



自閉スペクトラム症における 感覚過敏性の病態解明

連合小児発達学研究所

准教授 下野 九理子  https://researchmap.jp/osaka_rengo

特任教授 谷池 雅子  <https://researchmap.jp/read0185088>



ライフサイエンス

研究の概要

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder: ASD) は社会的コミュニケーションの障害や限定的な興味、こだわりを主徴とする発達性脳機能障害であり、近年、著しい増加が問題となっている。ASD 児において聴覚過敏や視覚過敏などの感覚異常が多いことが知られ、社会適応を妨げる要因の一つとなっているが、感覚の問題は客観性に乏しく、感覚刺激を避けようとする行動は“個人のわがまま”と捉えられてきた。ASD 児と定型発達児 (TD 児) で聴覚、触覚、視覚、口腔感覚、複合感覚、前庭覚の6つの感覚について感覚異常についての質問紙調査を行ったところ ASD 児で感覚異常率は高く、特に複数の感覚異常を持つことが特徴であり強迫性や攻撃的行動と関係があることが明らかとなった。

我々は感覚異常を客観的に評価し、その病態を解明するために、神経活動を計測する脳磁図 (MEG) を用いて ASD 児の感覚異常との関係について感覚刺激に対する脳活動を計測した。

研究の意義と将来展望

本研究では ASD 児の感覚異常を客観的に評価できることを示し、また、その病態として感覚認知に関わる一次体性感覚野や感覚統合の連合野における皮質過敏性：興奮系 (E) / 抑制系 (I) のバランスの変化や、前頭葉の注意・抑制ネットワークの異常が明らかとなった。また感覚異常と行動の関係からは

島皮質への投射や視床を介した調節機構の異常も関与しているとされている。本研究により客観的な診断やこの部位に対する治療法の開発が期待される。

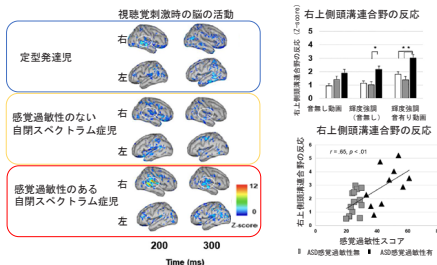


図1左: 視覚刺激児の脳活動を比較した。感覚過敏性のある自閉スペクトラム症児においては右大脳の右上側頭溝から島皮質にかけて反応の増強を認める。(右) 視覚刺激の違いによる右上側頭溝における皮質反応の違いを示した。輝度を増強させ、音刺激と同時刺激した時に皮質反応の違いは顕著になった。右上側頭溝における皮質反応の大きさは感覚過敏性のスコアと相関を認めた。

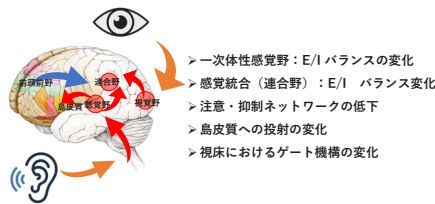


図2: 感覚過敏性の病態。視覚、聴覚のそれぞれの感覚刺激に対する一次感覚野での皮質反応の遅延や反応時間の延長を認めるとともに、感覚統合に関与する右上側頭溝での反応の増強も認めており、前頭葉からの注意や抑制のネットワークは低下していることがわかっており、これらの感覚に関する広いネットワークの障害が関与していると考えられる。

特許

論文

Matsuzaki, Junko; Kagitani-Shimono, Kuriko; Taniike, Masako et al. Abnormal cortical responses elicited by audiovisual movies in patients with autism spectrum disorder with atypical sensory behavior: A magnetoencephalographic study. *Brain & Development*. 2022, 44, 81-94. doi: 10.1016/j.braindev.2021.08.007

Aoki, Sho; Kagitani-Shimono, Kuriko; Taniike, Masako et al. Lesser suppression of response to bright visual stimuli and visual abnormality in children with autism spectrum disorder: a magnetoencephalographic study. *J Neurodev Disord*. 2019, 11(1), 9. doi: 10.1186/s11689-019-9266-0

Kamiya, Chiori; Kagitani-Shimono, Kuriko; Taniike, Masako et al. The relationship between multisensory hypersensitivity and behavioral problems in children with autism spectrum disorders. *J Brain Sci*. 2021, 50, 63-100. doi: 10.20821/jbs.50.0_63

参考URL

<https://www.ugscd-osaka-u.ne.jp/cdn/index.html>

キーワード

自閉スペクトラム症、感覚異常、脳磁図



自己免疫疾患の新規治療ターゲット： COMMD3/8複合体

免疫学フロンティア研究センター 免疫応答動態学研究室

教授 鈴木 一博

<https://researchmap.jp/kazuhirosuzuki>



ライフサイエンス

研究の概要

我々は、これまでに copper metabolism MURR1 domain-containing (COMMD) 3 と COMMD8 から成るタンパク複合体 (COMMD3/8複合体) を同定し、COMMD3/8複合体が B 細胞の移動と液性免疫応答の誘導に重要な役割を果たすことを明らかにした。最近の我々の研究から、代表的な自己免疫疾患である関節リウマチのマウスモデルにおいて、COMMD3/8複合体が病態の進展を促すことが明らかになった。さらに、作用機序が不明であった抗炎症物質セラストロールが、COMMD3/8複合体を阻害することで関節リウマチモデルの病態を改善することが示された。

研究の意義と将来展望

我々の研究から、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患の新たな治療ターゲットになり得ることが示された。また、本研究は、セラストロールが COMMD3/8複合体を標的分子として抗炎症作用を発揮することを明らかにした点においても有意義である。COMMD3/8複合体の阻害物質としてセラストロールが同定されたことから、セラストロールをリード化合物とする COMMD3/8複合体の阻害剤の開発が可能になる。したがって、本研究は COMMD3/8複合体を標的とした自己免疫疾患の新規治療薬の開発に直結するものである。

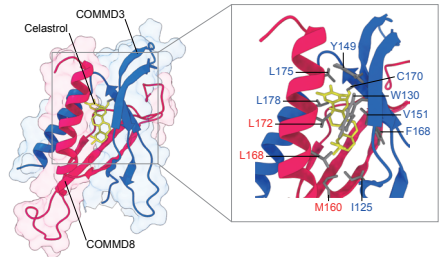


図1：セラストロールと COMMD3/8複合体の結合様式

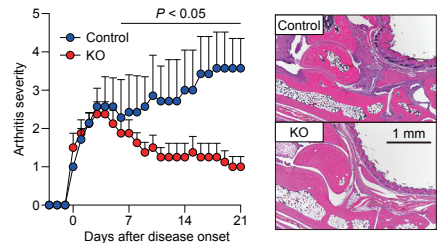


図2：COMMD3/8複合体の欠損による関節炎の改善

特許

論文

Shirai, Taiichiro; Nakai, Akiko; Ando, Emiko et al. Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex. *Sci. Immunol.* 2023, 8 (81), eadc9324. doi: 10.1126/sciimmunol.adc9324
Nakai, Akiko; Fujimoto, Jun; Miyata, Haruhiko et al. The COMMD3/8 complex determines GRK6 specificity for chemoattractant receptors. *J. Exp. Med.* 2019, 216 (7), 1630-1647. doi: 10.1084/jem.20181494

参考URL

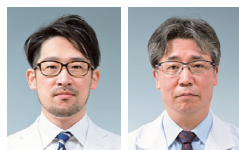
<https://ird.ifrec.osaka-u.ac.jp>

キーワード

自己免疫疾患、関節リウマチ、B細胞、COMMD3/8複合体、セラストロール



駆出率が維持された心不全患者における HFA-PEFF スコアの予後的意義



医学系研究科 循環器内科学／重症心不全内科治療学共同研究講座

特任助教 外海 洋平 <https://researchmap.jp/sotomiyohei>

医学系研究科 循環器内科学

教授 坂田 泰史 <https://researchmap.jp/C4589>

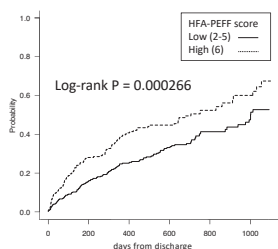
研究の概要

私たちの研究は、心機能が保たれた心不全 (HFpEF) の診断に用いる HFA-PEFF スコアの予後予測能力を検証することを目的としています。大阪大学関連病院26施設で実施した前向き多施設観察研究 PURSUIT-HF-pEF では、871例の急性代償性心不全患者のデータを収集し、平均399日にわたり追跡しました。退院時のデータに基づいて算出した HFA-PEFF スコアについて、全死亡と心不全再入院のリスクを予測するために評価しました。その結果、HFA-PEFF スコアが高い患者群 (6点) は、低スコア群 (2-5点) に比べて主要エンドポイントのリスクが有意に高いことが明らかになりました。これは、HFA-PEFF スコアが HFpEF 患者の予後を予測するための有効なツールであることを示しています。

研究の意義と将来展望

この研究は、HFA-PEFF スコアが診断ツールに留まらず、予後予測ツールとしても価値があることを強調しています。スコアの各領域は非侵襲的で日常の臨床で容易に評価できるため、退院後の治療方針を決定する際に役立つと考えられます。将来的には、HFpEF のリスク予測モデルが確立されることが期待されていますが、現時点では HFA-PEFF スコアを実用的な予後予測ツールとして活用できません。ただし、これらの結果が他の集団にも適用可能かどうかは、慎重に検討する必要があります。私たちのコホートはアジア人であり、肥満度が低いことなど、人種差の影響を示唆しています。本研究の結果は、他国でのさらなる研究によって再検証する必要があります。

(A) All-cause death or HF readmission



HFA-PEFF score

Low

High

494

310

297

160

174

94

136

76

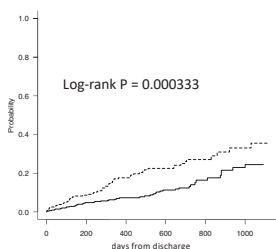
51

26

41

19

(B) All-cause death



Number at risk

Low

High

494

310

335

203

209

126

173

103

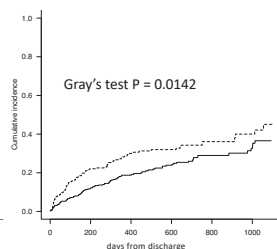
68

40

52

29

(C) HF readmission



Number at risk

Low

High

494

310

297

160

174

94

136

76

51

26

41

19

特許

論文

Sotomi, Yohei; Iwakura, Katsuomi; Hikoso, Shungo et al. Prognostic significance of the HFA-PEFF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021;8(3):2154-2164. doi: 10.1002/ehf2.13302

参考URL

キーワード

心不全、HFpEF、HFA-PEFF スコア



外傷診療における個別化医療推進 を目指したアプローチ法の開発



医学系研究科 救急医学

特任助教 舘野 丈太郎

<https://researchmap.jp/jotarotachino>

特任助教 松本 寿健

<https://researchmap.jp/38283828>

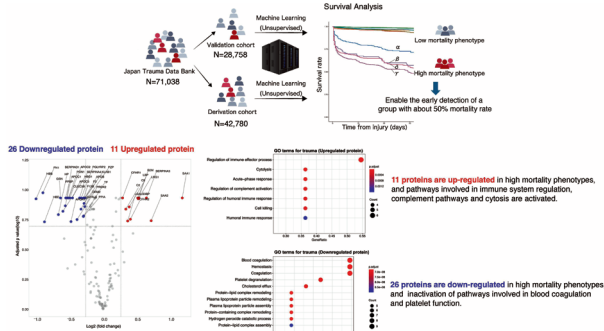
ライフサイエンス

研究の概要

外傷の中でも特に死亡率の高い、多発外傷において損傷臓器の種類や重症度は多彩であり、これに年齢や性別、基礎疾患などの患者特性が複雑に組み合わさる。従来の研究では、外傷患者の異質性を加味した包含基準が設定されて来なかった。そこで、本研究では、全鈍の外傷患者を対象に日本外傷データバンクから機械学習を利用して外傷患者の個別化パターン（外傷フェノタイプ）の検出モデルを作成するとともに、プロテオミクスにより、高死亡率フェノタイプの生物学的特性を明らかにした。

研究の意義と将来展望

本研究の意義は大きく二つある。第一に、初期の外傷診療データを活用し、死亡率の高い臨床状態を特定した。これにより、早期介入が可能な集団を識別し、治療戦略の見直しや新規戦略の開発が期待される。第二に、プロテオーム解析で導出したフェノタイプの分子病態を評価し、高死亡率フェノタイプには凝固障害や過剰炎症が関与することを特定した。この知見は、新たな外傷治療戦略や治療薬開発へのプレイクスルとなる可能性がある。現在、外傷フェノタイプをリアルタイムに同定するアプリケーションを開発しており、今後、電子カルテや画像診断との統合により、診療の過程で自然にフェノタイプの同定が行われるシステムの開発を進めていく予定である。



特 許 特願2022-009695、特願2023-120246

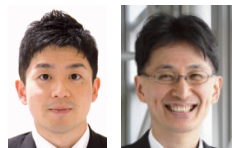
論 文 Tachino, Jotaro; Matsumoto, Hisatake et al. Development of clinical phenotypes and biological profiles via proteomic analysis of trauma patients. *Critical Care*. 2022, 26, 241. doi: 10.1186/s13054-022-04103-z
Tachino, Jotaro; Katayama, Yusuke et al. Assessment of the interaction effect between injury regions in multiple injuries: A nationwide cohort study in Japan. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2021, 90(1), 185-190. doi: 10.1097/TA.0000000000002969

参考URL <https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2022year/matsumoto2022-8-10-2>

キーワード 外傷、フェノタイプ、免疫反応、個別化医療

リソソームによる NLRP3 インフラマソーム活性制御のメカニズム解明

医学系研究科 呼吸器・免疫内科学



特任助教 **辻本 考平** https://researchmap.jp/Kohei_Tsujimoto

教授 **熊ノ郷 淳** <https://researchmap.jp/read0051725>

ライフサイエンス

研究の概要

細胞内に細菌が侵入した際や何かしらの傷害が起きた際には、細胞はこれらの状況を“危険シグナル”として感知し NLRP3 インフラマソームと呼ばれる細胞内タンパク複合体を形成して免疫応答を開始します。NLRP3 インフラマソームは感染症のみならず、癌や糖尿病・脂質異常症などの代謝異常、アルツハイマー型認知症などの神経変性疾患の病態形成にも重要な役割を果たしていることが近年明らかにされ、種々の疾患の新規の治療標的として期待が集まっています。しかし、創薬の分子学的基盤となるその詳細な活性制御機構はこれまで明らかではありませんでした。今回、我々の研究グループはリソソーム上に存在する Ragulator 複合体が HDAC6 との相互作用を介して NLRP3 インフラマソームの活性を制御している事を明らかにしました。

研究の意義と将来展望

我々の発見はリソソームが NLRP3 インフラマソームの活性を制御するという、これまで知られていなかった新しい経路であり、本研究の知見をもとに新たな創薬標的の候補が明らかとなりました。NLRP3 インフラマソームは痛風や COVID-19 感染症、動脈硬化症、アルツハイマー型認知症など様々な疾患に重要な役割を果たしているため、これらの種々の疾患の新規治療の開発につながる可能性があります。

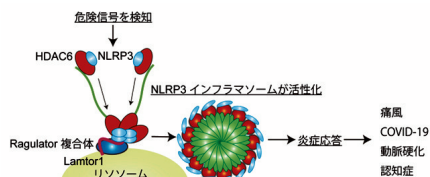


図1 Ragulator 複合体は NLRP3 インフラマソームの活性化の際にリソソーム上の足場として機能する。リソソーム上の Ragulator 複合体が HDAC6 と相互作用することにより、Lamtor1 と NLRP3 の相互作用を介添する。結果として NLRP3 インフラマソームが活性化する。

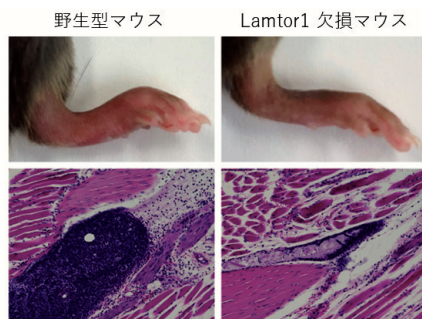


図2 Lamtor1欠損マウスでは痛風の発症が抑制。MSUを投与し痛風関節炎を発症させるモデルでは、マクロファージ特異的に Lamtor1 を欠損させると痛風関節炎の減弱が認められた。

特許

論文

Tsujimoto, Kohei; Jo, Tatsunori; Nagira, Daiki et al. The lysosomal ragulator complex activates NLRP3 inflammasome in vivo via HDAC6. The EMBO Journal. 2023, 42(1):e111389. doi: 10.15252/embj.2022111389

参考URL

<http://www.imes3.med.osaka-u.ac.jp/>

キーワード

炎症、リソソーム、痛風 / インフラマソーム、トコフェロール



骨髄における造血幹細胞と造血、骨代謝の司令塔細胞 (CAR 細胞) に関する研究



生命機能研究科 / 医学系研究科 / 免疫学フロンティア研究センター

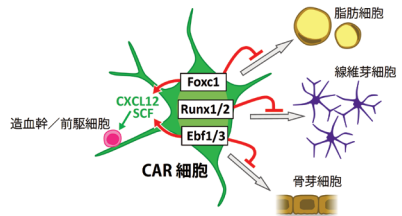
栄誉教授 長澤 丘司  <https://researchmap.jp/read0094728>准教授 尾松 芳樹  <https://researchmap.jp/yskomt>

ライフサイエンス

研究の概要

ほぼ全ての血液細胞の起源となる造血幹細胞は、骨髄でニッチ細胞と呼ばれる支持細胞が構成する微小環境によって維持されていますが、その実体は近年まで不明でした。私たちは、骨髄特有の間葉系幹細胞である CAR 細胞が、造血幹細胞のニッチ細胞で、造血幹細胞や造血の維持に必須のサイトカイン (CXCL12、SCF)、造血幹細胞ニッチの形成と維持に必須の転写因子 (Foxc1、Ebf1、Ebf3、Runx1、Runx2) を特異的に高発現することを見出しました。これらはマウスの解析で得られた知見ですが、最近、ヒトの骨髄の非血液、非血管内皮細胞の主たる構成細胞が CAR 細胞の特性を持っていることを明らかにし、CAR 細胞は、ヒトでも造血幹細胞や造血を維持する支持細胞であることが強く示唆されました。

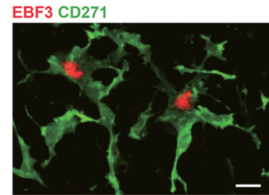
クチンの有効性の亢進など、様々な医療における薬剤標的となる可能性があります。



CAR 細胞は、造血幹細胞の維持に必須のサイトカイン (CXCL12、SCF)、造血幹細胞ニッチの形成と維持に必須の転写因子 Foxc1 と Ebf1/3 を特異的に発現し、CAR 細胞の脂肪細胞と骨芽細胞への分化を抑制します。転写因子 Runx1 と Runx2 は CAR 細胞の線維化を抑制し、造血幹細胞ニッチを維持しています。

研究の意義と将来展望

CAR 細胞は、造血幹細胞や造血の維持に必須である他、形質細胞などの免疫記憶細胞、白血病幹細胞の維持や骨転移した癌細胞の維持にも関与する可能性がある重要な細胞です。したがって、その機能の制御分子は、白血病やがんの治療、ワ



ヒトの骨髄の組織学的解析で、CAR 細胞は、長い細胞突起を持つ Ebf3 陽性細胞として観察できます。(Aoki et al., *Br. J. Haematol.* 2021 より抜粋)

特許

Omatsu, Yoshiki; Aiba, Shota; Nagasawa, Takashi et al. Runx1 and Runx2 inhibit fibrotic conversion of cellular niches for hematopoietic stem cells. *Nat Commun.* 2022;13(1), 2654. doi: 10.1038/s41467-022-30266-y
Aoki, Kazunari, Kurashige, Masako; Nagasawa, Takashi et al. Identification of CXCL12-abundant reticular cells in human adult bone marrow. *Br. J. Haematol.* 2021 May;193(3), 659-668. doi: 10.1111/bjh.17396
Seike, Masanari; Omatsu, Yoshiki; Nagasawa, Takashi et al. Stem cell niche-specific Ebf3 maintains the bone marrow cavity. *Genes Dev.* 2018, 32(5-6), 359-372. doi: 10.1101/gad.311068.117

論文

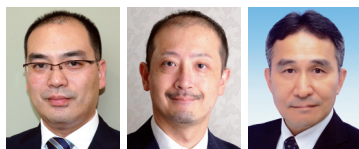
Omatsu, Yoshiki; Seike, Masanari; Nagasawa, Takashi et al. Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche formation. *Nature* 2014, 508, 536-540. doi: 10.1038/nature13071
Omatsu, Yoshiki; Sugiyama, Tatsuki; Nagasawa, Takashi et al. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. *Immunity* 2010, 33, 387-399. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.017
Sugiyama, Tatsuki; Kohara, Hiroshi; Nagasawa, Takashi et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 2006, 25, 977-988. doi: 10.1016/j.immuni.2006.10.016

参考URL

キーワード 造血幹細胞、ニッチ、骨髄



腫瘍血管を介在する免疫細胞の制御からみた新規治療法の開発



医学部附属病院 手術部

講師 **野田 剛広**

<https://researchmap.jp/t-noda>

医学系研究科 消化器外科学

准教授 **小林 省吾**

<https://researchmap.jp/30452436>

教授 **江口 英利**

<https://researchmap.jp/abcdabcbabcd>

研究の概要

癌組織における腫瘍血管は、癌細胞からの各種サイトカインの影響により不規則に拡張し脆弱な血管壁を持つ。これらの腫瘍血管内皮細胞 (TEC) の異常機能・異常構造を正常化することで癌の増殖・転移を抑制する「腫瘍血管正常化」という概念が提唱されている。一方、癌微小環境を構成する細胞は、血管内皮細胞、免疫細胞や線維芽細胞など多岐にわたるが、これらの細胞は、それぞれの細胞間相互作用により癌の発育進展に有利な環境を形成している。本研究では、腫瘍血管を介した免疫細胞の制御機構解明を行った。癌組織において腫瘍浸潤 CD8陽性 T 細胞は、腫瘍血管内にトラップされ疲弊化による機能不全に陥っていた。これらは腫瘍血管における膜貫通型蛋白 glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB) を介しており、GPNMB の機能抑制により腫瘍浸潤 T 細胞の疲弊化が回復し、癌細胞に対する免疫反応の改善が見られた。癌微小環境における腫瘍血管の制御により腫瘍浸潤 T 細胞の機能回復に繋がる可能性があり、GPNMB が key molecule となりうる事が判明した。

研究の意義と将来展望

癌微小環境を包括的に制御するためには、癌細胞のみならず血管細胞や免疫細胞などの構成細胞の細胞間相互作用をコントロールすることが必要である。近年、免疫チェックポイント阻害剤を使用した癌に対する免疫治療の進歩は著しく、またいくつかの癌腫において免疫チェックポイント阻害剤と血管新生阻害剤の併用による相乗効果も示されている。これは、癌微小環境の構成細胞を標

的とすることが、癌そのものに対する治療となりうることを示している。癌治療における第一選択薬は、これまで使用されてきた癌細胞のみを標的とする殺細胞性抗癌剤から、免疫チェックポイント阻害剤へとシフトしてきている。今後、免疫治療の効果を最大限に引き出すための癌微小環境における腫瘍血管を介した免疫細胞研究が発展していくことが期待される。

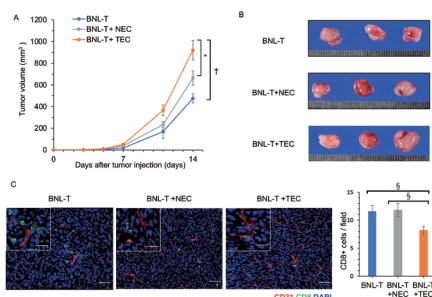


Figure 1

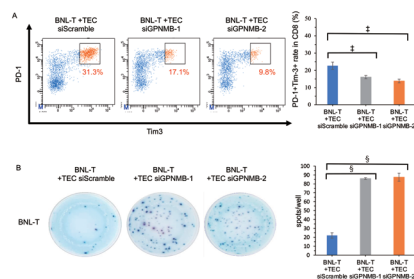


Figure 2

特許

論文

Sakano, Yoshihiro; Noda, Takehiro; Kobayashi, Shogo et al. Tumor endothelial cell-induced CD8+ T-cell exhaustion via GPNMB in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2022, 113(5), 1625-1638. doi: 10.1111/cas.15331

参考URL

キーワード 腫瘍血管、GPNMB、疲弊化、免疫細胞



ヒト多能性幹細胞を用いた 涙腺オルガノイドの作製

医学系研究科 幹細胞応用医学寄附講座

寄附講座教授 林 竜平

<https://researchmap.jp/stemed0701>

ライフサイエンス

研究の概要

眼球の表面（眼表面）は角膜と結膜からなり、眼表面の恒常性維持には涙液層の存在が必須です。涙液層は主に涙腺からの涙液やムチン分泌により維持されていますが、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患により涙腺が障害されると、眼表面が乾燥し、重篤なドライアイとなります。これまでに我々の研究グループは、ヒト iPS 細胞から角膜や結膜を作製することに成功していましたが、涙腺の作製はいまだに報告がありませんでした。同研究グループは、角膜、結膜、涙腺は同じ発生起源であることに着目し、以前に角膜、結膜の誘導に用いた2次元の眼オルガノイド（SEAM と命名）を応用し、新たに涙腺原基の分化誘導を試みました。まず SEAM 法により誘導した2次元眼オルガノイド内に涙腺様細胞クラスターが出現することを見出し、さらにセルソーターを用いて iPS 細胞由来涙腺前駆細胞を単離し、基底膜細胞外基質を豊富に含むマトリゲル内で3次元培養を行うことで、3次元の涙腺オルガノイドの作製に成功しました（図1）。

研究の意義と将来展望

本研究結果により、これまで再生が不可能であった立体的な涙腺組織をヒト iPS 細胞から作製することが可能となり、重症ドライアイに対する根治的再生治療法の開発が可能となりました。また、入手困難なヒト涙腺組織

を iPS 細胞から大量に作製できることで、ドライアイなどに対する創薬研究や病態解明研究において大きな進捗が期待されます。

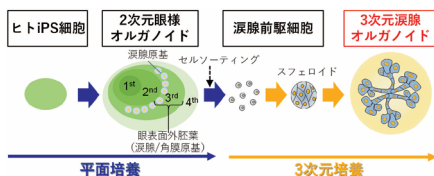


図1. 本研究のまとめ

ヒト iPS 細胞から平面培養により誘導される眼オルガノイドの zone-3 には涙腺・角膜の共通原基である眼表面外胚葉が誘導される。さらなる誘導の後、セルソーティングにより涙腺前駆細胞を単離し、作製したスフェロイドマトリゲル内で3次元培養を行うことで立体構造を有した3次元涙腺オルガノイドを誘導することに成功した。

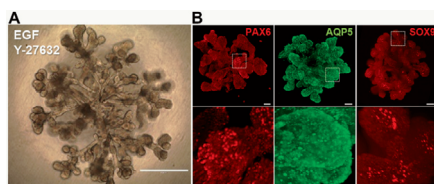


図2. 涙腺オルガノイドの性状解析 (A) 涙腺オルガノイドの培養条件を検討したところ EGF と Y-27632 の添加が必要であった。(B) 免疫染色の結果、PAX6, AQP5, SOX9 等の涙腺マーカーを発現していた。(C) 水・イオン交換能を調べるために swelling assay を行ったところ、フォールソリン刺激によりオルガノイドの終末端部の有意な膨張が認められた。

特許 特願2020-511023、WO2019189640

論文 Hayashi, Ryuhei; Okubo, Toru; Kudo, Yuji et al. Generation of 3D lacrimal gland organoids from human pluripotent stem cells. *Nature* 2022, 605, 126-131. doi: 10.1038/s41586-022-04613-4
Nomi, Kimihiro; Hayashi, Ryuhei; Ishikawa, Yuki et al. Generation of functional conjunctival epithelium, including goblet cells, from human iPSCs. *Cell Rep.* 2021, 34, 108715. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108715
Hayashi, Ryuhei; Ishikawa, Yuki; Sasamoto, Yuzuru et al. Co-ordinated ocular development from human IPS cells and recovery of corneal function. *Nature* 2016, 531, 376-380. doi: 10.1038/nature17000

参考URL

キーワード 多能性幹細胞、涙腺、iPS 細胞、眼表面、再生医療



深層学習を用いたてんかん 脳磁図検査の自動化

医学系研究科 脳機能診断再建学共同研究講座

特任教授 平田 雅之

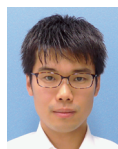


<https://researchmap.jp/hiratty>

招へい研究員 平野 諒司



<https://researchmap.jp/hirapi105911784>



ライフサイエンス

研究の概要

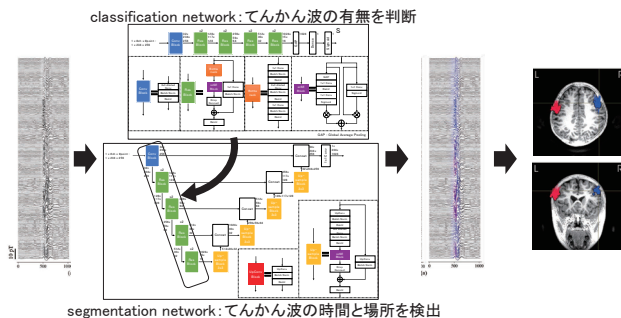
てんかんの脳磁図検査は、正確かつ、無侵襲にてんかんの場所を調べることができ、てんかん治療、特に手術の前の検査として重要である。しかしながら、てんかん波形の判読は難解なため、専門医が何時間もかけて解析する必要があり、性能が高いにもかかわらず、普及していない。

今回、研究グループは、新たに深層学習を用いててんかん波形判読システムを開発し、このシステムに専門医の判読パターンを学習させることで脳磁図検査を完全に自動化することに成功した。これまで長時間、解析に要していたが、本システムを利用することにより解析時間が不要となった。さらに標準的な医師の診断レベルに匹敵する性能を達成できた。

研究の意義と将来展望

本研究成果により、これまで解析に時間のかかっていたてんかん脳磁図検査が普及し、正確なてんかん診断が無侵襲でできるようになると期待される。また、この手法は脳磁図だけでなく、脳波判読の自動化にも応用が期待される。さらに、高齢者の認知能低下には、認知症だけでなく、てんかん発作が一定の割合で含まれていることが最近わかってきており、てんかんのスクリーニング等への応用も期待される。

深層学習を用いたてんかん脳磁図検査の自動化



特許 特願2019-197953、JP2021069930、JP2021069929、特願2023-083473

論文 Hirano, Ryoji; Emura, Takuto; Nakata, Otoichi et al. Fully-automated spike detection and dipole analysis of epileptic MEG using deep learning. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2022, 41(10), 2879-2890. doi: 10.1109/TMI.2022.3173743

参考URL <https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ndr/>

キーワード てんかん、脳磁図、深層学習、臨床検査



べん毛を介した百日咳菌の宿主感知システム

微生物病研究所 分子細菌学分野

助教 平松 征洋



<https://researchmap.jp/yhiramatsu>



ライフサイエンス

研究の概要

百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) は、ヒトに感染し、激しい咳発作を主症状とする「百日咳」を引き起こす病原細菌である。これまで百日咳菌の病原因子の発現を制御するメカニズムは、栄養豊富な人工培地中 (*in vitro*) で生育した菌を使って行われてきており、宿主内における百日咳菌の宿主感知や病原性発現制御に関する研究報告はほとんどなかった。本研究では、宿主感染時の百日咳菌がべん毛を介して宿主細胞膜上のガングリオシドを感知し、small RNA (Bpr4と命名) とそれに続く付着因子 FHA の発現を亢進させ、宿主へ効率よく定着することを見出した。本成果により、べん毛を介した新たな宿主感知・病原性発現制御システムの詳細が初めて解明された。

研究の意義と将来展望

多くの病原細菌と同様、百日咳菌も抗生物質に対する薬剤耐性菌の蔓延が問題視されており、抗生物質に頼らない本菌の治療法・感染制御法の開発が望まれている。本研究の成果により、べん毛を介した宿主感知・病原性発現制御システムが明らかとなったことで、べん毛による宿主（ガングリオシド）の感知を標的とした百日咳菌の新たな感染制御法の開発に繋がることが期待される。また、多くの病原細菌がべん毛を産生することから、本成果は、様々な細菌感染症対策に役立つ可能性を秘めている。

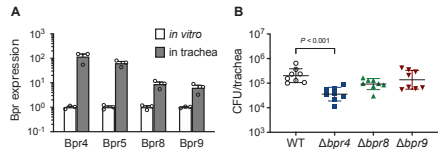


図1. 百日咳菌の宿主感染時に高発現する small RNA (A) 百日咳菌の *in vitro* 培養時および宿主感染時における各 Bpr の発現量 (B) 百日咳菌の各 Bpr 欠損株のマウス気管への定着数

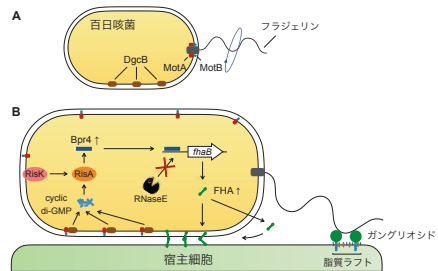


図2. 宿主細胞に接着した百日咳菌における Bpr4 と FHA の発現増加メカニズム (A) 正常に回転しているべん毛では、MotAB はべん毛複合体に組み込まれている。(B) フラジェリンがガングリオシドと結合することで Bpr4 の発現亢進に繋がるシグナル伝達システムが作動し、百日咳菌の宿主内での定着が増強される。

特許

論文

Hiramatsu, Yukihiro; Nishida Takashi; Nugraha, Krisna, Dendi et al. Interference of flagellar rotation up-regulates the expression of small RNA contributing to *Bordetella pertussis* infection. *Science Advances*. 2022, 8(51), eade8971. doi: 10.1126/sciadv.ade8971

参考URL

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2022/183>


キーワード

百日咳菌、宿主感知システム、べん毛、ガングリオシド、small RNA

筋トレにより筋肉が肥大する新規メカニズム

薬学研究科 再生適応学分野

教授 深田 宗一郎


<https://researchmap.jp/mdx>


研究の概要

骨格筋は主に、筋線維と呼ばれる多核細胞で構成されている。筋トレによる骨格筋の肥大には筋線維の核の数が更に増加することが必要であり、骨格筋固有の幹細胞である筋サテライト細胞がその役割を担っている。しかし、筋トレによる力学的負荷依存的にどうやって筋サテライト細胞が応答し、肥大に貢献しているかについては長年の謎であった。我々は、骨格筋の間質に存在する細胞（間葉系前駆細胞）が力学的負荷の増加を感知し、それにより筋サテライト細胞の増殖を誘導する因子を分泌していることを明らかにした。

研究の意義と将来展望

近年、様々な臓器に存在する間質細胞（線維芽細胞）が注目を集めており、組織や臓器毎に分化能力・発現分子が異なることが解明されてきている。骨格筋に存在する間質細胞は、極めて脂肪細胞への分化能が高く、瘢痕形成の原因となる一方、骨格筋の恒常性維持・再生にも必須であることが知られており、骨格筋疾患の創薬標的として注目を集めている。我々の今回の研究は、骨格筋間葉系前駆細胞が筋肥大に関わるという新たな側面を明らかにしただけでなく、萎縮性の疾患においても間葉系前駆細胞が標的になる事を示している。今後、筋トレ時で見られる間葉系前駆細胞の応答を安全に薬などにより再現することが

できれば、画期的な抗筋萎縮治療薬開発につながる事が期待される。

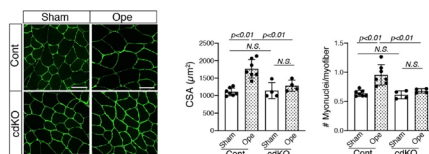


図1 力学的負荷依存的に核に移行するYap1/Tazを間葉系前駆細胞内でなくすと(cKO)、コントロール(Cont)と比べて力学的負荷をかけても(Ope)筋線維サイズ(CSA)が大きくならない。また、Contでみられる筋線維核数(#Myonuclei)の増加もcKOではほとんど起きない。

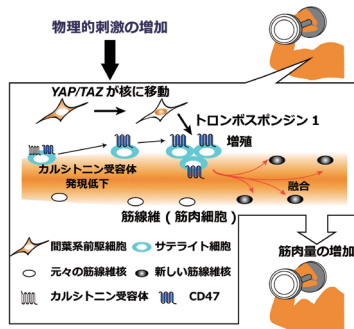


図2 筋肉への物理的刺激が増加すると、間葉系前駆細胞内でYap1/Tazが核に移動しトロンボスポンジン1を分泌させる。カルシトニン受容体の発現を失ったサテライト細胞はトロンボスポンジン1の存在をCD47を使って認識して増殖する。増殖したサテライト細胞は最終的に筋線維と融合することで、新しい筋線維の核となり筋肉量が増加する。

特許

論文

Kaneshige, Akihiro; Kaji, Takayuki; Zhang, Lidan et al. Relayed signaling between mesenchymal progenitors and muscle stem cells ensures adaptive stem cell response to increased mechanical load. *Cell Stem Cell*. 2022, 29(2):265-280.e6. doi: 10.1016/j.stem.2021.11.003
Fukuda, Sumiaki; Kaneshige, Akihiro; Kaji, Takayuki et al. Sustained expression of HeyL is critical for the proliferation of muscle stem cells in overloaded muscle. *Elife*. 2019, 8:e48284. doi: 10.7554/eLife.48284

参考URL

<https://fukada88.wixsite.com/mysite>

キーワード

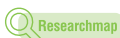
筋トレ、間質細胞、筋幹細胞



ナノ粒子をより安全に設計するための新手法 —ナノ粒子の安全性向上への貢献に期待—



薬学研究科

大学院生 **マーティン**<https://researchmap.jp/martini>

蛋白質研究所 計算生物学研究室

助教 **渡邊 怜子**<https://researchmap.jp/ozkrk>教授 **水口 賢司**https://researchmap.jp/kenji_mizuguchi

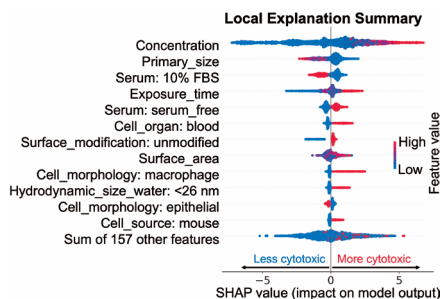
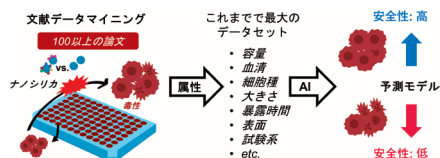
ライフサイエンス

研究の概要

文献データマイニング及び機械学習を組み合わせ、ナノ粒子の一種であるナノシリカをより安全に設計するための人工知能（AI）を用いた新しい手法を確立した。本研究で確立した手法は、様々な産業分野におけるより安全なナノ粒子材料の開発に貢献することが期待される。

研究の意義と将来展望

ナノ粒子は化粧品、塗料、繊維、電子機器などに幅広く利用されているが、従来の材料とは異なる独特の形状や性質ゆえに安全性を懸念する指摘がある。しかし、ナノ粒子が細胞等に与える潜在的な影響を予測することが難しいのが現状だった。AIを用いた新たなエビデンスに基づく手法を確立することで、細胞毒性のあるナノ粒子と細胞毒性のないナノ粒子を区別することが可能となった。ナノ粒子の安全性の向上は、ナノ粒子の日常的な使用に対する消費者の信頼を高めることに繋がる。文献データマイニングによるナノ粒子に関する知見の蓄積を通じて、将来はがん細胞に対する選択性を持つなどの機能性ナノ粒子の発見を目的とした*in silico*スクリーニングへの応用も期待される。



特許

論文

Martin; Watanabe, Reiko; Mizuguchi, Kenji et al. Evidence-based prediction of cellular toxicity for amorphous silica nanoparticles. ACS Nano. 2023, 17(11), 9987-9999. doi: 10.1021/acsnano.2c11968

参考URL

<https://mizuguchilab.org/index.html>
https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20230531_1
<https://www.phs.osaka-u.ac.jp/researchNews/newsDetail.php?id=16>
<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/achievements/20230531/>
<https://www.nibiohn.go.jp/information/nibio/2023/06/008582.html>
<https://mizuguchilab.org/index.html>

キーワード

人工知能（AI）、データマイニング、ナノ粒子、毒性



染色体凝集を担うタンパク質 HP1の新たな機能

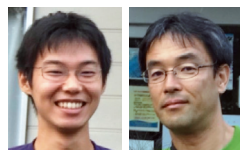
生命機能研究科 エピゲノムダイナミクス研究室

特任助教 前田 亮

<https://researchmap.jp/rmaeda1990>

教授 立花 誠

<https://researchmap.jp/read0192906>



ライフサイエンス

研究の概要

真核生物の染色体は、ヒストンとよばれるタンパク質複合体にDNAが巻きついた構造をとる。ヒストンにメチル化やアセチル化などの化学修飾が施されることで染色体の凝集や弛緩が誘導され、その結果、遺伝子の発現量に変化する。HP1は、ヒストン修飾のひとつH3K9メチル化の結合タンパク質として同定され、染色体を凝集させる役割を持つ。ほ乳類には三種類のHP1タンパク質が存在することから、今回私たちは、ゲノム編集技術により三種類のHP1全てを欠損させた細胞を樹立し、正常な細胞と比較した。その結果、HP1欠損細胞では、H3K9のメチル化酵素と脱メチル化酵素が著しく分解され、染色体が正しい構造をとれなくなることが明らかとなった(図1)。機能を一部欠損させたHP1変異体による解析から、HP1は、H3K9メチル化酵素や脱メチル化酵素を染色体に繋ぎ止め、これら酵素の分解を防ぐことが判明した(図2)。

研究の意義と将来展望

本研究により、HP1とH3K9メチル化酵素・脱メチル化酵素の結合が、これら酵素の安定化に必須であることが明らかとなった。がんなどのさまざまな疾患でH3K9メチル化の異常が観察される。これらの酵素とHP1の結合領域に入り結合を阻害、あるいは促進する薬物を開発することで、H3K9メチル化

の異常が原因の疾患に対する治療法を提案できると考えている。

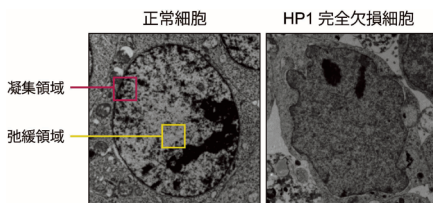


図1. 電子顕微鏡による正常細胞とHP1完全欠損細胞の核の比較

正常細胞(左)の核では黒く染まった染色体の凝集領域(ピンク色部分)と、白く染まった弛緩領域(黄色色部分)が明確に区別できる。一方で、HP1完全欠損細胞(右)の核は画像の濃淡が消失しており、染色体の凝集領域と弛緩領域の区別がつかない。

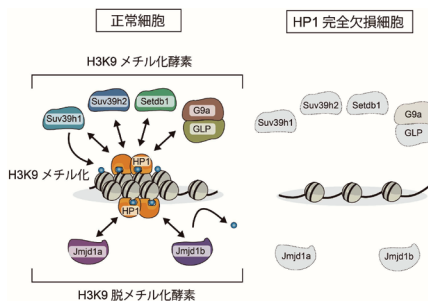


図2. 本研究で明らかにしたHP1の機能

HP1はH3K9メチル化酵素・脱メチル化酵素と染色体上で複合体をつくることでこれらの酵素を安定化する(左)。HP1が欠損すると、これらの酵素は分解され、染色体構造の崩壊が引き起こされる(右)。

特許

論文

Maeda, Ryo; Tachibana, Makoto. HP1 maintains protein stability of H3K9 methyltransferases and demethylases. EMBO Rep. 2022, e53581. doi: 10.15252/embr.2021153581

参考URL

<https://tachibana-lab.net>

キーワード

染色体、遺伝子発現制御、ヒストン修飾



糖鎖抗原を用いた 革新的がん免疫療法の開発

理学研究科 化学専攻

助教 真鍋 良幸

https://researchmap.jp/researchmap_manabe

教授 深瀬 浩一

<https://researchmap.jp/read0076573>

ライフサイエンス

研究の概要

糖鎖は、核酸、タンパク質に続く第3の生命鎖と呼ばれ、多くの生命現象に関与する。特に、糖鎖は細胞を覆うように存在することから、外界とのファーストコンタクトの場を提供し、感染症、免疫応答、細胞間コミュニケーションなど、自己・非自己の認識に重要である。しかし、糖鎖は、非鋳型的に数百の酵素を介して生成されるため、多様かつ不均一な構造を持ち、分子レベルでの機能解析が進んでおらず、医薬等への応用も限られている。そこで我々の研究グループは、化学的アプローチで、細胞表面の糖鎖を編集し、その機能を利用する研究を進めている。本研究では体内に大量の自然抗体が存在する糖鎖をがん細胞表面に導入することで、がんに対して免疫反応を誘導することに成功した。さらに、この際、糖鎖を光で開裂可能な保護基で暫定的に保護することで（ケージド戦略）、光照射による免疫反応誘導のスイッチングを可能にした。

研究の意義と将来展望

細胞を覆う糖鎖は、多くの生体分子と相互作用し生命現象に関与する。この細胞表面の糖鎖構造を編集する技術は、免疫、細胞間コミュニケーション、シグナル伝達など、生体膜上での現象を制御する新しい手法を提案す

るものである。本研究では、糖の代謝標識とケージド戦略を組み合わせ用いた汎用性の高い細胞表面糖鎖の機能制御法を提案した。本戦略により、細胞表面の糖鎖機能の実用的な機能制御が可能となり、将来的に糖鎖医薬実現につながることを期待している。

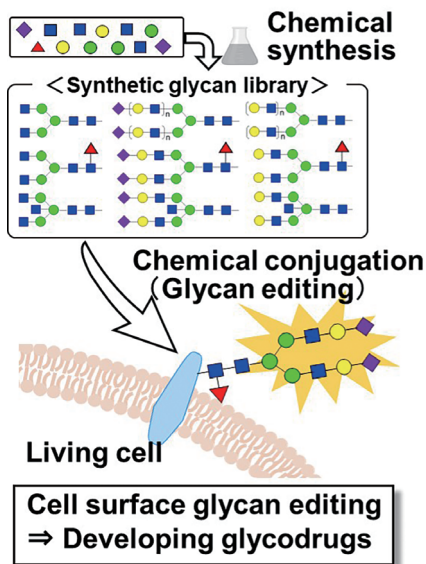


図1 化学的アプローチによる細胞表面糖鎖機能の解明と制御

特許

論文

Manabe, Yoshiyuki; Fukase, Koichi et al. Practical antibody recruiting by metabolic labeling with caged glycans. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, 62, e202303750. doi: 10.1002/anie.202303750Manabe, Yoshiyuki; Fukase, Koichi et al. Development of α -gal antibody conjugates to increase immune response by recruiting natural antibodies. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 4526-4530. doi:10.1002/anie.201812914

参考URL

キーワード 糖鎖、抗体、免疫、光スイッチング


糖鎖を用いた抗体の 動態・活性の制御

理学研究科 化学専攻

助教 真鍋 良幸

准教授 樺山 一哉

教授 深瀬 浩一

 https://researchmap.jp/researchmap_manabe
 <https://researchmap.jp/KK007398>
 <https://researchmap.jp/read0076573>


ライフサイエンス

研究の概要

糖鎖は、核酸、タンパク質に続く第3の生命鎖と呼ばれ、多くの生命現象に関与する。しかし、糖鎖は、非鋳型的に数百の酵素を介して生合成されるため、多様かつ不均一な構造を持ち、分子レベルでの機能解析・制御はほとんど進んでおらず、医薬等への応用も限られている。我々の研究グループでは、化学的アプローチで、糖鎖機能の解明と制御を進めている。この際、糖鎖は、生体内において、タンパク質や脂質と複合化して存在し機能することに着目し、化学合成した糖鎖をさまざまな生体分子と複合化することで、糖鎖機能の理解・制御を検討している。本研究では、糖鎖によるタンパク質の動態制御の機能に着目し、抗体を化学的に糖鎖修飾することで、その細胞内への内在化を抑制し、結果として免疫誘導活性を向上させることに成功した。本研究を通して、糖鎖を利用した新規生体機能制御法を提案するとともに、糖鎖の生体内での作用メカニズムにも迫ることができた。

研究の意義と将来展望

糖鎖はもっとも一般的な翻訳後修飾で、60%以上のタンパク質には糖鎖が付加し、付加した糖鎖は、その構造に基づいてタンパク質の活性を制御する。本研究では、糖鎖を利用してタンパク質の動態・活性を制御する汎用性の高い手法を提案しており、さまざまなタンパク質医薬品への展開が期待できる。

糖鎖に着目した新たな生体機能制御法を提案した本研究は、革新的な医薬品開発につながるシーズを提供し得ると期待している。

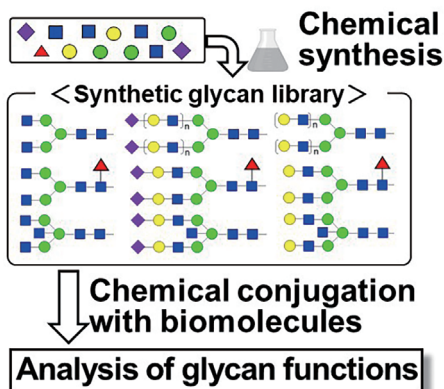


図1 化学的アプローチによる糖鎖機能の解明と制御

特許

論文 Manabe, Yoshiyuki; Kabayama, Kazuya; Fukase, Koichi et al. Improvement of antibody activity by controlling its dynamics using the glycan-lectin interaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, 62, e202304779. doi: 10.1002/anie.202304779

参考URL

キーワード 糖鎖、抗体、免疫、レクチン



電気信号を化学反応に変換する 電位感受性酵素 VSP の分子機構

医学系研究科 統合生理学



特任助教 水谷 夏希



<https://researchmap.jp/zdl134skfh>

教授 岡村 康司



<https://researchmap.jp/yasushiokamura>

ライフサイエンス

研究の概要

全ての生物は電気信号（細胞膜の電位変化）を巧みに利用して生命活動を維持しています。古くからこの電気信号は、細胞膜に存在するイオンチャネルというタンパク質によって細胞内外間のイオンの流れに変換されることが知られてきました。一方近年、精子や腸にて、電気信号を酵素の働き（化学信号）に変換する電位依存性ホスファターゼ（VSP）というユニークなタンパク質が発見され、精子の運動や栄養吸収の制御において重要な役割を担っていることが明らかになりました。しかしながら、どのようにしてVSPが信号変換を引き起こすのかは全くの謎でした。本研究で我々は、電気信号を感知する電位センサーと酵素領域との直接相互作用によって信号が変換され、酵素の働きが誘導されることを解明しました。

研究の意義と将来展望

本研究は、膜タンパク質における膜電位化学連関のシグナル伝達機構の詳細を初めて明らかにしたものであり、様々なタンパク質において本質的な役割を担うドメイン間の相互作用の新たな原理を提示するものです。機能不全が不整脈やてんかんなどの疾患の原因となり得るイオンチャネルにおいては、電位センサーがイオンの流れを制御する原理の理解に繋がることが期待されます。また、VSP

の酵素領域は細胞の腫瘍化を抑制する酵素PTENに構造が良く似ているため、本研究で得られた知見はPTENの分子メカニズム解明を通して将来がんの治療法開発に繋がること期待されます。

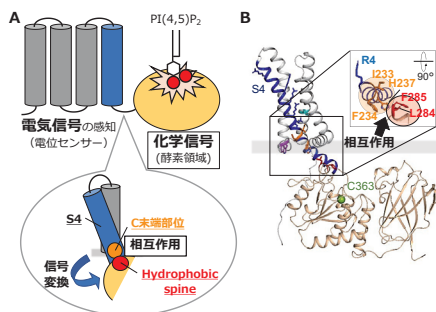


図1 VSPが電気信号を化学信号に変換するメカニズム
(A) VSPの構造と相互作用の概略。(B) カタユウレイボヤ由来VSPの全長予測構造における相互作用部位。

特許	特許第4802331号
論文	Mizutani, Natsuki; Kawanabe, Akira; Jinno, Yuka et al. Interaction between S4 and the phosphatase domain mediates electrochemical coupling in voltage-sensing phosphatase (VSP). Proc Natl Acad Sci U S A (PNAS). 2022, 119 (26), e2200364119. doi: 10.1073/pnas.2200364119
参考URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220623_1 https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/phys2/okamura/
キーワード	イオンチャネル、膜電位、電気生理学、膜電位化学連関、非天然アミノ酸

光駆動プロトン輸送タンパク質の輸送機構解明

理学研究科 化学専攻

教授 水谷 泰久

Researchmap <https://researchmap.jp/read0182663>

研究の概要

細胞の中では、膜を挟んだプロトン（水素イオン）濃度差を利用してエネルギー変換や物質輸送が行われている。このプロトン濃度差は、プロトンを能動的に輸送するタンパク質によって作られ、それらはプロトンポンプと呼ばれる。一部の微生物から、光エネルギーを利用したプロトンポンプが見つかり、これらは細胞の内側から外側へプロトンを輸送する、外向きプロトンポンプであることがわかっている。最近、立体構造は類似しながら、従来のタンパク質とは逆向き、つまり内向きにプロトンを輸送するタンパク質が発見され注目を集めている。しかし、逆向きのプロトン輸送のメカニズムは解明されていなかった。我々は、内向きプロトンポンプの一種であるシゾロドプシン4（図1）について、タンパク質中に含まれるレチナール発色団の構造変化を観測し、従来のタンパク質の場合に比べて、構造変化の順序が入れ替わっており（図2）、そのために逆方向にプロトンを送ることができることを解明した。

研究の意義と将来展望

本研究成果は、発色団の構造変化の順序がプロトンの輸送方向を決定する因子の一つであることを示している。この発見をきっかけに、他の内向きプロトンポンプについてもメカニズムを解明し比較することで、プロトン輸送原理の理解やプロトンポンプの分子設計に道が拓かれることが期待される。

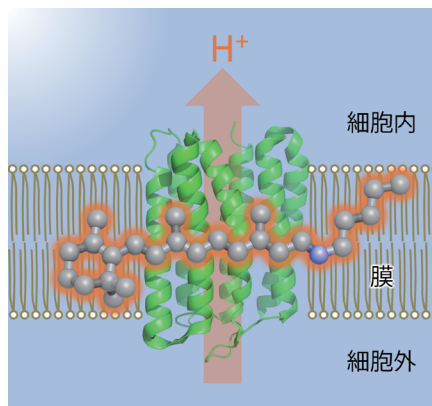


図1

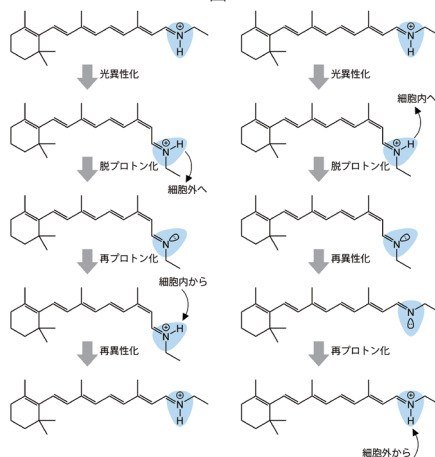


図2

特許

論文

参考URL

キーワード

Hayashi, Kouhei; Mizuno, Misao; Mizutani, Yasuhisa et al. Cis-Trans reisomerization precedes reprotonation of the retinal chromophore in the photocycle of schizorhodopsin 4, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202203149. doi: 10.1002/anie.202203149

<https://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/mizutani/index-jp.html>

光エネルギー変換、プロトン移動、タンパク質ダイナミクス、時間分解分光法



歯周病の糖尿病に対する経腸管的な糖代謝増悪および糖新生亢進機構の解明

歯学研究科 口腔治療学講座

教授 村上 伸也

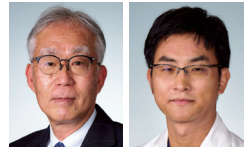


https://researchmap.jp/Shinya_Murakami

助教 柏木 陽一郎



https://researchmap.jp/_yoichirok



ライフサイエンス

研究の概要

う蝕（むし歯）や歯周病に代表される口腔環境の悪化と全身状態との関係を繋ぐ分子メカニズムについては、幾つかの仮説が提唱されているが、その因果関係は十分に解明されていない。本研究グループは、「口腔細菌叢のディスバイオシスが腸内細菌叢のディスバイオシスを惹起し、全身状態を悪化させる」という作業仮説のもと、糖尿病マウス (db/db) に歯周病菌の *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) を1ヶ月間経口投与する実験的歯周炎モデルを駆使し、同実験マウスより採取した肝臓および糞便サンプルに対して、メタプロテオーム・メタボローム解析を実施した。その結果、口腔環境悪化に起因する腸内細菌叢変化と腸内代謝物の変動が、経門脈的に肝臓での糖新生の亢進を誘導し、糖尿病の病態を悪化させるメカニズムを明らかにした。

研究の意義と将来展望

本研究により、歯周病の発症・進行により変化した口腔内環境の悪化が腸内の細菌に及ぼす影響を包括的に解析することで、歯周病が全身の健康に悪影響を及ぼすメカニズムの一端が明らかになった。このようなメカニズム解明が進むことにより、全世界で最も患者が多い感染症といわれる歯周病の病因・病態に関する理解が向上するのみならず、口腔環境悪化に依存する生活習慣病増悪に対する新たな診断法および治療方法の開発にも繋がるものと期待される。

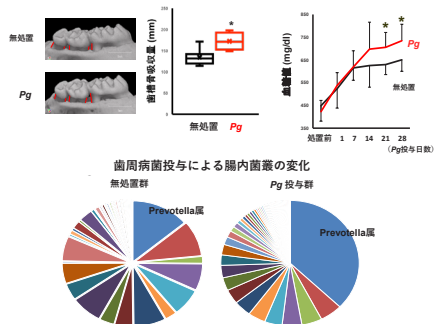


図1 ヶグラフの各色は細菌の属レベルでの構成を示している。Pg投与により、Prevotella属の増加が認められた

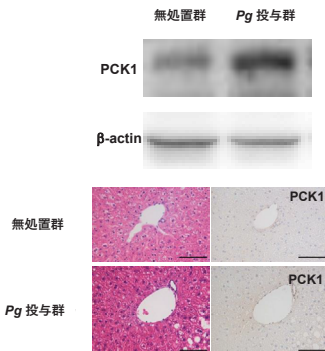


図2 *Pg*を経口投与した糖尿病マウスの肝臓での糖新生関連タンパク質 (PCK1) の発現上昇

特許	特願2023-145249
論文	Kashiwagi, Yoichi; Murakami, Shinya et al. <i>Porphyromonas gingivalis</i> induces entero-hepatic metabolic derangements with alteration of gut microbiota in a type 2 diabetes mouse model. <i>Sci Rep.</i> 2021;11(1):20016. doi: 10.1038/s41598-021-97868-2
参考URL	
キーワード	歯周病、腸内細菌叢、糖尿病、糖代謝異常、口-腸連関



安全で有効なアンチセンス核酸 医薬の開発に向けて

薬学研究科 生物有機化学分野



講師 山口 卓男

<https://researchmap.jp/takao-yamaguchi>

教授 小比賀 聡

<https://researchmap.jp/read0014368>

ライフサイエンス

研究の概要

アンチセンス核酸は、治療標的のRNAと配列特異的に二重鎖を形成するようデザインされたオリゴ核酸です。例えば、疾患原因になっているmRNAの発現量を減少させたり、pre-mRNAのスプライシングに変化を与えて望みのタンパク質の発現量を増加させたりといった創薬アプローチが可能で、2023年9月現在、10品目が医薬承認を受けるまでに成長しています。データベース化されているmRNAやpre-mRNAの配列情報に基づいて、迅速に医薬開発できる点が大きな特徴になっています。我々の研究室では、アンチセンス核酸の安全性や有効性を高めることを目標として、材料となる人工核酸（モノマー分子）の開発に取り組んできました。これまで、GuNA[t-Bu]やAmNA、scpBNA、5'-cpといった従来のもよりも高機能な人工核酸の開発に成功しており、アンチセンス核酸へとそれらを搭載することで医薬応用化を進めています。

研究の意義と将来展望

低分子医薬や抗体医薬で治療が困難な遺伝性疾患等を対象として、アンチセンス核酸による治療薬開発が活発化しています。我々が開発してきた人工核酸は、アンチセンス核酸

の安全性や有効性を高めるといった優れた特徴を有しています。共同研究等を通じて、これら人工核酸技術の社会実装を積極的に進めており、患者さんへと1日でも早く良い薬を届けたいと考えています。

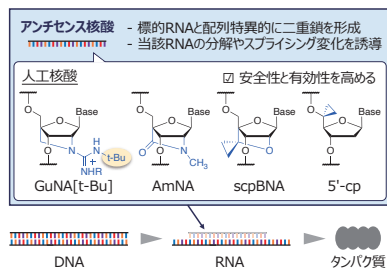


図1. アンチセンス核酸医薬への応用を志向した人工核酸の開発

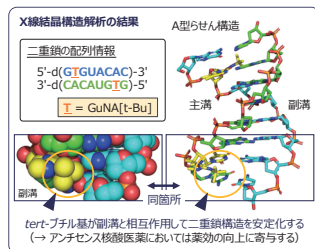


図2. 二重鎖を形成した際のGuNA[t-Bu]の構造

特許 特開 WO2011052436、特開 WO2014046212、特開 WO2015125783、特開 WO2020158910

論文 Yamaguchi, Takao; Obika, Satoshi et al. Mechanism of the extremely high duplex-forming ability of oligonucleotides modified with *N*-tert-butylguanidine- or *N*-tert-butyl-*N'*-methylguanidine-bridged nucleic acids. *Nucleic Acids Res.* 2023, 51, 7749-7761. doi: 10.1093/nar/gkad608
Yamaguchi, Takao; Obika, Satoshi et al. Synthesis and properties of 2'-*O*,4'-*C*-spirocyclopropylene bridged nucleic acid (scpBNA), an analogue of 2',4'-BNA/LNA bearing a cyclopropane ring. *Chem. Commun.* 2015, 51, 9737-9740. doi: 10.1039/c5cc02024g

参考URL <https://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b007/>

キーワード アンチセンス、核酸医薬、創薬、RNA、DNA



外来に通院する高血圧患者の 認知機能低下に関する多施設共同研究



医学系研究科 老年・総合内科学

教授 **山本 浩一**



<https://researchmap.jp/kymt0410>

名誉教授 **楽木 宏実**



<https://researchmap.jp/read0042763>

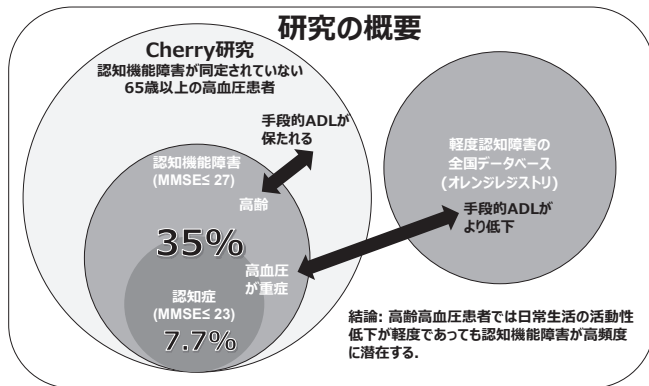
研究の概要

Cherry 研究は高齢高血圧患者の認知機能低下の実態やその背景因子を探索する多施設共同コホート研究である。外来通院中の65歳以上の高血圧患者312人を対象にした検討で、約3分の1の患者が認知機能検査に基づく認知機能障害を有していた。より高齢であることと、日常生活動作の能力 (IADL) 低下が認知機能障害と関連していた。軽度認知障害が診断された患者集団との比較では年齢には差を認めず、IADL は比較的保たれ、内服降圧薬数は多い結果であった。

気づかれずに認知機能障害を有していることを示すものである。同様の研究結果は糖尿病患者でも報告されており、加齢とともに認知機能が低下することを意識した生活習慣病治療の必要性を改めて明らかにしたことに本研究の意義がある。Cherry 研究の縦断調査では、認知機能障害の経時的な悪化に筋力低下が関与することなどの結果が得られている。研究グループでは身体機能低下と認知機能低下が同時に進行する「認知フレイル」の病態が存在すると考えており、検証を進めたい。また、このような認知機能低下をスクリーニングするためには、より簡便な認知機能検査の開発も求められる。研究室では認知機能低下や身体機能低下を簡便に行う方法を開発しており、今後、応用を進めたい。

研究の意義と将来展望

本研究の結果は、高齢高血圧患者の多くが



特 許

論 文

Yamamoto, Koichi; Akasaka, Hiroshi; Rakugi, Hiromi et al. Clinical characteristics of older adults with hypertension and unrecognized cognitive impairment. Hypertens Res. 2022, 45(4), 612-619. doi: 10.1038/s41440-022-00861-z

参考URL

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

キーワード

高血圧、認知機能障害、老年医学

軟組織再建における長期生存を達成するための 注入可能な血管網を持つ成熟脂肪組織 (iPAT)

工学研究科 先端細胞制御化学 (TOPPAN) 共同研究講座

特任助教 **Fiona Louis**

 <https://researchmap.jp/fiona-louis>



研究の概要

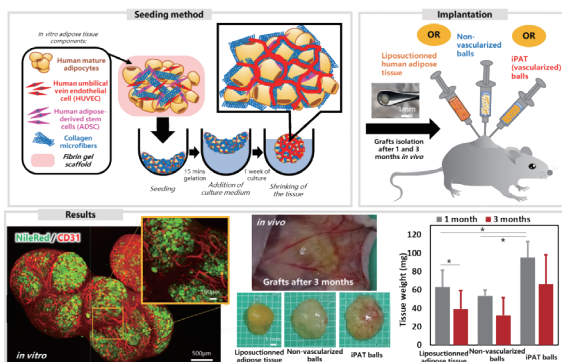
本研究では、注入可能な血管網を持つ成熟脂肪組織 (iPAT) を用いて軟部組織の再生を促進する方法を紹介しています。iPAT は患者から採取した成熟脂肪細胞、脂肪由来幹細胞、および内皮細胞を、コラーゲンのマイクロ繊維と共にフィブリンゲルに埋め込んで培養することで得られます。iPAT はマウスに注入後、12週間は、生着していることが示されました。事前に血管網を持たせることにより、栄養と酸素が供給され、周囲の組織との結合が強くなります。この研究は、乳房再建、創傷治癒、組織修復などの医療応

用に対する可能性を秘めています。

研究の意義と将来展望

これらの研究結果は、iPAT が、移植片の生着率、血管新生、凍結保存能力を改善した脂肪組織移植の有望な解決策となる可能性を示唆しており、移植量に応じた様々な臨床に適用できる貴重な選択肢となる可能性を示唆しています。

今後の研究では、より大きなサイズの動物での長期間の研究と、プロセスのスケールアップに焦点を当てる予定です。



特許 JP2023101792A, WO2022091822A1, JP2021145677A

論文 Louis, Fiona; Sowa, Yoshihiro; Irie, Shinji et al. Injectable prevascularized mature adipose tissue (iPAT) to achieve long - term survival in soft tissue regeneration. *Advanced Healthcare Materials* 2022, 11(23), e2201440. doi: 10.1002/adhm.202201440
 Louis, Fiona; Sowa, Yoshihiro; Kitano, Shiro et al. High-throughput drug screening models of mature adipose tissues which replicate the physiology of patients' Body Mass Index (BMI). *Bioactive Materials* 2022, 7, 227-241. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.020
 Louis, Fiona; Piantino, Marie; Liu, Hao et al. Bioprinted vascularized mature adipose tissue with collagen microfibrils for soft tissue regeneration. *Cyborg and Bionic Systems* 2021, 1412542. doi: 10.34133/2021/1412542
 Louis, Fiona; Kitano, Shiro; Mano, João F et al. 3D collagen microfibrils stimulate the functionality of preadipocytes and maintain the phenotype of mature adipocytes for long term cultures. *Acta Biomaterialia* 2019, 84, 194-207. doi: 10.1016/j.actbio.2018.11.048

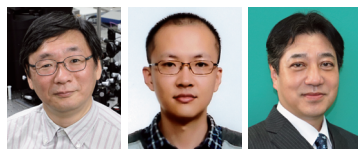
参考URL <http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~matsusaki-lab/>

キーワード 脂肪組織、血管形成、組織工学、乳房再建



遺伝子でコードされた 高速応答性蛍光温度指示薬の開発

産業科学研究所 第3研究部門

特任准教授 **和沢 鉄一**<https://researchmap.jp/wazawa>特任研究員 **魯 慨**<https://researchmap.jp/ka1lu>教授 **永井 健治**<https://researchmap.jp/ng1>

研究の概要

遺伝子でコードされた温度指示薬 (Genetically-Encoded Temperature Indicator; GETI) は、温度の測定やイメージングのために用いられるタンパク質あり、その温度応答性蛍光シグナルを介して温度測定を行うものである。本研究では、正確な温度測定が可能な蛍光比型 GETI で、温度変化に対する蛍光応答時間が1ミリ秒以下という従来になかった高速応答性を示す B-gTEMP を開発した。B-gTEMP を哺乳類細胞中の温度イメージングに用いることで、細胞内におけるミリ秒オーダーで起こる熱拡散過程の実時間観察に成功した。さらに、観察された細胞内熱拡散過程と熱拡散シミュレーションとの比較解析から、細胞内の熱拡散係数は純水中の1/5程度と算出され、細胞中の熱拡散はかなり遅いことを明らかにした。

研究の意義と将来展望

恒温動物の体内で起こる熱産生は、体温の恒常性や調節において重要な役割を果たしている。細胞レベルで熱産生のメカニズムを解明するためには、動物細胞のような10ミクロンオーダーの小さい空間内で起こる速い熱拡散プロセスの観察に適用可能な高速応答性の GETI が必要であった。今後、B-gTEMP を用いた高速温度イメージングの応用により、細胞内の温度調節メカニズムの解明や、細胞内熱産生が関わる疾病メカニズムの詳細の解明が期待される。

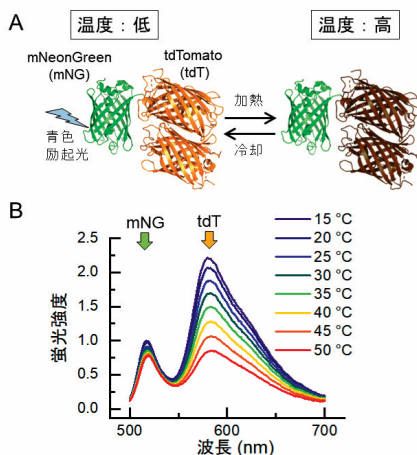


図1 B-gTEMP の分子デザインと、その蛍光応答。(A) B-gTEMP の動作の模式図。(B) B-gTEMP の蛍光スペクトル。

特許	
論文	Lu, Kai; Wazawa, Tetsuichi; Nagai, Takeharu et al. Intracellular heat transfer and thermal property revealed by kilohertz temperature imaging with a genetically encoded nanothermometer. Nano Letters, 2022, 22(14), 5698-5707. doi: 10.1021/acs.nanolett.2c00608
参考URL	https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/bse/
キーワード	熱産生、熱拡散、蛍光タンパク質、蛍光イメージング、タンパク質工学