

光先端医学教育研究センター
フォトニクス医学研究部
光ゲノム医学研究室

1 構 成 員

	平成 28 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
助教（うち病院籍）	2 人	(0 人)
診療助教	0 人	
特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む）	0 人	
医員	0 人	
研修医	0 人	
特任研究員	1 人	
大学院学生（うち他講座から）	0 人	(0 人)
研究生	0 人	
外国人客員研究員	0 人	
技術職員（教務職員を含む）	0 人	
その他（技術補佐員等）	2 人	
合計	6 人	

2 教員の異動状況

蓑島 伸生（教授）（H15. 7. 1～現職）

大石健太郎（助教）（H14. 7. 1～19. 3.31 助手；H19. 4. 1～現職）

大坪 正史（助教）（H17. 8. 1～19. 3.31 助手；H19. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 27 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	2 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	6.76	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1 編	(1 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Hosono K, Harada Y, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Minoshima S, Hotta Y: Novel GUCY2D Gene Mutations in Japanese Male Twins with Leber Congenital Amaurosis. *J Ophthalmol.* 2015:693468, 2015 [1.425]

インパクトファクターの小計 [1.425]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Mitsuyama S, Ohtsubo M, Minoshima S, Shimizu N: The KM-parkin-DB: A Sub-set MutationView Database Specialized for PARK2 (PARKIN) Variants. *Hum Mutat.* **36**(8):E2430-40, 2015 [5.340]

インパクトファクターの小計 [5.340]

（３）総 説

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 清水信義、満山進、大坪正史、蓑島伸生: 疾患遺伝子の変異に関するデータベース、日本染色体遺伝子検査学会雑誌 33(1):9-19、2015

インパクトファクターの小計 [0.000]

4 特許等の出願状況

	平成 27 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

5 医学研究費取得状況

（万円未満四捨五入）

	平成 27 年度
（１）科学研究費助成事業（文部科学省、日本学術振興会）	3 件 (226 万円)
（２）厚生労働科学研究費	0 件 (0 万円)
（３）日本医療研究開発機構(AMED)による研究助成	0 件 (0 万円)
（４）科学技術振興機構(JST) による研究助成	1 件 (60 万円)
（５）他政府機関による研究助成	1 件 (1,021 万円)
（６）財団助成金	0 件 (0 万円)
（７）受託研究または共同研究	0 件 (0 万円)
（８）奨学寄附金	0 件 (0 万円)

（１）科学研究費助成事業（文部科学省、日本学術振興会）

1. 大石健太郎（代表者）、大坪正史、尾花明、堀田喜裕、蓑島伸生. 基盤研究（C）「動物モデルを用いた加齢黄斑変性の罹患感受性候補遺伝子の同定と遺伝子診断への応用」390 万円（継続・平成 25～27 年度）（27 年度交付額 81 万円）.
2. 蓑島伸生（分担者）、堀田喜裕（代表者）、他. 基盤研究（C）「次世代シーケンサーを用いたわ

が国の網膜色素変性患者の遺伝子診断システムの構築」(継続・平成26～28年度) (27年度交付
分担金額5万円)

3. 蓑島伸生 (代表者), 大坪正史, 足立直樹, 徳山 勤. 基盤研究 (C)「神経膠腫の悪性転化原因変
異のエキソーム解析と血中分泌小胞分析による鑑別法の開発」、(新規・平成27～29年度: 27年度
交付額140万円)

(4) 科学技術振興機構(JST) による研究助成

1. 科学技術振興機構 <研究種目: 革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM) COI-S
拠点「時空を超えて光を自由に操り豊かな持続的社會を実現する光創起イノベーション研究拠点」
(分担) (代表: 本学 山本 清二 教授)、『光による遺伝子発現の制御の基礎検討』、平成 25～27 年
度、平成 27 年度分担額 60 万円 (3 年間の総額は未定)

(5) 他政府機関による研究助成

1. 文部科学省 国立大学運営費交付金特別経費(機能強化特別経費プロジェクト分)「高度先端光技術と
最新オミックス手法の相乗的活用による疾患原因究明研究」(代表: 蓑島伸生)、平成 27～31 年
度、自身への配分額 1,021 万円 (平成 27 年度総額 7,321 万円)

6 新学術研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

1. 文部科学省 国立大学運営費交付金特別経費(機能強化特別経費プロジェクト分)「高度先端光技術と
最新オミックス手法の相乗的活用による疾患原因究明研究」(代表: 蓑島伸生)、平成 27～31 年度、自
身への配分額 1,021 万円 (平成 27 年度総額 7,321 万円)

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件	0 件
(2) シンポジウム発表数	0 件	0 件
(3) 学会座長回数	1 件	1 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	0 件	3 件
(6) 一般演題発表数	1 件	

(1) 国際学会等開催・参加

- 1) 国際学会・会議等の開催
- 2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演
- 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表
- 4) 国際学会・会議等での座長

1. Minoshima S, InKyeom Kim. Sesscion 2 of Prenary Lecture. The 15th Hamamatsu-Kyungpook Joint
Medical Symposium 2016 Oct 2015, Daegu, Korea.

- 5) 一般発表

口頭発表

1. Ohtsubo M, Hotta Y, Minoshima S. “The analysis of an inhibitory effect of citrus peel ingredient on the formation of abnormal structure caused by amyotrophic lateral sclerosis responsible genes (OPTN and TARDBP)”. The 15th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium 2016 Oct 2015, Daegu, Korea.

(2) 国内学会の開催・参加

- 1) 主催した学会名
- 2) 学会における特別講演・招待講演
- 3) シンポジウム発表
- 4) 座長をした学会名

1. 蓑島伸生 日本遺伝子診療学会 第22回大会. 一般演題「多因子疾患」座長、平成27年7月、横浜.

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 蓑島伸生：日本遺伝子診療学会 理事
2. 蓑島伸生：日本人類遺伝学会 評議員、英文誌の副編集長（Human Genome Variation 誌）、英文誌の編集委員（Journal of Human Genetics 誌）
3. 蓑島伸生：日本細胞生物学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国 内	外 国
学術雑誌編集数（レフリース数は除く）	1 件	0 件

(1) 国内の英文雑誌等の編集

1. 蓑島伸生：Human Genome Variation (Nature Publishing Group)、副編集長、PubMed/Medline 登録「有」、インパクトファクター「無」（新設雑誌のため）

(2) 外国の学術雑誌の編集

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

1. 大坪正史：Human Genome Variation 4回（日本）
Journal of Human Genetics 1回（日本）
2. 蓑島伸生：Genomics 2回（米国）
Human Genome Variation 10回（日本）

9 共同研究の実施状況

	平成27年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	3 件
(3) 学内共同研究	2 件

(2) 国内共同研究

1. 尾花明（聖隷浜松病院・眼科）：網膜光障害モデルを用いた加齢黄斑変性機序追究：責任ゲノム領

域の限定エキソーム解析

- 清水信義（慶應義塾大学 先端研 GSP センター）、摂南大ほか： ヒト疾患関連遺伝子の原因変異及び関連多型に関する総合知識ベース *MutationView* の構築
- 小島俊男（豊橋技術科学大学・健康支援センター）： 甲状腺乳頭癌の原因遺伝子変異解析

(3) 学内共同研究

- 脳神経外科、実験実習機器センター： 突然変異の解析（グリオブラストーマ）
- 眼科： 網膜光障害モデルを用いた加齢黄斑変性機序追究： 責任ゲノム領域の限定エキソーム解析

10 産学共同研究

	平成 27 年度
産学共同研究	1 件

- 浜松ホトニクス株式会社：「光感受性タンパク質を介した遺伝子発現の光制御」（中央研究所第9研究室 松永 茂）

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 加齢黄斑変性症責任遺伝子の探求

加齢黄斑変性（AMD）の易罹患性に寄与する遺伝子は複数報告されてきたが、AMD 発症機序の詳細は未だ不明である。一方、AMD 発症の危険因子として長期の太陽光曝露が報告されている。現に、ラットに強い可視光線を照射することで、AMD に類似の症状（網膜光障害）が見られる。このため、同障害が AMD の動物実験モデルとして使われている。我々はこのモデルに着目し、その感受性の系統差に関わる責任遺伝子（*Rpi*）を追究している。

(1) 動物モデルを用いた加齢黄斑変性の罹患感受性候補遺伝子の同定

ラットの網膜光障害の起き易さの程度には系統差が認められる。この系統差は、この表現型に関連する機能を持つ遺伝子のゲノム多型に起因すると考えられる。当該年度において、*Rpi1* 領域における遺伝子のエキソン部分に解析対象を絞り、次世代シーケンサーによる領域限定エキソーム解析を実施した。（大石健太郎）

(2) 加齢黄斑変性患者および対照者の遺伝子多型解析

加齢黄斑変性患者および対照者から収集した血液検体からゲノムを抽出・精製し、加齢黄斑変性の罹患感受性遺伝子の一部について多型解析を実施した。（大石健太郎）

2. 緑内障原因遺伝子OPTNの機能解析

(1) オートファジー誘導による異常タンパク蓄積の軽減の動物モデルを用いた検討

オートファジー誘導による異常タンパク蓄積の軽減が、*in vivo* でも発症の抑止に働くかについて、家族性 ALS の原因遺伝子 *SOD1*、および孤発性の ALS 患者の原因遺伝子 *TARDBP* の疾患モデルトランスジェニックマウス 2 系統を用いた検討を実施中である。効果は、生存期間、発症時期、罹病期間における運動機能（後肢反射テスト、ローターロッドテスト、行動観察などによる）を評価項目とした。STR、

mTOR 阻害剤投与群に、生存期間の延長と運動機能の改善がみられた。本傾向は、メスよりもオスにより顕著であった。現在も継続して実施中である。(大坪正史、中村直子※、三室さつき※) ※技術補佐員

3. 光による遺伝子発現の制御の基礎検討

光による遺伝子発現制御技術の汎用化（および高度化）を目指し、光・遺伝子発現技術の広範な（医学分野を含む）適用を試みている。用いる光活性化タンパクは光感受を担う領域とセカンドメッセンジャーを形成する酵素領域を合わせ持つ。これに対して N 端側への GFP 融合、および C 端側への融合タンパクとして改変した。セカンドメッセンジャー量およびそれに対するレポーターアッセイの結果、N 端側への付加では十分な活性が得られたが、C 端への付加では立体障害によると考えられる活性の低下がみられた。また、他の同種タンパクの同様の改変で、凝集体を形成し、活性を失う例もみられた。(大坪正史)

4. 脳腫瘍検体を用いた突然変異の解析

次世代シーケンサー MiSeq を用いて、前年度に収集したサンプルのうち、同一患者の血液、悪性転化前／後の 3 検体について全エクソーム配列情報を取得した。CLC Genomics Workbench 解析ソフトウェアを用いて、各データに基づいて変異の Predict をおこなった。悪性転化前サンプルについては、均質性が低いため、Fixed Ploidy Variant Detection (FPVD) 法にて実施した。IDH1 の R132H 変異については、頻度 30% として検出された（悪性転化後では、頻度 69% として検出された）。全 20,950 個の塩基変化が検出された。このうち、非同義塩基変化は 1,825 個で、悪性転化後の検体のみで見出されるものは、260 個であった。COSMIC に登録されている変異は 94 個（64 遺伝子）であった。アミノ酸の保存性情報や、GeneOntology 情報を用いた候補遺伝子の絞り込みもおこなっている。(大坪正史)

5. 家族性甲状腺乳頭がんの変異解析

常染色体優性遺伝形質が示唆される家族性甲状腺乳頭がんの 2 家系において、家系内発症者と同一家系内の非発症者の白血球由来ゲノム DNA を対象として、次世代シーケンサーによる全エクソーム配列解析を行った。それぞれの家系内発症者に共通して存在し、非発症者に存在しないアミノ酸置換を伴う常染色体上の変異は、各家系において、34 個、94 個あった。これらのゲノム変異データと合わせて DNA マイクロアレイによる甲状腺乳頭がん組織由来のゲノム DNA を用いた、ゲノム全域コピー数変異解析データ、がん組織由来 RNA を用いたトランスクリプトーム解析データを取得し、それらを統合的に解析している。(小島俊男※) ※訪問共同研究員

6. 緑内障・マルファン症候群が疑われる症例についての変異解析

当初発達緑内障が疑われ、さらにマルファン症候群が示唆された症例についての変異スクリーニングを、3 遺伝子 (OPTN, CYP11B1, FBN1) を対象に実施した。(大坪正史)

7. 遺伝子疾患変異データベースの構築と公開

***MutationView Hamamatsu* : 遺伝子変異データベースのデータの増補と公開**

慶應義塾大学医学部分子生物学教室との共同研究で以前から構築してきた遺伝子変異データベース MutationView に関して、本学のウェブサイト内からも独立に閲覧できる本学独自の疾患サーバーを構築してきた (MutationView Hamamatsu) (URL <http://hama-mutv.mpb.hama-med.ac.jp/>)。本学独自のデータ収集も順次おこなっているのに加え、本年度の基礎配属でも ALS 原因遺伝子に関してデータ構築と解析をおこなうなど、遺伝子変異と疾患についての教育にも活用している。また、次年度から当該データ作成委員会の代表者として蓑島教授が就任し、本学から研究費申請などもおこなう事となった。本データベースシステムのサーバーも、慶應義塾大学から、クラウドサーバーへ移行する予定であり、そのための準備もおこなった。(大坪正史)

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

15 新聞，雑誌等による報道