



Cationic polymer effect on brown adipogenic induction of dedifferentiated fat cells



Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering

Postdoctoral Researcher **Asli Sena Karanfil**

Joint Research Laboratory (TOPPAN) for Advanced Cell Regulatory Chemistry, Graduate School of Engineering

Specially Appointed Assistant Professor **Fiona Louis** <https://researchmap.jp/fiona-louis?lang=en>

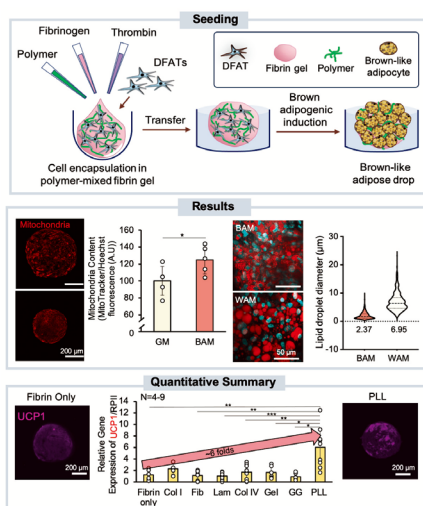
研究の概要

This study investigated how cationic polymers influence the brown adipogenic differentiation of dedifferentiated fat (DFAT) cells within a fibrin matrix. Various natural and synthetic polymers were compared, and among them, poly-L-lysine (PLL) exhibited the most pronounced enhancement of UCP1 expression and mitochondrial activity in DFATs cultured in brown adipogenic medium. These results indicate that electrostatic interactions between PLL and medium components such as triiodothyronine (T3) and insulin facilitate their local retention, thereby promoting thermogenic differentiation.

研究の意義と将来展望

This work identifies PLL as a simple, biocompatible polymer that enhances brown adipogenic induction through local retention of hormonal inducers rather than genetic manipulation or chemical browning agents. The approach enables a reproducible, control-

lable model for studying thermogenic adipogenesis and metabolic regulation. Incorporating PLL into 3D tissue constructs or co-culture systems may further improve functional adipose tissue engineering. Future research will apply this strategy to scaffold design and translational models addressing obesity and metabolic disease.



特許

論文

Karanfil, Asli Sena; Louis, Fiona; Matsusaki, Michiya et al. Cationic polymer effect on brown adipogenic induction of dedifferentiated fat cells. *Materials Today Biology*. 2024, 27, 101157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101157>

参考URL

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

キーワード

DFAT cells, poly-L-lysine, brown adipogenesis, UCP1, metabolic regulation



New methods for understanding human regulatory T cell functions

Human Single Cell Immunology Team, Division of Microbiology and Immunology, Center for Infectious Disease Education and Research (CIDER)

Professor **James Badger Wing**



<https://researchmap.jp/jbwing?lang=en>



研究の概要

We have developed a new method using mass cytometry (CyTOF) to study how regulatory T cells (Tregs) - crucial controllers of our immune system - function. The research, introduces "single cell suppression profiling of human Tregs" (scSPOT), providing unprecedented detail about how these important immune cells work. The study reveals that Tregs primarily target specific immune cells called CD8-Effector memory T cells and identifies how two FDA-approved drugs affect different types of Tregs. Importantly, they discovered a specific pattern in Treg cells that could serve as a biomarker for severe viral infections, building on their previous COVID-19 research. This comprehensive approach could accelerate the development of new treatments for various diseases.

研究の意義と将来展望

The new scSPOT method provides scientists with a valuable tool to study immune regulation, potentially speeding up the development of treatments for both cancer and autoimmune conditions. The discovery of a potential biomarker for severe viral infections could help healthcare providers identify high-risk patients earlier, enabling more timely interventions during outbreaks or pandemics. Additionally, the insights into how existing drugs work could lead to more effective treatment strategies, helping doctors better predict which patients will respond to treatment. Together, these advances could lead to more personalized medical treatments, improving

patient outcomes across multiple diseases. We have already used these methods to help us understand the function of new types of Tregs such as the precursor T follicular regulatory cells that we recently discovered.

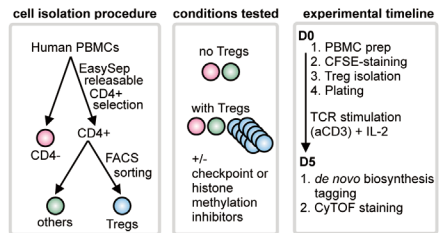


Fig. 1. **Methods.** Regulatory T-cells (Tregs) are removed from human peripheral blood mononuclear cells by FACS sorting and then re-added at set ratios to test their function.

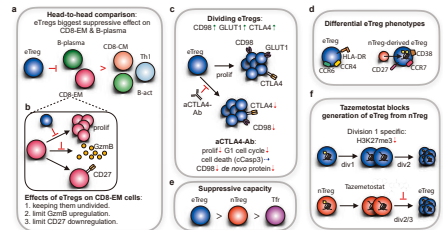


Fig. 2 **Main findings.** (a-b) Effector Tregs (eTregs) most strongly affect CD8-EM cells and B-plasma cells. (c) Dividing eTregs increase CD98 and CTLA4 proteins, an anti-CTLA4 antibody affects this process. (d) Two distinct types of eTregs: one expressing HLA-DR and another expressing CD38 - a biomarker seen in severe viral infections. (e) Ranks different Treg types by their suppressive ability. (f) The drug Tazemetostat blocks naive Tregs from becoming eTregs.

特 許

論 文

Søndergaard, Jonas Nørskov; Tulyeu, Janyerkye; Wing, James Badger et al. Single cell suppression profiling of human regulatory T cells. *Nature communications*. 2025, 16(1), 1-16. doi: 10.1038/s41467-024-55746-1
Søndergaard, Jonas Nørskov; Tulyeu, Janyerkye; Wing, James Badger et al. Assessing human Treg suppression at single-cell resolution using mass cytometry. *Bio-Protocols*. 2025, 15(16), e5424. doi: 10.21769/BioProtoc.5424
Tulyeu, Janyerkye; Søndergaard, Jonas Nørskov; Wing, James Badger et al. Human precursor T follicular regulatory cells are primed for differentiation into mature Tfr and disrupted during severe infections. *Science Advances*. 2025, 11(39), eadv6939. doi: 10.1126/sciadv.adv6939

参考URL

<https://www.cidcr.osaka-u.ac.jp/researchers/james-wing/>

キーワード

regulatory T-cells, human immunology, single cell analysis, mass cytometry (CyTOF).



抗体光感受性物質複合体の腫瘍内投与による光免疫療法の新しい治療戦略



医学系研究科 呼吸器・免疫内科学

招へい教員 **足立 雄一**助教 **三宅 浩太郎**https://researchmap.jp/kotaro_researchmap

研究の概要

近赤外光を用いてがん細胞を選択的に破壊する光免疫療法 (photoimmunotherapy: PIT) は、抗体と光吸収色素を結合させ、光照射によって結合した細胞のみを傷害する革新的ながん治療法である。光吸収色素 IRDye700DX (IR700) は照射時のみ活性化し、非照射部位では作用しないため、副作用が少なく高い標的特異性を有する。しかし、*in vivo*での治療効果が十分でない点が課題とされてきた。本研究では、その一因として抗体の腫瘍内到達効率に着目し、CD44を標的とした抗体-IR700複合体を腫瘍内に直接注入する手法 (IT) を検討した。その結果、静脈内投与 (IV) と比較して標的細胞への結合率が著しく増加し、腫瘍増殖抑制効果が大きく向上した。さらに、投与から照射までの待機時間を30分に短縮しても同等の治療効果が得られ、1時間以内で完結する新たな治療プロトコルの可能性を提示した。

研究の意義と将来展望

本研究は、光免疫療法の治療効果をさらに高めるための新しい戦略を提案した点に意義がある。腫瘍内投与というアプローチにより、抗体の局所集積を効率的に高め、治療効果を増強できることを示した。また、従来の静脈投与方法と比較して待機時間を大幅に短縮し、投与から照射までを1時間以内に完結できる治療プロトコルを確立したことは、臨床応用

において大きな利点となる。今後は、腫瘍内照射デバイスとの組み合わせにより、外来でも実施可能な即時施行型光免疫療法への展開が期待される。さらに、他の標的抗体への応用や複数抗原を対象とした戦略により、固形がん全般への臨床的拡張が見込まれる。本成果は、光免疫療法の臨床実装を加速させる新たな方向性を示すものである。

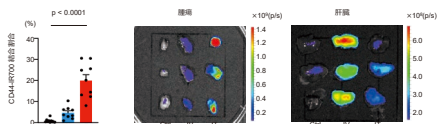


図1 左：同種移植腫瘍細胞へのCD44-IR700の投与なし (Ctrl)、経静脈的投与 (IV)、腫瘍内投与 (IT)の各治療群におけるフローサイトメトリーを用いたCD44-IR700結合割合 中、右：IVISイメージングを用いた腫瘍・肝臓へのCD44-IR700の分布

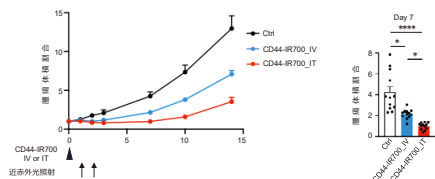


図2 同種移植腫瘍マウスへのCD44-IR700の投与なし (Ctrl)、静脈内投与 (IV)、腫瘍内投与 (IT) し、近赤外光照射による光免疫療法の効果。治療開始前の腫瘍体積を1とした腫瘍体積の比率の推移 (左)、治療7日目の腫瘍体積比率 (右)。
*: $p < 0.05$. ****: $p < 0.0001$

特許

論文

Adachi, Yuichi; Miyake, Kotaro; Ohira, Kila et al. Enhancing the efficacy of near-infrared photoimmunotherapy through intratumoral delivery of CD44-targeting antibody-photoabsorber conjugates. *eBioMedicine*. 2025, 112, 105566. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105566

参考URL

キーワード

光免疫療法、腫瘍内投与、肺癌、抗体光感受性物質複合体

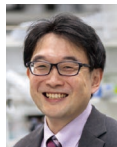


健康が持続する身体を再現よく作り出す 細胞連携機構

微生物病研究所 生体統御分野

教授 石谷 太

<https://researchmap.jp/read0148831>



ライフサイエンス

研究の概要

成人の体内で生じた不良な細胞が癌などの疾患を引き起こすことはよく知られている。我々は本研究により、身体が作られる発生過程でも不良な細胞が頻繁に作られてしまうことと、作られてしまった不良細胞を感知して排除する機構が存在し、その働きによって健康が持続する身体を再現性よく作り出すことができることを見出した。加えて、この不良細胞排除機構（「細胞競争」とも呼ばれる）のマーカ分子としてFoxo3などを同定した。また、不良細胞排除機構の機能が破綻すると、不良な細胞が内包された身体が形成されてしまい、結果、運動機能の発達に異常が生じたり、癌が生じたり、老化症状が早期に生じたりしてしまうことも明らかにした。

研究の意義と将来展望

本研究は、身体づくりの早期での細胞活動が将来の健康に影響を及ぼしうること、言い

換えると、成体での疾患や老化の原因が実は発生期に起因する可能性を示している。また、同様の不良細胞排除機構が成体で活動し、癌などの疾患発症を防いでいる可能性も示している。本研究によって同定したマーカーを利用して、この機構の生涯にわたる機能が明らかにすることにより、免疫細胞を介さない新たな生体防御機構を明らかにできるだろう。

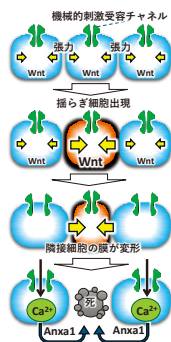


図1) 不良細胞の出現と排除

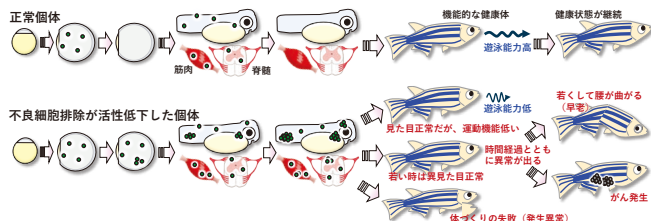


図2) 発生期の不良細胞排除が将来の健康持続を支える

特 許

論 文

Aoki, Kana; Ishitani, Tohru et al. Mechano-gradients drive morphogen-noise correction to ensure robust patterning. *Science Advances*. 2024, 10, 2357. doi: 10.1126/sciadv.adp2357
Matsumoto, Kana; Akieda, Yuki; Ishitani, Tohru et al. Foxo3-mediated physiological cell competition ensures robust tissue patterning throughout vertebrate development. *Nature Communications*. 2024, 15, 10662. doi: 10.1038/s41467-024-55108-x

参考URL

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

キーワード

不良細胞排除機構、細胞競争、細胞連携



Mff の選択的スプライシングによる AMPK 介在性リン酸化と抗ウイルス応答の制御

理学研究科 生物科学専攻

教授 石原 直忠

Researchmap <https://researchmap.jp/10325516>



ライフサイエンス

研究の概要

ミトコンドリアの形態と機能は、細胞内シグナルや周囲の環境にตอบสนองして動的に変化していることが知られています。ミトコンドリア外膜タンパク質 Mff (mitochondrial fission factor) は、Drp1 (dynamin-related protein) をミトコンドリア分裂部位に局在化させるのみならず、MAVS (mitochondrial antiviral signaling) タンパク質による抗ウイルス応答の制御にも関与することを以前に見出しています (Y. Hanada et al, Nature Communications 2020) (図1)。Mff は AMPK (AMP-dependent protein kinase) によりリン酸化されることが知られていますが、その制御の詳細は十分に理解されていませんでした。

今回の研究から、Mff はマウスにおいて組織特異的な mRNA スプライシングを受けること、また Mff 欠損細胞に単一の Mff アイソフォームを導入する実験から、選択的スプライシングにより、AMPK によるリン酸化、ミトコンドリア分裂、および抗ウイルス応答が制御されることが明らかになりました (図2)。

研究の意義と将来展望

ミトコンドリア上での Mff の複数の機能が、選択的スプライシングと AMPK を介したリン酸化によって調節されることを見出しました。この知見は、自然免疫応答がどのようにエネルギー代謝経路によって制御されているか、その分子機構の理解に大きく貢献することが期待されます。

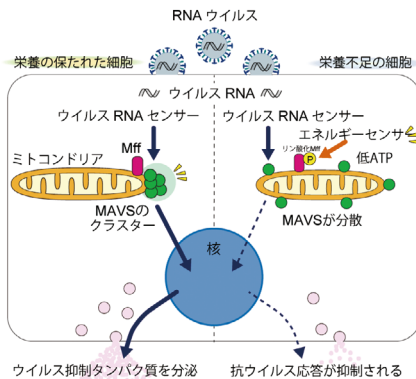


図1 RNAウイルスに対する応答は、ミトコンドリアのMffタンパク質によってエネルギー依存的に制御される

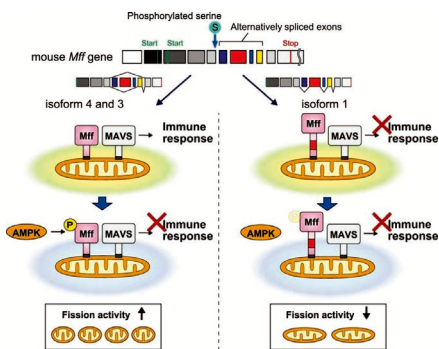


図2 Mff の選択的スプライシングが自然免疫応答に及ぼす効果

特許	
論文	Hanada, Yuki et al. Alternative splicing of Mff regulates AMPK-mediated phosphorylation, mitochondrial fission and antiviral response. Pharmacol. Res. 2024, 209, 107414. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107414
参考URL	https://mitochondria.jp/
キーワード	ミトコンドリア、自然免疫応答、代謝制御



プラズマ細胞の骨髄移動機構とその意義の解明

感染症総合教育研究拠点 生体応答学チーム

教授 伊勢 渉

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

ライフサイエンス

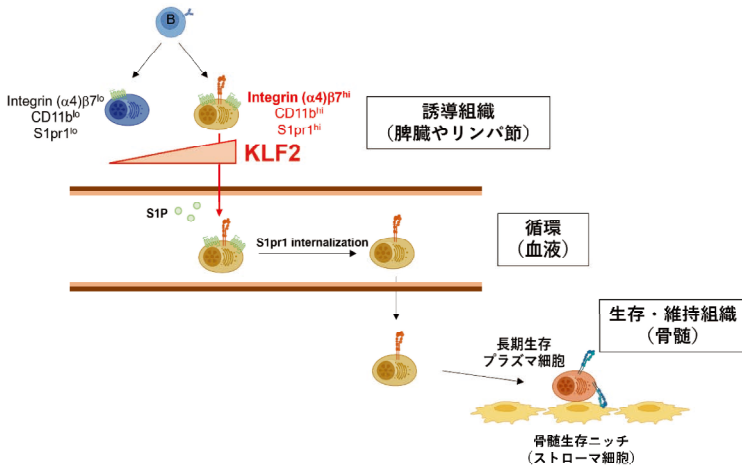
研究の概要

ウイルス感染防御に必須の働きをする中和抗体は、プラズマ細胞によって産生される。プラズマ細胞は基本的に短命な細胞で、ほとんどが誕生から数日以内にリンパ組織内で死滅してしまう一方で、一部の細胞がリンパ組織を離れて骨髄へ移動し、長期生存することがわかってきた。しかしどのようなプラズマ細胞が骨髄へ移動する能力を持つのかについては不明であった。本研究では、リンパ組織で誕生したプラズマ細胞のうち、インテグリンβ7陽性プラズマ細胞が骨髄へ移動する能力を持つ細胞であることを初めて明らかにした。さらにそのようなプラズマ細胞の誘導に不可欠な転写因子としてKLF2を同定した。

最後に、KLF2依存的なプラズマ細胞の骨髄移動は、持続的な抗体産生とウイルス感染防御に必要不可欠であることも証明した。

研究の意義と将来展望

本研究により、中和抗体を産生するプラズマ細胞が長期生存の場である骨髄へ移動するメカニズムが初めて明らかとなった。またプラズマ細胞が骨髄に移動し長期生存することが持続的な感染防御に必須であるという、プラズマ細胞の骨髄移動の生理的意義が明確に示された。本研究の成果は、プラズマ細胞の効率的な骨髄移動を狙ったワクチンの開発につながる可能性がある。



特許

論文

Ise, Wataru; Koike, Takuya et al. KLF2 expression in IgG plasma cells at their induction site regulates the migration program. Journal of Experimental Medicine. 2025, 222(5), e20241019. doi: 10.1084/jem.20241019

参考URL

<https://sites.google.com/cider.osaka-u.ac.jp/iselab/home>

キーワード

抗体、ワクチン、プラズマ細胞、感染症



Foxp3-Ikzf1 複合体による 制御性 T 細胞の機能安定性制御

免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学

特任准教授 **市山 健司**

Researchmap https://researchmap.jp/ichi_ken



ライフサイエンス

研究の概要

今回我々は、制御性 T 細胞 (Treg) において転写因子 Ikzf1 が自身の Exon 5 (Ikzf1 Exon 5:IkE5) 領域を介して Foxp3 と結合することを見出した (図1a)。さらに、Treg 特異的に *IkE5* を欠損させると、IFN- γ の過剰産生を介した Treg の機能不安定化が誘導され、マウスが重篤な炎症性疾患を発症することから、Foxp3 と Ikzf1 の相互作用が Treg の機能安定性維持に重要であることを明らかにした (図1b)。また、ヒト Treg においても IKZF1 の発現を減少させることで、Treg の機能不安定化が誘導可能であることを見出し、治療標的としての可能性を提示した (図2)。

研究の意義と将来展望

近年、Treg が様々なヒト免疫関連疾患で重要な役割を担っている可能性が明らかになって以降、ヒトの免疫疾患制御に向けて Treg を操作あるいは標的とした治療法の開発が世界中で注目を集めている。本研究成果

に基づいて、Foxp3 および Ikzf1 の相互作用を標的として Treg の機能安定性を人為的に制御可能な方法が確立できれば、自己免疫疾患や癌などの様々な免疫関連疾患に対する画期的な治療法の開発に繋がることが期待できる。

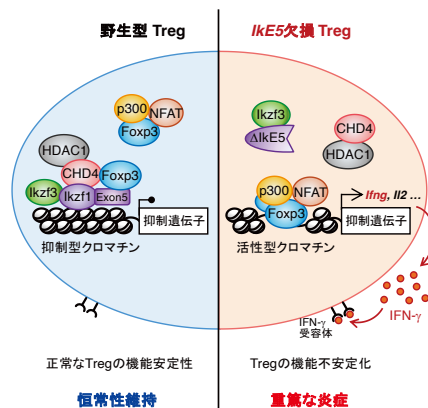


図2

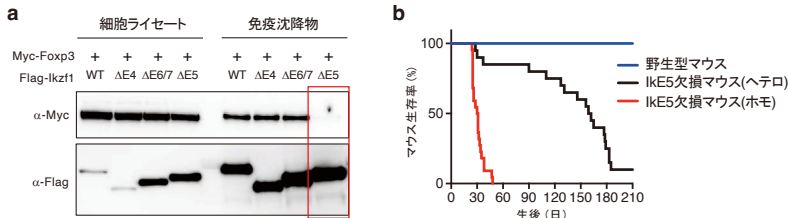


図1

特許	PCT/JP2023/025690
論文	Ichiyama, Kenji; Long, Jia; Kobayashi, Yusuke et al. Transcription factor Ikzf1 associates with Foxp3 to repress gene expression in Treg cells and limit autoimmunity and anti-tumor immunity. <i>Immunity</i> . 2024, 57, 2043-2060. doi: 10.1016/j.immuni.2024.07.010
参考URL	https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/upload_img/Commentary%20Immunity_240807.pdf
キーワード	制御性 T 細胞、転写因子、Foxp3、Ikzf1

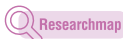


大規模細胞内1分子イメージングによる新規薬剤スクリーニング

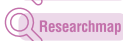
生命機能研究科 1分子生物学研究室



教授 上田 昌宏

<https://researchmap.jp/MasahiroUeda2018-SBC>

特任教授 廣島 通夫

<https://researchmap.jp/read0208996>

ライフサイエンス

研究の概要

細胞内の生体分子の挙動を観測する1分子イメージングを活用し、生体分子の機能を阻害する化合物をスクリーニングする新規手法の開発に成功しました。この手法では、シグナル伝達に伴う標的分子の拡散運動の変化、多量体形成、内在化などの分子挙動を指標とし、薬剤の作用を評価します。こうした指標は従来の薬剤探索では活用されていなかったため、既存薬とは異なる作用機序を持つ新規薬剤の開発や、承認済み薬剤のリポジショニングへの応用が期待されます。

チャンネルなどの膜タンパク質の機能発現メカニズムを解明する基礎研究にも有力なツールを提供します。

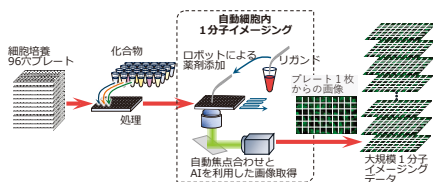


図1 大規模1分子イメージングによる薬剤スクリーニングの概要

研究の意義と将来展望

大規模細胞内1分子イメージングを上皮成長因子受容体(EGFR)に影響する薬剤のスクリーニングに適用することで、EGFRの拡散運動の変化、多量体形成、内在化といった複数のイベントに影響を与える化合物を取得できました。このアプローチは、従来のスクリーニングで検出されにくい化合物を選択できるため、新規の薬剤探索や従来法では評価が難しかった標的分子に対する薬剤開発に有効な選択肢となります。また、本手法の基盤技術である自動化された大規模細胞内1分子イメージングは、細胞膜上の受容体やイオン

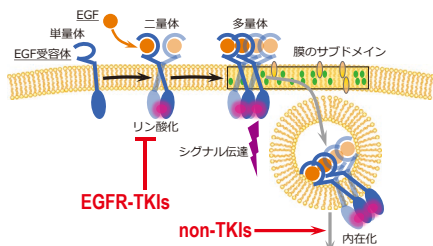


図2 1分子スクリーニングから得られた、EGFRに対して異なる効果を示す化合物

特許 特許第6952300号、特許第7226825号、US11002728B2、US11567293B2、特願2023-031358

論文 Yasui, Masato; Hiroshima, Michio et al. Automated single-molecule imaging in living cells. Nature Communications. 2018, 9, 3061. doi: 10.1038/s41467-018-05524-7
Watanabe, Daisuke; Hiroshima, Michio et al. Single molecule tracking based drug screening. Nature Communications. 2024, 15, 8975. doi: 10.1038/s41467-024-53432-w

参考URL https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_group/detail/2

キーワード 1分子イメージング、大規模自動化計測、細胞膜受容体、薬剤スクリーニング

数滴の血液で AI が見抜く、 あなたの本当の健康年齢

蛋白質研究所 計算生物学研究室

特任助教 **王 梓**

 https://researchmap.jp/zi_wang



蛋白質研究所 蛋白質有機化学研究室

特任教授（名誉教授）**高尾 敏文**

 https://researchmap.jp/Toshifumi_Takao

ライフサイエンス

研究の概要

生物学的年齢とは、体の健康状態や老化の進行度を示す指標です。本研究は、血液中のステロイド代謝に着目し、その生成経路の情報を人工知能（AI）技術に統合することで、体の健康状態や老化の進行度を示す「生物学的年齢」を高精度に推定するモデルを開発したものです。わずか数滴の血液から22種類のステロイドを同時測定し、それらの相対的な濃度を解析することで、個体差や測定誤差に影響されない信頼性の高い予測を実現しました。さらに、ステロイド生合成経路を深層ニューラルネットワーク（DNN）に組み込むことで、生物学的解釈を可能とするAIモデルを構築しました。加えて、加齢に伴って拡大する個体差を反映できるように学習過程を組み込むことによって、従来モデルでは表現が困難であった多様な加齢パターンを推測できるようになりました。

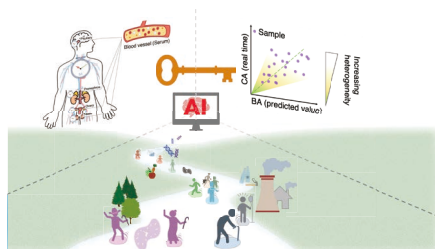


Fig. 1. A general diagram of the AI-powered biological age model.

Top Left: A small blood sample is analyzed to measure 22 key steroids, and the data is fed into an AI system to calculate biological age.

Top Right: The AI-predicted biological age (BA) shows a general correlation with chronological age (CA), but individual differences widen over time.

Bottom: Using the metaphor of a "river widening as it flows downstream," the illustration visualizes how biological age evolves with the passage of time.

研究の意義と将来展望

本研究は、生体内の代謝ネットワークをAIが学習することで、従来困難であった「見えない健康状態」を数値化する新たな枠組みを提示しました。得られた生物学的年齢指標は、加齢に伴う健康リスクの早期発見や、個人に合わせた予防医療の設計に役立つ可能性があります。今後は、ステロイド以外の代謝経路や生活習慣データの統合により、健康寿命の延伸や個別化医療の実現に向けた応用展開が期待されます。

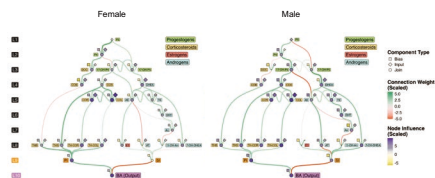


Fig. 2. Visualization of the DNN model constructed on pathways of steroidogenesis.

Sex-specific variations in steroid pathways for female and male models. Distinct colors are used to represent different steroid classes in the steroid labels. Connection weights reflect the influence of hierarchical steroidogenic pathways on BA prediction. Node influence reflects the average contribution of each node as it propagates through the pathway network. Component types illustrate the various sources of endogenous and exogenous influences. Bias, contribution from external pathways; Input, initial concentration; Join, summarized contributions from upstream metabolites.

特許	
論文	Wang, Qiuyi; Wang, Zi; Takao, Toshifumi et al. Biological age prediction using a DNN model based on pathways of steroidogenesis. Science Advances. 2025, 11(11), eadt2624. doi: 10.1126/sciadv.adt2624
参考URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2025/20250319_2
キーワード	生物学的年齢、ステロイド生合成経路、深層ニューラルネットワーク、AIモデル、健康寿命

細胞を生きたまま長時間・高解像で観察できる AI 超音波顕微鏡の開発

工学研究科 物理学系専攻

教授 荻 博次

<https://researchmap.jp/read0042771>



研究の概要

生きた細胞を長時間高解像度で観察する AI 超音波顕微鏡を開発しました。細胞の観察には通常、光学顕微鏡が用いられますが、光照射により細胞がダメージを受けるため、生きた細胞を長時間観察することは困難です。細胞の機能獲得や運命決定を深く理解するには、24時間以上、細胞を高解像度に連続的に観察する必要がありますが、これまでこういった観察を行うことはできませんでした。一方、超音波は、生体への影響が小さいものの、波長が長いため高解像の画像化が困難でした。今回、私たちは超音波画像に適した独自の AI を構築し、解像度の低い超音波画像から光学顕微鏡に匹敵する解像度の画像を生成することに成功しました。この手法によって、24時間を超える長時間にわたって生きた細胞の高解像動画を撮影することにも成功しました。高解像化のポイントとなったのは、あえて波長の長い超音波により作成した画像を学習に組み込んだことです。この逆転の発想が、これまで為し得なかった高解像画像の生成を可能にしました。

研究の意義と将来展望

本研究成果は、生命科学の理解を深め、様々な薬剤効果の評価や診断に利用することができます。さらに、これまでの常識に反して、あえて波長の長い画像を組み込むことで、高

解像化を達成させる可能性を示し、AIによるあらゆる顕微鏡画像の高解像化における重要な指針を与えます。

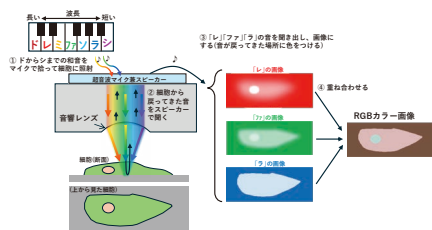


図1 様々な音色からなる超音波を重ね合わせ、音響レンズで絞って細胞に送り、細胞から戻ってきた音のうち、3つの波長の音だけを取り出して画像化する。これは、ピアノのすべての鍵盤を同時に叩いて和音をつくり、これを細胞に送り、細胞から戻ってきた特定の3つの音（例えば「レ」と「ファ」と「ラ」）だけを聞き取り、これにより3色カラー画像を作ることと似ている。

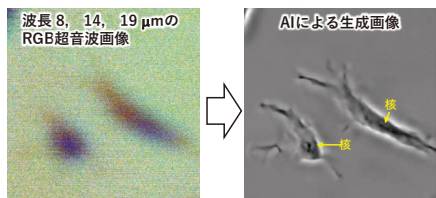


図2 波長8, 14, 19 μm の3つの超音波画像からなるRGB画像（左）から生成した画像（右）。

特許

論文

参考URL

キーワード

Fujiwara, Natsumi; Uno, Midori; Ogi, Hitotsugu et al. Deep-learning generation of high-resolution images of live cells in culture using tri-frequency acoustic images. Phys. Rev. X. 2025, 15, 021015. doi: 10.1103/PhysRevX.15.021015

<http://www-qm.prec.eng.osaka-u.ac.jp>

超音波、顕微鏡、AI、超解像化、非侵襲



ナノクレイゲルによる BMP 骨形成の最適化： 副作用を抑制し良質な骨再生を実現



医学系研究科 整形外科学

特任准教授 **海渡 貴司**



https://researchmap.jp/911_0

教授 **岡田 誠司**



<https://researchmap.jp/okadaseiji>

ライフサイエンス

研究の概要

BMP-2 (BMP) は優れた骨形成作用を持ち、欧米では難治性骨折や脊椎固定手術において骨の癒合を促進するために臨床使用されている一方、炎症反応や過剰な骨形成などの副作用が問題となっています。BMP を安全に使用するには、これらの副作用を抑えつつ、効率的な骨再生を可能にする新世代の骨再生材料の開発が必要です。ナノクレイゲル (nanoclay gel: NC) を BMP と混合して生体内に移植すると、BMP を内部に保持することで炎症反応をほとんど起こすことなく、大きな軟骨形成に続いて、良質な骨を作る (内軟骨性骨化) ことを明らかにしました (図1)。この成果により、BMP を用いた骨再生の安全性・効果が高まり、難治性骨折手術、脊椎固定手術などを受けた患者さんの早期回復に貢献することが期待されます。

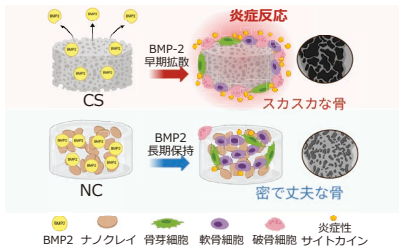


図1

研究の意義と将来展望

本研究により、BMP-2の長所を活かし弱点を克服することに成功し、実臨床でBMP-2をより安全で効果的に使用できるようになる可能性が示されました。高齢化に伴い増加する骨粗鬆症を伴う骨折や加齢に伴う脊椎の変形など、骨を癒合させる治療の需要が高まっています。従来の方法では骨癒合の獲得が困難で長期間の治療を要していた症例に対して、NCとBMP-2の組み合わせは、安全に骨癒合を獲得できる次世代の骨再生治療として期待されます。

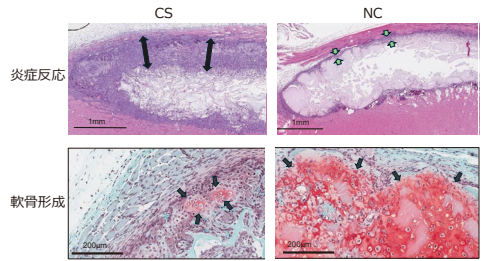


図2

特許

論文 Furuichi, Takuya; Okada, Seiji; Kaito, Takashi et al. Nanoclay gels attenuate BMP2-associated inflammation and promote chondrogenesis to enhance BMP2-spinal fusion. BIOACTIVE MATERIALS. 2025, 44, 474-487. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.10.027

参考URL

キーワード ナノクレイ、骨形成因子、骨再生

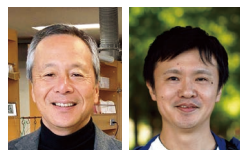
無保護硫酸基存在化での 新規グリコシル化反応の開発

理学研究科 化学専攻

教授 梶原 康宏

 Researchmap <https://researchmap.jp/read0048540>

助教 真木 勇太

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


研究の概要

本研究では、遊離の硫酸基を有した糖供与体を用いる、新規なグリコシル化反応を開発した。硫酸基は脱離などの副反応を引き起こす不安定な官能基である。本研究において、無保護の硫酸基の特性を種々検討したところ、 Na^+ や Li^+ を対カチオンとしたときに無保護の硫酸基が安定化されることを見出した。この無保護の硫酸基を有した糖供与体を金触媒によって温和に活性化したところ、目的の生成物を良好な収率で得ることに成功した。また、無保護の硫酸基が存在した条件においても、糖骨格の2位に導入したアシル系保護基が隣接基関与することで目的の β 選択性が発現することが明らかとなった。この新規なグリコシル化反応によって硫酸化糖鎖であるコンドロイチン硫酸(CS)4糖の合成に成功した。

研究の意義と将来展望

硫酸化糖鎖であるコンドロイチン硫酸(CS)は、細胞分化や神経軸索成長などに関与する重要な生物活性分子である。天然ではN-アセチルガラクトサミン(GalNAc)とグルクロン酸(GlcA)の二糖が繰り返しており、ヒドロキシ基の硫酸化様式によって生物活性が変化する。従来の化学合成では、合成終盤での硫酸基の導入や硫酸基に対する保護基修飾が必要になるなど、工程数増加や合成戦略

の制限が課題であった。本研究によってCS糖鎖を柔軟な戦略で合成できるようになったため、合成した均一な糖鎖を用いて今後CS糖鎖の機能解明が大きく発展すると期待される。

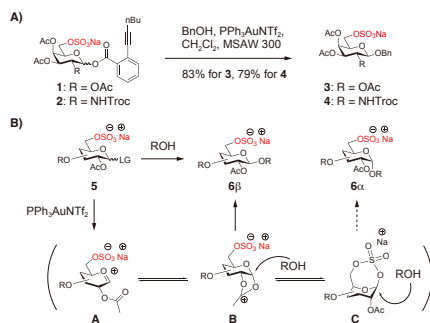


図1 無保護硫酸基を有した糖供与体を用いる新規グリコシル化反応

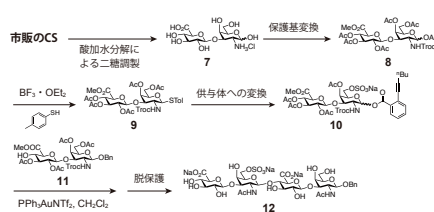


図2 コンドロイチン硫酸の半合成

特 許

論 文

Maki, Yuta; Manbo, Akihiro; Abe, Junpei; Kajihara, Yasuhiro et al. Harnessing free sulfate groups in glycosylation reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2025, 64, e202416743. doi: 10.1002/anie.202416743

参考URL

https://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/kajihara/J_web/index_J.html

キーワード


糖、グリコシル化、硫酸基、コンドロイチン硫酸



ひとつの酵素で分子の右手型と左手型を自在に作り分け

薬学研究科 機能分子製造化学分野

助教 鹿又 喬平

 Researchmap https://researchmap.jp/kyohei_kanomata


ライフサイエンス

研究の概要

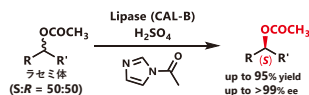
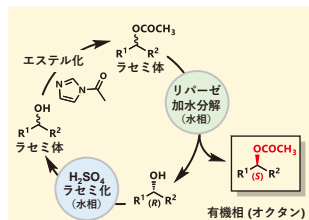
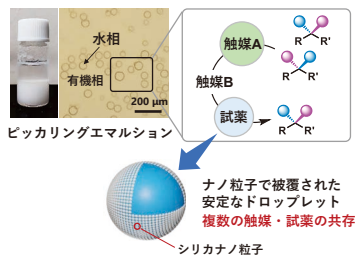
医薬品の多くはキラルな化合物であり、右手型と左手型（エナンチオマー）では全く異なる薬理活性を示す。そのため、両者の精密な作り分けは創薬研究の極めて重要な課題である。酵素は非常に高いエナンチオ選択性を示すためキラル化合物の合成に汎用されているが、一般に片方のエナンチオマーしか得ることができない。

本研究では本来*R*体選択性を示す加水分解酵素のリパーゼを用い、エステル化・ラセミ化・加水分解の3つの反応を同時に組み合わせることで、*S*体生成物を与える反応システムを構築した。このように複数の反応を同一系内で行うには、反応どうしが互いに干渉し

ない設計が必要となる。本研究では、ナノ粒子の乳化作用で得られるピッカリングエマルションを反応場とすることで、3つの反応を空間的に隔離し、本来は共存し得ないこれら3つの反応の統合を実現した。

研究の意義と将来展望

本研究は、筆者らがすでに確立しているピッカリングエマルション中での*R*体収束的な変換と組み合わせることで、同じ酵素と出発原料を用いて右手型と左手型の化合物の自在な作り分けを可能にした。本コンセプトは、有機触媒などの人工触媒にも適用可能な応用性の高い手法であり、今後、医薬品の開発研究や製造への貢献が期待される。



特許

論文

Nishio, Tomoya; Akai, Shuji; Kanomata, Kyohei. (S)-Convergent Deracemization of Racemic Esters with (R)-Selective Lipase: Pickering Emulsion Strategy for Enantiodivergent Synthesis Using a Native Enzyme. ACS Catalysis. 2025, 15(8), 6565–6571. doi: 10.1021/acscatal.4c07986

Kin, Takusho; Akai, Shuji; Kanomata, Kyohei et al. Dynamic kinetic resolution of tert-alcohols via combination of a lipase/Bronsted acid in a biphasic reaction medium. Green Chemistry. 2025, 27(32), 9672–9678. doi: 10.1039/D4GC06535B

Moon, Jihoon; Akai, Shuji; Kanomata, Kyohei et al. Lipase/H₂SO₄-cocatalyzed dynamic kinetic resolution of alcohols in Pickering emulsion. ChemCatChem. 2023, 15(18), e202300878. doi: 10.1002/cctc.202300878

参考URL <https://handai-seizo.jp/>

キーワード 酵素反応、不斉反応、キラル化合物、乳化



扁桃体セマフォリンシグナルによる 情動・代謝・造血応答の統合的制御

免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御学

寄附研究部門准教授 **姜 秀辰** <https://researchmap.jp/sujinkang>

医学系研究科 先端免疫臨床応用学

特任助教 **中西 由光** <https://researchmap.jp/fdksdeij-adrf32cd>

特任助教 **泉 真祐子** https://researchmap.jp/m_izumi



ライフサイエンス

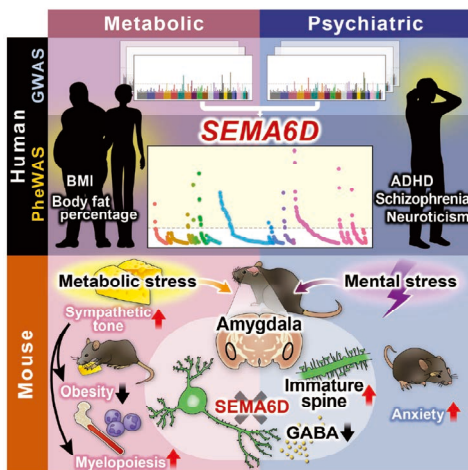
研究の概要

神経・免疫・代謝関連の中核制御機構を明らかにするため、扁桃体抑制性ニューロンに発現する Semaphorin 6D (SEMA6D) に注目した。ヒト大規模データ解析により、SEMA6Dは統合失調症やADHDなどの精神系形質と、BMIや体脂肪量といった代謝系形質の双方に関連する遺伝子であることを見出した。SEMA6D欠損マウスでは不安様行動の増強、交感神経過活動に伴う肥満抵抗性、末梢血球増加や骨髄造血亢進が認められた。空間トランスクリプトミクス解析から、扁桃体

においてSEMA6D - PLXNA4シグナルが神経回路保全とGABAシグナル維持に寄与することを明らかにした。

研究の意義と将来展望

本研究は、扁桃体SEMA6D - PLXNA4シグナルが情動・代謝・造血応答を統合的に制御する中枢分子基盤であることを示した点に意義がある。精神疾患、代謝異常、慢性炎症を貫く共通メカニズムを脳から説明し得る成果であり、今後はこの回路の調節を通じた新規治療標的探索へ展開が期待される。



特許

論文 Nakanishi, Yoshimitsu; Izumi, Mayuko; Kang, Sujin; Kumanogoh, Atsushi et al. Semaphorin 6D tunes amygdalar circuits for emotional, metabolic, and inflammatory outputs. *Neuron*. 2024, 112(17), 2955-2972.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2024.06.017

参考URL

キーワード セマフォリン、扁桃体、不安、炎症、代謝



サブハーモニクス測定を組み込んだ粗さう性 嘔声の評価のための多変量モデルの開発

医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

招へい教員 **北山 一樹**



<https://researchmap.jp/itkktym>

講師 **細川 清人**

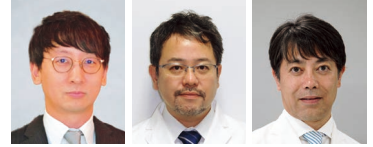


<https://researchmap.jp/drink>

教授 **猪原 秀典**



<https://researchmap.jp/read0046473>



研究の概要

声の粗さう性（ガラガラ声）は、声帯振動の非周期性に由来する主要徴候です。本研究では、サブハーモニクスやカオス性雑音と呼ばれるガラガラ声の特徴を自動検出し、その種類と出現割合を数値化しました。さらに従来の音響指標を統合し、粗造性を0~10で定量化する多変量モデル Acoustic Roughness Index (ARI) を構築しました。ARI は文章音読と持続母音を連結した音声から算出でき、聴覚印象と高い一致を示し、ガラガラ声に対して高い弁別性能を示しました。

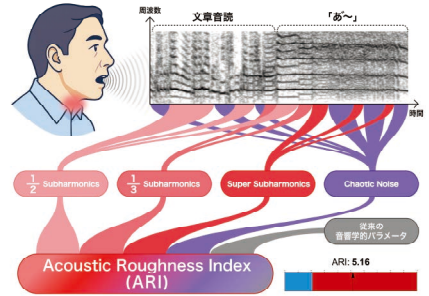


Figure1: ARIの概要図

研究の意義と将来展望

ARIにより、これまで主観評価に依存していた粗さう性の判定を客観化し、治療前後の効果や経時変化を定量で把握できるようになります。臨床研究のアウトカム指標としても活用しやすく、診断の標準化や施設間比較の促進に資すると考えます。今後は多言語・感情音声・歌唱など“非標準発声”への適用拡大、遠隔診療や在宅モニタリングへの実装、AI診断支援との連携を進め、距離や環境に左右されない音声ヘルスチェックの社会実装を目指します。

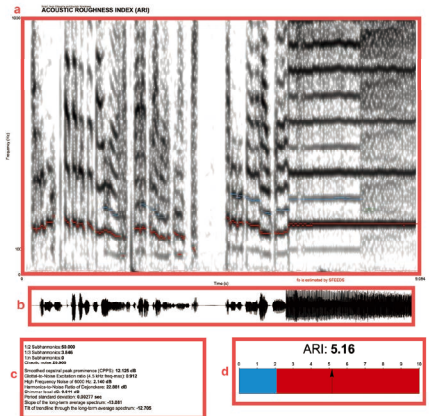


Figure2: ARIの結果出力

特許 特開2025-180166

論文 Kitayama, Itsuki; Hosokawa, Kiyohito; Iwaki, Shinobu et al. A multivariate model incorporating subharmonic measurements for evaluating vocal roughness. NPJ Digit Med. 2025, 8(1), 295. doi: 10.1038/s41746-025-01702-2
Kitayama, Itsuki; Hosokawa, Kiyohito; Iwaki, Shinobu et al. Robust fundamental frequency-detection algorithm unaffected by the presence of hoarseness in human voice. J Acoust Soc Am. 2024, 156(6), 4217-4228. doi: 10.1121/10.0034624

参考URL https://res.osaka-u.ac.jp/ja/research/2025/20250701_1

キーワード 音声解析、嘔声、粗さう性、サブハーモニクス、音響モデル



癌細胞外小胞に内包される癌特徴的 RNA 修飾の同定とその病的意義の解明

薬学研究科 再生適応学分野

講師 神宮司 健太郎

Researchmap https://researchmap.jp/_k_j

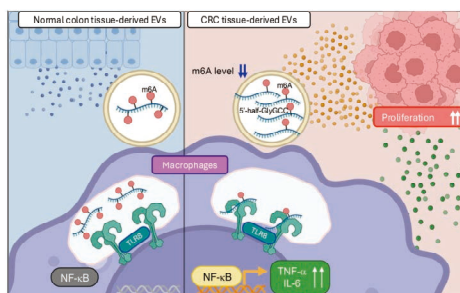
研究の概要

本研究は、「癌細胞が放出する細胞外小胞 (EV) に含まれる RNA が、単なる情報の運び手ではなく、その“化学的な修飾”によって周囲の環境や免疫の働きを変えているのではないか」という発想から始まりました。これまで、細胞の中で起こる RNA 修飾の異常が癌に関係することは知られていましたが、EV 中の RNA がどのように修飾され、どんな役割を果たすのかは分かっていませんでした。そこで私たちは、独自に開発した超高感度の分析技術を用い、EV 内の RNA 修飾を網羅的に解析することに成功しました。その結果、大腸癌由来の EV には、m⁶A という修飾が少ない特定の RNA 断片 (5'-half-tRNA GlyGCC) が多く含まれていることを発見しました。さらに、この RNA 断片が免疫細胞

の一種であるマクロファージに取り込まれると、免疫受容体 TLR8 を刺激し、炎症を引き起こす物質 (TNF α や IL-6 など) の分泌を促して、癌の増殖を助けることがわかりました。

研究の意義と将来展望

本研究によって、癌細胞が放出する EV 中の RNA 修飾が、免疫応答を変化させ腫瘍の進行を促すという新たな仕組みを明らかにしました。これは、EV が単に RNA を運ぶだけでなく、RNA 修飾という化学的特徴を介して生理機能を制御することを示した重要な成果です。今後、この知見を基に、EV 中 RNA 修飾を利用した癌の早期診断マーカーや、修飾制御を標的とした新たな免疫療法の開発が期待されます。



特許 PCT/JP2024/032332、特願2023-147093

論文 Monoe, Yuya; Jingushi, Kentaro; Taniguchi, Kohei et al. Cancer-specific RNA modifications in tumour-derived extracellular vesicles promote tumour growth. J Extracell Vesicles. 2025, 14, e70083. doi: 10.1002/jev2.70083
Kogaki, Takahiro; Ohshio, Ikumi; Ura, Hasumi et al. Development of a highly sensitive method for the quantitative analysis of modified nucleosides using UHPLC-UniSpray-MS/MS. J Pharm Biomed Anal. 2021, 197, 113943. doi: 10.1016/j.jpba.2021.113943
Jingushi, Kentaro; Uemura, Motohide; Ohnishi, Naomi et al. Extracellular vesicles isolated from human renal cell carcinoma tissues disrupt vascular endothelial cell morphology via azurocidin. Int J Cancer. 2018, 142, 607-617. doi: 10.1002/ijc.31080

参考URL

キーワード 細胞外小胞、癌、RNA 修飾



イマチニブ耐性 GIST に対する ピミテスピブとスニチニブ併用療法の 有効性：新たな治療選択肢の可能性

医学系研究科 消化器外科学

講師 **高橋 剛**

医学系研究科 消化器外科学（現：近畿大学奈良病院）

博士課程（現：医学部講師）**寺西 立冴**

医学系研究科 消化器外科学

教授 **土岐 祐一郎**

Researchmap

<https://researchmap.jp/mihogaoka13611>

Researchmap

https://researchmap.jp/ryugo_teranishi

Researchmap

<https://researchmap.jp/ydoki3251>

ライフサイエンス

研究の概要

本研究は、イマチニブ耐性を獲得した消化管間質腫瘍（以下 GIST）に対して、新たな分子標的治療戦略を提示するものである。GIST は機能獲得型 *KIT* 遺伝子変異により駆動され、イマチニブが長年にわたり高い治療効果を示す一方で、二次変異により耐性を生じることが課題である。本研究では、Heat shock protein 90（HSP90）阻害剤であるピミテスピブとマルチキナーゼ阻害剤スニチニブの併用効果を、細胞株およびマウス異種移植モデルを用いて検証した。その結果、両剤の併用は *KIT* シグナル伝達および血管新生経路を同時に抑制し、腫瘍増殖を相乗的に抑制することを明らかにした。特に Golgi 体上で自己リン酸化した *KIT* を減少させ増殖シグナルの抑制・アポトーシスの誘導、PKD2-HIF1 α -VEGF 経路の阻害による血管新生抑制効果など、新たな分子機序を解明した。

研究の意義と将来展望

本研究は、GIST 治療の最大の課題である薬剤耐性に対する、分子生物学的理解に基づく新たな解決策を提示した点に意義がある。HSP90 阻害剤ピミテスピブとスニチニブの併用は、*KIT* シグナル経路と血管新生経路の両面を同時に遮断し、既存薬の限界を超える腫瘍抑制効果を示した。今後は、臨床試験を通じて有効性と安全性を検証し、GIST における治療耐性克服のみならず、腫瘍血管新生を標的としたがん治療全般への応用が期待される。本研究は、企業との共同研究として大阪大学の基礎と臨床を結ぶトランスレーショナルリサーチとして、国際的にも高い評価を受ける成果である。

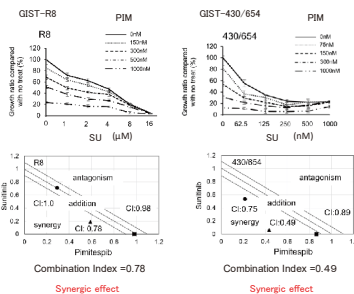


図1 Effect of pimipitepsib and sunitinib combination treatment on imatinib-resistant GIST cell lines.

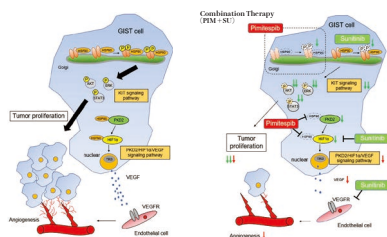


図2 Models of mutant *KIT* signaling and PKD2/HIF1 α / VEGF signaling on intracellular compartments in GISTs.

(Left) Newly synthesized mutant *KIT* stabilized by HSP90 activates the Golgi complex. Activation of the mutant *KIT* signaling pathway by *KIT* autophosphorylation can activate the PI3K-AKT pathway and ERK. HSP90 binds to and stabilizes PKD2 and HIF1 α in GIST cells. Activated PKD2 and HIF1 α induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumor cells.

(Right) The combination of pimipitepsib and sunitinib strongly inhibited the expression of phosphorylated *KIT* and suppressed downstream signaling. Furthermore, it inhibited the induction of angiogenesis by VEGF suppression.

特許

論文

Teranishi, Ryugo, Takahashi, Tsuyoshi; Obata, Yuuki et al. Combination of pimipitepsib (TAS-116) with sunitinib is an effective therapy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer*. 2023, 152(12), 2580-2593. doi: 10.1002/ijc.34461

Saito, Yurina, Takahashi, Tsuyoshi; Obata, Yuuki et al. TAS-116 inhibits oncogenic *KIT* signalling on the Golgi in both imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer*. 2020, 122(5), 658-667. doi: 10.1038/s41416-019-0688-y

参考URL

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

キーワード

消化管間質腫瘍、分子標的治療薬、Hsp90阻害薬