

医科学特別研究

種 別：必修科目

学 期：第1～2学年通年

単位数：14単位

担 当：各分野指導教員

医科学特別研究は、4つの研究領域（1. 免疫学感染症領域、2. 神経科学領域、3. 癌研究領域、4. 公衆衛生学領域）を設定し、『1. 免疫学感染症領域』には「分子免疫学」、「微生物学」、「医学総合研究所（運動器科学研究部門）」及び「医学総合研究所（免疫制御研究部門）」が、『2. 神経科学領域』には「分子薬理学」、「神経生理学」、「組織・神経解剖学」及び「法医学」が、『3. 癌研究領域』には、「分子病理学」、「生化学」及び「医学総合研究所（トランスレーショナル推進部門）」、そして『4. 公衆衛生学領域』には「公衆衛生学」の各分野で構成される。

< 1. 免疫感染症研究領域 >

「A. 分子免疫学」

1. がん免疫療法での免疫チェックポイント分子のT細胞活性化機構の解明（若松 英）

免疫系は活性化と抑制化のバランスによって成り立っているが、近年、抑制分子すなわち「免疫チェックポイント」分子をブロックすることでがんを駆逐する治療法が注目され、2018年にノーベル医学生理学賞受賞に至った。

この分子機構の解明には、当研究室が世界的にも先駆的な研究を遂行しており、さらに第三、第四のチェックポイント分子の分子メカニズムの解明を目指す。

2. キメラT細胞受容体によるがん治療の分子機構の解明（横須賀 忠）

米国では、がん抗原特異的受容体のエンジニアリング分子（CAR-T）を、がん患者のリンパ球に遺伝子導入し養子移植する「CAR-T細胞療法」が既に臨床応用されている。しかし、なぜ効果があるのか、その分子メカニズムは殆んど分かっておらず、バイラー医科大学や国内有数の血液内科学教室との共同研究をもとに、当研究室の最先端のイメージング法を用いた新たな切り口で、その解明に挑む。

3. 超解像イメージングと生化学の融合研究分野の創出（町山 裕亮）

2014年のノーベル化学賞受賞に裏付けられるとおり、光学顕微鏡の限界を超えた超解像顕微鏡の開発と生物学への応用は目覚ましい。この最新技術と生化学とを融合させた、細胞内シグナル伝達分子を1分子で観察するという、新たな学問体系を創出し、それを基盤として免疫学の解明を行う。

4. 細胞骨格を核にした新たなシグナルソーム研究（横須賀 忠）

アクチンや微小管などの細胞骨格が単なる構造蛋白ではなく細胞内シグナルを伝えるためのシグナルソームとして機能していることが、本研究室での成果から明らかになっている。このような形態学に基づく研究分野で、分子イメージングはさらに威力を発揮する。細胞骨格分子は疾患発症の原因遺伝子であることも多く、治療薬を含めた作用機序を1分子の視点から解明する。

5. ユビキチン化と免疫細胞調節機構の解明 (秦 喜久美)

2016年のノーベル医学生理学賞となったオートファジーやユビキチン化など、エネルギーを使った積極的なタンパク質分解機構は、疾患や細胞機能制御に不可欠の生命現象である。本研究室では、新たなユビキチンシグナルソームを発見してた。リンパ腫発症の原因分子にもなっているE3ユビキチンリガーゼの解析と共に、免疫応答・発がん・アレルギー発症におけるタンパク質分解の生理的意義と分子メカニズムをT細胞を材料に明らかにする。

6. ヒト化マウスでのがん免疫実験 (矢那瀬紀子)

新規薬剤の臨床効果を判定するため、生物実験は不可欠である。しかしマウスでの実験はヒトから程遠く、またヒトでの実験には時間とコストがかかり、さらに実験条件に無理ができない。このような問題を可決するため、マウス体内にヒト免疫系を再現する「ヒト化マウス」がトランスレーション医学の分野で注目されている。このマウスを研究室内で樹立し、がん免疫治療の効果判定等のin vivo実験に役立てている。

〔B. 微生物学〕

1. 病原微生物の自然免疫回避および感染症発症機構に関する研究 (中村 茂樹)

病原微生物が感染症を発症するためには、宿主の自然免疫を回避し粘膜上皮に定着する必要がある。特に肺炎球菌鼻咽頭定着マウスモデルを用いて、肺炎球菌の鼻咽頭定着とそのクリアランスに必要な新規病原因子・宿主因子について、KOマウスや分子生物学的手法を用いて解析する。

2. 感染症重症化における病原微生物の相互作用に関する研究 (中村 茂樹)

粘膜上皮は常在細菌や外来微生物など多種多様な病原体が共存する場、感染症の発症に重要な相互関係が認められる。特に、インフルエンザウイルス感染後の二次性肺炎球菌性肺炎は重症化することが知られている。共感染マウスモデルおよび共感染細胞を用いて、細菌学的・免疫学的なメカニズムの解明を目指す。

3. 病原因子抑制・免疫賦活作用を基盤とした新規感染症制御法の開発 (中村 茂樹)

薬剤耐性菌の増加と新規抗菌薬開発の低迷により抗菌薬に依存した従来の感染症治療戦略では対応な困難な症例が増加している。Host-Pathogen Interactionの視点から感染症の重症化とその制御に重要な病原因子・宿主因子を明らかにし、新規感染症治療戦略の基盤情報とする。特に病原因子抑制作用・免疫調整作用を有することで知られているマクロライド系薬の新作用の解明や、病原体由来構成成分を免疫抗原とする新規ワクチン開発などをを目指す。

4. 腸内細菌叢の全身免疫における役割の検討 (中村 茂樹)

広域抗菌薬の長期投与は腸内細菌叢の破綻を来し、院内肺炎の予後と相関することが報告されているが、そのメカニズムは不明である。臨床状態を模倣した広域抗菌薬投与マウスを用いて、腸内細菌叢の恒常性維持が下気道免疫に及ぼす影響について解明する。

5. 深在性真菌感染症の新規治療標的分子の探索 (中村 茂樹)

日和見感染症である深在性真菌感染症は極めて予後不良であるが、使用できる抗真菌薬の選択肢はまだまだ少なく新規抗真菌薬の開発が急務である。

病原体の生存・増殖には鉄や亜鉛などの重金属を取り込む必要があり、鍵となる重金属の同定とその獲得・代謝機構を明らかにすることで新規抗真菌薬の標的分子を探索する。

6. 各種薬剤耐性菌の病原因子の研究 (宮崎 治子)

MRSAおよび緑膿菌の各種病原因子について、in vitroおよびin vivoの系で病原因子の発現と細胞あるいは生体への影響を解明する。

7. EBウイルスの感染病態 (小林 了)

EBウイルス感染は癌化との関連性が強く示唆されているが、実際にどのような機序で癌を発生させるのかについては、まだ不明の点が多い。そのため細胞培養の系を用いて、分子遺伝学的なアプローチを含めて発癌のメカニズムについて解明する。

8. Epstein-Barrウイルス(EBV)の上皮細胞への感染機序の研究 (小林 了)

EBVはB細胞表面に発現しているCD21をレセプターとして細胞に吸着し、HLA class IIをco-receptorとして細胞内に侵入して感染する。上皮細胞はCD21およびHLA class IIを発現していないため、実験室的には上皮細胞への感染は成立しない。しかし、生体中では上咽頭癌の約60%および胃癌の約7%にEBV陽性腫瘍が認められる。この感染機序を、ECFPを組み込んだRajiおよびLCL細胞を使って明らかにする。

9. Epstein-Barrウイルス (EBV) 陽性胃癌の生成機序の研究 (小林 了)

生体中で認められるEBV陽性胃癌を用いて、in situ hybridization法とマイクロダイセクション法を使って、EBV陽性胃癌中に免疫グロブリン再構成遺伝子が存在することを明らかにすることにより、EBV陽性胃癌の生成機序を解明する。

10. 初感染におけるEpstein-Barrウイルス (EBV) 感染B細胞の感染様式の研究 (小林 了)

EBVの感染様式には潜伏感染と溶解感染の2種類があるが、実験室的にEBVを末梢血B細胞に感染させた場合、溶解感染は認められない。EBVの感染は唾液を介した接触感染であるが、口腔内で溶解感染に移行している細胞は同定されていない。EBVが細胞に感染した場合、潜伏感染か溶解感染かを決定する機序を解明する。

「C. 医学総合研究所 (免疫制御研究部門)」

1. サイトカインによる造血幹細胞およびiPS細胞の分化増殖の誘導 (善本 隆之)

IL-6/IL-12ファミリーサイトカインのIL-27が、造血幹細胞に直接作用しミエロイド系前駆細胞への分化増殖を増強する活性を有することを見出した。ヒトiPS細胞から血液細胞への分化誘導におけるIL-27の効果やその作用機序を明らかにする。

2. サイトカインによる抗腫瘍効果の増強 (善本 隆之)

IL-6/IL-12ファミリーサイトカインのIL-27が、腫瘍の特徴により複数の作用機序により強い抗腫瘍効果を示すことを明らかにしてきた。IL-27の臨床応用を目指し、種々のマウスおよびヒト腫瘍モデルを用いて、抗腫瘍効果とその作用機序を明らかにする。

3. 自己免疫性および炎症性疾患発症における新たなサイトカインの同定 (善本 隆之)

最近、実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症に関与し、GM-CSF産生を増強する新しいサイトカイン様のヘテロダイマー分子を同定した。その機能解析と作用機序の解明を行う。

4. 炎症時の新しい蛋白質発現増強機構 (溝口 出)

IL-6/IL-12ファミリーサイトカインのIL-27とIL-35、IL-39の共通サブユニットEBI3が、細胞内分子として、分子シャペロンであるカルネキシンを介し、炎症時に発現誘導される標的分子の蛋白質レベルでの発現を増強する新しい蛋白質発現増強機構を見出した。この機構を一般化するため、新しい標的分子の同定と機能解析を行う。

5. ヒト樹状細胞刺激によるヘルパーT細胞のin vitro分化誘導系の開発 (溝口 出)

動物実験代替法として、in vitroで抗原特異的なヒト樹状細胞によるT細胞の分化誘導系を開発した。この系を用いて、アレルギー感受性やアジュバント活性を調べるため、汎用性や有

効性、効率を高める検討を行う。

6. サイトカインによるヒト間葉系幹細胞の免疫抑制機能の増強（善本 隆之）

ヒト間葉系幹細胞を種々のサイトカインで刺激すると、IL-6/IL-12ファミリーサイトカインの免疫抑制活性を有するIL-27やIL-35が産生増強されることを見出した。臨床応用を目指し、その機能や効率の強化を検討する。

「D. 医学総合研究所（運動器科学研究部門）」

1. 関節リウマチの分子メカニズムの研究（中島 利博）

関節の恒常性維持に重要な役割を果たしている我々が世界で最初に発見したシノビオリンあるいは類縁分子の関節リウマチ発症における役割を明らかにする。また同分子に対する標的療法を開発し、関節リウマチの治療薬につなげる。

2. 蛋白分解系からの難治性病態へのアプローチ（中島 利博）

シノビオリンは蛋白質分解制御に関与するユビキチン化酵素の1つであり、様々な組織に広く発現している。同分子の機能異常は関節リウマチのみならず、肝硬変・メタボリック症候群などの高齢化社会で問題とされている難治性病態への関与が示されつつある。種々の関節以外の病態に対する影響を検討し、上記の病態の治療法開発を目指す。

< 2. 神経科学領域 >

「A. 分子薬理学」

1. アルツハイマー病におけるTGFbeta2説と防御仮説の研究（松岡 正明）

代表的な認知症性神経変性疾患であるアルツハイマー病の発症病態として、申請者はTGFbeta2説と防御仮説を提唱している。これらの仮説を検証する研究を培養細胞やアルツハイマー病モデル動物を用いて遂行する。

2. 内在性神経細胞死防禦因子ヒューマニンを用いたアルツハイマー病治療法の開発（松岡 正明）

アルツハイマー病の毒性を抑制する内在性防御因子ヒューマニンの機能を解明し、ヒューマニンシグナルを活性化するアルツハイマー治療薬を開発する。その基礎研究と前臨床試験を遂行する。

3. 筋萎縮性側索硬化症における運動神経細胞死機序の解明（名和 幹朗、鈴木 宏昌）

運動神経特異的な神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症の病態の仮説として、D-seine説やBTBD10仮説を主張している。これらの仮説の妥当性を検証することを中心課題として病態を解明し、特異的な治療を開発する研究を行う。

4. アルツハイマー病における細胞死メカニズムの研究（橋本 祐一）

認知症性神経変性疾患であるアルツハイマー病の発症メカニズムは解明されていない。申請者はin vitro神経細胞死モデルを樹立し、その分子メカニズムのシグナル伝達系の概要を明らかにしてきた。今後も、その詳細研究を継続する。

5. ヒューマニンおよびその類似因子CLSPによるアルツハイマー病治療法の研究（草苺 伸也）

アルツハイマー病関連細胞死を抑制する内在性因子ヒューマニント類似の作用を有する別の因子CLSPの機能を検討し、最終的にアルツハイマー治療薬を開発する。

「B. 病態生理学」

1. 核膜タンパク質異常による疾患の病態解明 (林 由起子、和田 英治)

核膜タンパク質の異常は、ミオパチー、心筋症、脂肪萎縮症、早老症など多彩な疾患を引き起こす。核膜タンパク質の異常がどのようにして多彩な疾患を引き起こすのかについて、臓器・組織毎の解析を進め、さらには共通病態を明らかにする。

2. タンパク質品質管理異常による神経・筋疾患の病態解明 (林 由起子、川原 玄理)

タンパク質品質管理の異常は様々な神経・筋疾患の原因となることが知られている。このうち、シャペロンタンパク質の異常による神経・筋疾患について、その分子メカニズムの解明と治療法の探索を行う。

「C. 組織・神経解剖学」

1. 成体型神経幹細胞のニューロン分化過程の研究 (石 龍徳、大山 恭司)

成体脳の大部分には、神経幹細胞は存在しないので、脳傷害時にニューロンが再生されることはない。しかし、海馬には例外的に成体型神経幹細胞が存在し、ニューロンを産生し続けている。この機構を解析することにより、脳組織再生の可能性を探る。

2. 成体型神経幹細胞の成立過程の研究 (石 龍徳、大山 恭司)

胎生期の神経幹細胞の大部分は、生後消失するが、海馬では成体型の神経幹細胞となって残る。胎生期～生後初期における成体型神経幹細胞の成立過程を解明する。

3. 大脳皮質刺激による慢性疼痛症状緩和のメカニズムの研究 (北澤 宏理)

慢性疼痛において、皮質刺激が疼痛緩和をもたらすことが知られており、この疼痛緩和には吻側腹内側延髄の網様体の細胞が関与しているとの仮説がある。そこで、動物モデルを用いて、皮質刺激が脳幹網様体の細胞活動に与える影響について検証し、疼痛緩和のメカニズムを解明する。

4. 運動制御および運動学習における小脳の役割に関する研究 (北澤 宏理)

眼球運動（随意運動および反射）制御に小脳半球領域のプルキンエ細胞の活動が関与する可能性を、過去の小脳半球破壊実験により申請者たちは既に示しているが、さらに眼球運動で成立する運動学習に小脳半球が関与する可能性についても、小脳半球の細胞活動の変化を電気生理学的に捉えることにより明らかにする。

「D. 法医学」

1. 病態モデルにおけるストレスと突然死のメカニズムに関する研究 (前田 秀将)

法医学実務上、事故、暴行、医療、過労等が惹起する心理ストレス、及び、種々の薬物が誘発する突然死は、医学上ばかりでなく、法的・社会的に解決を求められる重要な課題である。

法医学分野は、この領域の法医解剖事例に基づいた動物モデルの作成とこれを利用した病態研究に実績がある。特に、睡眠時無呼吸症候群の病態をラット・マウスに再現できる間欠的低酸素暴露装置を独自に開発し、ヒトで問題となっている心不全、肺高血圧、上気道狭窄、脂肪肝等の病態を再現した上で、その分子機構を解明する研究において、共同研究を含めて実績を積んできた。加えて、心筋梗塞モデル、及び、心理ストレスモデルにおける心筋細胞障害や細胞死、心不全、不整脈等のメカニズムに関する研究において、多くの論文を発表してきた。

2. 危険ドラッグによる突然死のメカニズムに関する研究 (前田 秀将)

法医学分野は、3種類の危険ドラッグによる突然死の解剖を行い、各々、世界第1例の症例報告をした。その経験をもとに、ラットやゼブラフィッシュに病態を再現した上で、突然死に至る分子機構を解明するアプローチを続けてきた。ゼブラフィッシュは、多数の個体を短時間に観察できる利点に加えて、遺伝子の解明、遺伝子操作技術の進歩により、ヒトの多くの病態を簡単に再現できることから、広く用いられるようになってきている。病態生理学分野といっしょに、これまで、横紋筋融解症、独特の行動異常を再現し、そのメカニズムに関する論文を発表してきた。最新の機器を導入し、新しい、薬物研究の流れをつくろうとしている。

< 3. 癌研究領域 >

「A. 分子病理学」

1. 癌の分子標的治療法 (黒田 雅彦)

癌細胞には、その発生、増殖の原因となる分子が存在する。これらの癌の原因分子を標的にした治療法の開発を行う。

2. miRNAを標的にした分子診断 (金蔵 孝介)

miRNAは、ゲノムから転写される、非翻訳型の小RNAである、miRNAは様々な疾患、病態に関与するが、このmiRNAは、組織中のみならず体液中にも存在する。これらの疾患で変動をおこすmiRNAを検出する分子診断の研究を遂行する。

3. 骨髄間葉系細胞 (高梨 正勝)

骨髄間葉系細胞は、抗炎症作用があることが知られている。申請者は、すでにRAやアトピー性皮膚炎動物モデルでの検討を行っている。本研究においては、骨髄間葉系細胞が免疫担当細胞に作用する詳細な分子メカニズムを検討する。

4. iPS細胞を用いたCAR-T療法 (渡辺 紀子)

iPS細胞からリンパ球を効率に単離することを研究する。このリンパ球を用いてユーイング肉腫に対するCAR-T療法を開発する。

5. 骨軟部腫瘍の臨床病理学的・分子病理学的解析 (黒田 雅彦)

いくつかの骨軟部腫瘍には、特有的な遺伝子異常が存在し、診断において重要なマーカーになっている。これらのマーカーをより簡便に、高感度に検出する方法を検討する。

6. 血管炎および大動脈瘤の病因 (倉田 厚)

代表的な血管炎であるANCA関連血管炎の病因として、好中球が放出する酵素が血管内皮を障害することを提唱している。SLE患者における大動脈瘤の成因として胸部大動脈では原病に合併した血管炎が、腹部大動脈では長期ステロイド使用に伴う動脈硬化が関与すると提唱している。また、腎嚢胞合併に伴う大動脈瘤の成因として、腎尿細管と大動脈中膜の両者に共通する脆弱な体質があると仮説を立て、その病態を解明する。

「B. 生化学」

1. オートファジーの人為的制御 (manipulation) – オートファジー誘導療法に向けての基礎研究 (宮澤 啓介、平本 正樹)

生命現象は合成系 (=同化) と分解系 (=異化) の“動的平衡”により維持されている。オートファジーは、ユビキチン・プロテアソーム系と並んで細胞内小器官やタンパク質の主要な分解機能を担っているが、近年、ミトコンドリアやリボソームを含めた細胞内小器官の“品質管理”としての役割が注目されている。本研究では、小胞体ストレスの緩和や活性酸素種産生の抑制を目的に、オートファジーを積極的に誘導する方法を多角的に探求する。

2. 小胞体ストレス誘導による多発性骨髄腫の新規治療法の確立に向けての基盤形成 (宮澤啓介、高野 直治)

多発性骨髄腫は γ -グロブリン (M-タンパク) 合成の旺盛な難治性造血器腫瘍の一つである。本研究では、ユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー・リソソーム系の二つのタンパク質分解系の細胞内クロストークに着目し、この二大タンパク質分解系を同時に阻害することで、小胞体ストレス誘導による効率的な殺細胞効果を検証する。

3. ビタミンK2による抗腫瘍効果の分子基盤の解明と臨床応用 (宮澤 啓介)

我々の研究グループは、ビタミンK2が白血病細胞を含めた種々の癌細胞に対して、選択的にアポトーシスを誘導することを発見した。本研究では、このビタミンK2による“アポトーシス誘導能”と癌細胞に対する“選択性”に関する分子基盤を解明する。

「C. 医学総合研究所 (トランスレーショナルリサーチ推進部門)」

1. コリントランスポーターと細胞増殖の関連性に関する研究 (稲津 正人)

コリンは、全ての細胞にとっての必須分子であり、細胞膜の構成成分であるリン脂質 (フォスファチジルコリン) の前駆体および神経伝達物質であるアセチルコリンの前駆体として利用されている。コリンを細胞内に輸送するコリントランスポーターの機能と細胞増殖との関連性を明らかにする研究を推進している。細胞増殖異常を伴う悪性腫瘍や乾癬などの疾患におけるコリントランスポーターの役割を解明することにより、コリントランスポーターを標的とした治療薬の開発を目指し、医療に貢献することを目的とする。

< 4. 公衆衛生学領域 >

「A. 公衆衛生学」

1. 地域健康づくり環境 (井上 茂)

身体活動、栄養等の健康行動と居住地域周辺の環境との関連が指摘されている。どのような地域環境のもとで住民の健康行動が促進されるのかを明らかにし、地域環境を変えることによって健康行動を促進し、生活習慣病の予防につなげるための研究を実施する。

2. 身体活動に関する疫学研究 (福島 教照)

疫学研究における身体活動の評価方法に関する研究、疫学的手法を用いた身体活動の健康効果に関する研究、身体活動の現状・モニタリングに関する研究、身体活動の推進に関する研究等を行う。

3. 生活習慣改善のための行動医学（井上 茂）

生活習慣の改善を促すためには単に悪い生活習慣のリスクを警告するだけでなく、行動医学的な手法が有効と考えられる。健康行動の心理社会的な決定要因を明らかにして、どのような介入を実施したら効果的に行動変容が図れるのかを研究する。

4. 職域ソーシャルキャピタルの健康影響に関する疫学研究（菊池 宏幸）

信頼、規範、参加のネットワークで説明される職域ソーシャルキャピタルが、抑うつや循環器疾患危険因子などの労働者の健康状態や疾病休業におよぼす影響について疫学的検討を行う。

5. 長時間過重労働の生体影響に関する研究（小田切優子）

労働者を対象として長時間過重労働と精神健康度、循環器疾患危険因子、との関連について疫学的検討を行う。

6. 生活習慣と健康影響についての疫学的研究（高宮 朋子）

勤労者における栄養摂取状況・睡眠・喫煙・飲酒・身体活動等の生活習慣及び勤務状況と健康影響・特に肥満との関係について検討する。

7. 職域におけるストレス評価についての検討（小田切優子）

労働条件や職場環境および職業性ストレス簡易調査票を用いたストレス要因とストレス反応との関連について、その実態を把握・評価し、その改善策について検討する。