

# 粒径分布の狭い花型ミセルを形成する多糖誘導体の合成と水溶液中における構造解析

理学研究科 高分子科学専攻

教授 寺尾 憲

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



ライフサイエンス

## 研究の概要

加工でんぷんをはじめとする多糖のコハク酸誘導体は、乳化安定剤として広く利用されている。これらが水溶液中でミセル構造を形成することは示唆されているが、ミセル構造は不均一であると推測されており、実際に構造が詳細に決定された例は非常に少ない。この課題に対処するため、本研究では多糖類のひとつであるプルランに飽和アルキル基をもつコハク酸無水物を反応させ、均一なミセル構造の形成に成功した。その結果、図2に示す花型ミセル構造が形成されることを明らかにした。さらに、水溶液のpHを7から10に変化させることで、糖の水酸基の一部が部分的にイオン化し、より小さなミセルへの変化も観測された。

## 研究の意義と将来展望

両親媒性を付与した多糖類は、乳化安定剤として利用されるだけでなく、薬物送達材料としても広く研究されている。一方、食品用途のために工業的に製造された多糖類のミセル構造は、必ずしも均質ではなく、精密な構造解析に適さない場合が多い。本研究では、従来の合成法を再検討し、均一なミセル構造を得ることに成功した。その結果、得られたミセル構造を精密に解析することで、置換基の導入によって形成されるミセル構造の詳細

を明らかにした。今後、油脂の存在下での構造変化を詳細に評価することで、乳化過程におけるミセルの構造変化および界面安定化のメカニズムを解明することを目指す。その成果を通じて、食品、化粧品、医薬分野での乳化剤としての応用展開が期待される。

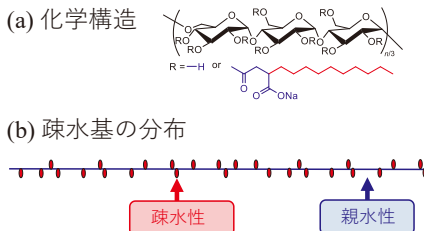


図1. (a) デシルコハク酸プルラン(PuIDS)の化学構造 (b) 疎水基分布の模式図

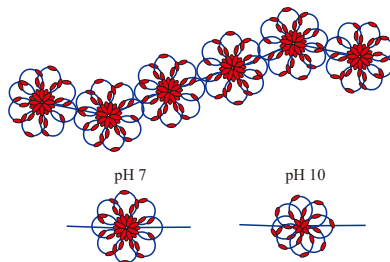


図2. 水溶液中におけるフラワーネックレス型ミセル構造、およびそのpH変化についての模式図。

特許

論文

Suenaga, Risa; Komuro, Yuzu; Terao, Ken. Highly soluble and well-defined polysaccharide-based micelle in aqueous media: Decyl succinic anhydride-modified pullulan. Carbohydr. Polym. 2025, 358, 123504. doi: 10.1016/j.carbpol.2025.123504  
Sato, Takahiro; Yang, Jia; Terao, Ken. Micellar structure of hydrophobically modified polysaccharides in aqueous solution. Polym. J. 2022, 54, 403-412. doi: 10.1038/s41428-021-00561-4

参考URL

<https://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/terao/>

キーワード

多糖、両親媒性高分子、ミセル、食品添加物



# FAP(線維芽細胞活性化蛋白)に対するワクチンは、筋線維芽細胞を抑制することによりマウスの心筋線維化を改善する

医学系研究科 健康発達医学寄附講座

寄附講座教授 **中神 啓徳**



<https://researchmap.jp/hironorinakagami>

寄附講座准教授 **林 宏樹**



<https://researchmap.jp/hayashi-hiro>



ライフサイエンス

## 研究の概要

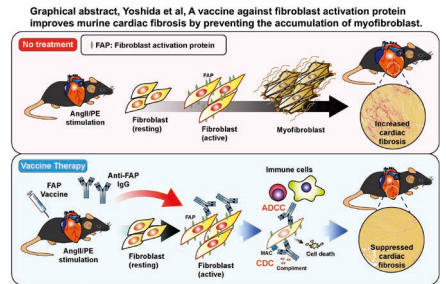
筋線維芽細胞は、高血圧や心筋梗塞などの病態で生じる心筋線維化に関与する主要な細胞である。線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)は筋線維芽細胞活性化の比較的特異的な分子マーカーであり、潜在的な標的分子である。我々は、FAPを標的とするワクチンを用いて、アンジオテンシンおよびフェニレフリン負荷による圧負荷モデルマウスにおいて、筋線維芽細胞の蓄積を抑制し心筋線維症を軽減できることを明らかにした。FAPワクチン投与マウスにおいて、全身性または臓器特異的な炎症は認められなかった。本研究は、FAPワクチンが心筋線維化に対する治療ツールとなり得ることを実証した。

## 研究の意義と将来展望

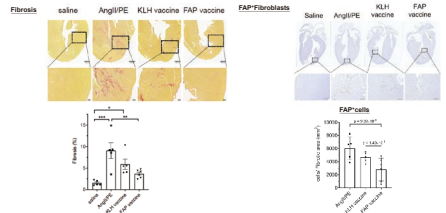
高血圧などの慢性ストレスは心筋線維化を引き起こし、最終的には心室拡大と心肥大を伴う心不全へと進行する。筋線維芽細胞は心筋線維化に関与しており、筋線維芽細胞を標的とする治療は注目を集めている。

筋線維芽細胞は組織修復過程における組織リモデリングに重要な役割を果たすと言われているが、FAPワクチンは心筋梗塞および皮膚損傷モデルのような急性期疾患の回復期

においても影響を認めなかった。本研究は心筋線維症治療におけるFAPワクチンの有効性を初めて実証したものである。また本研究は、FAPワクチン接種またはFAP抗体は、慢性心不全患者のより幅広い患者層への適用可能性が示された。



## Improvement of cardiac fibrosis by elimination of activated Fibroblast with FAP cell elimination vaccine



特許

論文

Yoshida, Shota; Hayashi, Hiroki; Kawahara, Takuro et al. A Vaccine against fibroblast activation protein improves murine cardiac fibrosis by preventing the accumulation of myofibroblasts. *Circ Res.* 2025, 136(1), 26-40.  
doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325017

参考URL

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

キーワード

心線維化、筋線維芽細胞、ワクチン

# 複数の細胞活動を同時に追跡するための マルチカラー生物発光イメージング法の開発



産業科学研究所 生体分子機能科学研究分野

准教授 **服部 満**

<https://researchmap.jp/mhatto>

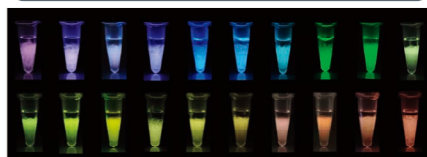
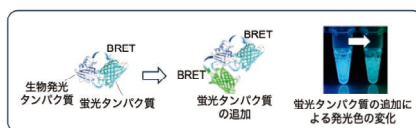
教授 **永井 健治**

<https://researchmap.jp/ng1>

ライフサイエンス

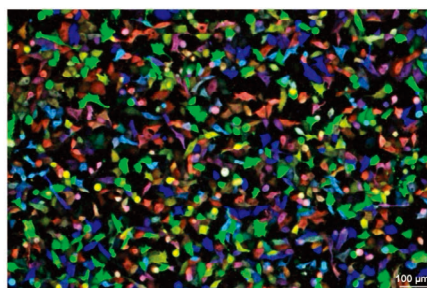
## 研究の概要

ヒトの身体を構成する細胞は、集団内でそれぞれが異なる運命や環境への応答など、固有の個性を示します。そのため、研究において個々の細胞を識別する手法の重要性が高まっています。私たちは細胞の標識手法として、従来一般的に用いられていた蛍光ではなく、励起光を必要としない生物発光を利用しました。まず、生物発光の発光色を増やすために、生物発光タンパク質と蛍光タンパク質とを組み合わせることで波長を変化させる方法を用い、20色の生物発光タンパク質シリーズ「eNLEX」を開発しました。さらに、eNLEXの異なる発光色を顕微鏡などで識別するため、スマートフォンカメラなどに用いられているカラーCMOSカメラを活用した撮影手法を導入しました。最終的に、異なる色で発光する複数の細胞を、生きたまま同時に観察することに成功しました。



20色の生物発光タンパク質「eNLEX」

図1



eNLEXを発現する培養細胞のカラーCMOSカメラによる撮影像

図2

## 研究の意義と将来展望

生物発光とカラーカメラを組み合わせることで、簡便かつ低コストな観察システムにおいても、複数の細胞を同時に観察することが可能となります。この手法は、基礎研究にとどまらず、再生医療研究や創薬分野への応用拡大が期待されます。

### 特許

### 論文

Hattori, Mitsuru et al. Creating coveted bioluminescence colors for simultaneous multi-color bioimaging. Science Advances. 2025, 11(4), adp4750. doi: 10.1126/sciadv.adp4750

### 参考URL

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

### キーワード


生物発光、ルシフェラーゼ、イメージング、カラーカメラ



# パルミトイル化による細胞の掃除機能（オートファジー）開始のメカニズム

医学系研究科遺伝学／生命機能研究科

准教授 濱崎 万穂

 Researchmap [https://researchmap.jp/\\_maho-hamasaki](https://researchmap.jp/_maho-hamasaki)



ライフサイエンス

## 研究の概要

本研究では、細胞の掃除機能であるオートファジーがどのように始まるのかを分子レベルで解明しました。オートファジー開始には、リン酸化酵素 ULK1 に脂肪酸が付加される「パルミトイル化」が必須であることを発見しました。この修飾は ZDHHC13 という酵素によって行われ、修飾された ULK1 はオートファゴソーム形成部位へ集積し、PI3K 複合体を活性化します。これにより、細胞内の不要な物質を包み込み分解するプロセスが効率的に進行します。逆にパルミトイル化が阻害されるとオートファジーが起こらず、細胞恒常性の維持が損なわれることが明らかとなりました。

## 研究の意義と将来展望

オートファジーは、がん、神経変性疾患、老化など多くの疾患と深く関わる生命現象です。本研究では、オートファジー開始の鍵となるパルミトイル化の役割を明らかにし、その制御機構を体系的に初めて示しました。基礎研究は、一見細かい現象の解明に見えますが、実は創薬ターゲット発見の礎であり、将来の新しい治療法開発につながる重要な土台です。今回の知見は、ZDHHC13 や ULK1 を標的にした創薬や細胞機能改善への応用が

期待されます。基礎研究による分子機構の理解は、創薬ターゲットの発見を促す原動力であり、本成果はオートファジー異常に起因する疾患の予防や治療に向けた新しい道を開く重要な基盤となります。

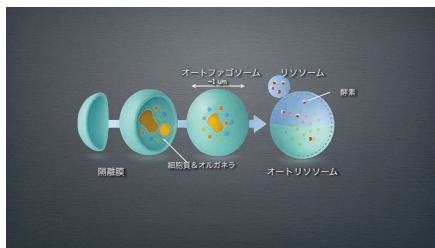


図1: オートファゴソーム形成機構

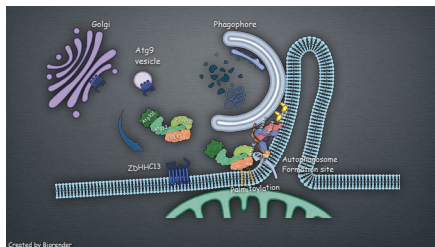


図2: ULK1 のパルミトイル化によるオートファジー開始のメカニズム

特許

論文

参考URL

キーワード

Tabata, Keisuke; Imai, Kenta; Hamasaki, Maho et al. Palmitoylation of ULK1 by ZDHHC13 plays a crucial role in autophagy. Nature Communications. 2024, 15(1), 7194. doi: 10.1038/s41467-024-51402-w

田端佳介, 濱崎万穂. 『オートファジー制御における S-パルミトイル化の役割』. 生化学, みにれびゅう. 2025年, 第97巻, 第5号

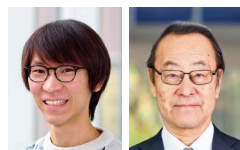
<https://yoshimori-lab.com/member/?co-creation>

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2024year/hamasaki2024-9-24>

オートファジー、分解、初期膜形成メカニズム

# 線維芽細胞をがん治療の新たな標的に

感染症総合教育研究拠点



特任助教（常勤）**原田 昭** [https://researchmap.jp/akikazu\\_harada](https://researchmap.jp/akikazu_harada)

特任教授（常勤）**菊池 章** <https://researchmap.jp/read0042908>

## 研究の概要

腫瘍組織はがん細胞や免疫細胞、血管内皮細胞に加え、間質環境の中心をなす線維芽細胞によって構成される。近年、線維芽細胞は単なる均質な構造支持細胞ではなく、様々なサブタイプに分かれ独自の機能を有することが明らかになってきた。こうした不均一性が生まれる分子基盤を理解することは、がん細胞や免疫細胞に次ぐ第3の治療標的として線維芽細胞にアプローチするうえで重要である。そこで私たちは大腸がんをモデルに線維芽細胞の不均一性が形成される機序の解明を目指した。

ヒトおよびモデルマウスの一細胞 RNA シーケンスや試験管内モデルを用いた解析の結果、線維芽細胞サブタイプの一つである Inflammatory fibroblast が低酸素環境で誘導され、

さらに血管内皮細胞と相互作用することでその環境を維持していることが判明した。その一方でがん細胞にも作用し、低酸素環境でありながら腫瘍の増大を促進していることが明らかとなった。本研究により線維芽細胞が他の間質細胞と相互作用することで、その不均一性を維持し、がん病態に影響を及ぼすことが示唆された。

## 研究の意義と将来展望

線維芽細胞は様々な細胞腫の周りに存在しており、腫瘍組織内のハブとして細胞間の相互作用を形成している。その多様性がいかに生み出されるかを理解することで、線維芽細胞を標的とした新たな治療アプローチの創出につながる事が期待される。

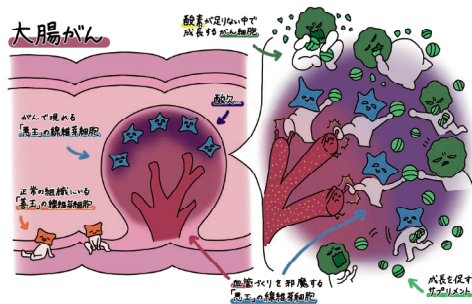


図1

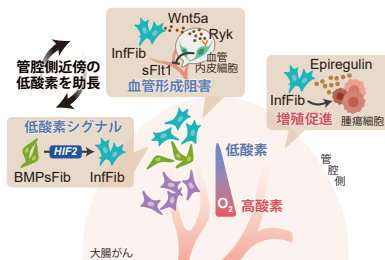


図2

特許	
論文	Harada, Akikazu et al. Hypoxia-induced Wnt5a-secreting fibroblasts promote colon cancer progression. Nature Communications. 2025, 16, 3653. doi: 10.1038/s41467-025-58748-9
参考URL	<a href="https://www2.cider.osaka-u.ac.jp/bioreg/">https://www2.cider.osaka-u.ac.jp/bioreg/</a>
キーワード	がん、線維芽細胞、低酸素、Wntシグナル



# 自ら作りだす細胞内の熱が神経分化を駆動する

ヒューマン・メタバース疾患研究拠点

特任教授（常勤）原田 慶恵

Researchmap <https://researchmap.jp/read0115454>

ライフサイエンス

## 研究の概要

温度は、あらゆる生化学反応を支配する最も基本的な物理量の一つであり、細胞機能は細胞内温度に大きく依存している。我々は、細胞が遺伝子発現パターンや形態を劇的に変化させる「細胞分化」に着目し、神経モデル細胞を用いて細胞内温度が分化過程に及ぼす影響を検討した。その結果、神経細胞は分化に伴い細胞内温度が約1°C上昇すること、転写や翻訳を阻害すると細胞内温度が低下し神経突起の伸長が抑制されること、さらに分化誘導後に細胞核を数度加熱すると分化が促進されることを見出した。加えて、分化誘導後に細胞内温度の上昇を阻害すると分化が阻害され、その抑制効果は核の加熱によって回復することも明らかになった。これらの結果は、細胞内で生じる自発的な熱産生が転写・翻訳反応の活性化を介して細胞分化を駆動するという新たなメカニズムの存在を示唆している。

## 研究の意義と将来展望

本研究により、細胞が分化する過程において、転写や翻訳反応の活性化に伴って産生された熱が、さらに細胞内の転写・翻訳反応を促進し、神経細胞分化を加速させる現象が明らかとなった。私たちはこの現象を「温度シグナリング」メカニズムとして提唱する。

温度シグナリングは、神経分化に限らず、他の多様でダイナミックな生命現象にも広く備わっている可能性がある。今後、この概念は生命機能の理解に新たな視点をもたらすと

ともに、熱による神経細胞機能の制御が神経再生を伴う治療法の発展に寄与することも期待される。

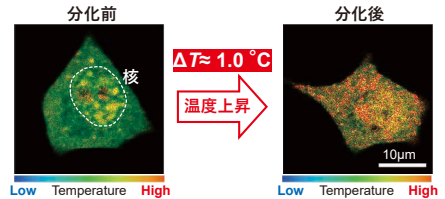


Fig1. 神経分化過程における細胞内温度イメージング  
神経成長因子添加24時間後、分化した神経モデル細胞の核と細胞質の温度は、分化前よりも約1度高くなった。

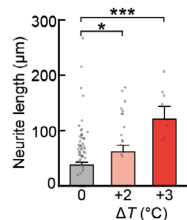
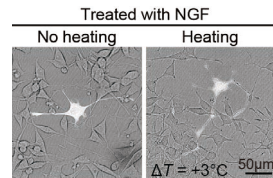


Fig2. 細胞内加熱による神経突起伸長促進  
非加熱細胞と比較して、加熱細胞の神経突起の長さは加熱温度に比例して増加した。

特許

論文

参考URL

キーワード

Chuma, Shunsuke et al. Implication of thermal signaling in neuronal differentiation revealed by manipulation and measurement of intracellular temperature. Nature Communications. 2024, 15(1), 3473-3473. doi: 10.1038/s41467-024-47542-8

<https://sites.google.com/view/bio-quantum-sensing/home>

細胞内温度計測、細胞分化、温度シグナリング



# 経カテーテル冠動脈投与は心臓への mRNA 内包 Lipid nanoparticle 送達において有用である



医学系研究科 心臓血管外科学

博士後期課程 伴田 一真

<https://researchmap.jp/kazumahanda>

招へい准教授 川村 匡

[https://researchmap.jp/mk\\_mk](https://researchmap.jp/mk_mk)

教授 宮川 繁

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

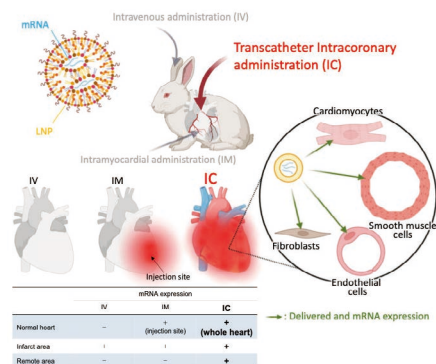
## 研究の概要

本研究は、心臓へのメッセンジャー RNA 内包 Lipid Nanoparticle (mRNA-LNP) 送達における最適な投与経路を解明するため、経カテーテル冠動脈投与 (IC) の有効性を静脈内投与 (IV) および心筋直接投与 (IM) と比較したものである。正常および虚血再灌流 (I/R) モデルウサギ心において、Firefly Luciferase (FLuc) mRNA-LNP を用い分布と発現を解析し、さらに VEGF mRNA-LNP を用いて治療効果を評価した。その結果、IC 投与は IV 投与より有意に高く、IM 投与と同等の強度を示しながら心筋全体に広範かつ強い発現を誘導した。I/R モデルにおいても、IC は梗塞部のみならず非梗塞部まで広範な mRNA 発現を認め、治療効果を検証するために VEGF mRNA-LNP の IC 投与を行うと、他の投与方法 (IV, IM) と比較して、より顕著な線維化抑制、微小血管増加、左室拡大抑制と心機能改善を実証した。

## 研究の意義と将来展望

本研究により、IC 投与は mRNA-LNP を心臓の広範囲に届け得る有力な方法であることが初めて示された。IV 投与では効率的な心臓送達は実現しておらず、IM 投与の高侵襲

性と局所偏在性を克服できる点で優れている。急性心筋梗塞発症時に冠動脈カテーテルインターベンションと同時に施行可能であることから、低侵襲かつ臨床実装性が高い。さらに、心筋梗塞後の心不全発症に寄与する非梗塞部を含む発現分布は、病的リモデリングの抑制に有効であり、抗線維化因子や血管新生因子など多様な mRNA 治療の基盤となる可能性を秘めている。今後は至適投与量、反復投与、安全性評価に加え、心臓指向性 LNP や細胞特異的送達技術との組み合わせにより、効果最大化とオフターゲット低減を図り、革新的 mRNA 治療の確立につながる事が期待される。



Handa K, et al. Journal of Controlled Release. 2023;101:381-113623. PMID: 40073981.

### 特許

### 論文

### 参考URL

### キーワード

Handa, Kazuma; Kawamura, Masashi; Miyagawa, Shigeru et al. Effective transcatheter intracoronary delivery of mRNA-lipid nanoparticles targeting the heart. Journal of Controlled Release. 2025, 381, 113623. doi: 10.1016/j.jconrel.2025.113623

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/surg1/index.html>

メッセンジャーRNA、脂質ナノ粒子、経カテーテル冠動脈投与



# 同種造血細胞移植後再発急性骨髄性白血病に対する新規 CAR T 細胞及び臍帯血由来他家 CAR NK 細胞療法

医学系研究科 血液・腫瘍内科学

教授 保仙 直毅

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



ライフサイエンス

## 研究の概要

AML 患者の多くは化学療法のみでは治らず、同種造血細胞移植を行います。再発により死亡する症例は少なくありません。CAR T 細胞療法は患者自身の T 細胞に遺伝子改変を施してがん細胞を攻撃する治療法で、白血病や悪性リンパ腫などの治療に用いられます。AML に対してその開発が期待されていますが、今のところ良い標的抗原が見つからないのが現状です。我々は、自作した 14,000 個の抗 AML 細胞抗体の中から、多様な HLA-DRB1（白血球の血液型のようなもので人によって型が異なる）のうち約半分の型を認識する KG2032 抗体を見出しました。KG2032 抗体を元に CAR T / NK 細胞を作製すれば、同種移植後に再発した AML 患者の正常血液細胞は攻撃せずに、白血病細胞だけを攻撃することができます。そこで、KG2032 由来 CAR T 細胞、および臍帯血由来 CAR NK 細胞を作製したところいづれも著明な抗腫瘍効果を示しました。

## 研究の意義と将来展望

本研究成果により、今まで同種造血細胞移植をもってしても救えなかった AML 患者の一部を救うことができます。さらに、臍帯血を用いた CAR NK 細胞が実用化されれば、すぐに使える、より安価な遺伝子細胞治療を実現する可能性があります。

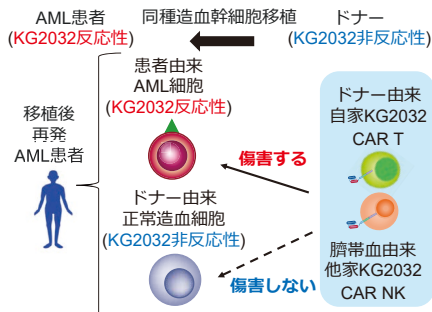


図1 同種造血細胞移植後再発急性骨髄性白血病に対する新規 CAR T 細胞療法

KG2032 反応性 AML 患者が KG2032 非反応性ドナーから同種造血細胞移植を受けた場合、KG2032 由来の CAR を導入したドナー T 細胞あるいは臍帯血由来 NK 細胞を投与すれば、患者由来 AML 細胞は傷害されるが、ドナー由来正常造血細胞は傷害されない。

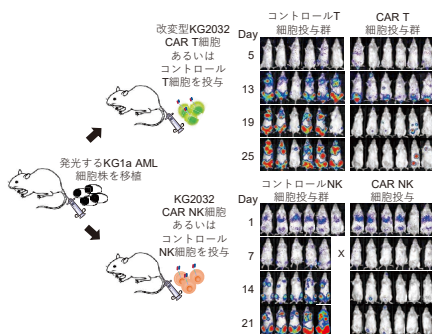


図2 KG2032 CAR T/CAR NK 細胞の著明な抗腫瘍効果  
光の強さが腫瘍量を反映している。コントロール細胞投与群では、経時的な腫瘍量増加が見られるが、KG2032 CAR T/NK 細胞投与群では腫瘍量の増加が見られず、著明な抗腫瘍効果が認められた。

特許	特願2022-188561 (PCT/JP2023/042029)
論文	Ikeda, Shunya et al. CAR T or NK cells targeting mismatched HLA-DR molecules in acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Nat Cancer. 2025, 6, 595-611. doi: 10.1038/s43018-025-00934-1
参考URL	<a href="https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/blдон/">https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/blдон/</a> (JP) <a href="http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/en/laboratory/naoki_hosen/">http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/en/laboratory/naoki_hosen/</a> (EN/JP)
キーワード	CAR T 細胞、CAR NK 細胞、白血病

# 細胞のアメーバ運動を駆動する Ras 活性化因子の同定




生命機能研究科 1分子生物学研究室

助教 **松岡 里実**

 <https://researchmap.jp/read0212004>

教授 **上田 昌宏**

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

## 研究の概要

私たちの体の中には、あちこち動き回る細胞が存在します。例えば免疫系の細胞はアメーバ運動をしており、動く仕組みは、自然界に単細胞で生存するアメーバ細胞と共通していることが知られています。そのため、シンプルな真核生物である細胞性粘菌 *Dictyostellium discoideum* をモデル生物として利用して、細胞が運動する仕組みの研究が進んでいます。アメーバ細胞は、環境中に運動を促すような刺激がなくても、細胞自身が方向を決めて運動を開始することができます（図1）。しかしながら、この細胞の自発的な運動方向決定をどのタンパク質が行っているのかはこれまで明らかになっていませんでした。私たちは、Ras と呼ばれる低分子量 G タンパク質に対して、活性化因子である RasGEFX が働いて、細胞膜上で局所的に Ras の活性化が起こることによって方向が決定し、細胞の運動が起こることを明らかにしました（図2）。

## 研究の意義と将来展望

今回の研究成果は、細胞の自発的な行動を生み出す基本原理の解明に資するものとして意義深いと考えられます。将来的には、体の中での細胞の運動を制御する手法の開発につながる可能性があります。

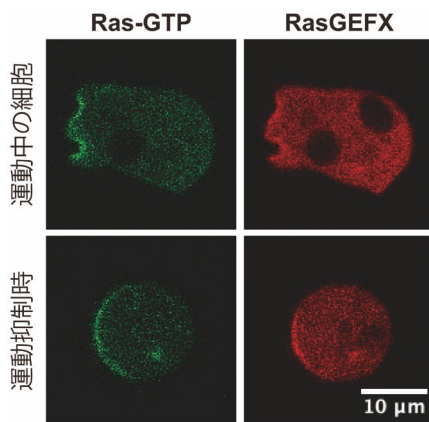


図1 RasGEFX による細胞極性の自己組織化

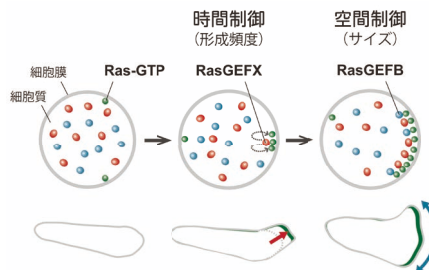


図2 異なる RasGEF 遺伝子による役割分担

### 特許

### 論文

Iwamoto, Koji; Matsuoka, Satomi; Ueda, Masahiro. Excitable Ras dynamics-based screens reveal RasGEFX is required for macropinocytosis and random cell migration. *Nature Communications*. 2025, 16, 117. doi: 10.1038/s41467-024-55389-2  
 Matsuoka, Satomi; Iwamoto, Koji; Shin, Da Young et al. Spontaneous signal generation by an excitable system for cell migration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024, 12, 1373609. doi: 10.3389/fcell.2024.1373609

### 参考URL

<https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/ueda/index.html>

### キーワード

細胞運動、細胞極性、Ras、興奮系、自己組織化



# ゲノムメチル化による *Staphylococcus aureus* の院内適応と病原性制御戦略の解明

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

<https://researchmap.jp/yuminak>



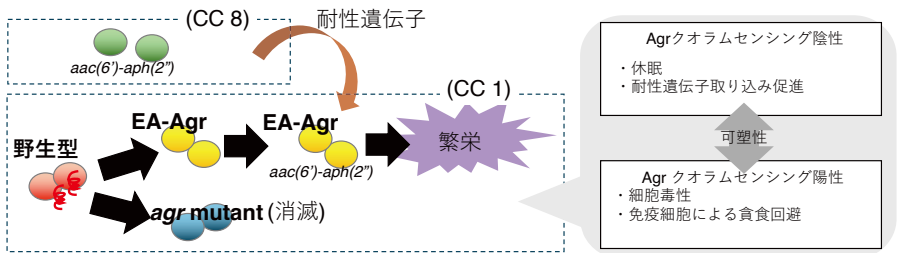
ライフサイエンス

## 研究の概要

院内環境に適応し長期定着する *Staphylococcus aureus* は、院内感染症の主要な原因であるが、その持続性を規定する分子基盤は十分に解明されていなかった。本研究では、病院由来メチシリン耐性 *S. aureus* 株において、ゲノム DNA のメチル化状態が大きく変化していることを見出した。特に DNA メチルトランスフェラーゼ *MraW* を介した 5-メチルトシチン修飾の変化が、病原因子発現を制御する Agr クオラムセンシングの柔軟な制御を可能にし、抗菌薬治療や宿主免疫回避による菌の生存と持続的定着を促進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、*S. aureus* の院内定着性を「遺伝子変異」ではなく「エピゲノム可塑性」という新たな視点から捉えた点に独自性がある。ゲノムメチル化に基づく Agr クオラムセンシングを介した表現型の多様性は、薬剤耐性や毒性発現を可逆的に調節する新たな細菌適応戦略と考えられる。本成果は、既存抗菌薬とは異なる作用機序に基づく抗感染症戦略や、病原性を抑制した菌株を用いる微生物制御技術への応用が期待される。将来的には、病院環境における病原菌制御、皮膚疾患や慢性感染症に対する新規治療法の創出につながる可能性がある。



Environmentally-adapted (EA)-Agr と我々が名付けた進化形態はゲノムメチル化を介して Agr-クオラムセンシングを可逆的に制御することで院内環境で有利に適応する。

特 許

論 文

Yamazaki, Yuriko; Ito, Tomoka; Nakamura, Yuumi; Salcman, Barbora et al. Altered genomic methylation promotes *Staphylococcus aureus* persistence in hospital environment. *Nature Communications*. 2024, 15. doi: 10.1038/s41467-024-54033-3

参考 URL

[https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/yumi\\_matsuoka/index.htm](https://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/yumi_matsuoka/index.htm)

キーワード

院内感染症、*Staphylococcus aureus*、エピゲノム、Agr クオラムセンシング



# ヒト iPS 細胞由来肝オルガノイドを用いた 医薬品開発プラットフォーム

薬学研究科 分子生物学分野

教授 水口 裕之

Researchmap <https://researchmap.jp/read0165079>



ライフサイエンス

## 研究の概要

肝臓は、薬物の代謝、取り込み、排泄において中心的な役割を担っています。そのため、機能的なヒト肝細胞を用いた評価は、in vivo (生体内) での薬物の代謝や毒性を正確に予測するために重要です。近年、これらの試験にヒト iPS 細胞から作製したヒト iPS 細胞由来肝細胞を利用することが試みられてきましたが、薬物代謝能力を含む肝機能が低く、作製に一カ月程度要するなど、安定的かつ効率的な創薬研究を実施するには課題がありました。

本研究では、ヒト iPS 細胞から肝オルガノイド (iHOs) を樹立することで増殖と維持培養を可能にしました。また、この iHOs を、二次元培養下にて肝細胞様細胞 (iHO-Heps) を

へと成熟化する技術を開発し、薬物代謝試験や肝毒性試験へ応用可能か検討しました (図1)。その結果、iHO-Heps は汎用されているヒト初代培養肝細胞や従来のヒト iPS 細胞由来肝細胞と同等以上の機能を有しており、薬物動態評価試験や肝毒性評価が可能であることを実証しました。

## 研究の意義と将来展望

開発した iHO-Heps は、従来の創薬研究で用いられていた肝細胞モデルよりも有用であることを実証しており、より効率的な医薬品開発に資するだけでなく、再生医療を含めた様々な分野の研究を加速することが期待されます。



図1: 本研究の概要

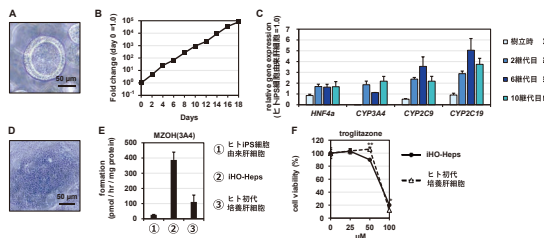


図2: 本研究で得られた結果

特許	PCT/JP2023/006121、特願2024-503155号
論文	Inui, Jumpei; Mizuguchi, Hiroyuki et al. Two-dimensionally cultured functional hepatocytes generated from human induced pluripotent stem cell-derived hepatic organoids for pharmaceutical research. <i>Biomaterials</i> . 2025, 318, 123148. doi: 10.1016/j.biomaterials.2025.123148
参考URL	<a href="https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2025/20250204_2">https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2025/20250204_2</a>
キーワード	肝臓、iPS 細胞、薬物動態、オルガノイド



# 肝臓を病気から守る マクロファージの発見

生命機能研究科 免疫細胞生物学

助教 宮本 佑



<https://researchmap.jp/yumiyamoto>

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

われわれの研究グループは、生体イメージング技術と組織内位置情報を保持した1細胞遺伝子発現解析技術を独自に構築することで、肝臓の入口近傍に分布する一部のマクロファージが腸から流入してくる異物から肝臓を保護していることを発見しました(図1)。また、このマクロファージが原発性硬化性胆管炎や代謝異常性脂肪肝といった難治性疾患の発症・進行を抑制していることを明らかにしました。さらに、特定の長寿関連腸内細菌が産生するイソアロリトコール酸がこのマクロファージの誘導に関与していることを明らかにし、この物質の創薬応用への可能性を見出しました。

## 研究の意義と将来展望

本研究により、腸から恒常的に流入してくる腸内微生物やその関連物質から肝臓および全身を守っている肝臓免疫システムが明らかになりました。腸管由来異物は全身に拡散すると、糖尿病、関節リウマチ、喘息、アルツハイマー病など多岐にわたる疾患を誘導することが示唆されています。そこで、本研究で同定したイソアロリトコール酸を用いて肝臓マクロファージの異物貪食能と免疫制御能を強化することで、肝疾患だけでなく多くの疾患の予防につながることを期待されます。また、イソアロリトコール酸を任意臓器のマ

クロファージにデリバリーし上記機能を引き出すことで、さまざまな臓器における炎症性疾患の治療に応用できる可能性が期待されま

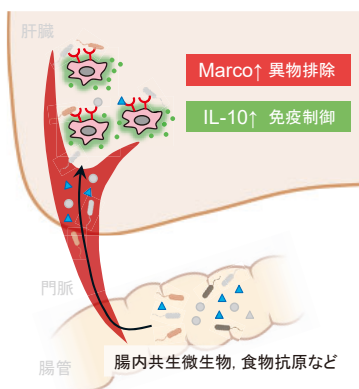


図1 マクロファージによる肝臓恒常性維持メカニズム

## マクロファージを標的とした炎症治療薬



図2 イソアロリトコール酸を用いたマクロファージ標的創薬の概念図

特許	特願2025-72597
論文	Miyamoto, Yu; Kikuta, Junichi; Matsui, Takahiro et al. Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation. Nature. 2024, 629(8013), 901-909. doi: <a href="https://doi.org/10.1038/s41586-024-07372-6">https://doi.org/10.1038/s41586-024-07372-6</a>
参考URL	<a href="https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2024year/isshii2024-4-22">https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2024year/isshii2024-4-22</a>
キーワード	マクロファージ、脂肪肝、胆管炎、創薬標的、イソアロリトコール酸

# 幸福余命による災害・環境リスクの統合評価 —新たな公衆衛生指標の提案—

感染症総合教育研究拠点／EIPM センター

教授 村上 道夫

<https://researchmap.jp/read0123510>



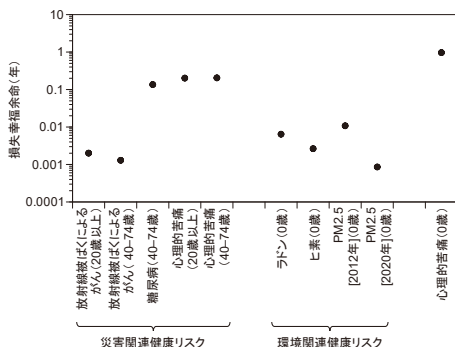
ライフサイエンス

## 研究の概要

本研究は、災害や環境中の有害物質による健康影響を、人々の「幸福な気分で過ごす生涯の長さ（幸福余命）」という新たな視点から比較・評価したものです。従来の死亡率や疾病発生率に基づくリスク評価では見えにくかった、人々の幸福感への影響を数量的に捉えることを可能にしました。具体的には、福島第一原子力発電所事故後の放射線被ばくや糖尿病・心理的苦痛といった災害関連リスク、ラドン・ヒ素・PM2.5などの環境関連リスク、ならびに、平時の心理的苦痛を「損失幸福余命」で比較し、社会全体の幸福度に与える影響を総合的に評価しました。

## 研究の意義と将来展望

本研究は、従来の死亡や疾病中心のリスク評価から一歩進み、「幸福余命の損失」という指標を導入することで、健康政策・環境政策・災害復興政策を横断的に議論できる基盤を築きました。このような指標は、原子力発電所事故後の故郷への帰還による幸福獲得と被ばくのトレードオフや気候変動がもたらす水害や熱中症による死亡とエアコン使用の快適さの関係の解析にも展開されています。成果は、復興支援策の立案や費用対効果評価などに活かされ、企業のCSR・ESG活動にも展開可能です。今後は、損失幸福余命を国際的に比較可能な健康・環境指標として発展させ、災害・気候変動時代における持続可能で幸福な社会の実現に貢献します。



損失幸福余命を用いた災害および環境関連リスクの比較

特許

論文

Murakami, Michio; Ono, Kyoko; Takebayashi, Yoshitake et al. Comparing the risks of environmental carcinogenic chemicals in Japan using the loss of happy life expectancy indicator. *Environmental Research*. 2024, 251(1), 118637. doi: 10.1016/j.envres.2024.118637  
 Murakami, Michio; Ozaki, Akihiko; Ono, Kyoko et al. Comparing the risks of diabetes, psychological distress, and radiation-induced cancer exposure after the Fukushima disaster using the loss of happy life expectancy. *medRxiv*. 2023. doi: 10.1101/2023.05.01.23289327

参考URL

<http://mmurakami.extrem.ne.jp/>

キーワード

リスク評価、幸福度、災害、公衆衛生



# 胃カメラによる膵がん早期発見法の開発

医学系研究科 がんゲノム情報学

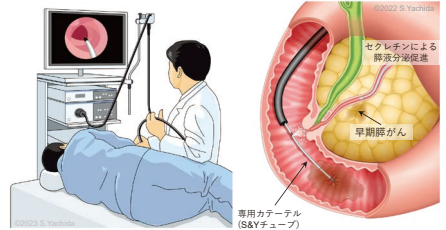
教授 谷内田 真一

Researchmap <https://researchmap.jp/read0210591>

ライフサイエンス

## 研究の概要

膵がんは極めて予後不良ながんであり、わが国においても罹患率と死亡率の上昇が深刻な問題となっています。早期発見が困難であるため、診断時にはすでに転移を伴い、手術の適応外となる症例が多いことが難治性の主因です。本研究では、通常の胃カメラ検査時に合成ヒトセクレチンを静脈投与し膵液分泌を促進したのち、内視鏡先端から新規に開発した専用カテーテルを用いて十二指腸乳頭部を生理食塩水で洗浄・回収する方法を開発しました。回収液中の膵液を解析し、膵がん由来の *KRAS* 遺伝子変異を検出することで、早期膵癌を高精度に診断できることを明らかにしました。本手法は、従来の侵襲的な膵液採取に代わる低侵襲で高精度な分子診断技術として、膵がんの早期発見と予後改善に貢献することが期待されます。

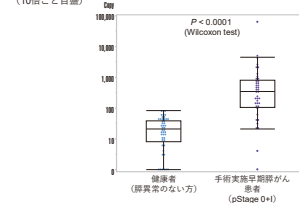


胃カメラの際に膵液の分泌を促すセクレチンを静脈投与し、主膵管の出口である十二指腸乳頭部を生理食塩水20 mLで洗浄し専用のカテーテル (S&Y チューブ) で回収します。その回収液を用いて高感度変異解析技術 (BNA™ clamp Taqman PCR法) により膵がんのドライバー遺伝子である *KRAS* 遺伝子変異を検出。

## 研究の意義と将来展望

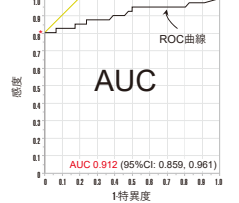
これまで膵がんを早期に診断可能とする有効なスクリーニング法は存在しませんでした。本検査は、CEA や CA19-9 などの腫瘍マーカーとは異なり、膵がん細胞由来の遺伝子変異を直接検出する革新的な分子診断法です。日本で推奨される胃カメラ検診時に膵がんハイリスク者へ本検査を併用することで、早期発見・早期治療が可能となり、膵がん克服に向けた大きな一歩といえます。

**KRAS 10万遺伝子 (コピー) あたりの変異数**



早期膵がんが発見可能！

**KRAS 10万遺伝子 (コピー) あたりの変異数**



特許

論文

Yachida, Shinichi; Yoshinaga, Shigetaka; Shiba, Satoshi et al. *KRAS* mutations in duodenal lavage fluid after secretin stimulation for detection of pancreatic cancer. *Annals of Surgery*. 2025 Feb 4. doi: 10.1097/SLA.0000000000006645. Online ahead of print.

参考URL

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

キーワード

膵がん、早期発見、セクレチン

# GDF15プロペプチドは骨微小環境に作用して 去勢抵抗性前立腺癌の骨転移を促進させる



医学系研究科 泌尿器科学

医員 **山道 岳**

<https://researchmap.jp/urology-osaka-japan>

講師 **加藤 大悟**

<https://researchmap.jp/taigokato>

教授 **野々村 祝夫**

<https://researchmap.jp/read0185096>

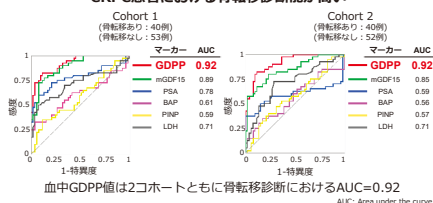
ライフサイエンス

## 研究の概要

4種類の前立腺癌細胞株の培養上清に対して質量分析を行い、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対する新規血液バイオマーカーとしてGDF15 propeptide (GDPP)を同定した。そしてGDPPがCRPCの骨転移巣から豊富に分泌されるだけでなく、骨転移微小環境に作用して腫瘍を進行させることを細胞株実験と骨転移モデルマウスを用いて明らかにした。さらに大阪大学医学部附属病院で診療を行った185名の患者試料を用いて、血中GDPP値がPSAだけでなく既存の骨代謝マーカー(ALP, LDH, OC, BAP, PINP, TRACP 5b)と比較して最も骨転移診断能が高く、骨シンチグラフィを用いて骨転移量を数値化したBone Scan Indexに対してもGDPPが最も強く相関していることを明らかにした。

針を変更することが可能となり、患者の予後改善に大きな影響を与えると考えられる。さらに前立腺癌に限らず、骨転移指向性の高い乳癌・腎癌・肺癌を対象としてGDPPの腫瘍横断的な骨転移バイオマーカーとしての有用性を検討し、適切なカットオフ値を用いて骨転移診断が可能であることを見出した。大阪大学が中心となり2026年より臨床性能試験を開始し、骨転移診断マーカーとしての薬事承認、保険承認を目指す。

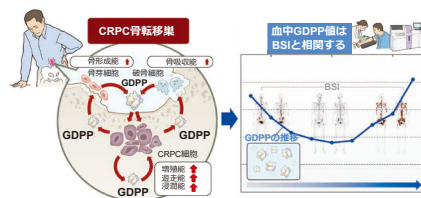
### GDPPは既存の血液バイオマーカーよりCRPC患者における骨転移診断能が高い



## 研究の意義と将来展望

GDPPが骨転移微小環境に作用してCRPCの骨転移を進行させることで、CRPC患者の骨転移に対する新規血液バイオマーカーとなる可能性が示された。この発見により骨転移を有するCRPC患者における病勢進行の早期把握が可能となるため、従来のPSAのみで病勢評価に比べて早期に治療方

血中GDPP測定はCRPCの骨転移に対する新規バイオマーカーとして有用である



特許 特願2019-211488

論文 Yamamichi, Gaku; Kato, Taigo; Nonomura, Norio et al. Diagnostic and prognostic significance of tartrate-resistant acid phosphatase type 5b in newly diagnosed prostate cancer with bone metastasis: A real-world multi-institutional study. *Int J Urol.* 2023, 30(1), 70-76. doi: 10.1111/iju.15063  
Yamamichi, Gaku; Kato, Taigo; Nonomura, Norio et al. GDF15 propeptide promotes bone metastasis of castration-resistant prostate cancer by augmenting the bone microenvironment. *Biomark Res.* 2024, 12(1), 147. doi: 10.1186/s40364-024-00695-6

参考URL

キーワード 去勢抵抗性前立腺癌、骨転移、バイオマーカー



# 分子の指紋捜査に基づく 核酸結合タンパク質の探索

基礎工学研究科 物質創成専攻

准教授 山元 淳平

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

ライフサイエンス

## 研究の概要

生体の遺伝情報を担う DNA は遺伝情報の本質であり、その情報伝達には多くの核酸結合タンパク質が直接 DNA にアクセスする必要がある。このため、核酸結合タンパク質の遺伝的欠失や変異は、さまざまな疾患の原因となる。本研究では、核酸に結合するタンパク質を網羅的に探索可能とする「指紋標的濃縮法」を開発し、非標準 DNA 高次構造の一つであるシトシン四重鎖に結合するタンパク質の探索を行った。得られた候補タンパク質の性質解析を行った結果、核小体構成タンパク質の一つであるヌクレオリンが上記核酸に結合し、その構造を変化させることを新たに見出した。

は核酸医薬の動態解析や細胞内相互作用タンパク質群の解析においても有力な手段の一つとして活用できることが期待される。

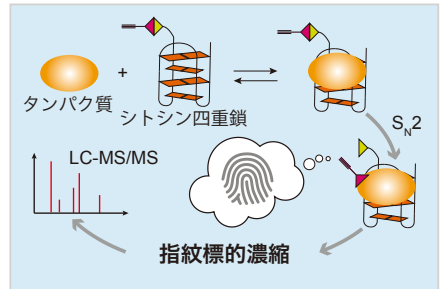


図1：指紋標的濃縮法による核酸結合タンパク質探索

## 研究の意義と将来展望

本研究では、指紋標的濃縮法の原理実証として非標準 DNA 高次構造に結合するタンパク質群の探索をターゲットとしたが、本法は非標準 DNA に限らず、さまざまな核酸に適用可能である点に大きな利点がある。本研究で開発した試薬は、DNA 断片であるオリゴヌクレオチドのみならず、核酸医薬や PCR 産物にも導入が可能である。指紋標的濃縮法に基づく疾患の原因となりうる特殊 DNA 構造を認識するタンパク質群の探索は新規創薬シーズの開拓につながるだけでなく、本手法

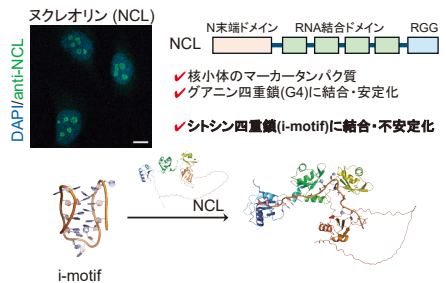


図2：シトシン四重鎖結合タンパク質として同定されたヌクレオリンの性質

特許

論文 Ban, Yuki; Ando, Yuka; Terai, Yuma et al. Profiling of i-motif-binding proteins reveals functional roles of nucleolin in regulation of high-order DNA structures. Nucleic Acids Research. 2024. 52(22), 13530-13543. doi: 10.1093/nar/gkae1001

参考URL

キーワード 機能生物科学、ケミカルバイオロジー、プロテオーム解析、核酸結合タンパク質



# オートファジー障害改善を介した SGLT2阻害薬の腎保護作用の新機構



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

近年、SGLT2阻害薬は糖尿病の有無にかかわらず慢性腎臓病（CKD）の進展を抑制することが明らかとなり、腎臓病治療において注目を集めています。さらに、大規模メタ解析では急性腎障害（AKI）の発症抑制効果も示されていますが、その腎保護メカニズムには未解明の部分が残されています。特に、細胞内分解システムであるオートファジーに関わる機序は十分に理解されていません。糸球体過剰濾過により、アルブミンに結合した飽和脂肪酸などの尿細管への曝露が増加すると、オートファジー障害が生じます。本研究では、SGLT2阻害薬エンパグリフロジン（EMPA）に注目し、尿蛋白の少ない肥満マウスモデルを用いて解析しました。その結果、EMPAは糸球体過剰濾過を改善してアルブミン曝露を軽減し、オートファジー障害を是正しました。さらに、EMPAはオートファジーを改善し、虚血再灌流によるAKIを軽減させました。

## 研究の意義と将来展望

薬剤によるオートファジー制御は多くの疾患で試みられていますが、単に活性を高めるだけではリソソームに過負荷を生じ、十分な効果が得られないことがあります。本研究では、EMPAがリソソーム負担を軽減し、オートファジーを適切に回復させることで腎保護効果を発揮することを明らかにしました（図1）。こ

の新しい機序は、肥満・糖尿病のみならず、オートファジー障害を呈する腎老化にも共通する治療標的となり得ます。今後、EMPAが幅広い患者層に応用され、CKD進行抑制やAKI発症予防に貢献することが期待されます。

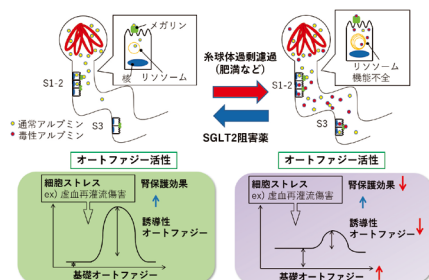


図1

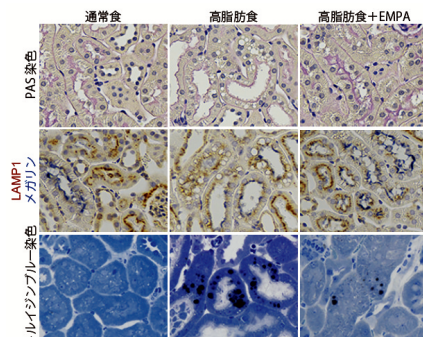


図2

特許	PCT/JP2022/024923, WO2023276828, PCT/JP2023/007230, WO2023163203
論文	Matsui, Sho; Yamamoto, Takeshi; Isaka, Yoshitaka et al. Empagliflozin protects the kidney by reducing toxic ALB (albumin) exposure and preventing autophagic stagnation in proximal tubules. <i>Autophagy</i> . 2025, 21, 583-597. doi: 10.1080/15548627.2024.2410621 Yamamoto, Takeshi; Isaka, Yoshitaka. Pathological mechanisms of kidney disease in ageing. <i>Nat Rev Nephrol</i> . 2024, 20(9), 603-615. doi: 10.1038/s41581-024-00868-4
参考URL	大阪大学腎臓内科ホームページ <a href="https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/kid/index.html">https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/kid/index.html</a>
キーワード	SGLT2阻害薬、オートファジー、肥満、慢性腎臓病、急性腎障害



# 副反応の低減した mRNA 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>

ライフサイエンス

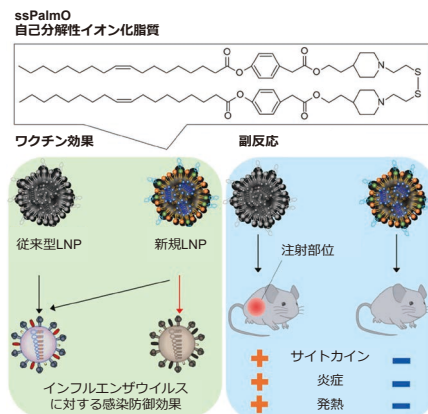
## 研究の概要

メッセンジャーRNA (mRNA) ワクチンは、発熱などの副反応を高頻度で誘発することから、副反応の低減したワクチンの開発が急務となっている。本研究では、mRNA ワクチンの主要成分である脂質ナノ粒子 (LNP) を改造することで、副反応低減型 mRNA ワクチンの開発を試みた。LNP の構成成分であるイオン性脂質に着目しスクリーニングすることで、ssPalmO をイオン性脂質として用いた LNP (LNP<sub>ssPalmO</sub>) が、既存の LNP と比較して炎症性サイトカインの産生を誘導しにくく、低起炎性であることが明らかとなった。また、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルス由来抗原の mRNA を搭載した mRNA-LNP<sub>ssPalmO</sub> ワクチンは、従来型 mRNA-LNP ワクチンと同等の抗原特異的免疫応答を誘導し、ウイルス感染に対して強力な感染防御効果を示した。さらに、mRNA-LNP<sub>ssPalmO</sub> ワクチンは、従来型 mRNA-LNP ワクチンと比較して発熱などの副反応を顕著に低減できることも明らかとなった。本結果はマウスにおける結果であり、今後、ヒトにおいて本 mRNA ワクチンの有用性を検証していく予定である。

## 研究の意義と将来展望

本研究成果は、副反応を誘導しにくく、安心して接種可能な mRNA ワクチンの開発に大きく貢献するものである。さらに、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスによるパ

ンデミックへの対応を視野に入れた mRNA ワクチン開発においても、有用な知見を提供することが期待される。現在、AMED-SCAR-DA の支援のもと、大阪大学ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS 研究センターを中核に、一般財団法人阪大微生物病研究会、CDMO、国立医薬品食品衛生研究所などと連携した産学官体制の下で、非臨床試験および第 I 相医師主導治験の実施に向けた研究プロジェクトが進行中である。国民が安心して接種できる mRNA ワクチンの実現に向け、引き続き開発を推進していく所存である。



ssPalmO をイオン化脂質として用いることで低起炎性脂質ナノ粒子 (LNP<sub>ssPalmO</sub>) の作製に成功した。さらに、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスに対する mRNA ワクチンに適用し、発熱などの副反応を低減しつつ、強力に抗原特異的免疫応答、感染防御効果を誘導し得ることを見出した。

特 許	PCT/JP2024/026712
論 文	Kawai, Atsushi; Yoshioka, Yasuo et al. Low-inflammatory lipid nanoparticle-based mRNA vaccine elicits protective immunity against H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus with reduced adverse reactions. <i>Molecular Therapy</i> . 2025, 33(2), 529-547. doi: 10.1016/j.jmthe.2024.12.032
参考URL	<a href="https://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2024/228">https://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2024/228</a> <a href="https://vaccine-cre.biken.osaka-u.ac.jp/">https://vaccine-cre.biken.osaka-u.ac.jp/</a>
キーワード	ワクチン、感染症、副反応、高病原性鳥インフルエンザ