

東北大学医学系グローバルCOEプログラム

「Network Medicine創生拠点」支援室

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1

Tel.022-717-8164

Fax.022-717-8219

E-mail nm-gcoe@med.tohoku.ac.jp

http://www.nm-gcoe.med.tohoku.ac.jp/

Network Medicine Global COE Program Office

Tohoku University Graduate School of Medicine

Seiryomachi 2-1, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

Tel.81-22-717-8164

Fax.81-22-717-8219

Email nm-gcoe@med.tohoku.ac.jp



東北大学医学系グローバルCOEプログラム

Network Medicine

N e t w o r k M e d i c i n e s y s t e m
metabolism cancer immunity



私たちが提唱する医学体系“Network Medicine”は、代謝・免疫・がんというわが国の医療が直面する大きな三つの課題に対して、それらを個別のものとして扱うのではなく、お互いの関連性を意識し、包括的に理解し解決することを目指した新しい体系です。NMが三つの核（課題）の環の中心で、大きく立ち上ることを期待してこのロゴをデザインしました。（中山啓子）

2012年3月発行



東北大学グローバルCOEプログラム Network Medicine創生拠点

本グローバルCOE拠点では、シグナルネットワークを基盤として革新的診断・治療・予防戦略の開発を目指す新しい医学の体系“Network Medicine”(ネットワーク・メディシン)を提唱し、その確立へ向けた疾患横断型・異分野融合型の教育・研究を推進します。東北大学大学院医学系研究科を中心に加齢医学研究所、薬学研究科、生命科学研究所、国立シンガポール大学、公益財団法人がん研究会がん研究所などが連携し、代謝疾患、がん、免疫疾患に焦点をあてた教育研究を一体的に進めます。そして、医学革新を進めるとともに、既存の枠組みを超えた科学に挑戦できる研究者を育成します。

関連性をもとに
包括的な理解と
解決を試みる体系

metabolism

Network Medicine system

cancer

immunity

疾患横断型・異分野融合型の 教育・研究が生む 医学の未来。



拠点リーダー
岡 芳和
(医学系研究科・教授)

世界最高水準の研究を一体的に進める Network Medicineの活動について

本グローバルCOE「Network Medicine創生拠点」では、新しい医学の体系“Network Medicine”へ向けた教育研究を進めている。Network Medicineとは、分子、細胞、臓器、個体、環境といった多層にわたるシグナルネットワークを時間・空間的に統合することにより、今まで想定されていなかった疾患相互の結びつきをも見出し、シグナルネットワークを基盤とする革新的診断・治療・予防戦略の開発を目指す新しい医学の体系である。換言すれば、生命現象・疾患を今まで以上に統合して見よう、その中から革新的医学体系を見出そう、という考えである。

具体的には、東北大学、国立シンガポール大学、公益財団法人がん研究会がん研究所などが連携することにより、代謝疾患、がん、免疫疾患に焦点をあてた教育研究を一体的に進め、国際競争力のある世界最高水準の研究と既存の枠組みを超えた科学に挑戦できる研究者を育成することを目指している。拠点活動の中心は「疾患横断・異分野融合型研究支援(Network Medicine Matrix, NMMaT)」であり、約370名の教員、博士研究員、大学院生、支援員等が参加している。研究者・学生が混ざり合う10の研究チームIF (interdisciplinary force) を中心として、様々な共同研究が進んでいる。また、教育研究プラットフォーム(PF)が、遺伝子改変動物、実験動物病理、タンパク質複合体解析、分子イメージングなどに関する技術支援を進めている。

2011年度は、肥満に伴う血圧上昇における肝-脳ネットワークの役割(European Heart J)、小胞体ストレス応答制御因子CHOPの動脈硬化への関与(Circulation)、メチオニン代謝系酵素によるエピゲノムの制御機構(Mol Cell)、血管ネットワークの炎症抑制による抗老化・寿命延長(Circulation)など新規ネットワークの研究が、分子から臓器・個体にわたるレベルで着実に進みつつある。また、間葉系に存在する幹細胞MUSE細胞のiPS細胞作成への応用(PNAS)、生細胞内でアクチンの濃度変化を高解像度で測定する分子プローブ(J Cell Biol)、中心血圧測定による腎臓障害の評価法(Hypertension)など、基盤的技術の開発も進んでいる。また、受賞も続いており、文部科学大臣表彰科学技術賞(出澤教授)に加え、拠点に参加している若手研究者がAnnual Meeting of the American Pancreatic Association、日本血液学会、日本産科婦人科学会学術集会、ヨーロッパ心臓学会、日本リウマチ学会など、内外の学会にて奨励賞などを受賞してきた。本拠点の活動を、世界をリードするメディカルサイエンスセンターへとつなげてゆきたい。

Contents

- 04～08 修了した学生の研究成果
- 09～13 受賞
- 14～17 プレスリリース
- 18～19 冬の合宿
- 20～22 IF学生成果発表会
- 23 NM特論
- 24～25 2011年度セミナー一覧
- 26～27 支倉フェロー支援制度
- 28～31 担当者紹介

修了した学生の研究成果

Network Medicineでは、複数の事業推進担当者と若手研究者・大学院生により構成される Interdisciplinary Force (IF) を構築し、疾患横断型・異分野融合型研究に取り組んでいます。現在10のIFが組織され、各分野に散っている研究者が結集し統合的研究を進めています。さらに、各IF内において大学院生は、研究室の壁を越えた2名以上の教授により研究指導を受け、多角的視野を育成しています。

ここでは、各IFの修了生に、研究成果を報告していただきました。



褐色脂肪組織における熱産生調節につながる組織間ネットワーク

【突田 壮平】

糖尿病とストレス応答ネットワークIF

医学系研究科 代謝疾患学分野



近年、食生活の欧米化（高脂肪・高カロリー食）、自動車の普及などに伴う身体活動の低下といった生活習慣の変化に伴い、肥満患者が増加の一途をたどっているが、過栄養時に体重増加を生じるメカニズムは、いまだに不明な点が多い。そこで本研究では、肥満2型糖尿病患者の肝臓において活性の上昇が報告されているGlucokinase (GK) に着目して検討を行った。アデノウイルスベクターを用いてマウスの肝臓選択的にGKを過剰発現させたところ熱産生組織である褐色脂肪組織 (brown adipose tissue; BAT) において、uncoupling protein-1 (UCP1) などの熱産生関連遺伝子の発現抑制が生じ、個体レベルでの適応熱産生が低下し、体重増加が促進した。神経切断実験や中枢神経系の解析から、この肝臓GK-BAT組織間連関は、迷走神経肝臓枝、BAT活性制御に重要な神経核である延髄吻側縫線核、交感神経を含む神経経路を介して誘導されることが明らかとなった。次に、食餌誘導性易肥満モデルマウスおよび肥満抵抗性マウスに、高脂肪食負荷を行った。肥満抵抗性モデルと比較して、易肥満モ

デルでは、高脂肪食負荷1週目より、内因性肝臓GK発現が有意に上昇した。一方、肥満抵抗性モデルと比較して、易肥満モデルでは、BAT熱産生関連遺伝子の発現上昇は軽度にとどまった。そこで、易肥満モデルにおいて、高脂肪食負荷で生じる内因性肝臓GK発現上昇を、RNA干渉を用いて抑制したところ、延髄吻側縫線核の活性化や、BAT熱産生関連遺伝子の発現上昇が生じた。すなわち、内因性肝臓GK発現上昇をノックダウンすることで、BAT熱産生経路の活性化が生じた。さらに、個体レベルでの適応熱産生の亢進や、体重増加の抑制も認められた。これらより、肝臓GK発現の発現変化は、BATにおける熱産生を調節し、ひいては体重調節に関わると考えられた。近年、ヒト成人においてもBATが存在し、肥満者ではその機能が低下していることが報告されている。この肝臓GK-BAT組織間連関機構に介入し、BATを再活性化することは、過栄養時代における肥満症治療のターゲットになりうるものと考えられる。

Bach2 遺伝子欠損マウスにおける肺胞蛋白症発症機構の解明

タンパク質ネットワークによる
遺伝子情報制御と疾患発生機構の解明IF

【中村 敦】
医学系研究科 呼吸器病態学分野／生物化学分野



肺胞蛋白症は、肺胞内に肺胞サーファクタントが貯留する稀な難治性疾患である。肺胞サーファクタントは肺の恒常性の維持に必須の因子であり、2型肺胞上皮細胞により分泌され、肺胞マクロファージに貪食・処理されることで量の調節が行われている。肺胞マクロファージの機能的成熟にはGM-CSFシグナルが必須であると知られている。肺胞蛋白症では、GM-CSFシグナルの破綻によって肺胞マクロファージの機能が成熟できず、肺胞サーファクタントが貯留すると考えられている。しかし、肺胞蛋白症の中には、GM-CSFシグナルに異常を認めず、発症機序が明らかとなっていない肺胞蛋白症も多く存在し、その全容は明らかではない。

本研究では、転写因子Bach2がマウスにおける肺胞蛋白症の発症に関与していることを発見した。Bach2遺伝子欠損マウスは肺胞蛋白症様の組織所見を呈し、肺胞内にサーファクタントプロテインが貯留していることが分かった。また、B細胞特異的な発現が報告されているBach2は、2型肺胞上皮細胞では発現を認めないが、肺胞マクロファージでは発現していることを

明らかにした。Bach2遺伝子欠損肺胞マクロファージは貪食能と脂質代謝が低下しているが、GM-CSF経路 (GM-CSF、GM-CSFR α 、GM-CSFR β 、PU.1) は正常であった。Bach2による遺伝子制御を明らかにするために、肺胞マクロファージの遺伝子発現プロファイルを調べたところ、炎症応答、脂質代謝およびM2マクロファージに関わる遺伝子群に大きな変動を認めた。したがって、Bach2遺伝子欠損マウスの肺胞蛋白症の発症機序は、GM-CSF経路を介さない、肺胞マクロファージの機能異常が原因であると考えられた。そこで、野生型マウスの骨髄をBach2遺伝子欠損マウスに移植したところ、肺胞蛋白症を改善させることに成功した。

以上の結果から、Bach2は肺胞マクロファージの機能的成熟に必要であり、GM-CSFシグナル非依存的に肺の恒常性を維持していると考えられた。そして、Bach2が制御する遺伝子ネットワークを明らかにすることによって、肺胞蛋白症の病態解明および新たな治療標的を見つけることができると考えられた。

マウスの微小血管内皮機能および代謝機能制御における骨髄の重要な役割

活性酸素・血管内皮を介する臓器間ネットワークIF

【中嶋 壮太】

医学系研究科 循環器内科学分野



【背景】近年、心血管・代謝機能制御において骨髄の重要な役割が示唆されている。本研究では、マウス微小血管の内皮機能調節および糖代謝制御における骨髄の役割を検討した。【方法・結果】8週齢のオスeNOS欠損マウスに対して、X線照射後に、野生型 (WT) マウスまたはeNOS欠損マウスの骨髄細胞を移植し、6週間通常飼育後、実験を行った。eNOS欠損マウスの腸間膜動脈では、アセチルコリンに対する内皮依存性弛緩反応および過分極反応がWTマウスに比較して有意に減弱していた。骨髄移植の結果、WTマウスの骨髄を移植した群は改善したが、eNOS欠損マウスの骨髄を移植した群には改善を認めなかった。この内皮依存性弛緩反応の改善は、インドメサシンとL-NNAの存在下で認める弛緩成分が最も顕著であり、また、その改善部分はカタラーゼにより抑制された。このことから、改善した弛緩成分は内皮由来過分極物質 (EDHF) /H2O2によるものであることが示唆された。一方、大動脈では骨髄移植による弛緩反応の改善は認めなかった。血漿アディポネクチン濃度はWTマウスに比較しeNOS欠損マウスで有意に減少しており、WTマウスの骨髄移植により増加した。同様に、糖負荷試験において、eNOS欠損マウスの耐糖能はWTマウスに比べて悪化しており、WTマウスの骨髄移植により改善した。腸間膜組織におけるnNOSタンパクはWTマウス骨髄移植群においてeNOS欠損マウス骨髄移植群よりも有意に多く発現していた。eNOS/アディポネクチン欠損マウスおよびeNOS/nNOS欠損マウスにおいては骨髄移植による上記の改善効果は認めなかった。【結語】本研究の結果は、微小血管の内皮機能および耐糖能の制御において骨髄が重要な役割を果たしてことを示す初めての知見であり、この機序にアディポネクチンとnNOSが関与していることが示唆された。

【成果】本研究で得られた結果を、以下の学会で発表した。American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (Orlando.2011) 第75回日本循環器学会学術集会 (横浜、2011)

Runx transcription factor, T lymphocytes and an Autoimmune Disease

受容体シグナルネットワークによる
免疫制御と免疫疾患研究の異分野融合IF

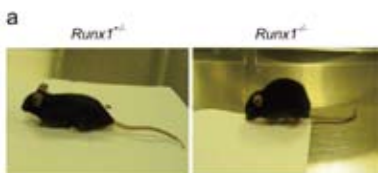
【Wong Won Fen】

加齢医学研究所 免疫遺伝子制御研究分野



I am a Malaysian and graduated University Malaya in 2003. I came to this country in 2004 and joined Dr. Satake's laboratory. I obtained PhD degree from Tohoku University (Doctor of Life Sciences) in 2010 and have been working as a JSPS postdoctoral fellow.

My current research interests are on the role of Runx transcription factor in T lymphocytes functions and found an indispensable role of Runx in maintaining the T cells naivety. Namely, Runx1 deletion (-/-) in CD4+ T cells causes an autoimmune disease in mice that is reminiscent to a human PAP (pulmonary alveolar proteinosis) disease. The below photo shows phenotypes of Runx1-/- mice.



Aged Runx1-/- mice took a hunched back posture due to respiratory failure and lung edema.

PUBLICATIONS

Wong WF, Nakazato M, Watanabe T, Kohu K, Ogata T, Yoshida N, Sotomaru Y, Ito M, Araki K, Telfer J, Fukumoto M, Suzuki D, Sato T, Hozumi K, Habu S, Satake M. Over-expression of Runx1 transcription factor impairs the development of thymocytes from the double-negative to double-positive stages. Immunology 2010; 130:243-253.

Wong WF, Kohu K, Chiba T, Sato T, Satake M. Interplay of transcription factors in T-cell differentiation and function: the role of Runx. Immunology 2011; 130:157-164.

Wong WF, Kurokawa M, Satake M, Kohu K. Down-regulation of Runx1 expression by TCR signal involves an auto-regulatory mechanism and contributes to IL-2 production. The Journal of Biological Chemistry 2011; 286:11110-11118.

定量的標的プロテオミクスとメタボロミクス技術を用いた Gemcitabine 耐性決定因子の解明

Targeted absolute proteomicsに基づく
薬剤感受性関連タンパク質ネットワークの解明IF

【大峰 健】

薬学研究科 薬物送達学分野



【背景】膵臓癌治療の第一選択薬として使われるGemcitabine (dFdC) の薬効低下原因の一つにdFdC獲得耐性が挙げられている。dFdCは核酸アナログ特有の複雑な代謝と輸送を受けるため、個別解析中心の研究手法では、耐性の決定因子・プロセスの特定は困難であった。本研究では、本研究室で既に確立されていたタンパク質同時絶対定量法に加え、dFdC関連代謝物の同時定量法を新たに確立し、dFdCの代謝や輸送を関連するタンパク質の発現と活性の変化を同時に捉える事で、耐性獲得に最も大きな影響を与える分子を解明する事を目的とした。

【方法】dFdC獲得耐性モデル膵臓癌細胞RPK9におけるdFdC関連酵素・輸送担体のタンパク質発現量及びdFdC関連核酸化合物の定量比較解析を高速液体クロマトグラフィー接続型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて行った。

【結果】RPK9細胞では、PK9細胞に比べて、dFdC活性本体のdFdC三リン酸の細胞内量が300倍以上低下し、培地中の不活化代謝物dFdU量が有意に増加していた。

Tetrahydrouridineの添加によってdFdUの合成を阻害してもRPK9細胞内のdFdC三リン酸量とdFdC感受性に変化は認められなかった。培地中からのdFdC消失速度に2細胞間で有意差はなかった。dFdCの薬効を妨げる細胞内のdCTPの量はRPK9細胞の方がPK9細胞よりも2.1倍有意に高かった。一方、2細胞間で25種の酵素及び輸送担体のタンパク質発現量を比較した結果、dFdCの取り込み、リン酸化、不活化及びdCTPの合成に関わる分子を含む7種のタンパク質について有意な変動が認められた。しかし、その中でもRPK9細胞でdFdC一リン酸化酵素dCKの発現が48倍以上低下し、その酵素活性も18倍以上低下していたことから、dCKの発現と活性の低下に伴う細胞内dFdC三リン酸量の低下がRPK9細胞における主要な耐性原因である事が示唆された。本アプローチは、複数のタンパク質発現量と活性の数値化によって、薬剤感受性に決定的な影響を与える分子・プロセスをより効率的に解明する事に成功した。

「製薬企業の研究者として」

タンパク質の翻訳後修飾制御機構と
その破綻による疾患発症メカニズムの解明IF

Rhoファミリー Gタンパク質は、アクチン骨格の制御系において中心的な役割を担っており、細胞遊走、分裂、神経突起伸長・退縮など、多様な細胞活動の制御に関与しています。Rho-GTPaseの活性は、多数の活性化因子 (Rho-GEF) によって制御されており、細胞骨格の時空間的な制御機構を理解するためには、Rho-GTPaseの時空間的な活性制御機構の詳細な解析が必要であり、多様なRho-GEFの機能を網羅的に解析することが不可欠です。大学院時代に私は生命科学研究科において水野健作教授のもとで、RhoA特異的なGEF全16種に対し、簡便で迅速なshRNAのスクリーニング系の確立により、発現抑制効果の高いshRNAを作成し、網羅的な発現抑制を行ないました。その結果、体軸形成や陥入運動などの発生時の形態形成においても重要であるとされるWnt-PCP経路の制御に関わるGEFとしてp114-RhoGEFとLfcの2種類のRhoA-GEFを同定し、その活性化機構の解明に成功しました。これらの

HLA-DR 発現 NOG マウスを用いた ヒト液性免疫の誘導

超免疫不全NOGマウスを用いた
がん幹細胞の増殖・維持機構の解明IF

【鈴木 真紀子】

医学系研究科 血液・免疫病学分野／免疫学分野



免疫系ヒト化マウスとは、異種細胞を拒絶しない免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移植し、血球系・免疫系の再構築を行ったマウスを指す。ヒトの免疫系をin vivoで解析するのに適したモデルであり、多岐に及び利用されている。しかし従来のヒト化マウスでは適切な液性免疫応答が欠如しており、ヒト免疫応答を再現できないのが最大の問題点であった。その原因の一つとして、ヒトとマウスのMHC (major histocompatibility complex:主要組織適合遺伝子複合体) 分子の違いがあげられた。即ち、免疫系ヒト化マウスでは、マウス内で分化したヒトT細胞がマウスMHC拘束性 (マウスのMHCのみを認識) であるために、HLAを発現するヒトB細胞と相互作用ができず、ヘルパー T細胞からの抗体クラススイッチ誘導に必要なシグナルがB細胞に供与されないことが推察された。この免疫応答不全を改善するため、今回、マウス・ヒト間でMHC分子を一致させたヒト化マウスモデルを作成した。超免疫不全マウスであるNOD/shi-scld/γ cnull (NOG) マウスにヒトMHCクラスII

分子であるHLA-DR4分子をマウスのMHCクラスIIプロモータ下に発現させたトランスジェニックマウスを作成した。さらにマウスMHCクラスII分子をコードするI-A遺伝子をノックアウトしたマウスと掛け合わせ、MHCクラスII分子が全てヒトHLA-DR4分子となるNOGマウスを作成した。このマウスに同じHLAクラスIIのハプロタイプを有するヒト造血幹細胞を移植することにより、HLAの一致した免疫系ヒト化マウスを作成した。HLA一致ヒト化マウスでは従来のヒト化マウス同様にヒトT細胞とB細胞が観察され、in vivoでOVAタンパクで免疫すると、抗原特異的なIgG抗体の産生がみられ、HLA分子を一致させるアプローチによりヒト化マウスの液性免疫応答不全の問題が一部解決できたことが示された。今回作成したHLA一致ヒト化マウスはヒト免疫応答のin vivoでの解析に理想的なモデルマウスであり、ヒト感染症や悪性腫瘍に対するワクチン開発に利用しうると思われる。

高血圧による傍髄質ネフロン障害と脳腎連関

異分野融合型学際研究に基づく
病態の解明と新たな治療薬の創生IF

近年、アルブミン尿の存在は腎臓自体の障害を示すのみではなく、心血管事故の予測因子として確立してきた。しかしながら、アルブミン尿がどのような機序で発生するかは明らかになっていない。我々はこの問題を解明するために、脳卒中易発生高血圧自然発症ラット(SHRSP)を用いて検討を行った。SHRSPに高食塩食を与えると、12週齢に達する頃アルブミン尿が出現し、その後脳卒中を発症することがわかった。この時点で腎臓を組織学的に解析すると、傍髄質のネフロンの障害が皮質のネフロンに先行していた。高血圧による障害は傍髄質ネフロンより生じると予想した。SHRSPにカルシウム拮抗薬であるニフェジピンを投与し降圧を得るとアルブミンは抑制された。組織学的にも傍髄質ネフロンの障害は進んでいなかった。これらのことから、傍髄質ネフロンの高血圧性障害がアルブミン尿の原因であると考えた。なぜ傍髄質ネフロンの障害が先行するのか?我々は傍髄質ネフロンの解剖学的特徴が原因であると推測している。傍髄質ネフロンは弓状動脈から直接あるいは小葉間動脈の最初の枝で養われている。糸



【長澤 将】
医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

球体内圧はすべてのネフロンで50mmHgに保たれるため、全身血圧が高いと50mmHgまで下げるまでに高い圧格差に晒されることになる。このため傍髄質ネフロンは圧による障害を受けやすいと考えられた。このような特徴を有する血管を"Strain Vessel"と名付け、これらの血管は圧障害を受けやすいと予想した。Strain Vesselは脳、心臓をはじめとする主要臓器に存在している。我々はアルブミン尿が出るということは全身のstrain vesselが障害されていると考えた。前述のラットモデルでアルブミン尿と脳血管障害の関連を解析したところ、アルブミン尿と脳血管障害は強い関連があることが見られた。興味深いことに、腎臓傍髄質障害は脳血管障害に先行することもわかった。ニフェジピンによる降圧は脳血管障害も抑制された。つまり圧による障害は全身のstrain vesselを傷害することがわかった。この研究は、アルブミン尿の存在が心血管事故のマーカーになる理由を解剖学的特徴から捉えた世界初の報告である。現在Hypertension Research誌に投稿中。

転写因子 GATA2 の尿路発生における機能解明

Nrf2-Keap1系による
発癌制御の分子ネットワークIF

ヒトの先天性尿路疾患では、尿路の閉塞性機転に伴う尿管拡張をきたす病態が高頻度に認められる。現状では関連遺伝子など分子レベルの報告は乏しく、未解明の部分が多く残されている。転写因子GATA2は泌尿器に特異的に発現し、尿路の発生に必須な因子である。実際にGata2低発現マウスには尿管の拡張が認められ、これまでにGata2遺伝子の尿路特異的な発現制御領域(エンハンサー)はUG2とUG4の2ヶ所が同定されていた。そこで適切な尿路の形成のためにより重要なエンハンサーを明らかにすることを研究目的にした。
【研究成果】Gata2低発現マウス(Gata2fGN/fGNマウス)尿路の詳細な解析から、尿管が主に尿道に開口する異所性尿管開口が認められた。次にUG2、UG4エンハンサーによりGATA2の発現が誘導される2種類のトランスジェニックマウスを作製した(TgUG2-G2、TgUG4-G2)。さらにGata2fGN/fGNマウスとの複合変異マウス(Tgレスキューマウス)を作製し、尿管拡張の頻度を評価したところ、TgUG4-G2レスキューマウスにおいて有意な改善が得られたのに対し、TgUG2-G2レスキューマウスでは改



【相野谷 慶子】
医学系研究科 医化学分野

善が認められなかった(尿管拡張の頻度、Gata2fGN/fGNマウス44.4%、TgUG4-G2レスキューマウス11.4% p<0.01、TgUG2-G2レスキューマウス44.0%)。また異所性尿管開口は胎生期における尿管芽の異所性発生に起因しており、Gata2fGN/fGNマウスでは野生型と比較し、尿管芽がより頭側から異所性発生していた。これに対しTgUG4-G2レスキューマウスでは、尿管芽の発生位置が野生型と同様のレベルまで回復していた。

以上の結果より、Gata2低発現マウスはヒト異所性尿管開口を再現する良いモデルであり、正常な尿路の発生にはGata2遺伝子の尿路特異的なUG4エンハンサーが必須であることが明らかになった。

【今後の構想】ヒト異所性尿管開口症例に対するUG4エンハンサーにおける塩基配列変異の有無を検索する予定である。

本研究で得られた結果を以下の学会で発表した。

- 第32回 日本分子生物学会年会(横浜.2009)
- 5th international GATA congress(仙台.2010)
- 第99回 日本泌尿器科学会総会(名古屋.2011)

受賞

拠点メンバーから今年度も多数の受賞者がありました。その中から大きな成果としていくつか取り上げ、受賞なされた時の気持ちや、研究の概要、研究で苦勞なされた点などをまとめていただきました。

文部科学大臣表彰 科学技術賞 受賞



細胞移植への応用を目指した間葉系幹細胞の研究

本賞は、科学技術の発展等に寄与する可能性の高い独創的な研究・開発を行った研究者に贈られるものです。

生憎、表彰式は、震災の影響により中止となりましたが、逆に深く印象に残る受賞になったとのことでした。Muse細胞を発見し、より安全性の高い再生医療に向けて日々研究に従事なざる教授の受賞に対する率直なご感想をいただきました。

医学系研究科 細胞組織学分野 教授
【出澤 真理】

この度は平成23年度文部科学大臣賞 科学技術分野を受賞することができました。これもひとえに研究に協力してくださった多くの共同研究の先生方、並びに教室員の皆さまのお陰と大変感謝いたしております。

震災の少し前に受賞のことを知りましたが、すぐにあの震災があり、メチャメチャになった研究室

を早く復旧させ、実験を再開することに全力投球をしておりましたので、受賞のことはすっかり忘れておりました。例年東京で授賞式があるのだそうですが、今回は震災後の自粛ムードで中止となり、宅急便で大学に賞状が配送されてき

て終わりでした。ただ、教授会で山本研究科長が文部科学大臣に代わって表彰してくださり、また教授会メンバーの皆さんの温かい拍手があったので、授賞式に出るよりも本当にうれしく思いましたし、ほのぼのとしたアットホームな気持ちになりました。こういう時だからこそ、逆に自分の中では後々強い印象となるのではないかと感じております。

私はこれまでヒト間葉系幹細胞の再生医療への応用を目指して研究を行ってきましたが、その中でも神経前駆細胞を誘導したものを脳梗塞患者に移植する臨床試験がアメリカのFDAの承認を受けて米国の各機関で展開されております。また新たな多能性幹細胞Muse細胞が見つかり、再生医療への展開と同時に基礎的な幹細胞研究を鋭意進めております。今後とも皆様のご支援とご教示を賜り、一層発展させることができると願っております。



医学部奨学賞 金賞

本賞は、1948年に、医学部および加齢医学研究所の若手研究者の育成に資するものとして制定されました。奨学賞には金賞と銀賞があり、金賞は独創的かつ総合的で評価の高い研究のなかから選考されます。今年度は、金賞として、石垣泰准教授（分子代謝病態学分野）が選出されました。

代謝異常に基づく 動脈硬化形成メカニズムの解明

医学系研究科 分子代謝病態学分野 准教授
【石垣 泰】



このたびは、歴史ある医学部奨学賞を受賞することができて大変光栄です。多くの学内関係者の方々やOBの先生方からお祝いの言葉をいただき、あらためてこの賞の重みを実感しております。これも長年にわたって、ご丁寧にご指導いただいた片桐秀樹教授、岡芳知教授のおかげと心より感謝申し上げます。思い起こせば2001年夏に岡教授が着任され、追って片桐先生、山田哲也先生がいらして、我々の教室は新たなスタートをきったのでした。自分たちのスペースで動物飼育を開始した当時は、環境を整えるのに試行錯誤し、実験の進捗も一進一退でしたが、ひとつの部屋で皆といろいろな話をしながら、少ないデータに愛着を持って研究を育んでいました。ほんの中途の形でしたが、最初に学会で報告できた時の高揚感は忘れられません。研究生生活においては、彼女が大学院生の頃から共に研究を進めている高俊弘先生はじめ、同じ興味を持って一緒に仕事ができる仲間

に恵まれたことが何よりの財産と思います。また、工学部で開発された新しい超音波診断法の臨床応用を目指して、様々な分野の方と共同研究をする機会をいただけたことは、とても刺激になる経験でした。これまで恵まれた環境で、糖脂質代謝と血管合併症に関して基礎・臨床の両面から研究を続けてくることができましたが、この受賞を励みに、また気持ちを新たに前進していきたいと思います。



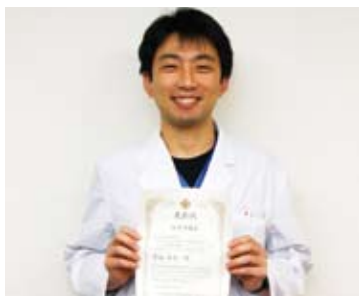
受賞講演の様子



第63回日本産科婦人科学会 優秀演題賞

卵巣がんにおける新しい治療標的探索ツールとしての 大規模siRNAスクリーニング、 およびG2/Mチェックポイント関連分子の同定

東北大学病院 産婦人科 助教
【豊島 将文】



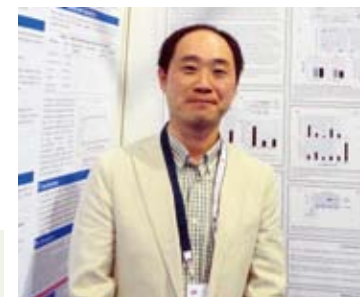
平成23年8月に大阪で開催された日本産科婦人科学会で、婦人科腫瘍部門の最優秀演題として「卵巣がんにおける新しい治療標的探索ツールとしての大規模siRNAスクリーニング、およびG2/Mチェックポイント関連分子の同定」が優秀演題賞を受賞しました。この研究の大部分は私がシアトルに留学中に行った仕事であり、やりがいのあるテーマを与えて下さった恩師Dr. Carla Grandori、また留学の機会を与えて下さった産婦人科の八重樫教授・岡村教授に心より感謝しております。演題の内容は、3500以上の遺伝子の中からc-Myc過剰発現細胞に選択的毒性をもつ分子をsiRNAスクリーニング法で選り出す、というものです。ヒットとなった130余りの分子をネットワーク解析したところ、G2/Mチェックポイントに関わる分子群が同定されました。それらを細胞株や卵巣がんモ

デルマウスを用いて、がん治療効果があるかを検証したものです。研究では、大規模スクリーニング専用機器の使用法を覚える事と、スクリーニング費用（高額!）の確保がいつも悩みの種でした。幸いな事に、留学先でグラントを獲得できたので卵巣がんのプロジェクトでスクリーニングを行う事が出来ました。また基礎・臨床の両面から「がん」を研究する施設にいた事で、自分のプロジェクトを拡げる様々な助言が得られました。現在多くの分子標的薬が開発されていますが、残念ながら日本で婦人科がんの患者さんがそのメリットを享受できるには至っていません。この研究を通じて「患者さんに最適な治療を提供する」を追求して、がん治療成績の改善に寄与できることを願っています。

平成23年度日本血液学会 奨励賞

Discovering Hematopoietic Mechanisms Through Genome-Wide Analysis of GATA Factor Chromatin Occupancy (血球細胞におけるGATA 転写因子を用いたゲノムワイド解析)

医学系研究科 血液分子治療学寄附講座 助教
【藤原 亨】



今回、日本血液学会より平成23年度日本血液学会奨励賞を頂き、大変光栄に思います。ご指導を賜りました米国ウィスコンシン大学のEmery H Bresnick教授、血液免疫病学分野の張替秀郎教授、また研究活動におきまして様々なサポートを頂きました血液免疫病学分野の皆様から感謝申し上げます。受賞論文「Discovering Hematopoietic Mechanisms Through Genome-Wide Analysis of GATA Factor Chromatin Occupancy」の主目的は、赤血球分化に重要である転写因子GATA-1のクロマチンDNA上への結合を、免疫沈降シーケンス法（ChIP-seq）によりゲノム

ワイドに明らかにするという点でありました。ChIP-seqの結果得られた5,749ものGATA-1結合領域の解析を通じて、GATA転写因子とクロマチンDNAとの相互作用に寄与する分子学的機序とともに、赤芽球分化におけるGATA-1を中心とした転写制御ネットワークの一端を明らかにした点を、ご評価頂いたものと推察しております。今後、この受賞を糧にさらに研究を進め、血液学の発展において一助となる成果を残したいと考えております。

ESC Congress 2011(ヨーロッパ心臓病学会) 臨床研究部門 若手研究者賞

Clinical Implications of Provocation Tests of Coronary Artery Spasm: Safety, Arrhythmic Complication and Type of Spasm -A Report from the Nationwide Multi-Center Registry by the Japanese Coronary Spasm Association-

医学系研究科 循環器内科学分野 大学院生
【高木 祐介】



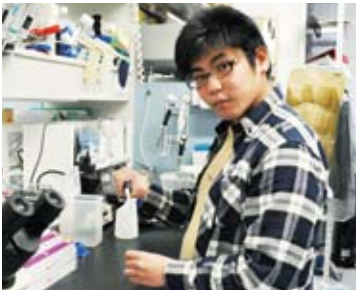
2011年8月27日～31日にパリで開催されたESC Congress 2011（ヨーロッパ心臓病学会）におきまして、臨床研究部門の「Young Investigators Award」を受賞しました。ESC Congress 2011は、144ヶ国から3万人超の参加者を集めた循環器領域の国際学会です。今回の受賞演題「Clinical Implications of Provocation Tests of Coronary Artery Spasm: Safety, Arrhythmic Complication and Type of Spasm」は、冠攣縮性狭心症の診断として行われる冠攣縮誘発試験の安全性、臨床的意義を、循環器内科学分野に事務局を置く冠攣縮研究会で実施された多施設共同研究データベースを用いて検討したものです。私は大学院入学当初から冠攣縮研究会の業務に従事し、データ管理および解析主担当を務めておりますが、それと並行して大学病院の臨床

業務にも携わってきました。冠攣縮誘発試験は日常診療で一般的に行われる検査ではあるものの、その侵襲性や不整脈合併症がしばしば問題とされ、従って合併症リスクの同定や、患者の長期予後予測における有用性を見出す必要があると常々感じていました。今回の受賞演題は、このような日常臨床上の疑問点から着想を得たものであり、国際学会のYIAという評価を得られたことを非常に嬉しく思っております。この度の成果は、冠攣縮研究会にご参加の先生方のご支援、ならびに安田聡准教授（現国立循環器病センター心臓血管内科部門長）のご指導の賜物です。また、本研究に取り組む機会を与えて下さった下川宏明教授のご厚意に深謝いたします。今後は本受賞を励みとして一層の努力を重ねるとともに、培った経験を後進の指導にも役立てたいと考えております。

東北大学総長賞

本賞は、本学の教育目標にかない、かつ学業成績が特に優秀な学生を表彰するものです。

医学系研究科 細胞組織学分野 大学院生
【黒田 康勝】



この度は総長賞というすばらしい賞をいただき、大変光栄に存じます。この賞の受賞にあたり、ご指導いただきました出澤教授をはじめとする研究室の先生方、ならびに数多くのご助言をいただいた先生方へこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

今回はちょうどタイミング悪く総長賞の受賞者発表あたりで東日本大震災が起き、年度末は避難・復興に費やされてしまいました。そのため学位授与式なども行われず、私の総長賞受賞もいつの間にか決定されておりました。そして本賞の賞状は受け取れなかった学位記とともに教室に直接届けられ、ある日私のデスクの上にぽつんと置いてありました。少々あっけない、残念な感じもしましたが、例年の受賞者では味わうことのできない貴重な体験だったと思うようにしております。

2011年度受賞一覧

※平成11年3月～平成12年2月受賞のものを掲載しております。上から日付の新しい順番です。

氏 名	職 位	所属分野	受賞名	研究課題 / 受賞内容
山 嵯 博 未	大学院生	医化学	辛酉会優秀学生賞	染色体転座モデルマウスを用いた原がん遺伝子 EVI1 活性化と白血病発症の分子機構
弘 津 陽 介	大学院生	医化学	辛酉会優秀学生賞	環境応答転写因子 Nrf1 と Nrf2が機能独自性を発揮する分子機構の解明
若 尾 昌 平	助手	細胞組織学	東北医学会奨学賞A	ヒト生体間葉系組織由来多能性幹細胞（Muse 細胞）と iPS 細胞の関連性
相 馬 友 和	大学院生	腎高血圧内分泌学	東北医学会奨学賞B	腎内環境制御による慢性腎臓病治療法開発
高 木 祐 介	医員	循環器内科	東北医学会奨学賞B	院外心停止から蘇生した冠攣縮性狭心症例の臨床的特徴ならびに長期予後の検討―冠攣縮研究会多施設共同研究からの報告―
石 垣 泰	准教授	分子代謝病態学	平成23年度医学部奨学賞 金賞	代謝異常に基づく動脈硬化形成メカニズムの解明
坂 田 直 昭	助教	肝・胆・脾外科	平成23年度医学部奨学賞 銀賞	画像を用いた新たな移植脾島生着評価法および脾島機能評価法の開発
松 井 美 紀	助手	生物化学	平成23年度医学部奨学賞 銀賞	液性免疫におけるヘムの役割
高 舘 達 之	大学院生	消化器外科学	42nd Annual Meeting of the American Pancreatic Association・Young Investigator Travel Award	Proteomic Forecast of Postoperative Prognosis of Pancreatic Cancer using Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue.
藤 原 亨	助教	血液分子治療学寄附講座	平成23年度日本血液学会 奨励賞	Discovering Hematopoietic Mechanisms Through Genome-Wide Analysis of GATA Factor Chromatin Occupancy（血球細胞における GATA 転写因子を用いたゲノムワイド解析）
佐 藤 公 雄	助教	循環器内科学	日本脈管学会 Japanese College of Angiology Award (JCAA) (最優秀賞)	新規酸化ストレス増幅蛋白サイクロフィリン A による心血管病促進機構
宮崎 真理子	講師	腎・高血圧・内分泌科	県から「感謝状」	宮城県より東日本大震災後の災害医療コーディネーター業務に対して贈られた

私の研究は、雑多な細胞集団であるヒトの間葉系細胞の中から多能性を持つ細胞を探索するというものでしたが、特定のマーカーなどが不明の細胞をどのように濃縮するのかが最大のポイントでありました。しかし、出澤教授の的確なアドバイスによりこれを無事乗り切り、発表まで漕ぎつけることができました。そしてさらに、この研究の成果がこのような具体的な形で評価されることになり、非常にうれしく思っております。と同時に、今後の研究を進めていくにあたり身の引き締まる思いでもあります。

今回このような栄誉ある賞を受賞できましたのはひとえに様々な方面より支えてくださった先生方のおかげであります。お世話になった諸先生方には再度心より感謝申し上げます。

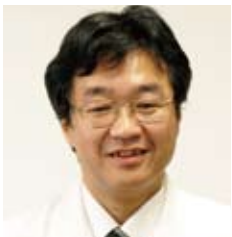
氏 名	職 位	所属分野	受賞名	研究課題 / 受賞内容
光石 陽一郎	大学院生	医化学	第84回日本生化学会大会 鈴木紘一メモリアル賞	転写因子 Nrf2 がペントースリン酸経路とグルタミン代謝を促進して細胞増殖に貢献することを発見し、その研究内容を日本生化学会大会において発表したところ、優秀であると認められた。
豊 島 将 文	助教	産婦人科	第63回日本産科婦人科学会学術集会 最優秀演題賞	卵巣がんにおける新しい治療標的探索ツールとしての大規模 siRNA スクリーニング、および G2/M チェックポイント関連分子の同定
高 木 祐 介	大学院生	循環器内科学	ESC Congress 2011(ヨーロッパ心臓病学会) 臨床研究部門：若手研究者賞(YIA)	Clinical Implications of Provocation Tests of Coronary Artery Spasm: Safety, Arrhythmic Complication and Type of Spasm -A Report from the Nationwide Multi-Center Registry by the Japanese Coronary Spasm Association-
加 藤 恭 丈	助教	生物化学	第77回日本生化学会東北支部例会・シンポジウム 東北支部奨励賞	転写因子による転写調節とエピゲノム制御の共役機構
大 槻 純 男	准教授	薬学研究科・薬物送達学	薬学研究科長賞	薬学研究科内職員（教授を除く）において外部資金の獲得額が多い研究者
白 井 剛 志	大学院生	血液・免疫病学	第55回日本リウマチ学会 国際ワークショップ賞	レトロウイルススペクターシステムを用いた抗血管内皮細胞抗体対応自己抗原 FLRT2 の同定
松 本 泰 治	助教	循環器内科学	第17回日本心臓リハビリテーション学会 若手優秀演題セッション最優秀賞	定期的運動は実験的動脈瘤マウスモデルにおいて腹部大動脈瘤形成を抑制する
森 建 文	准教授	腎・高血圧・内分泌科	第3回腎と高血圧研究会 優秀研究賞	腎ミトコンドリア酸化ストレスを介した新たな高血圧メカニズムの解明
三 島 英 換	大学院生	腎・高血圧・内分泌学	第54回日本腎臓学会学術総会 優秀演題賞	尿管管ヘンレ上行脚 Na+ 輸送を制御する新たな機構の解明
田 中 純	大学院生	加齢研 遺伝子 導入研究	第32回日本炎症・再生医学会 Travel award	Intravenous Immunoglobulin Inhibits Autoantibody Production by B-1 Cells
田 中 純	大学院生	加齢研 遺伝子 導入研究	10th World Congress on Inflammation High Graded Posters	Intravenous Immunoglobulin Inhibits Autoantibody Production by B-1 Cells
藤 原 亨	助教	血液分子治療学寄附講座	16th Congress of EHA Travel Award	Role of ET02 in the epigenetic regulation of erythroid genes
宇 留 野 晃	助教	医化学	匂坂記念賞	核内受容体および肝細胞増殖因子による血管応答機構の解明
出 澤 真 理	教授	細胞組織学	文部科学大臣表彰 科学技術賞	細胞移植への応用を目指した間葉系幹細胞の研究
福 興 なおみ	助教	小児科	日本小児神経学会 若手優秀ポスター賞 最優秀演題	ソトス症候群のスクリーニング・診断システムの確立に向けた実態調査
王 琬 婷	大学院生	循環器内科学	第75回日本循環器学会 国際留学生YIA	Cardioprotective Effects of Recombinant Human Erythropoietin in Pressure-Overloaded Hearts in Mice in Vivo
北 田 容 章	准教授	細胞組織学	日本解剖学会 奨励賞	成体組織に存在する幹・前駆細胞の探索と、その利用に関する研究 Exploring and utilization of adult stem/progenitor cells toward regenerative medicine
黒 田 康 勝	大学院生	細胞組織学	東北大学総長賞	学業成績優秀な学生を対象として贈られた。
山 本 雅 之	教授	医化学	北米トキシコロジー学会 最先端の基礎科学賞(Leading Edge in Basic Science)	Keap1-Nrf2 シグナル経路の発見とそれに続く一連の研究をはじめとする独創的な業績でトキシコロジー分野に対して多大で広遠な影響をもたらしたことによる。
山 本 雅 之	教授	医化学	第51回東レ化学技術賞	受賞理由は「生体の環境ストレス応答の分子機構の解明」とされ、本研究科において、長年積み重ねてきた研究成果が、高い評価を受けた。
辻 拓 史	大学院生	生命科学 研究科・情報伝分子解析	青葉理学振興会賞	「Wnt-PCP 経路および細胞遊走に関与する Rho-GEF の同定と機能解析」の研究
辻 拓 史	大学院生	生命科学 研究科・情報伝分子解析	生命科学研究科長賞	「Wnt-PCP 経路および細胞遊走に関与する Rho-GEF の同定と機能解析」の研究

プレスリリース

今年度も拠点から数々の論文がプレスリリースされました。その研究概要を紹介します。

代謝疾患医学コアセンター・片桐秀樹教授 (NM-GCOEサブリーダー)、分子代謝病態学分野・岡芳知教授 (NM-GCOE 拠点リーダー) により、今年度以下の3件がプレスリリースされました。

片桐教授は、日々の臨床の現場で痛感する、人間の体の持つ制御機構の不思議な点、病気のなりたち、現在の治療法の問題点・改良の必要な点を研究に取り入れ発想につなげておられるとのことで、生物学研究がどんどん分子レベルへと細かくなっているところ、個体全体の代謝調節の観点から眺められるよう、常々心がけているそうです。そのような中から生まれて来た最新の成果の数々です。



医学系研究科 代謝疾患
医学コアセンター 教授
NM-GCOE サブリーダー

【片桐 秀樹】



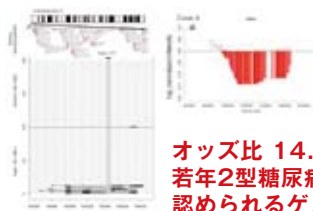
医学系研究科
分子代謝病態学分野 教授
NM-GCOE 拠点リーダー

【岡 芳知】

2型糖尿病に高頻度に認められるゲノム構造異常を発見 ～新たな診断法・治療薬開発に期待～

片桐秀樹教授、岡芳知教授、工藤宏仁博士らのグループは、DNAチップ研究所・江見充博士との共同研究により、2型糖尿病に高頻度に認められるゲノム構造異常を発見しました。糖尿病は、患者数がわが国で800万人以上、予備軍を含めると2000万人にも及ぶと推察されている国民病です。その大多数を占める2型糖尿病は、生活習慣要素に加え、遺伝因子も大きく関わるということが知られています。今回、本研究チームは、35歳未満発症の日本人2型糖尿病患者100例と日本人健常対照者100例に対して、全ゲノムコピー数多型解析を行ったところ、2型糖尿病群の100例中13例と極めて高頻度に認められるゲノム構造異常（第4番染色体4p16.3領域におけるコピー数の減少）を発見しました。このゲノム構造異常をもつことでの糖尿病発症リスクは14倍以上であり、これまで知られている糖尿病関連遺伝子に比べ、桁違いに寄与度も頻度も高いものです。本発見は、これまでの研究では「糖尿病体質」を説明する決め手

に欠けていた2型糖尿病の遺伝的原因解明に大きく貢献するのみならず、病態に基づいた治療法の選択や新たな治療法開発につながる可能性が期待されます。さらに、2型糖尿病にこれほど選択性が高く高頻度に認められるDNAマーカーは他に類を見ず、2型糖尿病患者やその血縁者も含めた発症・病態・予後の予測マーカーともなると想定されます。発症前からの生活習慣への介入により発症を防ぐことなどにより、糖尿病発症者数減少にもつなげる可能性が考えられます。この研究成果は、国際専門誌Experimental Diabetes Researchに掲載されました。



オッズ比 14.7
若年2型糖尿病患者の13%に
認められるゲノム異常



NM-GCOE 助教
【高 俊弘】



分子代謝病態学分野 准教授
【石垣 泰】

動脈硬化の新たな分子機序を解明 ～心筋梗塞・脳梗塞などの予防・治療に応用性～

片桐秀樹教授、高俊弘助教、石垣泰准教授らのグループは、動脈硬化発症の新たな分子メカニズムとして、小胞体ストレスによるCHOPの誘導が関わっていることを解明しました。心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患は日本人の死因の約3分の1を占め、食生活の欧米化に伴って、ますます増加の一途をたどっています。同研究グループは、小胞体ストレスによって誘導されるCHOPと呼ばれるタンパク質が、動脈硬化の発症に大きく関与していることを解明しました。同研究グループは、動脈硬化病変部位ではCHOPが増加していることに着目し、CHOP欠損マウスを用いて動脈硬化を検討したところ、このマウスは、コレステロールが高くなっても動脈硬化が起りにくいことを見出しました。さらに、この動脈硬化阻止効果は、血管細胞・血球細胞の相互作用による「血管における炎症」が抑制された結果によるものであることを明らかにしました。これらから、小胞体ストレスと動脈硬化との因果関係が直接証明さ

れ、「小胞体ストレス→CHOP増加→血管炎症」という一連のプロセスが動脈硬化発症の分子機序に関わっていることが解明されました。さらに、本研究では、ステント留置治療の後などで血管が狭窄になった状態に匹敵するマウスモデルにおいても同様に、この「小胞体ストレス→CHOP増加→血管炎症」システムが関与していることを示しました。高コレステロール血症による動脈硬化性疾患やステント治療後の血管狭窄など、直接死因につながりうる疾患の新たな予防法・治療法の開発につながるものと期待されます。本研究成果は、米国専門誌Circulationに掲載されました。



「肥満になると血圧が上がる」 メカニズムを解明 ～メタボリックシンドロームの発症機序明らかに～

片桐秀樹教授、宇野健司助教、岡芳知教授らのグループは、太っていくにつれて血圧が高くなるメカニズムを解明しました。過食などの生活習慣にもとづく肥満は、糖尿病・高血圧・高脂血症を併発することが多く、その結果動脈硬化を生じやすいことから、まとめてメタボリックシンドロームという一つの症候群と考えられています。同研究グループは、肝臓に脂肪が蓄積するのに応じて発せられる神経シグナルが、メタボリックシンドロームの主徴候である「肥満の際の血圧上昇」に関わることを発見しました。過食の際、体は代謝を活発にして、すぐには体重が増えないですむようにしています。同研究グループは、以前、動物実験により、肝臓に脂肪が蓄積するのに応じて発せられる神経シグナルを発見し、この神経シグナルが、過食時に交感神経活動を高め代謝を活発にすることにより、体重をすぐには増やさないですませるようにするメカニズムであることを示しました (Science誌、2006)。今回は、さらにこの研究を発展させ、肥

満マウスでこの肝臓からのシグナルを遮断すると血圧上昇が起こらないことを示し、この神経シグナル自体が、肥満の際の血圧上昇に関わることを発見しました。

肝臓は、脂肪蓄積量をダイナミックに変え、カロリー蓄積のセンサーとして働き、過栄養時に基礎代謝を活発にして体重が増えないように調節するシグナルを発していると考えられます。しかし、飽食の時代においては、この体に備わった調節機構自体が、皮肉にも、交感神経の活性化を持続させてしまい、高血圧を発症させることがわかりました。本成果は、欧州循環器学会誌European Heart Journalに掲載されました。



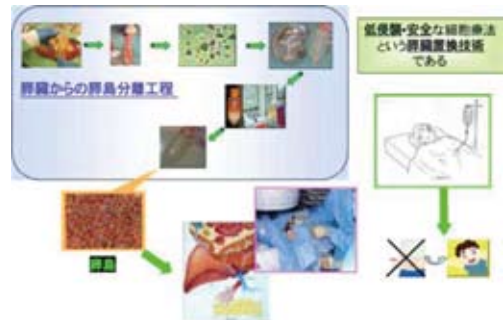
緊急手術で膵臓全摘術を施行した患者に対し 自家膵島移植手術(摘出した膵臓よりインスリン産生細胞のみ を抽出し患者本人に戻す技術)により インスリン産生能の回復に成功

【海野 倫明】 医学系研究科 消化器科学分野 (肝・胆・膵外科) 教授



東北大学未来科学技術共同研究センターの後藤昌史教授、先進外科の里見進教授、肝胆膵外科の海野倫明教授らのグループは、膵動静脈奇形に起因する急性腹膜炎に対し膵臓全摘術を施行した患者に対し、自家膵島移植手術を施行しインスリン産生能を回復する事に成功しました。通常、動脈を流れてきた血液は細い毛細血管を経てから静脈に流れます。膵動静脈奇形 (AVM) は、膵臓の内部で動脈と静脈が毛細血管を介さずに直接交通 (シャント) することにより、異常な血管の塊が膵臓にできるまれな病気です。症状は胃や十二指腸などからの消化管出血や腹痛が多く、急性膵炎・慢性膵炎を合併することがあります。膵AVM自体が膵炎の原因と考えられているため、投薬により一旦膵炎の症状が治まってもくり返し悪化する可能性があります。膵炎をくり返す場合、治療法は異常血管を含んだ膵切除になりますが、異常血管が膵全体に見られる場合、止むなく膵全摘術を選択せざるを得ないことがあります。膵臓は食物の消化を行う臓器であるとともに血糖のコントロールを司る臓器でもあるため、膵全摘後は非常に不安定な糖尿病になります。術後の重症糖尿病を予防するためにわれわれは自家膵島移植治療を進めています。

自家膵島移植手術は、本来廃棄される膵臓よりインスリン産生細胞のみを取り出し、患者本人に戻す事により糖尿病発症を阻止する究極の先端再生技術であり、これにより術後の重症糖尿病を抑えることが可能です。自分の組織を移植するため、拒絶反応の心配は無く、免疫抑制剤を内服する必要もありません。今よりおよそ30年前にアメリカで始められて以来、約300例に行われてきましたが、本件は、国内では5例目の報告例となります。そして、良好なインスリン産生能の回復が報告されたのは本ケースが初めてとなります。



細胞記憶形成に寄与する 新しい酵素複合体の発見

【五十嵐 和彦】 医学系研究科 生物化学分野 教授
【加藤 恭文】 医学系研究科 生物化学分野 助教

ヒトの体を構成する多彩な細胞は、それぞれの分化状態を安定に維持し機能しますが、この分化状態の乱れが発がんにつながるということが理解されています。細胞の分化状態は、遺伝子DNAとヒストンタンパク質が形成するクロマチンの構造として、安定に維持されると考えられています。このクロマチン構造は、主にヒストンのメチル化修飾により調節されます。このメチル化反応では、代謝産物S-アデノシルメチオニンのメチル基がヒストンに転移されます。しかし、遺伝子周辺でS-アデノシルメチオニンがどのように供給されているのかは不明でした。医学系研究科・生物化学分野の五十嵐和彦教授、加藤恭文助教らは、遺伝子の働きを制御する転写因子MafKが、S-アデノシルメチオニン合成酵素IIやメチル化酵素と複合体（SAMIT複合体）を形成し、遺伝子発現を抑制することを、プロテオミクス解析（図1）やRNA干渉実験などにより明らかにしました。S-アデノシルメチオニン合成酵素IIの発現

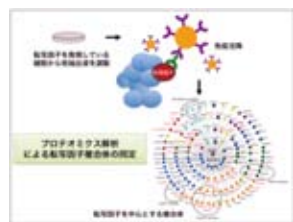


図1 プロテオミクス解析の概要と転写因子MafK複合体の同定

量を低下させると、転写因子MafKによって制御されている遺伝子のヒストンのメチル化が低下し、その遺伝子発現が変化しました。細胞より精製したSAMIT複合体は、試験管内の反応にてメチオニンを基質としてヒストンをメチル化することが示されました。以上の結果より、SAMIT複合体は、標的遺伝子周辺でメチオニンからS-アデノシルメチオニンを生合成し、さらに、同複合体はこれを利用してヒストンのメチル化修飾を行い、遺伝子の発現を調節することが明らかになりました（図2）。S-アデノシルメチオニン合成酵素はアミノ酸代謝酵素の一つであることから、SAMIT複合体は細胞内の代謝を細胞記憶へ変換する経路と考えられます。また、がん細胞ではヒストンメチル化が変化することから、この複合体に関する研究は今後、がん化機構の解明や細胞分化誘導などに役立つと期待されます。

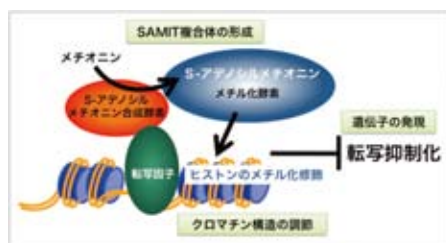


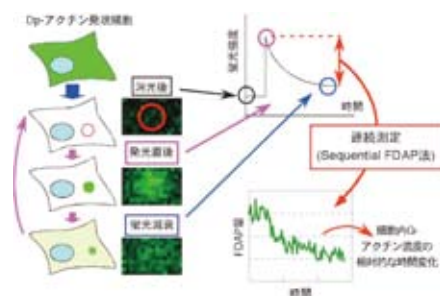
図2 SAMIT複合体による遺伝子発現とヒストンメチル化制御の共役

生細胞内のアクチン単量体の 濃度変化を高解像度で測定する 新技術を開発

【水野 健作】 生命科学研究科 情報伝達分子解析分野 教授

アクチンの重合と脱重合を制御するしくみを理解することは、細胞の形態変化や運動の分子機構を理解するために非常に重要です。特に細胞内のアクチン単量体と繊維状アクチンの濃度変化を測定することは基本的なパラメーター測定として重要ですが、これまで生きた細胞内でのアクチン単量体の濃度変化を高解像度で測定することはできませんでした。生命科学研究科の木内泰助教と水野健作教授らの研究グループは、発光と消光を繰り返すことのできる蛍光タンパク質Dronpaを融合させたアクチンを用いて、生細胞内のアクチン単量体濃度を時間的・空間的に高い解像度で測定する新しい顕微鏡イメージング法（s-FDAP 法）の開発に成功しました（図）。また、s-FDAP 法を用いて、細胞外刺激に応じて細胞内のアクチン単量体濃度は大きく変動すること、刺激に応じた仮足形成の大きさは広い濃度領域においてアクチン単量体の濃度に

依存することを見出しました。s-FDAP 法は、アクチン単量体のように細胞内で拡散性のタンパク質の濃度変化を高解像度で測定できる画期的な方法であり、癌細胞の浸潤・転移や白血球の遊走、神経回路形成の分子機構の解明や関係する疾患に対する薬剤の開発にも応用されることが期待されます。



中心血圧が腎臓の障害に関与 ～高血圧・動脈硬化による アルブミン尿出現の機序を解明～

【橋本 潤一郎】 医学系研究科 中心血圧研究寄附講座 准教授
【伊藤 貞嘉】 医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野 教授

高血圧は慢性腎臓病の危険因子であり、その初期の徴候は尿中に微量のアルブミン（蛋白の一種）が出現することである。このたび、医学系研究科中心血圧研究寄附講座の橋本潤一郎准教授と腎・高血圧・内分泌学分野の伊藤貞嘉教授は、手首表面で記録した血圧の波形から体内深部の大動脈の血圧（中心血圧）を推定、中心血圧の拍動が増大すると尿中のアルブミンが増加することを発見した。中心血圧は、上腕で測定する一般的な血圧とは異なり、新時代の血圧指標として現在世界的に注目されており、今回の研究結果は中心血圧が高血圧症や動脈硬化によって起こる腎臓障害のメカニズムに深く関与することを示唆するものである。この研究成果は米国心臓協会雑誌Hypertension11月号に掲載された。

現在広く用いられている一般的な血圧測定は、1世紀以上前にリバロッチ・コロトコフによって発明された上腕カフ血圧測定法に基づいている。一方最近、手首で脈の波形を記録することによって、心臓や脳、腎臓のような主要臓器に作動する大動脈の血圧（中心血圧）を推定する新たな方法が開発された。中心血圧は、従来の上腕で測定した血圧とは異なることが知られており、高血圧や動脈硬化によって生じる臓器障害の程度をよ

り鋭敏に反映する新規の血圧指標であることが推測されている。今回の研究では、高血圧症の患者を対象に中心血圧を調べ、その最大血圧と最小血圧の差（脈圧）が大きいほど腎臓内部での血流の拍動変化が大きくなるとともに、微量アルブミンの排泄量が増え、腎臓内の微小血管が障害されやすくなることを見出した。この発見は、中心血圧の測定が腎臓障害の早期発見や早期治療に有益であることを示唆しており、今後の高血圧診療において中心血圧が活用されるものと期待される。



ヒト繊維芽細胞由来iPS細胞は、 ミューズ細胞からのみ形成される

【出澤 真理】 医学系研究科 細胞組織学分野 教授

ヒト皮膚線維芽細胞やヒト骨髄間質細胞などの間葉系細胞には天然の多能性幹細胞が存在することを発見し、Muse (Multilineage-differentiating stress-enduring)細胞と名付けて発表した(Kuroda et al., 2010, PNAS)。Muse 細胞は多能性であり、1細胞から神経系や皮膚などの外胚葉系、骨格筋や骨・軟骨などの中胚葉系、肝臓などの内胚葉系の多様な細胞に分化可能であり、この点はES細胞やiPS 細胞に似ているが、自然に存在する細胞であり奇形腫を形成しないという点で大きく異なる。再生医療への応用において問題となる腫瘍化という副作用を事実上考えなくて良いという点で、大きな可能性を秘めている。

今回、ヒト皮膚線維芽細胞に山中4因子（OCT3/4、SOX2、KLF4、c-MYC）を導入した場合、線維芽細胞の中でもMuse 細胞のみがiPS 細胞へと変化し得るという事実を発見した（Wakao et al., 2011, PNAS）。また、Muse 細胞由来のiPS 細胞との比較により、すでに多能性を有するMuse 細胞が無限増殖能を獲得することでiPS 細胞に変化する、というメカニズムが示唆された。皮膚線維芽細胞は複数種

の細胞から構成されるが、Muse 細胞を用いることでiPS 細胞誘導のメカニズムの解明に役立てることが可能となると考えられる。一方で、元から多能性を持つMuse 細胞からしかiPS細胞が形成されなかったという事実は、細胞の初期化に基づかずiPS 細胞が形成されという、新しい可能性をも示唆する。本研究結果はヒト皮膚線維芽細胞を用いて得たものであるが、今回の研究結果が他の細胞種でも同様であるかについては、より詳細に検討していく必要がある。



Network Medicine Winter Camp of GCOE 2012 ~Challenge to Advanced Research through Interdisciplinary Exchange~

2012年2月4日～5日にかけて、秋保温泉華乃湯にて、NM-GCOE冬の合宿を開催しました。教授から学生まで58名が参加。若手研究者が中心となって、口頭発表14題、ポスター発表23題の研究発表が行われました。また、生物情報学の第一人者である井ノ上逸朗先生（国立遺伝学研究所・教授）、木下賢吾先生（情報科学研究科・教授）を特別講師としてお招きし、研究バックグラウンドの異なる先生方の新鮮かつ刺激のお話を伺いました。また、3度目となる本年は、ポスターセッションにも、1人1人による発表時間を設け、様々な分野で構成されたグループ毎の活発な討議が繰り広げられました。このような異分野間の交流がNetwork Medicine 推進の大きな力となっています。



Oral & Poster Presentation Award

優れた口演及びポスター発表を行った大学院生に対して、参加者全員の投票により選出されました。

【優秀口演賞】



(口演発表の様子)

■ **高井 淳**
医学系研究科
医化学分野・
大学院生



(口演発表の様子)

■ **相馬 友和**
医学系研究科
腎・高血圧・内分泌学
分野・大学院生



(ポスター発表の様子)

■ **小淵 航**
薬学研究科
薬物送達学分野・
大学院生



(授賞式にて)

■ **松島 和洋**
医学部
医学科3年



グループ毎のポスターディスカッション。異分野の教員により、普段とは異なる切り口からコメントが寄せられます



学生から教員に至るまで、活発に討議に参加



緑の下力持ち—学生スタッフ

特別講演

次世代シーケンサーによる メディカルゲノム研究

■ **井ノ上逸朗**

国立遺伝学研究所
人類遺伝研究部門



次世代シーケンサーによるゲノム解析がどれだけ早く進む時代になっているかを示して頂き、その有用性と共に改めて認識させられる講義でした。特に、希少疾患における応用は、その可能性、言い換えれば原因解明ならびに治療法確立を強力に推進するであろうと思われます。膜電位を利用した将来のシーケンス解析の話など、その将来性に思いを馳せる1時間でした。

計算機で生命現象を観る？ 生命情報科学へのインフォーマルなお誘い

■ **木下賢吾**

情報科学研究科・
生命情報システム科学分野



バイオインフォマティクスを全く知らない人にもわかりやすく、イメージしやすい講義をいただきました。自己の研究をドライブするのに非常にパワフルなツールの一つとおっしゃっていましたが、バイオインフォマティクスの原理、知識を知ることにより、よりよい実験系を組み立てられるというお話に、今後の積極的な活用を後押しされた思いです。

実行委員長より NM-GCOE 冬の合宿 2012 を終えて



【**遠藤章太**】
(加齢医学研究所・遺伝子導入研究分野)

2009年のNM-GCOEプログラム発足から第3回目の開催となった今年の冬の合宿ですが、「Challenge to Advanced Research through Interdisciplinary Exchange」とテーマを掲げて大学院生を含む若手研究者による異分野交流から新たな研究を生み出すきっかけを作ることを目的としておこないました。今回は新たな試みとして、ポスター発表におけるグループディスカッションを設け、採点用紙に発表者への感想やアドバイス等のコメントを記入してもらうことをおこないましたが、口演もポスター発表も予想以上に活発な討論が交

わされており、それぞれが良い刺激を受けたのではないのでしょうか。普段接点の少ない基礎と臨床の研究者が分野を越えて一同に会し、熱い議論を交わすことが本合宿の魅力だと思います。来年度でNM-GCOEは最終年度ということで、残念ながら本合宿は今回が最後の開催となるかもしれませんが、また別の形でこのような会が継続して開催されることを切に望みます。最後に、本合宿を開催するにあたりお世話になりました、拠点リーダーの先生方、実行委員の皆様、NM-GCOE事務局の方々、当日運営を手伝ってくださった学生の皆様、そして全参加者の皆様に深く御礼申し上げます。

他に、昆俊亮先生、守田匡伸先生、松井美紀先生、千葉秀平先生が、実行委員として会の運営を支えて下さいました。先生方、大変お疲れ様でした。

Interdisciplinary Force 学生成果発表会



Network Medicineでは、疾患横断・異分野融合型研究を進める共同研究チーム「Interdisciplinary Force (IF)」を設置しています。IF学生成果発表会では、IFメンバーが集まり分野の枠を越えた交流を通して、学生の多角的な視野を育て、さらに研究を発展させることを目標としています。

3度目を迎える今回は、より参加者の意識も定着し、充実した発表会となりました。専門領域が異なる人達に理解されるような発表内容の検討、あるいは英語にまとめる作業を通して、自身のプレゼンテーションを見直す契機になったという感想もありました。また、異なる視点からの質疑、同世代の他の学生がどのような研究をしているのかを知ることが、刺激的で、研究の幅を広げる一助となったのではないのでしょうか。

第1回「Transcription networks and signaling pathways for regulation of cell proliferation」

平成23年8月24日

司会・オブザーバー: 武藤 哲彦 先生(生物化学分野)

開会の挨拶: 中山 啓子 教授(細胞増殖制御分野)

閉会の挨拶: 水野 健作 教授(生命科学研究所・情報伝達分子解析分野)

- 1) Roles of GATA1/Rb interaction in control of megakaryocyte proliferation
小林 枝里(医化学分野)
- 2) Transcription factor Nrf2 drives the pentose phosphate pathway and glutamine consumption in proliferating cells.
光石 陽一郎(医化学分野)
- 3) Transcriptional repressor Bach2 promotes B cell receptor-induced proliferation and survival of B lymphocytes.
三浦 佑一(生物化学分野)
- 4) ユビキチンリガーゼSCF^{β-TrCP}の機能解析
荒木 孝明(細胞増殖制御分野)
- 5) Curcumin disrupts uterine leiomyosarcoma cells through AKT-mTOR pathway inhibition
黄 志芳(婦人科学分野)
- 6) Critical roles of Furry on the spindle microtubule
池田 真教(生命・情報伝達分子解析分野)
- 7) Personalized molecular-targeted chemotherapy for malignant brain tumor based on results from quantitative targeted absolute proteomics
小淵 航(薬学・薬物送達学分野)

第2回「Signal transduction in host defense (生体防御とシグナル伝達)」

平成23年9月6日

司会・オブザーバー: 乾 匡範 先生(加齢医学研究所・遺伝子導入研究分野)

開会の挨拶: 山本 雅之 教授(医化学分野)

閉会の挨拶: 石井 直人 教授(免疫学分野)

- 1) Methionine adenosyltransferase (MATII) -dependent writing of histone H3K9 methylation and repression of Cox2 gene
解良 洋平(生物化学分野)
- 2) Solid Demonstration of Multiple Sensing Mechanism of Keap1-Nrf2 System
高屋 快(医化学分野)
- 3) Luminal alkalinization attenuates proteinuria-induced oxidative damage in proximal tubular cells.
相馬 友和(腎高血圧内分泌学分野)
- 4) Bach family transcription factors are required for the development of pro-B cells
伊藤 亜里(生物化学分野)
- 5) Induction of the humoral immune response in HLA-DR(0405) transgenic humanized NOG mouse
鈴木 真紀子(免疫学分野)
- 6) Signals from myeloma cells to form the tumor niche
中島 真治(血液免疫病学分野)
- 7) Novel Biomarkers of Cholangiocarcinoma Identified by Proteomic Analysis of Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissues
前田 晋平(消化器外科学分野)

第3回「Molecular and Cellular Basis of Disease Condition and Experimental Therapeutics

(疾患のメカニズムの解明と新規治療法の開発)」

平成23年9月14日

司会・オブザーバー: 森口 尚 先生(医化学分野)

開会の挨拶: 貫和 敏博 教授(呼吸器病態学分野)

閉会の挨拶: 海野 倫明 教授(消化器外科学分野)・張替 秀郎 教授(血液・免疫病学分野)

- 1) A new model of MLL fusion oncogene-related leukemia using humanized mice
森谷 邦彦(免疫学分野)
- 2) The Role Of Secretory Leukocyte Protease Inhibitor In Lung Cancer Formation And Progression
Cezary Jan Treda(呼吸器病態学分野)
- 3) Efficacy of transplantation with co-encapsulated islets and mesenchymal stem cells
吉松 軍平(消化器外科学分野)
- 4) Retroviral Vector System Identified FLRT2 As a Novel Cell Surface Autoantigen Against Anti-Endothelial Cell Antibodies in SLE
白井 剛志(血液免疫病学分野)
- 5) Evidence for the Important Role of the Bone Marrow in Modulating Microvascular Endothelial Responses and Metabolic Functions in Mice
中嶋 壮太(循環器内科学分野)
- 6) Quantitative Proteomic and Metabolomic Approach to Clarify Determinant Protein for Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer
大峰 健(薬学・薬物送達学分野)
- 7) UG4-directed GATA2 Expression Is Essential for Proper Development of the Vesicoureteral Junction
相野谷 慶子(医化学分野)



専門外にもわかるような説明が求められます



活発な討議



異分野の教授より、異なる視点からの質疑・コメントが寄せられます

第4回「"Innovative" and "Creative" Approaches to a New Clinical Medicine」

平成23年9月20日

司会・オブザーバー: 小野川 徹 先生(肝胆臓外科)
 開会の挨拶: 八重樫 伸生 教授(婦人科学分野)
 閉会の挨拶: 五十嵐 和彦 教授(生物化学分野)

- 1) Identification and analysis of novel transactivation domain of transcription factor GATA1
金子 寛(医化学分野)
- 2) Toll様受容体4シグナリングによるブタ気道粘膜下腺細胞での気道分泌増強効果の検討
村上 康司(呼吸器病態学分野)
- 3) Keap1 Degradation by Autophagy for Maintenance of Redox Homeostasis
藤川 奈々子(消化器外科学分野)
- 4) Proteomic Forecast of Postoperative Prognosis of Pancreatic Cancer using Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue.
高舘 達之(消化器外科学分野)
- 5) Bach2 regulates the pulmonary surfactant homeostasis in the lung and may present new candidate therapeutic targets of pulmonary alveolar proteinosis
中村 敦(生物化学分野)
- 6) Epigallocatechin-3-gallate potentiates curcumin's ability to suppress uterine leiomyosarcoma cell growth and induce apoptosis.
近藤 亜希子(婦人科学分野)
- 7) Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR) as a Possible Prognostic Marker in Epithelial Ovarian Cancer
楽 暁姫(婦人科学分野)

学生感想

【森谷 邦彦】
(免疫学分野)



私たちのグループは、「疾患のメカニズムの解明と新規治療法の開発」というテーマで、比較的他のグループよりは基礎データをもとにヒト疾患に応用できるかについて報告する演題が多く、大変興味深い内容でした。発表した方々の発表内容はバラエティに富んでいましたが、何がおもしろいのか、なぜその研究をするのか、それを証明するにはどうしたらよいのかなど実験の方法論は共通する所があり、さらに異分野の人にそれをわかってもらうためのプレゼンテーションの仕方は聞いていて勉強になりましたし、刺激を受けました。今後の研究を進展させるために大変有意義な時間であり、このような機会を与えていただきありがとうございました。

【伊藤 亜里】
(生物化学分野)



学位審査の前に、自分の研究を分野外の方がわかるようにまとめ、口頭発表する機会があったことが、大変有り難かったです。自分は転写因子による血球分化制御の研究をしています。今まで私は、ファミリー因子である2つの転写因子が分化にどういう役割を果たしているかということについて考えてきました。しかし、今回様々な質問やアドバイスをいただき、お互いにどのように機能を補い合っているかなど、転写の制御についても、もっと考えて行かなくてはならないと思いました。また、異分野の方の発表では、患者さんの検体を質量分析で解析して、胆管癌の新しいバイオマーカーを探索する、臨床研究の発表が印象的でした。自分は基礎研究をしていますが、その先には臨床があることを常に意識したいと思いました。

第5回リトリート大学院生研究発表会

2012年1月21日、第5回リトリート大学院生研究発表会が開催されました。この会は、医学系研究科及びNM-GCOE所属の大学院生が主体的に企画・運営するものです。今年は、「異分野交流による医学研究の発展～東北の復興を研究から～」をテーマに、総勢174名が参加。発表者の中には、初めての研究発表という方も多く、この規模の大きさに緊張気味でしたが、自身の研究を見つめ直す良い機会となったのではないのでしょうか。年々質も向上し、大盛況の中、幕を閉じました。



Network Medicine特論

今年度のNetwork Medicine特論は、私たちが注目している免疫・代謝・がんの領域の各領域の間をつなぐような、まさにNetworkを発見する研究に携わられている講師をお招きしました。後半は事業推進担当者によりご講演いただきました。

国内第一線の研究者による講義とあって、毎回多くの学生が聴講し、活発な討議が繰り広げられました。また、研究者になったきっかけや、成果に至るまでの長年にわたる研究に関するエピソードなどもお聞かせいただき、学生達は、大変刺激を受け、奮起したようです。基礎研究から臨床応用への発展のお話しは、研究を行う意義と義務を再認識させられました。



曾我朋義博士(第1回)メタボローム解析の方法論からその臨床応用に至る講義が、満場の参加者を魅了します。

2011年度NM特論一覧

	日程	演者	所属	講演タイトル
第1回	6月3日	曾我 朋義	慶應義塾大学先端生命科学研究所・教授	メタボロミクス —メタボローム測定法の開発と生命科学への応用—
第2回	7月1日	清野 宏	東京大学医科学研究所・所長	粘膜免疫：共生と防御戦略を応用したワクチン開発
第3回	8月23日	河上 裕	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所・所長	がん細胞と免疫系の相互作用の解明 —効果的ながん免疫療法の開発を目指して—
第4回	8月31日	須田 年生	慶應義塾大学医学部 発生・分化生物学教室・教授	幹細胞の解糖系代謝
第5回	9月15日	本田 賢也	東京大学大学院医学系研究科 病因病理学専攻免疫学講座・准教授	腸内細菌による免疫システム構築
第6回	10月13日	千葉 健治	田辺三菱製薬株式会社研究本部 プロジェクトマネジメント部・部長	スフィンゴシン 1-リン酸受容体を標的とした新しい多発性硬化症治療薬、FTY720の研究開発
第7回	11月15日	片桐 秀樹	東北大学大学院医学系研究科・ 代謝疾患学分野教授 代謝疾患医学コアセンター長	Metabolic Information Highways —臓器内ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構—
第8回	12月13日	出澤 真理	東北大学大学院医学系研究科 細胞組織学分野・教授	ES細胞、iPS細胞に次ぐ第三の多能性幹細胞 Muse細胞の発見と再生医療への応用の可能性
第9回	1月23日	佐竹 正延	東北大学加齢医学研究所 免疫遺伝子制御研究分野・教授	転写因子、Tリンパ球、そして自己免疫性肺疾患の ネットワーク・メディスン
第10回	2月8日	佐藤 靖史	東北大学加齢医学研究所 腫瘍循環研究分野・教授	血管から癌を治療する



河上裕博士(第3回)
ユーモアと熱意溢れる語り口が、聴衆をぐっと捉えます。



須田年生博士(第4回)
様々な研究手法を用いた研究成果が繰り広げられました。



佐竹正延教授(第9回)
後半は拠点教授からご講義いただきました。

2011年度拠点セミナー一覧

	日 程	演 者	所 属	講演タイトル
第48回	5月27日	秋山 一文	獨協医科大学 精神生物学講座・教授	統合失調症の病態 ー認知機能と遺伝子について
第49回	6月17日	井上 尊生	Johns Hopkins University School of Medicine Department of Cell Biology・Assistant Professor	Synthetic Cell Biology: Visualizing and Manipulating Cell Signaling
第50回	7月22日	井上 正康	宮城大学 理事・副学長 大阪市立大学医学部大学院医学系研究科脳科 学講座・教授	生命のスーパーシステムと生存戦略： 生物進化から生老病死を診る
第51回	8月22日	仲野 徹	大阪大学大学院・生命機能研究科・ 時空生物学 同 医学系研究科・幹細胞病理学	発生・分化における DNA 修飾
第52回	8月10日	藤井 潤	九州大学大学院医学研究院 細菌学分野・准教授	腸管出血性大腸菌感染症の現状問題 ーわが国でのユッケによる O111 食中毒と ドイツでの O104 大規模集団感染からー
第53回	9月8日	牛島 俊和	国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野・分野長	環境により刻まれるエピゲノム変化
第54回	9月13日	柴田 龍弘	国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野・分野長	肝炎ウイルス関連肝臓がんの全ゲノム・ トランスクリプトーム解読
第55回	9月28日	山田 哲司	国立がん研究センター研究所・ 上席副所長 創薬臨床研究分野・分野長	プロテオーム解析によるがんのバイオマーカーと創薬標 的分子の探索
第56回	10月7日	小布施 力史	北海道大学先端生命科学研究院 分子細胞生物学分野・教授	HP1 結合因子から見てきたヘテロクロマチンの機能 ー不活性 X 染色体における構成的ヘテロクロマチンと条 件的ヘテロクロマチンとのクロストークー
第57回	11月18日	田邊 賢司	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生化学分野・助教	初期エンドソームにおける 膜ダイナミクスの分子機構
第58回	11月18日	中山 和久	京都大学大学院薬学研究科 生体情報制御学分野・教授	メンブレントラフィックと共役する 細胞分裂の調節
第59回	11月18日	玉井 克人	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座・教授	骨髄間葉系幹細胞に備わる生体内組織損傷 シグナル応答機構を利用した新しい再生誘導医療
第60回	12月17日	James Douglas Engel	University of Michigan Medical School Department of Cell and Developmental Biology・Professor	Modulating epigenetics to treat the first,and most prevalent, inherited human disease
第61回	12月7日	Jerry L. Workman	Stowers Institute for Medical Research・ Investigator	Signaling to chromatin for transcription regulation
第62回	12月8日	名取 俊二	独立行政法人農業生物資源研究所・顧問 東京大学・名誉教授	新しい医薬資源としての昆虫
第63回	1月19日	Margareta Hammarlund- Udenaes	Uppsala University,Sweden・Professor	The brain slice method in a drug discovery context to estimate brain drug delivery
第64回	1月20日	Amin Rostami- Hochaghan	The University of Manchester・Professor	Model-based drug development: Incorporating population variability into mechanistic prediction of PK
第65回	1月27日	神田 輝	愛知県がんセンター研究所 腫瘍ウイルス学部・室長	潜伏感染ウイルスによる 宿主染色体ヒッチハイク機構の解析
第66回	2月15日	Nico Scheer	TaconicArtemis GmbH, Cologne, Germany Associate Director ADME/Tox	Humanized transgenic mouse models for PK, drug-drug interaction and safety testing of compounds
第67回	2月23日	大熊 芳明	富山大学 大学院医学薬学研究部 遺伝情報制御学研究室・教授	メディエーター複合体の 2種のキナーゼサブユニットは 生体ホメオスタシス調節にも関与している
第68回	3月1日	Tapas K. Kundu	Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research・Professor	Activation of Histone Acetylation and Transcription Regulation in Brain
第69回	3月8日	石浜 明	法政大学 総長室企画・戦略本部／ 生命科学部・特任教授	細菌ゲノム転写の包括制御機構 ーひとつの生物のすべての転写因子の 制御機能の理解を目指してー



牛島俊和博士。今ホットなエピゲノムの話題とあって、会場は大盛況



Jerry L. Workman博士。今年度は6人海外からの講師を招聘



ユーモアを交えた講義で聴衆を惹き付ける仲野徹博士

井上正康博士。講義内容は元より、
スライドや話の組み立てにも惹きつけられますAmin Rostami-Hochaghan教授によるWorkshopの様子。
1人1人に丁寧に声を掛けて下さいます

Platformの紹介

コアファシリティー機能と教育機能を併せ持つ教育研究Platform (PF)を整備し、大学院生を含めた若手研究者の実習と技術的支援を行っています。これまで6つのPFを紹介してきましたが、3回目の最後は、小動物イメージングPFを取り上げます。

小動物イメージングラボラトリー PF

【田口 恵子】(医化学分野)

医学部附属動物実験施設2階に設置された本PFでは、実験動物を個体または細胞レベルで、その形態を“生きたまま”観察することができる装置を取り揃えています。ここでお示しするように、視覚的に訴えるデータには強力なインパクトがあることは言うまでもありません(X線CT装置で撮影したデータからマウスの肺と骨を構築したモデル)。麻酔器も付属しており、実験動物を屠殺することなく解析することができます。具体的には、次の装置を備えています。①実験動物個体の臓器や形態を解析するX線CT装置LCT-200 (ALOKA社)、②ルシフェラーゼ発光や蛍光のモニタリングによって生体内の細胞や遺伝子・タンパク質の発現を解析するIVISイメージングシステム (Caliper社)、③脳や体幹部のイメージングを行

う磁気共鳴イメージング (MRI) (AV400WBマイクロイメージングシステム; Bruker社)、④多光子による深部イメージングと可視レーザによる共焦点イメージングを行う多光子励起レーザ走査型顕微鏡FV1000MPE (オリンパス社)、得られたデータを立体化する3D,4DイメージングシステムVoLOCITY (PerkinElmer社)、⑤低酸素・高酸素曝露装置。ぜひ本PFの装置を有効に利用して皆さんの研究の発展にお役立て下さい。他研究科所属の方も利用可能です。



今年度、次世代シーケンサー PFでは、次世代シーケンサーを利用したゲノム・エピゲノムの網羅的解析について勉強会を行いました。次世代シーケンサーを用いて何が解明可能なのか。また、どのようなサンプルを用意したときに、どのような解析が可能なのか。ーそれらを知ることが目的に行われました。具体的には、若手参加者が持ち回りで論文を紹介し、それを題材に討議を行いました。パイオインフォマティクス研究者とウェット研究者が交互に担当。月1回、全9回が開催され、活発な議論が交わされました。東北大学では現在、医学系研究科を中心に、次世代シーケンサーを利用してゲノム解析を行う東北メディカル・メガバンク計画が進行中です。次世代シーケンサーを用いた研究により、新たな予防医療・個別化医療が構築できると期待されています。



支倉フェロー支援制度

支倉フェロー支援制度は、若手研究者に対する海外派遣支援制度です。帰国後には、報告書を作成、支倉フェロー成果発表会を開催し、海外渡航で得られた知識技術を拠点内で共有しています。今年度は15名の海外派遣を支援しました。成果発表会では、初めて海外の学会に参加する学生が多いにも関わらず、与えられた機会を最大限に生かそうとする意欲が強く伝わってきます。また、国際学会は、世界各地の専門領域の研究者と交流しディスカッションする貴重な機会となり、自分たちの研究の置かれている位置を知ることができたようです。

当支援は、海外での技術習得に対しても行っており、それがきっかけとなり海外留学へと発展し、渡航先の大学で研究を続けている学生もいます。

支倉フェロー成果発表会



黄志芳さん(婦人科学分野)



金子寛さん(医化学分野)

2011年度支倉フェロー支援一覧

日程	氏名	派遣先	学会名	発表タイトル/研究課題(技術習得における)	所属分野
4/1～4/7	黄 志芳	米国 オーランド	American Association for Cancer Research 102nd Annual Meeting	Keap1 and Nrf2 genetic mutations and polymorphisms: Associations with clinical outcome in endometrial cancer	婦人科学 大学院生
5/14～5/19	村松 聡士	米国 デンバー	The American Thoracic Society International Conference 2011	The efficacy of phosphodiesterase inhibitors in electrolyte secretion from airway submucosal gland	呼吸器病態学 大学院生
6/22～6/27	中道 崇	チェコ共和国 プラハ	欧州腎臓透析移植学会	Pyridoxamine ameliorates glomerulosclerosis in experimental chronic glomerulonephritis through reduction of oxidative stress	腎・高血圧・ 内分泌科 医員
8/22～8/26	藤田 剛	米国 ホノルル	米国ハワイ大学 AIDS センターにおける技術習得	ヒトにおける CD4+ リンパ球の数的恒常性	免疫学 大学院生
8/30～9/4	加藤 恭丈	米国 コールドスプリングハーバー	Mechanisms of Eukaryotic Transcription	Epigenetic regulation by SAMIT module containing methionine adenosyltransferase II	生物化学 助教
9/24～9/29	久田 修	オランダ アムステルダム	欧州呼吸器学会 (ERS)	Anti-fibrotic effects of Liver X receptor agonists in human fetal lung fibroblasts	呼吸器内科 助教
9/23～9/28	大河内 眞也	オランダ アムステルダム	欧州呼吸器学会 (ERS)	Novel functions of stanniocalcin-1(STC1) through Uncoupling Protein 2 (UCP2) up-regulation; Promoting Survival of Cancer Cells under Oxidative Stress and Inducing the Uncoupling Respiration	呼吸器内科 助教
10/9～10/14	安田 純	米国 シカゴ	Cell Symposia: Regulatory RNAs	The Cloning and Characterization of Specific Modifiers of miRNA Maturation in the Medulloblastoma of the Ptc1 Heterozygous Mice.	癌研究所 COE フェロー
11/4～11/11	白井 剛志	米国 シカゴ	2011 American College of Rheumatology/ the Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting	Retroviral Vector System Identified FLRT2 As a Novel Cell Surface Autoantigen Against Anti-Endothelial Cell Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus	血液・ 免疫病学 大学院生
11/7～11/11	太田 一成	カナダ トロント	University Health Network, Tronto	Gene regulatory network for cellular senescence elucidated by analysis of the transcription factor Bach1	生物化学 助手
11/1～11/7	光石 陽一郎	米国 ボストン	Discovery on Target conference 2011	Nrf2 boosts the pentose phosphate pathway and glutamine consumption in metabolic reprogramming	医化学 大学院生
12/2～12/9	千葉 秀平	米国 デンバー	51th American Society for Cell Biology	NDR is required for ciliogenesis through the phosphorylation of Rabin8	(生命) 情報 伝達分子解析 助教
12/9～12/16	金子 寛	米国 サンディエゴ	第 53 回米国血液学会	Two Distinct Transactivation Domains of GATA1 Contribute Megakaryopoiesis	医化学 大学院生
12/9～12/16	ALQADI YAROB WAEI	米国 サンディエゴ	第 53 回米国血液学会	Exploring the Mechanism of ETO2-Dependent Transcriptional Regulation in Erythroid Cells	血液・ 免疫病学 大学院生
12/9～12/16	藤原 亨	米国 サンディエゴ	第 53 回米国血液学会	Decreased Expression of HOXB4 Gene in Aplastic Anemia; Regulatory Interaction with GATA-2	血液分子治療 学寄附講座 助教

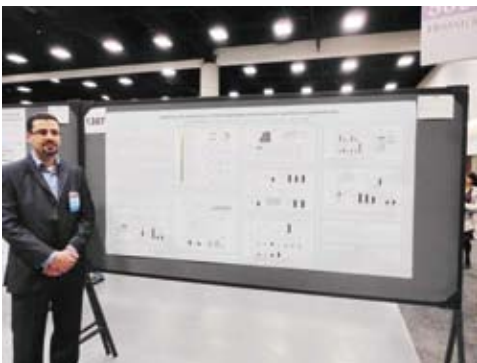
その他、21件の国内出張支援を行いました。

支倉フェロー支援を受けて

【Yarob Wael Alqadi】(血液・免疫病学分野・大学院生)

I was fortunate to attend this year's American Society of Hematology annual meeting, with thousands of participants from all over the world and hundreds of lectures and talks the experience was overwhelming. The topics covered all fields of hematology and the latest research being done.

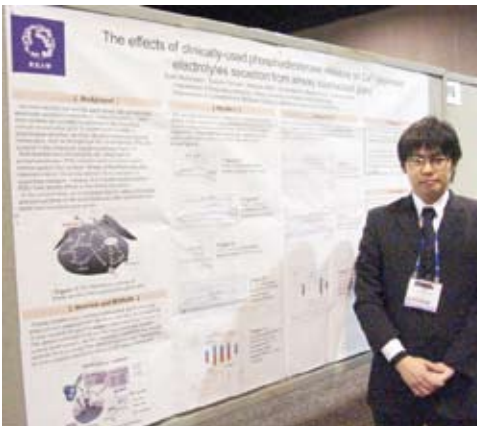
I had been selected to present a poster for my research (Exploring the Mechanism of ETO2-Dependent Transcriptional Regulation in Erythroid Cells.) which gave me a great opportunity to receive comments and questions helping me to understand and improve on my work. The meeting also featured many participants from private sector, they presented the latest technology in diagnostics and testing, this was an added benefit to learn from. Overall I believe that participating in such meeting helps students widen their knowledge both academic and social.



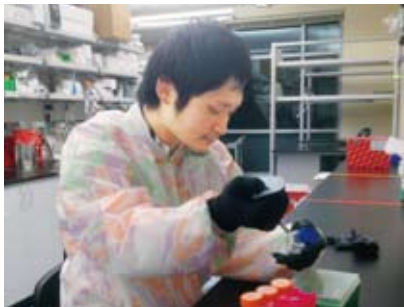
【村松 聡士】(呼吸器病態学分野)

2011年5月、米国コロラド州デンバーで開催されたATS (American Thoracic Society) は6日間にかけて全世界より約2万人の参加者があり、呼吸器疾患の治療、生理学などの臨床・基礎研究などの発表、講演、シンポジウムなどが開催される、呼吸器分野では世界最大規模の学会です。

私はポスター発表におきまして『The effects of clinically used phosphodiesterase inhibitors on Ca2+-dependent electrolytes secretion from airway submucosal gland』を発表しました。気道の粘液分泌をパッチクランプ法という電気生理学的に解析する手法は世界でも当研究グループでのみ行われている方法であり、同分野を研究されている国外の先生方から多くの質問を受け、多くの議論を交わすことができました。説明する過程で改めて自分の研究を見つめなおすことができ、また他の先生方の発表からも新しい発想をいただきまして、その後の研究に大いに役立っております。このような機会を与えていただいた支倉フォローに感謝しております。



「支倉フェロー」という名は、仙台藩士・支倉常長の名に由来します。常長は、藩主・伊達政宗の命を受け、1615年にローマ法王に謁見した初めての日本人です。



ハワイ大学留学中の藤田剛さん(免疫学分野・大学院生)

**[岡 芳知]**
東北大学大学院医学系研究科
分子代謝病態学分野教授

生活習慣病、とくに糖尿病、肥満症、脂質異常症、動脈硬化症について、その発症機構と病態の解明、新規治療法の開発を目指している。研究領域としては、 β 細胞とインスリン分泌機構、肥満とインスリン作用機構、患者ゲノム解析を主な3つの柱としている。 β 細胞とインスリン分泌機構では、糖尿病をきたすウオルフラム症候群のモデルとなるWFS1ノックアウトマウスを作成し、 β 細胞の維持・生存に深く関わる小胞体ストレス応答機構の解析を進め、転写因子ATF4による翻訳開始因子(eIF4E)結合蛋白1(4E-BP1)の誘導が小胞体ストレス下の β 細胞の生存にきわめて重要なことを見出した。肥満とインスリン作用機構の研究からは、脳を含めた臓器間には代謝情報をやりとりするネットワークがあり、これには、液性因子だけでなく自律神経系が関わり、脳を管制塔として相互に連携しあいながら、個体としての協調的な代謝調節を行っている臓器間ネットワークを明らかにした。さらに、患者ゲノム解析では、コピー数多型というゲノム異常が糖尿病発症と関連することを世界初で初めて示し、その詳細な機構の解明を進めている。

**[山本 雅之]**
東北大学大学院医学系研究科
医化学分野教授

「転写因子による生命現象のネットワーク制御機構」を、分子生物学とマウス遺伝学手法を用いて追求している。特に、GATA因子群を発見して、細胞の運命決定に働く転写因子の分子発生生物学的解析を積み重ねてきた。最近では、「GATA1関連白血病」「GATAスイッチング」という新しい概念を提唱して、GATA1とGATA2による赤血球分化のネットワーク制御機構とその破綻による白血病発症、さらに、GATA2による造血前駆細胞維持機構の研究に取り組んでいる。また、Nrf2-Keap1制御系が酸化ストレス応答や解毒酵素誘導を制御することを発見し、生体の「環境応答」の分子基盤解明に取り組んでいる。特に、転写因子Nrf2が一群のストレス応答酵素や解毒酵素の遺伝子発現を統一的に制御すること、一方、Keap1はNrf2を迅速に分解することでNrf2活性を恒常的に抑制しており、Nrf2の活性化はその抑制からの「脱抑制」としてもたらされることを発見した。また、Keap1が酸化ストレスや親電子性毒物のセンサーとして機能することを明らかにして、細胞のストレス応答の分子基盤解明の最先端を開拓している。

**[石井 直人]**
東北大学大学院医学系研究科
免疫学分野教授

免疫系は、免疫細胞ネットワークにより自己・非自己を識別し、その情報を記憶する極めて高度な生命システムである。当研究室では、T細胞の発生・分化に必須なサイトカイン受容体 γ c鎖ならびにT細胞共刺激分子OX40リガンドを世界に先駆けて単離し、T細胞免疫寛容と免疫記憶の制御機構を分子レベルで解明してきた。獲得免疫系の最も重要な特徴である免疫寛容および免疫記憶の分子制御機構の解明はアレルギー・自己免疫疾患克服に向けた重要な研究課題である。我々は γ c鎖およびOX40リガンドを標的とした免疫寛容制御と免疫記憶制御を目指しており、最終的にはこれら分子を標的とした免疫疾患治療法を開発したいと考えている。また、超免疫不全マウスであるNOD/SCID/ γ c鎖欠損(NOGマウス)にヒト造血幹細胞を移植して免疫系ヒト化マウスを作成し、マウス内でのヒト免疫細胞の解析を開始した。免疫系ヒト化マウスを使用することにより、ヒトリンパ球の正常分化、異常分化過程の生体内解析を可能とする実験系確立を目指している。

**[伊藤 貞嘉]**
東北大学大学院医学系研究科
腎・高血圧・内分泌学分野
(腎・高血圧・内分泌科)教授

生活習慣病を基盤とした高血圧、肥満、糖尿病は心血管病および腎臓病の重大な危険因子である。最近、脳・心・腎の間には密接な関連があり「脳・心・腎連関」と呼ばれている。この連関の機序は現在盛んに研究されている。我々は「食塩や肥満」と「高血圧、腎障害と心血管病」の関連を研究している。腎臓、脳、心臓など生命維持に重要な臓器の中でも特に重要な部位には、全身の循環障害が起きた場合に対応できる特殊な微小循環システム(Strain vessel)が存在し、通常の末梢循環とは全く異なった性質を有している。このような循環の特異性を明らかにして、高血圧や肥満・糖尿病、腎不全等でみられる臓器障害の共通基盤を研究している。さらに、食塩や高脂肪食による心・腎障害に関連する酸化ストレス、炎症などの関連を基礎および臨床の両面から研究している。さらに、心・腎障害の進展抑制における薬物療法や運動療法の意義を検討している。

**[五十嵐 和彦]**
東北大学大学院医学系研究科
生物化学分野教授

ヒトゲノムは約25,000の遺伝子を有し、 $2^{25,000}$ 通りという膨大な発現空間を作り出すポテンシャルを持っている。このポテンシャルは、DNA配列を認識し、近傍の遺伝子の発現を調節する転写因子により臨機応変に活用されます。私たちは、Bachファミリーやがん抑制因子p53といった転写因子群に着目し、細胞分化、液性免疫応答、ストレス応答といった局面で、遺伝情報発現空間が統合的に制御される分子機構を探索します。転写因子複合体の精製・質量分析によりエピゲノム制御因子を明らかにするとともに、これら因子と下流標的遺伝子が形成する「転写因子ネットワーク」を遺伝学的手法や発現プロファイリングなどにより解明します。エピゲノムのメチル化はS-アデノシルメチオニン(SAM)をメチル基供与体として行われますが、SAM合成酵素とヒストンメチル化酵素が複合体を形成し、転写因子により標的遺伝子に動員されるという『地産地消』ネットワークを同定しました。得られる知見を、がん化や免疫不全、代謝疾患といった病態解明に展開することを目指します。

**[中山 啓子]**
東北大学大学院医学系研究科
細胞増殖制御分野教授

細胞増殖機構を理解するために、細胞増殖周期関連タンパク質の量的調節機構の解明と、DNA複製調節の分子機構について研究を行っている。細胞周期を調節するタンパク質の多くは、細胞周期のある一定の時期に一定の時間だけ発現することがその生理的機能を発揮するために重要である。そのような発現パターンを可能にしているのは、ユビキチン-プロテアソーム系による積極的なタンパク質分解である。近年このシステムの破綻が発がんやがんの進展に強く関わっていることが明らかとなっている。ユビキチン化によるタンパク分解の特徴は、基質特異性が非常に高いことである。つまり、この特徴を上手に利用することによって、ある特定のタンパク質の存在量を自由にコントロールすることが可能である。このようなユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質分解は、細胞周期制御だけでなく転写調節や代謝調節など細胞・個体の生理的な機能維持に重要な役割を果たしている。本教育研究拠点では、タンパク量の調節システムの分子機構を明らかにし、さらにそのようなシステムの破綻による病態の解明、そして特異的なタンパク量の制御による病態の改善の可能性についての研究を進めたい。

**[海野 倫明]**
東北大学大学院医学系研究科
消化器外科学分野(肝・胆・膵外科)教授

教室では肝胆膵悪性疾患の外科治療を中心に臨床を行っており、膵癌・胆道癌の切除症例数は日本有数のhigh volume centerです。膵癌・胆道癌の治療成績は、外科学が進歩した現在においても5年生存率20%~40%と極めて不良で、新たなブレイクスルーが求められています。膵癌・胆道癌は術前・術後に癌化学療法や放射線治療を加えた集学的治療が行われていますが、抗癌剤選択・放射線感受性・予後予測などのバイオマーカーを明らかにすることが急務であり、現在教室一丸となって研究しています。自らの手で摘出した手術標本を用いた解析を行えることが外科学の特徴です。この手術標本を用いて、外科学・分子生物学・病理学・蛋白分析学・薬学・放射線医学などの多分野からなるnetworkにより標本を分析するシステムを構築しようとしています。遺伝子解析・プロテオミクス・免疫組織化学法・細胞株化などの様々な解析手法を用いて、膵癌・胆道癌治療の新たなブレイクスルーを発見し、臨床の現場にフィードバックしていきたいと考えています。

**[小野 栄夫]**
東北大学大学院医学系研究科
病理形態学分野教授

アレルギー性疾患、膠原病などの免疫異常を背景とする疾患は、内外のストレスと遺伝素因の複合的要因により発症する。このカテゴリーの疾患研究においては、観察や研究成果の多様性に対してネットワーク仮説による統合理解が必要となる。現在の免疫学的環境の中で疾患感受性素因として現れた多型遺伝子は、疾患ごとに多様であるとともに、複数の疾患にオーバーラップして関連することも明らかとなってきた。このような疾患群に対しては、遺伝要因の側面から「Diseasome」を演繹することも可能であると考えられる。我々は、膠原病の疾患モデルや脱疾患モデル(正常化突然変異マウス)を用いた解析を行い、膠原病発症と即時型アレルギー重症度の逆相関やEBウイルス関連感受性と膠原病発症の逆相関を示してきた。今後は(脱)疾患モデルを用いて、膠原病、アレルギー病態、感染感受性の関連性を解析し、疾患感受性、抵抗性が織り成す免疫関連疾患ネットワークの解明を目指す。

**[片桐 秀樹]**
東北大学大学院医学系研究科
代謝疾患学分野教授

我々のターゲットは、1型糖尿病、肥満・2型糖尿病、動脈硬化症といった代謝疾患である。特に、個体レベルでの糖代謝・エネルギー代謝の調節機構の解明は一つの大きなテーマとなっている。肥満の際の過食を抑える脂肪からの求心性神経シグナル、過栄養に呼応して基礎代謝を増やす肝臓からの神経ネットワーク、インスリン抵抗性の際に β 細胞を増加させる肝臓からの神経ネットワークを発見することにより、個体全身としての代謝調節に神経系が大きな役割を果たしており、中枢神経系が、指揮者として、metabolic harmonyともいべき全身の各臓器の代謝の調和をつかさどっているという新たな概念を提唱するにいたった。これらは、体に備わった肥満や糖尿病を予防する仕組みであると考えられ、実際にこれらのシステムを刺激することで、モデルマウスの肥満や糖尿病の改善を認めている。さらに、動脈硬化の成因として血管細胞における小胞体ストレスやそれに基づく炎症反応の関与を見出し、さらに、血管内皮における炎症反応を制御することで、マウスの老化を防ぎ寿命を伸ばすことが可能になりつつある。これらの研究を発展させることで、代謝疾患の予防や治療のみならず、アンチエイジングや長寿にもつながる医療の開発につなげることを目指している。

**[相場 節也]**
東北大学大学院医学系研究科
皮膚科学分野(皮膚科)教授

生体最外層を被う皮膚においては、これまで主に病原微生物や有害物質などの侵入を阻止するバリア機能が注目されてきた。しかし、近年、それらの機能に加えて、皮膚が、外界からの物理的、化学的刺激と生体免疫応答との架け橋となっていることが明らかになってきた。私たちの研究室では、皮膚に機械的あるいは化学的刺激が加わった際の外的刺激と生体応答をつなぐ因子としての細胞外ATPの役割に注目し、実験動物を用いた細胞外ATP可視化技術の開発を目指してきた。その結果、代表的な皮膚物理的刺激モデルである角層テープストリッピング後、あるいは、免疫刺激の一つである感作性物質塗布後のマウス皮膚における細胞外ATPの可視化に成功した。また、細胞外ATPの皮膚における機能を網羅的に明らかにするため、表皮細胞、樹状細胞のATPに対する遺伝子応答をDNA array、PCRにより解析し、炎症の起点として重要な数種類のケモカイン、IL-6、ストレス関連転写因子ATF3などの遺伝子がATP刺激により誘導されることを明らかにした(Ohara et al. J Dermatol Sci 58:143-51, 2010)。一方、種々の化学物質は、時に皮膚の強固なバリアーを超えて侵入し、それらの多くは、免疫系のバランスを崩し、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、自己免疫反応、発がんなど様々な障害を引き起こす。そこで、私たちは、すでに人類が地球上に送り出した数万にもおよぶと言われる化学物質の免疫系に及ぼす影響を短時間にスクリーニングするシステムの開発を目指し、化学物質のIL-2、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-8の転写活性に及ぼす影響をhigh through-putで評価できる細胞を作成し(Saito et al. Toxicol Appl Pharmacol 254:245-55, 2011; Takahashi et al. Toxicol Sci 124:359-369, 2011)。今後、化学物質による免疫毒性評価の標準細胞としての位置づけを確立したいと考えている。

**[呉 繁夫]**
東北大学大学院医学系研究科
小児病態学分野(小児科)教授

小児科の特徴の一つは、先天代謝異常症などを含む先天性疾患の診療を行なっていることです。これらの先天性疾患には、遺伝学的要因が強く関与しており、その要因の解明を目指しています。研究手法として、CGHアレイ解析、全ゲノム相関解析(GWAS)、次世代シーケンス、などを利用しています。CGHアレイ解析は、特に多発奇形を伴った精神発達遅滞症例の診療および研究の両面で必須のツールとなっています。また、最近GWASを駆使して小児脳卒中の主因となっているモヤモヤ病の疾患感受性遺伝子RNF213の同定に成功しています(J Hum Genet. 2011)。疾患感受性遺伝子の同定だけでなく、発症メカニズムの解析も行なっています。この目的には、ノックアウトやトランスジェニック・マウスを利用しています。神経伝達物質のひとつであるグリシンを代謝する酵素であるグリシン開裂酵素(GCS)コードする遺伝子のノックアウトやトランスジェニック・マウスを解析することにより、GCSと虚血性脳障害との関係(Stroke, 2008)、GCSと神経管欠損症などの脳形成異常との関係(Hum Mol Genet, 2012)を明らかにすることができました。

**[下川 宏明]**
東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学分野(循環器内科)教授

主に以下の3つのテーマで研究を行っている。(1)動脈硬化・冠攣縮の分子機構の解明、(2)血管内皮由来弛緩因子の意義の解明、(3)医工連携による先端医療の開発。(1)については、冠攣縮の動物モデルを開発し、その後の臨床研究とともに、冠攣縮の分子機構の主因がRho-kinaseの活性化であること、また、この分子機構が動脈硬化の成因に深く関与していることを明らかにした。(2)については、内皮由来の活性酸素種である一酸化窒素や過酸化水素が弛緩因子として生体の恒常性維持に重要な働きをしていることを明らかにした。(3)については、医工連携により、衝撃波や超音波を用いた非侵襲性の先端医療開発(血管新生療法、不整脈治療システム等)を行っている。全ての臓器・組織には動脈硬化性の機能障害が生じ、その共通基盤の一つとして内皮機能障害がある。本教育研究拠点では、臓器・組織間のネットワークにおける血管内皮や活性酸素種の生理的役割やその破綻による共通した病態発生機序の解明やそれに基づく新たな治療法の開発を目指す。また、現在開発中の非侵襲性の先端医療技術による、動脈硬化を基盤とした各種臓器疾患の治療法の開発も行う。

担当者紹介



[菅村 和夫]
宮城県立がんセンター研究所

がん悪性化の起源として知られる「がん幹細胞」は、自己複製能、増殖分化能、抗がん剤耐性を併せ持つ特異な集団として知られている。最近になって急性骨髄性白血病、脳腫瘍、乳癌、悪性黒色腫等における幹細胞の関与が明らかとなり、他の多くのがんの悪性化にもそれぞれのがん幹細胞が関わるものと目される。効果的ながん治療法の開発には、がん幹細胞の同定とその性状の解析が必要不可欠である。当がんセンターでは、1) 乳がん、2) 卵巣がん、3) 精巣がん、4) 前立腺がん、5) 肺がん、等のヒト由来のがんを超免疫不全NOGマウス (NOD/SCID/γc鎖欠損マウス) に移植して、がん幹細胞の同定を行う。同定されるがん幹細胞における新規マーカーの同定を試みる。これらマーカーを基に、がんの悪性度の診断法を確立すると共に、がん幹細胞を標的とする新たながん治療法の開発を目指す。



[出澤 真理]
東北大学大学院医学系研究科
細胞組織学分野教授

一般に成体ヒトに存在する体性幹細胞は、自身の存在する組織を構成する細胞に分化する能力は有するが、胚葉を超えた分化はしないと考えられている。しかし間葉系幹細胞は例外的に3胚葉性の細胞に分化する能力を示すことが報告されていた。我々はヒト皮膚、骨髄、脂肪などの間葉系組織あるいはこれらの組織から樹立される間葉系培養細胞の中に多能性幹細胞を新たに発見しMultilineage- differentiating stressenduring (Muse) 細胞と命名した。この細胞は間葉系マーカーと多能性マーカーのダブル陽性細胞として採取可能であり、自己複製能、一細胞から3胚葉性の細胞への分化を示すが、一方でES細胞やiPS細胞とは異なり腫瘍形成能は示さないという特徴を有する。生体内においては損傷組織に生着し、組織に応じた機能的な細胞に分化することによって組織修復に寄与することが劇症肝炎、筋変性、脊髄損傷、皮膚損傷などのモデルにおいて確認されている。Muse細胞は骨髄内にあるとともに、各臓器の結合組織に散在性に存在することから、生体内多能性幹細胞ネットワーク、すなわち骨髄のMuse細胞を中心として各臓器の結合組織・間葉組織に配分されRegenerativehomeostasisを担っていると考えられる。このことからMuse細胞の発見は単に幹細胞治療、再生医療にとどまらず、様々な病態機構の解明や疾患後の予測にも寄与すると考えられる。



[佐藤 靖史]
東北大学加齢医学研究所
腫瘍循環研究分野教授

我々の研究室は、血管内皮細胞のバイオロジーに関する基盤的研究と、その知見を基にしたトランスレーショナル研究の推進を目的としている。我々は、血管新生の中心的な促進因子VEGFの刺激に反応して血管内皮細胞で誘導される遺伝子群の中から、血管内皮細胞自らに作用して血管新生を制御する新規分子Vasohibin-1と、そのホモログのVasohibin-2を単離・同定している。これまでの研究から、Vasohibin-1は、血管新生を終息させる機能を担っているばかりか、種々のストレスに対する血管内皮細胞の抵抗性を増し、血管内皮細胞の生存を促進して血管老化を防御すること、これに対してVasohibin-2は、炎症細胞や癌細胞に発現し、Vasohibin-1に対して一部拮抗的に作用することを明らかにしている。本邦の死因の約60%は、癌と心・脳の血管病が占めている。本研究では、このVasohibinファミリー分子のユニークな機能に関して、特異的受容体やシグナル伝達などの分子メカニズムを明らかにすると共に、癌などの病的な血管新生と、動脈硬化・糖尿病血管障害の双方を制御する、新たなストラテジーの確立を目指す。



[高井 俊行]
東北大学加齢医学研究所
遺伝子導入研究分野教授

私たちは免疫系を正と負の両方向に制御する免疫グロブリン (Ig) 様受容体群のなかでも、とりわけ抗体受容体であるFcR,およびMHCクラスI受容体であるペア型Ig様受容体PIRが個体の免疫恒常性の維持に大きく貢献していることを発見し、さらにこれら受容体シグナルが破綻するとアレルギーや自己免疫疾患に対する感受性、がん免疫が大きく影響を受けることを解明してきた。本グローバルCOEでは、これら受容体シグナルの基盤的研究,および受容体シグナルの機能変調に起因するアレルギー、自己免疫疾患の発症原因を解明し、治療戦略の開発につなげる。さらに本グローバルCOEの基軸となる疾患横断・異分野融合型教育研究を推進するために、ひとつは小胞体ストレス等に起因する代謝疾患とのリンク,およびがん免疫機構の賦活化とのリンクを描出し、これらのリンクの制御を基盤とする革新的な診断・治療・予防戦略の開発を行う。また他方,中枢神経系や骨代謝系において発現している免疫制御系受容体に着目し、これらが各組織においてどのような機能を担うのかについての基盤的ならびに応用研究を進め,ネットワーク・メディシンの発展に貢献する。



[張替 秀郎]
東北大学大学院医学系研究科
血液・免疫病学分野(血液・免疫科)教授

これまで赤血球分化とヘム合成系の制御機構について、臨床医の視点から研究を続けてきた。赤血球におけるヘム合成系についての研究では、赤血球系のヘム合成系の初発酵素であるALAS-Eの変異がX-連鎖性鉄芽球性貧血の原因であることを、初めて実験的に証明した。最近、ヘムは単なる赤血球特異的形質でなく、低酸素における幹細胞の維持や赤血球分化における遺伝子制御にも関与する分子であると考えられつつあり、現在、ヘムの造血における多様な機能について解析を進めている。また、再生不良性貧血の発症に造血幹細胞特異的転写因子GATA-2が関与していることを初めて報告し、さらにGATA-2が造血幹細胞の維持だけでなく、造血細胞に生物学的適所(ニッチ)を提供する間葉系幹細胞の分化制御にもかかわっている分子であることを見出した。現在、GATA-2を中心とした間葉系幹細胞の分化制御機構を明らかにすると共に、造血幹細胞、白血病幹細胞と間葉系細胞との細胞間ネットワークを明らかにすることにより、造血不全症、白血病に対する新たな分子標的療法、細胞療法の確立を目指している。



[宮田 敏男]
東北大学大学院医学系研究科
分子病態治療学分野教授

当研究室では、見出した遺伝子・蛋白から予測される「治療コンセプト」を提唱するだけではなく、それを検討するためのツール(新規化合物など)を自ら取得し、さらにこれらを用いて動物モデルでコンセプトを証明することが重要と考えている。新規ヒット化合物取得のため、医科学(生物学)のみならず異分野(構造生物学・薬学・化学・コンピューター工学)の先端技術を取り入れた融合研究(異分野ネットワーク)を展開する。具体的には、標的分子としてmegsin(腎臓病)、PAI-1(抗血栓、代謝、再生)、prolylhydroxylase(虚血)、Glyoxalase1(遺伝性統合失調症)、Keap1(酸化ストレス)を対象とし、異分野先端技術としてタンパク立体構造に基づく制御化合物探索、類縁新規化合物の有機合成、NMRとX線結晶構造解析による候補化合物ータンパク質複合体の立体構造解析、ヒトiPS細胞を用いた化合物スクリーニング、siRNAを利用した化合物の毒性・薬物動態の解析、などを検討している。本G-COE(Network Medicine)で展開される先駆的な研究成果を、社会的に重要な疾患群の治療(特に創薬)に還元するための学際領域ネットワークを構築したい。



[寺崎 哲也]
薬学研究科薬物送達学分野教授

安全で有効な薬物治療法の開発において、薬剤感受性関連蛋白質ネットワークを解明することは重要な課題である。この課題解決のために、私達は、複数種類の機能性蛋白質の絶対発現量を高感度定量する方法を開発した。この方法は定量対象蛋白質の酵素分解産物を質量分析装置で定量するものである。私達は、多くの分解産物の中から定量に適したペプチドをin silicoで選択する方法を、世界で初めて確立した。さらに、従来は質量分析法で解析できなかった細胞膜蛋白質も、この手法で絶対定量できるようになった。本研究では、薬剤感受性の異なる細胞間で、細胞膜輸送担体、酵素、受容体、チャネルなどの機能性蛋白質の絶対発現量の定量値に基づいたネットワークを解析し、薬剤感受性の原因蛋白質を同定することを目的とする。特に、専門領域の異なる臨床家との共同研究を推進し、標的細胞における機能性蛋白質の絶対発現量の解析結果に基づいた効率的な薬物送達法と薬剤耐性機構を回避した効果的な薬物治療法の開発を目指す。



[水野 健作]
生命科学研究所
情報伝達分子解析分野教授

細胞内シグナル伝達ネットワークの分子機構の解析を進めている。特にアクチン骨格や微小管のダイナミクスを制御する新たなシグナル伝達機構の解明により、細胞の癌化や癌細胞の浸潤・転移に関わるシグナルネットワークの解明とその遮断薬の開発を目指している。これまでにアクチン骨格再編成の中心因子であるコフィリンの活性制御蛋白質であるLIMキナーゼを同定し、LIMキナーゼ-コフィリン経路を中心に、細胞の仮足形成、遊走、神経突起伸長、血管新生に関わる新たなシグナルネットワークを明らかにした。現在は、細胞骨格を時空間的に制御し、細胞の極性形成、遊走、分裂を制御する分子ネットワークの統御機構を解明することを主な研究課題として、分子細胞生物学的手法とライブイメージング技術を用いた研究を進めている。癌細胞の運動能、浸潤仮足の形成、間葉系運動からアメーバ様運動への変換、Wntシグナル経路など細胞の癌化、悪性化の分子機序の解明を目指している。また、細胞分裂期における紡錘体の位置決定、染色体の分配、細胞質分裂などにもアクチン骨格と微小管の制御が深く関わっており、これらを制御するシグナルネットワークの探索も進めている。



[八重樫 伸生]
東北大学大学院医学系研究科
婦人科学分野(婦人科)教授

婦人科腫瘍の発生・進展・治療・予防に関連する様々な問題を、疾患・病態・器官・組織・分子のネットワークという視点からとらえ臨床に応用することが研究室の大きな目標である。悪性・良性を問わずあらゆる婦人科の腫瘍・腫瘍性病変を広く扱い各研究テーマを深めるために、以下のようなテーマで学内の多くの分野と共同研究をしている。子宮頸癌の発生・進展における酸化・親電子性物質ストレス応答機構に関する研究(医化学分野:山本教授)。エストロゲン依存性腫瘍である子宮体癌や卵巣がん、子宮内膜症、乳癌の発生・進展に関する分子病理学的研究(病理診断学分野:笹野教授)。子宮癌や乳癌のホルモン依存性腫瘍の発生・進展の分子機構の解明とマイクロアレイや蛍光発光タンパクを用いた癌の新規分子検査・診断法の研究開発(分子検査学分野:林教授)。哺乳類の発生、分化、癌化過程におけるエピジェネティクス機構の解明と組織幹細胞を用いた再生医療への応用(環境遺伝医学総合研究センター:有馬教授)。婦人科腫瘍における血管新生の分子機構とその制御に関する研究(腫瘍循環研究分野:佐藤教授)。Bach1遺伝子の機能解析、特に婦人科がんの発生進展の分子機構の解明(生物化学分野:五十嵐教授)。子供の健康と環境に関する健康調査(環境遺伝医学総合研究センター:仲井教授、栗山教授)。



[佐竹 正延]
東北大学加齢医学研究所
免疫遺伝子制御研究分野教授

白血病、自己免疫疾患のNetwork Medicine
リガンド刺激を受けた細胞増殖因子受容体や抗原受容体は、一たん細胞膜からエンドサイトーシスされる。小胞を介した受容体の取り込みが、細胞質内のシグナル伝達系を経て、核内の転写因子による遺伝子発現制御へと連なるネットワーク解明に取り組んでいる。用いる分子プローブは、トランスフェリン、c-Kit分子やT細胞抗原受容体、ArfGTPaseを調節するGAP、Runx転写因子などであり、それらが作用する場として骨髓球やTリンパ球を研究対象としている。遺伝子ターゲティング、およびトランスジェニック・マウスを多数、作出しその多くが細胞増殖・分化・アポトーシスに何らかの異常を示し、最終的にはがん化や免疫異常といった表現型を呈する。本GCOEにては細胞内分子ネットワークの異常がどの様にして、MDS(骨髓異型性症候群)・白血病・肺の自己免疫疾患といった多彩な病像につながるのか、ヒト疾患との関連も含め理解することを目指とする。



[YOSHIAKI ITO], MD PhD
Yong Loo Lin Professor of Medical Oncology
Deputy Director, Cancer Science Institute
Singapore, National University of Singapore (NUS)
Adjunct Professor: Yong Loo Lin School of
Medicine, NUS; Institute of Molecular and Cell
Biology, Singapore

Cancer Science Institute (CSI) Singapore was founded on 15 October, 2008 with total budget of S \$172 million for 7 years. Together with Director, I am responsible for recruiting members of CSI Singapore, developing programs, establishing working relationship with School of Medicine and Hospitals, as well as for research collaboration with other universities and research institutes in Singapore and abroad. My personal research interest is molecular mechanisms of carcinogenesis with special emphasis on RUNX family genes. RUNX genes are evolutionarily conserved regulator of development and carcinogenesis. In particular, RUNX3 is involved in many solid tumors including gastric and colon cancers as a tumor suppressor and, in some cases, as an oncogene. I plan to establish collaborations with researchers in G-COE members, many of whom I know quite well. In addition, I will be a liaison person to link G-COE members to various branches within Singapore.



[野田 哲生]
(公財)がん研究会がん研究所所長

がんの発生と進展は多段階のプロセスであり、その各ステップにがん関連遺伝子の変異やエピゲノムレベルでの発現異常が関与すると考えられています。そこで、がん細胞に引き起こされる異常は、「各種シグナル伝達系の異常な活性化」ということに集約されます。我々の研究室では、ジーンターゲティング法を用いて、体細胞レベルでのがん抑制遺伝子の不活化が、マウス個体内で実際に発がんを引き起こすことを、世界で始めて明らかにすることに成功して以来、一貫して、マウス発がんモデルを用いた発がんの分子機構の解明と、新たな治療の分子標的探索を行って来ました。こうした研究から明らかになってきたのは、個体内でのがんの発生・進展の過程には、がん細胞と間質細胞間のシグナル交換や、がんの原発巣と転移臓器との間の骨髓由来細胞を介したクロストークなど、多彩な細胞とシグナルによって形成されるネットワークが関与しており、このネットワークこそが「がん」という疾患の分子基盤を形成しているという事実です。そのため、今後も、個体の発がんモデルを用いる優位性を生かしながら、この「ネットワーク制御を介したがんの抑制」を目指し、研究を展開します。