

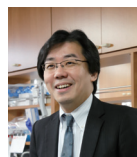


ライフサイエンス

関節炎における破骨前駆細胞の同定と解析

医学系研究科 免疫細胞生物学

教授 石井 優

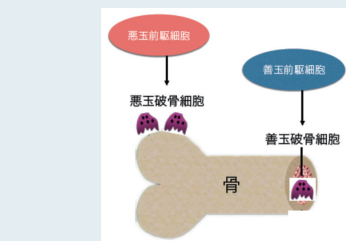
Researchmap <https://researchmap.jp/read0076684>

研究の概要

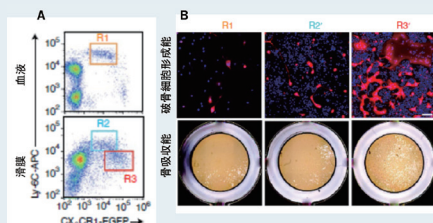
骨を破壊する破骨細胞は、骨髄内で生理的な骨リモデリングに関わる一方、関節炎では骨を外側から破壊する。これまで数多くの研究が、骨髄や脾臓の破骨前駆細胞の同定を試みてきたが、関節組織における探索は行われてこなかった。今回我々は、関節炎モデルマウスより独自の関節組織を採取するプロトコルを編み出すことで、関節炎の病変部である炎症滑膜を単離することに成功した。このプロトコルを用い、炎症関節組織には、病的に骨を破壊する“悪玉破骨細胞”へと変化する特殊なマクロファージ(悪玉破骨前駆細胞)が存在することを突き詰め、これを“arthritis-associated osteoclastogenic macrophage; AtoM(アトム)”と命名した。さらに網羅的な遺伝子発現を調べることで、AtoMがFoxM1と呼ばれる転写因子により部分的に制御されていることが示され、FoxM1の阻害薬がマウスにおいても、関節リウマチ患者さんの関節液から採取した細胞においても、破骨細胞への分化を阻害することが明らかとなった。

社会実装に向けた将来展望

病的な破骨細胞が発生する過程が詳細に解き明かされたことで、関節の表面に形成される病的な破骨細胞をターゲットとする新たな治療法の開発が期待される。

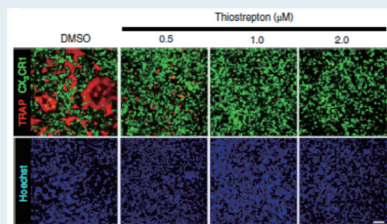


(図1) 悪玉破骨細胞同定の試み



(図2) 関節組織の破骨前駆細胞の同定

- A. 関節のみにR3の細胞集団が存在する
B. 関節のR3の細胞集団は著明な破骨細胞形成能力と骨を溶かす能力を有す



(図3) FoxM1阻害薬がAtoMの破骨細胞分化を阻害する

特許

PCT/JP2019/043057 関節炎治療剤

論文

Identification of a Novel Arthritis-Associated Osteoclast Precursor Macrophage Regulated by FoxM1. Nat Immunol, 20 (12), 1631-1643. Dec 2019

参考URL

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

キーワード

関節リウマチ、関節炎、破骨細胞

末梢血を用いたがん免疫療法効果予測診断法の開発

医学系研究科

兼任講師 岩堀 幸太

Researchmap <https://researchmap.jp/638ik>



研究の概要

当研究グループは、T細胞とがん細胞株両方に結合する分子BITEを用いて、非小細胞肺癌患者の治療前末梢血中のT細胞のがん細胞株に対する傷害活性を測定することにより、抗PD-1抗体の治療効果を予測できる可能性を見出した。

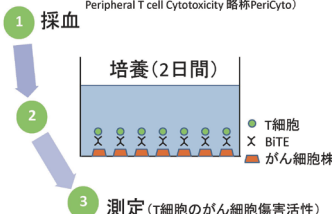
近年、抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫療法の有効性が明らかになり、様々ながんに適用が広がるとともに新たな免疫チェックポイント阻害剤の開発も進んでいる。しかしながら、すべての患者さんに免疫チェックポイント阻害剤の効果がみられるというわけではないため、効果が期待できるかどうかを治療前に把握することは重要である。現状のPD-L1染色診断法では免疫チェックポイント阻害剤の効果予測診断能は十分とはいええず、より感度・特異度の高い診断法の開発が望まれている。本診断法はがん免疫療法の重要な作用点であるT細胞のがん細胞傷害活性を直接測定する機能解析法という特徴を有しており、末梢血で診断可能なことから患者への負担も軽く競争優位性がある。

社会実装に向けた将来展望

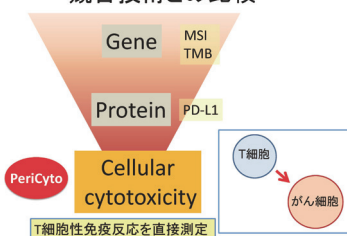
各製薬メーカーは免疫チェックポイント阻害剤のコンパニオン診断薬開発を急ピッチで進めているが、現状効果的な製品の上市はない。本研究では、事業会社と連携して診断薬キット化を進めており、今後は臨床性能試験を進め免疫チェックポイント阻害剤のコンパニオン診断薬としての実用化を目指している。

新たに開発したリキッドバイオプシー法

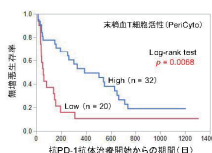
(末梢血T細胞活性測定法
Peripheral T cell Cytotoxicity 略称PeriCyto)



競合技術との比較



抗PD-1抗体治療効果予測診断法としての有用性
(非小細胞肺癌がん)



PeriCyto 高値群で無増悪生存期間の延長がみられた



特許

特許PCT/JP2018/024770号：末梢血T細胞の腫瘍細胞傷害活性を指標とする腫瘍免疫療法の効果予測診断法（登録日2018年6月29日）

論文

Sci Rep. 2019 Feb 22;9(1):2636. doi: 10.1038/s41598-019-39345-5.

参考URL

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190222_1

キーワード

がん免疫療法、免疫チェックポイント阻害薬、T細胞、コンパニオン診断薬

遺伝子治療用ウイルスベクターの 高度分析・品質管理

工学研究科 生物工学専攻

教授 内山 進

Researchmap <https://researchmap.jp/read0090387>

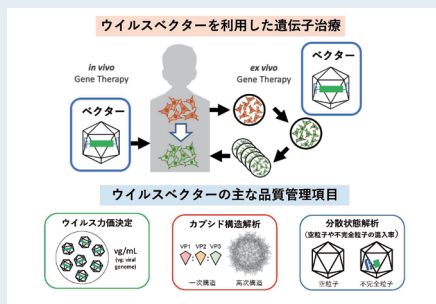


研究の概要

近年、治療目的の遺伝子を搭載した組換えウイルスベクターが主に遺伝子治療のための医薬品として実用化され、欧米を中心に創薬と製造が盛んに進められている。遺伝子治療は、抗体医薬の次に大きな市場を占めると期待される発展中の分野であり、我が国でもウイルスベクターの大量製造と分析・品質管理のための国家プロジェクトが進行中である。ウイルスベクターの分析に基づいた品質管理は医薬品としての有効性と安全性の担保のために必須であるが、ウイルスの分析技術は限られていたため、性質には不明点が多く、適切な管理方法が確立されていなかった。こうした背景のもと、本研究では大阪大学で開発したウイルスベクターの超速心分析や質量分析などの分析・品質管理技術をコア技術として、世界最高レベルのウイルスベクター分析・品質管理を安定的に実施可能とするための研究を進めている。

社会実装に向けた将来展望

これまでの研究の成果として、ウイルスベクターの品質評価に必要な分析技術について、従来から利用されてきた手法から最先端の手法まで多岐にわたり確立に成功しており、そのレベルは世界最高に達しつつある。現在進めているロバストで信頼性が高い分析プロトコルの開発が完了すれば、製薬企業や受託製造企業が必要とする、ウイルスベクターの分析や安定性試験、さらに品質管理手法の提供を実現できる見込みである。

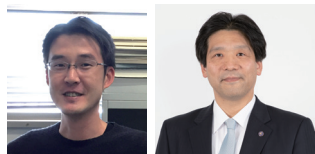


大腸がんの新たな代謝経路を標的とした治療法開発

医学系研究科 病態病理学講座／医学部附属病院 病理診断科

助教 大島 健司

教授 森井 英一



Researchmap

<https://researchmap.jp/kohshima>

Researchmap

<https://researchmap.jp/read0046454>

研究の概要

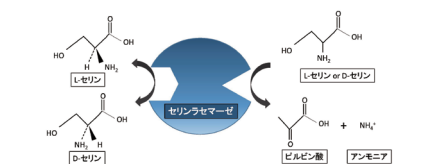
大腸がんは日本人において罹患率、死亡率ともに上位に入るがんである。切除不能進行・再発大腸がんの治療法として従来の抗癌剤の組み合わせや分子標的薬が開発されているが根治は難しい。

がん細胞は、自身の生存に有利になるように、正常組織とは全く異なる代謝動態を獲得していることが知られており、がん特異的な代謝経路の同定とそれを標的とした治療法の開発が近年試みられている。我々は中枢神経系でのみ機能が明らかにされていたセリンラセマーゼという代謝酵素が、大腸がんにおいてL-セリンからピルビン酸を産生する新たながん代謝経路を担い、がん細胞の増殖を促進することを明らかにした。そして、セリンラセマーゼ阻害剤が大腸がん細胞の増殖を抑制し、さらには従来の抗癌剤である5-フルオロウラシルとの併用で大腸がん細胞の増殖を顕著に抑制することを明らかにした。

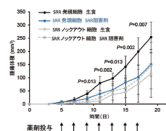
またその後の研究により、別のD-アミノ酸代謝酵素であるC14orf159がミトコンドリア膜電位を維持することにより大腸がんの浸潤・転移を抑制することや、ミトコンドリアがスーパーエンハンサー領域に多いヒストン修飾であるH3K27acの維持に関わることを明らかにしている。

社会実装に向けた将来展望

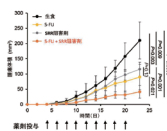
セリンラセマーゼやミトコンドリアが維持するH3K27acは、大腸がんの代謝経路やエピジェネティクスを標的とする新たなコンセプトの創薬ターゲットになることが期待される。これらをより特異的に阻害する低分子化合物や抗体薬品の開発が望まれる。



セリンラセマーゼはピロリカル・グリシン依存性の代謝酵素であり、L-セリン、D-セリンの異性化及びL-セリン、D-セリンからピルビン酸とアンモニアを産生する反応の両方を触媒する。

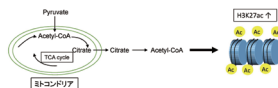


ヒト大腸がん細胞株を皮下移植したヌードマウスにセリンラセマーゼ阻害剤と5-フルオロウラシル(5-FU)とを併用して生体発癌モデルを構築した。セリンラセマーゼ阻害剤は、セリンラセマーゼを発現している大腸がん細胞の増殖を抑制した。



ヒト大腸がん細胞株を皮下移植したヌードマウスにセリンラセマーゼ阻害剤、5-フルオロウラシル(5-FU)とを併用して生体発癌モデルを構築した。セリンラセマーゼ阻害剤と5-FUの併用は、大腸がん細胞の増殖を顕著に抑制した。

SRB: Serine racemase (セリンラセマーゼ)



①: 大腸がんにおいてミトコンドリアは、Acetyl-CoAを供給することによりH3K27acの増加に寄与している。

②: がん細胞の特徴である低酸素依存性代謝において、この経路はさらに重要である。

H3K27ac: ヒストンH3の27番目リジン残基のアセチル化



特許

論文

Oshima, K. et al. Serine racemase enhances growth of colorectal cancer by producing pyruvate from serine. *Nature Metabolism* 2, 81–96, (2020).
Oshima, K. et al. Mitochondrial matrix protein C14orf159 attenuates colorectal cancer metastasis by suppressing Wnt/ β -catenin signalling. *British Journal of Cancer* doi:10.1038/s41416-021-01582-9. (2021)
Oshima, K. et al. Mitochondria govern histone acetylation in colorectal cancer *The Journal of Pathology* doi:10.1002/path.5818. (2021)

参考URL

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

キーワード

大腸癌、セリンラセマーゼ、ミトコンドリア、ヒストンアセチル化

情報通信

ナノテクノロジー・材料

エネルギー

ものづくり技術

ソーシャルインベション

OVVC 投資先企業

大口径フレネル液晶レンズの開発

工学研究科 電気電子情報通信工学専攻

教授 尾崎 雅則

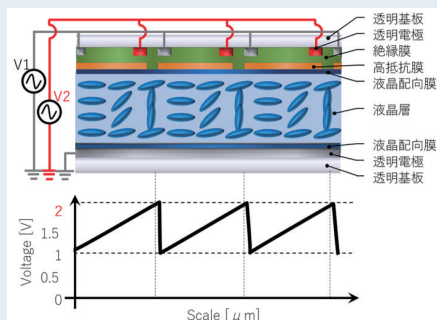
Researchmap <https://researchmap.jp/read0014092>

研究の概要

±6D以上の広範囲度数可変域の実現を目指す、直径35mm以上の大口径フレネル液晶レンズです。レンズ素子内の液晶層に生じる電位分布波形をフレネル型とする制御を行うことで、液晶の屈折率を連続的に変化させ、レンズ効果を発現しています。素子内の電磁界分析と液晶素子専用の光線追跡シミュレーションを基にしたレンズのモデリングを駆使することで、高画質の度数可変レンズとなります。フレネルレンズの特徴である鋸歯状の光学的リタデーションは物理的な段差によらず形成されるため、無断階度数調整が可能です。実用化に向けては、外周部を含めたレンズ全域の画質とレンズパワーの向上が鍵となっています。

社会実装に向けた将来展望

電氣的制御で手軽にレンズ度数の切り替えが可能であることから、実用化の用途は多岐に渡りますが、中でも、小児からシニアまで全世代の人が使用できる度数可変眼鏡の実現は世界中で望まれており、我々はベンチャー（株式会社エルシオ）を創業して開発を進めています。いつも最適な度数の眼鏡を使用することは、使用者の利便性やQOLを向上させるだけでなく、近視、老眼の進行抑制や小児弱視の治療に繋がります。XRスマートグラスやコンタクトレンズといった用途以外にも、車載や監視カメラの自動焦点調整レンズ、内視鏡等撮像用途レンズ、照明器具の集光レンズ等があります。



特許

特許 6414998

論文

Applied Optics, 54(27), 8145-8151 (2015)

参考URL

<https://www.nikkei.com/article/DGXMZO46903450T00C19A7LKA000/>

キーワード

液晶レンズ、焦点可変レンズ、フレネルレンズ、度数可変眼鏡、オートフォーカス眼鏡

日常生活における心拍・自律神経状態の高精度常時計測技術の開発

産業科学研究所

准教授 神吉 輝夫

Researchmap <https://researchmap.jp/teruokanki>



研究の概要

本研究では、日常生活に溶け込む形で常時心電・自律神経状態を中心としたバイタルサインの計測と解析を行うウェアラブル高精度心電計測システムを研究している。日常生活における継続的で定量的な心拍・自律神経状態の数値をより細やかに解析することにより個人のサーカディアンリズムやストレス状態の把握を行うデバイスからソフトウェアまでを研究している。体温、発汗、加速度センサと組み合わせAI解析による健康・体調管理をカスタメイドのできる体制も作っていく。日常生活のバイタルサインを常時計測することは、無意識なレベルにおいて個人の心身のリズムや変動を正確に把握することができ、未然に体調悪化を防ぐことができる。身体・メンタルケアの最適なアドバイス提供の一助となりSDGs「3.すべての人に健康と福祉を」に適うテーマであり、高齢化社会において若者の生産性の向上は欠かせない課題である。

社会実装に向けた将来展望

「療育アセスメントの客観的評価指標として使用」「スポーツ分野」「健康管理」と幅広く、個人の身体・メンタル状態の無意識レベルの変動から、早期にケアを受けることにより、社会がより健全な健康社会へと導く。この将来展望を実現するため、阪大発ベンチャーとして株式会社ヒューステックを設立した。

ノイズアブソーバー技術・確率共鳴同期共振技術

特徴 ①10Hz～120Hz帯のノイズを吸収するアナログ回路技術
②ノイズに埋もれた微弱リズムとの同期により外部信号を検出
着るだけのワンストップ
心電計測



Bluetooth送信による小型心電計、及び
心拍・自律神経状態計測アプリケーションの開発

ノイズアブソーバー技術の優位性（早歩き時）

■差動（2極）回路による心電信号



■ノイズアブソーバー技術搭載による心電信号



特許

特願2021-081120

論文

参考URL

<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/~kanki/>
<https://hustech.co.jp/>

キーワード

小型心電計測器、ウェアラブル、健康管理、微弱バイタルサイン検出

細胞外小胞エクソソーム産生制御技術

医学系研究科
肥満脂肪病態学寄附講座

寄附講座講師 喜多 俊文

Researchmap

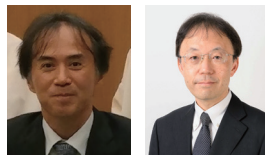
https://researchmap.jp/Shunbun_Kita

医学系研究科
内分泌・代謝内科学

教授 下村 伊一郎

Researchmap

https://researchmap.jp/shimomura_i



研究の概要

細胞外小胞エクソソームはあらゆる細胞が産生する小胞であり、細胞の余剰物排出機構としてのみならず、マイクロRNAなどを含み、細胞-細胞間のコミュニケーションに機能している。脂肪由来分泌因子アディポネクチンが細胞のエクソソーム産生を制御し、血中エクソソームレベルをも規定することを見出した。さらに、様々な疾患を対象に細胞治療技術が発展しつつある間葉系幹細胞(MSCs)のエクソソーム産生を制御する技術を開発し、動物実験において本技術の有用性を明らかにした。

社会実装に向けた将来展望

本技術は現段階でもMSCsを細胞治療に用いる幅広い疾患に有用であり、疾患ごとの実用化を図っていきたい。MSCsは全身のあらゆる組織に常在し、組織の恒常性維持に機能している。現在、根底にあるアディポネクチンがエクソソーム産生を制御する分子機構の解明に取り組んでおり、老化や生活習慣病とそれらの合併症の新たな治療戦略につながると考えている。



特許

論文

参考URL

キーワード

特開2017-131172 エクソソーム産生促進剤

Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release. JCI Insight, 3(8): e99680, 2018

Native adiponectin in serum binds to mammalian cells expressing T-cadherin, but not AdipoRs or calreticulin. Elife. 8. pii: e48675, 2019

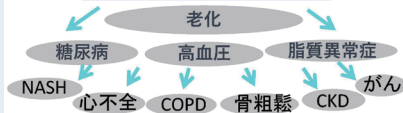
Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome. J Clin Invest. 129(10):4041-4049, 2019

メタボ・生活習慣病

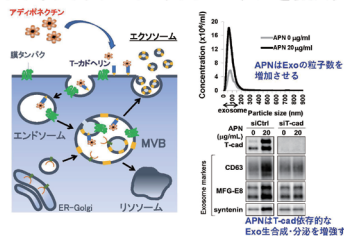
内臓脂肪蓄積

低アディポネクチン血症

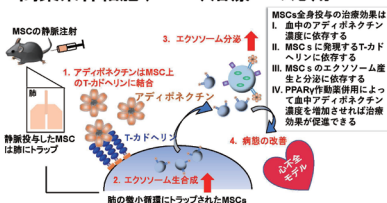
エクソソーム異常症



アディポネクチンはエクソソーム産生を促進する



間葉系幹細胞(MSCs)治療への応用



過硝酸溶液を用いた安全・確実な世界初の殺菌手法

工学研究科 アトミックデザイン研究センター

准教授 北野 勝久

Researchmap <https://researchmap.jp/katsuhisa.kitano>



情報通信

ナノテクノロジー・材料

エネルギー

ものづくり技術

ソーシャルイノベーション

OVVC 投資先企業

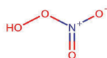
研究の概要

過硝酸 (HOONO_2) 溶液を用いた世界初の殺菌手法を提案する (特許権利化済)。本手法は高い殺菌力を有するが、短時間で無毒化するために様々な殺菌応用が考えられる。芽胞菌を数秒で無菌化でき、原液を 3000 倍希釈してもオキシドール (過酸化水素 3%) 相当の殺菌力を有する。殺菌活性の半減時間は温度に依存し、氷冷で数時間、室温で数分、体温で数秒程度であり容易に無毒化される。従来の殺菌薬と比較して高い殺菌力と素早い無毒化という特徴を兼ね備えている。

社会実装に向けた将来展望

過硝酸は数種類の薬品を特定の条件下で混合する事で化学合成が可能であり、様々なタイプの合成装置も開発済みである。過酸化水素 3% 相当の薬液を製造する原材料コストは 1 円以下であり、過酸化水素で 10,000% 相当の薬液も合成可能である。過酸化水 1,000% 相当の薬液でも動物実験で安全性は実証されている。殺菌力と安全性の比に優れたユニークな特徴を有した殺菌剤として、医療機器、人体の殺菌のみならず食品、農業分野での応用も進めている。複数の企業が参画するコンソーシアムを構築済みであり、個別の課題に加えて、共通課題の解決を連携して進めることで低コストにて研究開発が可能である。

過硝酸 (HOONO_2) を殺菌剤として利用



亜硝酸と過酸化水素から化学合成

活性酸素種である過硝酸は古くから知られてるが、殺菌利用は過去に論文・特許が皆無な新技術。
「過硝酸を酸性環境下で殺菌剤として用いる」という、過硝酸による殺菌方法・装置の全てを網羅する特許 (日本国特許第 6,087,029 号) が成立済。
プラズマ処理水の研究から有効成分として偶然発見。

半減時間が短く安全

温度	半減時間	備考
2℃	132分	冷蔵冷凍で保管・輸送が可
10℃	26分	
20℃	7.8分	室温では寿命が短く、保管不可
30℃	2.0分	
40℃	0.6分	体温では速やかに失活し低侵襲

高殺菌力＆低コスト

	過硝酸溶液 1M HOONO_2	オキシドール 3% H_2O_2	アンデハルミン 6% NaClO	過酢酸溶液 6% CH_3COOOH
殺菌力	3300	1	9.6	400
コスト (円/L)	1100	1200	28000	27000
コスト (円/L殺菌力)	0.33	1200	2900	68

室温、体温で速やかに無毒化し安全性が高い
過酸化水素1万%に相当する類を見ない殺菌力

新規殺菌剤とレイベーション

過硝酸溶液を用いた安全・確実な世界初の殺菌手法

3 安全で0.1%
殺菌と無毒化



6 安全で10%以上
殺菌と無毒化



特許

特許第 6087029 号、US 10,499,648、EP 15837245.8

論文

S. Ikawa, A. Tani, Y. Nakashima, K. Kitano, J.Phys. D: Appl. Phys. 405401 (2016)

参考URL

<http://www.ppl.eng.osaka-u.ac.jp/pna/>

キーワード

過硝酸、殺菌、消毒、滅菌

生きた細胞を製品とするエコシステムを構築する細胞製造コトづくり拠点

工学研究科 生物工学専攻 テクノアリーナ 細胞製造コトづくり拠点 拠点長

教授 紀ノ岡 正博

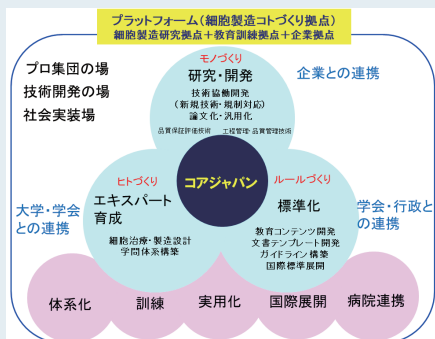
Researchmap <https://researchmap.jp/read0013779>



研究の概要

細胞製造コトづくり拠点では、生きた細胞を製品とするための製造に必要な、工学的観点と生物学的観点を理解し橋渡した工程による細胞の製造に対する可能性(作りやすさ)、「細胞製造性」の体系化と、それに基づく社会ニーズに応じた技術開発(モノづくり)を中心に、社会人リカレント教育(ヒトづくり)、国内規制や国際標準化などのガイドラインや指南書の作成(ルールづくり)を行い、世界に先駆け、社会実装に向けた頭脳集団の形成に努めています。

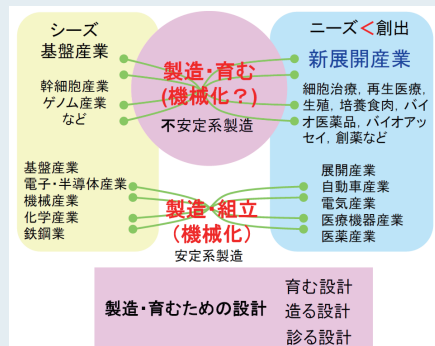
産業化活動を推進する企業が大阪大学(特に吹田キャンパス)に結集し、イノベーションを生み出す頭脳集団として活動することで、本邦における新たなコアとなるエコシステムにて、コアジャパンの形成を目指しております。



細胞製造技術の社会実装に向けたコアジャパンの構築にはモノ・ヒト・ルールづくりによるプラットフォームの構築が不可欠

社会実装に向けた将来展望

細胞を育むことを技術の幹とする細胞製造においては、学問進捗が未熟で、学問構築と社会実装が同時進行する必要がありますが、人、情報、技術、分野をつなぐ仕組みによるセンス良い拠点形成が不可欠であります。社会実装と実用化が一人ではできないことを意識し、産官学民が協力し、教育・研究・産業化・生活に対する活動を可能とするエコシステムを形成することで、固有の概念・技術を構築し、迅速な産業化活動を行っております。



一人一人をつなぐ仕組みによるセンスの良いコトづくりで社会実装と実用化を支える教育・研究活動可能なエコシステムの創成を行う



特許

論文

参考URL

キーワード

WO2014-104207 多能性(pluripotency)を有する幹細胞の培養方法

Cell manufacturability. Cell & Gene Therapy Insights 5(10) 1347-1359 2019.
Designing a blueprint for next-generation stem cell bioprocessing development. Biotechnology and bioengineering 17(3) 832-843 2020.
Botulinum hemagglutinin-mediated in situ break-up of human induced pluripotent stem cell aggregates for high-density suspension culture. Biotechnology and Bioengineering 115(4) 910-920 2018

https://www-bio.eng.osaka-u.ac.jp/ps/kotozukuri_top.htm

細胞製品、製造設計、細胞加工、社会実装、再生医療、細胞治療、培養食肉、創薬

ウイルス人工合成技術を用いた経口ワクチンベクター、 ガン治療ワクチンの開発

微生物病研究所

教授 小林 剛

Researchmap <https://researchmap.jp/virology>



情報通信

ナノテクノロジー・材料

エネルギー

ものづくり技術

ソーシャルイノベーション

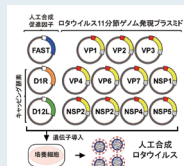
OVVC 投資先企業

研究の概要

小林研究室では、独自に開発したウイルス人工合成技術を用いて、新規ワクチンや経口投与可能なウイルスベクター、腫瘍溶解性ウイルスの研究開発を行っている。

ロタウイルスは乳幼児に下痢や嘔吐を引き起こすウイルスで、開発途上国では、ロタウイルス感染によって死亡する乳幼児が多く存在している。現在、弱毒化した経口生ワクチンが世界的に利用されており、ロタウイルスによる乳幼児の死亡率低下に貢献している。一方で、感染力が強く、容易に拡大するロタウイルスには、より安価で予防効果を向上させた新規ワクチンの開発も望まれている。小林研究室は、ロタウイルスの11分節のRNAゲノムを発現するプラスミドに加えて、ウイルスの人工合成を促進する2種類の因子を利用し、組換えロタウイルスの人工合成技術の開発に成功した。

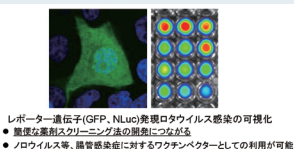
また哺乳類レオウイルス (MRV) は、腫瘍細胞で選択的に増殖し、腫瘍細胞を溶解することから、頭頸部癌、乳癌、膵臓癌等の治療を目的とした、腫瘍溶解性ウイルスとしての研究が進んでいる。



(図1) ロタウイルスの人工合成技術



(図2) 新規ロタウイルスワクチンの開発



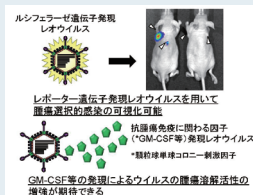
レポーター遺伝子 (GFP, NLuc) 発現ロタウイルス感染の可視化
● 遺伝子発現とコロニー形成の両方に影響
● /ロウイルス等、腫瘍細胞に特異的ワクチンベクターとしての利用が期待

(図3) 経口投与型ロタウイルスベクターの開発

社会実装に向けた将来展望

ウイルス人工合成技術は、新規ワクチンの開発はもちろん、そのベクター機能を活用して、粘膜免疫を効果的に誘導できる経口投与型のドラッグ・デリバリー・システムとしても応用が可能である。

またMRVの人工合成技術を導入・駆使することで、より安全で治療効果の高い腫瘍溶解性MRVの開発が可能と考えられる。



(図4) 腫瘍溶解性レオウイルスの開発

特許

特許第6944213号、特許第6762070号

論文

Kanai Y. et al. Onishi M, Kawagishi T, Pannacha P, Nurdin J, Nouda R, Yamasaki M, Lusiany T, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ebina H, Ushijima H, Kobayashi T. Reverse genetics approach for developing rotavirus vaccine candidates carrying VP4 and VP7 genes cloned from clinical isolates of human rotavirus. *Journal of Virology*, 2021, 95:e01374-20.

Kanai Y, Kawagishi T, Nouda R, Onishi M, Pannacha P, Nurdin JA, Nomura K, Matsuura Y, Kobayashi T. Development of stable rotavirus reporter expression systems. *Journal of Virology*, 2019, 93:e01774-18.

Kanai Y, Komoto S, Kawagishi T, Nouda R, Nagasawa N, Onishi M, Matsuura Y, Taniguchi K and Kobayashi T. Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. *Proceedings of National Academy of Sciences, U. S. A.*, 2017, 114:2349-2354.

参考URL

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/laboratories/detail/16>

キーワード

ロタウイルス、レオウイルス、人工合成、ワクチン、ウイルスベクター、癌治療

左室収縮能の保たれた心不全 (HFpEF) の制圧を 目指す病態解明と治療法開発

医学系研究科 循環器内科学

教授 坂田 泰史 准教授 彦惣 俊吾



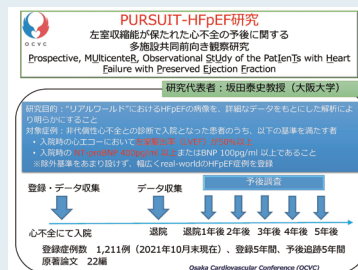
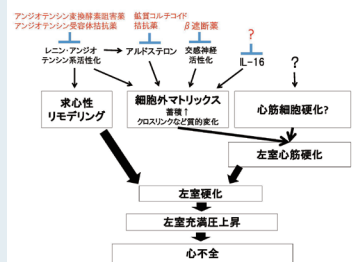
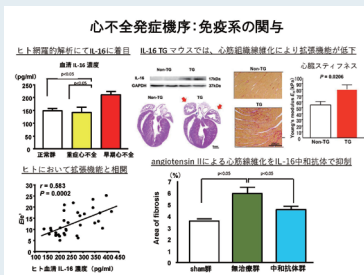
Researchmap <https://researchmap.jp/C4589>; https://researchmap.jp/hikoso_osakauniv

研究の概要

高齢化の進行に伴い、特に病態が未解明で、治療手段が確立していない左室駆出率が保たれている心不全 (Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF) 患者数が増加の一途をたどっております。我々は、以前よりこの病態の解明に取り組み、動物モデルの開発から食塩感受性高血圧、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系など神経体液性因子、炎症の関与などの病態解明、さらに新しい診断指標の確立を行ってきました。このHFpEFに対し、今まで行ってきた研究結果の臨床応用、さらなる病態解明と新規治療法開発への手がかりを得るために関西圏の30病院と共同で、HFpEF患者の登録研究 (PURSUIT-HFpEF研究) を行っています。

社会実装に向けた将来展望

この研究では患者さんの臨床情報を詳細にかつ経時的に収集し、かつゲノムと血清を収集しており、予後も5年間と長期間フォローしております。現在、約1300例の登録があり、わが国で最大規模のHFpEF患者の登録研究となっています。詳細な臨床情報と生体試料の解析により、HFpEFの臨床像や問題点を明らかにして、基礎研究での病態解明や新しい診断、治療法の開発に繋がるとともに、現時点でのアンメットメディカルニーズであるHFpEFの診断/バイオマーカーや治療法の開発につながる知見が得られることが期待されます。



特許

論文

参考URL

キーワード

1. Sakata Y. et al. Renin angiotensin system-dependent hypertrophy as a contributor to heart failure in hypertensive rats: different characteristics from renin angiotensin system-independent hypertrophy. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 293-9.
2. Tamaki S. et al. Interleukin-16 promotes cardiac fibrosis and myocardial stiffening in heart failure with preserved ejection fraction. PLoS one. 2013; 8: e68893.
3. Seo M. et al. Prognostic Significance of Serum Cholinesterase Level in Patients with Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the PURSUIT-HFpEF Registry. J Am Heart Assoc. 2020 Jan 7; 9(1): e014100.

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

心不全、高齢者、新規診断法・治療法

導電性ダイヤモンドを用いた薬物センシングシステム

医学系研究科 統合薬理学

助教 澤村 晴志朗 教授 日比野 浩



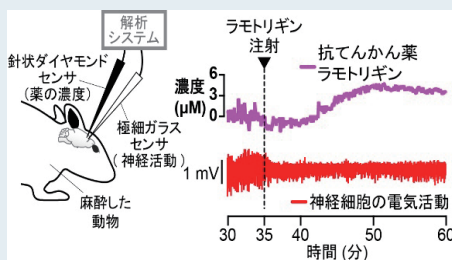
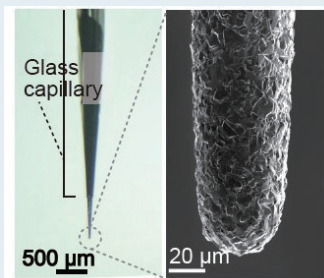
Researchmap <https://researchmap.jp/ssawamura>, https://researchmap.jp/hiroshi_hibino

研究の概要

生体に投与された薬物は、標的組織における濃度動態に依存した主・副作用を引き起こす。これらを予測するには、時々刻々と変化する局所の薬物濃度を知る必要があるが、体液サンプリングに基づく既存の分析方法では難しい。我々は、慶應義塾大学理工学部化学科 米長研究室との共同研究で、導電性ダイヤモンドを針状電気化学センサとして応用し、in vivo薬物計測システムを開発した。本センサは、他の電極材料に比べて①背景ノイズが小さく、高感度に測定できる、②物理化学的に安定で生体内測定に適用できるといった特徴がある。また、③先端径が微小で侵襲性も低い。これまでに、ラット脳局所における抗てんかん薬の濃度と神経活動を秒単位の時間分解能で捉えたほか、蝸牛や筋肉における薬物計測にも成功している。

社会実装に向けた将来展望

抗がん薬や抗菌薬といった一部の薬について、薬物動態の個人差による薬効の不足や重篤な副作用の発現が問題となっている。薬物濃度動態の詳細な把握と、それに基づいた個別の投薬制御が求められているが、既存の手法では時間やコスト面から頻回な濃度測定は難しい。我々は、ダイヤモンド電極を用いて、その場で少量の血液から薬物濃度を迅速定量できるポータブルシステムや、リアルタイム薬物計測を実現するウェアラブルセンサの開発に取り組んでいる。



特許

論文

参考URL

キーワード

Ogata et al, "A microsensing system for the in vivo real-time detection of local drug kinetics." Nat Biomed Eng (2017), (8):654-666; Hanawa et al, "In vivo real-time simultaneous examination of drug kinetics at two separate locations using boron-doped diamond microelectrodes" Anal Chem (2020), 92(20):13742-13749

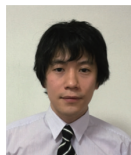
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/pharma2/welcome>

薬物センシング、電気化学、個別化医療、ダイヤモンドセンサ

光捕集補助型の光線力学療法用 光増感剤の開発

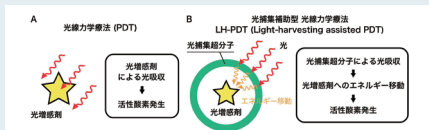
工学研究科 応用化学専攻

助教 重光 孟

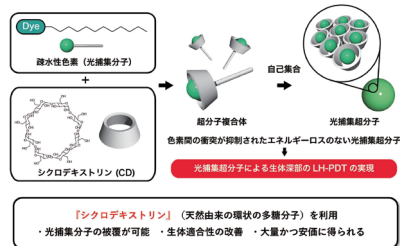
Researchmap https://researchmap.jp/hajime_shigemitsu

研究の概要

日本人の死亡原因のトップは癌であり、従来、癌に対しては、外科手術、薬物療法、放射線治療の三大療法が中心であったが、近年、低侵襲で副作用が少なく、低コストでありながら効果が大きい光線力学療法が注目を集めている。光線力学療法では、あらかじめ光増感剤を患者の体内に導入したうえで、光照射を行い、発生した活性酸素によって癌細胞を死滅させるが、本研究では、生体深部における光線力学療法の実現を志向し、優れた光吸収特性と活性酸素発生能を有する増感剤の開発に成功した。活性酸素発生を抑制する主な原因と考えられている光増感剤の分子間衝突を抑制するために、光捕集分子および環状オリゴ糖であるシクロデキストリンを複合した分子集合体を構築した結果、活性酸素の発生効率は劇的に増加することを明らかにした。特定の分子の組み合わせで、分子間衝突の抑制が顕著に抑制され、活性酸素発生を向上させることが可能であることを実証した。



本研究における光捕集マテリアルの分子設計



社会実装に向けた将来展望

従来使用されてきた光増感剤と光捕集分子を組み合わせることで優れた活性酸素発生能を有するナノ粒子が構築できることを見出した。既存の光増感剤よりも短時間かつ低強度の光照射で良好な疾病治療が可能となる可能性がある。使用する原料化合物は食用添加物にも使用されており、安価に入手することができるという点でコスト面も非常に魅力的である。

特許

出願済

論文

参考URL

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

キーワード

光線力学療法 (PDT)、癌治療、光増感剤、活性酸素、シクロデキストリン

TLR/Wntシグナルを標的にした肺線維症・肺がんに対する新規ペプチド開発

医学系研究科 健康発達医学寄附講座、神経内科学

寄附講座准教授 島村 宗尚

Researchmap <https://researchmap.jp/read8359>



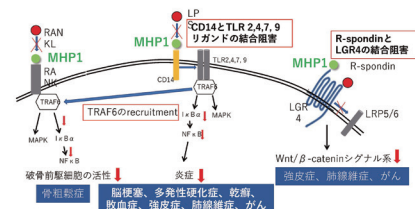
研究の概要

炎症の制御は脳梗塞および自己免疫疾患の治療にとって重要です。我々は、RANKLの部分ペプチドMHP1がTLR炎症を抑制することを見だし、脳梗塞、乾癬、多発性硬化症、LPS急性肺傷害モデルにおける治療効果を報告しました。一方で、新たにR-spondin/Wntシグナルの抑制作用ならびにTGFβシグナルの抑制効果があることを発見し、ブレオマイシンによる皮膚硬化症・肺線維症モデル、肺がんモデルでの治療効果を見いだしています。このペプチドは破骨前駆細胞の分化促進作用はなく、RANKLによる破骨前駆細胞分化を抑制する作用も有しています。なお、本ペプチドは水溶性であり、静注による血中半減期はサルで794分と血中でも安定しています。

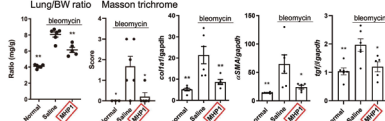
社会実装に向けた将来展望

物質特許(脳梗塞)と用途特許(乾癬、多発性硬化症、線維症・がん)を取得あるいはPCT出願中です。前者については、日・米・豪・加で取得、EU(英)にて各国移行、後者については、乾癬は日で取得、米・EU(英)にて各国移行、その他はPCT出願中です。様々な疾患への応用の可能性がありますので、企業との共同研究を希望しています。

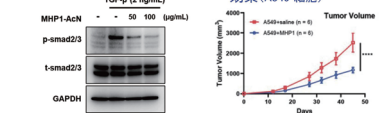
MHP1の作用機序にもとづいた肺線維症・肺がんへの応用



ブレオマイシン気管投与モデルにおける効果



TGFβシグナルの抑制 (MRC-5細胞) Xenograft がんモデルでの効果 (A549 細胞)



特許

- ①炎症性サイトカイン分泌抑制活性を有するオリゴペプチド PCT/JP2016/064446
特許証:JP6598036, US10517926, AU2016265523, CA2986218
- ②炎症性皮膚疾患の予防又は治療剤 PCT/JP2017/40115 特許証:JP6710416
- ③脱髄疾患の予防又は治療剤 PCT/JP2020/047800
- ④Wntシグナル伝達経路の抑制剤 PCT/JP2021/035368

論文

- Ju, N., Hayashi, H., Shimamura, M., et al. Prevention of Acute Lung Injury by a Novel CD14-Inhibitory Receptor Activator of the NF-κB Ligand Peptide in Mice. *ImmunoHorizons*, 5(6), 438–447 (2021).
- Ju, N., Shimamura, M., et al. Preventative effects of the partial RANKL peptide MHP1-AcN in a mouse model of imiquimod-induced psoriasis. *Scientific Reports*, 9(1), 15434 (2019)
- Shimamura M., Nakagami H., et al. Development of a novel RANKL-based peptide, microglial healing peptide1-AcN (MHP1-AcN), for treatment of ischemic stroke. *Sci Rep* 8, 17770 (2018).
- Shimamura M., Nakagami H., et al. Therapeutic Effects of Systemic Administration of the Novel RANKL-Modified Peptide, MHP1, for Ischemic Stroke in Mice. *Biomed Res Int* 2018, 4637084 (2018)
- Kurinami H., Shimamura M., et al. A Novel Therapeutic Peptide as a Partial Agonist of RANKL in Ischemic Stroke. *Sci Rep* 6, 38062 (2016).
- Shimamura M., Nakagami H., et al. OPG/RANKL/RANK axis is a critical inflammatory signaling system in ischemic brain in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 8191–8196 (2014).

参考URL

<http://www.cgmt.med.osaka-u.ac.jp/vme/index.html>

キーワード

RANKL, TLR, R-spondin, Wnt, 肺線維症, がん, 脳梗塞

質量分析イメージングの毛髪分析への応用

工学研究科 生物工学専攻

准教授 新聞 秀一

Researchmap <https://researchmap.jp/shimmax>

研究の概要

創薬における薬効動態分析や、動植物・食品における安全性の保証など、微小含有成分の局在分布解析が求められることが多い。

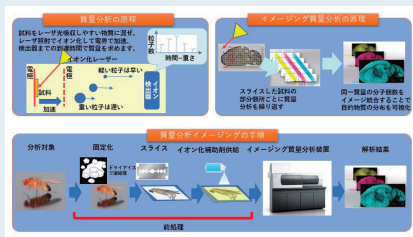
質量分析イメージング(MSI)は薄切した試料表面を前処理後、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法を用いて試料表面で直接イオンを生成し、質量分析計で検出することで様々な分子の組織内分布を高精度に可視化できるが、試料前処理はサンプルの性状により最適化する必要があり、多くのノウハウを要求される。

このMSI前処理に関して、新聞の研究グループでは、数千件に及ぶ様々な試料に対してのノウハウを有しており、試料の特性に応じた、最適なMSI前処理が可能であるとともに、高精度な定量化の手法も有している。

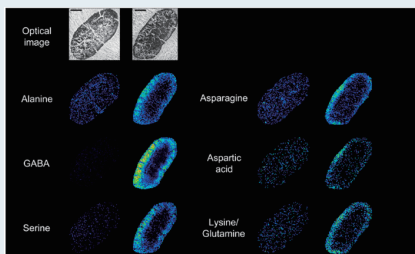
また、人の毛髪は身体健康履歴を自動的に記録する媒体であり、本MSIを人の毛髪に適用することにより、健康に関する指標を時系列の変化として可視化することが可能となる。同研究グループでは、ストレス物質や血糖値の時系列変化の可視化に向けた研究を推進している。

社会実装に向けた将来展望

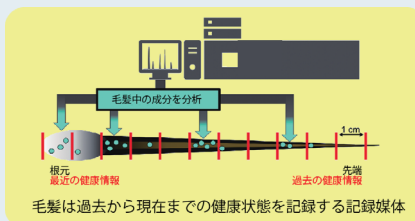
すでに、大阪大学発ベンチャーとして(株)ミレイオン社を起業し、様々な試料における成分分析のトータルソリューションを提供中である。今後、毛髪にMSIを適用することで得られる健康指標の分析に基づくヘルスケアサービスについても社会実装を進める予定である。



(図1) 質量分析イメージング(MSI)



(図2) MSIによる成分分布分析例(米)



(図3) MSIの毛髪への応用

特許

特許出願済

論文

Takeo E, Sugiura Y, Ohnishi Y, Kishima H, Fukusaki E, Shimma S. ACS Chem Neurosci. 2021;12:2079-2087.

参考URL

<https://sites.google.com/a/fukusaki-lab.com/www/home>
<https://www.miruion.com/>

キーワード

質量分析、イメージング、成分分析、毛髪、ヘルスケア、ストレス、血糖

数理モデルを用いた医療画像解析

数理・データ科学教育研究センター

特任教授 鈴木 貴

Researchmap <https://researchmap.jp/read0043227>



情報通信

ナノテクノロジー・材料

エネルギー

ものづくり技術

ソーシャルインベション

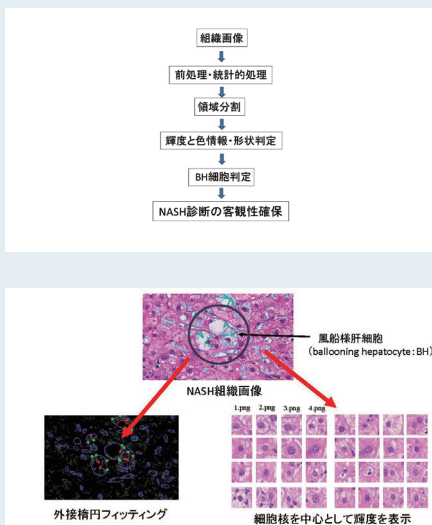
OVC 投資先企業

研究の概要

数理モデルを用いて非アルコール性肝炎 (NASH) 等の組織画像診断を自動化し、診断やマーカー・新薬評価の客観性を確立する。数学者である鈴木教授らが、病理画像を特徴づける指標を抽出することで大量、正確、高速な診断を可能にする技術として、ホモロジーを用いた大腸がんの診断を提唱し、良好な結果を得て現在では多くの課題に応用されている。NASH 診断においては、外接楕円フィッティングと細胞領域色情報を用いてNASH を特徴づける風船様肝細胞 (ballooning hepatocyte: BH) 細胞を検出し評価する方法を開発した。前処理として、ガウシアンフィルタと正規化法によるノイズ除去とコントラスト強調、輝度と色情報を用いた領域分割という独自の手法を適用している。

社会実装に向けた将来展望

動作原理を実装したソフトを開発し、病理データ自動診断を進め感度が良好な結果を得ている。全国の大学や病院が連携するNAFLD コホートを活用し、肝臓組織切片画像を客観的に高精度に診断して施設間、診断者間のばらつきをなくし、適正な診断を実現して基礎研究の基盤を構築する。規格化された大量データを取得しているので深層学習の手法を適用して特異度を向上させて、製品化に進む。



特許

特開2018-147109 特開画像領域分割装置、画像領域分割方法、画像領域分割プログラム、及び画像特徴抽出方法、他出願済2件

論文

板野景子, 医用画像データの混合ガウス分布モデルによる分析, はじめての数理モデルとシミュレーション, 実験医学増刊, 羊土社, vol35, 5. Pp. 92-99, 2017

参考URL

<http://www-mmds.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/faculty/personal/suzuki/>

キーワード

病理画像診断、非アルコール性肝炎 (NASH)、Ballooning Hepatocyte (BH)、領域分割、外接楕円フィッティング

体性血管内皮幹細胞を用いた血管再生療法の開発

微生物病研究所 情報伝達分野

教授 高倉 伸幸

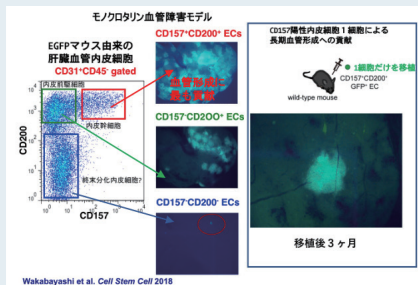
Researchmap <https://researchmap.jp/nt-MDandPhD>

研究の概要

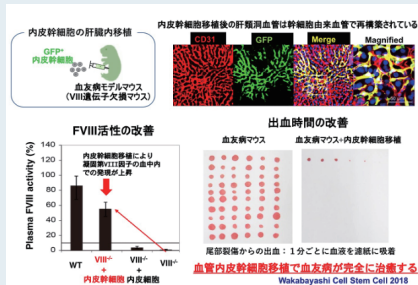
既存の血管の中には、臓器特異的な血管構造や血管機能を維持し、障害を受けた際には速やかに血管を再構築する血管内皮幹細胞が存在することを我々は発見してきた。近年、single cell RNA sequenceによる各臓器の組織細胞の遺伝子解析が旺盛に行われているが、血管内皮細胞の中にも、動脈、静脈、毛細血管にとどまらず臓器特有の機能を果たす血管内皮細胞が存在しており、このような血管内皮細胞の異種性が血管内皮幹細胞により維持されていると考えられる。我々は、漠然と血管を再生するという治療法ではなく、このような異種性を考慮した血管再生の方法論を構築している。

社会実装に向けた将来展望

血管内皮幹細胞の発生・自己複製・加齢性変化・ニッチなどまだ不明の点が多いが、これらが明らかになることで、血管の再生、アンジオクリン機構を利用した臓器再生など、医学的応用に大いに貢献が期待される細胞であると考えられる。基礎医学的な解析を元に、そして血管内皮幹細胞の作成技術など大阪大学の知財を活用したベンチャー企業の実設を果したい。



CD157⁺CD200⁺陽性の内皮細胞は一細胞による血管再生能を示し、この細胞が血管内皮幹細胞であることを階層性解析で証明した



肝臓に移植されたCD157⁺陽性血管内皮幹細胞は類洞血管に貢献し、凝固第VIII因子の産生を持続して血友病を完全に治癒させる



特許

PCT/JP2018/42255 (2020/11/15) CD31陽性CD45陰性CD200陽性の哺乳動物細胞からなる細胞集団、およびその利用。

PCT/JP2020/038029 (2020/10/7) 血管内皮幹細胞の製造方法

論文

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

機能性ペプチド (SVペプチド) を用いた骨格筋筋機能再生治療法の確立

歯学研究科 顎口腔病因病態制御学講座 口腔外科学第一教室

教授 田中 晋



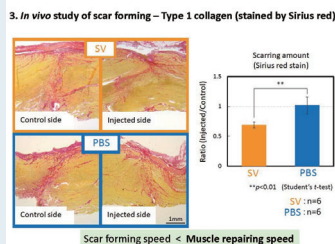
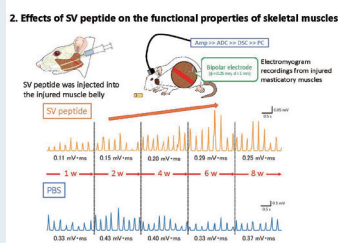
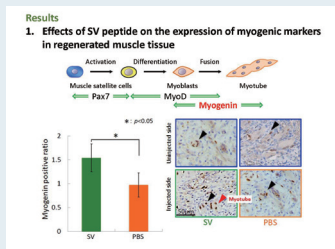
Researchmap <https://researchmap.jp/mes5>

研究の概要

オステオポンチン由来のSVVYGLR (SV) ペプチドは、骨格筋損傷動物モデル、骨格筋前駆細胞を用いた予備研究において、1) 損傷骨格筋において瘢痕形成の抑制と筋組織の再生修復を促進して、筋機能を優位に回復させること、2) 転写調節因子であるMyoDやMyogeninの発現増強を伴い、骨格筋前駆細胞の遊走能、分化誘導能を促進する作用を有することが明らかとなった。本ペプチドは低分子量で既知の報告物質と比較して抗原性が低く、安全性が高いことや、組織の再生修復に不可欠な血管新生能を有していることに加えて、骨格筋由来細胞の活性上昇による筋線維再生促進と線維化形成抑制という異なる複数の機序に対して有効性を示す点において新規性があり、新しい筋組織再生修復治療剤として期待される。

社会実装に向けた将来展望

骨格筋の先天的形態異常を有する口蓋裂は1/500-600人の国内発症率で、正常な言語機能を獲得するために断裂した軟口蓋筋の再構築を含めた形成手術を行うが、約10%の症例において機能障害が遷延し二次治療を余儀なくされる。当該技術の適用により術後の障害発症率が低下することで、患者の負担軽減のみならず大幅な医療費削減にも繋がる。また本被検ペプチドはサルコペニア等慢性骨格筋萎縮に対しても効果が期待されており、2020年8月に大学発バイオベンチャー (Elixir Pharma: 代表取締役 前浜隆広) を設立して骨格筋再生医薬品の研究・開発を進めている。



特許

骨格筋の損傷修復剤 特許第6912117号, US 11,077,167 B2, 老化により機能低下した骨格筋の筋機能改善剤 特願2020-178486

論文

Tanaka S, et al., Jpn Dent Sci Rev 57 (2021) 174-181, Tanaka S, et al., Dent Mater J 40 (2021) 766-771, Tanaka S, et al., Peptides 134 (2020) 170405, Tanaka S, et al., Peptides 116 (2019) 8-15.

参考URL

<https://elixirpharma.co.jp>

キーワード

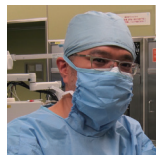
SVVYGLRペプチド、オステオポンチン、再生医療、機能再生、骨格筋、口蓋裂、サルコペニア

次世代超低侵襲内視鏡治療 関連機器の開発

医学系研究科 次世代内視鏡治療学共同研究講座

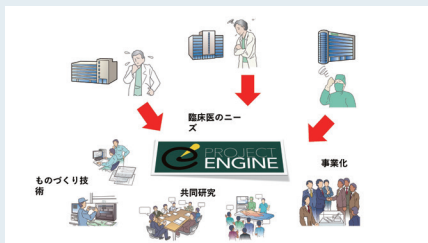
特任教授 中島 清一

Researchmap https://researchmap.jp/project_engine



研究の概要

中島研究室(プロジェクトENGINE)は、2008年に最先端の内視鏡診断、治療に必要な革新的医療機器の開発をめざしたオープン・イノベーション型の研究複合体「ENGINE」として出発。2012年からは共同研究講座として多くの企業、内外の医師と連携しつつ意欲的な機器の開発に挑戦し続けている。臨床現場のニーズにもとづき、プラスチック成形・加工技術、金属加工技術、ポリマーサイエンス、精密化学等、医療機器の研究開発に必要な基盤技術を有する企業と密に連携して、様々な先進的医療機器を共同開発。さらにはこれら医療機器を現行治療に転用(スピン・オフ)することによって、技術的難度の高い現在の治療手技の標準化と、さらなる均てん化に努めている。一例として、医師の「臨床ニーズ」と販売会社の「顧客ニーズ」をすりあわせた「真のニーズ」をもとに、「血液吸引と凝固止血を1本で可能とする新しい外科手術用電気メスプローブ」の共同開発に成功し、臨床現場で高い支持を得ている。



社会実装に向けた将来展望

ENGINEは、これまで15を超す医療機器を世に送り出す等、大学主導の機器開発コンソーシアムとしては比類のない実績を挙げている。また「ものづくりを学問に」をモットーに、これまで多数の学術論文を発表。「研究成果を企業と共有する」べく、企業との共同出願も150件あまりを数える。

特許

多数出願済

論文

- ・Nakajima K, Mintz Y, Nickel F, Arezzo A, The EAES Technology Committee, The EAES intellectual property awareness survey. Surg Endosc. 2021
- ・Ushimaru Y, Nakajima K, Hirota M, et al. The endoluminal pressures during flexible gastrointestinal endoscopy. Sci Rep. 2020
- ・Kubo Y, Kobayashi S, Nakajima K, Endoscopic application of novel, infection-free, advance hemostatic material: Its usefulness to upper gastrointestinal oozing. DEN Open. 2021

参考URL

<https://project-engine.org/>

キーワード

内視鏡、炎症性腸疾患、機能再建手術、消化器腫瘍学、手術機器開発、手術支援ロボット開発、内視鏡手術トレーニングシステム開発

骨配向化用薬剤、治療薬

工学研究科 マテリアル生産科学専攻

教授 中野 貴由

Researchmap

<https://researchmap.jp/read0013987>

准教授 松垣 あいら

Researchmap

<https://researchmap.jp/aira>

特任教授 石本 卓也

Researchmap

https://researchmap.jp/i_taku

助教 小笹 良輔

Researchmap

https://researchmap.jp/ozasa_r

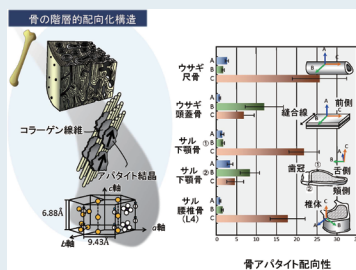


研究の概要

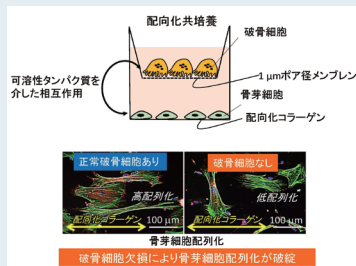
骨本来の配向化構造(アパタイト/コラーゲン配向化構造)の回復が骨の機能化には必須であり、もはや既存の骨疾患治療薬では骨機能回復を促すことは難しい。中野研究室では骨配向化の概念に基づく、まったく新しい骨疾患治療を実現するための、骨配向化用薬剤組成物を見出した。具体的には、骨芽細胞の受容体に作用し、その配列化を促進し骨配向化を誘導する可溶性タンパク質を、マイクロアレイ法により約3万5千個の遺伝子の中から同定して見出した。同定した物質は、破骨細胞—骨芽細胞間相互作用に基づき骨配向化を促進する。

社会実装に向けた将来展望

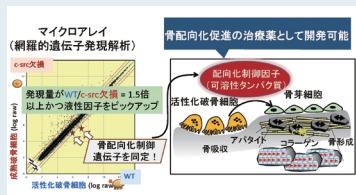
本成果で得られた骨配向化促進物質はこれまで見出されていない骨質制御因子であるため、骨疾患治療薬として開発することで健全な配向性を有する骨再生を達成し、これにともない特に製薬・医薬品産業を中心として幅広い産業・製品群に対して、大きな波及効果がある。骨粗鬆症、骨腫瘍・転移性がん、骨軟化症を含む骨疾患に適用可能な治療薬として市場開拓が見込まれる。



骨力学機能を支配する「骨配向性」



破骨細胞による骨芽細胞配列化制御



骨配向化制御因子の同定

特許

特開 2019-38761

論文

T. Ishimoto, B. Sato, J. -W. Lee, T. Nakano*: Co-deteriorations of anisotropic extracellular matrix arrangement and intrinsic mechanical property in c-src deficient osteopetrotic mouse femur, Bone, 103, 216-223 (2017).
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)

参考URL

<http://www.mat.eng.osaka-u.ac.jp/misp6/nakano/>

キーワード

骨疾患、骨配向性、骨治療薬、遺伝子、タンパク質、骨芽細胞、破骨細胞、受容体

核酸標的的低分子によるハンチントン病のリピート短縮治療

医学系研究科 特任准教授(常勤) 中森 雅之

Researchmap <https://researchmap.jp/mnakamori>

産業科学研究所 教授 中谷 和彦

Researchmap <https://researchmap.jp/read0042668>

医学系研究科 教授 望月 秀樹

Researchmap <https://researchmap.jp/read0207787>



研究の概要

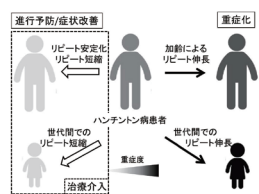
ハンチントン病は、遺伝子上のCAG 3塩基の繰り返し配列(リピート)が異常に伸びることが原因の神経変性疾患である。リピートが長ければ長いほど重症となることが知られており、患者の神経細胞でも徐々にリピートが伸びて症状の進行につながる。こうしたリピートの伸長には、CAG繰り返し配列による特徴的なDNA構造が関与すると考えられている。

今回、大阪大学神経科学の研究グループは、同産業科学研究所・中谷教授により創成された、CAGリピートが形成する特徴的なDNA構造に結合する核酸標的低分子ナフチリジンアザキノロン(NA)に、異常に伸長したCAGリピートを短縮させる作用があることを見出した。本研究成果により、ハンチントン病の原因となる伸長したCAGリピートを短縮して正常化するという究極の遺伝子治療への道がひらけた。またこの治療法はCAGリピートの伸長が原因である脊髄小脳失調症など他の神経疾患へも同じ原理で効果が期待される。

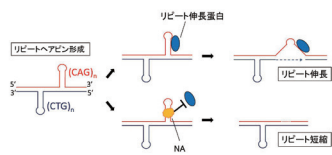
社会実装に向けた将来展望

本研究成果により、これまで治療法がなかったハンチントン病や脊髄小脳失調症などの神経難病の治療開発につながる。リピートが異常に伸長しておこる病気には、他にも筋萎縮性側索硬化症や筋強直性ジストロフィーなどがあり、これらの原因となる異常伸長リピート全般を対象とした核酸標的低分子創薬にも期待がもてる。

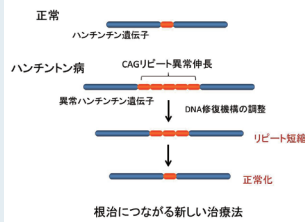
ハンチントン病のCAGリピート長変化



リピートヘアピン形成によるリピート伸長機構とリピート結合分子NAIによるリピート長短縮誘導



ハンチントン病のCAGリピート短縮治療



特許

特許出願中

論文

A slipped-CAG DNA-binding small molecule induces trinucleotide-repeat contractions in vivo. Masayuki Nakamori, Gagan B Panigrahi, Stella Lanni, Terence Gall-Duncan, Hideki Hayakawa, Hana Tanaka, Jennifer Luo, Takahiro Otabe, Jinxing Li, Akihiro Sakata, Marie-Christine Caron, Niraj Joshi, Tanya Prasolova, Karen Chiang, Jean-Yves Masson, Marc S Wold, Xiaoxiao Wang, Marietta Y WT Lee, John Huddleston, Katherine M Munson, Scott Davidson, Mehdi Layeghifard, Lisa-Monique Edward, Richard Gallon, Mauro Santibanez-Koref, Asako Murata, Masanori P Takahashi, Evan E Eichler, Adam Shlien, Kazuhiko Nakatani, Hideki Mochizuki, Christopher E Pearson. Nature Genetics 52(2): 146-159

参考URL

キーワード

核酸標的低分子、ハンチントン病、トリプレットリピート病、リピート



Dr. Yoon is a professor of the Department of Health, Behavior, and Society at the Johns Hopkins University. He is also a senior advisor at the Center for Communications Programs at the same university. His research interests include reproductive health, adolescent reproductive health, and maternal and child health.

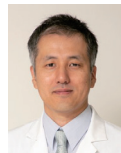
9 産業と技術革新の
基礎をつくる

前立腺がんの発生と進展における腸内細菌叢の影響に関する研究

医学系研究科 泌尿器科学

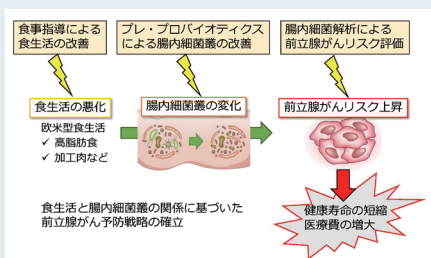
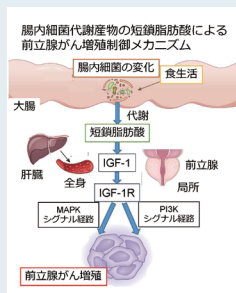
招聘准教授 藤田 和利 教授 野々村 祝夫

Researchmap <https://researchmap.jp/fujifujifuji>



研究の概要

前立腺がんは2018年時点、日本の男性で最も多い癌であり、全世界で120万人が新たに罹患している。さらに近年その罹患数は増加傾向である。そのため、前立腺がんの予防戦略の確立は世界的な重要課題といえる。前立腺がん罹患に関与する後天的要因として脂質摂取量の増加など食生活の変化が疑われているが、いまだその機序は特定されていない。一方で腸内細菌叢は食生活によって変化し、宿主の健康に影響を及ぼすことが知られている。我々は、食事と腸内細菌叢と前立腺がんの関係に着目し、腸内細菌を介した前立腺癌制御メカニズムの解明に取り組んできた。前立腺がんモデルマウスを用いた基礎研究では、腸内細菌によって代謝される短鎖脂肪酸が癌細胞の増殖を促進することを明らかにした。さらに、前立腺がん患者の腸内細菌叢解析でも短鎖脂肪酸産生菌が増加していた。食生活が腸内細菌叢を介して前立腺がんに与える影響について研究を行い、前立腺がんに対する新たな予防戦略の確立を目指す。



社会実装に向けた将来展望

本研究により腸内細菌叢のパターンに応じた前立腺がんのリスク評価や、リスクに応じた食事指導やプレ・プロバイオティクスによる腸内細菌叢の改善が可能になる。このことは前立腺がんの早期発見や罹患率の低下につながり、医療費の抑制に貢献しうる。

特許

特願2020-186378

論文

- ① Matsushita M, Fujita K, Nonomura N. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. Int J Mol Sci. 2020;21:1447.
- ② Matsushita M, Fujita K, et al. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Prostate Cancer Growth via IGF1 Signaling. Cancer Res. 2021;81:4014-4026.
- ③ Matsushita M, Fujita K, et al. The gut microbiota associated with high-Gleason prostate cancer. Cancer Sci. 2021;112:3125-3135.

参考URL

<http://www.osaka-urology.jp/>

キーワード

前立腺癌、食生活、腸内細菌叢、細菌代謝産物



カイコによる医療用タンパク質の低炭素化生産プロセス

生物工学国際交流センター

教授 藤山 和仁

Researchmap <https://researchmap.jp/read0014155>



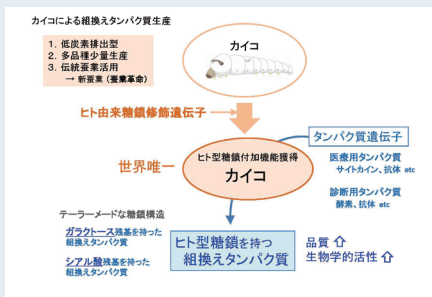
研究の概要

遺伝子組換え技術を用い、ヒト型糖鎖付加機能を持ったトランスジェニック・カイコ（以下、TGカイコ）を作成した。カイコとヒトの糖鎖付加機構（糖鎖酵素）が異なるため、カイコの糖鎖付加機構をヒト型へ改変した。このTGカイコを用いると、生物学的機能発現に重要なシアル酸残基を持つ医療用タンパク質や診断用酵素などを生産できる。ヒト型糖鎖付加機能を持つTGカイコは世界で唯一であり、日本の伝統的な蚕業と組み合わせることで、我が国独自のヒト型糖鎖を持つ組換えタンパク質システムとなる。

社会実装に向けた将来展望

ヒト型糖鎖付加機能を持つTGカイコをプラットフォームにし、サイトカインなど医療用タンパク質、抗体や酵素など診断用タンパク質などの生産が可能となる。生物学的機能発現に重要なシアル酸を持つ、より高機能化した医療用タンパク質を生産できる。カイコを用いたタンパク質生産は、動物由来の原料を使用せず、低炭素化技術であり、多品種少量のタンパク質生産に適したシステムである。山間地域の蚕業の再活性化、地方創生に貢献できる。

世界唯一なヒト型糖鎖付加カイコを使った医療用タンパク質生産



カイコによる組換えタンパク質生産

約100匹のカイコが、培養細胞系で20 Lジャーの運用に匹敵するタンパク質量（10～100 mg以上）を、生産できる

カイコによるタンパク質生産が産業界から期待され、応えることができていること

1. 安定供給
2. 原材料のロット間差の縮小
3. 安定性・品質の向上
4. 高機能化
5. コスト削減

宇佐美 昭宏 生物試料分析 Vol. 37, No 3 (2014) 改訂版

バキュロウィスをいれたカイコと昆虫細胞（Sf9）のタンパク質生産の比較

カイコのサナギと幼虫の方が、生産性が高い

宇佐美 昭宏 生物試料分析 Vol. 37, No 3 (2014) 改訂版



特許

特許第6840323号(P6840323) 哺乳動物型糖鎖付加遺伝子組換えカイコ

論文

<https://www.affrc.maff.go.jp/docs/gaiyou/pdf/25015a.pdf>

参考URL

キーワード

遺伝子組換え、ヒト型糖鎖構造、カイコ、低炭素化、医療用タンパク質、診断用酵素

蛋白質の翻訳後変化により形成されるがん特異的抗原を標的としたCAR T細胞療法の開発

医学系研究科 血液・腫瘍内科

教授 保仙 直毅

Researchmap <https://researchmap.jp/hnaoki>



研究の概要

キメラ抗原受容体(CAR) T細胞療法とは、がんの特異的な細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体を応用した最新の細胞免疫療法であり、様々ながんに対するCAR T細胞は世界的競争となっている。そのためには各がんの特異的な細胞表面抗原を認識するモノクローナル抗体が必要であるが、様々な網羅的解析法を用いた探索は世界中ですでに精力的に行われており、新たながん特異的細胞表面抗原の同定は難しいと考えられていた。我々は、多発性骨髄腫という血液がん細胞においてはインテグリンβ7が恒常的に活性化していることを見出し、活性型構造のインテグリンβ7を特異的に認識するCAR T細胞が強い骨髄腫特異的な細胞傷害活性を有することを示した。この結果はタンパクの発現自体はがん特異的でなくてもその翻訳後の変化により形成されるがん特異的な抗原がCAR T細胞の標的となり得ることを示している。

社会実装に向けた将来展望

多発性骨髄腫に対するCAR T細胞の開発に続いて、現在は急性骨髄性白血病およびさまざまな固形がんにおいて同様のがん特異的抗原の同定とそれを標的としたCAR T細胞療法の開発を続けており、pre-clinicalでの検討でPOCが得られたものはすぐに臨床試験への移行が可能である。



特許

名称:抗体 (ANTIBODY) 発明者:保仙 直毅、杉山 治夫、高木 淳一、熊ノ郷 淳 出願人:国立大学法人大阪大学
 基礎出願番号 (出願日):特願2015-159240 (2015/8/11) PCT出願番号 (出願日):PCT/JP2016/072688 (2016/8/2)
 国際公開番号 (公開日):WO2017/026331A1 (2017/2/16) (ただし独占的実施許諾済)
 名称:抗体 (ANTIBODY) 発明者:保仙 直毅、杉山 治夫、熊ノ郷 淳 出願人:国立大学法人大阪大学
 基礎出願番号 (出願日):特願2015-158414 (2015/8/10) PCT出願番号 (出願日):PCT/JP2016/073503 (2016/8/9)
 国際公開番号 (公開日):WO2017/026497A1 (2017/2/16) (ただし実施許諾交渉中)

論文

Hosen N, Matsunaga Y, Hasegawa K, Matsuno H, Nakamura Y, Makita M, et al. The activated conformation of integrin beta7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. Nat Med. 2017;23(12):1436-43. doi: 10.1038/nm.4431. PubMed PMID: 29106400.

参考URL

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/bldon/>
http://www.ifrec.osakau.ac.jp/en/laboratory/naoki_hosen/

キーワード

糖鎖を用いた慢性肝炎または肝がんの新しい病態解析とバイオマーカーの開発

医学系研究科 保健学専攻

教授 三善 英知

Researchmap <https://researchmap.jp/read0068532/>

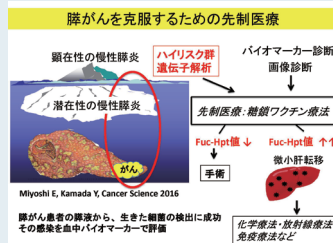
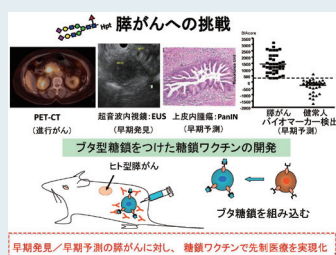
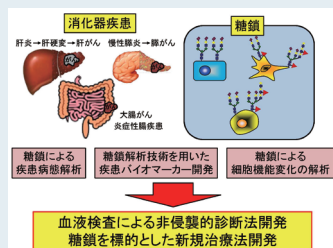


研究の概要

肝臓がんは早期診断が困難な上に、手術してもすぐに再発する。その理由としては、肝臓がん発症ハイリスク群をしばりこめていないこと、手術前の画像検査で見えない肝臓への小さな転移病変の存在が考えられる。私たちの研究室では、肝臓がん組織周囲に慢性肝炎の病理像が存在することや、慢性肝炎患者の病態進展に腸内細菌が関与することを見出した。また、肝臓がん患者の胆汁中に生きた細菌を発見し、肝臓での感染を血中の抗体測定で検知できる方法を開発した。さらに肝臓病学で広く知られているNASHのような病態が肝臓にも存在し、画像診断や糖鎖バイオマーカー（フコシル化ハプトグロビン:Fuc-Hpt等）を捉える可能性を示した。そして数理モデルを使って、潜在性肝炎や肝臓がん発症ハイリスク群の囲い込みを目指している。さらに、理学部との共同研究によってブタ型糖鎖ワクチンの開発に成功し、動物実験での有用性を示すことができたので、現在臨床試験の準備をしている。

社会実装に向けた将来展望

バイオマーカーと画像診断によって肝臓がんハイリスク群をしばりこみ、肝臓がんを発症する前に糖鎖ワクチンで先制医療を行う。すでに肝臓がんが見つかった症例に対しては、画像診断で見えない微小転移をバイオマーカーで予測し、不必要な手術は回避して、患者のニーズに合わせた補完的な治療を行う。



特許

特許5087767 βカゼインによって認識される複合体とその癌診断への応用 特開2018-100861慢性肝炎、肝臓がんの診断法 WO2017/204295 消化器癌の判定方法 WO2016/104647 糖鎖結合ワクチン抗原及び糖鎖導入剤

論文

Sianturi J, Manabe Y, Li HS, Chiu LT, Chang TC, Tokunaga K, Kabayama K, Tanemura T, Takamatsu S, Miyoshi E, Hung SC, Fukase K. (2019) Development of α-Gal Antibody Conjugates for Increasing Immune Response by Recruiting Natural Antibodies. Angewandte Chemie 58(14), 4526-4530.

参考URL

<http://sahswww.med.osaka-u.ac.jp/~tousa/index.html>

キーワード

肝臓がん、慢性肝炎、バイオマーカー、糖鎖、数理モデル

ILC2をターゲットとした 2型免疫疾患の治療法開発

医学系研究科 生体防御学教室

教授 茂呂 和世

Researchmap <https://researchmap.jp/kazuyomoro>



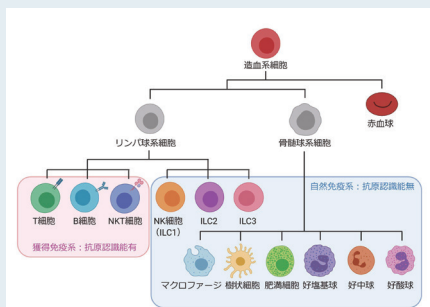
研究の概要

2010年に我々が報告した2型自然リンパ球(Group 2 innate lymphoid cell: ILC2)は、これまで免疫反応の基本であった抗原認識機構を必要とせず、組織損傷によって産生されるサイトカインや、炎症結果産生される脂質や神経ペプチドによって活性化される。そのためILC2の発見は抗原認識非依存的に発症する様々な疾患の概念を大きく変えた。例えば、アレルギーは、アレレルゲンに対する過剰な免疫反応であると考えられてきたが、アレレルゲンを抗原として認識するのはT細胞誘導型のアレレルギーの場合であり、ILC2誘導型のアレレルギーではアレレルゲンの持つ酵素によって損傷を受けた上皮細胞が出すサイトカインを介してアレレルギーが起こることが明らかになったため、アレレルギーが抗原型、非抗原型の2種類に分けられるようになった。

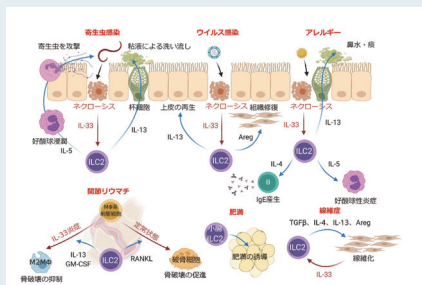
ILC2はアレルギーだけでなく、ステロイド抵抗性の成立、肥満、線維症、感染症など多様な疾患への関与が報告されているため、ILC2を抑制することで新しい治療法が開発されるのではないかと期待されている。

社会実装に向けた将来展望

ILC2をターゲットとした治療法開発は、多様な2型免疫疾患の治療法開発に結びつくと期待されている。



ILC2は抗原を認識しないリンパ球に分類される



ILC2は寄生虫感染の排除、ウイルス感染後の組織修復、アレレルギーの発症、関節リウマチにおける骨破壊の抑制、肥満の誘導、線維化の促進など多様な役割をもつ



特許

論文

参考URL

キーワード

Moro, K. et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit (+)Sca-1(+) lymphoid cells. Nature 463, 540-544, (2010). 他

<https://morolab.jp/>

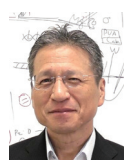
ILC2、アレルギー、治療法開発

電極インピーダンス測定による遺伝子検出

医学系研究科

特任教授 山下 一郎

Researchmap <https://researchmap.jp/read0143215>

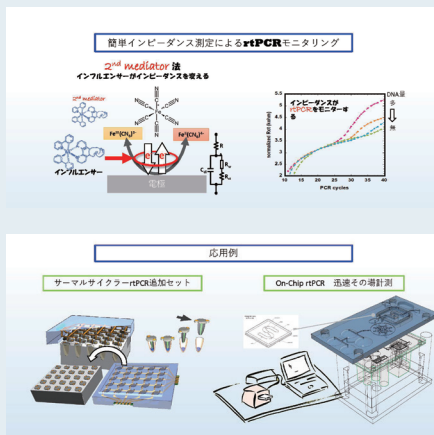


研究の概要

サンプル中の特定遺伝子の存在を定量的に検出する手法として、リアルタイム PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) は、リアルタイムに遺伝子増幅をモニターしながら実施する手法であり、大変有効な手法である。本研究グループでは、この PCR の進行過程を、PCR 溶液に接触する 2 本の電極インピーダンスを計測することで確認する検出方法を新規に開発した。本手法は、従来の電気化学的インピーダンススペクトロスコピーを特殊な電子供与体により発展させることにより実現できたもので、一般的な蛍光検出方式に比べて、計測装置を大幅に簡易化でき、可搬型測定装置にも適用可能である。

社会実装に向けた将来展望

本インピーダンス計測によるリアルタイム PCR のモニタリングは 2 本の電極と特殊電子供与体の少量追加で実現できるもので、その特徴を生かして、従来型サーマルサイクラーへの電極配列追加によるリアルタイム PCR 化や、小型測定装置、簡便、可搬性を生かした「その場リアルタイム PCR 計測」チップなどの社会実装を目指している。



特許

PCT/JP2018/025444、国際公開番号(WO2019/026517)、特許第6803629号

論文

HuanWen Han, Kazuyuki Nobusawa, and Ichiro Yamashita, "Anomalous Enhancement of Electrochemical Charge Transfer by a Ru Complex Ion Intercalator", Anal. Chem. (2021), doi.org/10.1021/acs.analchem.1c03681

参考URL

キーワード

PCR、リアルタイム、遺伝子解析、インピーダンス

新規の中枢神経痛み伝達回路を抑制する疼痛治療薬の創薬

医学系研究科 分子神経科学

教授 山下 俊英

Researchmap <https://researchmap.jp/ToshihideYamashita>



研究の概要

山下先生の研究グループは、痛みシグナルの伝達や中継に重要な部位である脊髄内の介在神経からネトリン4というタンパク質が分泌され、痛みを増幅させていることを発見した。

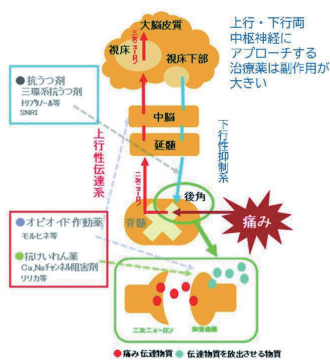
痛みの原因となる組織病変が存在せず、長期にわたって持続する痛みは「慢性疼痛」と呼ばれ、世界では15億人が「慢性疼痛」に悩まされている。さらに現行の治療に満足している患者は1/4程度であり、大きな問題となっている。その要因として、慢性疼痛の病態機構は解明されていない部分が多く、痛みを和らげるために中枢神経にアプローチする治療薬が大部分を占めるが、副作用が大きく患者を悩ませていることにある。

山下先生の研究グループが、「介在ニューロンより分泌されたネトリン4がUnc5B受容体と結合することで疼痛を引き起す」という新たな作用機序を発見したことにより、これまでの中枢神経にアプローチする治療薬と異なり、痛み伝達物質に直接アプローチする副作用の少ない画期的な治療薬の開発が可能となる。

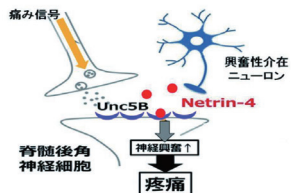
社会実装に向けた将来展望

製薬業界では、副作用の少ない新規作用機序の薬の開発が課題であるが、まだ有効な治療薬は開発されていない。一方で神経性の疼痛薬の国内市場規模は2017年度で1,373億円であるが、これは新規作用機序の薬剤上市でさらに成長加速が見込まれる。山下先生のネトリン4に直接作用する抗体作成の研究は順調に進んでおり、企業との情報交換も行われていることから、ベンチャー起業への可能性は高い。

痛みの通達経路と神経障害性疼痛治療薬



ネトリン4の疼痛シグナルはUnc5B受容体を介して伝達され、神経を興奮させることで疼痛を引き起こす



市場規模(神経性疼痛薬のみ)
2017年 1,373億円

拡大基調 患者数からみて市場は小さい
新規作用機序の薬剤上市で成長加速が見込まれる



特許

特許2013-169823:疼痛抑制物質のスクリーニング方法および疼痛の予防または治療用医薬組成物 (出願日2013年8月19日)

論文

Hayano Y, et al. (2016) Dorsal horn interneuron-derived Netrin-4 contributes to spinal sensitization in chronic pain via Unc5B. J. Exp. Med. 213, 2949-2966.

参考URL

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2016/20161118_1

キーワード

神経科学、分子生物学、疾患関連遺伝子、神経障害性疼痛

生細胞膜分子を可視化する 高速原子間力顕微鏡

基礎工学研究科附属極限科学センター

助教 山下 隼人

Researchmap <https://researchmap.jp/10595440>



情報通信

ナノテクノロジー・材料

エネルギー

ものづくり技術

ソーシャルイノベーション

OVVC 投資先企業

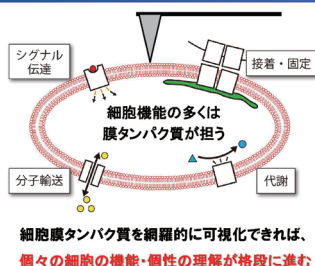
研究の概要

生きた細胞上で膜タンパク質の局在、挙動や構造が分かれば個々の細胞の機能や個性の理解が格段に進むことから、様々な顕微鏡を用いてイメージングが行われているが、従来の顕微鏡では1分子レベルでその構造と動態を同時に可視化することは困難である。一方、高速原子間力顕微鏡(高速AFM)は、溶液中の生体分子を標識なしで非侵襲にイメージングできる顕微鏡として、現在、様々な精製タンパク質のイメージングに応用されているが、これまで細胞上の分子イメージング応用は限られていた。我々は、生きた細胞の細胞膜タンパク質を1分子レベルの高解像度で可視化するための高速AFM技術を開発し、細胞膜分子観察において数ナノメートルの空間分解能、数百ミリ秒の時間分解能を達成した。

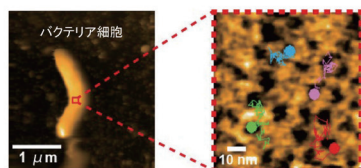
社会実装に向けた将来展望

実際の細胞イメージング実施例として抗菌薬のバクテリア細胞への作用過程を分子レベルで観察することに成功している。本技術は、非標識で生細胞の高解像観察が可能であることから、細胞膜での分子組織化構造の可視化や疾患に関与する重要な分子ターゲットを発現した細胞における薬剤反応過程の1分子レベルでの観察など、医学・生物学研究分野への応用が期待できる。

生細胞膜タンパク質のAFMイメージング



バクテリア生細胞膜の観察例



細胞膜の個々のタンパク質分子を直接イメージングできる



特許

特許第6846056号、特願2019-162391

論文

Yamashita, H. et al, J. Mol. Biol., 422, 300–309 (2012)

参考URL

<http://www.ae.stec.es.osaka-u.ac.jp/wp/>

キーワード

高速AFM、ナノバイオイメージング、膜タンパク質

オートファジーを特異的に活性化する化合物の探索と創製

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>



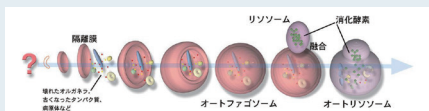
研究の概要

オートファジーは、細胞内に蓄積した異常なタンパク質、古くなった細胞内小器官、侵入してきた病原体などを取り囲み、丸ごと分解・除去する機構である。近年オートファジーの研究は飛躍的に発展し、オートファジーが神経変性疾患、発がん、2型糖尿病などの生活習慣病、心不全、腎症、感染症、各種炎症など様々な疾患の発症を抑止していることや老化がオートファジーの活性低下を引き起こすことが明らかになり、創薬や治療の標的として注目されている。

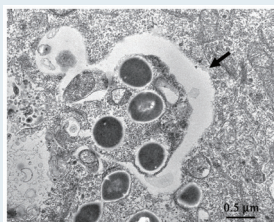
これまでの研究により、哺乳類のオートファジー制御因子の同定、オートファゴソームマーカーの特定、オートファジー活性の測定法の確立を行うとともにオートファジーの分子機構と膜創生の解明、オートファゴソーム形成場の特定、病原性細菌や損傷リソソームを除去する選択的オートファジーの発見や疾患や老化との関連を見出し、オートファジー研究の発展に大きく寄与してきた。

社会実装に向けた将来展望

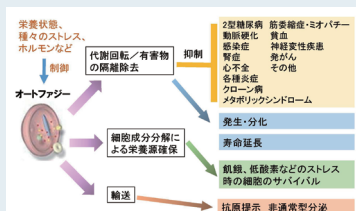
オートファジーセンターを設立し、臨床医学の各教室との共同研究を積極的に展開し、生活習慣病やがんなどの疾患における役割を精力的に研究している。そして将来の創薬を目指し、オートファジーを制御する化合物のスクリーニングと創製にも取り組んでいる。



オートファジーの膜動態の模式図



細胞内に侵入したA群レンサ球菌を捕捉するオートファゴソーム



オートファジーの機能



特許

論文

参考URL

キーワード

Yamamuro T, et al. Nat Commun., 11(1), 4150. (2020)
Nakamura S, et al. Nat Commun., 10(1), 847. (2019)
Hamasaki M, et al. Nature. 495, 389-93. (2013)
Nakagawa I, et al. Science. 306:1037-40. (2004)

<https://yoshimori-lab.com/>

オートファジー、疾患、老化、創薬