

平成 30 年度 医学教育部分分野別研究・教育課題一覧

※「しおり」機能で、目次よび各分野のページにジャンプします
(青字以外の分野はデータなし)

【国際先端医学研究所(IRCMS)】

- | | |
|----------------------|--------------------|
| <u>1. 国際先端医学 I</u> | <u>IRCMS - I</u> |
| <u>2. 国際先端医学 II</u> | <u>IRCMS - II</u> |
| <u>3. 国際先端医学 III</u> | <u>IRCMS - III</u> |
| <u>4. 国際先端医学 IV</u> | <u>IRCMS - IV</u> |

国際先端医学 I 分野・幹細胞ストレス

【研究プロジェクト名および概要】

「血液と骨を造る幹細胞研究とストレス応答」

滝澤研究室は2015年1月に発足した新しい研究室です。我々は体性幹細胞の一つであり、すべての血液を造る造血幹細胞に興味をもち、生理的・病理的条件下での造血幹細胞の機能解析を行っています。これまでの研究で、新たに確立した高感度細胞分裂追跡法を数理モデルを組み合わせることで定常状態または炎症条件下でのHSC細胞分裂頻度を決定しました(J. Exp. Med. 2011; Blood 2016)。また、造血器腫瘍の一つである骨髄増殖性腫瘍について、その原因遺伝子変異であるJAK2(Janus kinase 2)V617F変異体を発現する悪性造血幹細胞がシングルセルレベルで骨髄増殖性腫瘍を引き起こしうることを示しました(J. Exp. Med. 2014)。また、臍帯血由来ヒト造血幹細胞を免疫不全マウスに移植することにより、ヒトの造血・免疫系を生体内で再構築したヒト化マウスの次世代モデル開発(PNAS 2011a; PNAS 2011b; PNAS 2011c; Ann. Rev. Immunol. 2013)やヒト骨髄由来ストローマ細胞を試験管内・生体内分化させることにより、造血幹細胞を維持できる骨髄ヒト化マウスの作出に成功しました(PNAS 2013)。

現在は以下の研究命題について新たに研究プロジェクトを立ち上げ、当研究所の国際的な研究環境のもと国内外の研究機関との密接な共同研究を通じて楽しみながら精力的に研究を進めています。

- I. 炎症ストレスに対する造血幹細胞の応答性に関する研究
- II. 造血幹細胞の老化メカニズムに関する研究
- III. クローナル造血と白血病に関する研究
- IV. 造血幹細胞の臓器間遊走に関する研究
- V. 骨髄ヒト化マウスを用いた正常及び悪性骨髄ニッチに関する研究

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス】	【研究プロジェクト】	
教授	滝澤 仁	htakizawa@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括とV
ポストドク	林 慶和		I, II
	Md Fakruddin		I, III
大学院学生 (博士課程)	瀬崎 真衣子 (D2, JSPS-DC1)		IV
	Wentao Gui (D1)		I, III
技術補佐員	中田 小百合		V

【連絡先】 電話: 096-373-6879 Fax: 096-373-6879

【ホームページ】 http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hitoshi_takizawa/

【特殊技術・特殊装置】

1. マウスを用いた生理学的実験 (注射、採血、骨髄移植)
2. フローサイトメトリーによる細胞解析と細胞精製 (FACS Canto/Aria)
3. シングルセル解析 (免疫染色、定量的PCR、次世代シーケンシング、マスサイトメトリー)
4. 生体内における造血幹細胞分裂動態の解析
5. 造血組織の組織横断的三次元イメージング
6. ウイルスベクターのクローニングと産生したウイルスを用いた遺伝子導入
7. ヒトの骨からの間葉系ストローマ細胞の初代培養と試験管内・生体内分化誘導
8. ヒト免疫・造血を再構築したヒト化マウスを用いたヒト造血幹細胞・白血病幹細胞の解析

※平成 29 年度 (2017 年度)

【英文原著】

1. Fritsch K, Pigeot S, **Feng X**, Bourguine PE, Schroeder T, Martin I, Manz MG, **Takizawa H***
Engineered humanized bone organs maintain human hematopoiesis in vivo, *Exp Hematol*, 2018 Feb 9. pii: S0301-472X(18)30038-9. doi: 10.1016/j.exphem.2018.01.004. [Epub ahead of print] *correspondence., (Impact factor 2.820)
2. **Takizawa H***, Fritsch K, Kovtonyuk LV, Saito Y, Yakkala C, Jacobs K, Ahuja AK, Lopes M, Hausmann A, Hardt WD, Gomariz Á, Nombela-Arrieta C and Manz MG*.
Pathogen-induced TLR4-TRIF innate immune signaling in hematopoietic stem cells promotes proliferation but reduces competitive fitness. *Cell Stem Cell*, 2017 Aug 3;21(2):225-240.e5. doi: 10.1016/j.stem.2017.06.013. Epub 2017 Jul 20. *correspondence., (Impact factor 22.394)
3. **Takizawa H*** and Manz MG.
Impact of inflammation on early hematopoiesis and the microenvironment. *Int. J. Hematol.*, 2017 May 30. doi: 10.1007/s12185-017-2266-5., *correspondence., (Impact factor 1.610)

【和文総説】

なし

国際先端医学 II 分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. エンハンサー機能異常による白血病幹細胞発生の分子基盤
- II. エピジェネティック制御因子による造血器腫瘍発生の分子基盤
- III. 遺伝子変異と染色体異常の協調作用による骨髄異形成症候群発症過程の理解

私たちの研究室では、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病といった造血器腫瘍の発症と病態進展の分子基盤の解明を目指しています。

研究代表者は白血病幹細胞における転写因子やエピゲノム制御因子の異常を再現する新規モデルマウスを複数作製して解析することで、造血器腫瘍の病態基盤を解明してきました(Zhang Y, et al **Blood** 2012. Muto T, et al. **J Exp Med** 2013. Wang C, et al. **Blood** 2014. Sashida G, et al. **Nature Commun** 2014, Mochizuki-Kashio M, et al. **Blood** 2015. Sashida G, et al. **J Exp Med** 2016. Hasegawa N, et al. **Leukemia** 2017)。また同時に、従来の抗癌剤と異なったエピジェネティック治療にも貢献できる基礎的成果(Tanaka S, et al. **Blood** 2012)もあげています。

すべての研究プロジェクトは、生体におけるがん幹細胞の機能・がんの病態を理解するために、遺伝子改変マウスを使用した実験系で行っています。細胞株・臨床試料のみのプロジェクト・研究はしていません。詳しい内容を知りたい方はホームページ・論文(総説 **IJH** 2017)を読むか、私までメールなどで連絡して下さい。

【教職員および大学院学生】

特別招聘教授	指田 吾郎
学振・特別研究員 RPD	横溝 貴子
学振・特別研究員 PD	久保田 翔
リサーチ・スペシャリスト	白 潔
技術補佐員	飯盛 美穂子
技術補佐員	濱嶋 愛
大学院学生・博士課程	孫 宇奇

【メールアドレス】

sashidag@kumamoto-u.ac.jp

【研究プロジェクト】

研究総括
I, II
I, II
II, III
II

【連絡先】 Tel: 096-373-6827

【ホームページ】 <http://www.kumamoto-ircms-sashida.com>

【特殊技術・特殊装置】

1. 造血幹細胞および造血細胞への遺伝子導入およびゲノム編集
2. 網羅的解析:RNA シークエンス、クロマチン免疫沈降シークエンス、バイサルファイトシークエンス
3. セルソーター (FACS AriaII)、フローサイトメトリー (FACS CantoII)
4. マスサイトメトリー (Helios)
5. バイオインフォマティクス解析 (基礎)

【英文論文】アンダーラインは本研究室所属者

1. Hasegawa N, Oshima M, Sashida G, Matsui H, Koide S, Saraya A, Wang C, Muto T, Takane K, Kaneda A, Shimoda K, Nakaseko C, Yokote K, Iwama A. Impact of combinatorial dysfunctions of Tet2 and Ezh2 on the epigenome in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome. **Leukemia** 2017 31(4):861-871.
2. Sashida G, Iwama A. Multifaceted role of the polycomb-group gene EZH2 in hematological malignancies. **Int J Hematol.** 2017; 105(1): 23-30.

国際先端医学IV分野

【研究プロジェクト名および概要】

- I. がん抑制遺伝子 *FLCN* による細胞分化・増殖・代謝制御の分子機構の解明
- II. 腎臓がんの発がん分子機構の解明
- III. 新規がん治療法の開発

我々は遺伝子改変マウスの作製・解析を通して、新規がん抑制遺伝子 *FLCN* が細胞の分化・増殖・代謝の制御において極めて重要な役割を果たしていることを明らかにしてきました。(Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, J Natl Cancer Inst. 2008, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009, J Natl Cancer Inst. 2012, Blood 2012, Hum Mol Genet. 2014, Proc Natl Acad Sci U S A. 2015, Stem Cells. 2016) 例えば *FLCN* が腎臓で機能しなくなると腎臓がんが発生し、骨髄で機能しなくなると造血幹細胞の恒常性維持機構が破綻するとともに、破骨細胞の分化が亢進して重篤な骨粗鬆症を起こします。これらの研究成果を踏まえて、*FLCN* による細胞の分化・増殖・代謝調節の分子メカニズムとその生理機能の解明を目指して研究を行っています。

また、遺伝子改変マウス等を用いて腎臓がんの発がん分子機構解明と、より良い治療方法と診断方法の開発を目指して研究を行っています。

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス(任意)】	【研究プロジェクト】
准教授	馬場 理也 babam@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
技術補佐員	入江 信子	
博士研究員	Sally Elsayed Aly Mehanna	III
博士課程学生 (D2)	Wenjuan Ma	I, II
博士課程学生 (D2)	Wilan Krisna Luh Ade	I
博士課程学生(D1)泌尿器	上園 英太	II
医学部学生・プレ柴三郎	羽野 博之	III

【連絡先】 電話: 096-373-6836 Fax: 096-373-6869

【ホームページ】 http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/masaya_baba/

【特殊技術・特殊装置】

1. 遺伝子改変マウスの作製・解析
2. 病理組織標本の作製・解析
3. レーザーキャプチャーマイクロダイセクションによる微量組織からの核酸抽出とその解析
4. 細胞の培養、分化誘導、遺伝子導入・ノックダウン・ゲノム編集
5. フローサイトメトリー・セルソーティング
6. 網羅的遺伝子発現解析、リアルタイム PCR による遺伝子発現解析
7. ウェスタンブロットティング、免疫沈降、免疫染色
8. クロマチン免疫沈降シーケンシング

2017年度の発表論文

【英文論文】 アンダーラインとボールドフォントは本研究室所属者

1. Furuya M, Hasumi H, **Baba M**, Tanaka R, Iribe Y, Onishi T, Nagashima Y, Nakatani Y, Isono Y and Yao M
Establishment and Characterization of BHD-F59RSVT, an Immortalized Cell Line Derived from a Renal Cell Carcinoma in a Patient with Birt-Hogg-Dubé Syndrome *Laboratory Investigation* 97(343-351), 2017
2. Hasumi H, Hasumi Y*, **Baba M***, Nishi H, Furuya M, Vocke CD, Lang M, **Irie N**, **Esumi C**, Merino MJ, Kawahara T, Isono Y, Makiyama K, Warner AC, Haines DC, Wei M-H, Zbar B, Hagenau H, Feigenbaum L, Kondo K, Nakaigawa N, Yao M, Metwalli AR, Linehan WM, Schmidt LS (* Contributed equally)
H255Y and K508R missense mutations in tumor suppressor folliculin (FLCN) promote kidney cell proliferation.
Human molecular genetics 26: (354-366.), 2017
3. **Baba M**, Schmidt, LS, Linehan WM. Hereditary Renal Cell Carcinoma.
Renal Cell Carcinoma, Springer (19-82), 2017

【和文総説】

1. **馬場理也**, 江藤正俊 がんの不均一性と進化・進展『Year Book of RCC 2016』、メディカルビュー社、2017