新型コロナ感染症対策に貢献期待

東海大学総合医学研究所の挑戦

東海大学総合医学研究所（総医研、神奈川県伊勢原市）は、1980年に設立され、医科学先端研究の中核拠点として、ゲノム・再生医療・創薬を三本柱とし、基礎と応用が一体となったトランスレーショナルリサーチを推進し、社会に貢献することを目指し、研究開発を行っている。今回の座談会は「メタゲノム解析」をテーマに取り上げた。臨床、糞便、環境サンプルなどから抽出したゲノムDNAを網羅的に解析することにより、菌種組成や菌叢の持つ機能を解明できる新しい手法として注目され、最近、研究の進展が目覚ましい分野である。座談会では、総医研の安藤潔所長のもとに、第一線で活発な研究開発を展開している3人の先生が集まり、研究の現状を踏まえて、将来的な研究の発展性についての意見を交わし、新型コロナウイルス感染症の興味深い話題も折り込みながらディスカッションした。加えて、山田清志学長の総医研に対する期待を掲載したほか、総医研の5つの研究部門で実践している研究も併せて紹介する。

座談会

安藤潔氏

今西規氏

出席者

◎安藤　潔教授
（総合医学研究所所長）

◎今西　規教授
（分子生命科学）

◎中川　草講師
（分子生命科学）

◎今井　仁助教
（健康管理学）

次世代シークエンサー発展が支え

安藤　東海大学総合医学研究所は1980年に「医学における基礎研究を推進し、新技術の開発とその臨床への応用」を目的に付置研究所として設立されました。特に近年は「ゲノム」「創薬」「再生医療」を三本柱として研究を展開してきました。今回は、ゲノム科学の中で特に「メタゲノム」という領域をテーマとして取り上げ、総合医学研究所でどのような研究を行っているのかについてお話しいただきたいと思います。そもそもメタゲノムは、ゲノム研究の中でどのように位置づけられ、どのように理解すればいいのか。まずはゲノム研究の専門家である今西先生から概要を伺えればと思います。

今西　通常のゲノム解析の場合は、特定の生物の特定の遺伝子をターゲットにした解析を行います。それに「メタ」がつくと、複数の、対象を特定していない生物や遺伝子についてのゲノム情報を取得し、それを全体として解析する研究の意味になります。メタゲノムの解析によって何らかの生命現象に関係する微生物を探したり、生物組成の特徴を解明していくことが、主な研究の目的です。2000年代にヒトゲノム解析計画が終了し、大規模なゲノム研究が一段落した時代に、次の大きな目標のひとつとして、ゲノム解析技術を細菌叢の研究に応用したのが始まりです。

最近は特に、腸内細菌を中心とした細菌叢の研究が目覚ましい発展を遂げています。様々な疾患と腸内細菌との関連が解明され、その情報を手がかりにして新しい治療法の開発にもつながってきています。一方で、特定の材料を対象としたものではなく、環境中にいるバクテリアやウイルス、真菌など、あらゆる生物の情報を一気に取得するという大規模なメタゲノム研究も広く実施されています。それを可能としたのが次世代シークエンサー（NGS）の発展で、メタゲノム研究の大きな支えになっています。

安藤　メタゲノム研究が盛んになった背景としてNGSを挙げられましたが、得られた情報を処理するための情報科学と言いますかコンピューターの力も大きいと思われます。情報科学に関してはどのようなブレークスルーがあったのでしょうか。

今西　情報科学的な面からいいますと、基本的に重要な要素はゲノム配列データです。ゲノム配列データが非常に多くの生物について整備されてきたことでゲノムデータベースが充実し、NGSから出力されるシークエンスが一体どの生物に由来するものかを正確に判定することができるようになってきました。腸内細菌の場合も、シークエンスによりかなり高い割合で生物種が特定できるようになっています。

安藤　近年、グローバリゼーションの流れの中では、世界でヒトゲノムデータをはじめ、情報を共有するという意識がかなり出てきたと思います。これまでの今西先生からの解説を踏まえて、中川先生、何かつけ加えることはありますか。

中川　NGS技術の発展とデータベースの充実は、私が専門とするウイルス学でもまさに一つの大きな鍵となっていて、現在蔓延している新型コロナウイルスに関して、「デルタ株」、「アルファ株」といった性質が異なった変異ウイルスの出現がゲノム解析により早期にわかったことは、シークエンス技術の進展が見えやすい形で現れているよい例ですね。

安藤　情報科学の進歩が生物学研究を支えていることを切実に感じます。

中川　コンピューターの能力は日進月歩で飛躍的に進展していて、ヒトゲノム解析のような大規模な世界的試みを可能としたのです。

安藤　まさにその通りですね。それではここからは、各論に入りたいと思います。今西先生はゲノム情報を利用し、いち早く菌血症の診断に結びつけるような研究をなされていますね。

今西　もともとバイオインフォマティクス（生命情報学）の分野で、疾患のリスク予測の研究を行っておりました。その中でヒトゲノム情報を使ってどんな疾患にかかりやすいかを予測する技術開発について、研究を進めてきました。病気にかかる原因には遺伝要因と環境要因があり、環境要因の中には運動や栄養などのファクターもありますが、環境要因のかなりの割合を細菌叢が占めているのではないかと予想しました。個人の疾患リスクを予測していくための手段として、メタゲノム解析を使ったヒトの細菌叢の研究を始めたのがそもそものきっかけです。そして、まずは解析技術を確立することをめざして、感染症に対する迅速な診断を行うためのシステム開発というテーマで研究を開始しました。

その際、非常に短時間でDNAのシークエンスデータを得ることができるナノポアシークエンサーを取り扱いました。ナノポアシークエンサーを使うと、リアルタイムにDNAシークエンスのデータがコンピューターの中に書き込まれていき、そのデータを解析すれば、サンプル中にどんな細菌やウイルスがいるかすぐに判定できます。それでこれを利用すれば感染症の迅速な診断ができるのではないかと考えました。そして、DNAが抽出された状態から始めて2時間もあれば、感染症の原因となっている微生物をかなり高い精度で特定できることを明らかにし、論文を発表しました。

安藤　例えば重症の肺炎ですが、ナノポアシークエンサーを使えば、DNA抽出が完了してから2時間ほどで、まさに迅速に起炎菌が同定できるということですね。

今西　その通りです。そのくらいの時間があれば今では種レベルまで特定することができます。

安藤　すばらしい成果だと思います。では次に、今井先生は消化器内科専門医として腸内フローラと炎症性腸疾患の関係について研究されているわけですが、まずはその概要を解説ください。

口腔内の菌が原因で腸炎が悪化

今井　研修医の頃から炎症性腸疾患（IBD）に罹患した患者を診る中で、特に、治療に難渋するケースの多いクローン病を治すための研究を行っていました。一方で、バイオインフォマティクスのデータ、シークエンサーのデータがどんどん出てきまして、欧米を中心にクローン病や潰瘍性大腸炎の患者の糞便のデータが出始めました。そこで興味深いこととして、未治療のクローン病の患者の糞便には口腔内細菌が非常に多いという報告がありました。腸内細菌の研究で有名なミシガン大学（米国）へ留学した際、向こうのラボでは歯周病のモデルマウスをつくり、実際にそれが腸炎にどのように影響するかという研究に取り組んでおり、口腔内の歯周病菌が腸内にも出てきて、そこで腸管免疫を刺激し、腸炎を悪化させているという証拠のデータが得られました。現在、ミシガン大学と東海大学で共同研究を進めており、臨床の検体でも同じように歯周病菌が間違いなく糞便に出ているということがわかってきたので、今後治療ターゲットとしてなり得るのではないかと思っています。

安藤　炎症性腸疾患と腸内フローラの関係というのは、世界中で活発に研究が行われている分野だと思いますが、口腔内の常在菌がそのまま腸でも見つけられて、炎症性腸疾患に結びつくという点がユニークですね。

今井　実際にマウスモデルで実証されていることを留学先で見てきておりますので、これは実際の臨床でも起きているのではないかと思っていました。

安藤　口腔内の菌が腸まで行くという現象がなぜ起こるのかと考えると、常識的な考えでは、胃の中の酸や十二指腸の胆汁が一つの関門になっていますから、その先には行かないと考えられます。その関門をすり抜けて大腸まで行っているという事実は、そのこと自体が既に異常なのでしょうか。

今井　なぜ病原性共生菌が消化管を通過できるのかは、マイクロバイオロジーの学問の範囲と思います。バイオフィルムという覆いをつくるような技術を菌自体も持っています。例えば、胃薬を飲んだり、食事で脂質をとったり、抗生剤を使ったりすることで腸管のバリア機能が下がって、後から入っていく菌が定着しやすくなるという現象はどうもあるようです。

安藤　それは炎症性腸疾患のきっかけとして捉えていいわけですか。

今井　その菌を持っていない炎症性腸疾患の患者もおられるので、環境因子や遺伝因子のうちの環境因子の一つではあると思います。

安藤　菌が腸内に定住できたことが引き起こす様々なイベントのひとつが炎症性腸疾患ということになるわけですね。

今井　そうです。実際ヒトの検体で調べるのはかなり難しいのですが、口の中では、歯周病菌が出てくると、顎下腺のリンパ節にあるリンパ球が「これは悪い菌だ」と認識して炎症性サイトカインを出します。ただ、口腔内細菌が腸管に移動すると、このリンパ球はホーミング（自動的に目標を捕捉追跡すること）して腸管にも回り、そこで炎症を起こすと言われています。

腸管というのは制御性T細胞といって免疫応答を抑える細胞が多いので、もとから腸内細菌科の菌が腸管にいてもそういうリンパ球はつくられないのではないかと思います。このリンパ球をどこかでトラップするという技術は、治療対象になるのではないかと実感しています。

安藤　私たちの領域ではITP（免疫性血小板減少症）やMALTリンパ腫という消化管のリンパ腫がピロリ菌と関係していたということが端的な例ですけれども、ピロリ菌を治療すれば病気も良くなることが多いです。このような病気はほかにもまだまだあると思うので、同じようにできれば、患者にそれほど負担なく簡単に病気を治せる時代になるのではないかと考えますと、メタゲノム研究には夢がありますね。

さて中川先生にお話を伺うのですが、ウイルスもメタゲノムの中の分野の一つと広く捉えて研究されていることと思います。特に昨今の新型コロナウイルスの研究でご活躍のことは皆さんご存じの通りです。そもそもなぜウイルスの研究を始めたか、そして新しいトピックとして新型コロナウイルスでどのようなことがわかっているかについてもお話しいただければと思います。

中川　ヒトを含めた哺乳類の場合、ゲノム配列の約10%はウイルス由来の配列であることが知られていましたが、当初はそのほとんどが機能と関係ないだろうと思われていたのです。それが最近そうでもなさそうだということがわかってきました。そこでウイルスそのものというよりも、ウイルス由来のゲノム配列がどのような機能を持っているのかということに興味を持つようになりました。研究を進めていくと、ウイルスというのは非常に捉えどころがないものだということがわかってきました。それぞれのウイルスごとに独自の進化を遂げて、独自の宿主がいます。ウイルスと一言で言いますけれども、本当は多種多様で千差万別、系統も全部別々で、ひとくくりにできないものなのです。

ウイルス研究に本格的に取り組み始めたのは、ネオウイルス学という新学術領域研究の公募班に加わった2017年からです。ウイルスの中に入ったゲノム配列を解析することをメインテーマとして研究していたのですが、この研究領域に加わったことをきっかけにメタゲノムの手法を使って環境中にいるウイルスを、とにかくたくさん同定しようという研究を開始しました。いろいろなウイルスを媒介する蚊やダニなどの小さな生き物、そのほかコウモリやトリなどを対象に、メタゲノムデータを解析して未知のウイルスを同定しようということを始めました。

↗

ゲノム配列解読から治療法開発へ

総医研に寄せる期待　病気の原因解明は融合的研究の大きな成果

東海大学学長
山田清志

東海大学は、多様な学部・学科を擁する総合大学として、その専門分野の多様性とスケールメリットを生かし、人々の暮らしや社会のＱＯＬ（Quality of Life）向上のための研究プロジェクトを推進しています。

付置研究所のひとつである総合医学研究所は、医科学先端研究の中核拠点として、基礎系・臨床系の研究室を横断し有機的連携を図るトランスレーショナルリサーチを推進しており、ゲノム・再生医療・創薬で特筆すべき研究成果を上げております。

今回の座談会では、「メタゲノム」をテーマとして取り扱っております。日頃、自分自身の身体のことは自分が一番わかっていると思いがちですが、いざ病にかかると、その原因がわからないことは非常に強い不安となります。

しかし、原因がわからなかった、とある病が実は以前から体内にあるウイルスの影響である可能性が、最近の研究で示されています。これは、多様なウイルス等に対するゲノム解析結果の情報集積、つまりは医学・生命科学と情報科学との融合が、体内にあるウイルスの特定を可能にした成果であり、今後も過去の研究・診療では簡単に得られなかった成果を生み出すことを期待しております。

また、いまだ収束が見えない新型コロナウイルス感染症は、デルタ株を中心として様々な変異株が生まれ、世界的な流行が続いております。これら変異株の特定と、感染対策に有効性を持つメッセンジャーＲＮＡワクチンも、世界中の研究者の英知を結集したゲノム解析の成果が大きく役立っております。本研究所の研究者も新型コロナウイルス関連の研究に参画し、世界的な課題解決に向けた貢献を果たしております。

本学は研究活動を通じた「知」の成果の社会還元を重視してまいりました。総合医学研究所によるゲノムだけでない様々な「東海ブランド」「東海大学発」の成果が、より一層、社会に貢献することを心から期待します。

メタゲノム解析で独自の成果

今井仁氏

中川草氏

人類の戦いは今後何十年も続く

↖

その研究の動機として、次のアウトブレイクは人獣共通感染症だろうと思い、動物から未知のウイルスを見つけるのは極めて重要だろうと考えていました。まだ新型コロナウイルス感染が発生する前でしたけれども、こうした技術を日本の中で培っておくことはいいことだと思っておりました。いろいろな動物から、メタゲノム、特にＲＮＡの場合はメタトランスクリプトームと呼びますが、そのような大量塩基配列データを解析すると、ウイルスを含めた生物のゲノム配列データベースには載っていないけれども、配列の特徴はウイルスである、そういうものがたくさん出てきました。例えば、ネコの尿から麻疹の原因となるモルビリウイルスに近いウイルスが見つかり、またツルの糞便から風邪を引き起こすアデノウイルスに近いウイルスが見つかったりしました。

現在、まさに世界的に新型コロナウイルスの蔓延が問題になっておりますが、このウイルスは、恐らくコウモリが由来だろうと思われる人獣共通感染症で、調べてみると、コウモリだけでなく、センザンコウと呼ばれる硬いうろこで覆われた哺乳類にも類似のコロナウイルスがあることがわかったわけです。初めてセンザンコウでコロナウイルスが見つかったとき、研究者ですらほとんど注目してはいなかったと思います。今日のような事態になってみると、センザンコウのコロナウイルスと新型コロナウイルスのゲノム配列の比較解析により、例えば新型コロナウイルスが宿主の細胞の受容体とどのように相互作用しているのかなどに関しても様々な知見が得られるようになりました。そして、この新型コロナウイルスのゲノム配列も、まさにメタゲノムの手法を使って初めて同定されました。

新型コロナウイルス感染症は、起きてからまだ2年ほどですが、今だいたい200万以上のゲノム配列が解読されています。一つの感染症でこれほど急速にゲノムが読まれたのは今回が初めてです。それができたからこそアルファ株など変異が見つかったときにはより迅速に対応できたと思います。もしゲノム配列が読まれていないで、何かおかしなことが急激に起きている状況に陥ったとしたならば、ここまで早く感染症対策はとれなかったと思います。

安藤　ウイルス研究の観点からすると、新型コロナウイルスの問題をどのように捉えるとよいのでしょうか。

中川　2014年に西アフリカでエボラウイルスのアウトブレイクがありまして、あのときの態勢と今の新型コロナウイルスは結構近いところがあります。エボラウイルスのゲノム配列が研究論文になる前に逐次的に公開されて、治療薬の開発などに役立てようというプロジェクトが動きました。変異が公開されるようになったらすぐ、その情報をもとにどんな変異が機能と結びついているか調べようということで共同研究を行ったのですが、当時と重なるメンバーで今の新型コロナウイルスについても研究を行っていまして、その経験が実は底流にあります。

安藤　今は幸か不幸か、先生は新型コロナウイルス感染症対策にエネルギーを割かなければいけない状況になってしまっているわけですけれども、この先、新型コロナウイルスのアウトブレイクが収まった後、先生が本来やりたかった研究、内在性のウイルスがいろいろな疾患にどう関わってくるかなどについて、どのような計画をお持ちですか。

中川　ゲノムの中に入り込んだウイルス、いわゆる内在性ウイルスに由来する配列がガンの中でもウイルス由来のゲノム配列がたくさん発現しているということは報告されていて、そういったものが何らかの悪さをしているのではないかと考えて研究を始めました。ところが、実際に悪さをしていると考えられるようなものがある一方で、発現することによってむしろ予後がよくなっているというようなケースも見えてきました。なぜそんなことが起こるのか疑問に思っていろいろ調べてみると、ガンと免疫の関わりが非常に重要だということが研究を進めるにつれてわかってきました。

内在性ウイルスというのは、普段その多くはわれわれの体の中で発現しません。ヒトゲノムの中の約10％がウイルス由来の配列ですが、ほとんどのものはメッセンジャーＲＮＡやタンパク質として発現していない状態にあるので、ウイルス由来の配列がタンパク質として発現すると、自分のゲノムの中の配列に由来するのに、自己と認識されず非自己と認識されて攻撃されてしまう。したがって、ガンでウイルス由来の配列が発現すると、ガン細胞は非自己として認識される可能性があり、逆にそこを免疫として攻撃できるという形になれば、ガンの治療にも役立つのではないかと、そのような研究も進めています。

今西　新型コロナウイルスは、もしかすると今後何十年にもわたって人類が戦っていくことになる印象を持っています。中川先生には、今後の予測、また治療法開発に向けて、メタゲノム解析あるいはバイオインフォマティクス解析がどのように貢献できるのかなどについて、ぜひコメントしていただければと思います。

中川　新型コロナウイルスの一つの厄介な性質として、ほとんど変異を経ることなくいろいろな動物に感染できるということがわかっています。また、そのままではマウスやネズミに感染することはできませんが、アミノ酸1個の違いで感染できるようになるということもわかってきまして、かなり宿主域が広い。したがって、ワクチン等で収束に近い状態に持っていけたとしても自然界から完全になくすことはかなり難しいと思います。またワクチンや感染による免疫もあまり持続しない可能性も示唆され、重症化は防げたとしても感染のリスクはいずれにして残念ながらあるだろうということからも、そもそも抑え込むのは難しいと予想している方が多いのです。また、ウイルスの変異も続いているため、今後も変異によって性質が変わる可能性もあるためサーベイランスを続けていくことは重要です。

自然界にはまだ様々なコロナウイルスが存在し、組み換えといって遺伝子をお互いに少しずつ交換することでまた別のコロナウイルスが生じる可能性があります。そういった意味でも、残念ながらコロナウイルスを完全になくすのは難しい。でも、ワクチンがかなり普及してきている今の状況において、感染してもインフルエンザ並みの症状なら社会的に許容できるということであれば、その方向で社会の仕組みをつくって対応していくというようなことを考える方が現実的です。ただ、そうなると、ワクチンが接種できない体質の人、またはワクチンが高額であるため、先進国以外の国はどうするのか、変異との関係で何度も打てないようなことなどもありますから、こういった点に知恵を絞らなければいけません。その意味では科学の領域を超えて社会科学的な領域に入っているようにも思います。

ｍＲＮＡワクチンも成果の一つ

今井　今回の新しいメッセンジャーＲＮＡワクチンもメタゲノムの一つの成果と言えるのでしょうか。ウイルスのゲノム配列がわかってくるので、自分の細胞に入ったものがスパイクタンパクとして、非自己として認識するというシステムですが、メッセンジャーＲＮＡワクチンも一連の研究の中で新しくできた技術と思ってよろしいのですか。

中川　そうですね。メッセンジャーＲＮＡワクチンは、もともとガン免疫みたいなところから注目を集めていた技術ですけれども、このような形で初めて実用化されました。しかも、ここまで効果があると想定した人は少ないのではないかと思います。ＳＡＲＳやＭＥＲＳなど重症の肺炎を引き起こすコロナウイルスもありますが、そもそもコロナウイルスというのはいわゆる風邪と呼ばれる症状を引き起こすウイルスのひとつとして知られていて、風邪みたいな感染症をワクチンでどれほど予防できるのか、難しいのではないかと思っていた人は多いはずです。ここまで重症化を抑え、感染そのものもかなり抑えることが可能であるということはかなり高度な技術だと思います。

安藤　メッセンジャーＲＮＡワクチンは本来であれば、まだまだ慎重に進められなければいけないところを、こういう事態になって一気に臨床まで持ってきて、しかも効果が出ているということは、まさに「災い転じて福となす」みたいな感じがしますね。

今西　ほかの種類のウイルスにもどんどん適用されていく可能性はありますよね。

安藤　このようなことを考慮すれば、今後ワクチンはメッセンジャーＲＮＡワクチンがスタンダードになりますよね。

中川　その可能性は十分あると思います。

安藤　長期間観察して、何か起こるかはまだわからないけれども、タンパク質をわざわざつくらなくてもいきなりワクチンができるのですから画期的ですよね。

中川　ただ、変異の問題があります。コロナウイルスは一つのものから広がっているので変異が少ないですけれども、例えばインフルエンザやＨＩＶは、コロナウイルスより多様性が大きいですし、また、どういうタイプを組み合わせればよいのか、そのあたりも今後検討していかなければいけません。

そう考えると、今井先生から歯周病との関連について、歯周病になると、細菌が唾液から消化管を通っていくだけでなく、血液中を回って重要な臓器の機能を不全にするなど、いろいろな悪さをしているのではないかという話がありました。そういった観点で大腸の疾患以外に注目されている疾患はありますか。

今井　消化管をじかに通っていくルートなのか血流感染なのか、まだそこまではっきりとしていません。実際、親知らずを抜いた患者さんで血液培養検査で陽性となり菌血症になるということは時々あるようですので、もちろん血液経路の可能性はあると思います。ただ、メインとしては消化管経路ではないかというのが個人的な印象です。最近注目されている病気に脂肪肝炎があります。生活習慣病に起因する脂肪肝炎、すなわち、非アルコール性の脂肪肝炎も歯周病が関連しており、さらに、大腸ガンでもやはり同様のことが言われています。おそらくすべて消化管経路ではないとは思いますが、歯周病の管理は今後さらに注目されるのではないかと思っています。

今西　ヒト血液中の細菌の検出にはこれまで私たちもチャレンジし、菌血症、敗血症の患者の血液をたくさんの症例で解析させていただきましたが、うまくいく場合もあれば、菌が検出できない場合も結構ありました。何が違うかというと、菌の量です。菌血症の場合、たいていは菌の量が非常に少なくて、それを検出するには今のシークエンシング技術では必ずしも十分ではありません。そのため、血液からの細菌の検出あるいは診断はいまだに実用化されていません。ごく微量の菌を検出できるような技術開発に取り組んでいますが、この課題がクリアされると、感染経路の問題などにも今後答えが出せるようになってくると思います。

安藤　今日はメタゲノムに関するオリジナルの研究成果をお話しいただきましたけれども、東海大学総合医学研究所では今後も医療の進展に寄与するような研究を続けていきたいと思います。今日は新型コロナウイルスといったホットな話題をはじめ、いろいろな話題で盛り上がりました。活発な議論をありがとうございました。

「東海大学発の成果で社会貢献」５つの研究部門で奮闘する14氏　各種疾患の治療法開発めざす

肝臓・腎臓病学研究部門

■稲垣豊（基盤診療学系 先端医療科学 教授）
「臓器線維症の病態解明と新たな診断・治療法の開発」
肝硬変や肺線維症、腎硬化症など、臓器線維症に対する近年の産官学の関心の高まりにもかかわらず、特異的診断マーカーの確立や、安全で効果的な治療法の開発はいまだ立ち遅れている。われわれは、文科省の私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（2015−2019年度）に採択された臓器線維症プロジェクトの成果を計3件のＡＭＥＤに共通する病態や進展機序の統一的理解を通じて、その診断と療法の開発を目指している。

■松阪泰二（基礎医学系 生体構造機能学 教授）
「たこ足細胞（ポドサイト）の傷害に起因する腎不全」
腎臓は、体内の余剰物を尿に排泄して、体の中の状態を一定に保つ働きをしている。腎臓の中のタコ足細胞という名の細胞が壊れると、腎臓全体の働きがなくなる。私たちは、タコ足細胞の傷害がどのように広がっていくのか、それを防止するのはどのようにすればよいのかを、マウスのモデルやオルガノイドを用いて研究している。これらの研究によって、腎臓病の新しい治療方法を開発することを目指している。

■駒場大峰（内科学系 腎・代謝内科学 准教授）
「骨組織Ｋｌｏｔｈｏが関与する新たなＦＧＦ23分泌調節機構の解明」
生体のカルシウム、リン代謝の恒常性は、腎臓、副甲状腺、骨を中心とする精緻な制御機構によって維持されている。近年、この系に骨細胞が産生する線維芽細胞増殖因子23（ＦＧＦ23）が重要な役割を担っていることが明らかとなった。しかし、その制御機構の詳細は明らかではない。われわれは骨組織特異的にＫｌｏｔｈｏを過剰発現するマウスを作製し、ＦＧＦ23分泌調節におけるＫｌｏｔｈｏの役割を解明することを目指す。

創薬・病態解析研究部門

■後藤信哉（内科学系 循環器内科学 教授）
「流体下血小板細胞接着評価システムの開発と特異的阻害薬の開発」
コンピューターの情報解析能力は加速度的に進歩した。血小板接着を担う膜蛋白GPIba, von Willebrand因子の結合構造を原子と水分子の運動から演繹できるように流体力を負荷した条件の一過性構造を標的とした創薬が可能となった。In silico解析と生物学的実験の連成により、流体下の血小板接着のみを特異的に抑制する革新的抗血小板薬の創出を目指す。

■秦野伸二（基礎医学系 分子生命科学 教授）
「神経変性疾患の発症機序及び治療法・治療薬開発に関する研究」
筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）は、上位および下位運動ニューロンの選択的変性を特徴とする進行性の神経変性疾患である。現在、ＡＬＳの発症機序は不明であり、根本的な治療法は開発されていない。われわれは、種々の遺伝子改変マウスモデルおよびＡＬＳ患者ｉＰＳ細胞由来のＡＬＳ細胞モデルを用いた総合的解析により、疾患の発症分子機構についての研究を行うとともに、それの研究成果を基に神経変性疾患に対する新規治療法および治療薬の開発研究を行っている。

■福田篤（分子生命科学 特任講師）
「ヒトESノiPS細胞を用いた性差・個体差が及ぼす分化能の影響解明」
ヒトの多様性、特に性差に着目した神経変性疾患に対する創薬開発を行うべく、ヒト多能性幹細胞（ES／iPS）や疾患iPS細胞を用いたex vivoモデリングを実施する。3D培養システムを基盤に、ゲノム編集やsingle cell genomics解析を駆使することで、proof-of-conceptを目指した研究を行う。

■長谷川政徳（外科学系 泌尿器科学 講師）
「リポクオリティに着目したフェロトーシス誘導による泌尿器癌に対する新規治療法の確立」
脂質の質を意味するリポクオリティという新しい概念が注目されており、2012年にリポクオリティの変化による制御性細胞死としてフェロトーシスが報告された。フェロトーシスは既知の細胞死とは異なり、鉄依存的な過酸化脂質の蓄積によって誘導される。本研究では、前立腺がん、尿路上皮がん、腎細胞がんの各種泌尿器がんはどのようにフェロトーシスから逃避しているのか解明し、その機序を介した新規治療戦略を確立することを目指している。

再生医療学研究部門

■永田栄一郎（内科学系 脳神経内科学 教授）
「もやもや病の病態解明」
もやもや病は、頭蓋内の両側内頸動脈起始部の狭窄、閉塞により正常な動脈血管が脳内において形成されない疾患である。近年、遺伝子多型などがその原因に関与していることが明らかとなってきたが、依然として病態は不明である。われわれは、もやもや病の血管内皮前駆細胞（ＥＰＣ）を研究することにより、その病態を解明し、さらには、もやもや病患者ＥＰＣを抗炎症性の増殖可能な環境下でそのＥＰＣを培養する（再生アソシエイト細胞）ことにより、内科的にもやもや病の治療の可能性につき検討する。

■酒井大輔（外科学系 整形外科学 准教授）
「ｉＰＳ技術とｉｎ Ｓｉｌｉｃｏ創薬による髄核前駆細胞の分化制御と椎間板修復」
われわれは腰痛の主因である、椎間板の変性に対して、細胞移植を基軸とした再生医療の実用化と新規創薬を目指し、大小動物実験を経た臨床への橋渡しを進めている。これまでにわれわれは、自家椎間板髄核細胞を移植する臨床研究を実施し、安全性と有効性を確認した。自家移植は高コストであり産業化が難しいという課題がある。そこで、より社会実装で産業化を実現しうる、同種髄核細胞を用いた再生医療等製品の開発に着手した。

血液腫瘍学研究部門

■幸谷愛（基盤診療学系 先端医療科学 教授）
「造血腫瘍分野・難治性造血腫瘍に対する新規治療法開発を目指した基礎的研究」
本邦やアジアに多く予後不良であるＥＢＶ関連リンパ系腫瘍を中心とした難治性造血腫瘍に対して、新規治療開発を目指して従来とは異なるアプローチによる基礎的研究を推進すること、腫瘍という病気だからこそ露呈する生命現象に対して新しいサイエンスを切り開くことを目指す。

■八幡崇（基盤診療学系 先端医療科学 教授）
「幹細胞制御薬を利用した再生・がん治療法の開発」
われわれは幹細胞制御メカニズムを標的とした再生医療の最適化とがんの克服を目指した研究を進めている。これまでに、学内共同研究により開発した新規薬剤が造血再生促進薬として有用であるばかりでなく、白血病治療においても効果的であることを明らかにした。そこで本研究では、当該薬の適応拡大を目指して、造血再生促進法や白血病治療法のさらなる改良に取り組むとともに、造血系以外の疾患に対する有効性について追求している。

■細川裕之（基礎医学系 生体防御学 講師）
「転写因子ネットワークによる免疫細胞の運命決定と血液腫瘍制御」
われわれの最近の研究成果から、発生段階によって発現量の変化しない転写因子が、発生段階特異的なタンパク質複合体形成とゲノム領域への結合を介して、免疫細胞の運命決定を制御していることがわかってきた。そこで本研究では、免疫細胞の発生を制御する転写因子群の作用機序を明らかにすると共に、その破綻により誘導される血液腫瘍の発生メカニズムに基づいた新規治療戦略の創出を目指す。

ゲノム解析研究部門

■大塚正人（基礎医学系 分子生命科学 教授）
「ゲノム編集法を応用したモデル動物作製と遺伝子治療法開発」
われわれは、新しい遺伝子改変技術を世界に先駆けて開発・改良すると同時に、より高度な医学・生物学的解析に応用していきたいと考えている。最近は、独自のゲノム編集動物作製法であるＥａｓｉ−ＣＲＩＳＰＲ法やｉ−ＧＯＮＡＤ法を利用した各種ヒト疾患モデル動物の作製やその機能解析を行うとともに、それらの疾患の遺伝子治療法の開発を目指した研究を進めている。

■岡晃（分子生命科学 講師）
「疾患原因変異の機能解析」
発症頻度が比較的高いＣｏｍｍｏｎ ｄｉｓｅａｓｅの感受性変異リスクが極めて低く、さらにその数が数百個以上と極めて多いため、その変異と機能の生物学的な解析は難しい課題である。しかし、頻度が極めて低い変異やＨＬＡ領域に存在する変異は強いリスクを伴う。これまでに、ＨＬＡ領域を中心に、円形脱毛症、強皮症、摂食障害の感受性変異を同定した。現在これらの変異の生物学機能を明らかにするとともに、疾患発症のメカニズムの解明を目指している。