

# 血管内皮幹細胞とLPA4アゴニストを用いた 組織再生・新規治療法の開発



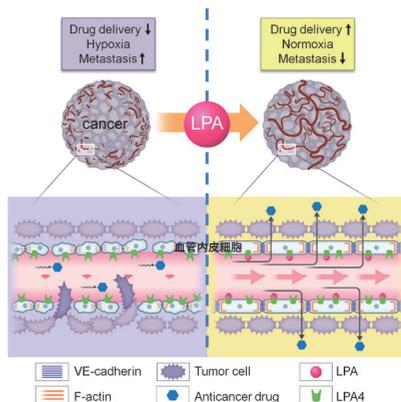
微生物病研究所 情報伝達分野

教授 高倉 伸幸

## ▶ 特徴・独自性

がん・炎症性疾患・網膜症・虚血性疾患などの病態部位に形成される血管は透過性の亢進した脆弱な構造であり、病変部には血液成分の過度な漏出が認められ、組織間質圧が亢進する。そのために血管から病態部への薬剤送達性が抑制され、例えばがん組織への抗がん剤の送達、ウイルス感染部位への抗ウイルス薬の送達など、疾患特有の治療薬の効果を十分に発揮させることができていない。我々は、血管内皮細胞同士の接着性を高め、血管網の構築を促進させると、病態部の間質圧を減弱させて薬剤の送達性を改善できることを証明してきた。このような「vascular promotion」という新しい概念の治療法を開発する。

### LPA4活性化による薬剤送達性改善

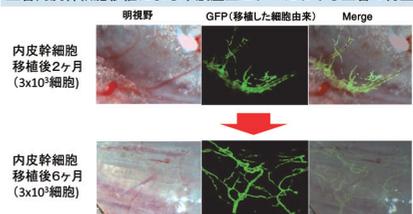


Takara et al. Cell Reports 2017, Eino et al. Cancer Research 2019

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

リゾホスファチジン酸受容体の活性化による血管透過性の制御（安定構造を有する血管の構築）と、既存の血管の中に存在する血管内皮幹細胞を利用することによる、持続可能な成熟血管の形成という、新しい血管制御を利用して、様々な血管病に対する治療法を提供する。血管生物学の中にこれまでなかった幹細胞医学の重要性を広く啓発し、組織再生・がん治療全般における新規治療法の開発を推進する。

### 血管内皮幹細胞移植による下肢虚血モデルにおける血管の再生



徐々に移植された血管内皮幹細胞(GFP陽性)から分化した内皮細胞により血管が置換されていく  
Naito et al. EMBO J 2012, Wakabayashi et al. Cell Stem Cell 2018, Naito et al. Nature Protocols 2020



特 許

PCT/JP2018/042255、特許第6573329号など

論 文

Takara et al. Cell Reports 2017, doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.080.  
Wakabayashi et al. Cell Stem Cell 2018, doi: 10.1016/j.stem.2018.01.010.  
Naito et al. Nature Protocols 2020, doi: 10.1038/s41596-019-0276-x.

参考URL

<http://st.biken.osaka-u.ac.jp/>

キーワード ▶▶▶ 再生、血管、幹細胞、がん

研究分野以外の関心分野・テーマ

移植用材料、細胞分取自動化

# 腸内細菌由来代謝物による 腸管恒常性の維持機構の解明

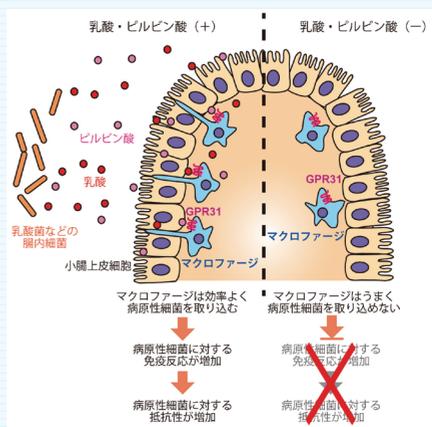
医学系研究科 免疫制御学

教授 竹田 潔



## ▶ 特徴・独自性

近年、腸内細菌が私たちの健康維持に重要な役割を担っていることが明らかになってきている。しかし、腸内細菌がいかなるメカニズムで私たちの健康維持に及ぼすのかについては、まだ不明な点が多く残されている。我々は、腸内細菌が作り出す代謝物の中で、乳酸とピルビン酸が腸管の免疫細胞に作用し、免疫系を強化することを見出した。腸管には、腸管に特有の免疫細胞が存在しており、その中でCX3CR1陽性の細胞は樹状突起を腸管腔内に伸ばし、腸管腔内の抗原を取り込み、免疫系を活性化させる。この樹状突起伸長を、腸内細菌が作り出す乳酸とピルビン酸がGPR31の受容体を介して誘導すること、そしてこれにより病原性細菌による消化管感染症に対する抵抗性を高めることを明らかにした。



## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

腸内細菌が作り出す乳酸とピルビン酸がGPR31を介して免疫系を強化することが明らかになり、今後これらを応用した免疫強化剤の開発が期待される。



特許

論文

Morita N, Umemoto E, Fujita S, Hayashi A, Kikuta J, Kimura I, Haneda T, Imai T, Inoue A, Mimuro H, Maeda Y, Kayama H, Okumura R, Aoki J, Okada N, Kida T, Ishii M, Nabeshima R, **Takeda K**: GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1<sup>+</sup> cells by bacterial metabolites. *Nature* 566,110-114 (2019).

参考URL

キーワード ▶ 腸内細菌、腸管免疫、感染症

050 研究分野以外の関心分野・テーマ

# 核酸標的小分子リガンドを用いた RNA 高次構造と機能の制御



産業科学研究所 精密制御化学研究分野

准教授 堂野 主税

## ▶ 特徴・独自性

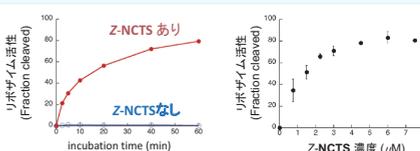
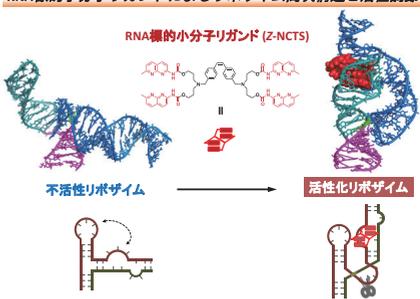
ヒトゲノムの7割を超える領域はRNAへと転写されるが、そのうちタンパク質をコードしているRNAは5%にも満たない。タンパク質へ翻訳されないRNAも生体内で多様な機能を担っており、また新規機能の発見も相次いで報告されている。従来の生命現象の理解と制御、創薬標的の主役であったタンパク質、DNAに加えて、機能未知を含む膨大な機能性RNA群が今後重要となることは疑いない。我々は顕在化してきた機能性RNAを標的とした小分子リガンドを創成し、細胞機能、生命現象の制御を目指している。

一本鎖であるRNAは多様な高次構造形成が可能であり、その構造は機能に深く関わる。本研究では、高次構造形成により酵素活性を発現するRNAであるリボザイムに着目し、合成小分子リガンドによる活性調節に成功した。小分子リガンドが結合することにより、リボザイムの高次構造変化が誘導され、酵素活性が制御される。本系をヒト培養細胞に組み込むことにより、遺伝子発現制御にも成功しており、RNA標的小分子リガンドの効果を実証した。

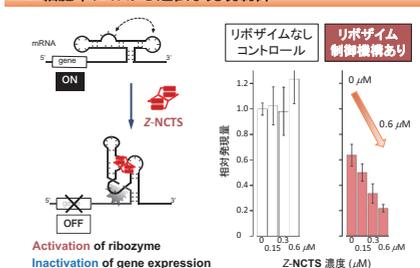
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

RNA標的小分子リガンドを基盤とする戦略は、高次構造と機能を相関付けることのできる様々な機能性RNAへと展開可能である。モデル細胞構築など合成生物学的活用のほか、RNAを標的とした新しい創薬戦略の確立とその実用化を目指している。

RNA標的小分子リガンドによるリボザイム高次構造と活性調節



RNA標的小分子リガンドによるリボザイム活性調節と HeLo 細胞中における遺伝子発現制御



特 許

論 文

Restoration of Ribozyme Tertiary Contact and Function by Using a Molecular Glue for RNA. Dohno, C.; Kimura, M.; Nakatani, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 506-510, DOI: 10.1002/anie.201709041.

参考 URL

<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/rbc/>

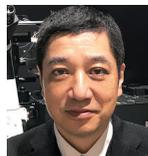
キーワード ▶ RNA、リボザイム、核酸標的小分子、創薬、合成生物学

研究分野以外の関心分野・テーマ ナノテクノロジー、AI

# 化学発光タンパク質を利用した イメージング技術の開発

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



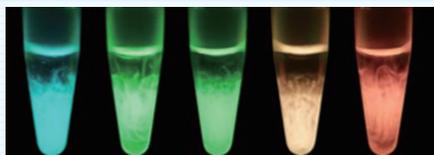
## ▶ 特徴・独自性

様々な色の光を発する活性の高い化学発光タンパク質（ナノ・ランタン）を開発し、さらに改変することで生理活性物質や細胞機能などを可視化検出できる発光バイオセンサーの開発研究を進めている(図1)。

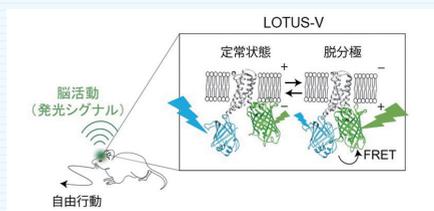
LOTUS-Vは細胞の膜電位変化に応じてその発光色が変化する発光バイオセンサーである。その特徴を利用して、ミリ秒単位で変化する脳・神経活動の計測が可能となった(図2)。

LOTUS-Vの遺伝子を導入することで、マウスの脳に発現させ従来の計測法では困難であった、ワイヤレスなライブ脳活動計測技術を開発し、世界で初めて自由行動中の複数のマウスから、同時に脳活動を計測することに成功した(図3)。

この計測法を用いて実際にマウスが他のマウスと接触する際の脳活動を観察したところ、一次視覚野の神経活動が接触に応じて有意に上昇することを発見した。



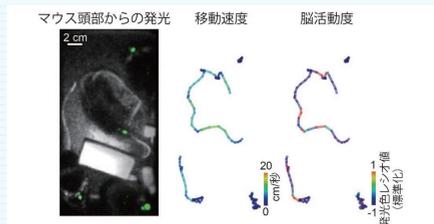
ナノ・ランタンが発光している様子



LOTUS-Vの構造模式図とワイヤレス脳活動計測の概略

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

本技術は、これまで研究が困難であった、複数動物間のコミュニケーションなどの社会性行動を司る脳機能の解明、そして関連する自閉症スペクトラムや対人恐怖症などの精神疾患の研究・治療への貢献が期待される。



4匹のマウスにおける一次視覚野の活動とマウスの移動速度



### 特許

特許名称:光学顕微鏡および光学顕微鏡のオートフォーカス装置 登録番号 第6044941号 9632303(米)2924487(独)  
特許名称:生体試料を生存状態で観察する顕微鏡および方法 登録番号 特許第6764469号 3435135(独)

### 論文

Saito K, Chang Yu-Fen, Horikawa K, Hatsugai N, Higuchi Y, Hashida M, Yoshida Y, Matsuda T, Arai Y, Nagai T. Luminescent protein for high-speed single-cell and whole-body imaging. *Nature Communications*, 3, 1262, 2012  
Suzuki K, Kimura T, Shinoda H, Bai G, Daniels M, Arai Y, Nakano M, and Nagai T. Five color variants of bright luminescent protein for real-time multicolor bioimaging. *Nature Communications*, 7, 13718, 2016  
Inagaki S, Tsutsui H, Suzuki K, Agetsuma M, Arai Y, Jinno Y, Bai G, J. Daniels M, Okamura Y, Matsuda T, and Nagai T. Genetically encoded bioluminescent voltage indicator for multi-purpose use in wide range of bioimaging. *Scientific Reports*, 7, 42398, 2017  
Inagaki S, Agetsuma M, Ohara S, Iijima T, Yokota H, Wazawa T, Arai Y and Nagai T. Imaging local brain activity of multiple freely moving mice sharing the same environment. *Scientific Reports*, 9, 7460, 2019

### 参考URL

<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/bse/index.html>

### キーワード

化学発光タンパク質、バイオイメージング、脳活動計測、社会性行動

# 藻類および植物の葉緑体タンパク質 輸送機構の研究の応用展開

蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門

准教授 中井 正人



## ▶ 特徴・独自性

植物や藻類の葉緑体が光合成やそれに伴う窒素同化や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。我々は2013年に、タンパク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タンパク質を引き込む新奇な輸送モーター複合体の同定に成功した。また、これらの輸送装置が、植物の起源となった緑藻の段階で既に確立されていた事も最近明らかになり、葉緑体タンパク質輸送の分子機構解明に大きく寄与してきた。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

葉緑体タンパク質輸送（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。

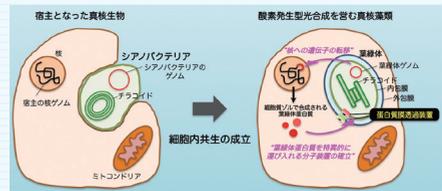


図1 地球上のほぼ全ての藻類や植物の葉緑体は、10億年ほど前に、光合成を営むシアノバクテリアの細胞内共生が偶然成立したことに由来する。その後、内共生体の遺伝子の多くが核へと転移すると同時に、葉緑体へタンパク質を輸送する機構が進化してきた。

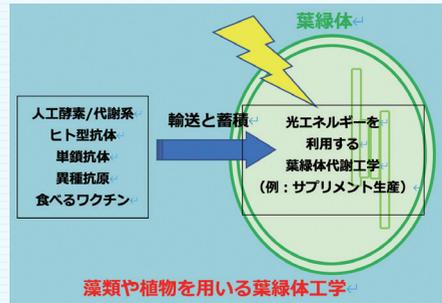


図2 葉緑体形成や光合成の仕組みを解明する基礎研究は、葉緑体の優れた能力を利用する応用研究へと繋がっている。

特 許

論 文

Science 2013, 339, 571-574. Plant Cell 2018, 30, 2677-2703. PNAS 2020, 117, 32739-32749.

参考URL

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20201207\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20201207_1)  
<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/enzymology>

キーワード ▶▶ 葉緑体、植物、藻類、代謝工学

研究分野以外の関心分野・テーマ 材料、エネルギー

# 生体内の老化細胞を除去する 新規治療ワクチン

医学系研究科 健康発達医学寄附講座 医学系研究科 老年・総合内科学  
寄附講座教授 中神 啓徳 医員 吉田 翔太



## ▶ 特徴・独自性

細胞に様々なストレスがかかりDNA損傷が蓄積することによって、細胞老化 (Cellular Senescence) が促進されることが知られています。近年、この老化細胞から炎症性サイトカインなどが多量に分泌され、周辺の細胞に悪影響を及ぼし組織老化を促進する現象、SASP (senescence-associated secretory phenotype: 老化関連分泌現象) が報告されています。遺伝子改変マウスでこの老化細胞を生体から除去した結果、寿命の延長と加齢に伴う様々な症状が抑制できたことから、老化細胞を除去することによる抗老化治療の概念 (senolysis) が提唱されています。

本研究グループは、生活習慣病・難治性疾患を標的とした抗体産生誘導を主眼とした新しいタイプの治療ワクチンの開発を元に、今回老化T細胞除去ワクチンの開発に成功しました。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

本研究は世界中で開発が進む老化細胞除去治療 (Senolysis) の治療ツールとして、ワクチンを用いた世界初の研究成果であり、これまで感染症予防やがん治療に主として用いられてきたワクチンの新しい適応の可能性を示したものです。がん細胞や細菌・ウイルスに対して老化細胞の数はそれほど多くなく、しかも慢性的な進行であるため、研究グループのコンセプトである抗体を主とした産生誘導により、ゆっくりと持続的な効果を目指す治療標的としては最適であると考えられます。今後、様々な加齢関連疾患への新しい治療法となる可能性を秘めています。

**特許** 特許複数出願済

**論文** <https://www.nature.com/articles/s41467-020-16347-w>

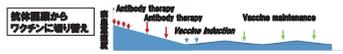
**参考URL** <http://www.cgt.med.osaka-u.ac.jp/vme/index.html>

### 治療ワクチンのコンセプト・標的疾患

#### 生活習慣病(高血圧・糖尿病・脂質異常症・認知症)



#### 痛・腫病(抗体医薬の代替治療)



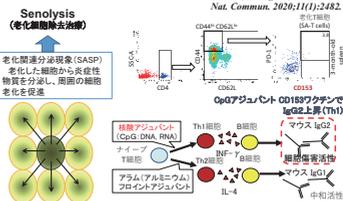
#### 予防・早期介入



### 老化細胞除去ワクチン

#### 老化T細胞を標的としたCD153ワクチン

Yoshida, Nakagami, et al.  
*Nat. Commun.* 2020;11(1):2482.

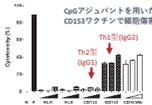


### 老化細胞除去ワクチン

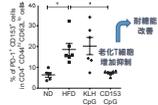
#### 老化T細胞を標的としたCD153ワクチン



#### CD4アッセイ (LPS刺激RAW264.7細胞)



#### 高脂肪食負荷マウス動物での効果



キーワード ▶▶ 老化T細胞、SASP、ワクチン

# 高精度遺伝子修正法の開発



高等共創研究院／医学系研究科 細胞応答制御学

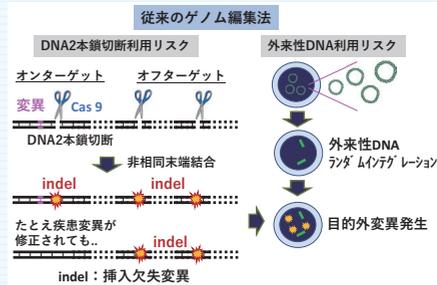
教授 中田 慎一郎

## ▶ 特徴・独自性

CRISPR/Casシステムの発見は、ゲノム操作技術に革命的な進歩をもたらした。ゲノム上の狙った場所にDNA2本鎖切断を発生させ、鋳型DNAを用いて計画通りにゲノム配列を書き換えることができる。この技術は遺伝性疾患の変異遺伝子修正に有用であり、新たな遺伝子治療法として期待されている。

遺伝性難治疾患の治療に本技術を応用した場合、遺伝子操作を行った細胞は生涯にわたり体の一部を形成することになる。目的外の遺伝子変異の発生は、発がんや細胞機能異常の潜在的なリスクとなるため、遺伝子操作の正確性はゲノム編集技術を医療応用する際の重要ポイントとなる。

本研究では、既存のゲノム編集法のツールであり、かつ、目的外変異発生源である「DNA2本鎖切断」「外来性DNAドナー」「Cas以外のDNA修飾酵素」を一切利用しない新しい遺伝子修正法を開発している。本手法を用いた、ゲノム操作により、目的外変異の発生を顕著に抑制できることが実証されてきている。



従来のゲノム編集法では目的外変異発生のリスクが高い

## 問題点

## 解決手段

- |  |               |
|--|---------------|
| 1. Cas9 オンターゲットindel                             | ① 2本鎖切断を用いない  |
| 2. Cas9 オフターゲットindel                             |               |
| 3. 外来性DNAランダムインテグレーション                           | ② 外来性DNAを使わない |
| 4. Cas9以外の酵素による目的外変異 (Base Editor, Prime Editor) | ③ Cas9以外使わない  |

①③を満たす高精度遺伝子編集法: TN法・SNGD法

①②③を満たす高精度遺伝子修正法: N-IHR法を開発した

既存手法の問題点を解決した高精度遺伝子編集・修正法

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

疾患遺伝子修正技術は、根本治療法が存在しない遺伝性難治疾患に対して新しい治療法を提供できる魅力的なツールである。既存法と較べて安全性が飛躍的に上昇し、リスクが低く効果の高い治療法として本遺伝子修正技術を提案し、多様な遺伝性疾患の治療に役立させていきたい。また、農産物の品種改良への応用なども模索したい。



特許

PCT/JP2019/031117:ゲノム編集された細胞を製造する方法  
特願2016-141482:ゲノム編集方法

論文

Nakajima K, Zhou Y, Tomita A, Hirade Y, Gurumurthy C.B, Nakada .S. Precise and efficient nucleotide substitution near genomic nick via noncanonical homology-directed repair. Genome Research, 28(2) 223-230, 2018

参考URL

<http://www.bcr.med.osaka-u.ac.jp/>

キーワード ▶▶▶ 遺伝子治療、遺伝子修正、ゲノム編集、CRISPR/Cas

研究分野以外の関心分野・テーマ 農作物における品種改良

# 骨配向化用医療材料の開発

工学研究科 マテリアル生産科学専攻

教授 中野 貴由 助教 松垣 あいら



## ▶ 特徴・独自性

骨本来の配向化構造(コラーゲン/アパタイト微細構造)の回復が骨の機能化には必須であり、もはや既存の骨疾患治療デバイスや治療薬では骨機能回復を促すことは難しい。本成果では骨配向化の概念に基づく、まったく新しい骨疾患治療を実現するための、骨配向化用医療材料を開発した。レーザー照射により特定の溝幅を有するナノ配向溝構造を形成することで、細胞は溝方向に平行に、一方で骨は、常識を覆し、骨芽細胞伸張方向に垂直に配列する。さらにはマイクロアレイ法により、約3万5千個の遺伝子の中から、骨芽細胞が骨配向化を決定する遺伝子を発見した。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

人工関節等の表面にナノ配向溝構造を与えることで、人工関節周囲に形成する新生骨組織の微細構造までを健全化できる可能性を示しており、遺伝子レベルから骨配向性を自由にコントロールできる可能性を示した。再生医療においても、ナノ配向溝を利用し、再生された配向構造を持つ骨組織を生体内に戻すことで、早期に健全な骨(配向化骨)の再生を可能とするような、再生医療への応用も見込まれる。将来的には骨密度医療から骨質(骨微細構造)医療への転換をも実現可能と期待される。

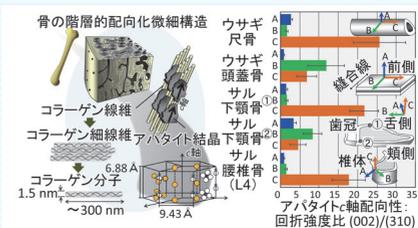


図1:筆者らは、材料工学的立場から骨研究に取り組み、コラーゲン線維/アパタイト結晶からなる骨組織が示す特有の3次元配向化構造が、必要な方位に特異的な力学機能の発揮を可能とする重要な骨質因子のひとつであることを見出している。骨は解剖学的部位に応じて異なる配向化構造を示すことで、力学的機能発現を可能とする。

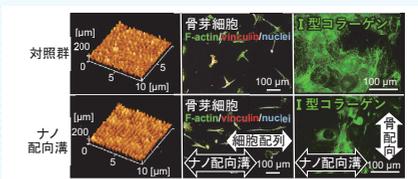


図2:金属材料表面へのナノ配向溝構造形成により、骨芽細胞は溝方向に沿って配列化する一方で、従来の科学的常識を覆し、骨は細胞に垂直に配向化する。

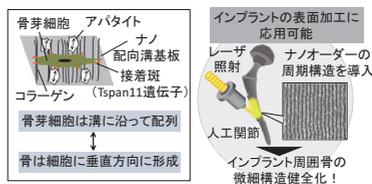


図3:ナノ配向溝による特異な垂直配向化は、Tspan11遺伝子のはたらきにより制御される。インプラント表面制御により、遺伝子レベルから早期に配向化した健全化骨を誘導できる可能性を示した。



**特許** 中野貴由、松垣あいら、沢田博司、川原公介: インプラント、特願2019-236174、出願年月日:2019年12月26日

**論文** Y. Nakanishi, A. Matsugaki, K. Kawahara, T. Ninomiya, H. Sawada, T. Nakano\*: Unique arrangement of bone matrix orthogonal to osteoblast alignment controlled by Tspan11-mediated focal adhesion assembly, *Biomaterials*, 209, 103-110 (2019).

A. Matsugaki, G. Aramoto, T. Ninomiya, H. Sawada, S. Hata and T. Nakano\*: Abnormal arrangement of a collagen/apatite extracellular matrix orthogonal to osteoblast alignment is constructed by a nanoscale periodic surface structure, *Biomaterials*, 37, 134-143(2015).

**参考URL** <http://www.mat.eng.osaka-u.ac.jp/msp6/nakano/>

**キーワード** 骨疾患、骨配向性、インプラント、骨治療薬、遺伝子、タンパク質、骨芽細胞、接着斑

# 医学・生命科学や創薬に革新をもたらす クライオ電子顕微鏡

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

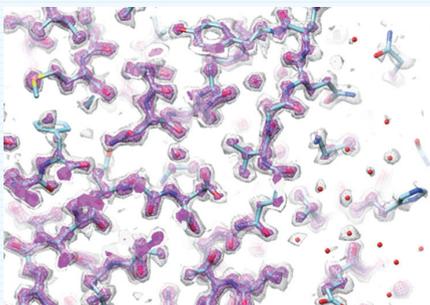


## ▶ 特徴・独自性

生命の仕組みは生体を構成するタンパク質や核酸など数多くの生体分子の膨大で動的な相互作用による情報・エネルギー・物質のやり取りで支えられているため、生体分子やその複合体の立体構造情報は医学・生命科学の基盤情報であり創薬等のイノベーションの中核をなす。本協働研究所では、近年急速な進歩を遂げて生体分子構造解析の基幹技術となったクライオ電子顕微鏡法に一層の革新をもたらすことを目指して装置システムの高度化技術開発を進めている。タンパク質のアミノ酸を解像できる近原子分解能(〜3 Å)の解析に必要な数千枚の電子顕微鏡像の撮影には最近まで数日を要したが、日本電子株式会社と約10年をかけて共同開発したクライオ電子顕微鏡CRYO ARMでは、わずか10数時間のデータ収集で原子分解能(1.2 Å台)の解析が可能になった。



JEOL CRYO ARM 300



クライオ電顕像7,500枚の解析で得られた1.29 Å分解能のapoferritin立体密度マップ

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

クライオ電子顕微鏡法ではX線結晶解析法に必要な試料の結晶化という困難で時間のかかる過程が不要で、しかもわずか数マイクロgramの水溶液試料で解析可能である。この構造解析法の高スループット化と高分解能化は、医学・生命科学が必要とする何百万何千万にもおよぶ膨大な数の生体分子複合体の立体構造情報の取得に貢献してその急速な発展を推進し、立体構造ベースの創薬スクリーニングの高速化も実現するものである。



特許

論文

Yamada, Y., Namba, K., Fujii, T. Cardiac muscle thin filament structures reveal calcium regulatory mechanism. **Nature Commun.** **11**, 153 (2020)  
Kato, T., Makino, F., Miyata, T., Horváth, P., Namba, K. Structure of the native supercoiled flagellar hook as a universal joint. **Nature Commun.** **10**, 5229 (2019)  
Kato, T. et al. CryoTEM with a cold field emission gun that moves structural biology into a new stage. *Microsc. Microanal.* **25** (Supple 2), 998-999 (2019)

参考URL

キーワード ▶ クライオ電子顕微鏡、生体分子立体構造、最先端技術開発、原子分解能、高スループット

# 眼疾患に対する再生医療の研究開発

医学系研究科 眼科学

教授 西田 幸二



## ▶ 特徴・独自性

当研究室は、再生医療の開発では日本におけるトップランナーの一つであり、ヒトiPS細胞の眼疾患への応用を推進している。近年我々は、ヒトiPS細胞から発生期の眼の原基(角膜上皮、網膜、水晶体上皮等の主要細胞群)を含んだ2次元オルガノイド培養の技術開発に世界で初めて成功した。SEAM(self-formed ectodermal autonomous multi-zone)と称する本2次元オルガノイドは、同心円状の4つの帯状構造からなり、3番目の帯状構造中に角膜上皮前駆細胞が存在する(図1)。さらに本研究を進展させ、角膜上皮前駆細胞の単離による、ヒトに应用可能なヒトiPS細胞由来角膜上皮細胞シートの作製に成功し、臨床応用へつなげた。また失明患者の視覚機能を回復させる人工視覚の研究も行っており、3度の臨床研究を経て、2021年から企業主導治験を開始予定である。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

当研究室は、2019年7月にヒトiPS細胞由来の角膜上皮細胞シートを角膜上皮幹細胞疲弊症の患者に他家移植するFirst-in-Human臨床研究を世界で初めて実施した(図2)。現在進行中の臨床研究では全4例の移植を予定している。今後は治験につなげ、5年前後に標準医療への発展を目指している。本法は、既存治療法における問題点、特にドナー不足や拒絶反応などの課題を克服できることから、革新的な治療法として世界中で角膜疾患のため失明状態にある多くの患者の視力回復に貢献することが期待される。

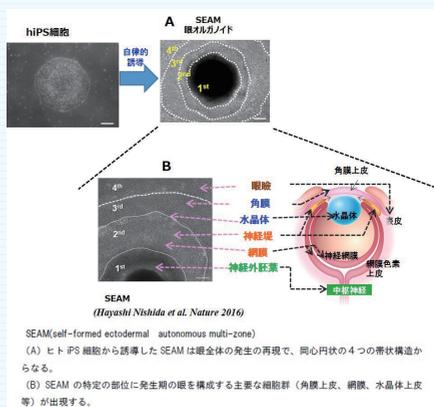


図1 SEAMには目全体の各部分の細胞が誘導される

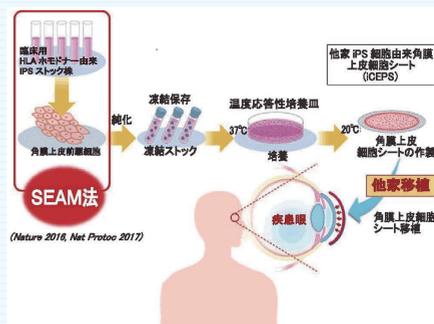


図2 ヒトiPS細胞由来の角膜上皮細胞シート移植



**特許** WO2018/131491 角膜上皮細胞集団の製造方法、他多数

**論文** Hayashi R et al. Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function. *Nature*, 531:376-380, 2016  
Hayashi R et al. Coordinated generation of multiple ocular-like cell lineages and fabrication of functional corneal epithelial cell sheets from human iPS cells. *Nature Protocols*, 12:683-696, 2017  
Nishida K et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med*, 351:1187-1196, 2004

**参考URL** [https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181205\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181205_2)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200416\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200416_1)

**キーワード**▶▶▶ 再生医療、角膜、ヒトiPS細胞、培養角膜上皮細胞シート移植

# オートファジーを抑制する漢方薬・ 四逆散の作用機序の解明

歯学研究科 口腔科学フロンティアセンター

教授 野田 健司 特任研究員 碓 純子



## ▶ 特徴・独自性

漢方薬はその薬効にもとづき長い歴史をへて体系化されてきたが、その有効成分の同定や、作用機序などの解明は十分でないのが現状である。今回私達は、漢方薬の一つ四逆散が細胞内の分解機構であるオートファジーに影響を与える事を明らかにした。

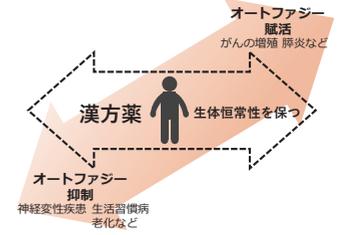
近年オートファジーは、種々の生理現象や疾患(がん 神経変性疾患 生活習慣病 等)に関与していることが明らかとされ、研究が進んでいる。

この研究の成果により、四逆散の細胞への作用の一つがオートファジーの抑制であることが明らかになり、オートファジー関連疾病に対する治療へと繋がる可能性が示唆される。特に、オートファジー阻害効果を示すクロロキンが膵臓がんの腫瘍細胞の増殖を抑えることが報告されているが、様々な副作用が問題になっている。四逆散が、安全なオートファジー阻害剤として利用されることが期待される。

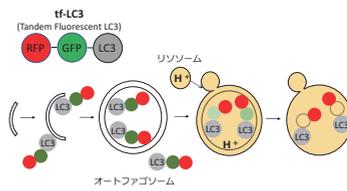
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

近年新薬開発費の高騰に伴い、既承認薬を別の疾患の治療に繋げる「ドラッグリポジショニング」が注目されており、医療用漢方薬はすでに医療現場で利用されていることから、臨床応用へと直結する事が期待される。

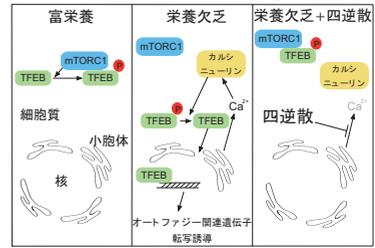
オートファジーに関わる生理機能・疾病と漢方薬の関係



tf-LC3法によるオートファジー活性の測定



四逆散の作用機序のモデル図



特 評

論 文

参考URL

Starvation-induced autophagy via calcium-dependent TFEB dephosphorylation is suppressed by Shigyakusan. Sumiko Ikari, Shiu-Ling Lu, Feike Hao, Kenta Imai, Yasuhiro Araki, Yo-hei Yamamoto, Chao-Yuan Tsai, Yumi Nishiyama, Nobukazu Shitan, Tamotsu Yoshimori, Takanobu Otomo, Takeshi Noda (2020)

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0230156>

キーワード ▶ オートファジー、漢方薬

# 腸内細菌叢を介した前立腺癌予防及び治療の開発

医学系研究科 器官制御外科学(泌尿器科)

教授 野々村 祝夫 招聘准教授 藤田 和利

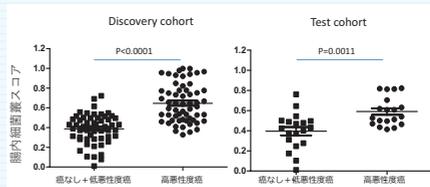


## ▶ 特徴・独自性

前立腺癌は食生活と密接に関連する癌であり、日本における近年の罹患率上昇は欧米型食生活の普及が一因であるといわれている。これまでに我々は高脂肪食投与により前立腺癌が炎症細胞を介して増殖することを示してきたが、新たに高脂肪食により腸内細菌叢が変化し、その代謝産物を介して前立腺癌が増殖進展することを世界で初めてマウスでの実験で明らかにした(論文投稿中)。またヒトの腸内細菌叢の解析により、ハイリスク前立腺癌患者にも特徴的な腸内細菌叢があることを見出した(特許出願済)。現在更なるメカニズムの解明およびヒトで検討をすすめている。

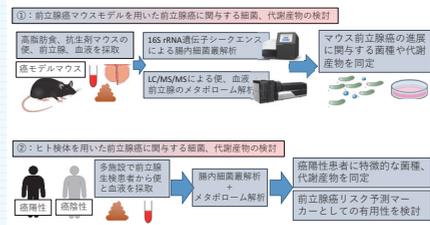
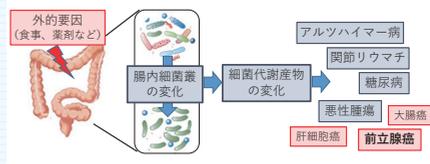
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

個人の遺伝的素因や生活習慣により腸内細菌叢は変化し、前立腺癌の発症進展の一因となると考える。腸内細菌叢および代謝産物を調べることにより、前立腺癌診断のバイオマーカーとしての可能性だけでなく、前立腺癌をまだ発症していない人において前立腺癌発症進展のリスクが明らかになり、個人の食生活や腸内細菌叢に応じた生活習慣の改善やプロバイオティクス・プレバイオティクスによる介入を行い前立腺癌の個別化医療として予防法の創出を目指す。腸内細菌叢の差異により前立腺癌薬物治療の反応性の差がでる可能性もあり、個人毎の腸内細菌叢プロファイルに応じて治療法を選択する個別化医療の開発も目指す。



▶ 18種類の細菌による腸内細菌叢スコアで高悪性度前立腺癌を高精度で予測可能であった

外的要因による腸内細菌叢の変化が様々な疾患に影響を及ぼす



特許 特許出願済

論文 Application of Anti-Inflammatory Agents in Prostate Cancer. J Clin Med. 2020 Aug 18;9(8):E2680. doi: 10.3390/jcm9082680. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. Int J Mol Sci. 2020 Feb 20;21(4). pii: E1447 Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. J. Clin. Med. 2019, 8(2), 201 Metformin inhibits prostate cancer growth induced by a high-fat diet in Pten-deficient model mice. Int J Urol. 2019 Feb;26(2):307-309. High-Fat Diet-Induced Inflammation Accelerates Prostate Cancer Growth via IL6 Signaling. Clin Cancer Res. 2018 Sep 1;24(17):4309-4318.

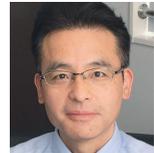
参考URL <http://www.osaka-urolgy.jp/>

キーワード ▶▶▶ 腸内細菌、高脂肪食、前立腺癌

# 細胞老化の制御による健康寿命の延伸

微生物病研究所 遺伝子生物学分野

教授 原 英二

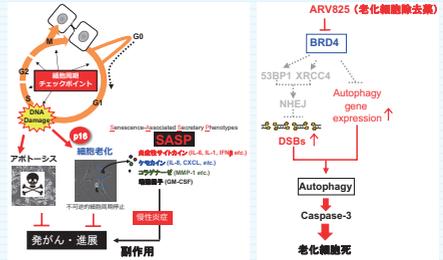


## ▶ 特徴・独自性

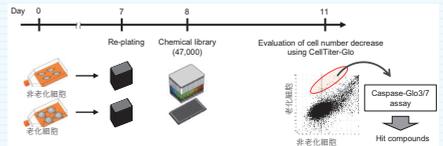
私たちの身体を構成する細胞は、異常が起こると細胞分裂を停止する安全装置を備えている。細胞老化はこの安全装置の一つであり、細胞の異常増殖を防ぐ癌抑制機構として働いている。しかしその一方で、細胞老化には炎症性サイトカインなどの炎症性物質を分泌するSASPと呼ばれる現象を起こすことで炎症を惹起し、生体機能の低下や、癌を含めた様々な炎症性疾患の発症を促進する副作用があることも明らかになりつつある。このため、加齢や肥満など様々な原因で体内に蓄積した細胞老化を起こした細胞（老化細胞）を除去することで癌を含めた炎症性疾患の発症を抑えられる可能性が高い。本研究ではハイスループットスクリーニングにより47000個の低分子化合物の中から老化細胞を特異的に死滅させる化合物を同定し、更にその作用機序としてオートファジー制御が関与していることを明らかにした点に特徴がある。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

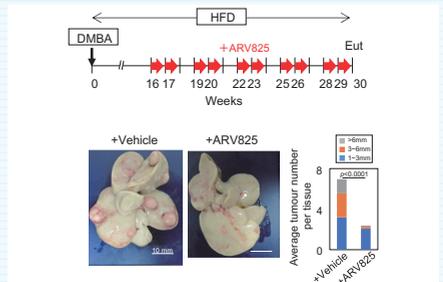
現在使われている抗癌剤の多くや放射線治療によっても老化細胞が出現し、治療効果を阻害していることが明らかになりつつある。このため、抗癌剤治療の支持療法としての老化細胞除去薬の可能性が期待される。更に老化細胞除去薬には疾患のみならず、SASPが関与する加齢に伴う機能低下の抑制（予防）効果も期待され、健康寿命の延伸につながる事が期待される。



細胞老化による発がん抑制機構      ARV825による老化細胞の細胞死誘導機構



ヒト正常繊維芽細胞を用いた老化細胞除去薬のハイスループットスクリーニング



ARV825による肥満誘発性肝がん発症の抑制効果（マウス）



- 特 許** BET阻害剤及びその作用機序を利用した老化細胞除去 特願 2019-232148
- 論 文** Wakita, M., Takahashi, A., Sano, O., Loo, T. M., Imai, Y., Narukawa, M., Iwata, H., Matsudaira, T., Kawamoto, S., Ohtani, N., Yoshimori, T. & Hara, E. A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells. *Nature Commun.*, 11:1935 doi: 10.1038/s41467-020-15719-6 (2020).
- 参考URL** <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/molmicro/>

**キーワード** ▶ 細胞老化、老化、健康寿命、がん

# 脂肪性肝疾患における病態形成機構の解明

医学系研究科 消化器内科学

助教 疋田 隼人 教授 竹原 徹郎



## ▶ 特徴・独自性

本邦では過栄養を背景とする非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) が増加している。NAFLD 患者の約 10% は肝硬変、肝癌へと進展する非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) であるが、有効な治療法は確立していない。NAFLD/NASH の肝臓では肝細胞死を散見する。我々の研究室は、肝細胞死が持続するだけで肝線維化進展や肝発癌が誘導されることを明らかにしており、肝細胞死を起点とした NAFLD/NASH 病態形成機構の解明に取り組んでいる。

これまでに、脂肪性肝疾患の肝細胞では Rubicon タンパクの発現が増強することにより、細胞内分解機構の 1 つであるオートファジーが抑制され、肝細胞の脂肪滴蓄積を増加させるとともに、アポトーシス刺激を増強させて肝細胞アポトーシスを惹起することを明らかにした。一方、アポトーシス刺激はミトコンドリアからミトコンドリア DNA (mtDNA) を放出させるが、アポトーシスに陥らなかった肝細胞では、放出された mtDNA は DNA 分解酵素である DNase II によって分解される。この DNase II の活性は脂肪性肝疾患の肝細胞で低下しており、このため mtDNA が蓄積して TLR9 を介した非アポトーシス型の細胞死を惹起することも明らかにした。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

NAFLD/NASH 病態形成機構を分子レベルで詳細に解明することで、NAFLD/NASH 進展を予防・改善する新規治療法の開発につながることを期待される。

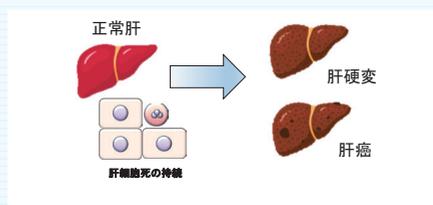


図1: 脂肪肝における脂肪滴蓄積と細胞死誘導

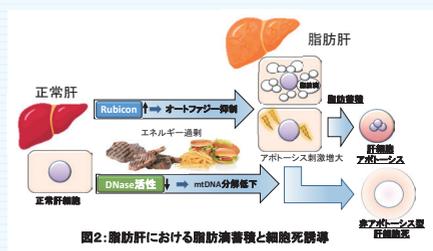


図2: 脂肪肝における脂肪滴蓄積と細胞死誘導



### 特 許

### 論 文

Hikita H, Kodama T, Shimizu S, Li W, Shigekawa M, Tanaka S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Morii E, Hayashi N, Takehara T. Bak deficiency inhibits liver carcinogenesis: a causal link between apoptosis and carcinogenesis. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):92-100. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.027.

Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. Tanaka S, Hikita H, Tatsumi T, Sakamori R, Nozaki Y, Sakane S, Shiode Y, Nakabori T, Saito Y, Hiramatsu N, Tabata K, Kawabata T, Hamasaki M, Eguchi H, Nagano H, Yoshimori T, Takehara T. *Hepatology*. 2016 Dec;64(6):1994-2014. doi: 10.1002/hep.28820.

DNase II activated by the mitochondrial apoptotic pathway regulates RIP1-dependent non-apoptotic hepatocyte death via the TLR9/IFN- $\beta$  signaling pathway. Saito Y, Hikita H, Nozaki Y, Kai Y, Makino Y, Nakabori T, Tanaka S, Yamada R, Shigekawa M, Kodama T, Sakamori R, Tatsumi T, Takehara T. *Cell Death Differ*. 2019 Mar;26(3):470-486. doi: 10.1038/s41418-018-0131-6. Epub 2018 May 31. PMID: 29855540

### 参考URL

[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20160913-02.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20160913-02.html)

キーワード ▶ 細胞死、アポトーシス、オートファジー、肝線維化、肝発癌

# 細胞分裂に伴うゲノム伝達の仕組み



生命機能研究科 染色体生物学研究室

教授 深川 竜郎

## ▶ 特徴・独自性

生命の設計図であるゲノムがどのように次世代の細胞に伝達・継承されるのかについての研究をしています。ゲノムの不正確な伝達は、染色体の不安定性を引き起こし、細胞の癌化に関与します。したがって、ゲノム伝達の研究は、基礎生物学的にだけでなく、医科学的にも極めて重要な研究と言えます。私たちは、世界に先駆けてゲノムの伝達に関与する動原体を構成するタンパク質を20種類以上同定しています。私たちが、これらのタンパク質を同定した後に、多くのグループがこの分野に参入してきました。しかし、私たちは、これらのタンパク質の複雑な制御機構に注目して独自の研究をしているために、後発のグループに対して多くのアドバンテージを持っています。この優位性を生かして、動原体に関する機能・構造研究を展開し、日本発のオリジナルな成果をあげています。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

ゲノム伝達を含む染色体の分配に関する基礎研究は、染色体不安性が原因でおこる癌の治療に重要な知識を提供できます。私たちの見つけたタンパク質も、癌細胞で発現が亢進しており、抗がん剤のターゲットになります。医療応用に関心のあるパートナーとの密接な連携で癌の標的阻害剤の開発を狙えると考えています。

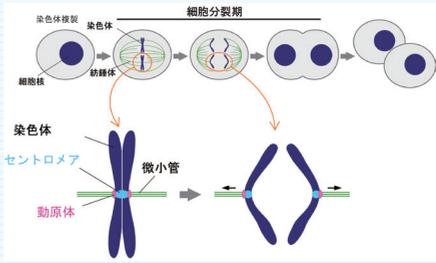


図1 染色体分配の模式図。S期で複製された染色体は、細胞分裂期に正確に娘細胞へ分配される。

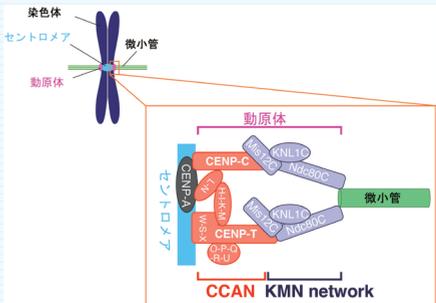


図2 染色体分配装置である動原体の構成因子。各種タンパク質複合体がさらに集合して超分子複合体を形成している。



**特許** 特許第4787960号  
 発明者:深川竜郎/堀 哲也/岡田聖裕、発明の名称:セントロメア局在タンパク質遺伝子のコンディショナルノックアウト細胞  
 特許第4820995号  
 発明者:深川竜郎/堀 哲也/岡田聖裕、発明の名称:セントロメア局在タンパク質遺伝子のノックアウト細胞

**論文** CDK1-mediated CENP-C phosphorylation modulates CENP-A binding and mitotic kinetochore localization. Watanabe R, Hara M, Okumura EI, Hervé S, Fachinetti D, Ariyoshi M, Fukagawa T. J Cell Biol. 2019 Dec 2;218(12):4042-4062. doi: 10.1083/jcb.201907006. Epub 2019 Nov 1.  
 Multiple phosphorylations control recruitment of the KMN network onto kinetochores. Hara M, Ariyoshi M, Okumura EI, Hori T, Fukagawa T. Nature Cell Biol. 2018 Dec;20(12):1378-1388. doi: 10.1038/s41556-018-0230-0. Epub 2018 Nov 12.

**参考URL** [https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/fukagawa/research\\_j.html](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、癌

# 複合化をカギとする免疫制御分子の開発



理学研究科 化学専攻

教授 深瀬 浩一

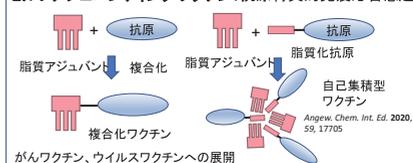
## ▶ 特徴・独自性

分子を複合化した多機能性の生物機能制御分子は、新たな医薬品候補化合物として注目を集めている。我々は糖鎖の生物活性、特に免疫制御にかかわる活性に着目し、“複合化”をキーワードとして、新たな生物機能制御分子を創製した。例えば、超急性拒絶反応を引き起こす糖鎖である $\alpha$ -galをがん抗体と複合化することで、がん細胞に対して激しい免疫反応を誘導することができる。また、“がんの顔”として知られるtriSTnという糖鎖に免疫制御分子を複合化することで、がん細胞に対する抗体産生を効果的に誘導できる革新的なワクチンを報告した。

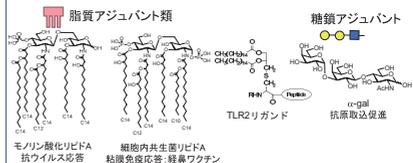
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

$\alpha$ -galとがん抗の複合化は、抗体の薬効を劇的に高めることから、抗体投与量の削減や、十分な活性を示さない抗体の再開発につながり得る。また、複合化ワクチンは抗原特異的な免疫反応を誘起し、副作用なく、高い効果を示す理想的なワクチンの設計法を提唱できた。糖鎖は核酸やタンパク質に続く第三の生命鎖として注目されているが、その機能解明は十分には進んでおらず、未開拓の創薬シーズ化合物である。本研究において、我々は、糖鎖を利用した有効な生体機能制御の手法を提案し、糖鎖医薬実現の可能性を示すことができた。

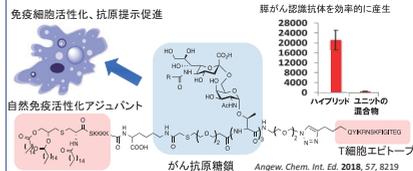
### セルブアジュバントニングワクチン: 抗原特異的免疫応答惹起



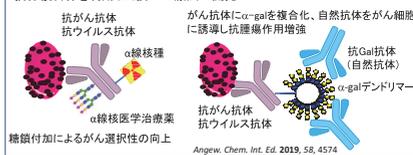
### 種々のアジュバント(抗原性補助剤)



### 複合化によるがん抗原特異的免疫応答の誘導



### 抗体複合体を利用したがん治療の開発



特許

論文

Sianturi, J.; Manabe, Y.; Li, H.-S.; Chiu, L.-T.; Chang, T.-C.; Tokunaga, K.; Kabayama, K.; Tanemura, M.; Takamatsu, S.; Miyoshi, E.; Hung, S.-C.; Fukase, K. Development of  $\alpha$ -Gal Antibody Conjugates to Increase Immune Response by Recruiting Natural Antibodies. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 4574-4578.

Chang, T.-C.; Manabe, Y.; Fujimoto, Y.; Ohshima, S.; Kametani, Y.; Kabayama, K.; Nimura, Y.; Lin, C.-C.; Fukase, K. Syntheses and Immunological Evaluation of Self-Adjuvanting Clustered N-Acetyl and N-Propionyl Sialyl-Tn Combined with A Thelper Cell Epitope as Antitumor Vaccine Candidates. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 8219-8224.

参考URL <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/fukase/>

キーワード ▶ ワクチン、抗体医薬、糖鎖、アジュバント、複合化

# 前がん細胞の拡大から花の形の多様性にいたる 生命の理を数理モデルから予測する



理学研究科 生物科学専攻  
准教授 藤本 仰一

## ▶ 特徴・独自性

私達は、一見大きく異なる現象の背後に共通する数理を探しています。例えば、根の先端の輪郭が多くの生物種で共通して、橋などの建築物に見られるカタナリー曲線と一致することを明らかにしました(上図)。また、石鹸の泡や細胞が共通して示す多角形の形に注目し、腫瘍の元となる前がん細胞が多細胞の組織内で拡大する仕組みを研究しています。その仕組みを数理モデルから予測し、生きたショウジョウバエの上皮組織のライブ観察を通じて検証してきました。その結果、前がん細胞が、周囲の正常細胞との隣接関係を変化させることで、選択的に面積を拡大することを発見しました(中図)。

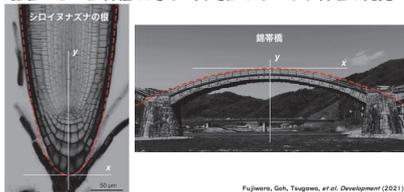
また、花びらの枚数は、ランなど単子葉類の多くの種は3、アプラナやサクラなど双子葉類の多くは4や5です。加えて、花びらの配置も種ごとに多様です。私達は、花の発生過程の数理モデリングを通じて、花びらの数と配置の多様性を生み出す遺伝子による制御の仕組みを予測しています(下図)。さらに、花の発生の数理モデルを、インゲンチャップやクラゲの発生に応用して、動物が多様な形を生み出す仕組みを調べています。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

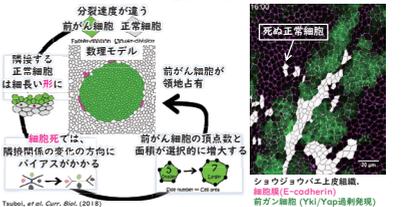
今後、生命の進化や病気の背後に共通する数理を、数理モデルを通じて予測し、実験を通じて検証を進めます。また、多細胞組織が適切に機能するためにカギとなる条件は、小規模な農林水産業が持続する条件に類似すると、私達は感じています。生命

と数理の融合研究を、多様な生物資源と社会が共存する産業の持続性へ役立てたいです。

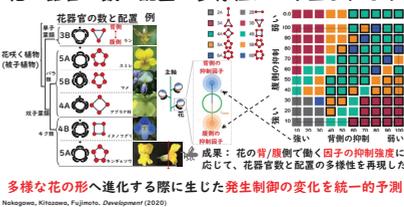
### 根の先端は橋と同じだ！ 器官の形に生物種を超えた共通性をもたらす物理を発見



### 前がん細胞が「領地」を広げる一連の仕組み



### 花の器官の数と配置の多様性は どう生まれる？



### 特 評

### 論 文

### 参考 URL

Tissue growth constrains root organ outlines into an isometrically scalable shape. *Development* (2021) doi:10.1242/dev.196253; A Design Principle for Floral Organ Number and Arrangement in Flowers with Bilateral Symmetry. *Development* (2020) doi:10.1242/dev.182907; Competition for Space Is Controlled by Apoptosis-Induced Change of Local Epithelial Topology. *Curr. Biol.* (2018) doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.029

<http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~fujimoto/>

キーワード ▶ 多様性、進化、かたちづくり、数理モデル、ネットワーク

# 失明を防ぐ新たな網膜保護法の開発

蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門

教授 古川 貴久



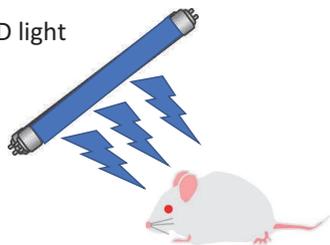
## ▶ 特徴・独自性

加齢黄斑変性や網膜色素変性症などの網膜変性は、光の長期暴露による光障害が悪化要因の一つとして知られており、光による網膜のダメージを減弱することは網膜保護や変性予防に有効と考えられる。また遺伝性網膜変性マウスにおいても、光受容感度を低下させることによって、網膜変性の進行を抑制できることが知られている。光受容感度を調節する機能は、明暗順応と呼ばれ、我々の視覚に重要な役割を果たしている。しかしながら、網膜の桿体視細胞が外界の光の強度に応じて光受容感度を制御する分子メカニズムはよく分かっていなかった。我々は、網膜視細胞に特異的に発現するユビキチン化酵素を発見し、ノックアウトマウスを用いた実験などから、明暗順応の一連の機能メカニズムを解明した。

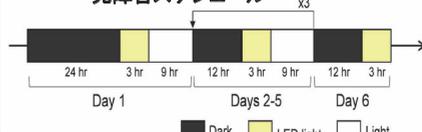
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

我が国を含む世界各国において、失明や重篤な視覚障害をきたす大きな原因として網膜変性が知られており、その克服は極めて重要な課題となっている。我々が発見した明暗順応の仕組みを利用することによって、網膜視細胞の光受容感度を下げることによって、網膜視細胞の光による長期的なダメージや老化から守り、網膜以外の組織に影響を与えずに、明所視力は維持したまま、加齢黄斑変性や網膜色素変性症をはじめとする失明に至る網膜変性疾患の進行抑制薬や予防薬の開発につながることを期待される。

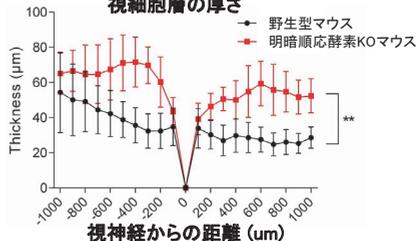
LED light



光障害スケジュール



視細胞層の厚さ



特許 特願2017-053811 光受容感度の抑制又は低減剤

論文 EMBO J. 38(23):e101409, 2019

参考URL [https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191101\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191101_1)

キーワード ▶▶ 失明、視覚、網膜、網膜色素変性症、加齢黄斑変性、ユビキチン化

# 口腔顔面領域における触覚と運動の統合



歯学研究科 口腔解剖学第二教室

講師 古田 貴寛

## ▶ 特徴・独自性

我々は食べ物を咀嚼するとき、なぜ舌を噛まずにいられるのだろうか。一見、当たり前に感じられるこの能力も、我々の神経システムが精緻な触覚情報処理と運動制御を持ち、さらにそれらが密接に統合されているから実現するのである。こうした高度な統合機能は口腔顔面の領域に限らず、全身を支配する神経系に広く存在するもので、神経システムの最も重要な機能の1つである。

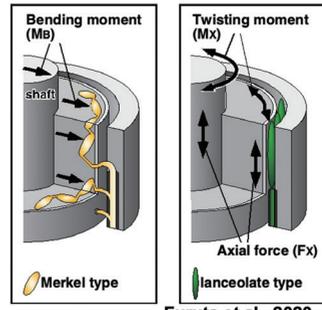
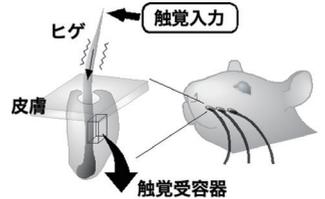
我々はげっ歯類のヒゲシステムを題材として、感覚と運動の神経メカニズムを研究している。げっ歯類は探索行動の際、ヒゲ大きく前後に動かしながら周囲の物体にタッチし、環境の空間的な情報を得る。真っ暗闇の中を行動するげっ歯類にとって、このヒゲシステムは最も発達した情報システムであると言える。

我々の最近の成果では、ラットのヒゲ触覚受容器が触覚情報を神経活動に変換する際に、受容器の形態的タイプごとに役割分担をしていることを明らかにした。

我々はヒゲ運動の制御システムの研究も行っており、上述の感覚情報処理メカニズムと合わせて、包括的な研究プロジェクトを進めることにより、感覚と運動を統合するメカニズムに迫ろうとしている。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

老化とともに低下する神経機能、特に感覚と運動の統合について、その機能低下を軽減する方法を開発したり、傷病によって損なわれた感覚運動機能の回復を促進する治療法を考案することに貢献する。また、アクティブセンシング技術の発展にも寄与すると期待される。



Furuta et al., 2020



### 特許論文

Furuta T, Bush NE, Yang AET, Ebara S, Miyazaki N, Murata K, Hirai D, Shibata K, Hartmann MJZ. (2020) The Cellular and Mechanical Basis for Response Characteristics of Identified Primary Afferents in the Rat Vibrissal System. *Current Biology* 30(5): 815-826.  
 Kaneshige M, Shibata K, Matsubayashi J, Mitani A, Furuta T. (2018) A Descending Circuit Derived from the Superior Colliculus Modulates Vibrissal Movements. *Frontiers in Neural Circuits*. 12:100.  
 Shibata KI, Tanaka T, Hioki H, Furuta T. (2018) Projection Patterns of Corticofugal Neurons Associated with Vibrissa Movement. *eNeuro*. 5:5

参考URL [http://www.scholarpedia.org/article/Vibrissal\\_mechanoreceptors](http://www.scholarpedia.org/article/Vibrissal_mechanoreceptors)

キーワード ▶ ヒゲ、三叉神経、アクティブタッチ

# 百日咳の症状に対応した 発症予防法・原因療法の開発

微生物病研究所 分子細菌学分野

教授 堀口 安彦



## ▶ 特徴・独自性

百日咳は百日咳菌の感染によって起こる呼吸器系の伝染性疾患である。本症は基本的にワクチンによって予防できるが、一旦発症すると咳発作、気管支肺炎、肺高血圧症、脳症などの症状を呈して患者を苦しめる。マクロライド系の抗生剤が本症の第一選択薬として処方されるが、菌の排除後も続く諸症状の発症機序は不明で、これらを緩和する治療方法は確立していない。

当研究室では百日咳の諸症状の発症機序の理解を目指して、本菌の感染成立機序を解析している。その結果、百日咳脳症の発症に本菌の壊死毒が強く関与する可能性を示すことができた。さらに、βラクタム剤の使用が壊死毒の遊離を促進するリスクファクターに成り得ることを示した。この成果により、壊死毒の作用を抑えることにより、百日咳患者の脳症を予防・治療する可能性が拓かれた。

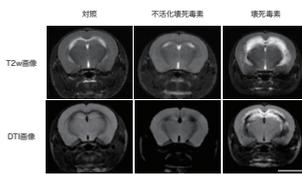
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

長年にわたって、細菌感染症への対処には細菌を殺滅する抗生剤が使用されてきた。その反面、細菌感染で見られる諸症状の発症機序への理解は乏しく、症状の緩和・回復を目指した原因療法はほとんど試されていない。さらに近年の薬剤耐性菌の出現の問題が重なり、対細菌感染症医療の状況が悪化することが懸念されている。当研究室のプロジェクトは、百日咳に限らぬ種々の細菌感染症の成立機序の基盤知見を収集し、それぞれの個別対処法の開発を目指している。

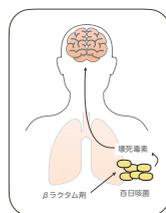
## 百日咳菌壊死毒の脳内投与による神経症状



## 百日咳菌壊死毒投与マウスの脳MRI画像



## 百日咳菌壊死毒による脳症



**特許** 特開2018-057322;特願2019- 87332

**論文** Teruya, S., Hiramatsu, Y., Nakamura, K., Fukui-Miyazaki, A., Tsukamoto, K., Shinoda, N., Motooka, D., Nakamura, S., Ishigaki, K., Shinzawa, N., Nishida, T., Sugihara, F., Maeda, Y., Horiguchi, Y., 2020. Bordetella Dermonecrotic Toxin Is a Neurotropic Virulence Factor That Uses CaV3.1 as the Cell Surface Receptor. mBio 11, P5.342. doi:10.1128/mBio.03146-19

**参考URL** [https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200324\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200324_2)  
<https://bactox1.biken.osaka-u.ac.jp>

**キーワード** ▶ 細菌感染症、百日咳、脳症

# Metabolic Tumor Volume (MTV) を用いた食道癌の新たな治療効果・予後予測法の開発

医学系研究科 消化器外科学

助教 牧野 知紀 教授 土岐 祐一郎



## ▶ 特徴・独自性

食道癌治療では術前化学療法(NAC)が標準であるが、その抗腫瘍効果の程度が術後の生存や再発リスクに直結するため、個別化医療の確立には術前に予め画像で治療効果を正確に判定することが不可欠である。FDG-PET検査ではSUV(Standardized uptake value)maxという指標が現在頻用されるが、領域内1点での計測のため腫瘍全体を反映せず治療効果判定の精度には限界があった。Metabolic Tumor Volume (MTV)は腫瘍体積と代謝活性を同時に測定するPET/CT検査の新たな体積指標で、ある一定以上のSUV値を示す領域全体の体積で生物学的活性を加味した腫瘍体積(単位ml)を表す(図1)。今回、NAC後に手術を施行した遠隔転移のない食道癌患者を対象としてNAC前後でPET/CT検査を施行し、SUVmaxとMTVの両者をソフトウェア(SYNAPSE VINCENT® FJIFILM)により測定したところ、NAC前後でMTV減少率が大きい(60%以上)ケースは小さい(60%未満)ケースと比較して明らかに術後の生存率が良好であった。これは既存のSUVmaxやCTを用いた判定法と比べてより正確で有用であったことから(図2A,B)、食道癌個別化治療確立へのブレークスルーとなる可能性がある。

食道がんに限らず他がんにも応用できる内容であり、今後はAI (artificial intelligence)技術の応用などによりMTV測定の自動計測、自動診断を行うなど、テクノロジー領域とのコラボレーションによりよい医療の提供へとつながる可能性がある。

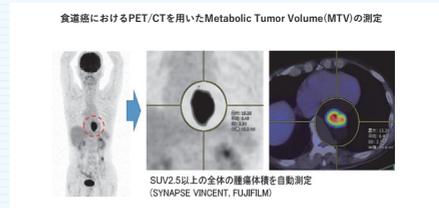


図1

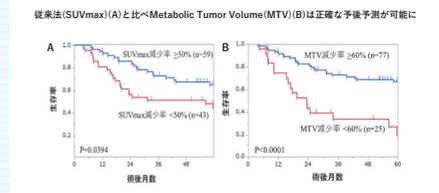


図2

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

MTV測定により術前に「治療効果なし」と判定したケースには別の化学療法や放射線療法、免疫療法を追加してから手術を行うなど、個々の患者に最適な個別化治療が可能となり治療成績の向上につながる(図3)。また今回の知見は

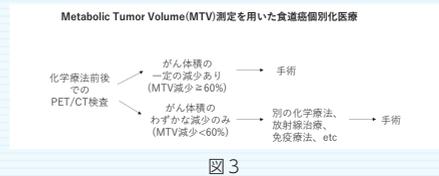


図3



特許

論文

Makino T (correspondence), Doki Y, et al. Metabolic tumor volume change predicts long-term survival and histological response to preoperative chemotherapy in locally-advanced esophageal cancer. Ann Surg. 2019 Dec;270(6):1090-1095.

参考URL

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181226\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181226_1)  
<http://www.glifepro.com/news/20190107/esophageal-cancer-mtv.html>  
<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/release/19/01/09/06628/>  
<https://www.m3.com/clinical/news/651629>

キーワード▶ 食道癌、化学療法、FDG-PET、metabolic tumor volume (MTV)

# 細胞の“場所”を制御した 複雑な生体組織モデルの創製

工学研究科 応用化学専攻

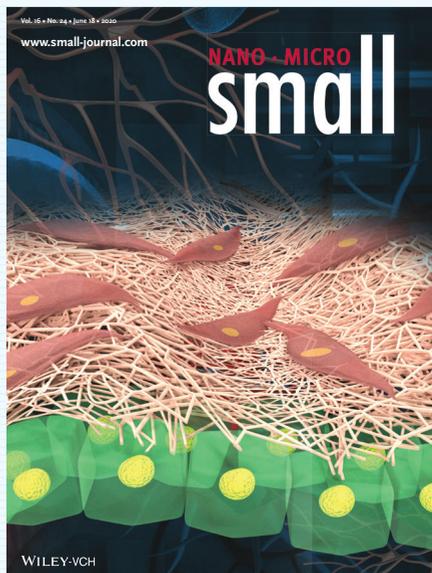
教授 松崎 典弥



## ▶ 特徴・独自性

創薬分野では、ヒトの薬物応答を予測可能なヒト外挿性の高い組織モデルの生体外構築が求められている。これまで様々な組織工学・再生医療技術が報告されてきた。生体の組織・臓器は一種類の細胞のみで構成されているわけではなく、複数種類の細胞がその場所や構造が制御されて存在している。しかし、これまで、複数種類の細胞のその三次元配置を精密かつ安定に制御した研究は報告されていない。

我々は、生体の基底膜にインスパイアされた人工基底ナノ薄膜を生きた細胞表面に作製することで、細胞の場所が精密に制御された三次元組織モデルを創製した。生きた細胞表面におよそ50 nm程度の人工基底膜を作製することで、上皮・内皮系の細胞と間葉系の細胞の局在を制御できることを見出した。また、細胞表面の人工基底ナノ薄膜を*in situ*で架橋させることで、より長期間細胞の局在を維持できることが明らかとなった。本手法は、複数種類の細胞の局在を制御した生体組織モデルの創製を可能とする新しい組織工学技術になると期待される。



## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

本研究の技術がもたらす効果として、再生医療技術や創薬スクリーニングだけでなく培養肉の作製など、幅広い分野への応用が期待される。日本の新しい産業技術となり、健康社会の実現や社会問題の解決だけでなく、基礎学問の深化にも貢献すると考えられる。



特許

論文

Jinfeng Zeng et al. Fabrication of Artificial Nanobasement Membranes for Cell Compartmentalization in 3D Tissues. *Small* Volume 16, Issue24 June 18, 2020 1907434

参考URL

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~matsusaki-lab/>

キーワード ▶▶ 再生医療、組織工学、創薬スクリーニング、ナノ薄膜、細胞区画化

# 食中毒菌の毒素分泌クロストークによる病原性発揮メカニズムの解析



微生物病研究所 難治感染症対策研究センター

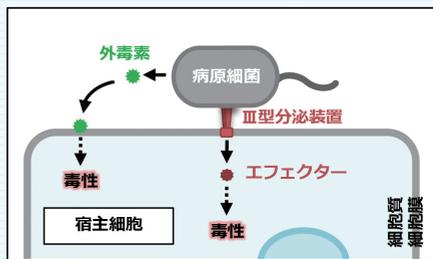
講師 松田 重輝

## ▶ 特徴・独自性

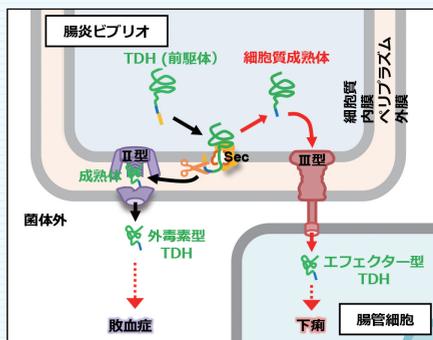
食中毒は世界保健機関の推計によると年間6億人以上が罹患しているが、その原因の大半は細菌などの病原微生物である。本研究グループは、代表的な食中毒菌であり日本で発見された腸炎ビブリオをモデルとして、「食中毒菌がいかにして病気をおこすのか」という命題の分子メカニズムの理解を目指している。一般に病原細菌の代表的な病原因子として、菌体から射出されたのち宿主細胞に作用する“外毒素(毒素)”とⅢ型分泌装置のような注射針様の分泌装置によって宿主細胞内に直接注入されて作用する“エフェクター”が挙げられる。本研究は腸炎ビブリオの外毒素であるTDHがⅢ型分泌装置に輸送されエフェクターとしても作用することで下痢症状を誘導することを見出した。従来の常識では「外毒素はⅢ型分泌装置で輸送されない」とされてきたが、TDHの一部が本来の輸送経路からⅢ型分泌装置に“混線”するような形でエフェクターとして輸送されるメカニズムを明らかにし、病原細菌の新たな病原性発揮メカニズムとして毒素の「分泌クロストーク(混線)」という概念を提唱している。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

本研究で提唱する分泌クロストーク現象を鍵として、病原細菌の病原性発揮メカニズムの解明とその制御法の開発への展開を図っている。また毒素以外のタンパク質の潜在的な機能の探索など、細菌研究をつうじて未知の“生命現象”の発掘を模索している。



細菌の毒素とエフェクターの作用様式



腸炎ビブリオの毒素分泌クロストークによる病原性発揮機構



### 特許

### 論文

Matsuda S et al. Microbiol Immunol 64: 167-181 (2020)  
 Matsuda S et al. Nat Microbiol 4: 781-788 (2019)  
 Okada R, Matsuda S et al. PLOS ONE 12: e0187846 (2017)  
 Matsuda S et al. PLoS Pathog 8: e1002803 (2012)

### 参考URL

<http://bacinf.biken.osaka-u.ac.jp/>  
<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2019/124>

### キーワード

病原細菌、毒素、タンパク質分泌

# 細胞キラリティ

## ～細胞の利き手の謎を探る～

理学研究科 生物科学専攻

教授 松野 健治 講師 稲木 美紀子



### ▶ 特徴・独自性

キラリティとは、3次元の物体や現象が、その鏡像と重ならない性質のことである。キラリティは、化学や物理学において、物質の性質を理解する上で有用な概念であった。細胞の構成成分であるタンパク質や糖はキラリティを示すが、細胞レベルのキラリティについては、最近まであまり考慮されてこなかった。

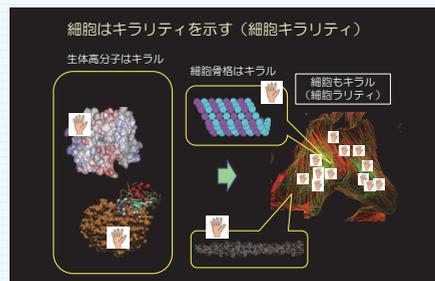
我々は、生体内の細胞が、形態や細胞内動態にキラリティを示すことを世界に先駆けて示し、これを細胞キラリティと命名した。その後、多くの研究グループの成果によって、細胞キラリティは、ヒト培養細胞から細胞性粘菌にいたるまで進化的に保存された、真核細胞に普遍的な性質であることが明らかになった。

動物のからだは、その構造や機能に左右非対称性を示すことが多く、これは、正常な胚発生の必須要素である。我々は、細胞キラリティが、からだの左右非対称性の形成を誘発することを世界で初めて示した。

### ▶ 研究の先に見据えるビジョン

ヒト細胞においても、細胞内の構造やその動態などに明瞭な細胞キラリティが認められる。しかし、現在のところ、細胞キラリティの異常と疾患の関連は報告されていない。一方、平面内細胞極性、頂端基底極性などの細胞極性の異常は、多くの疾患の原因である。細胞キラリティも、細胞極性の一種であることから、細胞キラリティの異常と疾患の関連については、今後明らかにされるものと予測している。

現在の我々の研究は、これらの疾患の治療法の開発において、鍵を握ることになると考えている。



特許

論文

Chiral cell sliding drives left-right asymmetric organ twisting

DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.32506>

Chirality in planar Cell shape contributes to left-right asymmetric epithelial morphogenesis

DOI: 10.1126/science.1200940

参考URL

[http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/matsuno/index.html](http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/matsuno/index.html)

キーワード ▶ キラリティ、細胞キラリティ、細胞極性、左右非対称性

# 骨の形成過程の解明

歯学研究科 □腔治療学教室

教授 村上 伸也 助教 岩山 智明

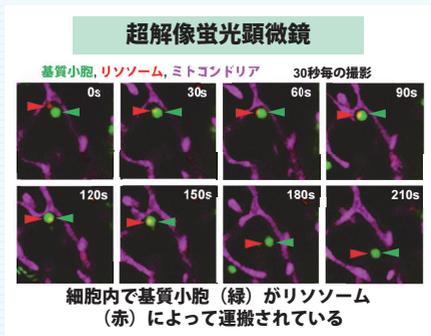
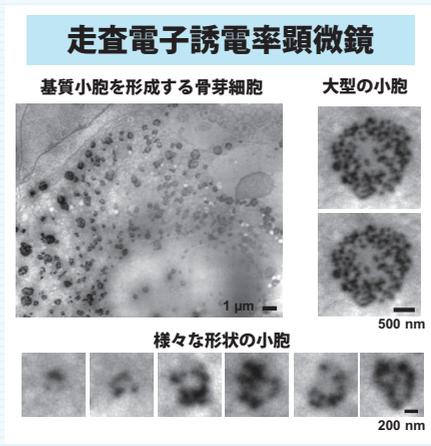


## ▶ 特徴・独自性

骨の形成過程においては、骨を作る細胞から30-300ナノメートルの基質小胞と呼ばれる骨の素となる微粒子が細胞外へと分泌されることが必須です。この基質小胞が初めて電子顕微鏡によって観察されたのは、1967年にさかのぼりますが、生きたままの細胞をnmオーダー(10億分の1メートル)で観察をできる技術が存在せず、その形成・分泌過程についての詳細な解明が遅れていました。本研究では「誘電率顕微鏡」や「超解像蛍光顕微鏡」といった最新の観察法と、組成分析、ラマン顕微鏡、ゲノム編集、といった様々な解析技術を組み合わせこの課題に取り組みました。その結果、生きた細胞の中で基質小胞を観察することに世界で初めて成功し、基質小胞がミトコンドリア近傍で形成され、リソソームによって運搬され、細胞外へと分泌されていることが明らかとなりました。本研究成果より、細胞の老廃物を処理する細胞内小器官として知られるリソソームが、骨形成においても重要な役割を担っていることが明らかになりました。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

本研究成果により、骨や歯といった硬組織形成の基本的なメカニズムに関する理解が深まり、骨粗鬆症や歯周病等の硬組織疾患の病態解明や治療法の開発につながることを期待されます。さらに、誘電率顕微鏡は様々な微小物質を溶液中で直接観察することが可能であり、様々な分野での応用が期待されます。



### 特 評

### 論 文

Iwayama T, Okada T, Ueda T, Tomita K, Matsumoto S, Takedachi M, Wakisaka S, Noda T, Ogura T, Okano T, Fratzl P, Ogura T\*, Murakami S\*. (2019) Osteoblastic lysosome plays a central role in mineralization. Science advances, 5(7) eaax0672.

### 参考URL

<https://advances.sciencemag.org/content/5/7/eaax0672>  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190704\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190704_1)  
[http://www.jsbmr.jp/1st\\_author/403\\_iwayama\\_murakami.html](http://www.jsbmr.jp/1st_author/403_iwayama_murakami.html)

### キーワード ▶▶▶ 骨芽細胞、骨、基質小胞、リソソーム、誘電率顕微鏡

# ブレインバンクを活用した、神経変性疾患のバイオマーカー探索及び治療薬開発

医学系研究科 神経内科学

連合小児発達学研究所 附属子どもの分子制御機構研究センター  
ブレインバンク/バイオリソース部門

教授 望月 秀樹

特任教授 村山 繁雄

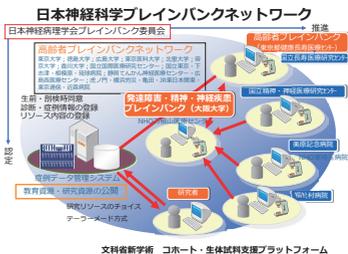


## ▶ 特徴・独自性

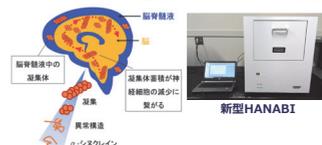
パーキンソン病を含む神経変性疾患を克服する為には、その疾患の発症機序解明が急務である。癌は、手術等で病変そのものを直接解析する事が出来るが、神経変性疾患病巣を直接取り出す事は出来ない。その為に、細胞や動物実験のみならず、患者剖検脳による疾患の病因解明が必須である。村山教授は、日本神経科学ブレインバンクネットワークの責任者であり、新たにブレインバンク大阪拠点を立ち上げた。我々は、そのブレインバンクのパーキンソン病を含む変性疾患の剖検脳をSpring 8のX線解析により、異常たんぱく質の構造を直接解析し、プリオン様伝播の重要性を証明した1)。その結果を元に、大阪大学薬学部小比賀教授らと新規核酸医薬AmNA-Syn-ASOを開発した2)。治療効果判定には、大阪大学国際医工情報センター後藤教授らと開発したHANDai Amyloid Burst Inducer (HANABI) を用いる予定である3)。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

神経変性疾患を含む、神経・精神疾患は、原因がまだ十分に解明されていない。しかし、ブレインバンクを活用することで、その全容解明はすぐ近くまで来ている。良く管理された剖検脳からSingle cell RNA-seq解析が可能となり、bioinformaticsの進歩によりさらに治療に向けた研究が発展すると期待されている。多くの企業との共同研究が、進んでいる。

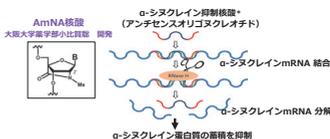


## HANdai Amyloid Burst Inducer (HANABI) によるバイオマーカー開発



HANABIは、凝集体を増幅するための超音波照射装置と凝集体測定器を組み合わせた機械で、リアルタイムに多数の試料で凝集体が増幅されていく過程を観察することができます。一度にたくさんの方の患者さんの脳脊髄液を測定することができ、凝集体が増幅される速さ(凝集活性)から個々の患者さんの脳脊髄液中に存在する凝集体量を推定することができます。

## α-シヌクレインをターゲットした新規核酸医薬



- 革新的薬剤開発 大阪大学薬学部 小比賀聡教授
- Gapmer型AmNA搭載ASO
- 高い機能的核酸親和性・分解酵素耐性・高い安全性 (許毒性低減化)
- [PCI/2021/08849 (大阪大学)]
- 特許出願済: α-シヌクレイン 発現抑制 (特開2016-2103)



特許 特許4件

論文 Parkinson's disease is a type of amyloidosis featuring accumulation of amyloid fibrils of  $\alpha$ -synuclein (PNAS 2019) Amido-bridged nucleic acid (AmNA)-modified antisense oligonucleotides targeting  $\alpha$ -synuclein as a novel therapy for Parkinson's disease (Scientific Reports 2019) Ultrasonication-based rapid amplification of  $\alpha$ -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid (Scientific Reports 2019)

参考URL <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/neurol/myweb6/index.html>

キーワード 神経変性疾患、パーキンソン病、ブレインバンク、核酸医薬、バイオマーカー

# 大腸がんの発症に関連する腸内環境に関する研究

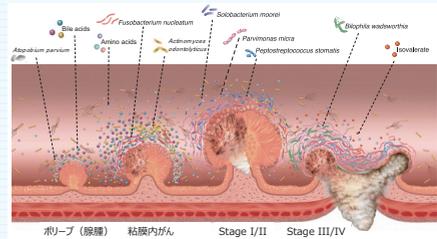
医学系研究科 がんゲノム情報学

教授 谷内田 真一

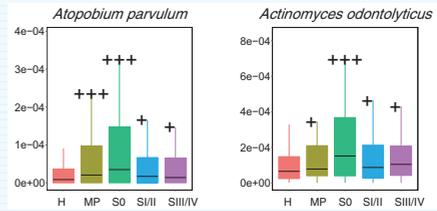


## ▶ 特徴・独自性

大腸がんは胃がんを抜き、日本で一番罹患数の多いがん種となった。食事などの生活習慣の欧米化がその原因と考えられているが、そのメカニズムは明らかではない。大腸がんは大腸ポリープ（腺腫：前がん病変）、粘膜内がんを経て進行がんへと進展する（多段階発がん）。これまで、進行した大腸がんと関連する腸内細菌はいくつか特定されてきたが、これらは進行した大腸がんの存在により二次的に増減していた可能性が指摘されてきた。今回、我々はがんのステージによって便中に増減している腸内細菌や代謝物質が大きく異なることを明らかにした（図1）。特に大腸がんの多段階発がん過程において、多発ポリープ（腺腫）や粘膜内がんの病期でのみ上昇している細菌として、*Atopobium parvulum*（アトポビウム・パルブルム）や *Actinomyces odontolyticus*（アクチノマイセス・オドントリチカス）を特定し（図2）、これらの細菌が大腸がんの発症初期に関連することが強く示唆された。



＜図1：がんの多段階発がんと腸内環境の変動＞  
ポリープ（腺腫）から粘膜内がん、比較的早期のがん（Stage I/II）、進行がん（Stage III/IV）へと進むにつれて、増殖する細菌や代謝物質はダイナミックに変動する。



＜図2：発がんの早期（腺腫や粘膜内がん）に増加し、がんの進行とともに減少する細菌（代表例）＞  
Y軸は便中の細菌相対量を示している。  
健康者 (H) と比較した場合の有意差検定 + : P<0.05, ++ : P<0.01, +++ : P<0.005  
<略字> H : 健康者, MP : 多発ポリープ（腺腫）, SO : 粘膜内がん, SI/II : Stage I と Stage II, SIII/IV : Stage III と Stage IV

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

個々人の腸内細菌の違いに踏み込んでがんの予防、リスク診断や先制医療を行う「Microbiome-Based Precision Medicine」の時代が来ると考えている。科学的根拠を踏まえた新たな疾病予防・治療、それに付随する産業（食品等）など、新たな需要の掘り起こしと成長分野を生み出す潜在性がある。



**特 許** 特許出願中

**論 文** Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. Nat Med 2019 25:968-976.  
Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. Nat Med 2019 25:667-678.  
Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. Nat Med 2019 25:679-689.

**参考URL** <http://www.cgi.med.osaka-u.ac.jp/index.html>

**キーワード** ▶ 大腸発がん、腸内細菌、メタゲノム解析

# Brain-Computer Interfaceによる 幻肢痛治療

高等共創研究院／医学系研究科 医学系研究科 脳機能再生学  
教授 柳澤 琢史 特任教授 齋藤 洋一



## ▶ 特徴・独自性

事故などで手や足を失った後に、失った手や足が未だあるように感じ、その幻の手足が、とても痛く感じることを幻肢痛と呼びます。幻肢痛は、失った手足に関連した脳活動の異常によって生じると考えられてきましたが、それを治療する有効な方法は確立されていませんでした。我々は非侵襲的に高精度の脳情報を得られる脳磁計に脳情報解読技術を適用することで、患者が幻肢運動を意図することで映像の幻肢が制御されるBrain-Computer Interface (BCI)を開発しました(図1)。そして、BCIで幻肢の映像を操作する訓練を3日間行うことで、幻肢痛を低減できることを、世界で初めて明らかにしました(図2)。幻肢という見えない腕を脳情報として取り出し、それを動かす訓練をすることで、痛みを治療するBCIは我々独自の技術です。

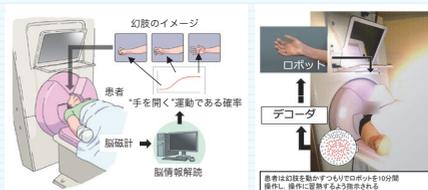


図1 幻肢痛を制御するBCI  
脳磁計に入った幻肢痛患者さんは目の前のモニターで、ロボットや幻肢の映像を観察する。脳磁計は患者さんの脳活動をリアルタイムに、コンピュータのAIへ出力する。AIは脳活動から幻肢に関する脳情報を抽出し、これに基づいてロボットや幻肢の映像を制御する。患者さんは、自分の幻肢を動かすつもりで、ロボットや幻肢の映像をコントロールする訓練を行う。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

幻肢痛以外にも、異常な脳活動に伴う痛みは多く、慢性腰痛や関節痛なども脳活動の異常が関与していると考えられています。今後、BCIを用いた脳活動の修飾を介して、脳活動と痛みとの関係が明らかになり、痛みを治療できるようになると期待されます。また同様に、うつ病や認知症など脳活動状態の異常に伴う精神神経疾患への幅広い応用も期待されます。

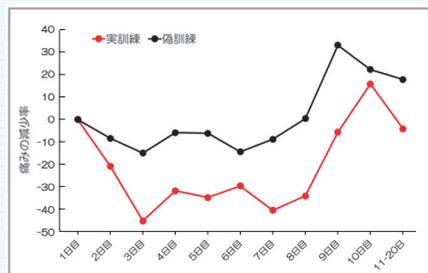


図2 3日間のBCI訓練による幻肢痛の変化  
12名の幻肢痛患者さんが3日間のBCI訓練を行った際の痛みの強さをVisual Analogue Scaleにて評価した。BCI訓練(赤)と同じ映像をランダムに動かした偽訓練(黒)と比較するとBCI訓練後、5日間はある程度痛みが低下することが示された。



### 特許

柳澤琢史、福岡良平、齋藤洋一、古峰俊樹、神谷之康、脳活動訓練システム及び脳活動訓練方法、特開2017-127499、公開日2017/7/27、出願日2016/1/20、特許第6755507号、出願番号2016-009279、登録日2020/8/28

### 論文

Takufumi Yanagisawa\*, Ryohei Fukuma, Ben Seymour, Masataka Tanaka, Koichi Hosomi, Okito Yamashita, Haruhiko Kishima, Yukiyasu Kamitani, and Youichi Saitoh, BCI training to move a virtual hand reduces phantom limb pain, *Neurology*, 95(4):e417-e426, 2020. doi: 10.1212/WNL.0000000000009858  
T. Yanagisawa, R. Fukuma, B. Seymour, K. Hosomi, H. Kishima, T. Shimizu, H. Yokoi, M. Hirata, T. Yoshimine, Y. Kamitani, Y. Saitoh, Induced sensorimotor brain plasticity controls pain in phantom limb patients, *Nature Communications*, 7, 13209 (2016) DOI:10.1038/NCOMMS13209

### 参考URL

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200717\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200717_1)

### キーワード

幻肢痛、Brain-Computer Interface、neurofeedback、脳磁計、神経可塑性

# 多剤耐性化に関わる薬剤排出タンパク質複合体の構造基盤

蛋白質研究所 附属蛋白質次世代構造解析センター

准教授 山下 栄樹

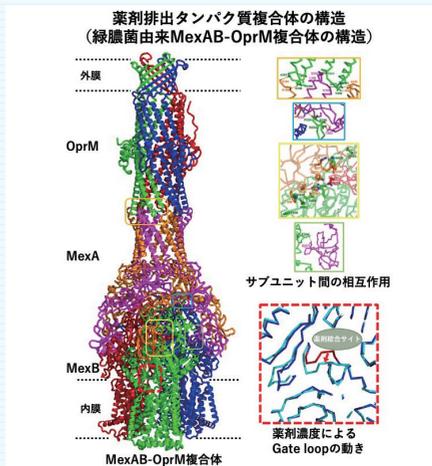


## ▶ 特徴・独自性

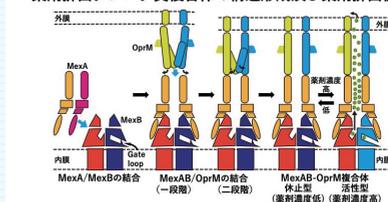
グラム陰性耐性菌が発現する一つの原因として、菌体にとって毒物である抗菌剤を薬剤排出タンパク質複合体が菌体外に排出し抗菌剤を効かなくすることが挙げられる。薬剤排出タンパク質複合体は環境の異なる膜にある2種類の膜タンパク質と1種類のタンパク質から構成されている。これまでに、各構成タンパク質の構造は明らかにされていたが、菌体内で働いている形である複合体での構造が明らかにされていなかった。我々のグループは、菌体内で働いている形である薬剤排出タンパク質複合体の構造及び薬剤結合型の構造を決定し、決定した構造から複合体の構造形成に必須のアミノ酸残基や薬剤の排出過程の鍵となる動きを見出し、変異体解析により実証した。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

本研究成果により、抗菌剤の菌体外への排出を抑える化合物の設計が容易になり、これまでにない新しい仕組みに基づく多剤耐性菌に対する抗菌剤の開発に繋がることが期待される。特に、今回の研究では、緑膿菌における薬剤排出の最も主となる複合体分子の構造を解明したので、この複合体の阻害剤ができれば、これまで排出されていた抗菌剤が菌体内で作用することになり、多剤耐性緑膿菌の特効薬となる可能性がある。



## 薬剤排出タンパク質複合体の構造形成及び薬剤排出機構



特許

論文

Tsutsumi K., Yonehara R., Ishizaka-Ikeda E., Miyazaki N., Maeda S., Iwasaki K., Nakagawa A. and Yamashita E., Structures of the wild-type MexAB-OprM tripartite pump reveal its complex formation and drug efflux mechanism., Nat Commun.,10, 1521, 2019

参考URL

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/supracryst/research/theme/>

キーワード ▶▶▶ 構造生物学、X線結晶構造解析、電子顕微鏡解析、多剤耐性菌、薬剤排出タンパク質

研究分野以外の関心分野・テーマ AI、材料、エネルギー

# 神経疾患による神経症状を改善する抗体治療薬の開発

医学系研究科 分子神経科学

教授 山下 俊英



## ▶ 特徴・独自性

様々な原因によって脳や脊髄が侵されると、神経回路が破綻することによって神経症状が現れるが、それらの症状を緩和する治療薬は存在しない。研究グループは、神経回路の修復を負に制御するタンパク質RGMを発見し、そのタンパク質の機能を抑制することで、神経回路の再生が促進されることを、複数の神経疾患動物モデルを用いて証明した。神経疾患病態下において、RGMが免疫制御や細胞生存作用を有することも見出し、RGMは複数の作用をもつタンパク質であることが明らかになった(図1)。研究グループは2005年より製薬企業との共同研究を進め、RGMを標的とする抗体治療薬を開発した。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

本治療薬は、脊髄損傷、多発性硬化症、脳梗塞など多くの神経疾患に適応されると考えられる。2019年より日本で健康成人を対象とする臨床試験を、米国で脊髄損傷を対象とする治験を進めている(図2)。一方で米国のメガファーマもRGMをターゲットとした薬剤の開発に乗り出しており、国際開発競争になっている。臨床応用の実現により、様々な神経疾患による神経症状を緩和することが可能になると期待される。

図1

### RGM抗体のモード・オブ・アクション(MOA)

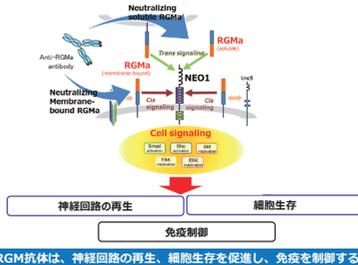


図2

### ヒト化RGMモノクローナル抗体の開発

#### History



#### Product Profile: MT-3921

Antigen	C-terminal region of humanized RGMa
Isotype	Humanized IgG1 monoclonal antibody
Administration route	Intravenously

1. 日本で健康成人を対象とする第1相臨床試験を実施(FIH: 2019年5月に開始)し、良好な結果を得て完了した。
2. 脊髄損傷患者を対象とする臨床試験(企業治験)を米国で2019年12月に開始し、順調に進捗している。



特許 多数

論文

Siebold, C., et al. (2017) RGMs: Structural Insights, Molecular Regulation and Downstream Signaling. Trends Cell Biol. 27, 365-378.  
 Muramatsu, R., et al. (2011) RGMa modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis. Nature Medicine 17, 488-494.  
 Hata, K., et al. a (2006) RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury. J. Cell Biol. 173, 47-58.

参考URL

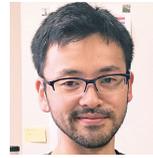
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molneu/index.html>

キーワード ▶ 神経疾患、神経再生、抗体治療薬

# 高機能光回復酵素の開発と 光遺伝子治療への応用

基礎工学研究科 物質創成専攻

准教授 山元 淳平



## ▶ 特徴・独自性

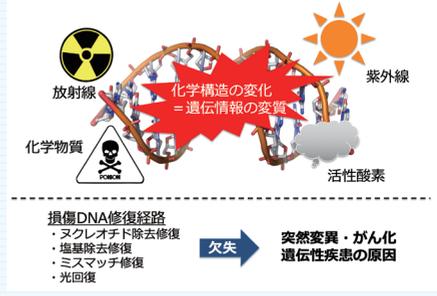
紫外線により化学構造が変化したDNAは突然変異やがん化の一因となるため、生体はこれを除去・修復する機能を有する。このDNA修復機能の遺伝的欠失は、生体に重篤な影響を及ぼし、色素性乾皮症などの遺伝性指定難病の原因となる。光回復酵素は環境中の青色光により単一の酵素で紫外線損傷DNAを修復することができるため、上記指定難病の遺伝子治療剤として検討されてきた。しかし、青色光は生体透過性が低く、生体への応用は限定的な効果しか得られていなかった。

我々の研究グループでは、光回復酵素によるDNA修復の基礎研究およびそれに基づく応用研究を進めている。近年、光回復酵素を蛍光性分子で化学修飾することで、青色光受容能を増強し酵素のDNA修復能を人工的に向上させることに成功した。

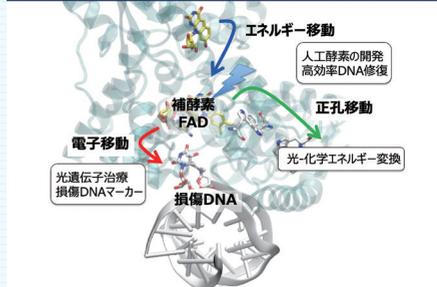
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

酵素のDNA修復能の人工的な向上に向けた分子設計指針が得られたので、遺伝子配列のみの調整で人工酵素の青色光受容能の向上が見込まれる。つまり、実用的な紫外線感受性の遺伝性疾患の遺伝子治療剤としての応用が考えられる。また、光回復酵素は光合成のように光受容補酵素とアミノ酸間で光依存的かつ一方の正孔移動を果たすことから、光エネルギーを化学エネルギーに変換できる可能性がある。

### 損傷DNA形成とその修復



### 光回復酵素中で起こる光化学反応



特 許

論 文

Terai et al., Coulomb and CH- $\pi$  interactions in (6-4) photolyase-DNA complex dominate DNA binding and repair abilities. *Nucleic Acids Res.*, 2018, 46, 6761-6772.  
 Terai et al., Enhanced DNA repair by DNA photolyase bearing an artificial light-harvesting chromophore. *Nucleic Acids Res.*, 2020, 48, 10076-10086.

参考URL

<http://www.chem.es.osaka-u.ac.jp/bio/>

キーワード

DNA損傷、DNA修復、光回復

# トキソプラズマ原虫の病原性を免疫学の視点から考える

微生物病研究所 感染病態分野

教授 山本 雅裕



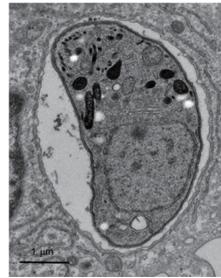
## ▶ 特徴・独自性

現在、新型コロナウイルスのパンデミックが毎日ニュースになっていますが、世界人口の3分の1に感染している寄生虫トキソプラズマ原虫はとっくの昔にパンデミックを成し遂げて、ウィズコロナならぬ、「ウィズトキソ」の状態です。この「ウィズトキソ」は、一見するとトキソプラズマ原虫の側もヒトの側も何事もなく静かな気がしますが、病気を起こそうとするトキソプラズマ原虫由来の病原性因子とそれを防ぐための我々宿主（ヒトを含む温血動物）の免疫系とのダイナミックな均衡状態で成り立っています。しかし、たくさんある病原性因子がどの宿主免疫系を抑制しているかはよく分かっていません。そこで、私はトキソプラズマ原虫の病原性メカニズム（宿主免疫系からどのようにして逃れ、また操っているのか）を微生物学的に深く研究しています。特徴は、トキソプラズマ原虫の病原性メカニズムの研究をしているのに、結果としては、宿主免疫系に関連する新物質あるいは新原理、すなわち、免疫学の新しい発見につながっているという点です。

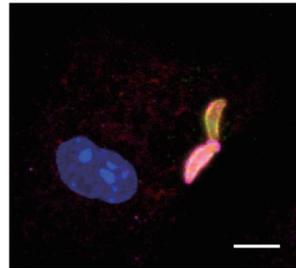
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

その時々で臨機応変に面白いことをやっているうちに、役立つことにつながるかもしれないという気がします。日本で最も問題の寄生虫による病気はトキソプラズマ症だと思いますが、トキソプラズマの

基礎医学研究だけではなく、臨床医学や検査学、獣医畜産学などにも着目し、新しい作用機序の抗生物質やワクチンの開発、検査法の開発につなげていきたいです。



宿主細胞の中のトキソプラズマの電子顕微鏡写真（スケールバーは1μm）



マクロファージの中で宿主免疫系に攻撃されるトキソプラズマの写真（スケールバーは10μm）



特許

論文

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2012/20120713\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2012/20120713_1)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2015/20151002\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2015/20151002_2)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2017/20170613\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2017/20170613_1)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2014/20140916\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2014/20140916_1)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2015/20150804\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2015/20150804_1)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181009\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181009_1)

参考URL

<http://immpara.biken.osaka-u.ac.jp/research>

キーワード ▶ トキソプラズマ、免疫学、病原性因子

# 口腔内スプリントでトゥレット症候群の治療に貢献し、関連する脳内神経機構を探る

歯学研究所 口腔解剖学第二教室 歯学部附属病院 障害者歯科治療部  
 教授 吉田 篤 講師 村上 旬平



## ▶ 特徴・独自性

トゥレット症候群は音声チックや運動チックが一年以上持続し、多くは前駆衝動などを伴う精神神経疾患です。薬物療法、認知行動療法、脳深部刺激療法などの治療が行われますが、新たなアプローチが望まれていました。我々の研究グループは、歯ぎしりや顎関節症などの歯科治療で使われる口腔内スプリント（マウスピース）を装着し咬合することで、チックが有意に減少し、その減少率はスプリント装着の開始年齢やチックの発症年齢が低いほど高いことを証明しました。さらに一部の患者さんでは前駆衝動も軽減されることを報告しました。口腔内スプリントの効果は、その咬合によって賦活される咀嚼筋筋紡錘感覚が関与していると考えています。我々の研究は、本症候群の今後の治療に口腔内スプリントが積極的に応用されるために必要な、(1) 口腔内スプリントの装着前後の患者さんの脳活動の変化のrs-fMRIを用いた解析と、(2) 賦活される咀嚼筋筋紡錘感覚の脳内神経機構を解明する動物実験に繋がります。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

口腔内スプリントの咬合が、トゥレット症候群のチックや生きづらさを緩和させる治療法として広く応用されることが期待されます。加えて、口腔内スプリントの咬合の作用メカニズムの解明が、本症候群の発症のメカニズムの解明にも寄与すると期待されます。



Figure 1 スプリント（マウスピース）とその装着



Figure 2 スプリント（マウスピース）で症状軽減

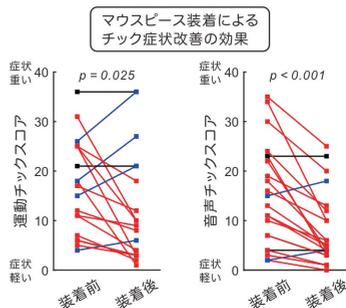


Figure 3 スプリント（マウスピース）の症状改善効果

特許

論文

Murakami J et al. (2019) Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with Tourette syndrome. *Mov Disord* 34 (10):1577-1578. doi:10.1002/mds.27819  
 Sato F et al. (2017) Thalamo-insular pathway conveying orofacial muscle proprioception in the rat. *Neuroscience*. 365:158-178. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.09.050.

参考URL

[https://www.dent.osaka-u.ac.jp/admission/admission\\_000278.html](https://www.dent.osaka-u.ac.jp/admission/admission_000278.html)  
<https://web.dent.osaka-u.ac.jp/disabl/>

キーワード ▶ トレット症候群、チック、マウスピース、口腔内スプリント、筋紡錘感覚

# 細胞機能オートファジーの研究による健康長寿社会の実現

生命機能研究科／医学系研究科  
生化学・分子生物学講座(遺伝学) 高等共創研究院／生命機能研究科  
教授 吉森 保 准教授 中村 修平

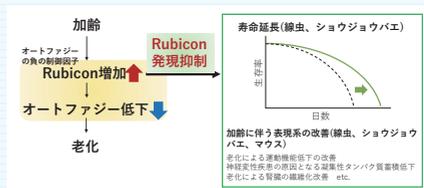


## ▶ 特徴・独自性

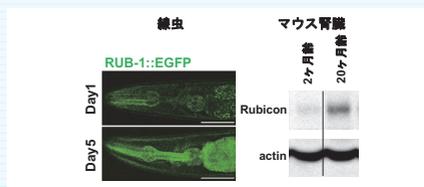
全ての細胞に備わる分解機能オートファジーは、細胞成分の新陳代謝や細胞内有害物の除去を通して細胞の恒常性維持に働いている。近年、発がん、神経変性疾患、生活習慣病、感染症、炎症性疾患など様々な疾患を抑制していることが判ってきている。吉森は、本分野の黎明期から一貫して世界的リーダーとして分野の発展に貢献してきた。最近には、加齢によりオートファジーが低下するメカニズムを明らかにし、その除去によって動物の寿命が延長し、かつ各種の加齢性疾患が抑制されることを見出している。これらのこれまでの実績と蓄積を社会実装すべく、2019年に大学発ベンチャーを起業した。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

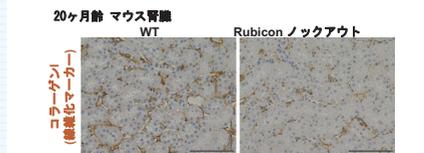
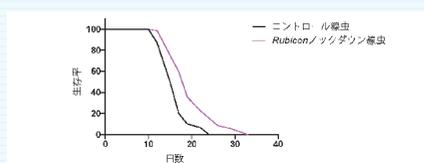
オートファジーは、社会的に重要な疾患の予防治療のターゲットとなりうるため、世界的に製薬企業の注目を集めている。とりわけ我々の成果は、超高齢化社会の喫緊の問題である健康で長生きの実現に直結し、すべての人に健康と福祉を与えるための大きな一歩となりうる。オートファジーの応用は、命を守り繋ぎ育む全ての局面に有用である。さらに、創薬にとどまらない食品や化粧品開発を目指すことで、産業と技術革新の基盤作りにも貢献しうる。また農業及び漁業への応用は飢饉の撲滅、海洋・農産資源保護にも繋がる。



加齢に伴うオートファジーが低下するしくみ



線虫やマウスの腎臓においてRubiconタンパク質は加齢に伴い増加する



Rubicon抑制により線虫で寿命延長、マウス腎臓の繊維化の軽減が見られる



特許 PCT/JP2019/029502、特願2019-003800、その他特許複数出願済

論文 (1) Nakamura S, et al. LC3 lipidation is essential for TFEB activation during the lysosomal damage response to kidney injury. Nat Cell Biol. 2020  
(2) Yamamoto T, et al. Age-dependent loss of adipose Rubicon promotes metabolic disorders via excess autophagy. Nat Commun. 2020  
(3) Nakamura S, et al. Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging. Nat Commun. 2019

参考URL <https://yoshimori-lab.com/>  
<https://autophagygo.com>

キーワード ▶ 細胞、オートファジー、老化、創薬、食品

# 難治性甲状腺がんに対する 標的アルファ線核医学治療

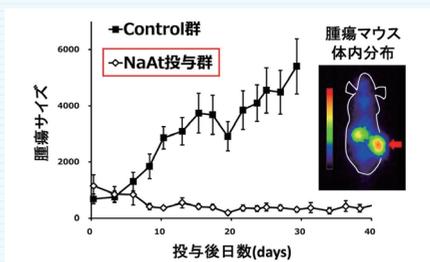
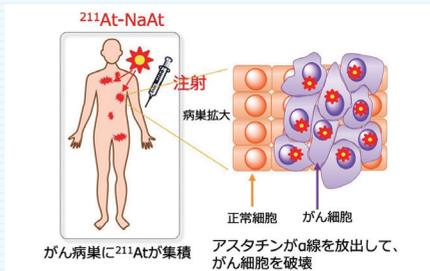


医学系研究科 核医学

助教 渡部 直史

## ▶ 特徴・独自性

本研究では、大阪大学核物理研究センターの加速器を用いて、アスタチン (At-211) と呼ばれる放射性核種を製造し、多発転移を持つ甲状腺がん患者の治療を行うことを目標としている。これまでの甲状腺癌の治療においては、放射性ヨウ素 (I-131) を用いた治療が行われてきた。しかし、治療効果が十分でないことがあり、投与後は周囲への被ばくを避けるために専用の治療病室への入院が必要であった。アスタチンはヨウ素に類似した性質を持つ一方で、アルファ線と呼ばれる飛程の短い放射線を放出することから、周囲の被ばくがほとんどなく、外来治療が可能である。さらに従来よりI-131が放出するベータ線よりもがん細胞に対するDNA傷害作用が強く、既存治療が奏功しない場合でも、治療効果が期待できる。



## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

現在、大阪大学医学部附属病院において、AMEDの支援を受けて、医師主導治験の準備を進めている (2021年度に開始予定)。将来的には国内に加速器を備えた供給拠点を整備し、各医療機関に配送することで全国の拠点病院で治療が実施できる体制を見込んでいる。さらに、I-131の製造には医療用の原子炉が必要であり、100%輸入に頼っている状況であるが、将来的に加速器で製造できるアスタチンに切り替えることで、国内自給の達成を目指している。

### アスタチン(<sup>211</sup>At)の優位性

	<sup>131</sup> I (ヨウ素)	<sup>211</sup> At (アスタチン)
放射線の種類	ベータ線	アルファ線
生物学的効果比	1	5
治療効果	△～○	◎
飛程	短い	極めて短い
γ線の放出	多い	少ない
投与量(MBq)	多い	少ない
周囲への被ばく	比較的多い	極めて少ない
半減期	約8日	7.2時間
副作用	軽度	軽度
専用病室への入院*	必要	なし
外来治療*	×	○



特許 特願2017-151632、特願2017-255109

論文 Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, Shirakami Y, Ooe K, Toyoshima A, Shimosegawa E, Fukuda M, Shinohara A, Hatazawa J. Enhancement of <sup>211</sup>At Uptake via the Sodium Iodide Symporter by the Addition of Ascorbic Acid in Targeted α-Therapy of Thyroid Cancer. J Nucl Med. 2019 Sep;60(9):1301-1307. Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Ooe K, Shirakami Y, Toyoshima A, Shimosegawa E, Nakano T, Shinohara A, Hatazawa J. Preclinical Evaluation of Radiation-Induced Toxicity in Targeted Alpha Therapy Using [<sup>211</sup>At] NaAt in Mice: A Revisit. Transl Oncol. 2020 Apr;13(4):1007-57.

参考URL [http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/about/research/nuclear\\_01.html](http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/about/research/nuclear_01.html)

キーワード ▶ 核医学治療、アスタチン、難治性がん、アルファ線、加速器