

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21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）
助手（うち病院籍）	0人（ 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	3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	7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～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）

大坪 正史（助教）（H17. 8. 1～H19. 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20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	2.97
(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	0.00
(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）	1編（ 1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）

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. Hayasaka, T., Goto-Inoue, N., Sugiura, Y., Zaima, N., Nakanishi, H., Ohishi, K., Nakanishi, S., Naito, T., Taguchi, R., Setou, M.: Matrix-assisted laser desorption/ionization quadrupole ion trap time-of-flight (MALDI-QIT-TOF)-based imaging mass spectrometry reveals a layered distribution of phospholipid molecular species in the mouse retina. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **22**(21): 3415-26, 2008.

インパクトファクターの小計 [2.97]

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. Yamaguchi-Kabata, Y., Shimada, M. K., Hayakawa, Y., Minoshima, S., Chakraborty, R., Gojobori, T., Imanishi, T.: Distribution and effects of nonsense polymorphisms in human genes. *PLoS One.* **3**(10): e3393, 2008.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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., Minoshima, S., Kawaguchi, K., Adachi, K., Horisawa, T., Shimizu, N.: Construction of independent LSDBs with smooth user-interface and real-time analysis function using MutationView softwares, MV4LSDB, *The Proceedings of the 2007 Annual Conference of the Japanese Society for Bioinformatics (JSBi2008)*, pp085: 1-2, 2008.
2. Ohishi, K., Hiramitsu, T., and Minoshima, S.: Genetic approach for mapping genes responsible for susceptibility to photic injury in the rat retina. *Photomedicine and Photobiology* **30**: 3-4, 2008.

(5) 症例報告

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. 王 春霞, 小出健郎, 細野克博, 中西伸夫, 蓑島伸生, 堀田喜裕. 分子遺伝学的検査により確定診断し得たBest病の一例. *臨床眼科.* **62**(9): 1563-1567, 2008.

インパクトファクターの小計 [0.00]

5 医学研究費取得状況

	平成20年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (1750万円)
(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	1件 (40万円)

(4) 財団助成金	1件 (60万円)
(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) 大石健太郎, 大坪正史, 堀田喜裕, 森脇真一 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」 1270万円 (計画研究・継続)

蓑島伸生 (代表者) 大石健太郎 萌芽研究「網膜での光受容に鉄が果たす新たな役割－加齢黄斑変性の発症機序解明に向けて－」 100万円 (継続)

大石健太郎 (代表者) 若手研究 (B) 「社会の夜型化傾向に着目した加齢黄斑変性症の新たな分子基盤-動物モデルによる追究」 140万円 (新規)

王春霞 (代表者) 若手研究 (B) 「網膜錐体細胞における色覚オプシン遺伝子の排他的発現機構の分子遺伝学的解析」 110万円 (継続)

中西啓 (代表者) 若手研究 (B) 「アッシャー症候群本邦症例の遺伝子変異解析：変異-病態スペクトラムの構築と臨床への応用」 130万円 (新規)

(3) 他政府機関による研究助成

大石健太郎 (代表者) 若手研究プロジェクト経費 (学内) 「動物モデルによる網膜光傷害重篤度の系統差を利用した加齢黄斑変性症 (AMD) 責任遺伝子の探求」 40万円 (新規)

(4) 財団助成金

王春霞 (代表者) 財団法人日中医学協会2008年度在留中国人研究者助成金「新規緑内障原因遺伝子の探索と変異・機能解析－家系の収集, リンケージ解析, 変異スクリーニング－」 60万円 (新規)

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	0件	3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	3件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

1. Ohishi, K., Hiramitsu, T., Minoshima, S.: Genetic Analysis of Rat Strain-Dependent Differ-

- ence in Susceptibility to Retinal Photic Injury using a Behavioral Visual Assessment. *The 8th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium*. Sep. 2008, Hamamatsu
2. Ohtsubo, M., Nakanishi, N., Ismail, T., Hotta, Y., Minoshima, S.: Isolation of proteins interacting with glaucoma-causative gene products: Possible connection of glaucoma with other ocular diseases. *The 8th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium*. Sep. 2008, Hamamatsu
 3. Minoshima, S., Ohtsubo, M., Kawaguchi, K., Adachi, K., Horisawa, T., Shimizu, N.: Construction of independent LSDBs using MutationView softwares, MV4LSDB. *Human Genome Variation Society 2008*. Oct. 2008, Philadelphia (Pennsylvania, USA)

(2) 国内学会の開催・参加

4) 座長をした学会名

1. 大石健太郎, 藤井紀子：第30回 日本光医学・光生物学会，一般演題「光医学1」A1-A4，平成20年7月，松江
2. 蓑島伸生：第15回 日本遺伝子診療学会大会，一般演題「多因子病の遺伝子診断 (2)」O-34～O-39，平成20年8月，仙台
3. 中村好宏, 蓑島伸生：日本人類遺伝学会 第53回大会，一般演題（口演）「遺伝子診療－責任遺伝子」O-019～O-024，平成20年9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，情報委員会委員長
2. 蓑島伸生：日本人類遺伝学会 英文誌編集委員会委員
3. 蓑島伸生：日本分子生物学会 第32回年会組織委員会委員

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

1. 蓑島伸生：Journal of Human Genetics（日本）2回
2. 蓑島伸生：Cancer Science（日本）1回

9 共同研究の実施状況

	平成20年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	7件
(3) 学内共同研究	7件

(1) 国際共同研究

1. 緑内障原因遺伝子：7番染色体責任領域にマップされる2新規候補遺伝子についての変異

検索, Mary K. Wirtz博士: オレゴン州キャセイ眼研究所 (米国), 平成19年4月, 患者DNAの供給を受けた, 研究実施中, 科研費 (特定領域研究)

2. 緑内障原因遺伝子: 3番染色体責任領域にマップされる3新規候補遺伝子についての変異検索, Paul N. Baird博士: メルボルン大学 (オーストラリア), 平成19年10月, 患者DNAの供給を受けた。研究実施中, 科研費 (特定領域研究)

(2) 国内共同研究

1. 清水信義 (慶應義塾大学 先端研 GSPセンター): 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
2. 清水信義 (慶應義塾大学 先端研 GSPセンター): 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
3. 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
4. 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
5. 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)
6. 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
7. 松郷誠一 (金沢大学大学院 自然科学研究科): 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. 耳鼻科: 難聴関連疾患の原因遺伝子追求と突然変異の解析
3. 光量子医学研究センター (細胞イメージング研究分野): 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
4. 光量子医学研究センター (細胞イメージング研究分野): 細胞イメージングの手法を用いるMYOC結合タンパクの性状解析
5. こどものこころの発達研究センター: In vitro Cross-link法によるセロトニントランスポーター結合分子の分離と質量分析計を用いた同定
6. 解剖学: 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
7. 分子イメージング先端研究センター (分子解剖学): MALDI-QIT-TOFを用いたイメージング質量分析によるマウス網膜におけるリン脂質の分子種別分布解析

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 緑内障発症機序および新規原因遺伝子の追究

眼科学講座との共同研究で以下のように緑内障研究を進めた。

(1) 患者家系と検体の収集

緑内障の新規遺伝子同定に利用するために、同疾患の家系の収集と末梢血B細胞の株化樹立を継続した。現在までに、日本人70家系（患者166人）の情報を収集し、116例（患者111人、非発症者5人）から採血しDNAを抽出した。また、ほぼ全例について、B細胞株樹立に成功した。

（王 春霞 他）

(2) 既知原因遺伝子オプチニューリン（OPTN）の相互作用タンパクの性状・機能解析

- ① 「ストレスによるOPTNの核移行」の現象に関連が想定できるタンパク：ストレス負荷に伴ってOPTNのゴルジから核への移行、OPTNの発現上昇、他遺伝子の発現変化等が報告されており、それらの各過程に関連が想定されるOPTN相互作用タンパクを同定した。

（大坪正史, Ismail Thanseem 他）

- ② 網膜色素変性原因遺伝子NRLタンパク：昨年度に引き続き、OPTNとNRLの外顆粒層（視細胞の核を含む層）での局在と相互作用を詳しく検討した。ラット眼組織切片に対して、抗NRL抗体と抗OPTN抗体で二重蛍光抗体染色を行ったところ、NRLは外顆粒層にある杆体細胞の核にのみ発現していた。OPTNは、杆体細胞に発現していたが、錐体細胞には発現していなかった。大半の杆体細胞で細胞質に抗OPTN抗体の蛍光が見られたが、核は蛍光を示す細胞と示さない細胞が見られた。これらの結果は、OPTNが杆体に存在し、一部の杆体では核にも存在することを示し、杆体細胞核内でのNRLとの相互作用の可能性を示唆した。

（王 春霞 他）

(3) 既知原因遺伝子ミオシリンとその相互作用タンパクの機能追究

緑内障原因遺伝子の1つであるミオシリン（MYOC）の機能はいまだ解明されていない。多くの情報、ツールを得るべく昨年度までに酵母ツーハイブリッド（Y2H）法で同定されたMYOCと相互作用するタンパク質の性状解析と、相互作用の意味の検討を継続した。実際に緑内障患者で見つかったMYOC突然変異に着目し、変異型および野生型のMYOCとの相互作用の態様の比較検討を、HEK293TF細胞株を使用して実施している。

（中西伸夫 他）

(4) 緑内障新規原因遺伝子の同定を目指したリンケージ解析

上記（1）で収集した症例のうち、比較的大きな家系について多型マーカーを用いてリンケージ解析を開始した。連鎖が推測される領域が複数得られているが、中でも8p21.3付近のD8S258はLOD値2.50を示し、新たな緑内障原因遺伝子の存在可能性を示唆した。

（大坪正史 他）

2. 加齢黄斑変性症責任遺伝子の探求：動物モデルにおける網膜光障害重篤度の系統差の利用

ラットに過度の光を照射すると視細胞や網膜色素上皮細胞のアポトーシスを伴う網膜変性が起こる（網膜光障害モデル）。この網膜変性は系統差により発症しやすさに違いが認められる。前年度において、我々は光障害感受性系統と耐性系統を交配させ、F-1ラットを作製し、さらに10週齢以上に成長したラットに対して過度の光を照射し、視機能スクリーニングを行った。さらに、視機能が顕著に障害されたと判断された個体と耐性系統を戻し交配（BC）することでBC-1ラットを

作製していた。本年度は、BC-2～BC-3ラットを作製し、個々のラットが網膜光感受性または耐性であるかについて視機能スクリーニングするまでに至った。また、F-1およびBC-1ラットの眼球から固定凍結切片を作成し、眼球全体写真を撮影し、光照射による網膜変性の程度の数値化を試みた。現在、これらのラットのゲノムDNAを用いてマイクロサテライト解析することで責任遺伝子を含むゲノム領域の絞り込みを始め、網膜光障害感受性に関わる責任遺伝子のマッピングを遂行している。

(大石健太郎 他)

3. 本邦におけるアッシャー症候群患者の遺伝子解析

網膜色素変性症に先天性難聴を合併するアッシャー症候群の原因遺伝子の1つであるUSH2Aの遺伝子解析を行い、10名のうち8名の患者で疾患原因変異を同定した。同定した14種の疾患原因変異の中で11種は新規の遺伝子変異であり、また1つの変異は4名の患者に共通した変異であった。患者数は少ないが、この変異は日本人のアッシャー症候群患者に高頻度に認められる変異ではないかと考えている。

(中西 啓 他)

4. 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

錐体、杆体特異的遺伝子のプロモーターをヒトゲノムから単離し、それらの下流にSV40 Large T抗原遺伝子を連結して発現ベクターを構築した。これらをC57BL/6 Crマウス受精卵に顕微注入しトランスジェニックマウスを作製した。得られたトランスジェニックマウスの眼及び他の組織における癌の発生を観察し、得られた癌組織を摘出して細胞株化を行った。

(細野克博 他)

5. マウス網膜におけるリン脂質の分子種別分布解析

分子イメージング先端研究センター（分子解剖学）との共同研究として、MALDI-QIT-TOFを用いたイメージング質量分析によるマウス網膜でのリン脂質の分子種別分布の解析結果に関する原著論文の作成に貢献した（Hayasaka, T., *et al. Rapid Commun. Mass Spectrom.* 22 (21): 3415-26, 2008）。

(大石健太郎)

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

YPELファミリータンパク（YPEL1～YPEL5）のうち、動物に特異的と考えられるYPEL5の機能解析のために、その相互作用タンパクの同定を目指した。YPEL5のcDNAをベイトとしてY2H法を行った。現在までに得られた相互作用候補タンパクのうち、少なくとも2種類は細胞分裂に関連する可能性が示唆されるので、cDNAのクローニング、細胞内での相互作用の検証を進めている。

(細野克博 他)

7. 遺伝子疾患に関連するデータベースの構築

(1) 遺伝子疾患症状オントロジーデータベースの構築と公開

遺伝的要素を伴う疾患を対象として、それらの疾患で見られる自覚症状、診断所見、検査データ等を体系的に収集、整理、分類、階層化し、それらのデータを疾患名、原因・関連遺伝子に結びつけるデータベースSYMPHONIEの構築とインターネットでの公開を継続している（URLは以下のとおり）。

<http://symphonie.mpb.hama-med.ac.jp/>

（大坪正史 他）

(2) 遺伝子疾患変異データベースの構築

一方、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*Mutation View*に関しては、データの大規模な増補が成り、現在までに、929疾患、403遺伝子、26,977件の変異データを5081報の文献から構築した（URLは以下のとおり）。

<http://hama-mutv.mpb.hama-med.ac.jp/>

（大坪正史 他）

※ 教員以外の研究室メンバー

特任研究員：中西伸夫，細野克博，Ismail Thanseem，王 春霞^{*1}

（^{*1}平成20年8月まで本研究室所属，同年9月以降は本学眼科学講座特任研究員）

大学院生：中西 啓（本学耳鼻咽喉科学講座）

15 新聞，雑誌等による報道

ゲノムひろば2008 in名古屋：文部科学省科学研究費補助金特定領域「ゲノム」に所属する研究者が多くの市民に自らの研究を伝え、質問や提案に応えるという双方向の交流イベントである。200名規模の研究者による「ゲノム研究勢ぞろい」を中心に、研究の実際をわかりやすく紹介した。このイベントで当研究室の大坪と蓑島が「病気の遺伝子とその症状をデータベースで見る」というタイトルで発表した。主催：文部科学省科学研究費特定領域研究ゲノム4領域，来場者1000名，名古屋大学豊田講堂（名古屋），平成20年10月25日～26日