

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 27 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	0 人	
訪問共同研究員	1 人	(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）	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 26 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	3 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	8.41	
(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
- Gao J, Ohtsubo M, Hotta Y, Minoshima S: Oligomerization of optineurin and its oxidative stress- or E50K mutation-driven covalent cross-linking: possible relationship with glaucoma pathology. *PLoS One*. **9**(7):e101206, 2014 [3.534]  
インパクトファクターの小計 [3.53]
- 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）
- Zhao Y, Hosono K, Suto K, Ishigami C, Arai Y, Hikoya A, Hiramami Y, Ohtsubo M, Ueno S, Terasaki H, Sato M, Nakanishi H, Endo S, Mizuta K, Mineta H, Kondo M, Takahashi M, Minoshima S, Hotta Y: The first USH2A mutation analysis of Japanese autosomal recessive retinitis pigmentosa patients: a totally different mutation profile with the lack of frequent mutations found in Caucasian patients. *J Hum Genet*. **59**(9):521-8, 2014 [2.526]  
インパクトファクターの小計 [2.52]
- 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
- Moriwaki S, Saruwatari H, Kanzaki T, Kanekura T, Minoshima S: Trichothiodystrophy group A: a first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the GTF2H5 gene. *J Dermatol*. **41**(8):705-8, 2014. [2.354]  
インパクトファクターの小計 [2.35]

(2-1) 論文形式のプロシーディングズ

(2-2) レター

(3) 総説

(4) 著書

(5) 症例報告

4 特許等の出願状況

	平成 26 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 26 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	4 件	(338 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	1 件	(66 万円)
(4) 財団助成金	1 件	(50 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. 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) (26 年度交付額 130 万円) .
2. 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) (26年度交付額193万円)
3. 大坪正史 (分担者) Thanseem (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) (26年度交付分担金額10万円)
4. 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」(新規・平成26～28年度) (26年度交付分担金額5万円)

(2) 厚生労働科学研究費

(3) 他政府機関による研究助成

1. 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』(継続・平成 25～27 年度) (平成 26 年度分担額 66 万円)

(4) 財団助成金

1. 大石健太郎 (代表者) 蓑島伸生. 平成 26 年度 天野工業技術研究所基金研究助成「欧米で失明原因として最多で日本でも急増中の失明疾患・加齢黄斑変性の原因遺伝子の探索」50 万円 (平成 26 年 10 月～平成 27 年 9 月).

## 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 121 万円 (平成 26 年度総額 2,361 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	4 件
(2) シンポジウム発表数	1 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	2 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

1. Minoshima S. “Mutation analysis of Japanese retinitis pigmentosa patients for various causative genes including EYS and USH2A using multiple methods”. Asia-ARVO 2015 (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) Invited lecture in Symposium. 2015 Feb, Yokohama.

4) 国際学会・会議等での座長

5) 一般発表

ポスター発表

1. Ohtsubo M., Ohizumi Y, Hotta Y, Minoshima S. An in vitro analysis of the induction mechanism of the autophagy by a component chemical of citrus peel and its application to whole animal system. Asia-ARVO 2015 (The Association for Research in Vision and Ophthalmology), Feb 2015, Tokyo (Japan)
2. Gao J, Ohtsubo M., Hotta Y, Minoshima S. Analysis of optineurin-containing high molecular weight complex: intracellular covalent crosslinking and its relationship with glaucoma. WOC2014, April 2014, Tokyo (Japan)

(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

1. 蓑島伸生 「緑内障発症機構の解析：既知原因遺伝子の機能とタンパク質相互作用の観点から」 第35回 東海緑内障の会 教育講演（招待講演） 平成26年8月、名古屋
2. 蓑島伸生、大坪正史、大石健太郎 「日本人の視覚を脅かす2疾患—緑内障と加齢黄斑変性：発症機構解明を目指した遺伝学的基礎研究」 静岡大学産学連携協力会科学技術講演会 招待講演 平成26年8月、浜松
3. 蓑島伸生 「緑内障発症機構の解析：既知原因遺伝子の機能とタンパク質相互作用の観点から」 第35回 東海緑内障の会 教育講演（招待講演） 平成26年8月、名古屋
4. 蓑島伸生 「浜松医大のゲノム・遺伝子研究について」 第70回 浜松神経疾患懇話会 招待講演 平成26年8月、浜松

3) シンポジウム発表

4) 座長をした学会名

1. 蓑島伸生、前川真人 日本遺伝子診療学会 第21回大会. シンポジウム「次世代シーケンサーとメタゲノム、マイクロバイオーム解析の臨床的意義」座長、平成26年11月、東京

(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」（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

1. 大坪正史：*Genes & Genetic Systems* 1回（日本）  
*Human Genome Variation* 2回（日本）  
*BMC Genetics* 1回（英国）  
*Expert Review of Ophthalmology* 1回（英国）
2. 蓑島伸生：*Human Mutation* 2回（米国）  
*Chromosome Research* 1回（日本）  
*Human Genome Variation* 6回（日本）

## 9 共同研究の実施状況

	平成 26 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	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）、撰南大ほか：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. 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. 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）
2. 精神科：CNV マイクロアレイ解析（自閉症遺伝子探索）
3. 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 26 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)

## 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ので、当該遺伝子及び多型の実体を同定するため、感受性の異なる 2 系統のラットの連続戻し交配により、関連ゲノム領域の限局化を行っている。

本年度は、連続戻し交配をさらに進め、一部では戻し交配第 14 世代 (BC14) にまで達している。また、戻し交配個体ゲノムに対するマイクロサテライト解析により、遺伝子領域を約 1.6 Mb にまで絞り込んだ。

(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)

### 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

- ・オートファジー経路：

OPTN の関する凝集体の発症に関する役割を明らかにするために、シトラレン (STR) 作用経路の候補として mTOR 経路について検討した。STR および mTOR 阻害剤によるオートファジーの活性化状態は、リン酸化特異的抗体を用いたウエスタンブロットで評価した。mTOR 阻害剤は、mTOR およびその経路下流の p70S6K のリン酸化を阻害した。一方、STR は、これらのリン酸化に影響を与えず、別経路によりオートファジーを活性化することが示唆された。(大坪正史)

- ・オートファジー誘導の確認：

マーカー蛋白 LC3 に対する siRNA を用いて、これら薬剤による効果が確かにオートファジー活性化によるものであることを確認した。2 種の siRNA のうち蛋白産生を低下させた 1 種は、これら薬剤の効果をキャンセルした。(大坪正史)

- ・異常タンパク蓄積：

これまでの緑内障性変異による異常タンパク蓄積に加え、ALS 原因遺伝子 TDP-43 (TARDBP

蛋白)による凝集体に対して検討を開始した。C 端側の断片 TDP-25 が細胞質に凝集し、これが強い細胞毒性を有すると考えられている。これらに対してオートファジー誘導の効果を検討することで、疾患発症原因の共通性を探る。(大坪正史)

・モデル動物を用いた検討:

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、ローターロードテスト、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だった。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. 脳腫瘍検体を用いた突然変異の解析

#### (1) 検体の収集:

脳外科による脳腫瘍サンプル(および血液)を収集、保存し、ゲノムDNAを抽出している。現在までに、57検体について、脳腫瘍および血液を保有し、うち血液57、腫瘍30検体について、ゲノムDNAを抽出した。抽出したゲノムDNAは、IDH1、IDH2についてのダイレクトシーケンシングによるアミノ酸置換変異と、1p19qDelのリアルタイムPCRを用いた検出を行っている。(大坪正史)

#### (2) 低悪性度神経膠腫 (Low grade glioma) の悪性転化の分子機構の追究: 転化前後の腫瘍組織のエキソーム解析による新規遺伝子変異の網羅的探索

脳神経外科より得た手術で摘出した脳腫瘍検体および血液のうち、同一患者の悪性転化前/後の検体および血液について、次世代シーケンサーを用いた全エクソン配列解析を行っている。血液については配列取得を終え、現在、転化前・後検体についても進行中である。事前のIDH1,2変異についての各検体のダイレクトシーケンシングによる確認で、悪性転化前のサンプル(3欠片のうち3つ共)の変異の波形が低く、均質性がかなり低いことが推測されており、より検出力が高い(あるいは血液検体でのノイズ頻度も加味した)解析をおこなう必要がある。(大坪正史)

### 4. 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、1,011 疾患、464 遺伝子、37,392 件の変異データ (6,185 報の文献から構築) である。(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