不可欠となる。そのために2001年8月、患者に投与することができる品質(cGMP: current Good Manufacturing Practice)を持つベクターの製造とそれを体系的に貯蔵を行う「ベクターユニット」、およびベクターによる遺伝子導入の対象となる細胞の調製を行う「セルユニット」からなる治療ベクター開発室が本邦のアカデミアとして初めて設置された。現在、当研究室では早期臨床試験の実施を目指し、以下の3つの探索的臨床研究(Translational Research)プロジェクトを支援している。

## 1. 「ヒトInterleukin-12遺伝子発現アデノウイルス導入樹状細胞を用いた癌免疫遺伝子治療」(医科研附属病院・外科)

遺伝子組換えアデノウイルスの全塩基配列を組込んだコスミドDNAより、Working Cell Bank 293細胞を用いてアデノウイルスベクターを製造している。現在、最終産物の品質検査を実施中であり、十分な品質が保証された後、各種審査会での承認を経て、実際の癌患者に投与する臨床試験が予定されている。

## 2. 「進行悪性黒色腫に対するgp100由来エピトープペプチドと適正成熟化樹状細胞を用いたワクチン療法」(医科研附属病院・外科)

細胞分離システムELUTRAを用いたCD14陽性細胞の濃縮とOK-432/PEG2による適正成熟化樹状細胞の培養後、ペプチドパルスによる腫瘍抗原提示樹状細胞を作製し、実際のメラノーマ患者に投与する臨床試験を実施中である。

## 3. 「ウイルス療法の臨床研究—遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスを用いた悪性腫瘍の標的治療—」(東大附属病院・脳神経外科)

Working Cell Bank Vero細胞を用いて腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルスを製造している。現在、最終産物の品質検査を実施中であり、十分な品質が保証された後、各種審査会での承認を経て、実際の癌患者に投与する臨床試験が予定されている。

It is hoped to establish novel therapies for malignant tumors that shows extremely high resistance to present treatment. One of them is advanced medicine such as gene therapy, cell therapy and oncolytic therapy. In the translational research, the Core Facility for Therapeutic Vectors (CFTV) has been to support clinical trials that require the genetic modification and/or ex vivo manipulation of patients' tissues under current Good Manufacturing Practice (cGMP) conditions. The CFTV is organized with two distinct units; 1) vector unit, 2) cell unit. The following three projects are now in progress in the CFTV.

1. Cancer gene therapy using IL-12 transduced dendritic cells; we have prepared the graded-virus vector which contains a purified replication-defective recombinant adenoviral vector encoding human interleukin-12 driven by a CA promoter.

2. Vaccine therapy with peptide-loaded dendritic cells for advanced melanoma; we have finalized standard operating procedures for preparing clinical-grade dendritic cells stimulated with OK-432/PGE2 and loaded with the peptide from gp100, a melanoma-associated antigen. The clinical trial of cancer vaccine therapy is now ongoing for melanoma patient.

3. Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses (HSV) for malignant brain tumors; the preparation of graded-virus vector has been performed using the established master and working cell banks for producing HSV.

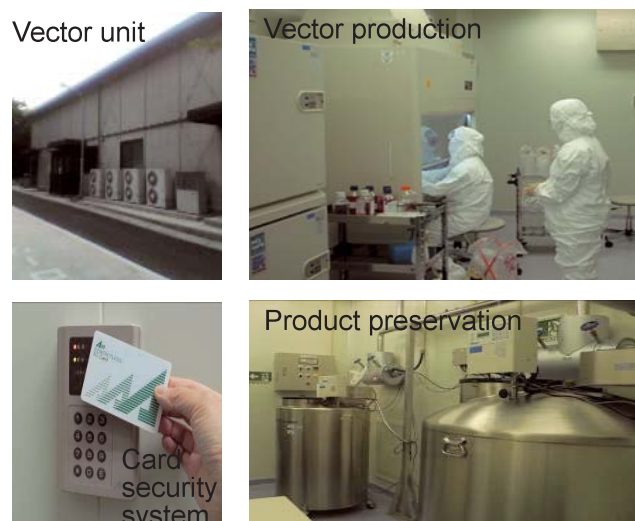


Fig. 1 The design of the facility accommodates the applicable specifications of current Good Manufacturing Practice (cGMP)

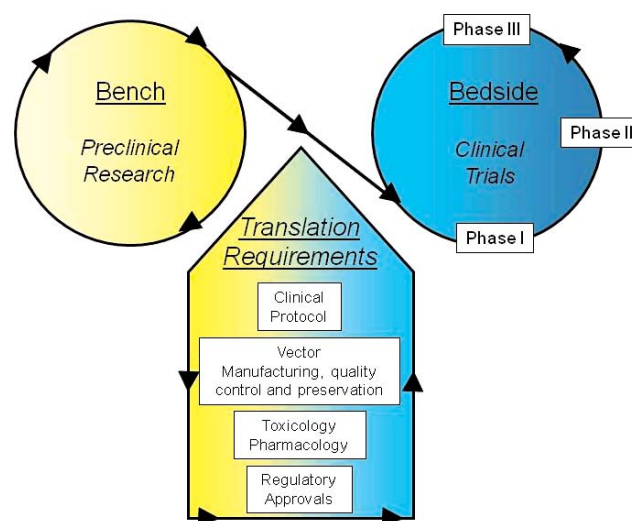


Fig. 2 CFTV is to support translational research for advanced medicine such as gene therapy, cell therapy and oncolytic therapy between the bench and the bed side.

東京大学医科学研究所は、大学院制度を中心にした研究者の養成機関としても大きな実績をもち、医科学分野の研究者を目指す若い人々に理想的な教育環境を提供している。各研究分野の教員は医学系、理学系、農学生命科学、薬学系、情報理工学系、新領域創成科学、総合文化研究科のいずれかの教員として、大学院学生を受け入れている。特に「学融合」を追求して東京大学大学院に新設された新領域創成科学研究科のうち、メディカルゲノム専攻は、医科学研究所が協力することにより平成16年度に発足したものである。同専攻の3基幹講座は白金台キャンパスにも研究室を持ち、医科学研究所との強い連携のもとで領域横断的な教育・研究を展開している。教育機関としての特徴は、研究者を目指す大学院学生が中心であり、教員は学生に対する講義や実習の義務が少なく、研究室で若手の育成に専念できることにある。また、学生も教員も、多様な学問的背景と興味をもつ人々が、研究室の垣根を越えて盛んに交流していることも、大きな特色であろう。これらの人的条件と、優れた研究環境とを活かして、以下に述べるような特色ある教育制度も機能している。

医科学研究所独自の教育コースとして制度化されているものとしては、大学院実習、大学院セミナーなどがある。

大学院実習とは、各研究室が所内他研究室のごく少数（1人から4人程度）の大学院学生に1週間から2週間の間実験を指導するというシステムである。大学院学生にとっては、それぞれの研究分野の研究者から直接に技術と考え方を修得する絶好の機会である。

大学院セミナーは、大学院学生を対象とした毎週のセミナーシリーズであり、年ごとにテーマを設定して全国から研究者を招待して開催される。テーマの設定には大学院学生の希望が反映され、履修は大学院の単位として認められている。

また新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻の講義は医科学研究所内でも聴講できる仕組みができている。

情報について、医科学研究所は恵まれた条件をもっている。ヒトゲノム解析センターのゲノムデータベース部門などには、コンピュータ専門家が教職員としてそろっており、講習会が繰り返し開かれている。

その他に頻繁に開かれる学友会セミナーやインフォーマルなセミナーで、国内外の研究者から直接研究の進展を学ぶことができる。

図書室は24時間体制でほぼいつでも利用貸出できる。コンピュータによる文献検索システムも整備している。

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo (IMSUT), is prominent as an institution for graduate education. It provides an ideal environment for young people interested in following a career in scientific research. Drawing upon diverse backgrounds in medicine, physics, chemistry agricultural biology, pharmacology, and informatics, the faculties of the various divisions teach a wide range of courses to a similarly diverse cross-section of elite graduate students. Putting this strength to good use, the University of Tokyo has now established the new Department of Medical Genome Sciences, to pursue interdisciplinary studies within the Graduate School of Frontier Sciences. Through IMSUT's strenuous efforts, this program was launched in fiscal year 2004, with the Shirokanedai campus housing many participating laboratories as well as three of the six courses that make up the program's core curriculum. Thus, with IMSUT's strong cooperation, cross-discipline education and research is expanding. The professors and staff members do not have heavy teaching obligations, and can thus concentrate on guiding students in their laboratory research. The departments and divisions frequently collaborate and interact closely with each other.

The programs provided by the Institute include graduate laboratory courses and an annual graduate seminar series.

In the graduate laboratory courses, each of the divisions provides a short (1-2 weeks) laboratory course to several graduate students. This provides excellent introductions to the various fields by the researchers actively engaged in them.

The graduate seminar series is a 6-month long seminar series by speakers invited from all over the country. The graduate students are involved in choosing the series theme.

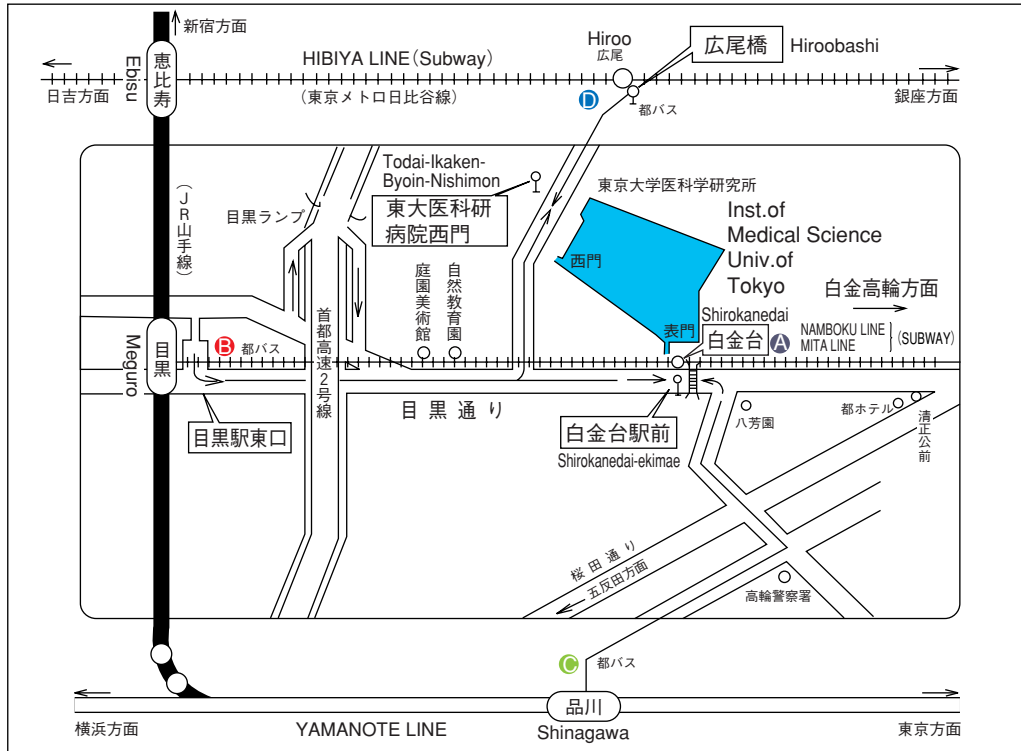
IMSUT has excellent computer facilities. Courses in genome informatics are held frequently to train beginners. There are many computer experts in the Human Genome Center as well as in other departments.

The students learn about the most recent developments from distinguished research leaders—both domestic and foreign—in frequent IMS (Gakuyukai) seminars and other informal seminars.

Reflecting the ambition and dedication of our faculty and students, the library is open 24 hours per day and has a computerized literature search system.



## 案内図 LOCATION AND TRANSPORTATION



### 交通機関

- A 東京メトロ南北線・都営地下鉄三田線白金台駅2番出口下車，徒歩3分
- B JR山手線目黒駅東口から都バス⑨⑧東京駅南口行または⑨③大井競馬場行で，白金台駅前下車。あるいは，都バス⑦千駄ヶ谷行または⑧⑥新橋駅前行で，東大医科研病院西門下車。
- C JR品川駅から都バス⑨③目黒行で，白金台駅前下車。
- D 東京メトロ日比谷線広尾駅そばの都バス広尾橋から⑦⑧⑥目黒駅行で，東大医科研病院西門下車。

#### Access

- a. Shirokanedai Station on the Namboku or Mita subway line. Exit No.2. 3 minute walk.
- b. From the east exit of JR Meguro Station of Yamanote Line, take the bus (No.98) for Tokyo-eki-Minamiguchi or (No.93) for Ooi-Keibajo and get off at the Shirokanedai-ekimae bus stop. Or, take the bus (No.77) for Sendagaya or (No.86) for Shimbashi-ekimae and get off at the Todai-Ikaken-Byoin-Nishimon bus stop.
- c. From JR Shinagawa Station, take the bus (No.93) for Meguro and get off at the Shirokanedai-ekimae bus stop.
- d. Take the bus (No.77, or 86) for Meguro from the Hiroobashi bus stop near Hiroo Station on the Hibiya subway line and get off at the Todai-Ikaken-Byoin-Nishimon bus stop.

#### 住所

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

#### Address

4-6-1, Shirokanedai Minato-ku, Tokyo 108-8639

平成20年11月1日 発行

発行

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

東京大学医科学研究所

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imswww/index-j.html>

電 話 03 (3443) 8111 (代表)

ファクシミリ 03 (5449) 5402

電 信 記 号 TODAIKAKEN TOKYO

印刷 勝美印刷(株)





昭和初期の伝染病研究所（医科学研究所前身）