

メディカルフォトニクス研究センター

基盤光医学研究部門

光ゲノム医学研究室

1 構 成 員

	平成 26 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)
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	2 人	
訪問共同研究員	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	8 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 25 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	2.71	
(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）	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）	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

1. Wang C, Hosono K, Ohtsubo M, Ohishi K, Gao J, Nakanishi N, Hikoya A, Sato M, Hotta Y, Minoshima S: Interaction between optineurin and the bZIP transcription factor NRL. *Cell Biol Int.* **38**(1): 16-25, 2014.

インパクトファクターの小計 [1.64]

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. Suto K, Hosono K, Takahashi M, Hiram Y, Arai Y, Nagase Y, Ueno S, Terasaki H, Minoshima S, Kondo M, Hotta Y: Clinical phenotype in ten unrelated Japanese patients with mutations in the EYS gene. *Ophthalmic Genet.* **35**(1): 25-34, 2014.

インパクトファクターの小計 [1.07]

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

4 特許等の出願状況

	平成 25 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 25 年度
（1）文部科学省科学研究費	5 件 (430 万円)
（2）厚生労働科学研究費	0 件 (0 万円)
（3）他政府機関による研究助成	2 件 (96 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

1. 蓑島伸生（代表者） 大石健太郎, 大坪正史, Thanseem Ismail*, 堀田喜裕 基盤研究（C）「新たな視点からの緑内障発症遺伝子要因の追究：ゲノムコピー数多型（CNV）の解析」400 万円（継続・平成 23～25 年度）（平成 25 年度交付額 80 万円）.

* 当研究室および精神医学講座特任研究員のうち、前者として。

2. 蓑島伸生（分担者） 堀田喜裕（代表者），他 基盤研究（C）「網膜色素変性患者の遺伝子診断システム構築：基幹施設症例の大規模収集と原因変異解析」30 万円（継続・平成 23～25 年度）（平成 25 年度交付額 10 万円）.

3. 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（新規・平成 25～27 年度）（25 年度交付額 170 万円）.

4. 大坪正史（代表者） 基盤研究（C）「筋萎縮性側索硬化症との発症起因の共通性に基づいた緑内障発症機構解析」（継続・平成24～26年度）（25年度交付額160万円）

5. 大坪正史 (分担者) Thanseem Ismail * (代表者), 他 基盤研究 (C) 「Exome Sequencing to identify novel candidate genes for autism」 (継続・平成25～27年度) (25年度交付額10万円)
* 当研究室および精神医学講座特任研究員のうち、後者として。

(3) 他政府機関による研究助成

1. 蓑島伸生 (研究担当者) 大泉 康 (研究統括者: 静岡県立大学), 他 農林水産省 <研究種目: 柑橘類果皮を利用した抗認知症機能性食品の開発に向けた基盤技術の開発> 「長寿にともなう失明疾患から日本人を守る遺伝子と神経保護作用を有する機能性食品の効果の追究」 780 万円 (継続・平成 23～25 年度) (平成 25 年度交付額 30 万円)
2. 蓑島伸生 (分担者) 山本 清二 (代表者), 他 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」『光による遺伝子発現の制御の基礎検討』 (新規・平成 25～27 年度) (平成 25 年度分担額 66 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 (プロジェクト分) 「光技術を活用した『がん』克服への新たなアプローチによる健康長寿社會の実現」 (代表: 蓑島伸生)、平成 23～26 年度、自己分担額 180 万円 (平成 24 年度総額 3,059 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	0 件	2 件
(4) 学会開催回数	1 件	1 件
(5) 学会役員等回数	0 件	3 件
(6) 一般演題発表数	2 件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

1. 蓑島伸生 (企画運営委員)、*The 18th Shizuoka Forum on Health and Longevity* (静岡健康・長寿学術フォーラム、静岡)、平成 25 年 11 月、約 450 名

5) 一般発表

ポスター発表

1. Ohishi K, Hosono K, Obana A, Hotta Y, Hiramitsu T, Minoshima T: Mapping Susceptibility Loci to Rat Retinal Photic Injury. *1st International Symposium on Blue Light Society (1stICBLS)*, Jun 2013, Tokyo (Japan)
2. Gao J, Ohtsubo M, Hotta Y, Minoshima S: Analysis of the Covalent High Molecular Weight Protein

Complex Containing Optineurin and Its Relationship with Glaucoma. *ARVO 2013 Annual Meeting*,
May 2013, Seattle (USA)

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

蓑島伸生 (副大会長)、大石健太郎、大坪正史 (運営)、日本遺伝子診療学会 第 20 回大会 (大会長：臨床検査医学講座 前川真人教授)、アクトシティ浜松コンgresセンター、平成 25 年 7 月 18～20 日

4) 座長をした学会名

1. 蓑島伸生：第 35 回日本光医学・光生物学会. シンポジウム 2 「臨床応用を探る：ミドリムシからヒトへ」平成 25 年 7 月 13 日、アクトシティ浜松コンgresセンター
2. 蓑島伸生：日本遺伝子診療学会 第 20 回大会. 教育講演 松田文彦 (京都大学医学研究科) 「ヒト生命情報統合研究と大規模ゲノムコホート」平成 25 年 7 月 19 日、アクトシティ浜松コンgresセンター

(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」

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 大坪正史：*Genes & Genetic Systems* 1 回 (日本)
2. 蓑島伸生：*Human Mutation* 1 回 (米国)

9 共同研究の実施状況

	平成 25 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	3 件

(1) 国際共同研究

(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

2. 清水信義（慶應義塾大学 先導研 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
 3. 静岡県立大学ほかコンソーシアム： 柑橘果皮由来成分の緑内障に関する基礎的研究
 4. 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
1. 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 / 網膜色素変性症変異解析
 2. 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）
 3. 精神科： CNV マイクロアレイ解析（自閉症遺伝子探索）

10 産学共同研究

	平成 25 年度
産学共同研究	1 件

1. 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）

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。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には系統差により発症し易さに違いが認められる。この系統差による感受性の差異は、ゲノムの多型に起因していると考えられ、同障害の感受性に関与する遺伝子及びその遺伝子中の系統差の原因多型を同定するため、感受性の異なる 2 系統のラットを交配して、感受性遺伝子領域の限局化を行っている。

本年度は、戻し交配を進め、一部では戻し交配第 12 世代（BC12）にまで達している。多型解析により、感受性遺伝子領域は約 2.4 Mb にまで絞り込まれた。

（大石健太郎）

(2) 加齢黄斑変性患者および健常者からの血液検体の収集

網膜光障害の感受性を支配する遺伝子が、AMD の新規原因遺伝子であるかを検証する目的で、同疾患患者の血液検体の収集を前年度に引き続き行った。

（大石健太郎）

(3) シトラレンの網膜光障害に対する神経保護効果の検討

漢方生薬陳皮の成分シトラレン（仮称）（STR と略記）は、動物実験レベルにおいて、脳に対して神経保護効果（抗痴呆作用）を有することが報告されている。この効果に着目し、同じく中枢神経系に属する網膜への神経保護効果の検討について、ラット網膜光障害実験モデルを用いて行った。本年度は、STR 液の眼内への直接注入および点眼の 2 つの方法により、網膜におけるシトラレンの薬効評価を実施した。

（大石健太郎）

2. 緑内障原因遺伝子OPTNの機能解析

(1) 異常タンパクの蓄積に関係する空胞および顆粒形成の機序解析

- ・異常タンパク蓄積／オートファジー惹起：

前年度までに報告した HeLaS3 での OPTN 変異体 E50K で認められる OPTN 顆粒 (foci) や SLC4A2 との共遺伝子導入での空胞様構造形成の亢進に対する、STR や mTOR 阻害剤による抑制の際の、オートファジーマーカータンパク LC3 蛋白量の上昇について、他の培養細胞株 HEK293FT や神経細胞系の培養細胞株 (Neuro2a, PC-12) を用いて検討した。これらの細胞株においても、LC3 蛋白量の上昇を確認した。また、Neuro2a で島状に固まった培養細胞集団像を観察し、増殖あるいは接着への影響が示された。生体（正常マウス）でも薬剤の投与の効果を検討した。

（大坪正史）

- ・SLC4A2 が関与する空胞形成および foci 形成：

共焦点顕微鏡で、foci について検討し、ゴルジ体マーカー局在部位周辺に存在するが完全に一致はしないこと、また、細胞培養装置の付いた蛍光顕微鏡によるタイムラプス観察で、ゴルジ体構造の変化と foci の出現について時間的空間的に検討し、ゴルジ体分解物を (foci は) 起源としないことを示唆する結果を得た。さらに、OPTN の顆粒形成及び SLC4A2 共存での空胞形成の過程についても、同様にタイムラプス観察を行った。

（大坪正史）

(2) OPTNタンパク自身の性状解析

- ・核への局在の検討：

過去に報告された、酸化ストレスによる OPTN 核移行は再現できなかったが、NRL との共発現の場合に、OPTN も核内に局在することを、今年度、蛍光顕微鏡および in vitro のデータを用いて、我々の論文で報告した。これについて、さらに、共焦点顕微鏡で精細な検討を加え、改めて確認した。これらの結果の解釈として、(1) OPTN は常時少量は核内移行していて、NRL が発現して核内に局在する場合に、NRL との結合でトラップされる、(2) NRL が発現して核に移行する時に OPTN もともに核移行される、の二つが考えられる。一方、相同性を示すタンパク NEMO に対応する領域が存在しない第 2 領域を欠く OPTN 変異体は、酸化ストレス刺激なしで核内局在することを、共焦点顕微鏡で確認した。

（大坪正史）

- ・OPTN 高次複合体の解析：

前年度までに、OPTN の細胞内での主たる存在様式が高分子複合体であること、酸化ストレスが OPTN を共有結合 3 量体 (cOPTN3) として固定すること、E50K 変異 OPTN は酸化ストレス刺激なしに cOPTN3 を形成することを見出しているが、これに関して、GFP タグ付加 OPTN と FLAG タグ付加 OPTN の共発現の系における複合体の分子量差により、ヘテロ複合体であることを示すデ

ータを追加した（H26 年 3 月 31 日時点、論文投稿中（現時点で採択済み））。
（大坪正史）

3. 日本人の原発性開放隅角緑内障（POAG）発症におけるコピー数多型（CNV）の検討

34家系、44名（POAG 37例、正常眼圧緑内障1例、高眼圧症2例、非発症者4例）のDNA検体について、ゲノムワイドヒトSNP Nsp/Sty 6.0アレイ（Affimetrix社）を用いて解析を行った。解析の結果、37名のPOAGから合計1195種類のCNVが検出され、うち595については、遺伝子に影響（エクソンの欠失あるいは重複）のあることが判明した。CNVの平均サイズは169.4 kbであった。POAG患者と正常対照（無関係の158検体）で、検出したCNVの総数、1例あたりの平均CNV数、欠失CNV数、重複CNV数、CNVサイズに有意な差はなかった。しかし、POAG患者に特異的な極稀（データベース中に0.1%以下の存在率）、または新規のCNVで、遺伝子に影響のあるものが8種類見つかった。
（Thanseem Ismail*） *当研究室および精神医学講座特任研究員

4. 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）適用を試みる。基礎的検討としてレポーターアッセイを用いて光による遺伝子発現制御の基礎的データを得た後、実用化に繋がる発現遺伝子／蛋白の応答を介する多段階の反応を含む以下の応用的な内容も検討する。今年度は、共同研究実施契約書を、浜松ホトニクス中央研究所・バイオセンター第9研究室（松永茂、建部益美）との間で締結し、研究材料となる遺伝子コンストラクトや検出用の抗体などの準備を進めた。
（大坪正史）

5. 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、本学独自の疾患サーバーを構築している。本疾患サーバーのデータは、*MutationView Hamamatsu* として本学のウェブサイト内からも独立に閲覧できる（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おり、現在の公開中の総データ数は、1,009 疾患、462 遺伝子、35,392 件の変異データ（6,129 報の文献から構築）である。
（大坪正史）