

# 分子病態生物学

スタッフ 教授 小山内 誠

## The other side of the coin

病理実習で、顕微鏡をみるのがとても退屈だった君に伝えたい。病理は、顕微鏡をみて病気の診断をすることが出発点です。しかし、それは病理学の片面なのです。病理学は、基礎と臨床の境界領域に位置し、さまざまな病気について、形態や遺伝子レベルで病気の発生メカニズムを解明する学問です。ここでは、講義で学んだ病理とは別の側面～the other side of the coin～を追求します。基礎研究の成果は、将来的に古い医学のパラダイムを転換し、新しい医学や医療の展開に直結すると確信しています。

## 研究テーマ

- 1 タイト結合の分子病理学
- 2 がんとタイト結合
- 3 生体バリアを担うタイト結合の機能病理学
- 4 星細胞を起点として理解する多彩な病態と新しい治療戦略の創出
- 5 遺伝子組み換え動物を用いた疾患モデルの作製

## 研究内容の具体例

本研究室では、細胞間接着構造のひとつであるタイト結合に関する研究を一貫して行い、これまで多数の研究成果を発表してきた。今後も、タイト結合研究を主軸に研究を展開していく。タイト結合は、全身の臓器や組織に存在することから、多彩な疾患が研究対象であり、専攻科が異なる研究者に対しても、その個々の興味に柔軟に対応できる。

- 1 タイト結合の機能失調に起因する“タイト結合病”の理解とその機能制御による疾患治療法の開発  
上皮細胞間の接着に必須な役割を果たすタイト結合は、単純で静的な支持構造ではない。むしろ、細胞環境を感知するセンサーとして機能し、シグナル伝達の足場である。したがって、タイト結合の機能失調は、多彩な細胞機能異常をひきおこす。がんや炎症などのさまざまな疾患で、タイト結合の機能異常を解析することで、“タイト結合病”という新規の疾患概念を確立する。さらに、タイト結合の機能解析を行い、タイト結合を標的とするまったく新しい治療戦略を提案する。
- 2 星細胞を起点として理解する多彩な病態と新しい治療戦略の創出  
我々は、星細胞が、上皮および内皮細胞間のタイト結合をパラクライン機構によって安定化し、上皮および内皮のバリア機能の恒常性に寄与する可能性を示した。例えば、バリア機能の破綻に起因する糖尿病網膜症や炎症性腸疾患に対し、核内受容体のリガンドで、ビタミン A の生理活性体であるレチノイン酸を投与することで、星細胞機能が正常化し、病状に好転をもたらすことを証明した。広義の星細胞は全身に分布し、種々の病態に関わることから、新しい病態理解と星細胞標的療法に期待がかかる。

## 大学院での研究生活について

大学院生は大人です。したがって、本人の意思がなにより尊重されます。実験技術を伝えることはできませんが、研究の喜びは自分の研究の中にあります。作業仮説を立て、その先にある光明を最初に見ることができる研究者の特権を楽しみましょう。必要なのは、継続する強い意思のみです。

## 大学院修了後の進路

大学院修了後の進路は、本人の自由意思で決められます。本人の希望次第ですが、通常は海外留学を勧めています。

# 生体分子形態学

スタッフ 教授 大崎 雄 樹 准教授 市川 量 一  
准教授 菊池 真 助教 和田 亘 弘

**\* 研究室のカラーを決める意欲ある学生を募集中です！**

## 研究方針

我々の身体を構成する細胞の顔となり、細胞内オルガネラの生理反応の場となる生体膜の構造・機能を、電子顕微鏡による超微形態学・生化学・分子生物学・生理学・情報解析学を駆使して明らかにし、肝疾患・神経変性疾患など組織特異的な疾患の病態の解明を目指します。

## 研究テーマ

- 1 膜脂質と脂質構造体（マイクロドメイン・脂肪滴）の生理機能の解明
- 2 神経培養法を用いた種々のストレス下での細胞内小器官の動態と神経変性のメカニズム解明
- 3 選択的神経標識法と超微形態連続解析法を用いた、神経細胞の機能解析
- 4 神経細胞の特性の解析
- 5 胎生期葉酸栄養環境のちがいによる生活習慣病発症リスクの解明

## 研究内容の具体例

- 細胞膜・オルガネラ膜における特定脂質・タンパク質の集合領域であるマイクロドメイン、および脂質の貯蔵庫であり特殊な膜に覆われた構造である脂肪滴が、シグナリング・エネルギー産生・オートファジー／プロテアソームタンパク質分解系・脂質合成・核内生理機能（DNA修復・タンパク質品質管理・ゲノム安定性）に関与する仕組みの解明
  - 参考：[https://researchmap.jp/read0139510/published\\_papers](https://researchmap.jp/read0139510/published_papers)
- 神経変性に至るストレスシグナル経路とそれにより引き起こされるオルガネラの構造・機能異常の解明

## 大学院での研究生活について

基本的実験手技を学んだのちは、結果解析・考察・成果発表できるようサポートしますが、小さな疑問の思いつきから大きな作業仮説設定まで、荒唐無稽でも自ら立案しその真贋を見極めるプロセスを楽しめる時期こそが大学院です！自由気ままに活発に、研究してください！

## 大学院修了後の進路

研究継続を希望する方には、臨床講座でのテーマのサポート、国内でのアカデミック分野での就職、国外留学などを支援します。

# 生体機能構造学

スタッフ 教授 永石 勲 和 講師 中野 正子

当講座では、患者さん自らの骨髄幹細胞や生体組織由来の幹細胞を用いて、糖尿病や認知症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患等の病態解明や治療に直結する研究を行っています。また、人体の構造をマクロレベルからミクロレベルまで精緻に観察することで、「なぜ病気になるのか?」「病気にならないためにはどうすればよいか?」を追求しています。

## 研究テーマ

- 1 炎症性腸疾患の病態解明と間葉系幹細胞治療に関する研究
- 2 間葉系幹細胞を用いたアルツハイマー型認知症の治療
- 3 間葉系細胞から明らかにする組織の再生と変性メカニズムの探索
- 4 献体脳を用いた認知症発症抑制メカニズムの解明

## 研究内容の具体例

- 1 患者さん自らの骨髄間葉系幹細胞や臍帯・脂肪等の生体組織由来の間葉系幹細胞(MSC)を用いて、炎症性腸疾患、認知症、自己免疫疾患等の病態に基づいた新たな細胞治療に関する研究を行っています。具体的には、各モデル動物に対する細胞や細胞由来因子の投与・介入による有効性評価や細胞レベル・分子レベルにおける有効性機序の解析を行っています。また、MSCの機能を最大限に高めるように細胞の賦活化に関する研究をしています。  
MSCは、障害された臓器や組織を修復する作用を持つことが知られています。この細胞の本来の力を引き出すことこそが、人間に備わった自然治癒力を引き出すことになると考えています。MSCを用いた治療戦略は、多くの疾患の治療に結びつくと考えています。
- 2 「なぜ病気になるのか?」を追究するなかで、「心」の問題は大きなウエイトを占めます。生活習慣や心理的側面からの認知症予防効果に関する研究を行っています。

## 研究の方法論

これまで用いられてきた分析的・帰納法的方法による量的・質的研究に加えて、あるがままの姿を細胞組織染色や電子顕微鏡等で観察する形態学的解析を重視して研究しています。

Interest-driven や Disease-oriented に基づく生命現象の科学的原理の発見・解明と、それらの社会実装やアウトプットの両輪を念頭に置き、生命現象の包括的・統合的な理解と人類の福祉に貢献するための健康科学の研究に取り組んでいます。

# 分子細胞科学

スタッフ 教授（選考予定） 准教授 幸野 貴之 助教 金野 匠

ヒトの体は、最小単位である細胞で構成され、細胞相互作用および周囲の環境の影響を受けている。そして、その影響を受けた細胞の増殖、分化、死などの制御機構が、正常活動および病態に関与している。我々は、培養ヒト正常細胞および細胞生物学的手法を用いて、ヒト疾患の病態解明および予防治療に役に立つ基礎的研究を実施する。

## 研究テーマ

- 1 ヒト正常細胞を用いたヒト疾患の病態解明
- 2 ヒト正常細胞を用いた予防治療の基礎的研究
- 3 炎症・アレルギー・がんに共通に関与がみられる新規細胞間接着分子の同定
- 4 エストロゲンによるがんの悪性化機構の解明
- 5 上皮恒常性の破綻に基づくヒト疾患の病態解明

## 研究内容の具体例

- 1 手術時に得られた様々な組織からのヒト正常細胞を分離培養し、ヒト疾患（炎症、アレルギー、がんなど）の病態解明を細胞生物学的手法を用いて行う。
- 2 培養ヒト正常細胞を用いて、予防治療薬の安全性およびがんの分子標的治療の正常細胞への影響をみる。
- 3 培養ヒト正常細胞の解析を通して、炎症・アレルギー・がんに共通に関与がみられる新規細胞間接着分子の同定を行い、その役割を解明する。
- 4 エストロゲンによるがんの関与について、培養ヒト正常子宮内膜上皮細胞および子宮体がん細胞を用いて、adipokine の面から悪性化機構を解析する。
- 5 発がんや自己免疫疾患などの起点となる上皮恒常性破綻について、2D、2.5D、3D 細胞モデルを用いてその機序を解明し、新規治療法を探索する。

## 大学院での研究生活について

原則的には、平日の9時から17時において実験を行う。週に1回、英語論文の抄読を通して、最新の知識を得る。基礎および臨床の学会で発表を行う。機会があれば国際学会に出席して発表を行う。臨床講座の大学院生は、外来および出張も実施している。

## 大学院修了後の進路

機会があれば、国内外の留学を積極的に勧めている。臨床講座に戻った後も、研究のサポートを通して、研究医の育成を行っている。