

# 令和元年度 医学教育部講座別研究・教育課題一覧

「しおり」機能で、目次より各講座のページにジャンプします  
(青字以外の講座はデータなし)

## 【国際先端医学研究所(IRCMS)】

- [1 . 幹細胞ストレス学 Stem Cell Stress](#)
- [2 . 白血病転写制御学 Transcriptional Regulation in Leukemogenesis](#)
- 3 . 形態発生学 Developmental Morphogenesis
- 4 . がん代謝学 Cancer Metabolism
- [5 . 多次元生体イメージング学 Multi-dimensional Imaging](#)

---

# 幹細胞ストレス学講座

---

## 【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月に発足しました。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)。さらに、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。

- ・ 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
- ・ 造血幹細胞における tRNA 修飾の役割に関する研究
- ・ クローナル造血と白血病に関する研究
- ・ 造血幹細胞の臓器間遊走に関する研究
- ・ 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
特任助教	森島 達也		III
特任助教	林 慶和		I, II
ポスドク	Md Fakruddin (JSPS postdoctoral fellow)		II, III
大学院学生 (博士課程)	瀬崎 真衣子 (D2, JSPS-DC1)		
	Sumit Sheoran (D1)		I, III
	Khlood Ahmed (D1)		
技術補佐員	中田 小百合		
	森島 なぎさ		II, III

【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/](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. 造血組織の組織横断的三次元イメージング
5. 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
6. 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
7. 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 30 年度 ( 2018 年度 )

### 【英文原著】

1. Hayashi Y#, Sezaki M#, **Takizawa H\***, Development of the Hematopoietic System: Role of Inflammatory Factors, *WIREs Developmental Biology*, 2019, in press (Impact factor 5.343) \*correspondence.
2. Nakamura-Ishizu A, Matsumura T, Stumpf PS, Umemoto T, **Takizawa H**, Takihara Y, O'Neil A, Majeed ABBA, MacArthur BD, Suda T. Thrombopoietin Metabolically Primes Hematopoietic Stem Cells to Megakaryocyte-Lineage Differentiation. *Cell Rep.* 2018 Nov 13;25(7):1772-1785.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2018.10.059. (Impact factor 8.032)
3. Fritsch K, Pigeot S, Bourguine PE, Feng X, Schroeder T, Martin I, Manz MG, **Takizawa H\***, Engineered humanized bone organs maintain human hematopoiesis in vivo, *Exp Hematol* 2018 May;61:45-51.e5. doi: 10.1016/j.exphem.2018.01.004. Epub 2018 Feb 9. \*correspondence. (Impact factor 2.820)

### 【和文総説】

滝澤 仁、林 慶和、臨床血液 2018;59(10):1955-1961. doi: 10.11406/rinketsu.59.1955.

---

# 白血病転写制御学講座

---

## 【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

私たちの白血病転写制御学研究室では、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がん幹細胞の発生と病態進展の分子メカニズムの解明を目指しています。こうした目的のために、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機能異常を再現するモデルマウスを作製して、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; Hayashi Y, et al. **Cancer Discovery** 2018)。さらに、従来の抗癌剤とは異なるエピゲノム制御機構を標的とした白血病治療法の基礎的知見の報告も行なっています(Tanaka S, et al. **Blood** 2012, Wang C, et al. **J Clin Invest** 2018; Kubota S, et al. **Nature Commun** 2019)。

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・総説論文(Sashida G, et al. **Int J Hematol** 2017; **Int J Hematol** 2019)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
研究員	森井 真理子
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](mailto:sashidag@kumamoto-u.ac.jp)

## 【研究プロジェクト】

研究総括  
I, II  
I, II  
I, II  
II, III  
II

【連絡先】 Tel: 096-373-6827

【ホームページ】 [http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/goro\\_sashida/](http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/goro_sashida/)  
<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. Kubota S, Tokunaga K, Umezu T, Yokomizo-Nakano T, Sun Y, Oshima M, Tan KT, Yang H, Kanai A, Iwanaga E, Asou N, Maeda T, Nakagata N, Iwama A, Ohyashiki K, Osato M, Sashida G.

Lineage-specific RUNX2 super-enhancer activates MYC and promotes the development of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Nature Commun** 2019 [accepted]

2. Sashida G, Oshima M, Iwama A. Deregulated Polycomb functions in myeloproliferative neoplasms. **Int J Hematol** 2019. [published ahead of print]
3. Wang C, Oshima M, Sato D, Matsui H, Kubota S, Aoyama K, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Matsubayashi J, Mochizuki-Kashio M, Nakano-Yokomizo T, Bai J, Nagao T, Kanai A, Iwama A, Sashida G. Ezh2 loss promotes transformation of early T-cell precursors by propagating pathogenic DNA hyper-methylation at T-cell developmental regulator genes. **J Clin Invest** 2018; 128(9): 3872-86.
4. Kuan JW, Su AT, Leong CF, Osato M, Sashida G. Systematic review of pre-clinical chronic myeloid leukaemia. **Int J Hematol**. 2018 Nov;108(5):465-484.
5. Hayashi Y, Zhang Y, Yokota A, Yan X, Liu J, Choi K, Li B, Sashida G, Peng Y, Xu Z, Huang R, Zhang L, Freudiger G, Wang J, Dong Y, Zhou Y, Wang J, Wu LY, Bu J, Chen A, Zhao X, Sun X, Chetal K, Olsson A, Watanabe M, Romick-Rosendale L, Harada H, Shih LY, Tse W, Bridges J, Caligiuri M, Huang T, Zheng Y, Witte D, Wang Q, Qu CK, Salomonis N, Grimes L, Nimer S, Xiao Z, Huang G. Pathobiologic Pseudohypoxia as a Putative Mechanism Underlying Myelodysplastic Syndromes. **Cancer Discovery** 2018; 8(11): 1438-1457.

---

# 多次元生体イメージング学講座

---

## 【研究プロジェクト名および概要】

### 単一細胞レベルの生体イメージングによる神経回路形成機構の解明

我々は新しい生体内単一細胞標識技術と二光子顕微鏡イメージング技術の開発を通して、生きた動物における神経回路形成ダイナミクスの分子細胞メカニズムを明らかにしてきました (Mizuno et al., J Neurosci 2007; Eur J Neurosci 2010; Neuron 2014; Cell Rep 2018; J Vis Exp 2018; Luo et al., Sci Rep 2016)。2018年4月に発足した新しい研究室ですが、2019年4月までに大学院生と技術補佐員が参加し、学部生や学内外の基礎・臨床の先生と密に研究を進めるなど、順調に成長しています。最先端の顕微鏡イメージング技術に興味のある方はお気軽にご連絡ください。具体的な研究内容は以下の通りです。

#### ．発達期における大脳皮質神経回路形成ダイナミクスの分子細胞メカニズムの解明

発達期動物の大脳皮質内で起こる神経回路形成過程を単一細胞レベルで観察することで、我々の認知などの高次脳機能がどのような分子細胞メカニズムで作られるかを解析しています。

#### ．生体イメージングによる脳病態を引き起こす分子細胞メカニズムの解明

独自の生体遺伝子導入法を用い脳病態モデル動物を作成しています。モデル動物の生体イメージングによる病態形成の過程・メカニズムの解明を目指し、研究を進めています。

#### ．最先端レベルの生体二光子顕微鏡イメージング法の開発

世界最先端レベルの二光子顕微鏡イメージングシステムおよびイメージング技術の光学的開発をするため、国内外の研究者や企業と活発に共同研究を推進しています。

#### 【教職員および大学院学生】

特任准教授  
大学院学生(博士課程)  
技術補佐員

#### 【メールアドレス(任意)】

水野 秀信      hmizuno@kumamoto-u.ac.jp  
Madhura S. Rao (D1)  
滝澤 葉子

#### 【研究プロジェクト】

研究の統括、-

【連絡先】 電話: 096-373-6834 Fax: 096-373-6864

【ホームページ】 [http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hidenobu\\_mizuno/](http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hidenobu_mizuno/)

---

#### 【特殊技術・特殊装置】

1. 二光子顕微鏡生体イメージング
2. 二光子顕微鏡生体カルシウムイメージング
3. 生体遺伝子導入法(子宮内電気穿孔法)
4. 生体内単一細胞蛍光標識技術
5. 新生仔動物の麻酔維持技術
6. 頭蓋内観察用窓の作成技術
7. 遺伝子改変マウスの作成と解析
8. 二光子イメージングシステムの構築
9. 多次元イメージングデータのコンピュータ解析

他、分子生物学的手法・組織学的手法・共焦点顕微鏡撮影など基礎的実験手法を組み合わせ研究しています。

## 2018年の発表論文

### 【英文論文】

1. **Mizuno H\***, Nakazawa S, Iwasato T (\*correspondence)  
In vivo two-photon imaging of cortical neurons in neonatal mice  
*Journal of Visualized Experiments* 140: e58340 (2018)
2. Nakazawa S, **Mizuno H**, Iwasato T  
Differential dynamics of cortical neuron dendritic trees revealed by long-term in vivo imaging in neonates.  
*Nature communications* 9: 3106 (2018)
3. **Mizuno H\***, Ikezoe K, Nakazawa S, Sato T, Kitamura K, Iwasato T\* (\*correspondence)  
Patchwork-type spontaneous activity in neonatal barrel cortex layer 4 transmitted via thalamocortical projections.  
*Cell reports* 22: 123-135 (2018)

### 【和文総説】

1. 中沢 信吾, **水野 秀信**, 岩里 琢治  
マウス体性感覚野の回路発達と神経活動  
羊土社 実験医学増刊 脳神経回路と高次脳機能 36(12) (2018)