



文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

第81回 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 (2024.5.17)

- | | |
|--------------------|---|
| 12:05 – 12:10(5分) | : 研究所の概要
所長 仁科 博史
教授 豊島 文子 (拠点・学際展開ハブ支援室長) |
| 12:10 – 12:25(15分) | : 若手研究者からのプレゼン
「AIとロボットによる人類未踏タンパク質の創製」
計算システム生物学分野 准教授 林周斗 |
| 12:25 – 12:45(20分) | : 質疑応答 |

難治疾患研究所50周年（2023年9月）



Bloom!

【特集号】

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 50年史



TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY
Medical Research Institute
50th Anniversary

難治疾患研究所の理念と目標

Bloom!

【特集号】

理念 難治疾患をその学理と応用の研究により克服し、人々の健康と社会の福祉に貢献します。

目標 難治疾患研究所は1973年の設立以来、時代の要請に応じて体制を柔軟に改編しながら、一貫してその理念を実現するために活動してきました。世界に冠たる医療系総合大学を目指す東京医科歯科大学において、難治疾患研究所は、研究、教育、社会貢献に関する目標を以下のとおり掲げます。

【研究】 研究所および学内の生命工学・医学・歯学領域における基礎研究を有機的に結集させて次代に先駆ける研究を推進するとともに、臨床系部局等と連携し、難治疾患の克服を目指します。また、国内および海外の研究機関と共同して、難治疾患研究の先駆的な拠点を形成します。

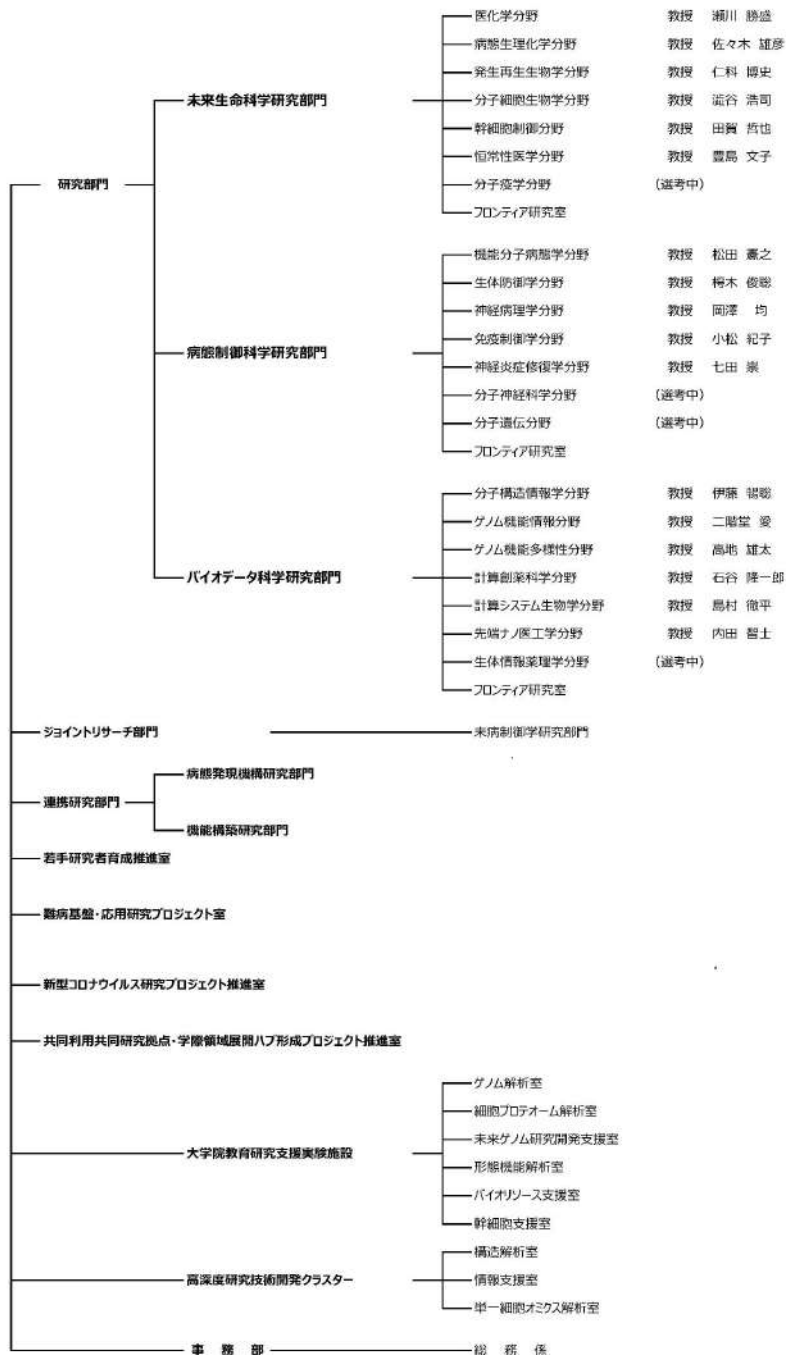
【教育】 多様で先駆的な研究体制を活かして大学院教育および学部教育に参画し、幅広い知識、豊かな人間性、国際的視野を備えた、医学・歯学・生命工学にまたがる連携をも可能とする卓越した研究者、次代の医療系人材を育てる教育者、広く社会で活躍できる医應に関わるリーダー的人材の育成に貢献します。

【社会貢献】 難治疾患研究の成果を広く一般社会・産業界・研究者コミュニティに発信するとともに、難治疾患を対象とした臨床研究への参画や産学官連携研究の実施等によって、先駆的研究活動から生まれる成果を医療に応用して社会に還元することを目指します。



2023年10月24日（火）に50周年記念行事を開催

所長 教授 仁科 博史
副所長 (併) 教授 高地 雄太 (併) 教授 佐々木 雄彦
教授会



研究分野紹介

世界をリードする難治疾患研究所の取り組み

未来生命科学研究所部門

VISIONARY LIFE SCIENCE

未来生命科学研究所部門は、生命現象の基本的なメカニズムの研究を通じて、新しい医療を切り拓くことを理念とします。この理念に基づいて、疾患ES細胞/iPS細胞、正常組織幹細胞、がん幹細胞、オルガノイドや疾患モデル動物、質量分析技術を含む最先端の生物試料や手法を開発・駆使することで、難治疾患の病因の発見、病態の解明、ならびに、診断法・治療法・予防法の開発基盤を築きます。疾患の学理と応用の研究を展開し、本学の指定国立大学法人化に伴い掲げられた「創生医学研究」の推進に貢献します。 (部門長 佐々木 雄彦)

病態制御科学研究所部門

ADVANCED PATHOPHYSIOLOGICAL SCIENCE

難治疾患とは、病因や病態形成機序が不明であり、有効な予防法や治療法がない疾患の総称です。病態制御科学研究所部門では、難治疾患の病因・病態形成機序の解明を通じて、生命現象の基本メカニズムの理解を深めるとともに、新たな診断法、治療法、予防法の開発を行っています。本研究所部門は現在6つの分野から構成されており、指定国立大学に認定された本学の重点研究領域「難治疾患研究」「口腔科学研究」に貢献しています。 (部門長 樽木 俊聡)

バイオデータ科学研究所部門

BIOLOGICAL DATA SCIENCE

バイオデータ科学研究所部門では、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなどのオミックスデータや、単一細胞解析、分子構造解析、生体イメージングなどの最新解析技術によって得られるバイオデータを、AIなどの最新のデータサイエンスで統合解析することによって、疾患の病因解明や、核酸医薬などの画期的な治療法の開発につなげることを目指しています。さらに、これらのバイオデータを基に、「病気への罹りやすさ」といった、これまで体質と呼ばれてきたものを科学的に解明することで、個別化医療の実現や、疾患予防法の開発を目指します。 (部門長 高地 雄太)

主な研究者	研究テーマ	論文名	掲載誌	
清水 重臣 教授（病態細胞生物学分野） 辻岡 政経 プロジェクト講師（同上）	DNA 損傷ストレスによる新たな細胞応答メカニズムの解明 — がん悪性を促進する細胞接着のストレス応答 —	Identification of a novel type of focal adhesion remodelling via FAK/FRNK replacement, and its contribution to cancer progression	Cell Death & Disease	がん
二階堂 愛 教授（ゲノム機能情報分野） 笹川 洋平 准教授（同上）	最前線で胃を守れ — 胃粘膜を保護する幹細胞分化制御のしくみを解明 —	Single-cell transcriptomics uncovers EGFR signaling-mediated gastric progenitor cell differentiation in stomach homeostasis	Nature Communications	胃幹細胞
二階堂 愛 教授（ゲノム機能情報分野）	芽を生み出すかどうか、植物カルス細胞の分化を運命づける因子をつきとめた植物の器官再生能力を制御する新たな仕組みを発見 — 農作物の組織培養効率を飛躍的に改善する技術開発に期待 —	WUSCHEL-RELATED HOMEODOMAIN 13 suppresses de novo shoot regeneration via cell fate control of pluripotent callus	Science Advances	植物の再生
清水 重臣 教授（病態細胞生物学分野）	オートファジー活性測定が可能な蛍光試薬の開発 — オートファジーや GOMED の進行度を可視化できる新手法の開発 —	Development of small fluorescent probes for the analysis of autophagy kinetics	iScience	オートファジー
内田 智士 教授（先端ナノ医工学分野）	「くし型 mRNA」の創成と、がん mRNA ワクチンとして新たながん治療に繋がるその細胞性免疫について — 米国科学アカデミー紀要 PNAS に掲載 —	Comb-structured mRNA vaccine tethered with short double-stranded RNA adjuvants maximizes cellular immunity for cancer treatment	Proceedings of the National Academy of Science in USA (PNAS)	mRNAワクチン
七田 崇 教授（神経炎症修復学分野） 酒井 誠一郎 助教（同上） 中村 朱里 大学院生（同上）	脂肪酸代謝を介した脳の修復メカニズムを発見 — 脂質を投与することにより脳梗塞後の神経症状が改善 —	PLA2G2E-mediated lipid metabolism triggers brain-autonomous neural repair after ischemic stroke	Neuron	脳修復
岡澤 均 教授（神経病理学分野） 藤田 慶太 非常勤講師（同上）	パーキンソン病原因タンパク質・ α シヌクレインの新しい伝播様式 — 脳内リンパ系による非凝集 α シヌクレインの速い拡散 —	Mutant α -synuclein propagates via the lymphatic system of the brain in the monomeric state	Cell Reports	パーキンソン病
清水 重臣 教授（病態細胞生物学分野） 鳥居 暁 プロジェクト准教授（同上）	PARK22 遺伝子変異によるパーキンソン病の発症メカニズムの解明 — 異常な α -シヌクレインのリン酸化を誘導する新たな経路 —	Involvement of casein kinase 1 epsilon/delta (Csnk1e/d) in the pathogenesis of familial Parkinson's disease caused by CHCHD2	EMBO Molecular Medicine	パーキンソン病

主な研究者	研究テーマ	論文名	掲載誌	
田賀 哲也 教授（幹細胞制御分野） 信久 幾夫 非常勤講師（同上） Melig Gerel 大学院生（同上）	胎生期の造血幹細胞の増殖・維持に寄与する新規遺伝子の同定 — 造血幹細胞を生体外で増殖する技術開発への期待 —	A Sox17 downstream gene Rasip1 is involved in the hematopoietic activity of intra-aortic hematopoietic clusters in the midgestation mouse embryo	Inflammation and Regeneration	造血幹細胞
仁科 博史 教授（発生再生生物学分野） 小藤 智史 講師（同上） 岡本 好海 助教（同上） Jing Pu 特任助教（同上）	原始線条形成制御因子としてセラミドを同定 — ノックアウトマウスデータベースと in vitro 細胞分化誘導系の活用 —	Lethal phenotype-based database screening identifies ceramide as a negative regulator of primitive streak formation	Stem Cells	初期胚
岡澤 均 教授（神経病理学分野）	脊髄小脳失調症の DNA 損傷修復における 2 つの仕組み — RpA1 による遺伝子治療の基盤メカニズムを解明 —	Antagonistic roles of canonical and alternative RPA in tandem CAG repeat diseases	Cell	脊髄小脳失調症
梶 康一 講師（幹細胞制御分野） 室田 吉貴 助教（同上）	膵がん幹細胞の生存環境を擬態するバイオ機能性ハイドロゲルの開発に成功 — がん微小環境の新たな標的探索手法として様々ながん種への応用に期待 —	A niche-mimicking polymer hydrogel-based approach to identify molecular targets for tackling human pancreatic cancer stem cells	Inflammation and Regeneration	膵がん幹細胞
岡澤 均 教授（神経病理学分野） 本間 秀典 プロジェクト准教授（同上） 田中 ひかり 講師（同上） 吉岡 優希 大学院生（同上） ジュリアナ 谷口 ポツソ 大学院生（同上）	シャルコー・マリー・トゥース病のゲノム編集による治療法シーズを開発 — ゲノム編集でPMP22遺伝子領域の重複を正常化する —	AAV-mediated editing of PMP22 rescues Charcot-Marie-Tooth disease type 1A features in patient-derived iPSC Schwann cells	Communications Medicine	指定難病
松田 憲之 教授（機能分子病態学分野） 山野 晃史 准教授（同上） 澤田 百葉 大学院生（同上）	損傷ミトコンドリアがオートファジーで選択的に分解される作用機序を解明 — ALS の原因タンパク質がオートファジーの初期膜形成に必須 —	Optineurin provides a mitophagy contact site for TBK1 activation	EMBO Journal	ALS
島村 徹平 教授（計算システム生物学分野） 小嶋 泰弘 連携研究員（同上）	深層生成モデルを活用した細胞共局在ネットワーク解析ツール「DeepCOLOR」を開発 — 細胞間コミュニケーションの全体像解明から、創薬・疾患の超早期予測への応用にも期待 —	Single-cell colocalization analysis using a deep generative model	Cell Systems	データ科学
内田 智士 教授（先端ナノ医工学分野） 持田 祐希 講師（同上）	脾臓に mRNA を送り届け、ワクチンへ応用 — 核酸工学を応用した mRNA 送達システムの開発 —	Poly(ethylene glycol) (PEG) -oligoRNA hybridization to mRNA enables fine-tuned polyplex PEGylation for spleen-targeted mRNA delivery	Small Science	mRNAワクチン

東京科学大学と難治疾患研究所

東京医科歯科大学 + 東京工業大学



大学統合
10月1日

東京科学大学

2022 (R4) 年

2023 (R5) 年

2024 (R6) 年

2025 (R7) 年

2026 (R8) 年

2027 (R9) 年

第4期 中期計画・中期目標 (2022-2027年)

難治疾患研究所

創立 50周年 9月

2022 (R4) 年

2023 (R5) 年

2024 (R6) 年

2025 (R7) 年

2026 (R8) 年

2027 (R9) 年

全国共同利用・共同研究拠点「難治疾患共同研究拠点」第3期 (2022-2027年)
単独型

高深度オミクス 医学研究拠点整備事業 (2022-2026年)

九州大学 生体防御医学研究所

参画機関：難治疾患研究所、熊本大学 発生医学研究所、徳島大学 先端酵素学研究所

共同利用・共同研究システム形成事業「学際領域展開ハブ形成プログラム」多階層ストレス疾患の克服 (2023-2032年)

難治疾患研究所

参画機関：東京都医学総合研究所、国立精神・神経医療研究センター

趣言

- 我が国全体の大学研究力を底上げするには、大規模な研究大学の支援にとどまらず、**全国の国公立大学等に広く点在するポテンシャルを引き出す**必要。他方で、各大学単位の成長や競争が重視される中、大学の枠にとまらない研究組織の連携が進みにくい状況がある。
- 我が国では、**個々の大学の枠を越えて大型・最先端の研究設備や大量・希少な学術資料・データ等を全国の研究者が共同利用・共同研究する仕組みが整備され**、学術研究の発展に大きく貢献してきている。
- 各研究分野単位で形成された**共同利用・共同研究体制について、分野の枠を超えた連携による、新しい学際研究領域のネットワーク形成・開拓を促進**することで、我が国における研究の厚みを大きくするとともに、全国的な次世代の人材育成にも貢献する。

事業概要

これまで
の役割 大学共同利用機関、共同利用・共同研究拠点
個別の研究分野における中核（ハブ）

新しい
機能 異分野の研究機関と連携し、より多くの研究者に機会を提供する
分野を超えたネットワークを形成

1 学際領域展開ハブ形成プログラム：500百万円

全国の研究者が集まる共同利用・共同研究機能を持つ大学共同利用機関や国公立大学の共同利用・共同研究拠点等がハブとなって行う、**異分野の研究を行う大学の研究所や研究機関と連携した学際共同研究、組織・分野を超えた研究ネットワークの構築・強化・拡大**を推進する。

- * 学際的な共同研究費、共同研究マネジメント経費等を支援（人材育成や国際展開の観点を受皿）
- * 支援額については、1拠点あたり5千万円を基準に、プログラム予算の範囲内で、取組の内容・特性等を踏まえて決定。
- * ステージメントを設定し、最長10年支援
- * 令和6年度は2件の新規採択を予定。



2 特色ある共同利用・共同研究拠点支援プログラム：220百万円

文部科学大臣の認定を受けた**公立大学の共同利用・共同研究拠点を対象に、拠点機能の更なる強化**を図る取組等への支援を行う。
* 運営委員会経費や共同研究者の旅費等を支援 (担当：研究振興局大学研究基盤整備課)



学際領域展開ハブ

「多階層ストレス疾患の克服」
シンポジウム

現代社会に潜むストレスを
分子・個体・社会レベルで読み解く



日時 2024年
2月27日(火) 15時～

場所 東京医科歯科大学 M&D タワー 4階
アクティブラーニング室
◆ オンライン配信(ハイブリッド開催)

スケジュール

- 15:00 ~ 15:05 Opening Remarks
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 所長 / 仁科博史
- 15:05 ~ 15:15 東京医科歯科大学難治疾患研究所 恒常性医学分野 / 豊島文子
領域オーバービュー
- 15:15 ~ 15:35 東京医科歯科大学難治疾患研究所 神経炎症修復学分野 / 七田 崇
「脳修復を分子レベルで読み解く」
- 15:35 ~ 15:55 東京都医学総合研究所 所長 / 正井久雄
「生体・環境ストレスによるゲノム障害からゲノムを保護するメカニズム」
- 15:55 ~ 16:15 国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター / 伊藤正哉
「認知行動療法の階層からストレスを見てみると、どうなるか?」
- 16:30 ~ 16:50 東京医科歯科大学難治疾患研究所 病態生理化学分野 / 佐々木雄彦
「生体ストレスの評価と介入的となる生理活性脂質の探索」
- 16:50 ~ 17:10 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野 分野長 / 池田和隆
「やめたくてもやめられなくなる脳内メカニズム」
- 17:20 ~ 17:40 東京医科歯科大学 精神行動医学 / 高橋英彦
「多階層でこころの機能を理解する」
- 17:40 ~ 18:00 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 / 金 吉晴・堀 弘明
「トラウマ性ストレスの解明：心理社会 - 行動 - 分子の多層統合的検討」

参加登録はこちらから



申込締切：2024年
2月15日(木)

お問い合わせ

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
学際領域展開ハブ形成プログラム
「多階層ストレス疾患の克服」事務局
〒113-8510 東京都文京区湯島 1丁目5-45
東京医科歯科大学 M&D タワー 20F
E-mail : mri.adm@tmd.ac.jp

共同利用・共同研究システム形成事業 学際領域展開ハブ形成プログラム
参加機関：東京医科歯科大学 難治疾患研究所
公益財団法人 東京都医学総合研究所
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
オーガナイザー：七田 崇、佐々木雄彦、豊島文子

現代社会ストレス

運動不足

睡眠不足

新型コロナ

過労

孤立

教育格差

貧困



ストレス
レジリエンス
の破綻



疾患発症
生産性の著しい低下

現代社会ストレス

貧困 孤立 教育格差
過酷な労働 睡眠不足

疫学

統計学

心理学

経済学

生物学的ストレス

臓器損傷 病原体感染
酸化ストレス 低酸素
熱ショック DNA 損傷



脳 / 中枢神経



臓器



組織



細胞



分子

医学

生物学

ストレスレジリエンス機構

感知・適応・修復

臓器再生・サイズ調整

組織、細胞外基質の
再構築

幹細胞活性化、免疫応答

遺伝子発現、DNA 修復
抗酸化代謝、シャペロン

破綻



疾患

都立病院との連携

地方病院との連携

東京都医学総合研究所

国立精神・神経医療研究センター

多階層ストレス疾患
学際領域展開ハブ

難治疾患共同研究拠点

海外向けにハブを紹介
ハブの成果発表

国民・国際機関・行政機関
国内外の研究者コミュニティ

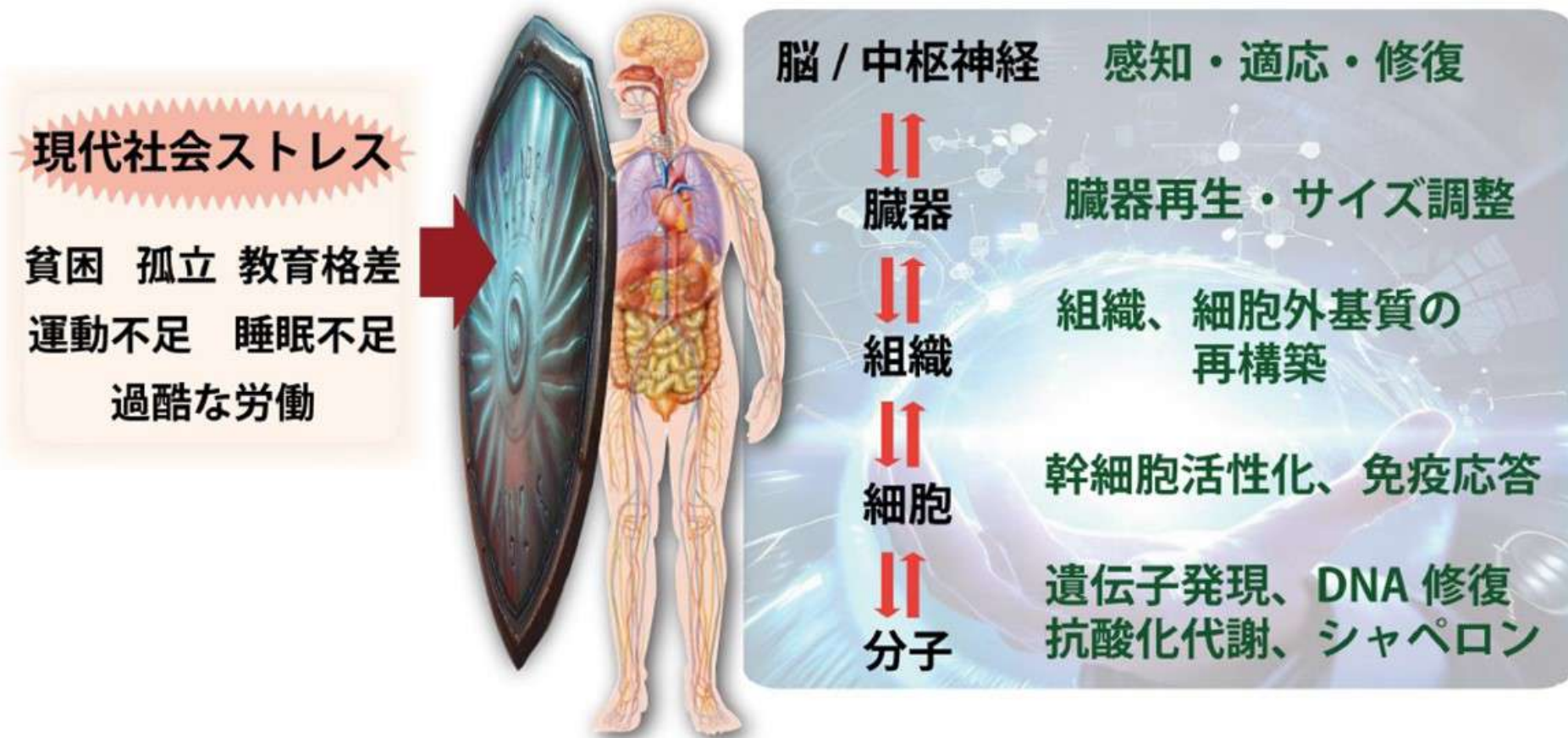
共同研究を紹介・斡旋
展開ハブ共同研究を公募

全国の若手研究者

行政への提言
参加企業を公募

企業・スタートアップ・行政

多階層ストレスレジリエンス機構



現代社会ストレスに対する多階層ストレスレジリエンス機構の解明
科学データに基づいた解決困難な社会的ストレスの克服に向けた提言

社会的レジリエンスの構築へ

AIとロボットによる 人類未踏タンパク質の創製

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 計算システム生物学分野

准教授 林 周斗

略歴

学歴

- 2010.04 – 2014.03 東京大学 理学部 情報科学科
- 2014.04 – 2016.03 東京大学 大学院情報理工学系研究科 コンピュータ科学専攻 修士課程
- 2016.04 – 2019.03 東京大学 大学院情報理工学系研究科 コンピュータ科学専攻 博士課程

職歴

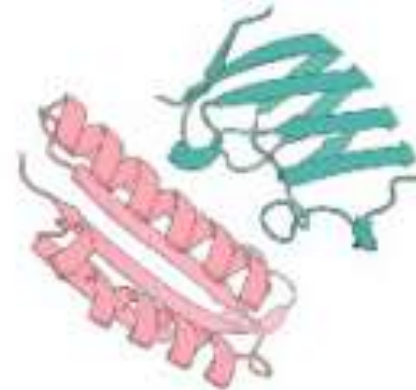
- 2019.04 – 2021.03 東京大学 大学院医学系研究科 衛生学分野 助教
- 2021.04 – 2022.12 名古屋大学 大学院医学系研究科 システム生物学分野 特任准教授
- 2023.01 – 2023.03 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 計算システム生物学分野 プロジェクト准教授
- 2023.04 – 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 計算システム生物学分野 准教授

AIを用いた従来のタンパク質設計

Binding Target



Binder Design



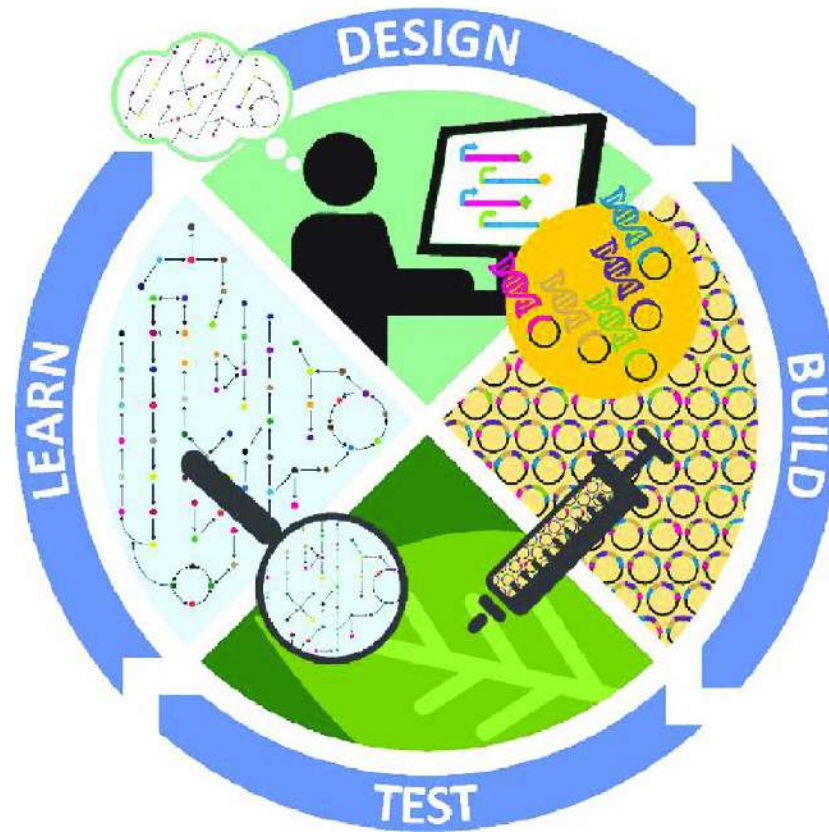
Functional Motif



Motif Scaffolding

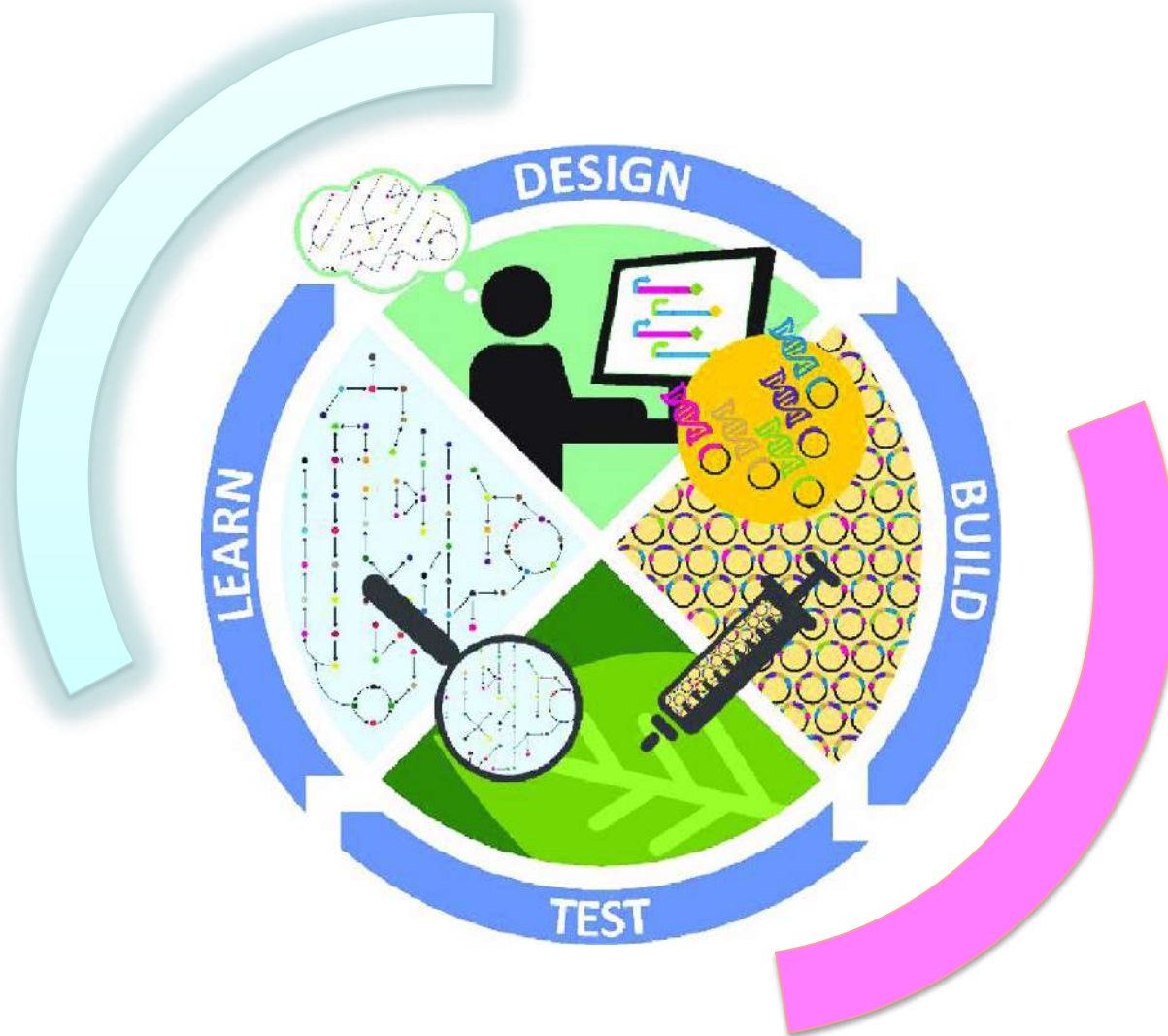


DBTLサイクルにおける課題と解決法



DBTLサイクルにおける課題と解決法

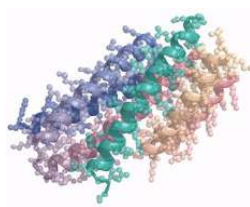
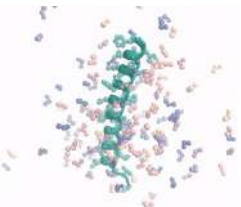
認知能力の限界



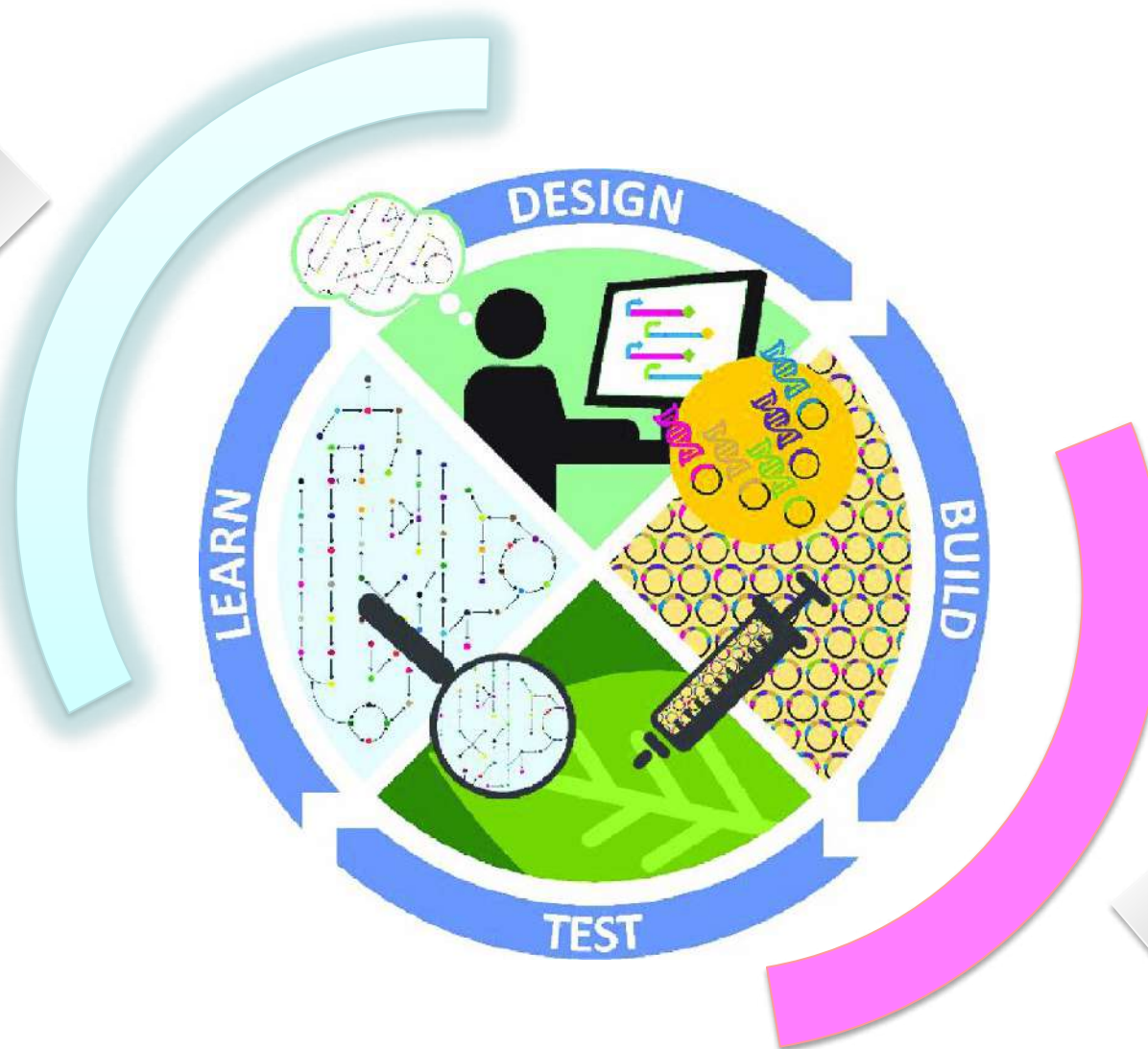
労働資本の限界

DBTLサイクルにおける課題と解決法

AIによる
タンパク質の生成



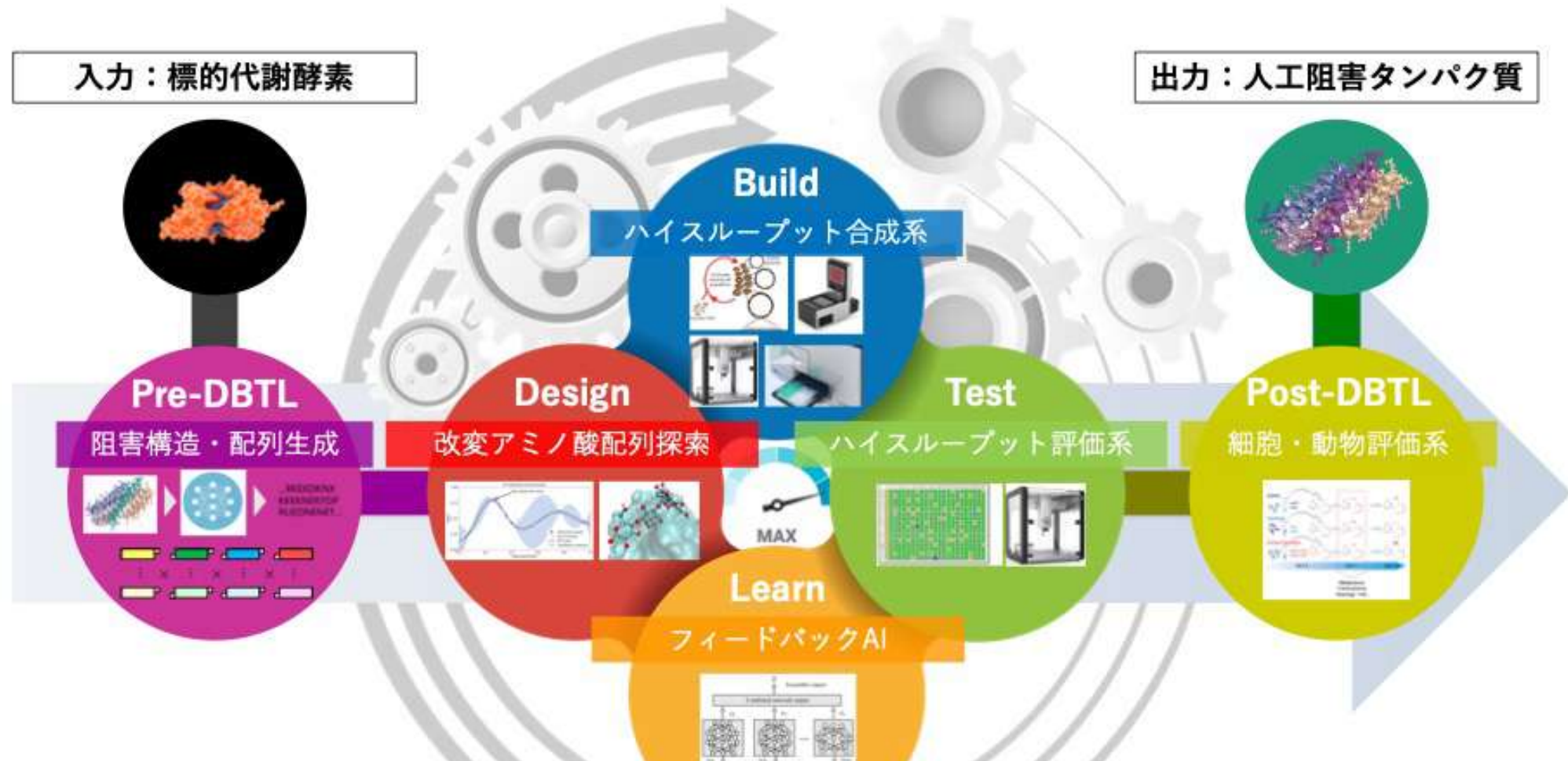
...RKEKDKNX
KKKKNEKYDP
RLIEDNENET...



ロボットによる
実験の自動化



AIとロボットの協働による高速DBTLサイクル



de novo タンパク質デザインプラットフォーム

人類未踏の機能性分子を迅速・安価・自動的に創出

現状のAI・自動化技術とその課題

既存の技術でできること

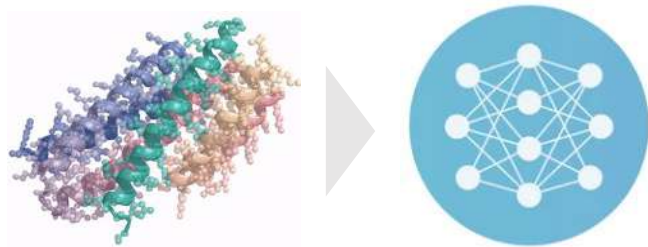
既存化合物の探索・改良

低コスト半自動化
高コスト完全自動化

既存の技術で難しいこと

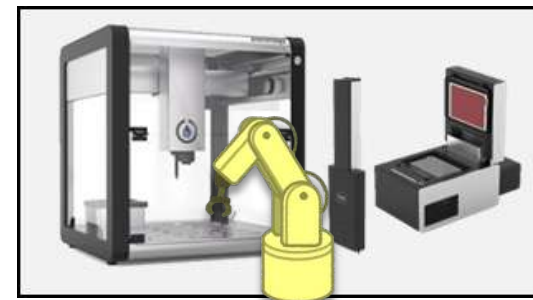
de novo 生成

低コスト完全自動化



...RKEKDKNX
KKKKNEKYDP
RLIEDNENET...

この世に存在しない化合物を作る



人を介さないで作る

AIとロボットの協働による高速DBTLサイクル

入力：標的代謝酵素

出力：人工阻害タンパク質

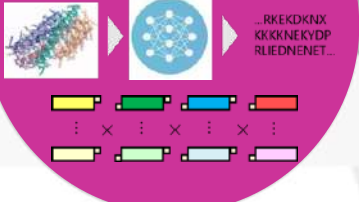
AI

Build
ハイスループット合成系

Test

Post-DBTL

Pre-DBTL
阻害構造・配列生成



...RREKDKNX
KKRKNKYDP
RLIEDNENET...

Design
改変アミノ酸配列探索



Learn
フィードバックAI



ハイスループット評価系

細胞・動物評価系

MAX

データ・モデル駆動型アプローチの融合

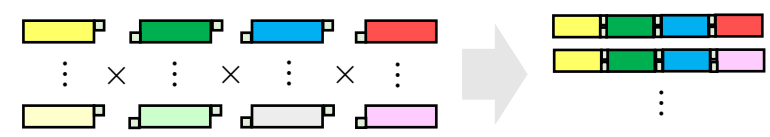
拡散モデル (Pre-DBTL) データ駆動

⇒ 候補の構造・配列を *de novo* に生成する



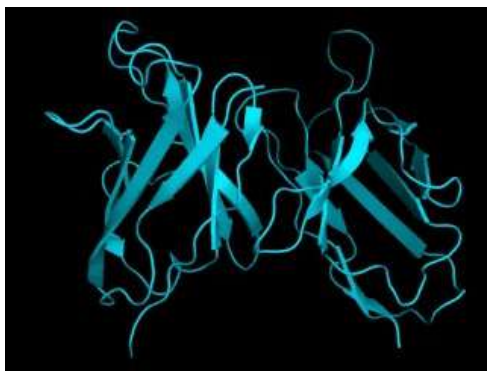
コンビナトリアルアセンブリ (Pre-DBTL)

⇒ 候補を迅速／安価に増やす



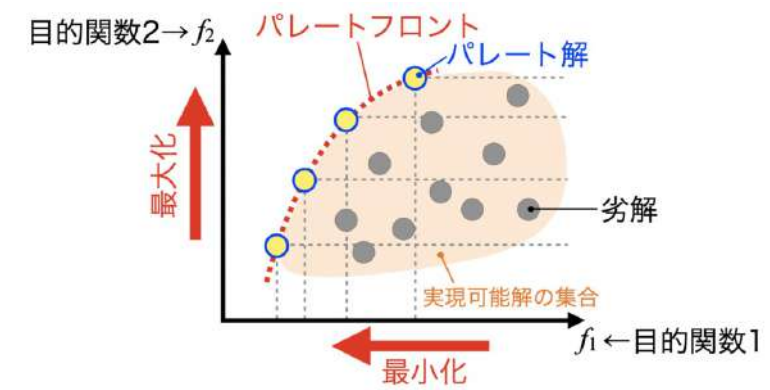
MDシミュレーション (Test) モデル駆動

⇒ 阻害効果を予測する



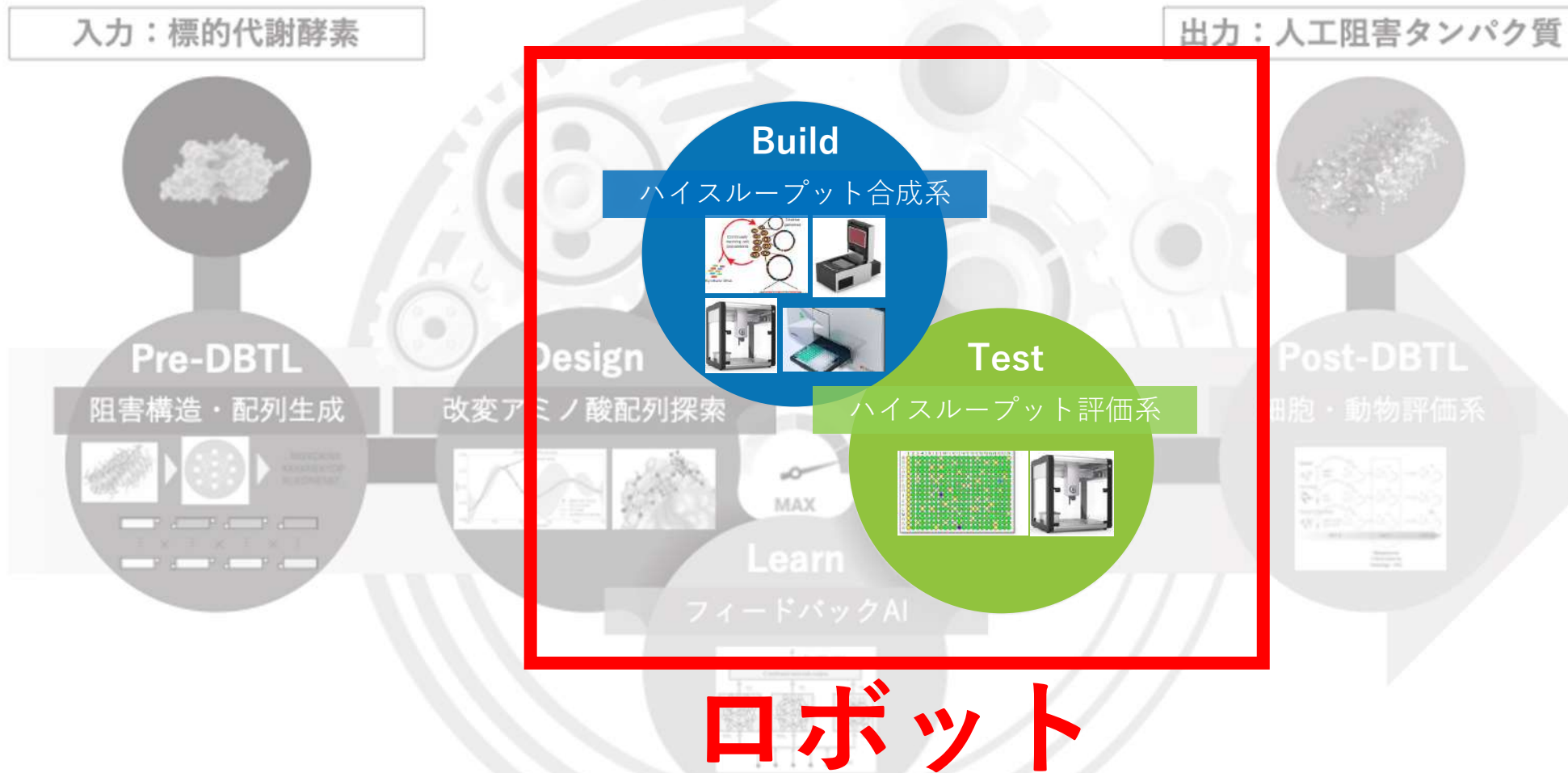
多目的ベイズ最適化 (Design) データ駆動

⇒ 候補を効率的に探索する



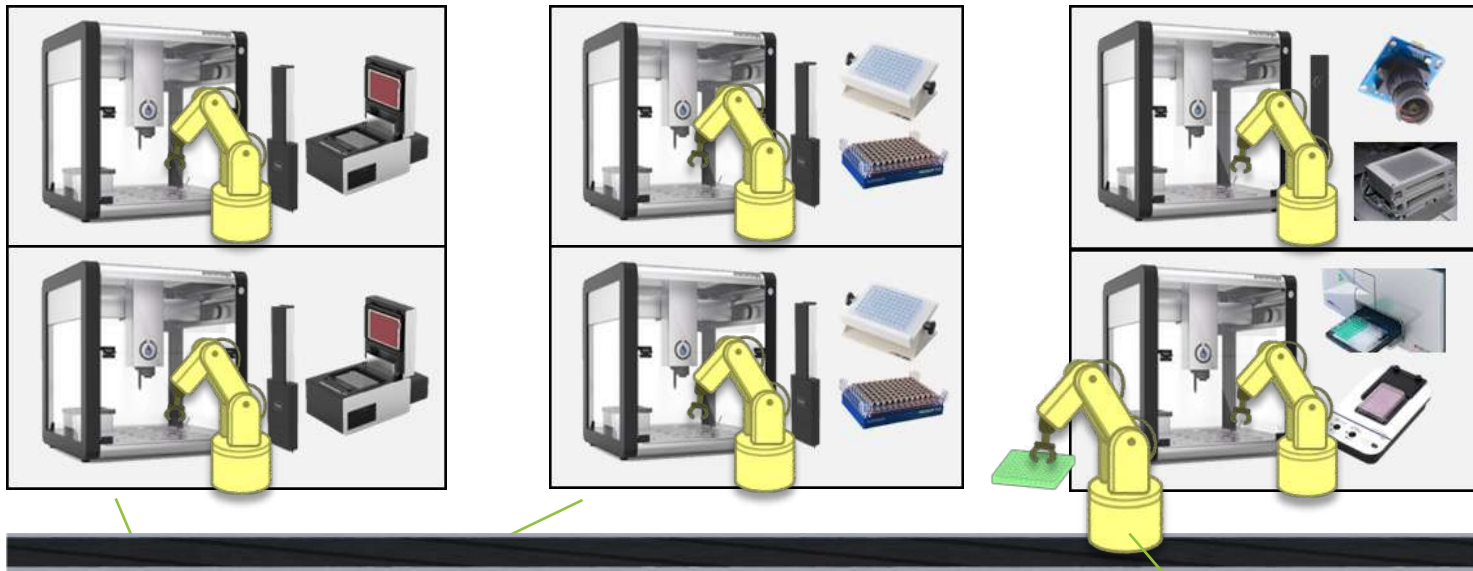
大量かつ低コストの *de novo* 人工タンパク質生成・探索が可能

AIとロボットの協働による高速DBTLサイクル



搬送ロボットのモジュール間連結による 低コスト全自動化

搬送ロボットによりモジュール間を連結し、全自動化する



律速となる工程はモジュールを増設

モジュール間のサンプル搬送

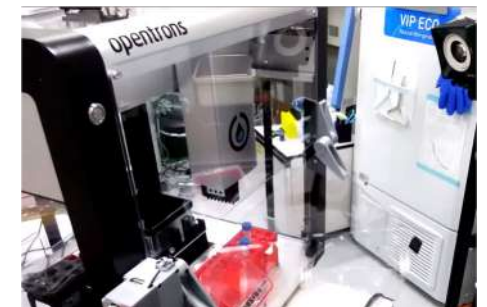
DIYロボット 統括制御で**一気通貫型**の
完全自動実験プラットフォームを**安価**に構築可能



産総研
堀之内 貴明 先生



サンプル搬送精度の検証

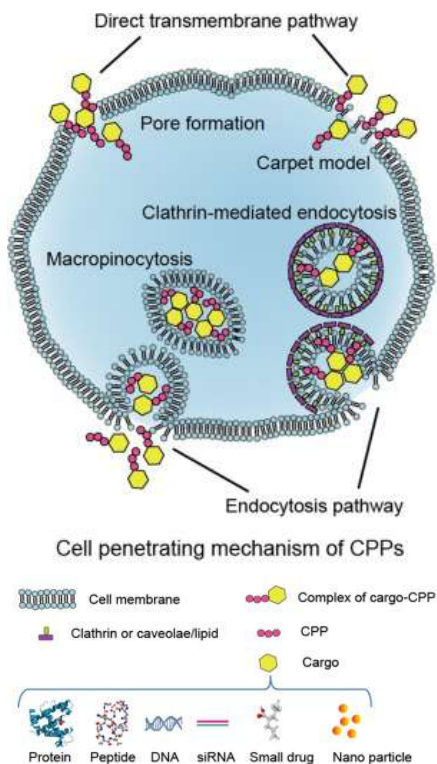


分注機自動開閉モジュール

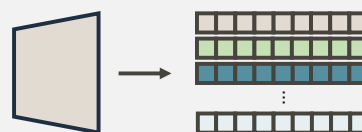
その他の分子設計： 細胞膜透過性ペプチド（CPP）の設計



名大 D2
山畑 伊織 くん

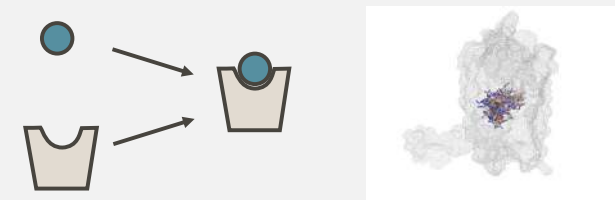


配列生成モデル



多数のCPP候補配列の生成

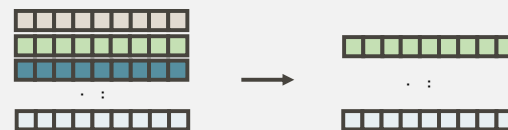
ドッキングシミュレーション



標的受容体とのドッキング

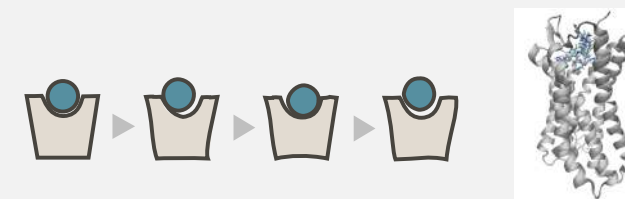
DBTL

ベイズ最適化



CPP候補配列からの選択

分子動力学シミュレーション

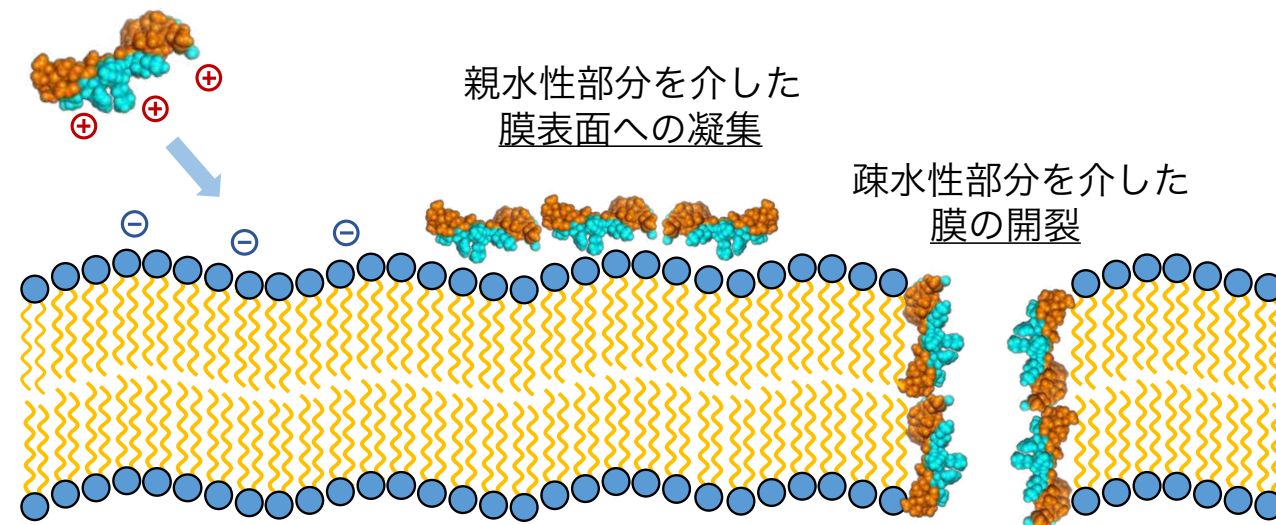


受容体との結合エネルギー算出

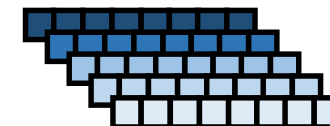
その他の分子設計： 抗菌ペプチド (AMP) の設計



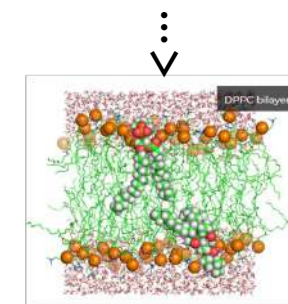
名大 B4
隠岐 興一 くん



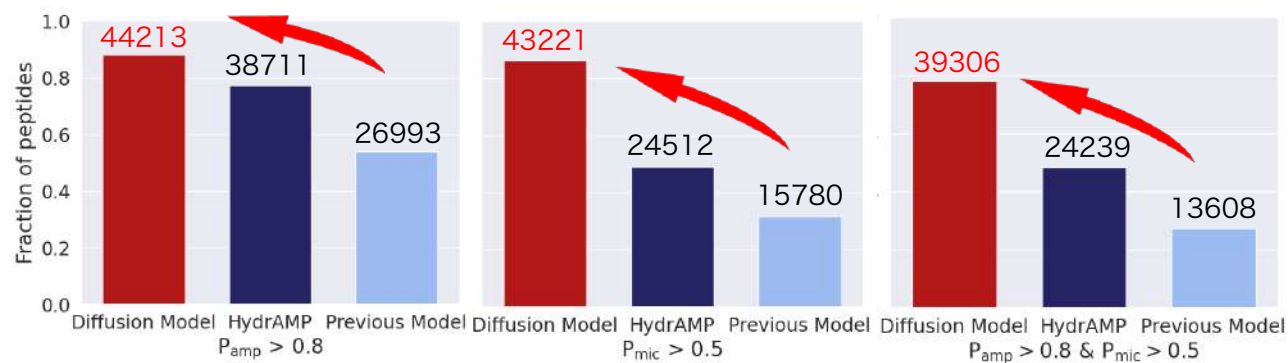
生成配列



シミュレーション



抗菌活性評価



私たちが目指す未来

- AIとロボットの協働により人類未踏のタンパク質を迅速・安価・自動的に創出する基盤技術を開発
- **誰もが利用できる** タンパク質設計AIプラットフォームの開発
- **誰もが利用できる** 安価で拡張性・再利用性の高いロボットモジュールの開発

創薬・材料科学を**人類全体で**加速させる