



染色体異常の発生メカニズム

理学研究科 生物科学専攻／フォアフロント研究センター

准教授 中川 拓郎

<https://researchmap.jp/read0068709>

研究の概要

セントロメアは染色体分配に重要な役割を果たす染色体領域である。しかし、DNA 反復配列が存在し、染色体異常が起きやすい染色体脆弱領域でもある。染色体異常は細胞死やがんなどの遺伝性疾患の要因となる。しかし、染色体異常がどのようにして起きるのかは明らかになっていない。そこで、われわれは分裂酵母を用いて染色体異常の発生に働く因子の同定を進めている。その結果、Rad52 蛋白が単鎖 DNA アニール反応を促進することでセントロメア反復配列を介した染色体異常を引き起こすことを明らかにした。また、DNA 結合性のリング状蛋白 PCNA のユビキチン修飾や Skb1/PRMT5 アルギニンメチル化酵素なども染色体異常の発生に働くことを明らかにした。

研究の意義と将来展望

セントロメア領域は、染色体の安定維持に重要な役割を果たすにも関わらず、その DNA 塩基配列は保存性が低く種間で大きく異なる（セントロメア・パラドックス）。本研究により、長年の謎であるセントロメア・

パラドックスが生じる分子メカニズムの解明が大きく進んだ。そして、今後、更に本研究を進展させることで、染色体異常を原因とするがんなどの遺伝性疾患の診断や治療に必要な医薬品の開発が促進される。

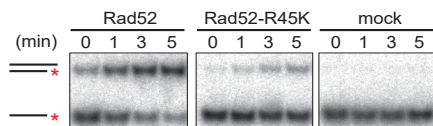


図1 Rad52蛋白を用いた単鎖DNAアニール反応

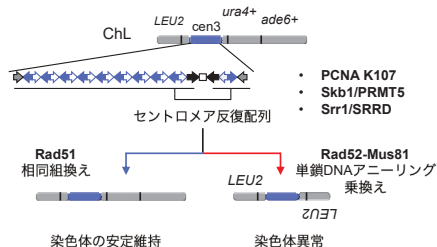


図2 セントロメア反復配列を介した染色体異常に関わる因子

特許

論文

Mongia, Piyusha; Nakagawa, Takuro et al. Fission yeast Srr1 and Skb1 promote isochores formation at the centromere. Communications Biology. 2023, 6(1), 551. doi: 10.1038/s42003-023-04925-9
Su, Jie; Nakagawa, Takuro et al. Fission yeast Rad8/HLTF facilitates Rad52-dependent chromosomal rearrangements through PCNA lysine 107 ubiquitination. PLoS Genetics. 2021, 17(7), e1009671. doi: 10.1371/journal.pgen.1009671
Onaka, Atsushi; Nakagawa, Takuro et al. DNA replication machinery prevents Rad52-dependent single-strand annealing that leads to gross chromosomal rearrangements at centromeres. Communications Biology. 2020, 3(1), 202. doi: 10.1038/s42003-020-0934-0

参考URL <https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~takuro/science/>

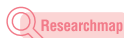
キーワード 染色体異常、セントロメア、DNA 反復配列、がん、Rad52



厚生労働省指定難病・血管炎の予後にかかわる1細胞ごとの遺伝子発現の違いを世界で初めて明らかに

医学系研究科 呼吸器・免疫内科学

講師 西出 真之

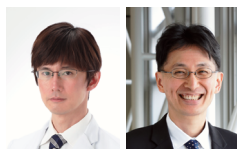


<https://researchmap.jp/masayukinishide>

教授 熊ノ郷 淳



<https://researchmap.jp/read0051725>



研究の概要

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学講座、免疫学フロンティア研究センター免疫創薬共同研究部門、および先端免疫臨床応用学共同研究講座の共同研究グループは、わが国の指定難病である顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者さんの白血球を1細胞レベルで解析し、主に「単球」と呼ばれる細胞の遺伝子発現の違いによって、患者さんの症状や予後に大きな差があることを発見しました。研究グループがMPA患者さんおよび健康人に対し白血球の1細胞解析を行ったところ、血管炎の患者さんは単球と呼ばれる白血球が過剰に活性化している群（MPA-MONO）と、インターフェロンと呼ばれるタンパク質による刺激を多く受けている群（MPA-IFN）に大別されました。活性化した単球は重症細菌感染の際にも現れる未熟な単球であり、血管炎の治療後も血中に残存していることが特徴でした。MPA-MONO 群は血液中の単球比率の増加や炎症反応高値を認め、治療後の再発率が高く、一方、MPA-IFN 群は血液中のインターフェロン濃度が高く、腎臓の病変を高率に合併するが、免疫抑制治療には良好な反応を示すことが明らかになりました（図1）。

新規発症の血管炎の患者さんの治療反応性や予後を病気の発症時から事前に予測し、診療に役立てることが期待されます。

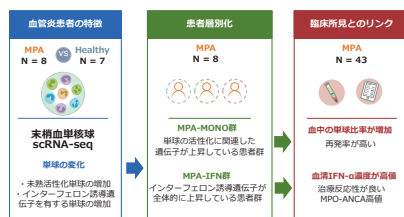


図1：顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者単球のシングルセル解析と臨床への応用。シングルセル解析に基づいて、MPA患者は活性化したCD14+単球が増加している群（MPA-MONO）と、ISG発現を特徴とするCD14+単球の増加特徴的な群（MPA-IFN）に大別された。各々の群の臨床的特徴から、再燃予測や治療選択に役立つ可能性がある。

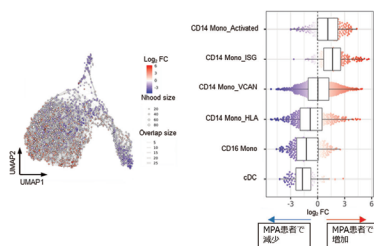


図2：Differential Abundance解析によるMPA患者単球の特徴解析。左は遺伝子発現の特徴が似通った細胞を一つの島としてマッピングした図。右図は各島の遺伝子発現の差をLog2スケールで比較したBeeswarmプロット。いずれも赤はMPA患者での増加を示す。MPA患者では健康人と比較してインターフェロン刺激遺伝子（ISG）陽性のCD14陽性単球（CD14 Mono_ISG）、活性化したCD14陽性単球（CD14 Mono_Activated）の割合が増加していた。主論文より引用、一部改変。

研究の意義と将来展望

1細胞レベルの遺伝子発現の違いに基づいた血管炎の表現型を世界で初めて明らかにしただけでなく、この分類を実臨床に応用することにより、

特許

論文

Nishide, Masayuki; Nishimura, Kei; Matsushita, Hiroaki et al. Single-cell multi-omics analysis identifies two distinct phenotypes of newly-onset microscopic polyangiitis. Nature Communications. 2023, 14(1), 5789. doi: 10.1038/s41467-023-41328-0

Nishide, Masayuki; Shimagami, Hiroshi; Kumanogoh, Atsushi. Single-cell analysis in rheumatic and allergic diseases: insights for clinical practice. Nature Reviews Immunology. 2024, 24(1), 781-797. doi: 10.1038/s41577-024-01043-3

参考URL

<http://www.imed3.med.osaka-u.ac.jp/>

キーワード

シングルセル解析、マルチオミクス解析、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、顕微鏡的多発血管炎、単球



ACIDES: タンパク質スクリーニング解析 アルゴリズムの技術革新

ヒューマン・メタバース疾患研究拠点 (WPI-PRiMe)

特任准教授 根本 孝裕

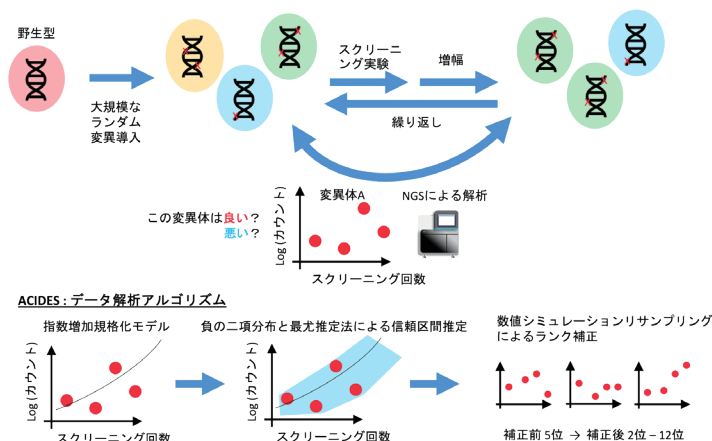
https://researchmap.jp/takahiro_nemoto

研究の概要

タンパク質スクリーニングはタンパク質の創出や機能調査で使われる実験手法の一つで、創薬や病気のメカニズム解明など、医療分野の実験において頻繁に使用されている。精度の高いスクリーニングを行うためには実験結果をより正確に解析する必要があるが、次世代シーケンシング (NGS) を組み合わせた実験の統計誤差評価はまだ理解が進んでいなかった。今回我々は、フランスの Institut de la Vision の研究グループと共同で、高分散な NGS ノイズを記述する統計モデルとタンパク質スクリーニングの数理モデルを組み合わせた (ACIDES)。これによりタンパク質スクリーニング実験の統計誤差決定が、既存手法の精度を超えて可能になった。

研究の意義と将来展望

ACIDES を応用することで、指向性進化法の実験パイプラインをより正確に設計し、遺伝子治療法分野を前進させるウイルスベクターの開発につながることが期待される。Institute de la Vision の共同研究グループは、網膜細胞への遺伝子導入に最適化されたアデノ随伴ウイルス変異体 (AAV7m8) を開発した実績も持つ。タンパク質スクリーニングを使う指向性進化法を用いてアデノ随伴ウイルスを改良する研究は盛んに行われていることから、今後 ACIDES が遺伝子治療の開発に大きな役割を果たすことが期待される。



特許

論文

Nemoto, Takahiro; Dalkara, Deniz; Ferrari, Ulisse et al. ACIDES: on-line monitoring of forward genetic screens for protein engineering. Nature Communications. 2023, 14, 8504. doi: 10.1038/s41467-023-43967-9

参考URL

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20231226_1

キーワード

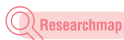
遺伝子治療、指向性進化法、次世代シーケンシング、アルゴリズム開発



食道癌の予後と免疫治療効果予測における腫瘍辺縁三次リンパ様構造の意義

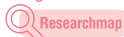
医学系研究科 消化器外科学

招へい教員 林 芳矩



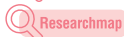
<https://researchmap.jp/yohayashi>

講師 牧野 知紀



https://researchmap.jp/_-_-_-

教授 土岐 祐一郎



<https://researchmap.jp/ydoki3251>



研究の概要

本研究は、食道癌の周囲に形成される三次リンパ様構造 (TLS) と呼ばれるリンパ組織が、患者の予後や抗 PD-1 抗体治療に対する反応性を予測する可能性があることを示しました。TLS は後天的に発生する免疫細胞の集合体であり、宿主免疫応答に影響を及ぼす可能性が示唆されていますが、食道癌における明確な機序や意義は未だよくわかっていません。本研究では手術切除標本を用いて食道癌辺縁に形成される TLS の密度と成熟度を評価し、TLS の存在が腫瘍ステージや術後予後と関連することを明らかにしました。とくに成熟した TLS でこの傾向が強く、これには成熟 TLS を構成する CD138 陽性形質細胞が関与している可能性が示唆されました。さらに、術後再発をきたした際に免疫チェックポイント阻害剤 (以下、ICI) 治療が効果的かどうかの予測に役立つことを明らかにしました。

研究の意義と将来展望

TLS の形成と成熟は、食道がん治療における有望なバイオマーカーとして注目され、今後の免疫療法において個別化医療の最適化に役立つ可能性があります。さらに、今後 ICI 投与前に TLS を誘導するなど、TLS を標的

にした新たな治療法の開発にも応用できる可能性が期待されます。

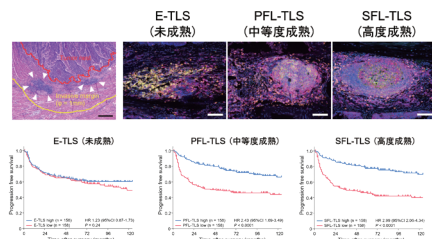


図1: TLS の形態と TLS 成熟度に基づく食道癌患者生存期間分析

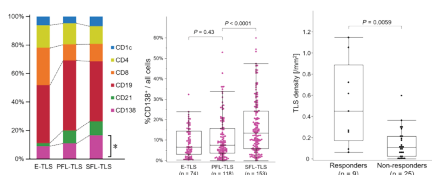


図2: TLS 構成細胞の変化と抗 PD-1 抗体治療反応に基づく TLS 発現

特許

論文

参考URL

キーワード

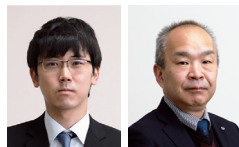
Hayashi, Yoshinori; Makino, Tomoki; Sato, Eiichi et al. Density and maturity of peritumoral tertiary lymphoid structures in oesophageal squamous cell carcinoma predicts patient survival and response to immune checkpoint inhibitors. Br J Cancer. 2023, 128(12), 2175-2185. doi: 10.1038/s41416-023-02235-9

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20230515_1
https://www.sysmex-medical-meets-technology.com/_ct/17632887
<https://www.m3.com/clinical/news/1141232>

食道癌、三次リンパ様構造、腫瘍免疫、免疫チェックポイント阻害剤



胎盤毒性に着目したナノマテリアルの脆弱世代に対する健康影響評価研究



高等共創研究院／薬学研究科

准教授 東阪 和馬

 Researchmap <https://researchmap.jp/read646757>

薬学研究科 毒性学分野

教授 堤 康央

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

研究の概要

ナノマテリアル（NM）は、比表面積の増加によって得られる特徴的な機能から、その有用機能が期待され、既に様々な産業分野の製品に実用化されている。一方で、化学物質に高感受性な妊婦や胎児といった脆弱世代に対する安全性評価の重要性が世界的に指摘されているものの、NMの生殖発生に対する影響については、未だ理解が十分とは言い難い。本観点から我々は、妊娠維持の中心的な役割を担う器官である胎盤に着目した、NMの安全性評価を試みてきた。これら研究の中で、高い抗菌作用を発揮することから食器容器・包装や調理器具等に利用される銀ナノ粒子をモデルNMとして供し、胎盤におけるハザード同定を試みたところ、ヒト妊娠性絨毛がん

細胞株を用いることで、銀ナノ粒子が胎盤の形成・成熟過程において必須の分化過程である胎盤細胞の合胞体化を抑制することを明らかにしてきた。

研究の意義と将来展望

これら知見は、未だ十分に理解されていないNMの生殖発生毒性の理解に向けて、胎盤毒性の観点からのリスク解析の必要性を示唆するものである。本研究を足掛かりに、妊娠期におけるNMの安全性評価研究の推進に貢献すると共に、安全かつ有用に持続利用可能なナノテクノロジーの観点から、安全に利用可能なNMの最適設計および安全性の担保の一助となることを期待する。



図1. 本研究の概要



図2. 銀ナノ粒子による合胞体化への影響

特許

論文

Sakahashi, Yuji; Higashisaka, Kazuma; Isaka, Ryo et al. Silver nanoparticles suppress forskolin-induced syncytialization in BeWo cells. *Nanotoxicology*. 2022, 16 (9-10), 883-894. doi: 10.1080/17435390.2022.2162994

参考URL

<https://dokusei.wixsite.com/toxicology>

キーワード

ナノマテリアル、ナノトキシコロジー、生殖発生毒性、胎盤



慢性肝疾患における肝がんの予防治療 およびリスクバイオマーカーの開発

医学系研究科 消化器内科学

講師 疋田 隼人



<https://researchmap.jp/hikitahayato>

教授 竹原 徹郎



<https://researchmap.jp/takeharatetsuo>



研究の概要

慢性肝疾患患者の肝臓では、がん抑制遺伝子^{*1}として知られるp53の働きが活性化しています。今回私たちは、肝臓では、p53が過剰に働くと、細胞死や肝細胞の老化が誘導され、肝前駆細胞^{*2}が出現し、その結果として肝がんが促進されることを見出しました。また、この機序はビタミンAの類縁化合物であるペレチノインにより抑制され、マウスモデルにおいては肝がんの発生も減少することも確認しました。さらに慢性肝疾患患者の肝組織において、p21（p53活性化指標の1つ）が高い患者さんは、その後の肝がんになりやすいことが明らかになりました（文献1）。

一方、老化した細胞からは様々なタンパク質が分泌されます。脂肪肝患者の中では、このタンパク質の1つであるGDF15（growth differentiation factor 15）の血中濃度が高い患者は、その後肝がんになりやすいことが分かりました（文献2）。また、プロテオーム解析^{*3}により、血中Fibulin-3濃度が高い脂肪肝患者も、その後肝がんになりやすいことが分かりました（文献3）。

研究の意義と将来展望

本研究成果は、慢性肝疾患患者に対するペレチノインなどを用いた新たな肝がん予防法の開発

に繋がる可能性があります。また、肝がん高リスク患者絞り込みの新規バイオマーカーの確立が期待され、慢性肝疾患患者の中で、肝がん予防治療を行うべき患者の絞り込みへの応用も期待できます。

※1 がん抑制遺伝子

細胞のDNAに生じた傷を修復したり、細胞の増殖を停止させたり、細胞死を誘導したりする機能を有し、細胞のがん化を防ぐタンパク質を作り出す遺伝子

※2 肝前駆細胞

肝臓が障害されたときに出現し、肝細胞または胆管上皮細胞への二方向に分化して肝臓の再生を促す細胞

※3 プロテオーム解析

存在しているタンパク質を網羅的に同定する手法

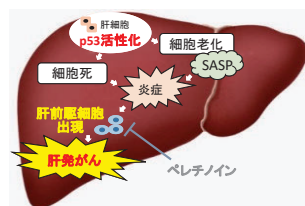


図1 肝臓におけるp53活性化による発がん促進メカニズム

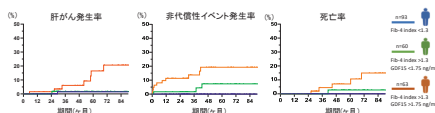


図2 脂肪肝患者216名の肝がん発生率、非代償性イベント発生率と予後

特 許	PCT/JP2022/28776、PCT/JP2023/022224
論 文	1) Makino, Yuki; Hikita, Hayato; Takehara, Tetsuo et al. Constitutive activation of the tumor suppressor p53 in hepatocytes paradoxically promotes non-cell autonomous liver carcinogenesis. Cancer Res. 2022, 82(16), 2860-2873. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-4390 2) Kumazaki, Shusuke; Hikita, Hayato; Takehara, Tetsuo et al. Serum growth differentiation factor 15 is a novel biomarker with high predictive capability for liver cancer occurrence in patients with MASLD regardless of liver fibrosis. Aliment Pharmacol Ther. 2024, 60(3), 327-339. doi: 10.1111/apt.18063 3) Sakane, Sadatsugu; Hikita, Hayato; Takehara, Tetsuo et al. Proteomic analysis of serum extracellular vesicles reveals Fibulin-3 as a new marker predicting liver-related events in MASLD. Hepatol Commun. 2024, 8(6), e0448. doi: 10.1097/H09.0000000000000448
参考URL	https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2022year/takehara2022-6-16 https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2024/20240618_1 https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gh/
キーワード	慢性肝疾患、肝がん、p53、がん予防薬、バイオマーカー



難治性心筋症ヒトモデル細胞を用いた病態解明と治療法開発

医学系研究科 循環器内科学

講師 肥後 修一郎

Researchmap <https://researchmap.jp/s.higo>

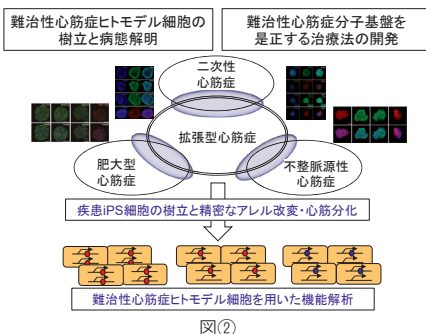
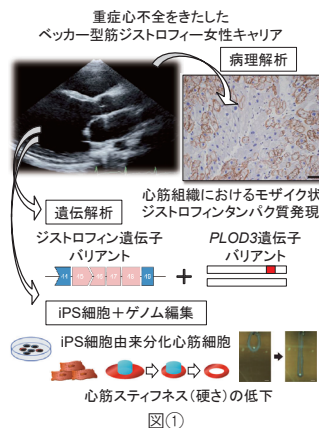
研究の概要

心臓移植が必要となる重症心不全の原因の多くは、心臓が拡大し、収縮する力が低下する拡張型心筋症です。ベッカー型筋ジストロフィーは、拡張型心筋症の原因のひとつですが、女性キャリアが重症心不全をきたすことは極めてまれで、そのメカニズムは不明でした。我々は、重症心不全をきたしたベッカー型筋ジストロフィー女性キャリア症例において、ジストロフィン（DMD）遺伝子バリエーションに加え、コラーゲン生合成に関わる *PLOD3* 遺伝子バリエーションを同定しました。更に、遺伝背景が同一の iPS 細胞を作成し、分化させた心筋細胞を用いて、*PLOD3* バリエーションが心筋スティフネス（硬さ）の低下、コラーゲン生合成の低下に関与していることを見出しました（図①）。ベッカー型筋ジストロフィーの重症化メカニズムが新たに判明し、今後の治療法開発につながる事が期待されます。

研究の意義と将来展望

心臓移植が必要となる重症心不全の原因の多くは、難病である拡張型心筋症です。遺伝子解析技術の進歩により、一見同じようにみえる拡張型心筋症において、その根底に幅広い原因が存在していることがわかってきました。拡張型心筋症の克服のためには、ひとりひとりの患者さんの病態に向き合い、その原因を追究していくことが重要と考えられます。

我々は、「難治性心筋症ヒトモデル細胞の樹立と病態解明」、「難治性心筋症分子基盤を是正する治療法の開発」を目標とし研究を推進しています（図②）。



特 許

論 文

参考URL

キーワード

Kameda, Satoshi; Higo, Shuichiro; Sakata, Yasushi et al. Modeling reduced contractility and stiffness using iPSC-derived cardiomyocytes generated from female Becker muscular dystrophy carrier. JACC Basic Transl Sci. 2023, 8(6), 599-613. doi: 10.1016/j.jacbs.2022.11.007

http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page_id=37927

ベッカー型筋ジストロフィー、女性キャリア、重症心不全、iPS細胞由来分化心筋細胞



NDB(レセプト情報・特定健診等情報データベース)に基づくリアルワールドエビデンスの創出と評価

医学系研究科 保健学専攻

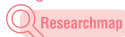
特任准教授(常勤) 藤井 誠

特任研究員(常勤) 池田 明日香

教授 樺山 舞



<https://researchmap.jp/m-fujii>



<https://researchmap.jp/asukaikeda>



<https://researchmap.jp/kabayama>

研究の概要

糖尿病による透析患者の増加は深刻な経済問題であり、日本を含む先進国において喫緊の政策課題である。本研究では、NDB(レセプト情報・特定健診等情報データベース)を用い、糖尿病性腎症予防に向けた保健指導目標を明らかにし、厚生労働省が推進する糖尿病性腎症重症化予防プログラムの効果検証を行った。

1000万人以上の特定健診情報より、糖尿病患者の20.83%に10%/年以上の急速な腎機能低下があること、収縮期血圧高値、糖尿病管理不良または厳格管理、尿中蛋白排泄量の増加、血中ヘモグロビン濃度の低下がリスク要因であることを明らかにした。また、生活習慣では、朝食の欠食、習慣的な喫煙、習慣的な運動不足、就寝前の夕食摂取、睡眠不足がリスク要因として特定された。さらに、国民健康保険保険者の糖尿病性腎症重症化予防プログラムの取り組みの医療機関受診に対する付加効果は、全要件充足の保険者の方が、取り組みなしの保険者よりも有意に高いことを明らかにした。

学、臨床に有用な価値を還元する医学・保健学など学際的な知識が必要である。ビッグデータ解析が世界的なトレンドとなる中で、国民皆保険制度が半世紀以上維持されているNDBからリアルワールドエビデンスを創出していく取り組みは、あらゆる分野において重要な研究基盤である。

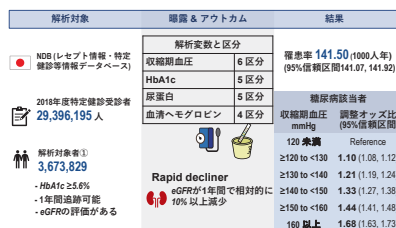


図1. 腎機能の急激な低下と特定健診検査項目との関係

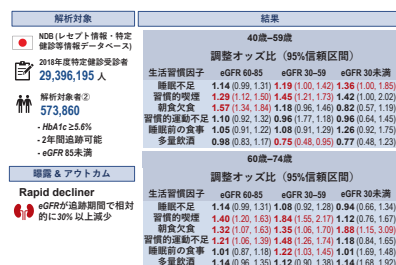


図2. 腎機能の急激な低下と生活習慣因子との関係

研究の意義と将来展望

ビッグデータを扱う情報科学、疫学・統計

特 許	
論 文	
参考URL	
キーワード	

Fuji, Makoto; Ohno, Yuko; Ikeda, Asuka et al. Current status of the rapid decline in renal function due to diabetes mellitus and its associated factors: analysis using the National Database of Health Checkups in Japan. Hypertension Research. 2023; 46, 1075-1089. doi: 10.1038/s41440-023-01185-2
Li, Yaya; Fujii, Makoto; Ohno, Yuko et al. Lifestyle factors associated with a rapid decline in the estimated glomerular filtration rate over two years in older adults with type 2 diabetes: Evidence from a large national database in Japan. PLOS ONE. 2023; 18(12), e0295235. doi: 10.1371/journal.pone.0295235
Ikeda, Asuka; Fujii, Makoto; Ohno, Yuko et al. Effect of the Diabetic Nephropathy Aggravation Prevention Program on medical visit behavior in individuals under the municipal national health insurance. Journal of Diabetes Investigation. 2023; 14, 782-791. doi: 10.1111/jdi.14006

NDB(レセプト情報・特定健診等情報データベース)、糖尿病性腎症、リアルワールドエビデンス



凍結細胞を無標識で分析イメージング するラマン散乱顕微鏡

工学研究科 物理学系専攻

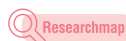
教授 藤田 克昌

先導的学際研究機構

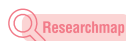
准教授 熊本 康昭

工学研究科 物理学系専攻

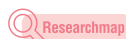
特任准教授 山中 真仁



<https://researchmap.jp/read0089911>



<https://researchmap.jp/jemappellekuma>



https://researchmap.jp/masahito_yamanaka



研究の概要

本研究では、生体試料を急速凍結し、低温下で無標識・高感度にラマン観察を行う「クライオ・ラマン顕微鏡」を開発した。従来、生体分子由来のラマン散乱光は微弱で、レーザー光による試料損傷や観察中の変化により、信号対雑音比や分解能、観察視野が大きく制限されていた。本手法は、試料を-185度付近で急速凍結固定し、試料の構造・化学状態を保持したまま長時間安定観察を可能にする。これにより、高分解能・高S/N比・広視野で細胞や生体組織内の分子を詳細に分光分析することが可能となった。

研究の意義と将来展望

本成果により、低濃度で存在する生体分子や、瞬時に変化する生命現象を高精度な分光画像として取得できる道が開かれる。これまで困難であった生化学反応の一瞬を「凍結」して観察し、分子の酸化還元状態など、生命活動の化学的な振る舞いに迫る解析が可能となる。また、凍結保存された細胞の非破壊評価や新規薬剤の作用メカニズム解明など、基礎医学/生物学・医療・薬学応用も期待される。このクライオ・ラマン顕微鏡は幅広い生命科学研究の発展を促し、持続可能な医療・

バイオ産業の推進やSDGs達成にも寄与する先端的イメージング技術基盤として大きな役割を果たすと期待される。

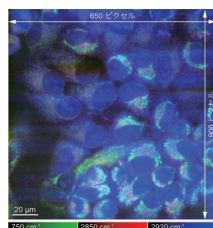


図1 急速凍結固定されたHeLa細胞（ヒト子宮がん細胞）の高信号対雑音比、広視野ラマン観察画像。観察時間は約10時間。画像中の緑色、赤色、青色はそれぞれシトクロム（750 cm⁻¹）、脂質（2850 cm⁻¹）、タンパク質（2920 cm⁻¹）の分布を示す。

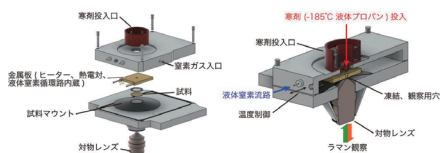


図2 開発したクライオ・ラマン顕微鏡の試料周辺図。細胞を培養したカバーガラスを試料マウント上に設置し、金属板を接触させる（左）。寒剤投入口と金属板の穴を通り寒剤が試料に接触し、試料を急速凍結固定する。金属板内のヒーターと液体要素循環により試料の温度が制御される（右）。

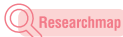
特許	PCT2件出願済み
論文	Mizushima, Kenta; Kumamoto, Yasuaki; Tamura, Shoko et al. Raman microscopy of cryofixed biological specimens for high-resolution and high-sensitivity chemical imaging. Science Advances. 2024, 10, eadn0110. doi: 10.1126/sciadv.adn0110 Dodo, Kosuke; Fujita, Katsumasa; Sodeoka, Mikiko. Raman spectroscopy for chemical biology research. J. Am. Chem. Soc. 2022, 144,(43), 19651-19667. doi: 10.1021/jacs.2c05359
参考URL	https://lasie.ap.eng.osaka-u.ac.jp/home_j.html
キーワード	ラマン分光、ラマン顕微鏡、クライオ観察、分光イメージング



マクロファージに着目した 早期肺がんへの新規医療展開

医学系研究科 病理診断科

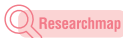
准教授 **松井 崇浩**



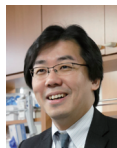
<https://researchmap.jp/takahiromatsui>

医学系研究科 免疫細胞生物学

教授 **石井 優**

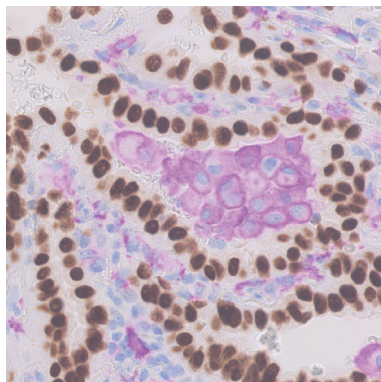


<https://researchmap.jp/read0076684>



研究の概要

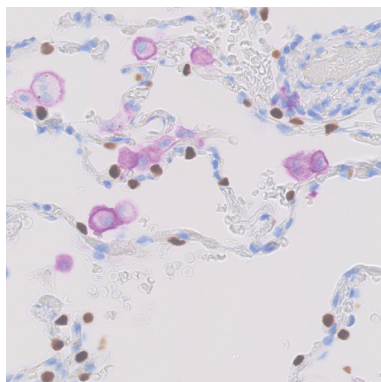
当グループは「肺がんモデルマウス」と、細胞の遺伝子発現を網羅的に定量する「RNA シークエンス」を用いた研究を行いました。そして、「肺泡マクロファージ」という肺だけに常在している免疫細胞が、肺がんの環境ではアクチビンAというタンパク質を正常時よりも多く産生しており、肺がん細胞はこのタンパク質を巧みに利用して肺がんの増殖をむしろ促進させてしまう悪循環を形成していることを、世界で初めて明らかにしました。



がん組織の肺泡マクロファージ（紫色）。茶色は肺がん細胞。

研究の意義と将来展望

この研究成果により、肺泡マクロファージの産生するアクチビンAの阻害が、肺がんの治療候補と考えられ、創薬を含めた医療応用が期待されます。また、この研究で解明された肺泡マクロファージのメカニズムは、早期の肺がんの段階から確認されており、肺泡マクロファージとアクチビンAに着目することで、肺がんを早期に診断することにも貢献できると考えられます。さらに、アクチビンAの阻害は、早期がんから進行がんへの進展を抑えることにも有用であると考えられ、肺がんを早期の段階で手術により根治する機会を増やすことにも貢献できると期待されます。



正常肺組織の肺泡マクロファージ（紫色）。茶色は肺泡上皮細胞。

特 許

論 文

Taniguchi, Seiji; Matsui, Takahiro; Kimura, Kenji et al. In vivo induction of activin A-producing alveolar macrophages supports the progression of lung cell carcinoma. Nature Communications. 2023, 14, 143. doi: 10.1038/s41467-022-35701-8

参考URL

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20230117_1

キーワード

肺がん、マクロファージ、早期発見、早期治療



新生児期皮膚細菌叢のディスバイオーシスと乳児期アトピー性皮膚炎：スキンケアの有用性についての検討

免疫学フロンティア研究センター 皮膚アレルギー生体防御

教授 松岡 悠美

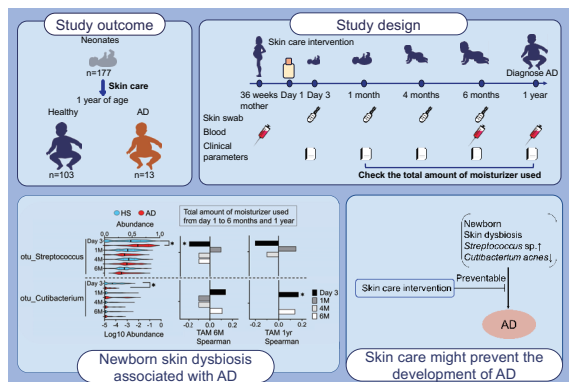
Researchmap <https://researchmap.jp/yuminak>

研究の概要

新生児期における皮膚マイクロバイオームのディスバイオシスと乳児アトピー性皮膚炎（Atopic dermatitis, 以下AD）の発症との関連を調査した。また、早期のスキンケア介入がADの発症リスクを軽減する可能性についても検討した。結果として、新生児期皮膚マイクロバイオームが乳児AD発症において重要な役割を果たしており、予防的なスキンケアによってマイクロバイオームの改善を介してADの発症を予防できる可能性が示唆された。本研究は、出生時から健康な皮膚バリアとマイクロバイオームを維持することが、幼児期における炎症性皮膚疾患の予防において重要であることを示している。

研究の意義と将来展望

ADの予防におけるスキンケア早期介入の可能性と、新生児期のマイクロバイオームの改善を介した機序が存在するという新たな見解を提供している。新生児期の皮膚ディスバイオシスがAD発症の重要な要因であることを明らかにすることで、小児皮膚科における新しい予防戦略の基盤を築いている。今後の研究では、早期のスキンケアがADの発症および重症度に与える長期的な影響を調査すること、皮膚および微生物の健康を維持するための最も効果的な介入法をさらに詳しく特定する必要がある。さらなる発展的な研究を継続することは、ADリスクを抱える乳児の生活の質を向上させ、さらに家族や医療システムにおける全体的な負担を軽減することにつながるかと期待される。



特 許

論 文

参考URL

キーワード

Aoyama, Reika; Nakagawa, Seitaro; Nakamura, Yuumi et al. Neonatal skin dysbiosis to infantile atopic dermatitis: Mitigating effects of skin care. Allergy. 2024, 79(6), 1618-1622. doi: 10.1111/all.16095
Ito, Tomoka; Nakamura, Yuumi. The skin barrier and microbiome in infantile atopic dermatitis development: can skin care prevent onset? Int Immunol. 2024, 36, 579-584. doi: 10.1093/intimm/dxae038

https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/yumi_matsuoka/

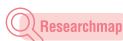
アトピー性皮膚炎、マイクロバイオーム、乳児、スキンケア



革新的がんワクチン開発を 目指して

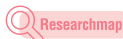
理学研究科 化学専攻

准教授 真鍋 良幸

https://researchmap.jp/researchmap_manabe

本部

理事・副学長 深瀬 浩一

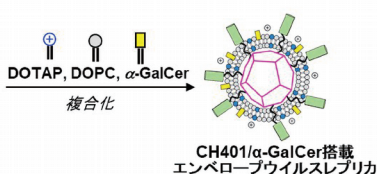
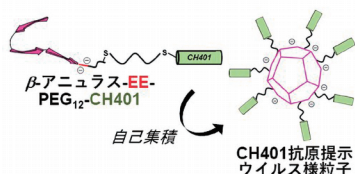
<https://researchmap.jp/read0076573>

研究の概要

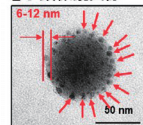
抗原とアジュバント（免疫賦活化剤）を複合化／共集積化させたセルフアジュバンティングワクチンは、抗原特異的な免疫応答を実現できる。我々は、本戦略によるがんワクチンの開発を目指している。本研究では、新たなセルフアジュバンティングワクチンとして、乳がん抗原であるCH401ペプチドとアジュバントである α -ガラクトシルセラミド（ α -GalCer）の両方を提示した人工エンベロープウイルスレプリカを設計・合成し、その機能を評価した。このCH401/ α -GalCer搭載エンベロープウイルスレプリカは、完全化学合成により調製可能で、狙い通り、搭載したCH401抗原に対する免疫応答を特異的に誘導した。本ワクチンマテリアルの特徴は、その設計性の高さと、多様な免疫誘導因子を抗原と共搭載可能で、抗原特異的な免疫応答の精密制御を実現できる。

研究の意義と将来展望

生体材料をそのまま用いる生ワクチン、不活化ワクチンは効果的に免疫反応を誘導できるが、副作用も大きい。一方で、ワクチンに必要な成分を抽出して利用する成分ワクチンは、安全性は高いものの、その効果は限定的であることが多い。本研究では、完全化学合成によりウイルス用粒子を構築し、これが効果的に免疫応答を誘導することを示した。本研究は、高い安全性と効果を両立する革新的なワクチン創製につながると期待している。



電子顕微鏡画像



特許

論文

Manabe, Yoshiyuki; Fukase, Koichi; Matsuura, Kazunori et al. Antigen/adjutant-displaying enveloped viral replica as a self-adjuvanting anti-breast-cancer vaccine candidate. J. Am. Chem. Soc. 2023, 145(29), 15838-15847. doi: 10.1021/jacs.3c02679

参考URL

キーワード ワクチン、免疫、自己組織化、ペプチド



精子の先体反応を制御するタンパク質の同定

微生物病研究所 遺伝子機能解析分野



准教授 宮田 治彦



<https://researchmap.jp/hmiyata>

教授 伊川 正人



<https://researchmap.jp/read0054910>

研究の概要

精子の頭部には先体と呼ばれる小胞が存在する。先体反応は、先体の膜が精子細胞膜と融合し、先体の内容物を放出する開口分泌である(図1)。先体反応は受精に必須の反応であるが、その制御機構は不明であった。本研究では線虫精子の開口分泌に必要なタンパク質である FER-1 に着目した。マウスに存在する6種類の FER-1 様タンパク質のうち、機能未知であった FER1L4、FER1L5、FER1L6 の欠損マウスをそれぞれ作製したところ、FER1L5 が先体反応と雄マウスの生殖能力に重要であることが明らかになった(図2)。

研究の意義と将来展望

FER1L5 の欠損精子ほど先体反応が起こらない表現型はこれまで報告されておらず、FER1L5 の同定が先体反応の制御機構解明の突破口になると考えられる。また、線虫 FER-1 の機能解析によって、哺乳類精子の先体反応に関する新たな知見が得られることも期待される。世界では成人人口の約6人に1人が不妊を経験しており、その半分は男性に起因するとされている。FER1L5 はヒト精子にも存在することが知られているため、FER1L5 の機能不全が男性不妊の原因となる可能性がある。FER1L5 による先体反応制御機構の理解は、男性不妊の病態解明や新たな診断・治療法の開発に繋がるも期待される。

線虫精子の活性化



マウス精子の先体反応

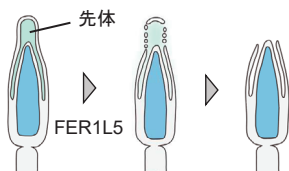


図1. 線虫精子とマウス精子における開口分泌

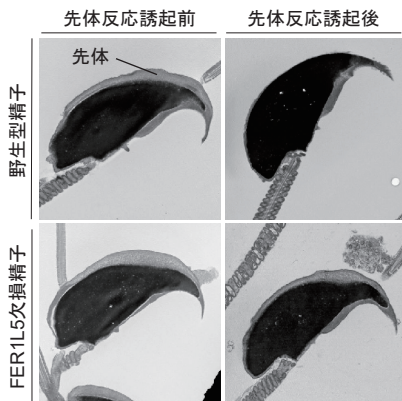


図2. FER1L5欠損精子では先体反応が起こらない

特 許

論 文

Morohoshi, Akane; Miyata, Haruhiko et al. Testis-enriched ferlin, FER1L5, is required for Ca^{2+} -activated acrosome reaction and male fertility. Science Advances. 2023, 9 (4), eade7607. doi: 10.1126/sciadv.ade7607

参考URL

<https://egr.biken.osaka-u.ac.jp/>

キーワード

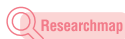
男性不妊、精子、先体反応、エキソサイトーシス



クローン病を悪化させる 組織常在性記憶 T 細胞の同定

医学系研究科 免疫制御学

助教 村上 真理



<https://researchmap.jp/marim>

教授 竹田 潔



<https://researchmap.jp/read0118278>



研究の概要

炎症性腸疾患は、消化管に慢性の炎症が引き起こされ、寛解と再燃を繰り返す指定難病で、クローン病と潰瘍性大腸炎という2つの病型の総称である。T 細胞の過剰な活性化により病態が誘導されるが、これまで疾患特異的な T 細胞は明らかにされていなかった。本研究ではマサイトメトリーとシングルセル RNA-seq の技術を用いてヒト腸管 T 細胞の解析を行い、クローン病患者の腸管で特異的に発現する組織常在性記憶 T 細胞 (T_{RM}) を同定した。この T 細胞は CD4 陽性で組織常在性の特性を有し、クローン病の腸環境下で増加するサイトカインの刺激によって細胞傷害性の顆粒や IFN- γ などの炎症性因子を分泌することが明らかになった。これにより、周囲の免疫細胞をさらに活性化するのみならず、近接する腸管上皮細胞の傷害を促進することが示唆された。さらに、腸粘膜中に含まれる疾患特異的な T 細胞数と疾患活動性の指標は相関することから、本研究で見出した疾患特異的な T 細胞はクローン病の病理学的特徴であると考えられる。

研究の意義と将来展望

炎症局所の免疫細胞の包括的な解析は、疾患の根底にある分子メカニズムの解明への道を開くものである。本研究で見出された疾患特異的な T 細胞の特性や誘導機構を解明することは、クローン病の新たな治療戦略の構築につながると考えられる。

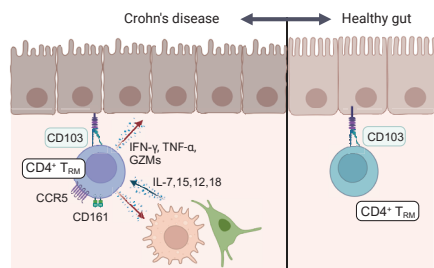


図1 概要

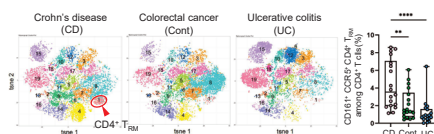


図2 マサイトメトリーによる CD3⁺ T 細胞サブセット解析

特 許

論 文

Yokoi, Takehito; Murakami, Mari; Kihara, Takako et al. Identification of a unique subset of tissue-resident memory CD4⁺ T cells in Crohn's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2023, 120(1), e2204269120. doi: 10.1073/pnas.2204269120
Mitsialis, Vanessa; Wall, Sarah; Liu, Peng et al. Single-cell analyses of colon and blood reveal distinct immune cell signatures of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020, 159(2), 591-608.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.074
Hirahara, Kiyoshi; Kokubo, Kota; Aoki, Ami et al. The role of CD4⁺ resident memory T cells in local immunity in the mucosal tissue - protection versus pathology -. *Front Immunol*. 2021, 12, 616309. doi: 10.3389/fimmu.2021.616309
Murakami, Mari. Tissue-resident memory T cells: decoding intra-organ diversity with a gut perspective. *Inflamm Regen*. 2024, 44(1), 19. doi: 10.1186/s41232-024-00333-6

参考URL

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

キーワード

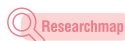
炎症性腸疾患、粘膜免疫、単一細胞解析、組織常在性記憶 T 細胞



ヒト頭蓋内脳波による自己生成的思考の神経メカニズム解明

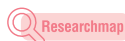
医学系研究科 神経情報学

教授 柳澤 琢史

<https://researchmap.jp/takufumi>

医学系研究科 脳神経外科学

特任研究員 岩田 貴光

<https://researchmap.jp/takamitsuwata>

研究の概要

Sharp-Wave Ripple (SWR) は、記憶の定着を担う海馬の活動で睡眠中に多く発生する。SWR に関して実験動物での報告は散見されるが、特にヒトにおいて、覚醒時の機能は明らかでなかった。そこで我々はてんかん患者の術前検査目的で計測した約10日間のヒト頭蓋内脳波を解析し、ヒト海馬の SWR と思考状態との関係を調べた (図1A)。その結果、ヒト SWR には睡眠-覚醒リズムがあり、覚醒中の変動はマインドワンダリングと関連することを明らかにした。

研究の意義と将来展望

マインドワンダリングなどの自己生成的思

考は、ヒトの思考状態の3割を占めるとされ、創造性や気分障害との関連も指摘されている。しかし、日常生活において、どのように自己生成的思考が生じるか、そのメカニズムは明らかになっていない。本研究成果は、記憶機能に重要な役割を果たす SWR とマインドワンダリングとの関係を示すことで、自己生成的思考のメカニズム解明とその調整技術の可能性を示すことができた。今後、同様の計測系を介して、ヒトの思考状態が自己生成されるメカニズムの解明と、創造性などヒトらしい高次脳機能の解明が期待される。また、SWR はてんかん、記憶障害、認知症、統合失調症などの神経精神疾患との関連も報告されている。SWR を制御する技術は、これらの疾患の治療にも繋がると期待される。

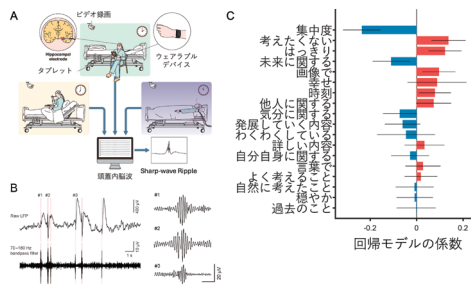


図1: SWR と自発的思考状態との関係

A) 頭蓋内脳波計測中の患者からタブレットでの思考調査にて思考内容を評価した。また、ウェアラブルデバイスにより身体活動状態を同時計測し保存した。B) 海馬より計測した頭蓋内脳波から SWR を検出した。SWR は高周波数のリップルと鋭波 (sharp-wave) からなる特徴的な波形である。C) 17項目のアンケートに対する答えから SWR の頻度を推定する一般化線形混合効果モデルの重みを比較した。

特許

論文

参考 URL

キーワード

Iwata, Takamitsu; Yanagisawa, Takufumi; Ikegaya, Yuji et al. Hippocampal sharp-wave ripples correlate with periods of naturally occurring self-generated thoughts in humans. Nature Communications. 2024, 15, 4078. doi: 10.1038/s41467-024-48367-1

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

海馬、頭蓋内脳波、Sharp-wave ripple、自己生成的思考、ブレインコンピューターインターフェース



老化と肥満に共通するオートファジー 停滞に着目した腎臓病進展の病態解明

医学系研究科 腎臓内科学



特任助教（常勤）山本 毅士



<https://researchmap.jp/tyamamoto-handai3857>

教授 猪阪 善隆



<https://researchmap.jp/isaka-handai3857>

研究の概要

慢性腎臓病（CKD）は、20歳以上の約5人に1人が罹患し、新たな国民病とされています。加齢や肥満はCKD発症や進行に深く関与しますが、本研究ではそれに対抗する新たな機構を解明しました。これまで私たちは加齢や肥満に伴う腎臓病において、腎尿細管のオートファジーが保護的に働く一方で、腎臓病が進行するとリソソーム負担のためオートファジーがこれ以上活性化できなくなる「オートファジー停滞」が生じることを示してきました。しかし、オートファジー停滞が生じた際に腎臓の健康を維持する代償機構は不明でした。

本研究により、加齢や肥満時に尿細管でオートファジーが活性化されないことが、抗老化・抗肥満因子として知られるFGF21の産生を誘導することが明らかになりました。さらに、産生されたFGF21がオートファジー停滞を改善し、ミトコンドリアの生合成を促進することで、CKD進展を抑制することが示されました。

研究の意義と将来展望

本研究は、FGF21やオートファジー停滞を標的とした新しいCKD治療の確立に道を開くものです。オートファジーの仕組みを解明し、2016年にノーベル生理学・医学賞を受賞した大隅良典博士の業績から8年が経ちま

した。近い将来、オートファジー研究が腎疾患治療に応用され、透析を必要とする腎不全の抑制が実現する日が来ると確信しています。

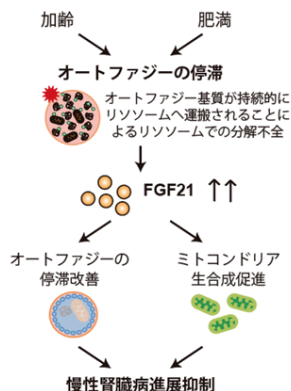


図1. 加齢や肥満に伴うオートファジーの停滞時に腎臓尿細管細胞の恒常性を維持するために働く代償機構

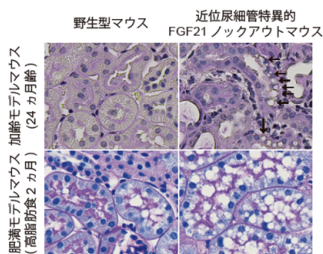


図2

特 許	PCT/JP2022/024923
論 文	Minami, Satoshi; Yamamoto, Takeshi; Isaka, Yoshitaka et al. FGF21 and autophagy coordinately counteract kidney disease progression during aging and obesity. Autophagy. 2024, 20(3), 489-504. doi: 10.1080/15548627.2023.2259282 Yamamoto, Takeshi; Isaka, Yoshitaka. Pathological mechanisms of kidney disease in ageing. Nat Rev Nephrol. 2024, 20(9), 603-615. doi: 10.1038/s41581-024-00868-4
参考URL	https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/kid/index.html
キーワード	慢性腎臓病、加齢、肥満、FGF21、オートファジー



生体内抗体を抗原送達キャリアとして用いた 新たな経鼻ワクチンの開発

微生物病研究所 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所 ワクチン創成グループ

特任教授（常勤）吉岡 靖雄

<https://researchmap.jp/read0076530>



研究の概要

経鼻ワクチンは、従来の注射型ワクチンと異なり、血中のみならず、多くの病原体の初発感染部位である上気道でも抗体産生を誘導可能であるなど、重症化だけでなく感染そのものを防御し得る理想のワクチンとして世界中で開発が期待されている。しかし、経鼻ワクチンにおいて、1) 抗原を単独で鼻腔に投与しても、鼻腔リンパ組織への抗原送達効率が乏しいために粘膜免疫を効率的に誘導できないことや、2) 粘膜免疫を安全に誘導可能なアジュバントが存在しないなど、未だ多くの問題が山積みされている。そこで本研究では、生体内に既に存在する抗体を抗原送達キャリアとして利用する新たな経鼻ワクチン基盤技術の開発を試みた。その結果、過去の感染やワクチン接種により誘導された生体内抗体を利用することで、経鼻ワクチンにおいてアジュバントを用いることなく、ワクチン抗原特異的免疫応答を誘導可能であることを明らかにした。

研究の意義と将来展望

本研究成果は、感染症に対する経鼻ワクチン開発に向けた基盤技術になり得るものと期待される。特に、経鼻ワクチン用アジュバントが未だ開発されていないことを鑑みると、アジュバント不要の本システムは、有効かつ安全、そして“安心”できる経鼻ワクチンを提供できると期待できる。また、生体内抗体

を活用したワクチン開発は、経鼻ワクチンのみならず、従来の注射型ワクチンにも活用できるものであり、新たなワクチン開発戦略を提示するものと考えている。

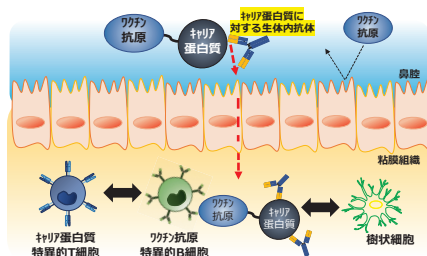


図1：生体内に既に存在する抗体が認識する蛋白質（キャリア蛋白質）に、目的のワクチン抗原を融合させることで、生体内抗体を抗原送達キャリア（キャリア抗体）として利用可能な、新たなコンセプトに基づいた経鼻ワクチンを開発した。

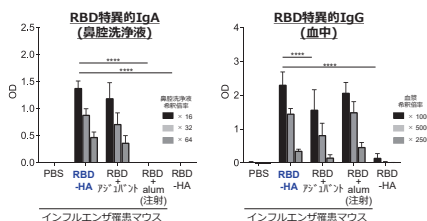


図2：ヒト成人を模倣した、インフルエンザウイルスに罹患経験のあるマウスにRBD-HAを経鼻ワクチンすることで、アジュバントを加えずとも、鼻腔中および血中にRBD特異的抗体を強力に誘導することが明らかとなった。

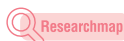
特許	PCT/JP2021/038496、PCT/JP2023/013408
論文	Kawai, Atsushi et al. Intranasal immunization with an RBD-hemagglutinin fusion protein harnesses preexisting immunity to enhance antigen-specific responses. Journal of Clinical Investigation. 2023, 133(23), e166827. doi: 10.1172/JCI166827
参考URL	https://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/vaccine-cre/index.html
キーワード	ワクチン、感染症、抗体



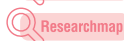
重症心不全根治を目指す “重厚3D心筋組織”の創成及び応用

工学研究科 フォトニクス細胞評価共同研究講座

特任教授 劉 莉

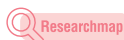
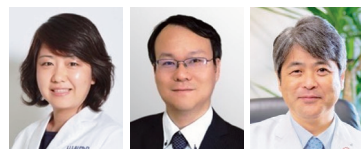
<https://researchmap.jp/7000008694>

特任准教授 李 俊君

<https://researchmap.jp/liJj>

医学系研究科 心臓血管外科

教授 宮川 繁

<https://researchmap.jp/s-miyagawa3154>

研究の概要

重度心不全患者には心臓移植や人工心臓などの置換型治療法以外に有効な治療法がなく、再生医療としてヒト多能性幹細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CMs) の移植が期待されている。我々の研究チームは、hiPSC-CMsを用いた心筋シート治療法を開発し、2020年に虚血性心筋症 (ICM) 患者で First in Human に成功した。本研究では、治療効果をさらに高めるため、パラクライン効果だけでなく、心筋特異的な力学的機能を持つ3D重厚心筋組織の構築技術開発に取りこんでいた。生体内の微小環境や細胞構造を再現するため、FDA承認済の生体分解性高分子材料 PLGA を用いた3Dファイバースキャフォールドを開発し、心筋細胞を播種して自発的に1mm厚みを持つ心筋組織の構築に成功した。さらに回転培養システムを導入することで、高い生存率、良好な組織構造、豊富なサイトカイン分泌、優れた収縮特性を持つ心筋組織が得られた。この組織を心筋梗塞モデル動物に移植した結果、薄い心筋組織に比べ、心機能の回復と線維化の減少が顕著に認められた。

研究の意義と将来展望

本研究で開発された重厚3D心筋組織は、置換型治療の適応症例を含む重度心不全患者に対する効果的な再生治療法として目指している。さらにこ

の3D立体型スキャフォールドは骨格筋、皮膚、肝臓など他の臓器の修復治療にも応用が期待される。

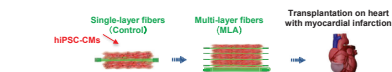


図1 立体多層ファイバーを用いた心臓組織の構築および移植の概要図

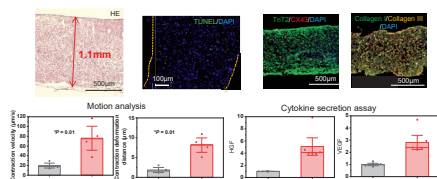


図2 3D重厚心臓組織の構築及び機能評価

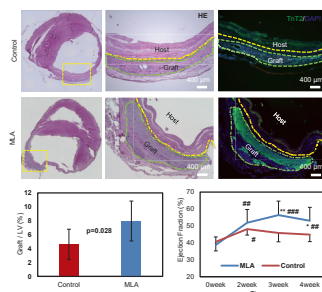


図3 3D重厚心臓組織を用いた心筋梗塞治療の有効性評価

特 許 特願2022-208940、特願 PCT/JP2015/079364

Li, Junjun; Qu, Xiang; Liu, Li et al. Developing thick cardiac tissue with a multilayer fiber sheet for treating myocardial infarction. *Advanced Fiber Materials*. 2023, 5(6), 1905-1918. doi: 10.1007/s42765-023-00313-4
 Qu, Xiang; Li, Junjun; Liu, Li et al. ONO-1301 enhances post-transplantation survival of human induced pluripotent stem cell-derived cardiac tissue sheet by promoting angiogenesis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2023, 42(6), 716-729. doi: 10.1016/j.jhealun.2023.01.018
 Li, Junjun; Minami, Itsunari; Shiozaki, Motoko et al. Human pluripotent stem cell-derived cardiac tissue-like constructs for repairing the infarcted myocardium. *Stem Cell Reports*. 2017, 9(5), 1546-1559. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.09.007

参考URL

キーワード 組織工学、多能性幹細胞、心筋細胞、心筋梗塞、再生療法



膵臓がんにおけるグリピカン1を標的としたセラノスティクス

医学系研究科 放射線医学

講師 渡部 直史

 Researchmap <https://researchmap.jp/twosaka2018>

研究の概要

近年、狙った標的に結合する化合物に対して、標識する放射性核種を変えることで、がんの診断から治療まで一貫して実施するセラノスティクス(Theranostics)が注目を集めている。診断にはPET(ペット)と呼ばれる画像診断を用いることが多く、治療には α 線や β 線を放出する核種が用いられる。今回、膵臓がんに発現するグリピカン-1(glypican-1)を標的とした新たなPET画像診断プローブ、ならびに α 線治療薬である $[^{89}\text{Zr}/^{211}\text{At}]$ 標識抗glypican-1抗体の開発に成功した。担がんモデルを用いた非臨床研究において、PET画像診断からアルファ線治療までを実施するセラノスティクス技術を実証することに成功した。

研究の意義と将来展望

膵臓がんは従来の画像診断では早期発見が難しいことがあり、かつ治療が効きにくく、進行しやすい難治性がん(5年相対生存率: 11.8%)と言われている。今回、開発されたPET画像診断用抗体とアスタチン標識抗体を用いることで、将来的に膵臓がんを早期に画像診断で発見することが可能となり、進行がんに対してはアルファ線を用いた全身治療を実施することで難治性膵臓がんにおける画期的な治療法となることが期待される。さらにglypican-1は多くのがんに発現していることがわかっており、がん種横断的に用いられることも期待される。

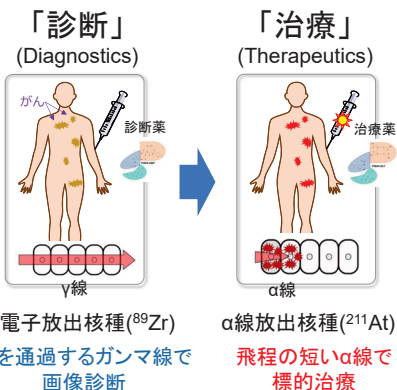


図1. セラノスティクス(Theranostics: Diagnostics + Therapeutics)のイメージ

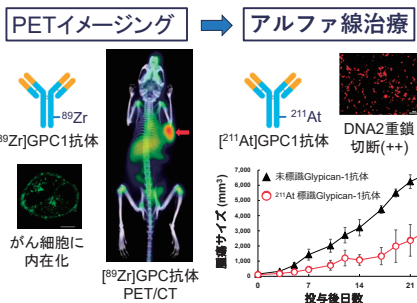


図2. $[^{89}\text{Zr}/^{211}\text{At}]$ 標識抗glypican-1 (GPC1) 抗体を用いたセラノスティクス: (左) 膵臓がんモデルマウスを用いたZr-89標識GPC1抗体のPETイメージング(赤矢印が腫瘍)、(右) 膵臓がんモデルでのAt-211標識抗GPC1抗体投与によるアルファ線治療

特 許 特願2021-208620

論 文 Watabe, Tadashi; Kabayama, Kazuya; Naka, Sadahiro et al. Immuno-PET and targeted α -therapy using anti-glypican-1 antibody labeled with ^{89}Zr or ^{211}At : A theranostic approach for pancreatic ductal adenocarcinoma. J Nucl Med. 2023, 64(12), 1949-1955. doi: 10.2967/jnumed.123.266313
参考URL https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20231016_2

キーワード セラノスティクス、標的アルファ線治療、陽電子放出断層撮影、膵臓がん、グリピカン-1



AIを有するロボットマニピュレータと研究自動化

基礎工学研究科 システム創成専攻

准教授 万 偉偉



<https://researchmap.jp/weiweiwan>



ライフサイエンス

研究の概要

本研究では、バイオケミカル分野での液体分注を自律的に行うため、6自由度の協働ロボットを用いたシステムを開発した。本システムは主に2つのコンポーネントで構成されている：(1) 手動ピペットを確実に保持し操作するための専用エンドエフェクタ、および(2) ラックの位置を認識し、位置の誤差を補正するためのカメラである。カメラはエンドエフェクタに取り付けられている。この2つの主要なコンポーネントにより、ロボットは自律的にピペットを操作し、複数の種類の液体を扱うためにピペットチップを交換することが可能となる。実験検証による、低頻度で高繰り返しりの液体分注作業において高精度かつ柔軟的に作業できることが分かった。本システムは、理化学研究所の植物表現型解析システム（RIPPS）の隣に導入された。システムの導入により、理化学研究所の研究者たちは手作業の労力を大幅に削減し、研究の正確性を維持することができた。さらに、導入したシステムの活用により、新しい科学的な発見が得られた。

研究の意義と将来展望

本研究で開発されたシステムは、少量かつ多種種類の液体の取り扱いにおける効率と精度を著しく向上させ、実験室の作業負担を軽減

し、科学実験やデータ収集を促進できた。今後の課題としては、ピペットの交換に焦点を当てる予定である。最終目標は、人間のようにはピPETTINGを行うことであり、標準的なハンドを備えたロボットが、さまざまな液体の取り扱いに応じて異なるピペットを持ち替えることを目指している。

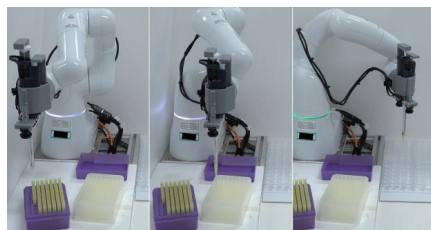


図1 ロボットによる液体ハンドリング

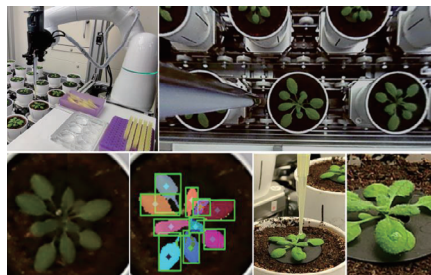


図2 開発したシステムによる植物実験

特 許

論 文

Zhang, Junbo; Wan, Weiwei; Tanaka, Nobuyuki et al. Integrating a pipette into a robot manipulator with uncalibrated vision and TCP for liquid handling. IEEE Transactions on Automation Science and Engineering (TASE). 2024, 21(4), 5503-5522. doi: 10.1109/TASE.2023.3312657

参考URL

https://scienceportal.jst.go.jp/newsflash/20240125_n01/

キーワード

自動実験ロボット、AI