Resiquimod内封リポソームを使用した腫瘍随伴マクロファージの再教育による抗体依存性細胞貪食の増強

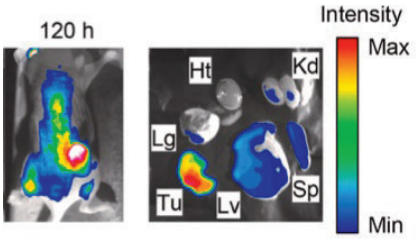
産業科学研究所　生体分子反応科学研究分野

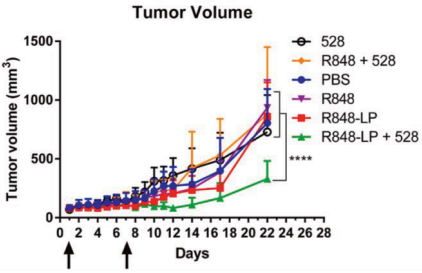
助教 **曽宮 正晴**　Researchmap https://researchmap.jp/masaharusomiya

教授 **黒田 俊一**　Researchmap https://researchmap.jp/read0186039

研究の概要

本研究ではマウス腫瘍移植モデルにおいて、腫瘍組織に存在するマクロファージ(tumor-associated macrophage, TAM)にTLR7/8アンタゴニストであるresiquimod(R848)をリポソームによって送達することで、TAMの表現系を腫瘍促進的なM2タイプから抗腫瘍的なM1タイプに再教育し、抗体医薬品の効果を増強させることに成功した。In vitroおよびin vivoの解析の結果より、R848リポソームがマクロファージをM2からM1タイプに変換し、抗体依存性細胞貪食 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)の活性を増強して、マクロファージによる腫瘍細胞の貪食を促進することが判明した。またR848内封リポソームは、腫瘍移植マウスに静脈内投与すると腫瘍組織へ蓄積し、TAMに効率的に取り込まれることがわかった。腫瘍移植マウスにR848内封リポソームを投与後、腫瘍を標的とする抗体を投与することで、腫瘍の増殖を顕著に抑制できることを示した。





研究の意義と将来展望

R848内封リポソームを投与することで腫瘍組織内のTAMをM2からM1タイプへ再教育し、ADCPを介して抗体医薬品の効果を増強できることを示した。これは従来使用されている抗体医薬品の抗腫瘍効果をさらに増強させる新たな治療戦略の確立につながると期待できる。

特　許

論　文　Li, H; Somiya, M; Kuroda, S. Enhancing Antibody-dependent Cellular Phagocytosis by Re-education of Tumor-associated Macrophages with Resiquimod-encapsulated Liposomes. Biomaterials. 2021 Jan; 268:120601. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120601.

参考URL

キーワード　リポソーム、DDS、マクロファージ、TLRアンタゴニスト、抗体医薬

基底膜への細胞接着の分子基盤の解明

蛋白質研究所　蛋白質化学研究部門
教授 **高木 淳一**　Researchmap https://researchmap.jp/read0105692
准教授 **有森 貴夫**　Researchmap https://researchmap.jp/t_arimori

研究の概要

ラミニンは基底膜の主要な構成分子の一つであり、細胞表面の受容体であるインテグリンに結合することで、上皮細胞を基底膜に接着させ、細胞内に情報を伝える（図1）。この両者の結合は、胚発生、臓器の形成や恒常性維持などに関わる非常に重要な分子間相互作用である。我々は、Fv-clasp という独自の技術を応用することで、インテグリンα6β1およびインテグリンα6β1-ラミニン511複合体の立体構造を、それぞれX線結晶構造解析およびクライオ電子顕微鏡単粒子解析により決定することに成功した（図2）。これらの構造から、インテグリンがどのようにラミニンを認識し、その結果どのように細胞内へと情報を伝達するのかが明らかになった。

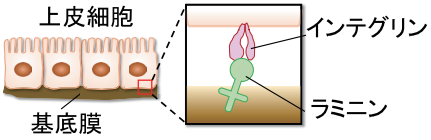


図1　上皮細胞の基底膜への接着

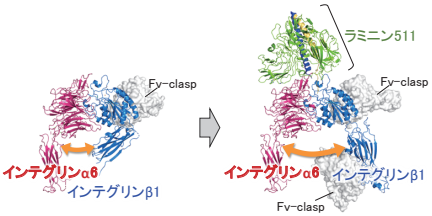


図2　インテグリンα6β1の結晶構造（左）とインテグリンα6β1-ラミニン511複合体のクライオ電子顕微鏡構造（右）

研究の意義と将来展望

ES 細胞や iPS 細胞といった多能性幹細胞の表面にはインテグリンα6β1が多く存在し、ラミニン511をこれらの細胞を接着培養する際に足場（培養基質）として用いると、効率よく培養できることが知られている。ラミニン511は、既に多能性幹細胞の培養基質として実際に広く利用されているが、本研究により、インテグリンα6β1を活性化させる際のラミニン511のはたらきが明らかになったことから、より優れた培養基質の開発が可能になることが期待され、再生医療に大きく貢献すると考えられる。

特　許	
論　文	Arimori, T et al. Fv-clasp: An artificially designed small antibody fragment with improved production compatibility, stability, and crystallizability. Structure. 2017; 25(10): 1611-1622. doi: 10.1016/j.str.2017.08.011 Arimori, T et al. Structural mechanism of laminin recognition by integrin. Nat. Commun. 2021; 12 (1): 4012. doi: 10.1038/s41467-021-24184-8
参考 URL	
キーワード	細胞接着、多能性幹細胞、小型抗体

光で反応性を制御する超分子不斉触媒の開発

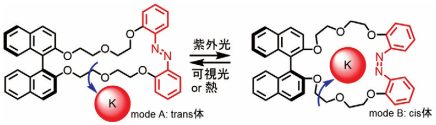
産業科学研究所　機能物質化学研究分野
准教授 **滝澤 忍** Researchmap https://researchmap.jp/read0068650
招へい助教 **近藤 健** Researchmap https://researchmap.jp/300Kondo

研究の概要

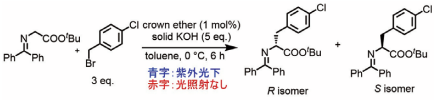
光の波長に応じて環構造が可逆的に変化し、有機触媒活性を調整可能な超分子不斉触媒の開発を行った。本触媒は市販の入手容易な試薬から短工程で合成できるだけでなく、様々な大きさの環構造を触媒内に構築できる。開発した触媒を医薬品中間体として有用な光学活性アミノ酸前駆体の触媒的不斉合成に適用したところ、紫外光照射下では良好な収率かつ高立体選択的に目的生成物を与えた。一方、光を照射しない場合には、触媒活性は大きく低下した。本研究は、固相及び液相に両親媒性を示す不斉相間移動触媒への光応答機能導入の初めての例である。

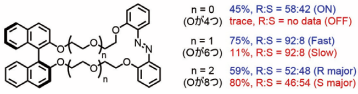
研究の意義と将来展望

持続可能な開発目標 SDGs の達成に向けて、環境低負荷かつ省エネルギー・省資源型のファインケミカルズ合成の必要性はさらに高まっている。本研究で開発した有機触媒は、照射波長により同一触媒から、複数の触媒能を発現可能なため、オンデマンド不斉合成や触媒開発のコスト削減につながる。本研究の光応答型触媒は、光照射による触媒活性の調整だけでなく、生成物の位置選択性や立体選択性の逆転も可能なことが明らかとなりつつある。現在、両鏡像異性体を光の波長制御によって簡便かつ高選択的に作り分ける次世代型不斉合成プロセスの開拓研究を行っている。



Photoswitchable chiral phase transfer catalyst (Azobenezene binaphthyl crown ether)





Photocontrol of reactivity for enantioselective alkylation of glycine Schiff base

特　　許	
論　　文	Kondo, Masaru; Takizawa, Shinobu; Sasai, Hiroaki et al. Photoswitchable Chiral Phase Transfer Catalyst. ACS Catalysis. 2021; 11 (3): 1863-1867. doi: 10.1021/acscatal.1c00057 Kondo, Masaru; Takizawa, Shinobu; Sasai, Hiroaki et al. Azopyridine-based Chiral Oxazolines with Rare-earth Metals for Photoswitchable Catalysis. Chem. Commun. 2021; 57 (60): 7414-7417. doi: 10.1039/D1CC02602J
参考 URL	https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1706168
キーワード	光応答型触媒、不斉反応、アミノ酸合成、クラウンエーテル

ほ乳類性決定遺伝子 Sry のゲノム構造と進化に関する研究

生命機能研究科　エピゲノムダイナミクス研究室
教授 **立花 誠**
Researchmap https://researchmap.jp/read0192906

研究の概要

ほ乳類は性決定遺伝子 Sry の作用によってオス化する。1990年に Sry が発見されて以降、すべてのほ乳類の Sry は単一エキソン遺伝子であると信じられてきた。今回私たちは、マウス Sry は“隠れた”第2エキソンを包含し、ふたつのエキソンからなる新規の Sry 転写産物（Sry-T）を産生することを明らかにした。Sry-T を欠損した XY マウスはメスへと、Sry-T を発現させた XX マウスはオスへと性転換することを見出した。既知の単一エキソンからなる Sry 転写産物（Sry-S）に由来する SRY-S タンパク質は、C 末端のデグロン配列のために不安定である一方で、C 末端にデグロン配列が無い SRY-T タンパク質はより安定であることを明らかにした。これらの実験結果は、SRY-S ではなく SRY-T こそが真の性決定因子であることを示した。

研究の意義と将来展望

Sry が単一エキソン遺伝子であることは、ほ乳類の発生の教科書にも明記されている公然の事実であった。本研究はそれを30年ぶりに覆すことになった。私たちが発見したマウス Sry の第2エキソンは、単一エキソン型 Sry-S がコードする SRY-S の不完全な機能を補うために近年になって進化したものと考えられる。今後は、ヒトを含めた様々なほ乳類の Sry の真の遺伝子構造に関する研究、とりわけ第2エキソンが存在するのかについて詳細な解析が行われるだろう。

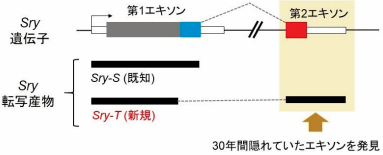


図1. Sry 遺伝子には“隠れた”第2エキソンが存在し、単一エキソンからなる転写産物（Sry-S）とふたつのエキソンからなる転写産物（Sry-T）を産生する

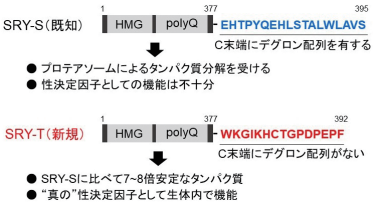


図2. 性決定因子 SRY-S と SRY-T の配列と機能の違い

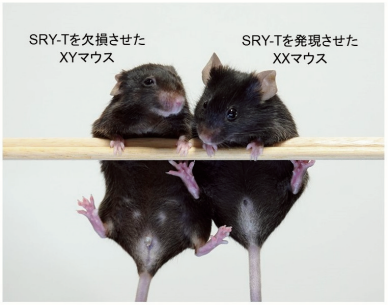
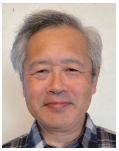


図3. SRY-T を欠損した XY マウスはメスへと、SRY-T を発現した XX マウスはオスへと性転換する

特　許	
論　文	Miyawaki, Shingo; Kuroki, Shunsuke; Maeda, Ryo et al. The mouse Sry locus harbors a cryptic exon that is essential for male sex determination. Science 2020; 370(6512): 121-124. DOI: 10.1126/science.abb6430
参考 URL	https://tachibana-lab.net/
キーワード	性決定遺伝子、進化、ほ乳類、タンパク質分解

汎用的で高感度！超臨界流体を用いた新分析法 ～粉塵中の有害物質から生体高分子まで迅速かつ高感度に分析～



理学研究科　附属基礎理学プロジェクト研究センター

教授 **豊田 岐聡** Researchmap https://researchmap.jp/toyodam
特任研究員 **本堂 敏信** Researchmap https://researchmap.jp/toshi-hondo

研究の概要

プロトン移動反応（PTR）質量分析法(MS)は、気体中の微量な揮発性有機化合物を高感度に検出するための手法として様々な気体試料の分析に応用されてきた。この PTR 質量分析法は、超臨界流体抽出（SFE）やクロマトグラフィー（SFC）などの手法と組み合わせることで、脂質・脂肪酸などの不揮発性有機化合物の検出に応用でき、かつ非常に高い検出感度が得られることがわかってきた。この方法で、イベルメクチン（分子量 875）までのイオン検出が確認でき、脂肪酸では 10~200 amol という極めて低い定量限界が得られることがわかった。

研究の意義と将来展望

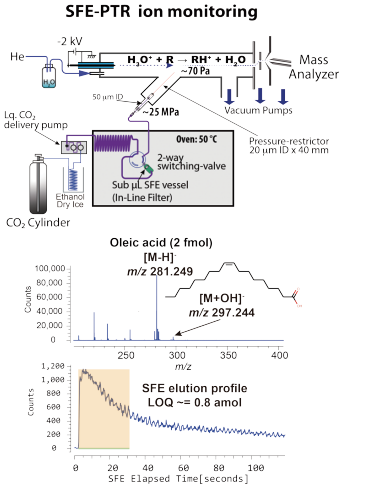
PTR イオン化が CO_2 には不活性であり、SFE の迅速抽出と組み合わせることで、不揮発性有機物の高感度測定ができることは当初から期待していた。今回、脂肪酸について期待を上回る低い定量限界が得られたことで、細胞レベルの脂質代謝研究に応用できる期待が高まった。たとえば体内で生成される脂肪酸の一種、アラキドン酸から派生する一連の代謝物は、痛み、発熱をはじめ、癌、躁うつ病との関連も研究されている。これら脂肪酸は体内に広く分布するが、存在量が少ない上、組織からの抽出操作が煩雑で、量の変化の測定は容易とはいえない。これらが迅速・高感度に定量できるようになれば、炎症箇所等の *in-situ* 分析が可能となり、生理学の発展に貢献できるのではないかと期待している。

Table 1: SFE-DI-PTR Limit of Quantitation

Compound	mass	$log(P)$[1]	positive ion mode		negative ion mode	
Acetaminophen	151.063	2.0	4.9 fmol	$[M+H]^+$	274 fmol	$[M-H]^-$
Phenacetin	179.095	2.0	1.4 fmol	$[M+H]^+$	203 fmol	$[M-H]^-$
Caffeine	194.080	-1.0	0.008 fmol	$[M+H]^+$	–	
Pyrene	202.078	4.6	9.5 fmol	$[M+H]^+$	–	
Oleic acid	282.256	6.1	–		0.048 fmol	$[M-H]^-$
Stearic acid	284.272	6.3	–		10 fmol	$[M-H]^-$
Linolic acid	280.240	5.9	–		0.2 fmol	$[M-H]^-$
Arachidic acid	312.303	7.1	–		27 fmol	$[M-H]^-$
Arachidonic acid	304.240	6.2	–		19 fmol	$[M-H]^-$
Tetracosanoic acid	368.365	8.7	–		17 fmol	$[M-H]^-$
α-Tocopherol	430.381	8.8	63 fmol	$[M+H]^+$	4 fmol	$[M-H]^-$
Vitamine K_1	450.350	9.2	406 fmol	$[M+H]^+$	41 fmol	$[M]^-$
γ-Oryzanol A	602.434	10.2	–		530 fmol	$[M-H]^-$
Reserpine	608.273	4.2	8.3 fmol	$[M+H]^+$	8 pmol	$[M-H]^-$
Ivermectin (B_{1a})	874.508	5.6	2.3 fmol	$[M+NH_4]^+$	–	

References

[1] Scott A. Wildman and Gordon M. Crippen. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 39(5):868–873, September 1999.



特　　許	特願2021-017547
論　　文	Hondo, Toshinobu; Ota, Chihiro; Miyake, Yumi et al. Analysis of nonvolatile molecules in supercritical carbon dioxide using proton-transfer-reaction ionization time-of-flight mass spectrometry. 2021 May 4; 93(17): 6589-6593. doi: 10.1021/acs.analchem.1c00898
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210512_1
キーワード	質量分析・超臨界流体抽出・クロマトグラフィー・プロトン移動反応イオン化

化学発光タンパク質に基づくバイオセンサーを利用した体外検査技術の開発

産業科学研究所　生体分子機能科学研究分野
教授 **永井 健治**
Researchmap https://researchmap.jp/ng1

研究の概要

高光度な化学発光タンパク質を用いて、生体物質を特異的に検出するための化学発光指示薬の開発研究を進めている。“BABI” は新生児黄疸の原因物質であるビリルビンと結合して発光色が青から緑へと変化する指示薬である (図1)。また “Thrombastor” は血液凝固の進行に重要なトロンビンの指示薬であり、トロンビンと反応して発光色が緑から青へと変化する (図2)。それぞれをマウス血液と反応させた結果、標的の濃度に応じた発光色の変化が観察された。またその発光をスマートフォンカメラにて撮影し画像を解析することで、血中での標的濃度の定量計測が可能であることを示した。

研究の意義と将来展望

化学発光指示薬による血中成分の計測は、これまでの検出法と比較して少量のサンプルから迅速に測定結果を得ることができる。また手持ちのスマートフォンカメラなど汎用的な機器で計測が可能なため、検査の導入コストが最低限に抑えられる。現在、在宅、外来、診療所、ベッドサイドなど場所を限定しない「ポイントオブケア検査」の必要性が高まっており、その実現のためのプラットフォーム整備が急務となっている。スマートフォンの普及率およびその高い機能性を活かすことで、誰でも気軽に実施できるポイントオブケア検査法として活用されていくことが期待される。

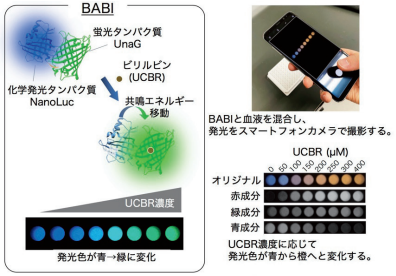


図1. スマートフォンカメラでの撮影による血中ビリルビンの濃度測定

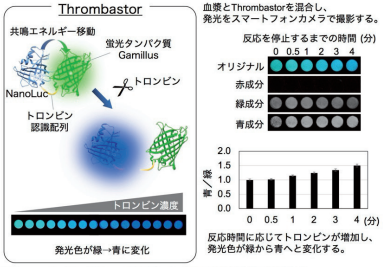


図2. スマートフォンカメラでの撮影による血漿中トロンビン活性の測定

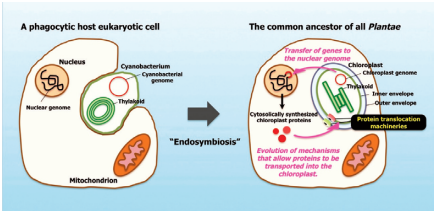
特　許	特願2018-565519　特願2017-18773　PCT/JP2018/002591 特願2018-564671　特願2017-013463　PCT/JP2018/002587
論　文	Itoh, Y; Hattori, M; Nagai, T et al. Ratiome tric bioluminescent indicator for simple and rapid diagnosis of bilirubin. ACS Sensors. 2021; 6(3): 889-895. doi: 10.1021/acssensors.0c02000 Hattori, M; Sugiura, N; Nagai, T et al. Ratiometric bioluminescent indicator for a simple and rapid measurement of thrombin activity using a smartphone. Analytical Chemistry. 2021; 93(40): 13520-13526. doi: 10.1021/acs.analchem.1c02396
参考 URL	https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/bse/index.html
キーワード	発光、検査、スマートフォン、ビリルビン、トロンビン

藻類および植物の葉緑体蛋白質輸送機構の解明とその応用展開

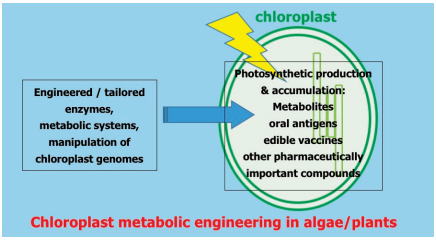
蛋白質研究所　蛋白質高次機能学研究部門
准教授 **中井 正人**
Researchmap https://researchmap.jp/read0011595?lang=ja

研究の概要

植物や藻類の葉緑体が光合成や窒素同化・硫黄同化により生み出す有機物は、地球上の多くの生命活動の源となっている。これら葉緑体の複雑な機能は、2000種類を超える葉緑体蛋白質が葉緑体に正しく運ばれてはじめて発揮される。この輸送の仕組みは、光合成を営むシアノバクテリアが祖先の真核細胞に内共生したことに端を発し、藻類、植物への進化の過程で確立、また変化を遂げてきた。我々はこれまで、モデル植物シロイヌナズナを主な材料として、2013年に蛋白質を葉緑体に運び入れる新奇な輸送チャネル複合体を、2018年にはこのチャネルを通してATPの加水分解エネルギー依存的に蛋白質を引き込む輸送モーター複合体の同定に成功し、葉緑体蛋白質輸送の分子機構解明に大きく寄与してきた。今回、植物の祖先にあたる緑藻の輸送装置の解明に成功した。



光合成真核生物の葉緑体はシアノバクテリアの内共生に由来する。



葉緑体工学を医薬品などの各種化合物の生産に利用する。

研究の意義と将来展望

葉緑体蛋白質輸送（膜透過）機構の解明によりもたらされる知見により、本来植物や藻類が持っていない有用な人工蛋白質や酵素等を様々な植物や藻類の葉緑体へ効率よく蓄積させ機能させる事が可能となる。特に光エネルギーを利用した葉緑体代謝工学と連携させることで、葉緑体を、サプリメント生産、人工抗体や食べるワクチン生産など、植物工場として利用する葉緑体工学の分野への広い応用が期待される。

特　許	
論　文	Ramundo, Silvia; Asakura, Yukari; Nakai, Masato et al. Co-expressed subunits of dual genetic origin define a conserved supercomplex mediating essential protein import into chloroplasts. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020; 117(51): 32739-32749. doi: 10.1073/pnas.2014294117
参考URL	http://www.protein.osaka-u.ac.jp/enzymology/nakaiJ.html
キーワード	植物、葉緑体、蛋白質、緑藻、分子進化

神経細胞内リボソーム機能改善による筋萎縮性側索硬化症治療薬の創出

医学系研究科　神経難病認知症探索治療学
教授 **長野 清一**
Researchmap https://researchmap.jp/read0106301

研究の概要

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動神経の障害により全身の筋力低下や筋肉の萎縮を起こす神経疾患である。大部分の ALS 例では TDP-43と呼ばれるタンパク質が神経細胞内を中心に異常沈着していることが分かっているが、TDP-43が神経細胞においてどのように機能しているのか、また、TDP-43の沈着によってどのようにして ALS が引き起こされるのかは不明であった。

TDP-43は、メッセンジャーRNA（mRNA）と結合する性質を持っており、数多くの mRNA と結合し細胞内での成熟や輸送に働くことが示されている。今回、我々は神経細胞がもつ突起構造である軸索に着目し、TDP-43により軸索へ輸送される重要な mRNA として、リボソームタンパク質をコードする mRNA（リボソームタンパク質 mRNA）を同定した。TDP-43が軸索にリボソームタンパク質 mRNA を運ぶことで、軸索で作られるリボソームタンパク質の量を保ち、そのことが軸索で種々のタンパク質を合成するために必要なリボソームの数を維持し、神経細胞の形態や機能を保つことに繋がることを明らかにした（図1、図2）。

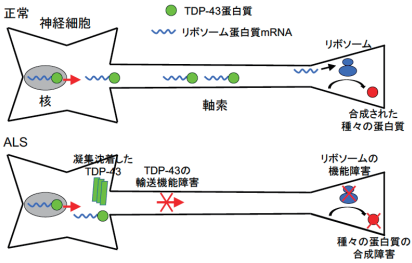


図1.TDP-43異常凝集に伴う ALS 病態モデル

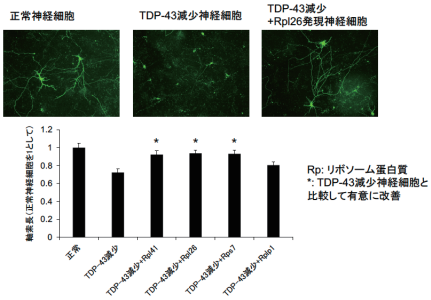


図2.TDP-43減少神経細胞でみられる軸索伸長障害に対するリボソームタンパク質の改善効果

研究の意義と将来展望

今後リボソームタンパク質 mRNA の軸索への輸送やそこでの翻訳、軸索でのリボソームの機能そのものを上昇させる薬剤の同定により、新たな作用機序に基づく ALS の根本的な治療法の開発が可能となる。

特　許	特願2016-087320、特開2017-197443
論　文	Nagano, Seiichi; Jinno, Junki; Abdelhamid, Rehab F. et al. TDP-43 transports ribosomal protein mRNA to regulate axonal local translation in neuronal axons. Acta Neuropathol. 2020; 140(5): 695-713. doi: 10.1007/s00401-020-02205-y
参考 URL	
キーワード	筋萎縮性側索硬化症、TDP-43、mRNA、軸索輸送、リボソームタンパク質

自己情報を自動的に優先処理する脳の仕組み

生命機能研究科
准教授 **中野 珠実**
Researchmap https://researchmap.jp/tamaminakano

研究の概要

人間は、自分の顔が表示されると、他者の顔よりも素早く、正確に反応することが知られています。この自己顔の優位効果は、意識に上らないように（サブリミナル）提示された時でも観察されるため、潜在意識レベルの脳内処理が関係しています。しかし、自己顔の優位効果を生み出す脳の仕組みはこれまで明らかになっていませんでした。

そこで本研究では、サブリミナルに表示された自分の顔と他者の顔に対する脳の活動を機能的磁気共鳴画像法を用いて調べました。すると、自分の顔が表示されたことに気づいていないにも関わらず、自分の顔に対して、脳の深部にある腹側被蓋野という領域が強く活動することを発見しました。この腹側被蓋野は、ドーパミンを放出し、やる気を引き出す報酬系の中枢です。つまり、ドーパミン報酬系が働くことで、自分の顔の情報に対して自動的に注意が向き、反応が促進されるため、自己顔の優位効果が生じるのだと考えられます。

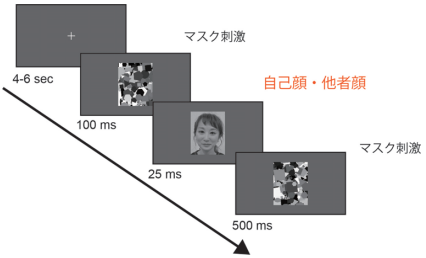


図1　顔のサブリミナル刺激提示法

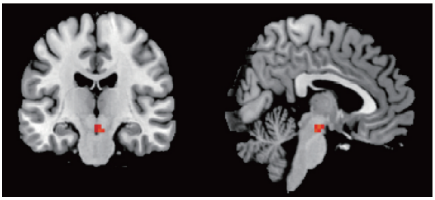


図2　自己顔に対して活動を増やした脳領域（腹側被蓋野）

研究の意義と将来展望

自分の顔をサブリミナルに表示するだけでドーパミン報酬系が活動するという発見は、自己意識を生み出す神経機構の解明につながるだけでなく、潜在意識に働きかけて意欲を操作するなどの応用も期待されます。

特　　許	
論　　文	Ota, C; Nakano, T. Self-face activates the dopamine reward pathway without awareness. Cerebral Cortex. 2021; 31(10): 4420-4426. doi: 10.1093/cercor/bhab096 Ota, C; Nakano, T. Neural correlates of beauty retouching to enhance attractiveness of self-depictions in women. Social Neuroscience. 2021; 16 (2): 121-133. doi: 10.1080/17470919.2021.1873178
参考 URL	https://kitazawa-lab.jp/
キーワード	自己優先効果、ドーパミン、腹側被蓋野、顔認知、自己意識

抗菌創薬やナノデバイス設計に役立つ細菌べん毛モーターのクライオ電子顕微鏡構造

生命機能研究科　日本電子 YOKOGUSHI 協働研究所
特任教授 **難波 啓一**

Researchmap https://researchmap.jp/read0096830

研究の概要

生体高分子の構造解析をわずか数μグラムの水溶液試料で可能にしたクライオ電子顕微鏡と単粒子像解析法は、最近の技術開発により撮影速度を以前の20倍以上に高速化し、以前は数日かかった構造解析に要する数千枚の電顕像撮影を数時間で完了できるようになった。製薬企業が熱望する構造ベース創薬スクリーニングでさえ効率的に実施可能となり世界の製薬企業がこの技術を活用し始めている。サルモネラ等の細菌は多くがべん毛と呼ばれる運動器官を持ち、細胞表面から長く伸びたらせん型べん毛繊維をプロペラとして根元のべん毛モーターの高速回転により推進力を発生させて遊泳する。べん毛運動は病原因子でもあるためべん毛の回転機構は抗菌医薬の開発にも有用な情報である。この直径40 nm 程の回転ナノモーターの分子構造は長らく未解明であったが、クライオ電子顕微鏡の技術進歩により原子レベルの構造が得られ、回転子リングや軸受けリングの構造からべん毛モーターのトルク伝達機構や摩擦によるエネルギー損失ほぼゼロの分子軸受けメカニズムなどが明らかになった。

研究の意義と将来展望

タンパク質分子ナノマシンとしてのべん毛モーター回転子リングや軸受けリングの原子モデルの構造情報は自己構築可能でエネルギー変換効率の高いナノデバイスへの工学応用につながり抗菌医薬の開発基盤としても役立つと期待される。

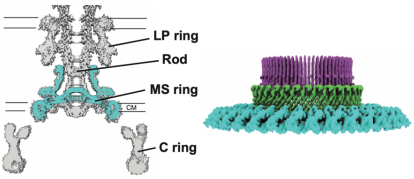


図1 膜を貫通するべん毛基部体の全体像と回転子Sリングの高分解能立体構造

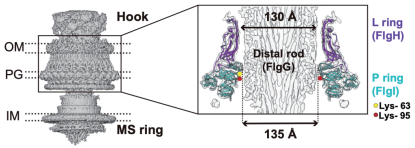


図2 べん毛基部体と軸受けLPリングの高分解能立体構造

特　　許	
論　　文	Kawamoto, Akihiro; Miyata, Tomoko; Makino, Fumiaki et al. Native flagellar MS ring is formed by 34 subunits with 23-fold and 11-fold subsymmetries. Nature Communications. 2021; 12: 4223. doi: 10.1038/s41467-021-24507-9. Yamaguchi, Tomoko; Makino, Fumiaki; Miyata, Tomoko et al. Structure of the molecular bushing of the bacterial flagellar motor. Nature Communications. 2021; 12: 4456. doi: 10.1038/s41467-021-24715-3.
参考 URL	https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_results/papers/detail/1026 https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_results/papers/detail/1028
キーワード	クライオ電子顕微鏡、単粒子像解析法、生体分子構造解析、タンパク質分子ナノマシン、細菌べん毛モーター

医療・ヘルスケア、スマートデバイス、バーチャルリアリティ

バーチャルリアリティを活用してより良い医療を実現する

薬学研究科　医療薬学分野
助教 **仁木 一順**
Researchmap https://researchmap.jp/kazuyuki_niki

研究の概要

高齢化に伴い、がん患者や認知症患者の増加が世界的な問題となっている。また現在、新型コロナウイルスの影響を受けてデジタルトランスフォーメーション（DX）が各分野で急速に進んでおり、医療現場ではデジタル治療に注目が集まっている。そこで私は、バーチャルリアリティ（VR）を活用したデジタル治療を実践することで、がん患者の QOL 向上や新規認知症予防法の開発に取り組んでいる。

研究の意義と将来展望

私は、VR を用いることで終末期がん患者の様々な身体および精神症状が改善することを世界で初めて報告した。この報告はこれまでに多く引用され、また、国内だけでなく国外からも医療への VR 導入についての相談を受けており、波及効果が高いことを実感している。

また私は、VR によって昔を楽しく思い出すアプローチが、認知症周辺症状の一つである“不安”の軽減に有効であることも示唆した。ウィズコロナ、ポストコロナ時代を迎えて一層 DX が加速する現在から将来にかけて、VR を適切に活用すればより良い医療の実現につながるという可能性を世界に先駆けて見出したことは大きな意義があると考える。今後も医療者の立場から、VR も含めた様々なスマートデバイスを活用したデジタル治療の可能性を引き続き検討し、より良い医療の実現を目指していきたい。

図1. 病室で VR を体験する患者

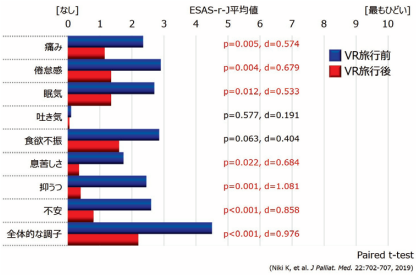


図2. VR 旅行前後における身体・精神症状の変化

特　許

論　文

Niki K, Okamoto, Y, Maeda, I, et al. A Novel Palliative Care Approach Using Virtual Reality for Improving Various Symptoms of Terminal Cancer Patients: A Preliminary Prospective, Multicenter Study. J Palliat Med. 2019; 22(6): 702-707. doi: 10.1089/jpm.2018.0527.
Niki, K, Okamoto, Y, Maeda, I, et al. Responses to Kako et al. (doi: 10.1089/jpm.2019.0072) and Niki et al. (doi: 10.1089/jpm.2018.0233): A Novel Palliative Care Approach Using Virtual Reality for Improving Various Symptoms of Terminal Cancer Patients. A Preliminary Prospective, Multicenter Study. J Palliat Med. 2019; 22(12): 1490. doi: 10.1089/jpm.2019.0487.
Niki, K, Okamoto, Y, Ueda, M, Response to Wang et al., Virtual Reality as a Bridge in Palliative Care during COVID-19 (doi: 10.1089/jpm.2020.0212). J Palliat Med. 2020; 23(7): 692-694. doi: 10.1089/jpm.2020.0261.
Yahara, M, Niki, K, Ueno, K, et al. Remote Reminiscence Using Immersive Virtual Reality May Be Efficacious for Reducing Anxiety in Patients with Mild Cognitive Impairment Even in COVID-19 Pandemic: A Case Report. Biol Pharm Bull. 2021; 44(7): 1019-1023. doi: 10.1248/bpb.b21-00052.
Niki, K, Yahara, M, Inagaki, M, et al. Immersive Virtual Reality Reminiscence Reduces Anxiety in the Oldest-Old Without Causing Serious Side Effects: A Single-Center, Pilot, and Randomized Crossover Study. Front Hum Neurosci. 2021; 14: 598161. doi: 10.3389/fnhum.2020.598161.

参考 URL https://phs-osaka-u-ryouyaku.jimdofree.com/

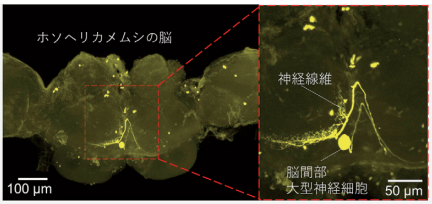
キーワード　バーチャルリアリティ、デジタル治療、緩和ケア、認知症、臨床研究

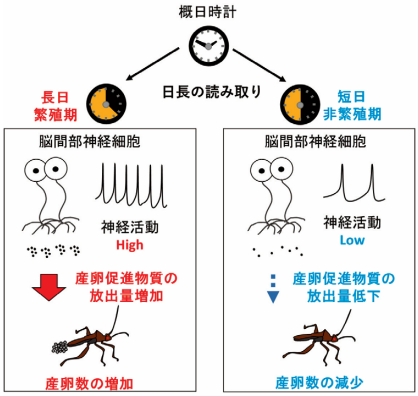
体内時計をもとに季節を読み取る脳内神経機構の解析

理学研究科　生物科学専攻
助教 **長谷部 政治**
Researchmap https://researchmap.jp/masaharuhasebe

研究の概要

多くの動物は1日の日が出ている長さ（日長）の変化から季節を読み取り、体内の生理状態や行動を適切に調節しています。この日長の読み取りには、約24時間周期のリズムを作り出す体内時計：概日時計が重要な役割を果たしていることが示唆されてきました。一方で、生理状態や行動を制御する中枢である脳神経系において、細胞レベルで日長変化にどのように応答し、その細胞レベルでの日長応答に概日時計がどのように寄与しているのかについては分かっていませんでした。私たちは生殖制御に明瞭な日長応答が見られるホソヘリカメムシを用いることで、脳内の産卵促進ニューロンの自発的な神経活動が日長に応じて明瞭に変化することを発見しました。更に、概日時計遺伝子の発現を抑制することで、その神経活動レベルでの日長応答が消失することも明らかにしました。





研究の意義と将来展望

体内時計を用いた日長応答は、様々な生物の季節適応に重要であることが示唆されています。私たちは細胞レベルでの解析技術と遺伝子操作技術を組み合わせることで、脳神経系の細胞レベルでの日長応答に概日時計遺伝子が重要であることを初めて実証することに成功しました。今後、本研究で用いた解析手法が様々な動物種で応用されることで、動物種全般における概日時計に基づいた季節応答機構の全貌が明らかになっていくことが期待されます。

特　許
論　文　Hasebe, Masaharu; Shiga, Sakiko. Oviposition-promoting pars intercerebralis neurons show period-dependent photoperiodic changes in their firing activity in the bean bug. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2021; 118(9): e2018823118. doi: 10.1073/pnas.2018823118
参考 URL　https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210224_1
キーワード　季節応答、体内時計、脳、神経活動、遺伝子操作

ヒトiPS細胞を用いた、杯細胞を含有する機能的結膜上皮の作製

医学系研究科　幹細胞応用医学寄附講座
寄附講座教授 **林 竜平** Researchmap https://researchmap.jp/stemed0701
特任研究員 **能美 君人** Researchmap https://researchmap.jp/kimi-hito

研究の概要

我々の研究グループは、ヒトiPS細胞からムチン分泌能を有する機能的な結膜上皮を作製する方法を新たに確立しました。

眼球の表面は角膜と結膜からなり、結膜は涙液層の維持を担っていますが、その機能が低下すると眼の表面が乾燥し、ドライアイなどの疾患になります。今回、我々はヒトiPS細胞から誘導した二次元の眼オルガノイドを用い、EGF受容体シグナルを活性化することで結膜細胞を選択的に誘導できることを見出しました。さらに、セルソーターを用いて単離したiPS細胞由来の結膜上皮前駆細胞のさらなる成熟培養を行った結果、結膜上皮および杯細胞への分化にはKGFが必要であることを明らかにしました（図1）。

本研究成果により、これまで困難であったヒト結膜細胞の大量入手が可能となり、ドライアイなどに対する創薬研究や再生医療研究において大きな進捗が期待されます。

研究の意義と将来展望

本研究成果により、これまで入手が困難であったヒト結膜細胞をiPS細胞から分化誘導し、結膜や角膜を含む、眼表面上皮の機能解析や発生過程を解明するための研究ツールとして利用することが可能となりました。さらには、結膜細胞をターゲットとしたドライアイなどの眼疾患に対する創薬研究への利用や、眼表面の再生治療法開発のための研究ツールとして提供できることも期待されます。

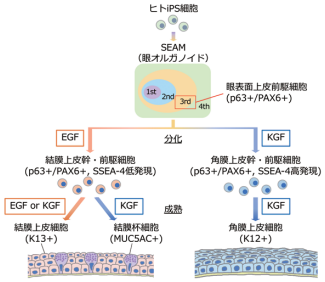


図1. 本研究のまとめ
ヒトiPS細胞由来の眼様オルガノイド（SEAM）のzone 3に眼表面上皮細胞が存在し、分化培養によりEGFにより結膜上皮、KGFにより角膜上皮が誘導される。

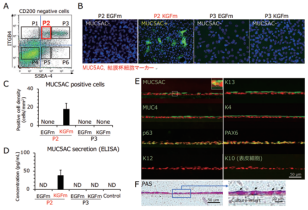
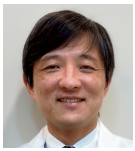


図2. SEAM由来の結膜上皮組織の作製
(A-B) EGFを添加し培養したSEAMのFACSと単離細胞のMUC5A免疫染色。(C-D) 各培養条件におけるMUC5AC陽性細胞数とMUC5AC濃度（ELISA）。(E-F) SEAM由来結膜上皮組織の免疫染色およびPAS染色。

特　　許	特願2018-98954、PCT/JP2019/20364
論　　文	Nomi, Kimihito; Hayashi, Ryuhei; Ishikawa, Yuki et al. Generation of functional conjunctival epithelium, including goblet cells, from human iPSCs. Cell Rep. 2021 Feb 2; 34(5): 108715. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108715. Hayashi, Ryuhei; Ishikawa, Yuki; Sasamoto, Yuzuru et al. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function. Nature. 2016 Mar 17; 531(7594): 376-80. doi: 10.1038/nature17000. Epub 2016 Mar 9.
参考URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210203_1 https://www.amed.go.jp/news/release_20210203-02.html
キーワード	結膜上皮、杯細胞、EGF、KGF、SEAM

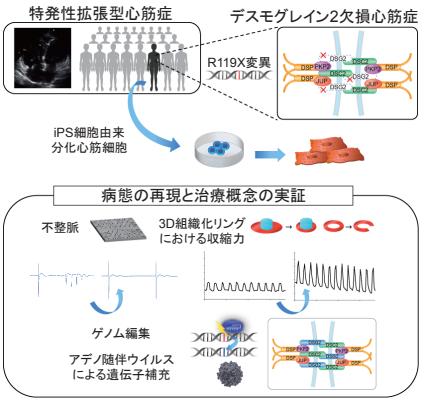
難治性心筋症ヒトモデル細胞の樹立と病態解明

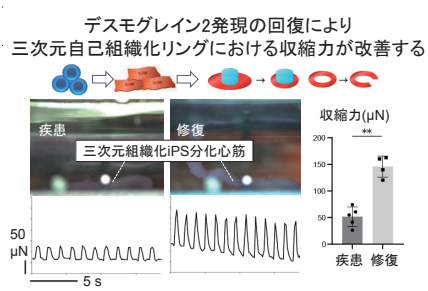


医学系研究科　重症心不全内科治療学共同研究講座
特任准教授 **肥後 修一朗**
Researchmap https://researchmap.jp/s.higo

研究の概要

拡張型心筋症は、左心室収縮力の低下と左心室の拡大を生じる指定難病のひとつです。我々は、若くして特発性拡張型心筋症と診断され重症心不全に至った症例に対して、遺伝子解析、心筋病理解析を行い、本症例の病因がデスモグレイン2欠損であることを見出しました。デスモグレイン2は細胞同士をつなぎ留め、収縮する力を伝達する介在板を構成するタンパク質です。これまでに、デスモグレイン2が完全に欠損することにより重症心不全に至った症例は世界でも報告はありませんでした。疾患 iPS 細胞を用いて、三次元心筋組織を作成することで、分化心筋における不整脈・心筋収縮力低下を再現しました。さらに、疾患 iPS 細胞に対してゲノム編集を用いて変異を修復、またはアデノ随伴ウイルスを用いて正常なデスモグレイン2遺伝子を導入することで、不整脈や、低下した心筋収縮力が改善することを証明しました。





研究の意義と将来展望

2021年現在、日本では心臓移植希望登録者数は900名を超え、その多くを拡張型心筋症が占めています。本研究は、特発性（原因不明）と診断される拡張型心筋症のなかに介在板構造が破綻したデスモグレイン2欠損心筋症が存在することを明らかとし、iPS 分化心筋を用いてその病態と遺伝子補充の治療概念を実証しました。今後の難治性心筋症に対する精密医療の実現に寄与すると考えられます。

特　　許	特願2020-44996、PCT/JP2021/10137
論　　文	Shiba M, Higo S, Hikoso S, Sakata Y. Phenotypic recapitulation and correction of desmoglein-2-deficient cardiomyopathy using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. Hum Mol Genet. 2021 Jul 9;30(15):1384-1397. doi: 10.1093/hmg/ddab127.
参考 URL	http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page_id=37187
キーワード	拡張型心筋症、デスモグレイン2、ヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞、ゲノム編集、アデノ随伴ウイルス

非コードRNAによる細胞内構造構築機能の研究

生命機能研究科
教授 **廣瀬 哲郎**
Researchmap https://researchmap.jp/tets_hirose

研究の概要

ヒトゲノムが産生する数万種類もの非コードRNAの中には、細胞内構造体の骨格として働くものがある。RNAがいかにして巨大な構造体を形成するかについて、ソフトマター物理学理論と実験検証によって、RNA-タンパク質複合体によるミセル化が構造構築の鍵となることを突き止めた。一方で、非コードRNAを骨格とした構造体が細胞内でどのように働いているかを解析し、非コードRNAのメチル化を介したスポンジ機能によって熱ストレス応答に関わる遺伝子発現を制御していることを明らかにした。

研究の意義と将来展望

ポストゲノム時代に現れた非コードRNAの中には、相分離を誘発して細胞内構造体を形成するものが存在する。本研究では、RNAによる相分離誘導が、世界中で研究されているタンパク質による典型的な液-液相分離とは異なるミセル化によることを示し、非コードRNAによる構造体内部構造の形成機構を明らかにした点で相分離研究の基盤となる先駆的成果と言える。一方で、細胞内での相分離構造体の作用機構について、RNAメチル化を介したスポンジ機構による温度依存的な遺伝子発現制御機構を明らかにした。この成果は細胞内相分離の意義を示した点で意義深い。これらの成果は今後の細胞内相分離の分子機構や生体機能の理解のための基盤知見となりうる。

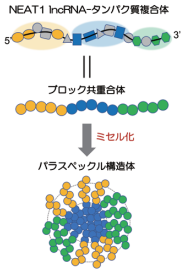


図1. 核内構造体パラスペックルはNEAT1 lncRNA-タンパク質複合体（ブロック共重合体）のミセル化によって形成される

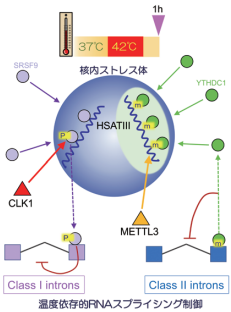


図2. 核内ストレス体は熱ストレスに応答して形成され、ストレス回復期に相分離環境内で制御タンパク質のリン酸化るつぼ機能、RNAメチル化を介したスポンジ機能によって遺伝子発現制御を行っている

特許	
論文	Yamazaki, Tomohiro; Yamamoto, Tetsuya; Yoshino, Hyura et al. Paraspeckles are constructed as block copolymer micelles. The EMBO Journal 2021; 40(12): e107270. doi: 10.15252/embj.2020107270 Ninomiya, Kensuke; Iwakiri, Junichi; Aly, Mahmoud K et al. m6A modification of HSATIII lncRNAs regulates temperature-dependent splicing. The EMBO Journal 2021; 40(15): e107976. doi: 10.15252/embj.2021107976
参考URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210422_1 https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210629_1
キーワード	非コードRNA、遺伝子発現、細胞内構造、相分離、ストレス応答

ゲノム伝達に関わるタンパク質複合体の構造解析

生命機能研究科
教授 **深川 竜郎**
Researchmap https://researchmap.jp/fukagawa_tatsuo

研究の概要

生命の正常な維持には、生命の設計図であるゲノム情報の次世代細胞への正確な伝達が必須です。ゲノム情報を含む染色体の不正確な伝達は、ゲノムの不安定性を引き起こし、細胞のがん化に関与します。したがって、染色体がいかに正確に伝達されるのかについてのメカニズムを研究することは、基礎生物学的にだけでなく、医科学的にも極めて重要と言えます。染色体伝達は、染色体上に形成される動原体と紡錘体微小管が結合し、染色体を娘細胞へ引っ張っていくことによって遂行されます。私たちは、この伝達のメカニズムを理解するために、動原体に関する機能・構造研究を展開しています。特に、最近は、動原体を構成する巨大タンパク質複合体の構造解析研究を精力的に行い、日本発のオリジナルな成果をあげています。

研究の意義と将来展望

染色体伝達の異常が、各種の病気を引き起こすことから、これに関わるタンパク質複合体を高い解像度で構造解析することは、染色体伝達のメカニズムを理解する上で、きわめて有意義と言えます。また、がん細胞では、異常な染色体伝達の結果、細胞が異常増殖することが知られているので、動原体タンパク質は、抗がん剤設計のための標的分子と考えられています。高い解像度でのタンパク質構造は、ドラッグデザインのために有用な知識を提供できます。

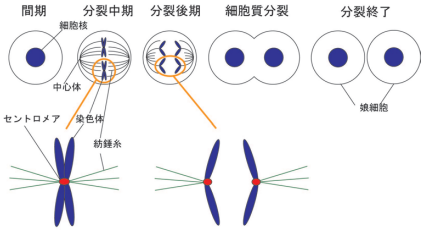


図1. 細胞分裂に伴う染色体分配の模式図。細胞分裂期において、細胞の極から伸びた紡錘糸が染色体のセントロメア領域と結合し、染色体を娘細胞へ分配する。

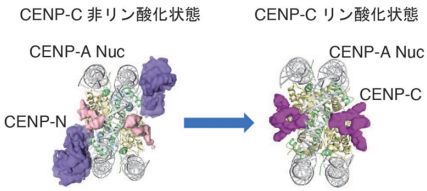


図2. クライオ電子顕微鏡解析による CENP-A ヌクレオソームに結合する CENP-C と CENP-N の関係。CENP-C がリン酸化されると CENP-N を押し出して CENP-C が優先的に結合する。

特　　許	特許第4820995号、特許4787960号
論　　文	Ariyoshi, Mariko; Fukagawa, Tatsuo et al. Cryo-EM structure of the CENP-A nucleosome in complex with phosphorylated CENP-C, EMBO Journal. 2021; 40(5): e105671. doi: 10.15252/embj.2020105671 Hori, Tetsuya; Fukagawa, Tatsuo et al. Essentiality of CENP-A depends on its binding mode to HJURP, Cell Reports, 2020; 33(7): 108388. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108388
参考 URL	https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/fukagawa/research_j.html
キーワード	染色体、細胞分裂、セントロメア、動原体、がん

合成アルカリゲネス菌リピドAの優れたアジュバント作用を利用した有効性・安全性の高い次世代ワクチンの開発

理学研究科　化学専攻

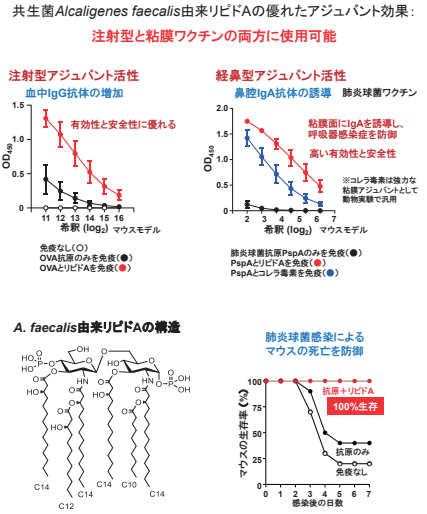
教授 **深瀬 浩一**　Researchmap　https://researchmap.jp/read0076573
助教 **下山 敦史**　Researchmap　https://researchmap.jp/ashimo_
招へい教授 **國澤 純**　Researchmap　https://researchmap.jp/-9871

研究の概要

アジュバントとは、ワクチンの効果を高めるために、ワクチンと共に投与される物質である。本研究では、粘膜免疫と全身性免疫の両方を効果的に活性化するアジュバントとして、小腸粘膜組織のリンパ節であるパイエル板に共生するアルカリゲネス菌由来の糖脂質リピドAを開発した。安定供給と品質管理のために、化学合成によるリピドAアジュバントの製造法を開発し、合成リピドAアジュバントが適度な免疫活性化能を有し、粘膜免疫と全身性免疫を効果的に活性化すること、このアジュバントを含む経鼻ワクチンは、マウスモデルで病原体に対して優れた防御効果を有することを示した。

研究の意義と将来展望

抗原のみでは効果的に免疫を獲得できないため、ワクチンの効力を高めるためにアジュバントの添加が必要であるが、有効性と安全性を兼ね備えたアジュバント開発は簡単ではない。そこで身体の中で共生する細菌由来の分子は宿主の免疫系を適度に制御するというアイデアの基に、アルカリゲネス菌リピドAを新規アジュバントとして開発した。化学合成アルカリゲネス菌リピドAは、粘膜免疫と全身免疫を効果的に高め、注射型ワクチン、経鼻ワクチンあるいは経口ワクチンなどの様々なタイプのワクチンに使用可能であるとともに、炎症などの副反応が少なく、安全性に優れているという特徴を有しており、今後様々なワクチン開発への応用が期待される。



特　　許	特願2019-501132, 特願2017-30179
論　　文	Shimoyama, A; Kunisawa, J; Kiyono, H; Molinaro, A; Fukase, K et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2021; 60(18):10023-10031. doi: 10.1002/anie.202012374. Liu, Z; Hosomi, K; Shimoyama, A; Fukase, K; Kunisawa, J et al. Frontiers in Pharmacology 2021; 763657. doi: 10.3389/fphar.2021.763657. Yoshii, K; Hosomi, K; Shimoyama, A; Fukase, K; Kunisawa, J et al. Microorganisms 2020; 8(8): 1102. doi: 10.3390/microorganisms8081102.
参考 URL	https://www.nibiohn.go.jp/information/nibio/2021/09/007301.html https://www.sci.osaka-u.ac.jp/ja/wp-content/uploads/2021/09/PRfukase_rev.pdf https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/seikagaku_seitaibogyo/jeiis/pdf/No20/No20-1.pdf https://www.peptide.co.jp/new-product/4369.html
キーワード	アジュバント、ワクチン、粘膜、免疫、抗原

肝内胆管癌における腫瘍内因性ケモカイン制御による抗腫瘍免疫応答の活性化と治療薬への応用

医学系研究科　消化器外科学

医員 **福田 泰也**　Researchmap https://researchmap.jp/yfukuda.hbp

教授 **江口 英利**　Researchmap https://researchmap.jp/abcdabcdabcd

研究の概要

肝内胆管癌は根治切除後にも高頻度に再発を来たす予後不良な癌腫である。これまでに有効性が示されている化学療法は少なく、新規治療戦略を講じる上で、腫瘍側、宿主側両因子からの制御が極めて重要である。IFN-γ誘導性ケモカインであるCXCL9は、免疫細胞の遊走を促し、腫瘍免疫に深く関与する。本研究では、肝内胆管癌における腫瘍内因性CXCL9の発現ががん免疫微小環境に与える影響について検討した。

研究の意義と将来展望

近年、免疫チェックポイント阻害薬の出現とともに、腫瘍免疫の重要性が再認識されている。しかし、肝内胆肝癌における実績は乏しく、作用機序の異なる免疫学的アプローチよるがん微小環境の改善や免疫チェックポイント阻害薬の奏功性向上を目的とした治療薬の探索は重要である。本研究では、腫瘍内CXCL9発現が肝臓内抗腫瘍免疫の主因子の一つであるNK細胞の浸潤に関与し、肝内胆管癌患者の予後にも影響することを明らかにした。この知見は、他がんにおいても腫瘍内ケモカインの発現制御が抗腫瘍免疫応答を活性化し、治療に繋がる可能性を示唆している。ハイスループットスクリーニングなどを用いて効率的に腫瘍内ケモカインを制御できる薬剤が同定できれば、化学療法や免疫チェックポイント阻害薬との併用によって抗腫瘍免疫および抗腫瘍効果をより高めることができる可能性がある。

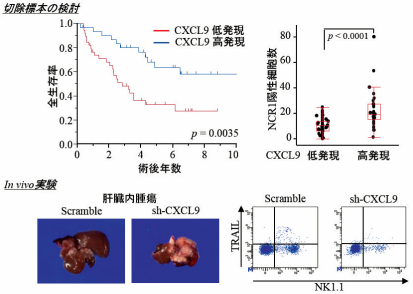


図1. 肝内胆管癌における腫瘍内因性CXCL9発現の意義

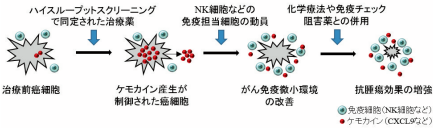


図2. 腫瘍内ケモカイン制御による化学療法や免疫チェック阻害薬の効果増強

特　許

論　文　Fukuda, Yasunari; Asaoka, Tadafumi; Eguchi, Hidetoshi et al. Endogenous CXCL9 affects prognosis by regulating tumor-infiltrating natural killer cells in intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Sci. 2020; 111(2): 323-333. doi: 10.1111/cas.14267. Epub 2020 Jan 23.

参考 URL

キーワード　肝内胆管癌、CXCL9、NK細胞、ケモカイン、腫瘍浸潤リンパ球

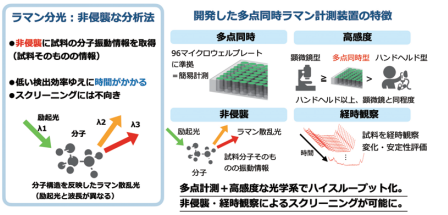
多点同時ラマン計測装置の開発

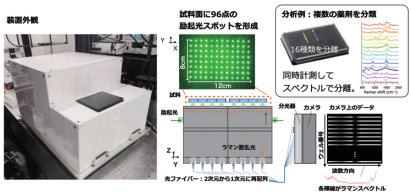
工学研究科　物理学系専攻
教授 **藤田 克昌**　Researchmap https://researchmap.jp/read0089911
特任助教 **畔堂 一樹**　Researchmap https://researchmap.jp/kazukibando?lang=ja

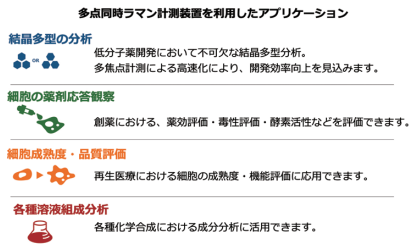
研究の概要

ラマン散乱光は、試料分子構造固有の振動エネルギーを反映する波長を分光分析する手法であり、非侵襲に成分分析が可能である。そのため、ラマン分光は様々な分野で分析技術の一つとして活用が期待される。しかし、ラマン散乱光は励起光のおおよそ100万分の1程度の極めて微弱な光であるため、一般には測定点1点につき、1回あたり数秒、場合によっては数分の測定時間が必要である。多数の試料を分析する場合には、非常に長い時間を要する。

本研究では、光学系を工夫することで、多点同時に、高い集光効率でラマンスペクトルを取得する方法を提案し、ハイスループット検出が必要な場面での活用を目指している。市販の96穴マイクロウェルプレート上の96の試料を同時に分光分析する装置の開発に成功し、アプリケーション開発を進めている。







研究の意義と将来展望

ラマン分光分析にかかる時間が大幅に短縮できれば、製薬・創薬のスクリーニング試験、再生医療における細胞診断、食品製造現場における品質管理、セキュリティ面での爆発物の分析などへの幅広い応用が期待できる。ラマンスペクトルという豊富な情報を多点同時検出する価値は高い。我々は、既に、開発した試作機をもとに、製薬・創薬におけるアプリケーション開発や、さらなる高感度化を目指して開発を続けている。

特　許	特許番号622723（特願2015-017431(PCT/JP2016/052707)）
論　文	Kawagoe, Hiroyuki; Ando, Jun; Fujita, Katsumasa et al. Multiwell Raman plate reader for high-throughput biochemical screening. Sci. Rep. 2021; (11): 15742. doi: 10.1038/s41598-021-95139-8
参考 URL	https://lasie.ap.eng.osaka-u.ac.jp/home_j.html
キーワード	ラマン分光、スクリーニング、分光分析、ハイスループットスクリーニング、創薬

皮膚筋炎の発症メカニズム

医学系研究科　皮膚科学
教授 **藤本 学**
Researchmap https://researchmap.jp/read0122743

研究の概要

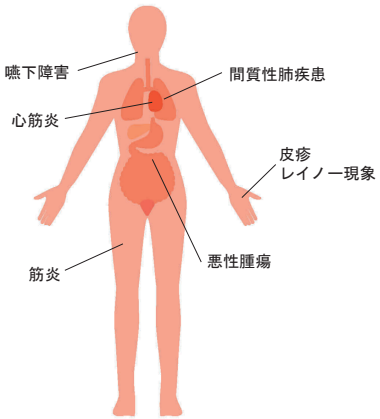
膠原病の代表的な疾患である皮膚筋炎は自己免疫が発症に関わっていると考えられており、transcriptional intermediary factor 1-γ（TIF1-γ）に対する自己抗体が約20%の例で陽性になります。本研究では、ヒトTIF1-γタンパクを免疫して筋炎を発症させるマウスモデルを樹立しました。この新規動物モデルはヒト皮膚筋炎の病態に類似していると考えられ、発症メカニズムの解明や新規治療薬の開発やスクリーニングなど創薬にも有用であることが期待されます。

研究の意義と将来展望

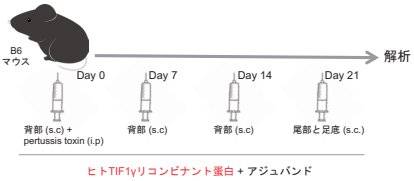
本筋炎マウスモデルは、実際のヒトの疾患で明らかになっている自己抗原の免疫によって発症を誘導できることで、ヒトの病態に即した系として実際のヒト皮膚筋炎の発症メカニズムの解明や治療薬の開発・評価につながることが期待されます。

抗TIF1-γ抗体が陽性になる皮膚筋炎は、しばしば悪性腫瘍を合併することが知られており、腫瘍抑制遺伝子の働きをもつTIF1-γ遺伝子の変異が悪性腫瘍に生じると自己免疫応答を誘導する可能性が示唆されています。本研究においてTIF1-γに対する免疫応答が筋炎を実際に発症させることが実証されたため、悪性腫瘍合併皮膚筋炎を一つのモデルとして、膠原病の病院から発症までの一連の流れを包括的に説明できることにもなり、今後の膠原病の発症機序解明に向けて大きな意義をもつものと考えられます。

皮膚筋炎・多発性筋炎において出現する病変



TIF1γ免疫筋炎マウスモデル



特　許
論　文　Okiyama, N; Ichimura, Y; Shobo, M; Tanaka, R et al. Immune response to dermatomyositis-specific autoantigen, transcriptional intermediary factor 1γ can result in experimental myositis. Ann Rheum Dis. 2021 Sep; 80(9): 1201-1208. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218661.
参考URL
キーワード　膠原病、皮膚筋炎、自己免疫

動物行動を理解するための機械学習技術

情報科学研究科
准教授 **前川 卓也**
Researchmap https://researchmap.jp/takumae80/

研究の概要

動物の行動は、外界からの入力とその内部処理の帰結であり、行動を計測・分析することで、動物の内部メカニズムの理解に繋がる。本研究では、動物の移動行動の計測・分析の最新手法を機械学習技術に基づき開発してきた。小動物に搭載するカメラを備えた従来のバイオロギングデバイスでは、バッテリ重量の制約上、常に映像を撮影し続けることは困難であり、生態学的に重要な発生頻度の低い行動を撮影することは困難だった。本研究グループでは、消費電力の小さいセンサで動物の行動を自動で認識する人工知能を搭載したバイオロギングデバイスを世界で初めて開発し、特定の行動（例：採餌の瞬間）が発生したときのみカメラによる録画を行うことができるようになった。また、ロギングデバイスによって得られた大量の動物移動行動データの分析を支援する深層学習手法を開発した。動物の移動軌跡の比較分析（例：病気と健常のマウス群の比較）を対象とし、比較群に特徴的な部分軌跡を自動的に検出、生物学者に提示する手法を開発した。分析手法により、パーキンソン病マウスが空間の探索を行いづらくなる特徴や、天敵に遭遇した際に“死にまね”をする昆虫の逃避戦略等が新たに発見できた。

研究の意義と将来展望

これらの計測・分析手法により、人間や動物に共通する病気の理解や気候変動下での害獣との共生を加速させる可能性がある。

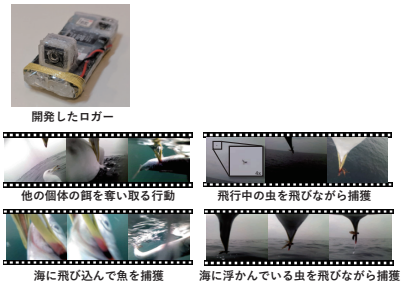


図1

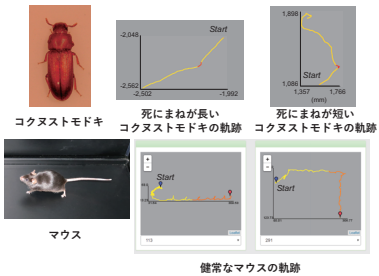


図2（写真提供：岡山大学，同志社大学）

特　　許	
論　　文	Maekawa, Takuya et al. Deep Learning-assisted Comparative Analysis of Animal Trajectories with DeepHL. Nature Communications. 2020; 11: 5316. doi: 10.1038/s41467-020-19105-0 Korpela, Joseph; Maekawa, Takuya et al. Machine learning enables improved runtime and precision for bio-loggers on seabirds. Communications Biology. 2020; 3: 633. doi: 10.1038/s42003-020-01356-8
参考 URL	https://www.youtube.com/channel/UCHoNDVk6sBOt4d8A2jralEg
キーワード	バイオロギング、機械学習、行動認識

進行食道癌に対する術前化学療法後の腫瘍遺残パターンとその意義

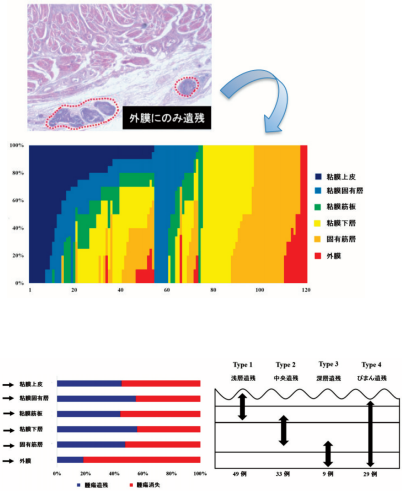
医学系研究科　消化器外科学
助教 牧野 知紀　Researchmap https://researchmap.jp/_-_-_-
教授 土岐 祐一郎　Researchmap https://researchmap.jp/ydoki3251

研究の概要

進行食道癌の標準治療である術前化学療法の効果は、これまでその腫瘍縮小割合から組織学的効果として分類されるのみで、その遺残パターンについては詳しく解明されていませんでした。本研究では術前化学療法の治療効果が高かった多数の食道癌切除標本を用いて食道壁における腫瘍遺残部位を病理学的にすべてマッピングすることで、腫瘍の遺残パターンを大きく4つに分類し特徴的な臨床病理学的因子や再発パターンを検証しました。腫瘍遺残パターンが、粘膜層～粘膜下層の浅い層に最も多い一方で、表層（粘膜層）から腫瘍が消失しているケースも約4割に認められました。また、同じ治療効果を得られても、筋層～外膜の深い層に遺残している症例や粘膜層～外膜までびまん性に遺残している症例では、遠隔転移や播種再発のリスクが高いことを明らかにしました。

研究の意義と将来展望

本研究成果により、進行食道癌の標準治療である術前化学療法後の腫瘍の遺残パターンとそれらの特徴が明らかとなりました。術前化学療法が奏効し内視鏡画像上、一見がんが消失したように見えるケースでも食道壁の深くに腫瘍が遺残していることも多く、また深部やびまん性に遺残するケースは術後の播種再発や遠隔転移が多いため追加治療や慎重なフォローが必要となる可能性があります。これらの知見から、個々の食道癌症例に適したオーダーメイド治療が可能となり、食道癌全体の治療成績の向上につながることが期待されます。



特　　許	
論　　文	Hashimoto, T; Makino, T; Yamasaki, M. et al. The Pattern of Residual Tumor After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Cancer and Its Clinical Significance. Ann Surg. 2020 May; 271(5): 875-884. doi: 10.1097/SLA.0000000000003129.
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20190110_2
キーワード	食道癌、術前化学療法、遺残形式

迅速・簡便な新型コロナウイルス人工合成技術を開発

感染症総合教育研究拠点・微生物病研究所
特任教授 **松浦 善治** Researchmap https://researchmap.jp/matsuura_123
特任准教授 **小野 慎子** Researchmap https://researchmap.jp/ChikakoOno

研究の概要

◆PCR法を活用した**感染性ウイルスの作出技術「CPER法」**を用いて、新型コロナウイルスの人工合成に成功。
◆これまでのコロナウイルスの人工合成は、複雑な遺伝子組操作技術と作製に数ヶ月間を要するという問題があったが、本方法ではわずか2週間で新型コロナウイルスを作製可能。
◆CPER法を用いればウイルスの遺伝子改変も容易であることから、世界各地で次々と確認されている変異ウイルスに対しても迅速に対応し解析することが可能。
◆本技術で新型コロナウイルスを迅速に合成することで、感染機構や変異ウイルスの病原性の解析、そして治療法や予防法の開発の加速につながることが期待。

研究の意義と将来展望

本技術により、従来数ヶ月かかっていたウイルスの合成が大幅に短縮されることで新型コロナウイルスの研究開発が加速化するとともに、世界中で出現する様々な変異を持つ新型コロナウイルスに対しても迅速に解析することが可能となります。また、人工的に外来遺伝子を組み込むなど遺伝子操作をしたウイルスを用いた研究は病原性解析や予防法・治療法の開発にも応用できることから、本技術は今後新型コロナウイルス研究において中心的な役割を担うと期待されます。

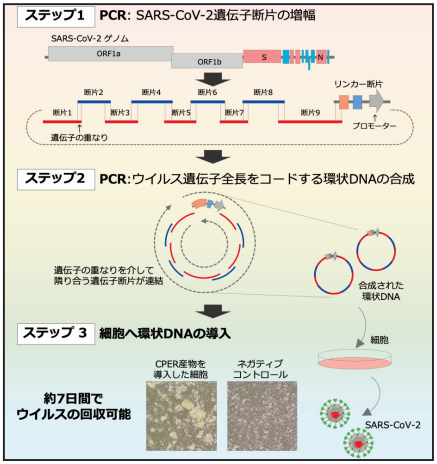


図. CPER法による新型コロナウイルスの人工合成技術
末端領域が重なるように設計した遺伝子断片をPCRで増幅し、プロモーターを含むリンカー断片と共にPCRで連結させた。連結した環状DNAを細胞に導入することで、ウイルスを合成することができた。CPER産物を導入してウイルスが増殖していた細胞では細胞変性効果が観察された。

特　許	
論　文	Torii, Shiho; Ono, Chikako; Suzuki, Rigel et al. Establishment of a reverse genetics system for SARS-CoV-2 using circular polymerase extension reaction. Cell Rep. 2021 Apr; 35(3): 109014. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109014. Epub 2021 Apr 1.
参考 URL	http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2021/152
キーワード	新型コロナウイルス、CPER法、PCR

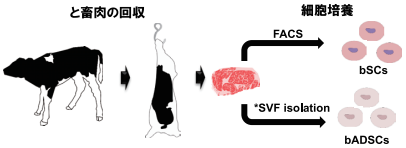
人工腱統合バイオプリント法により作製した細胞ファイバーの組織化による培養肉の創製

工学研究科　応用化学専攻
教授 **松崎 典弥**

Researchmap https://researchmap.jp/read0093431

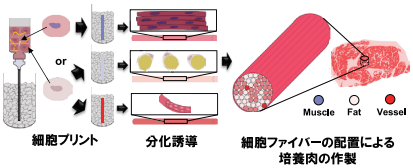
研究の概要

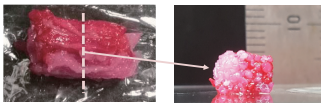
和牛肉の組織構造を設計図に、3D プリントで筋、脂肪、血管の線維組織ファイバーを作製して束ねることで、複雑な和牛肉の構造をテーラーメイドで作製できる技術を開発しました。



研究の意義と将来展望

これまで報告されている培養肉のほとんどは筋線維のみで構成されるミンチ様の肉であり、肉の複雑な組織構造を再現することは困難でした。本研究では、筋、脂肪、血管という異なる線維組織を3D プリントで作製し、それを金太郎あめのように統合する「3D プリント金太郎あめ技術」を開発しました。これにより、肉の複雑な組織構造をテーラーメイドで構築できるようになりました。今後技術の改善により、和牛の美しい“サシ”などさらに複雑な肉の構造の再現や、脂肪や筋成分量の制御による微妙な味、食感の調節も可能になります。また、3D プリント以外の筋、脂肪、血管細胞の培養プロセスも含めた自動装置を開発できれば、場所を問わずどこでも培養肉の作製が可能となり、SDGs への大きな貢献が期待されます。




作製した培養肉

特　　許	PCT/JP2021/014104, PCT/JP2021/014105, 特願2019-070137, PCT/JP2018/041659
論　　文	Kang, Dong-hee et al. Engineered whole cut meat-like tissue by the assembly of cell fibers using tendon-gel integrated bioprinting. Nat. Commun. 2021; 12(1): 5059. doi:10.1038/s41467-021-25236-9
参考 URL	https://www.reuters.com/lifestyle/science/japanese-scientists-work-up-an-appetite-lab-grown-wagyu-beef-2021-10-08/
キーワード	3D プリント、組織工学、培養肉

がん細胞の酸性環境適応の分子メカニズム

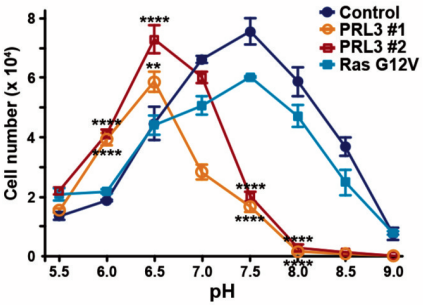
微生物病研究所　細胞制御分野

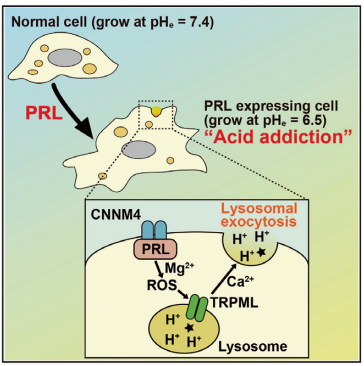
教授 **三木 裕明**　Researchmap https://researchmap.jp/read0056900

助教 **船戸 洋佑**　Researchmap https://researchmap.jp/read0156495

研究の概要

がん細胞はグルコースを大量に消費して乳酸を作る特殊なエネルギー代謝を行なっており、そのためにがん細胞自身を取り巻く微小環境は酸性化することが知られる。しかし、通常の細胞にとって有害な酸性環境の中でがん細胞がどのようにして生存・増殖しているのか長らく不明だった。私たちは大腸がんの転移巣など、悪性化したがん組織で特異的に高発現している分子 PRL の働きによって、細胞が酸性環境で選択的に増殖できるようになることを見つけた。PRL を高発現している細胞ではリソソームが細胞膜と融合する lysosomal exocytosis が活発化しており、リソソーム内腔に蓄えた H^+ を排出することで酸性環境の中でも細胞内 pH を適正なレベルに維持していた。さらに lysosomal exocytosis を阻害することによって酸性環境での選択的増殖能を失ったがん細胞は生体内での腫瘍形成能も強く阻害されており、この酸性環境への適応現象の腫瘍形成における重要性も明らかになった。





研究の意義と将来展望

組織の酸性化はがん細胞を取り巻く微小環境の特性として低酸素と並んでよく知られており、その適応現象の分子基盤を明らかにした重要な研究成果と言える。がん細胞の生体内での増殖のカギとなる分子機構が明らかになったことで、それを標的とした新たな診断や治療薬の開発につながる可能性がある。

特　許

論　文　Funato, Yosuke; Yoshida, Atsushi; Hirata, Yusuke et al. The oncogenic PRL protein causes acid addiction of cells by stimulating lysosomal exocytosis. Developmental Cell. 2020; 55: 387-397. e8. doi: 10.1016/j.devcel.2020.08.009. Epub 2020 Sep 11

参考 URL

キーワード　がん、酸性環境、PRL、リソソーム

ヒト腸管オルガノイドを用いた医薬品開発プラットフォーム

薬学研究科　分子生物学分野
教授 **水口 裕之**

Researchmap https://researchmap.jp/read0165079

研究の概要

経口投与医薬品は最初に腸管において吸収・代謝・排泄を受けますが、こうした一連の反応は医薬品の体内動態に大きな影響を及ぼすことが知られています。そのため、創薬研究の前臨床段階において、医薬品候補化合物の吸収・代謝・排泄を試験管内で評価し、体内でのふるまいを予測した上で、投与量等を策定することが不可欠です。これまで、そうした予測にはがん細胞株や実験動物等が用いられてきましたが、機能不足や種差が原因で正確な予測が困難であるとされてきました。我々は、ヒト小腸（十二指腸）組織から回収した組織片からオルガノイド（ヒト組織由来腸管オルガノイド）を作製し、本オルガノイドを単層膜化した上で世界で初めて薬物動態評価系に応用しました。その結果、従来系より高い機能や生体類似性を示しました。

研究の意義と将来展望

ヒト組織由来腸管オルガノイドから作製された単層膜（オルガノイド単層膜）は、次世代型の薬物動態評価系として有用であり、従来系と比べて体内動態予測精度が向上することにより、医薬品の安全で効率的な開発を加速することが期待されます。

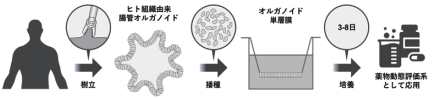


図１．本研究の概要

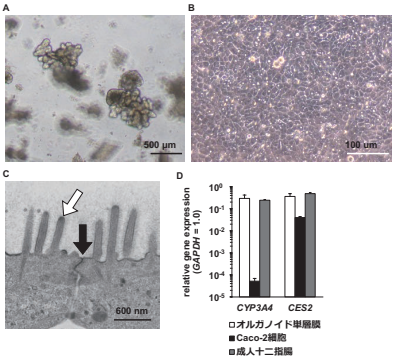


図２．ヒト組織由来腸管オルガノイドの特徴

特　　許	特願2020-016592
論　　文	Yamashita, Tomoki; Mizuguchi, Hiroyuki et al. Monolayer platform using human biopsy-derived duodenal organoids for pharmaceutical research. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development. 2021; 22: 263-278. doi: 10.1016/j.omtm.2021.05.005.
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210520_2
キーワード	小腸、薬物動態、オルガノイド

ヨウ素触媒による完全立体制御ジアミン合成

工学研究科　応用化学専攻
教授 **南方 聖司**
Researchmap https://researchmap.jp/read0185263?lang=ja

研究の概要

資源の少ない日本が誇れる元素であるヨウ素（世界第二位の産出量）を触媒として活用し、不活性な炭素－炭素二重結合の完全立体選択的なアンチおよびシンの1,2-ジアミノ化反応の開発に成功した。これにより、隣り合う炭素に窒素原子ユニットをもつ化合物の全てのジアステレオマーの合成とそれらの作り分けに世界で初めて可能にした（図1）。

研究の意義と将来展望

1,2-ジアミン骨格は、例えばタミフル®、リレンザ®およびイナビル®などの抗インフルエンザ薬やビオチンなどの天然物および金属触媒の配位子などに含まれる非常に重要な部分構造である（図2）。そのため、このユニットの立体化学を完全にコントロールできる本手法は極めて意義深い有機合成の方法論である。また、本反応は希少な遷移金属触媒も用いず、反応後の副生物は水と塩化ナトリウム（塩）のみであり、物づくりの手法として持続可能な社会に貢献できる。上述した抗インフルエンザ薬を含む現在使用されている医薬品の中には、1,2-ジアミン骨格を有する生理活性物質が多く見受けられる。現在切望されている新型コロナウイルスの特効薬にこのユニットが必要かどうかは不明ではあるが、これまでになかった反応の開発は、新しい物質を迅速に合成することを可能にし、新薬の候補化合物群の合成を加速できる。

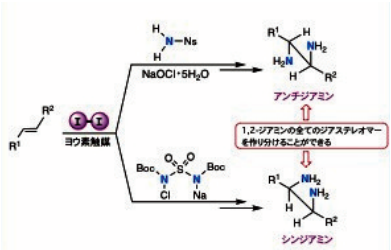


図1. ヨウ素触媒による立体特異的な1,2-ジアミノ化反応

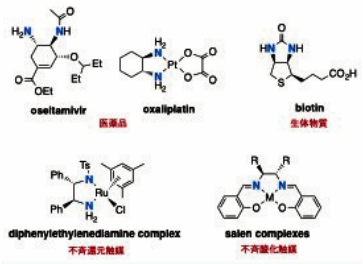
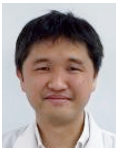


図2.1,2-ジアミン部位を有する機能物質の例

特　　許	
論　　文	Minakata, Satoshi; Miwa, Hayato; Yamamoto, Kenya et al. Diastereodivergent Intermolecular 1,2-Diamination of Unactivated Alkenes Enabled by Iodine Catalysis. J. Am. Chem. Soc. 2021; 143 (11): 4112-4118. doi: 10.1021/jacs.1c00228
参考 URL	http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~minakata-lab/ https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210316_4 https://www.chem-station.com/blog/2021/07/amine.html https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/en/dokumente/tw_chemistry/CFZ-Synform-Diastereodivergent-Intermolecular-Diamination_LitCov.pdf
キーワード	1,2-ジアミン、ヨウ素触媒作用、立体特異性、アルケン

前頭側頭型認知症における異常伸長 RNA 蓄積病態の解明と新規治療法開発



医学系研究科　精神医学

助教 **森 康治**　Researchmap https://researchmap.jp/kmori_psy/

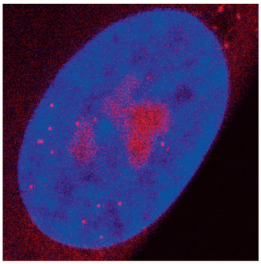
教授 **池田 学**　Researchmap https://researchmap.jp/manabu_ikeda

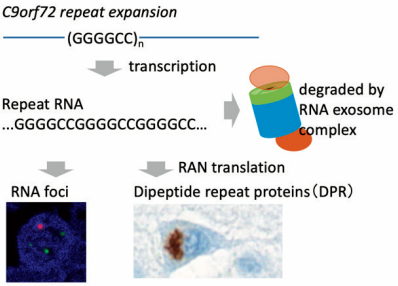
研究の概要

前頭側頭型認知症（前頭側頭葉変性症）は前頭葉や側頭葉を中心とした神経変性により、行動異常、性格変化、失語症などがみられ、しばしば若年性認知症の原因ともなります。*C9orf72* 遺伝子の異常伸長リピートは前頭側頭型認知症および筋萎縮性側索硬化症の代表的な遺伝的原因の一つです。本研究ではこの異常伸長リピートに由来するリピート RNA が RNA エクソソームとよばれる RNA 分解酵素複合体により分解されていることを明らかにしました。さらにリピート RNA から特殊な機序で産生（翻訳）されるリピートタンパク質が RNA エクソソームの活性を押さえ込むことで、リピート RNA の蓄積が加速することも示しました。

研究の意義と将来展望

RNA 分解異常によるリピート RNA の細胞内蓄積（図1）により、毒性が高いリピート蛋白質の産生量が増大し、ひいては神経細胞死へと繋がると考えられます。RNA エクソソームの障害は、橋小脳低形成と呼ばれる別の神経系疾患を引き起こすことから、リピート蛋白質による RNA エクソソームの障害自体が病態に影響を及ぼしている可能性も考えられます。我々の研究グループではリピート RNA 代謝を促進したり、リピート蛋白質への翻訳を阻害したりすることによる前頭側頭型認知症の新規治療法の開発を目指して研究を続けています。





特　許	US10066007
論　文	Mori, Kohji; Gotoh, Shiho; Yamashita, Tomoko et al. The porphyrin TMPyP4 inhibits elongation during the non-canonical translation of the FTLD/ALS-associated GGGGCC repeat in the C9orf72 gene. Journal of Biological Chemistry. 2021; 297(4): 101120. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101120 Kawabe, Yuya; Mori, Kohji; Yamashita, Tomoko et al. The RNA exosome complex degrades expanded hexanucleotide repeat RNA in C9orf72 FTLD / ALS. The EMBO Journal. 2020; 39(19): e102700. doi:10.15252/embj.2019102700 Mori, Kohji; Weng, Shih-Ming; Arzberger, Thomas et al. The C9orf72 GGGGCC Repeat Is Translated into Aggregating Dipeptide-Repeat Proteins in FTLD/ALS. Science. 2013; 339(6125): 1335-8. doi: 10.1126/science.1232927
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200827_2 https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2020year/mori-20200827 http://first.lifesciencedb.jp/archives/6559
キーワード	前頭側頭型認知症、前頭側頭葉変性症、RNA、RAN 翻訳

長期療養施設における患者の状態推定のためのICTの活用と最適ケアの構築

医学系研究科　保健学専攻　看護実践開発科学講座（地域包括ケア学・老年看護学研究室）

准教授 **山川 みやえ** Researchmap https://researchmap.jp/miyatabu

准教授 **内海 桃絵** Researchmap https://researchmap.jp/7000008915

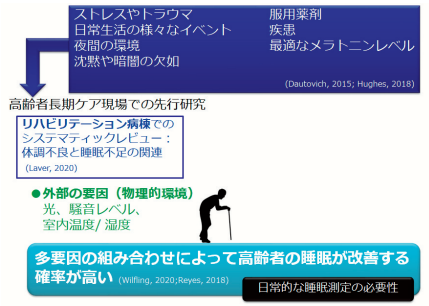
研究の概要

長期療養施設における患者の生活の質を向上させるために、より良いケアを模索し続けることは人生の最期を納得して迎えるためには不可欠である。しかし、寝たきりが多く、認知機能が低下している人たちがどのような状態であるのかは、患者の訴えを直接聞くことができない。そのため、少しでも患者の状態推定ができるようにICT活用した。そこから生み出される最適なケアを構築するために、長期療養の医療機関、福祉施設を対象に患者の状態を非接触の睡眠センサーを活用して推定した。具体的には、回復期リハビリテーション病棟の患者や特別養護老人ホームの入所者の睡眠特性を継続的に測定し、睡眠と関連のある因子（排便状況など）を特定した。

研究の意義と将来展望

夜間の排尿と睡眠薬を管理して睡眠効果を改善することの重要性を示した。年齢、性別により睡眠の特徴が示唆された。排便がなく日数が経過することにより、中途覚醒時間が長くなり、睡眠効率が低下している可能性がある。高齢者は生理的機能の低下から便秘になりやすいため適切なケアで排便を促すことで睡眠の質が上がる可能性が示唆される。

非装着型睡眠デバイスは、高齢の入院患者の睡眠関連要因の測定に役立ち、コミュニケーションが困難な患者にも使用できると考えられる。このタイプの睡眠測定技術は、睡眠の質を監視および管理するための高齢者のリハビリテーションケアに役立つ可能性がある。



特　許	特願2019P00997
論　文	山川みやえ、内海桃絵、奥本衛、樋口明里、田中晴佳、樋上容子、福井小紀子．非装着型モニタリングデバイス使用した長期療養病棟における高齢入院患者の睡眠障害の解決策．日本看護科学学会学術集会講演集，Page O30-03. 2020 高橋伸平、山川みやえ、内海桃絵、樋口明里、田中晴佳、生田花澄、福井小紀子．センシング機器を用いた観察研究③：高齢者施設における便秘と睡眠の関連性．日本看護科学学会学術集会講演集，Page O30-07. 2020
参考URL	
キーワード	長期療養、ICT、最適ケア

ピロリ菌代謝産物が誘導する胃炎発症機構

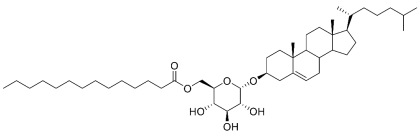
微生物病研究所　分子免疫制御分野・免疫学フロンティア研究センター　分子免疫学
教授 **山崎 晶**
Researchmap https://researchmap.jp/read0117961

研究の概要

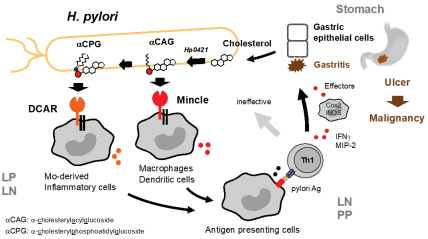
本研究では、ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）が胃炎を引き起こすメカニズムを明らかにした。ピロリ菌は、宿主のコレステロールを取り込んだ後、菌内で糖と脂質を付加することで、胃炎を誘導する化合物を生成する。これらの化合物を、宿主受容体の Mincle と DCAR が認識し、胃炎が発症することを新たに見出した。またこの修飾経路を阻害することで、ピロリ菌による胃炎を防ぐことも見出した。

研究の意義と将来展望

慢性胃炎、胃癌発症の原因とされるピロリ菌。世界人口の約半数が感染しているとされる。国内では現在も6000万人近くの感染者がいると推定されている。通常は、抗菌薬と胃酸分泌抑制剤を内服することでピロリ菌を除菌できる。しかし、2回の除菌を行っても治療がうまくいかないケース、抗菌薬による細菌叢バランスの破綻などが課題となっている。ピロリ菌は宿主の免疫系を過剰に活性化することで胃炎を引き起こしていると考えられている。しかし、ピロリ菌の菌体表面は、マクロファージや樹状細胞が持つ自然免疫受容体が認識できない構造を有しており、ピロリ菌がどのように宿主の免疫系を活性化しているか不明だった。今回の研究の意義は、抗菌薬を使うことなく、ピロリ菌を宿主体内で“共存”させ、ピロリ菌による胃炎を抑制させる、新規治療コンセプトを提案するものである。



α - コレステリルグルコシド（α -cholesterylglucoside, α CAG）の構造



特　　許	特願2020-157742
論　　文	Nagata, Masahiro; Toyonaga, Kenji; Ishikawa, Eri et al. Helicobacter pylori metabolites exacerbate gastritis through C-type lectin receptors, Journal of Experimental Medicine. 2021 Jan 4; 218(1): e20200815. doi: 0.1084/jem.20200815.
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200929_4 http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2020/146 https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/202012/568092.html?pr=1
キーワード	慢性胃炎、ヘリコバクター・ピロリ、C 型レクチン受容体、コレステリルグルコシルトランスフェラーゼ

オートファジーと生活習慣病

生命機能研究科　細胞内膜動態研究室・医学系研究科　遺伝学教室
教授 **吉森 保**
Researchmap https://researchmap.jp/read0085516

研究の概要

オートファジーは、細胞の恒常性の維持や多くの加齢性疾患の予防において極めて重要な役割を果たす細胞内バルク分解システムである。

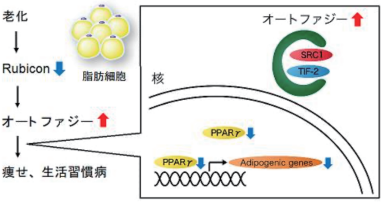
我々は、これまでにRubiconというオートファジーを阻害する蛋白質が、老化した組織で発現増強していることを明らかにしてきた。

最近の研究で、我々は、肝臓や腎臓などの多くの組織とは対照的に、老齢のマウスの脂肪組織ではRubiconのレベルが低下し、オートファジー活性が増加していることを見出した。

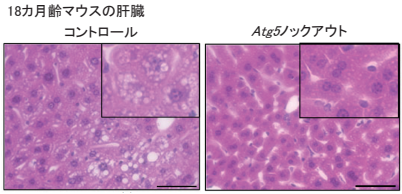
脂肪細胞でRubiconを抑制してオートファジーを過剰にしたマウスを作成したところ、このマウスは糖尿病や脂肪肝などの生活習慣病を発症した。さらに、過剰なオートファジーは、脂肪細胞機能に重要な働きのあるSRC-1とTIF2という2つのタンパク質を分解し、減少させていることが判明した。これにより、脂肪細胞の分化や機能に重要な働きをしているPPARγの働きが弱まり、脂肪細胞の機能が低下して生活習慣病を引き起こすと考えられる。

研究の意義と将来展望

我々は、Rubiconが基底レベルのオートファジーが過剰になることを防ぐことにより、脂肪細胞の機能と全身性の代謝の恒常性の適切な維持に不可欠な役割を果たしていることを明らかにした。加齢に伴い脂肪細胞のRubiconが減少し、オートファジーが過剰になり、その結果、脂肪細胞の機能が低下し、生活習慣病が引き起こされる。脂肪細胞に対するオートファジー阻害が生活習慣病の新たな治療戦略となることが期待される。



脂肪細胞の老化過程



脂肪組織でオートファジーを抑制すると、
加齢性の脂肪肝が改善する

特　　許	
論　　文	Yamamuro, Tadashi; Kawabata, Tsuyoshi; Fukuhara, Atsunori et al. Age-dependent loss of adipose Rubicon promotes metabolic disorders via excess autophagy. Nat Commun. 2020; 11(1): 4150. doi: 10.1038/s41467-020-17985-w Nakamura, Shuhei; Oba, MMasaki; Suzuki, Mari et al. Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging. Nat Commun. 2019; 10(1): 847. doi: 10.1038/s41467-019-08729-6
参考URL	https://yoshimori-lab.com/
キーワード	オートファジー、生活習慣病、老化、Rubicon、創薬

がん間質をターゲットにした新たな標的アルファ線治療

医学系研究科　核医学
助教 **渡部 直史**
Researchmap https://researchmap.jp/twosaka2018

研究の概要

がん間質中のがん関連繊維芽細胞を標的とした新たなコンセプトの放射性治療薬（アクチニウム標識線維芽細胞活性化タンパク質阻害剤 ([^{225}Ac] FAPI-04)）の開発に成功した。本薬を膵臓がんのモデルマウスに投与したところ、腫瘍への選択的集積ならびに良好な増殖抑制効果が確認された（図1）。がん関連繊維芽細胞はがん細胞の増殖に必要な環境を作るとともに、がん細胞に抗がん剤が届くのを防ぐバリアにもなっている。今回、アルファ線と呼ばれる飛程の短い放射線で体内からがんを攻撃することで、がん細胞の増殖を抑制することを世界で初めて示した。今後、通常の治療が効かない難治性の膵臓がんに対する画期的な治療法となることが期待される。

研究の意義と将来展望

がん患者の生存率は全体として上昇傾向にあるが、膵臓がんの5年相対生存率は10%と依然としてかなり低い水準が続いており、既存の治療法の有効性は限られている。本研究成果として開発に成功した [^{225}Ac] FAPI-04 は多発転移に対しても投与可能であり、難治性膵がんにおける画期的な治療法となることが期待される。さらに FAP は膵臓がん以外にも多くのがん種で発現していることが報告されており、将来的には他のがん種に対する治療の有効性も検証し、がん種横断的な治療薬として臨床応用を目指したい。

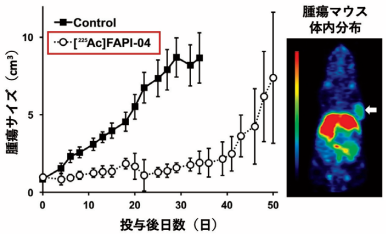


図1. [^{225}Ac] FAPI-04の投与後の増殖抑制効果（左）と膵臓がんモデルマウスにおける PET 診断薬 [^{64}Cu] FAPI-04の腫瘍（矢印）への集積画像（右）

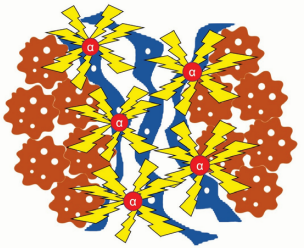


図2. がん間質のがん関連繊維芽細胞（青色）とがん細胞（茶色）のシェーマ：治療薬 [^{225}Ac] FAPI-04（赤丸）は間質からアルファ線を照射

特　許	PCT/EP/2019/052952
論　文	Watabe, T; Liu, Y; Kaneda-Nakashima, K, et al. Theranostics Targeting Fibroblast Activation Protein in the Tumor Stroma: ^{64}Cu and ^{225}Ac-Labeled FAPI-04 in Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Models. J Nucl Med. 2020 Apr; 61(4): 563-569. doi: 10.2967/jnumed.119.233122. Liu, Y; Watabe, T; Kaneda-Nakashima, K, et al. Fibroblast activation protein targeted therapy using [^{177}Lu]FAPI-46 compared with [^{225}Ac] FAPI-46 in a pancreatic cancer model. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Sep 18. doi: 10.1007/s00259-021-05554-2.
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191004_2
キーワード	標的アルファ線治療、膵臓がん、がん間質、アクチニウム