

# 光先端医学教育研究センター フोटニクス医学研究部 光ゲノム医学研究室

## 1-1 構成員

平成29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	0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)	3人
合 計	6人

## 1-2 教員の異動状況

葺島 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)

## 2 講座等が行っている研究・開発等

1	(1) 研究・開発等のテーマ名	ラット網膜光障害の系統差の原因遺伝子の追究: 加齢黄斑変性(AMD)の新たな罹患感受性関連遺伝子を同定するために
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略	本研究の目的は、欧米で中途失明原因のトップ、日本でも第4位で急増中のAMDの発症機序の解明、診断法と治療薬、治療法を開発することである。AMDの危険因子の一つは光曝露である。AMDの罹患感受性に寄与する遺伝子は複数報告されてきたが、光に関連する遺伝子は未報告であり、報告された遺伝子の機能をつなぎ合わせて考えても、明確なストーリーを描くことはできない。すなわち、AMD発症や進展の全体像の説明のための、網膜細胞群の中で起きている現象の素過程とそれらに働くタンパク質の正体の多くが不明である。ラットに強い可視光線を照射するとAMDに類似の症状(網膜光障害)が見られるため、AMDの動物実験モデルとして世界で使われてきた。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)がAMDの新たな罹患感受性関連遺伝子であることを期待してその遺伝子同定を行ってきた。
	(3) 前年度までの状況	光障害感受性および耐性のラット(それぞれWKYおよびLEW系統)を交配し、感受性が耐性に対して優性のメンデル遺伝様式を示すことを見出した。10年以上を費やして戻し交配を繰り返し、光障害感受性を支配する遺伝子の存在領域を4 Mb以下に限局化して、その領域限定のエキソーム解析を行った。
	(4) 当該年度内の進捗	エキソーム解析のデータ分析を詳細に行い、Rpi遺伝子の本体と思われる遺伝子を決定してGene_Rと命名した。Gene_Rの遺伝子変異は耐性系統のLEWに存在し、それがホモ接合の場合に耐性となることが強く示唆された。さらに、同遺伝子のヒト相同遺伝子(GENE_R)のコモン多型を解析したところ、特定の多型がAMD発症との有意な相関を示した。この結果は、上記(2)で記述した「ラットの光障害感受性系統差の原因遺伝子がAMDの罹患感受性関連遺伝子であること」という想定どおりであった。これらの成果を用いてAMD発症リスクを遺伝子検査で診断できるため、特許「加齢黄斑変性の発症リスクの評価方法」を出願した(出願番号: 特願2017-046540)(項目4-1の特許の欄参照)。なお、Gene_Rが光障害感受性系統差の原因遺伝子である(すなわちRpi遺伝子の実体である)ことを証明するために、同遺伝子のマウスの相同遺伝子をノックアウトした個体Gene_R-/-を作製して、それが光障害耐性となることを示す実験を医化学講座との共同研究で開始した。さらに、LEW系統のラットで見つかった変異をWKY系統に導入した遺伝子改変ラットを作製して、それが光障害耐性の表現型となることを示す実験も計画し、光先端医学教育研究センターの医用動物資源支援部との共同研究で開始した。
	(5) 翌年度の方針と予想	(4)で述べた進行中のノックアウトマウスと遺伝子改変ラットの作製を継続・完遂して、Gene_RがRpi遺伝子本体であることを証明する。また、上記の出願済み特許をもとにPCT出願を目指すため、JSTに支援申請を行う。同特許を用いて遺伝子検査を行うキット試薬を製品化するため、および、GENE_Rの遺伝子産物タンパク質を標的とするAMD治療薬を開発するために種々の展示会等で共同研究を行う企業を募る。創薬のためのGENE_Rタンパク質の生化学的、分子細胞生物学的な活性を解析し、アッセイ系を構築して新たな特許申請を行う。これらのすべての新規発見、開発内容を少なくとも4報の論文にまとめる。
2	(1) 研究・開発等のテーマ名	緑内障およびALS(筋萎縮性側索硬化症)原因遺伝子OPTN(オプテニューリン)に関する研究
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略	OPTNの変異は、緑内障とALSで異なっているが、発症機序の差異点と共通点について検討すると共に、見出した機序に関連する分子細胞生物学的現象に対する薬物や化学物質の阻害(または促進)効果を解析して発症抑制効果の検討などを行う。最終的なゴールは、両疾患の治療薬、治療法の開発を目指すことである。
3	(1) 研究・開発等のテーマ名	眼科領域疾患原因遺伝子の変異解析
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略	遺伝性および先天性の眼疾患の原因遺伝子と原因変異について、ゲノム学的手法を活用して、変異探索を行う。

4	(1)研究・開発等のテーマ名
	遺伝子疾患変異データベースの構築と公開
	(2)研究・開発等の背景、目的、内容の概略
	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)。

### 3 論文, 症例報告, 著書等

	平成28年度
(1)原著論文数(うち和文のもの)	1編 ( 0編 )
そのインパクトファクターの合計	0.000
(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	0.000
(3)総説数(うち和文のもの)	0編 ( 0編 )
そのインパクトファクターの合計	0.000
(4)著書数(うち和文のもの)	0編 ( 0編 )
(5)症例報告数(うち和文のもの)	0編 ( 0編 )
そのインパクトファクターの合計	0.000

#### (1) 原著論文

##### 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

筆頭著者, 共著者: タイトル, 雑誌名, 巻, 初頁-終頁, 掲載年.	IF
1. Wang C, Hosono K, Kachi S, Suto K, Nakamura M, Terasaki H, Miyake Y, Hotta Y, Minoshima S: Novel OPN1LW/OPN1MW deletion mutations in 2 Japanese families with blue cone monochromacy. Hum Genome Var. 26(3):16011, 2016	-

論文数(A)小計  1  うち和文  0  IF小計  0.000

##### 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)

論文数(B)小計  0  うち和文  0  IF小計  0.000

##### 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

論文数(C)小計  0  うち和文  0  IF小計  0.000

#### 4-1 特許等の知的財産権の取得状況

	平成28年度
特許等取得数(出願中含む)	1 件

1. 加齢黄斑変性の発症リスクの評価方法(大石、蓑島ほか)出願中(出願番号:特願2017-046540)

#### 4-2 薬剤、医療機器等の実用化、認証、承認、製品化、販売等の状況

	平成28年度
実用化、認証、承認、製品化、販売数	0 件

#### 5 医学研究費取得状況

	平成28年度	
	件数	金額 (万円未満四捨五入)
(1)科学研究費助成事業(文部科学省、日本学術振興会)	4 件	610 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	0 件	0 万円
(5)他政府機関による研究助成	1 件	520 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.	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)、分担者(藁島伸生)、代表者:堀田喜裕	5万円
2.	基盤研究(C)「テーラーメイド医療に向けた先天性視覚障害患者に対する診断プログラム開発と臨床応用」(継続・平成28～30年度)、分担者(藁島伸生)、代表者:細野克博	5万円
3.	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)、代表者(藁島伸生)、分担者(大坪正史)	140万円
4.	公開促進費(データベース)「ヒト疾患および体質個人差に関するゲノム多様性情報の統合データベース」、新規(単年度採択)、代表者(藁島伸生)、研究組織(大坪正史)	460万円

**(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」、平成27～31年度(平成28年度総額7,321万円)、代表者(藁島伸生)	520万円
----	--	-------

**6 大型プロジェクトの代表、総括**

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:藁島伸生)、平成27～31年度、平成28年度総額【7,321万円】
--

**7 学会活動**

	(1)国際学会	(2)国内学会
1)基調講演・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	3件
6)一般演題発表数	1件	

**(1)国際学会等開催・参加**

**6)一般発表**

**6-2)ポスター発表**

1.	大坪正史、堀田喜裕、藁島伸生:「The analysis of suppressive effects of citrus peel ingredient on the abnormal protein accumulation-related phenomena induced by mutant proteins of glaucoma and amyotrophic lateral sclerosis causative genes (OPTN and TARDBP)」, ICHG2016(第13回国際人類遺伝学会)、2016/4、京都国際会議場(日本)
----	---

**(2)国内学会の開催・参加**

**1)学会における特別講演・招待講演**

1.	招待講演 藁島伸生、大坪正史、堀田喜裕、緑内障原因遺伝子の機能とタンパク質相互作用から見た緑内障の発症機構、第120回日本眼科学会総会、シンポジウム18:基礎研究セミナー「他分野の基礎研究から学ぶ」、仙台、平成28年4月9日
----	---

**3)座長をした学会名**

1.	第23回遺伝子診療学会大会 一般演題口演14「テーラーメイド医療」、座長:藁島伸生、東京、平成28年10月8日
----	---

**5)役職についている国内学会名とその役割**

1.	藁島伸生:日本遺伝子診療学会 理事、日本人類遺伝学会 評議員、日本細胞生物学会 評議員
----	---

**8 学術雑誌の編集への貢献**

	(1)外国	(2)国内
学術雑誌編集数(レフリー数は除く)	0件	2件

**(2)国内の英文雑誌等の編集**

1.	藁島伸生、雑誌名:Human Genome Variation (HGV)、Associate Editor (副編集長)、PubMed/Medline登録有り、インパクトファクターは来年から付く予定
2.	藁島伸生、雑誌名:Journal of Human Genetics (JHG)、Editorial Board メンバー、PubMed/Medline登録有り、インパクトファクター:2.487

**(3)国内外の英文雑誌のレフリー**

1.	大坪正史:Human Genome Variation 9回(日本)
----	------------------------------------

2. 菱島伸生: Journal of Human Genetics 1回(日本)、Human Genome Variation 11回(日本)

## 9 共同研究の実施状況

	平成28年度
(1)国際共同研究	0件
(2)国内共同研究	4件
(3)学内共同研究	4件

### (2)国内共同研究

- 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
- 工藤純(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、当研究室の訪問共同研究員): 甲状腺乳頭癌の原因遺伝子変異解析
- 松永茂(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

### (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
- 医化学講座: ラット網膜光障害感受性系統差原因遺伝子のノックアウトマウスの作成
- 光先端医学教育研究センター-医用動物資源支援部: ラット網膜光障害感受性系統差原因遺伝子の光障害耐性型への遺伝子改変ラットの作成

## 10 産学共同研究

	平成28年度
産学共同研究	0件

## 11 受賞

## 12 新聞、雑誌、インターネット等による報道

## 13 その他の業績