

# 光量子医学研究センター 光環境医学研究分野

## 1 構 成 員

	平成18年3月31日現在
教授	1人
助教授	0人
講師（うち病院籍）	0人（ 0人）
助手（うち病院籍）	2人（ 0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	2人
大学院学生（うち他講座から）	1人（ 1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）	0人
合 計	6人

## 2 教員の異動状況

- 蓑島 伸生（教授）（H15. 7. 1～現職）
- 森脇 真一（助教授）（H12. 12. 1～H17. 7. 31）
- 大石健太郎（助手）（H14. 7. 1～現職）
- 大坪 正史（助手）（H17. 8. 1～現職）
- 大林 雅春（助手）（H8. 3. 1～H17. 6. 30）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	4編（ 0編）
そのインパクトファクターの合計	38.83
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2編
(3) 総説数（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
(4) 著書数（うち邦文のもの）	2編（ 2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

(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

1. Ohishi K, Zhang XM, Moriwaki S, Hiramitsu T, Matsugo S: Analyses of iron release from ferritin by visible light irradiation. *Free Radical Research* 39(8) 875-882, 2005.

インパクトファクターの小計 [2.74]

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. Koide K, Zhang XM, Ohishi K, Usami Y, Hotta Y, Hiramitsu T: Ascorbic acid concentration in rabbit vitreous measured by microdialysis with HPLC-electrochemical detection before and after vitreous surgery. *Experimental Eye Research* 82(5) 868-873, 2006.

インパクトファクターの小計 [2.85]

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. Elmesiry GE, Okai S, Hokabe S, Minoshima S, Sugiyama S, Yoshino T, Ohtani T, Shimizu N, Kato M: Isolation and characterization of simple repeat sequences from the yellow fin sea bream *Acanthopagrus latus* (Sparidae). *Molecular Biology Reports* 32 117-126, 2005.
2. Nusbaum C, Mikkelsen TS, Zody MC, Asakawa S, Taudien S, Garber M, Kodira CD, Schueler MG, Shimizu A, Whittaker CA, Chang JL, Cuomo CA, Dewar K, FitzGerald MG, Yang X, Allen NR, Anderson S, Asakawa T, Blechschmidt K, Bloom T, Borowsky ML, Butler J, Cook A, Corum B, DeArellano K, DeCaprio D, Dooley KT, Dorris L 3rd, Engels R, Glockner G, Hafez N, Hagopian DS, Hall JL, Ishikawa SK, Jaffe DB, Kamat A, Kudoh J, Lehmann R, Lokitsang T, Macdonald P, Major JE, Matthews CD, Mauceli E, Menzel U, Mihalev AH, Minoshima S, Murayama Y, Naylor JW, Nicol R, Nguyen C, O'Leary SB, O'Neill K, Parker SC, Polley A, Raymond CK, Reichwald K, Rodriguez J, Sasaki T, Schilhabel M, Siddiqui R, Smith CL, Sneddon TP, Talamas JA, Tenzin P, Topham K, Venkataraman V, Wen G, Yamazaki S, Young SK, Zeng Q, Zimmer AR, Rosenthal A, Birren BW, Platzer M, Shimizu N, Lander ES: DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 8. *Nature* 439 331-335, 2006.

インパクトファクターの小計 [33.24]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

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

1. Ohtsubo M, Kawamura T, Mitsuyama S, Shimizu N, Minoshima S: New Features of *MutationView*: Implementation of Various Protein-oriented Tools to Find out the Relation. *Genome Informatics 2005* P008-1-P008-2, 2005.
2. Ohishi K, Moriwaki S, Minoshima S: Effect of visible light exposure on the expression of transferrin receptor gene in rat retina. *Photomedicine and Photobiology* 27 5-6, 2005.

#### (4) 著 書

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, 蓑島伸生, 工藤 純 監訳: DNAサイエンスラボラトリー第2版 (原著者: D. A. ミクロス, G. A. フライヤー, D. A. クロティ) 269ページ 医学書院刊 ISBN4-260-10676-7 C3047.
2. 清水信義, 蓑島伸生, 工藤 純 監訳: DNAサイエンス第2版 (原著者: D. A. ミクロス, G. A. フライヤー, D. A. クロティ) 361ページ 医学書院刊 ISBN4-260-00045-4 C3047.

#### 4 特許等の出願状況

	平成17年度
特許取得数 (出願中含む)	0件

#### 5 医学研究費取得状況

	平成17年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 (2,350万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 ( 0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 ( 0万円)
(4) 財団助成金	0件 ( 0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 ( 0万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	0件 ( 0万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

蓑島伸生 (代表者) 特定領域研究 (ゲノム医科学) (2) 「ゲノム塩基配列の網羅的解析法による疾患遺伝子探索と新規分子生命現象の発掘」1360万円 (計画研究・新規)

蓑島伸生 (代表者) 基盤研究 (B) 「錐体・杆体細胞の培養系確立と網膜疾患の試験管内モデル系構築」720万円 (新規)

蓑島伸生 (代表者) 萌芽研究 「真核生物で高度に保存された新規細胞分裂関連タンパク質YPELファミリーの機能追究」170万円 (新規)

大石健太郎 (代表者) 若手研究 (B) 「網膜光傷害における鉄の役割についての分子生物学的研究 — 加齢黄斑変性症発症の分子機構解明に向けて —」100万円 (継続)

#### 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	1件
(2) シンポジウム発表数	0件	0件
(3) 学会座長回数	0件	1件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	4件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

1. Ohtsubo M, Mitsuyama S, Kawamura T, Shimizu N, Minoshima S: Recent Progress on *MutationView*: A graphical On-line Knowledge Base for Mutations in Human Diseases, Human Genome Variation Society 2005 Scientific Meeting, April 2005, Kyoto (Japan)

ポスター発表

1. Ohtsubo M, Mitsuyama S, Kawamura T, Shimizu N, Minoshima S: Recent Progress on *MutationView*: Displaying Relationship between Protein Functional Domains and Mutations in Human Diseases, Human Genome Variation Society 2005 Scientific & Annual General Meeting, October 2005, Salt Lake City (USA)
2. Ohtsubo M, Moriwaki S, Wang CX, Hotta Y, Horisawa T, Daicho K, Kawaguchi K, Miura N, Mori N, Sato K, Shimizu N, Terao T, Minoshima S: *SYMPHONIE*: A knowledge-base to systematically connect symptoms with gene-related diseases, The American Society of Human Genetics 55th Annual Meeting, October 2005, Salt Lake City (USA)
3. Ohtsubo M, Kawamura T, Mitsuyama S, Shimizu N, Minoshima S: New Features of *MutationView*: Implementation of Various Protein-oriented Tools to Find out the Relation, 16th International Conference on Genome Informatics (GIW2005), December 2005, Yokohama (Japan)

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 蓑島伸生 分子皮膚科学フォーラム「ヒトゲノム塩基配列決定プロジェクト完了：ようやく始まったゲノム学」2005.11 (福岡)

4) 座長をした学会名

蓑島伸生 第12回日本遺伝子診療学会大会 一般演題「遺伝子情報解析 (2)」2005.8 (松本)

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

蓑島伸生：日本人類遺伝学会 評議員，編集委員

蓑島伸生：日本遺伝子診療学会 理事，評議員，情報委員長

蓑島伸生：日本バイオインフォマティクス学会 評議員，幹事

森脇真一：日本研究皮膚科学会 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 (レフリー数は除く)	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

袁島伸生：Human Mutation (米国) 3回

袁島伸生：Investigative Ophthalmology & Visual Science (米国) 1回

袁島伸生：Journal of Human Genetics (日本) 4回

## 9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	6件
(3) 学内共同研究	2件

(2) 国内共同研究

1. 清水信義 (慶應義塾大学 医学部 分子生物学教室)：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の構築
2. 清水信義 (慶應義塾大学 医学部 分子生物学教室)：真核生物で高度に保存された新規細胞分裂関連タンパク質YPELファミリーの機能追究
3. 森脇真一 (大阪医科大学 皮膚科学講座)：遺伝性光線過敏症の原因遺伝子追究とデータベース構築
4. 産業技術総合研究所生物情報解析研究センター：完全長ヒトcDNAのアノテーションとそれに基づくヒト遺伝子データベースの構築 (H-invitational Disease Edition)
5. 加藤幹男 (大阪府立大学 理学部 生物科学科)：DNA, クロマチンおよび染色体の構造解析研究
6. 松郷誠一 (山梨大学 医学・工学総合研究部)：可視光線によるフェリチンからの鉄イオン遊離機序の解明

(3) 学内共同研究

1. 眼科：眼科遺伝性疾患の原因遺伝子追究と突然変異の解析
2. 光量子医学研究センター (光化学治療寄付研究部門)：錐体細胞における視物質遺伝子の排他的発現機構の分子遺伝学的解析

## 10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	0件

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 緑内障の原因遺伝子探究

緑内障の新規遺伝子同定のために、拡張候補遺伝子アプローチとポジショナルクローニングの両面から準備を進めた。両手法に用いる緑内障家系として、邦人36家系 (患者93人) を収集し、52人 (患者49人) から採血して、B細胞株樹立に成功した。一方、ヒト網膜RNAを用いた酵母2ハ

イブリッド解析用PREYライブラリーを作成し、MYOC、OPTNをベイトとした遺伝子の探索を開始し、有望なクローンを既に10個程度分離した。

(王 春 霞<sup>1</sup>, 大坪正史) <sup>1</sup>本学眼科学講座大学院生

## 2. 緑内障原因遺伝子候補領域を対象とした領域内遺伝子の網羅的同定による緑内障原因遺伝子の絞り込みと新規機能遺伝子同定

緑内障は、既知の原因遺伝子4種類 (MYOC, OPTN, WDR36, CYP11B1) では、遺伝性の症例の数%にしか変異が見つからないため、未知の原因遺伝子の同定が急務である。同疾患の他の原因遺伝子の存在する候補染色体領域として報告されている2cen-q13, 3q22-q23, 8q23, 7q35-q36, 2p16.3-p15, 15q11-q13, 9q22, 20p12を対象として、「ゲノム悉皆解析法」で網羅的遺伝子同定を試みている。平成17年度は、まず7q35-q36上のGLC1F領域4 Mb (D7S2442-D7S483) を対象として解析を行い、73個の遺伝子 (推定遺伝子を含む) を同定した。そのうち、眼で発現が見られるのは47遺伝子であった。

(細野克博)

## 3. 錐体・杆体細胞の培養系確立と網膜疾患の試験管内モデル系構築

遺伝子変異による視細胞の直接障害で発症する疾患、すなわち網膜色素変性症とその関連疾患 (錐体ジストロフィ、錐体杆体ジストロフィ、スターガルト病、色覚異常等) に焦点をあて、これらの疾患の試験管内モデル系として利用できる視細胞の培養系の確立を目指して研究を進めた。杆体や錐体細胞で特異的に発現する遺伝子のプロモーターの下流にSV40 Large T抗原遺伝子のコーディング配列を連結したプラスミドをマウス受精卵に注入してトランスジェニックマウスを作製し、発生過程または出生後に癌化した錐体または杆体細胞を単離し、培養細胞株として確立することを目標として掲げた。平成17年度は錐体に特異的発現を示す遺伝子のプロモーターの単離とトランスジェニックマウス作製のプラスミド構築を行った。

(細野克博, 大石健太郎)

## 4. 青錐体一色型色覚 (BCM) 日本人2家系の赤緑遺伝子解析

赤オプシン・緑オプシン両遺伝子上流に単一の欠失を有するために両遺伝子とも発現せずBCMを呈する2家系のゲノム解析を行った。2家系5人 (うち罹患者4人) について、PCR法にて赤緑遺伝子のプロモーター領域とエクソン1~6を増幅し、大まかな欠失範囲を決定した。さらに、Junction PCRにて異常バンドを検出し、そのバンドに含まれる欠失断端を塩基レベルで決定した。検索により1家系については、欠失範囲を1塩基レベルで決定した。

(王 春 霞<sup>1</sup>, 細野克博, 大石健太郎) <sup>1</sup>本学眼科学講座大学院生

## 5. 眼の発生に寄与する遺伝子群の同定と相互作用の解析

感覚器官の形態形成には、多種多様な遺伝子群が遺伝子レベルでもタンパク質レベルでも相互作用し、一つの遺伝子に注目しても発現時期、部位によって異なる機能を担うことが多々あり、さらに複雑さが増す。我々が着目している“眼”もまた例外ではなく、この点を踏まえて眼の形

態形成プロセスをリアルに観察でき、かつ遺伝子群の相互作用を容易に解析することが可能なモデル生物“メダカ”を研究材料に採用した。現在、ヒトの猫眼症候群の染色体欠失領域に存在する遺伝子群に相同なメダカ遺伝子を数個単離に成功し、性状解析と疾患との関連追究のための詳細な機能解析を開始した。

(中西伸夫)

#### 6. 真核生物で高度に保存された新規細胞分裂関連タンパク質YPELファミリーの機能追究

ゲノム悉皆解析を用いて同定した新規YPEL遺伝子ファミリー (YPEL1~YPEL5) は極めて広範な真核生物に存在し生命維持に重要な働きを持つ遺伝子であることが推測された。同ファミリー遺伝子のゲノム構造等に関しては平成16年度報告した (Hosono et al, Gene 340:31-43, 2004) が、平成17年度はその性状・機能解析を行った。同ファミリーのタンパク質は、中心体や紡錘糸に局在し、細胞分裂に関連する機能を担うことが推定できた。ゲノム塩基配列の網羅的解析から発見したYPEL遺伝子ファミリーは、細胞分裂に関連する新しいタンパク質をコードし、新規分子生命現象の発掘につながった典型的な例である (慶應義塾大学医学部分子生物学教室清水信義との共同研究)。

(細野克博)

#### 7. カニクイザルからの臓器の摘出

眼で発現するタンパク質に対する抗体の抗原・細胞特異性の確認に用いるために、カニクイザル (オス, 2匹) から様々な組織を摘出し、未固定および固定凍結ブロック、パラフィンブロックを作成した。

(大石健太郎, 細野克博, 王春霞<sup>1</sup>, 佐藤康二<sup>2</sup>, 尾花明<sup>3</sup>)

<sup>1</sup>本学眼科学講座, <sup>2</sup>本学解剖学講座, <sup>3</sup>本学光量子医学研究センター (光化学治療寄付研究部門)

#### 8. 網膜光傷害における鉄の役割についての生化学的および分子生物学的研究

(A) ウマ脾臓フェリチンを用いて、可視光線照射によりフェリチンからの鉄イオン遊離反応が惹起されること (Ohishi et al.: *Free Radic. Res.* 39(8):875-882, 2005) について報告した。さらに、この遊離した鉄イオンが脂質過酸化反応を惹起すること (Ohishi et al.: *Free Radic. Res.* (in press)) についても報告した。これらの報告から、網膜、特に視細胞に対する光曝露によりフェリチンから鉄イオンが遊離し、その鉄イオンによる酸化ストレス上昇を来すことで、視細胞のアポトーシスが誘導されるのではと考えた。現在、可視光線によるフェリチンからの鉄イオン遊離機序を解明するために、さらなる検討を進めている。

(B) 異なる系統のラットへの光照射直後の、未だ形態変化が認められない神経網膜のmRNA画分を対象にマイクロアレイ解析を行った。2系統のラット間での遺伝子発現変化に関して、少なくとも片方で変化を示した遺伝子数は396遺伝子であり、さらに2系統間で共に変化を示したのは44遺伝子であった。現在、この396遺伝子を分類し、網膜光傷害モデルにおける遺伝子発現変化とラットの系統差との関連について検討を進めている。

(大石健太郎)

## 9. データベース構築

(A) 遺伝的要素を伴う疾患の症状を分類・統合し、ゲノム情報等と関連づけるデータベース *SYMPHONIE* (SYMPtomics Hamamatsu Ontology for New Investigative Etiology) を構築した。症状が類似した疾患群の鑑別診断、予後予測のための遺伝子診断等の情報ライブラリーとして活用できるばかりでなく、発症機構や治療法の研究、そして創薬の基盤となる情報も統合するものである。本年度は、眼科および皮膚科領域の疾患を対象として、構造設計、データ項目の体系化をおこなった。

(王春霞<sup>1</sup>, 森脇真一, 大坪正史)<sup>1</sup>本学眼科学講座大学院生

(B) 慶應義塾大学医学部分子生物学教室 (清水信義教授) 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 *Mutation View* に関して、本学独自の疾患サーバーのデータ増補もおこなった。現在の総計データは、510疾患、294遺伝子、8,711種類の変異、症例数18,618に達した。

(大坪正史)