

金沢医科大学

総合医学研究所年報

第32巻 2021

Annual Report of
Medical Research Institute
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

はじめに

金沢医科大学総合医学研究所は、基礎研究を推進する組織として「生命科学研究領域」、「先端医療研究領域」、国の研究助成事業や寄附研究部を含む「プロジェクト研究センター」並びに大学の保有する研究施設・機器を運用する「共同利用センター」の4部門からなり、金沢医科大学の研究の要として重要な役割を果たしてきました。

本学は「良医（良き医療人）を育てる」ことを建学の精神に掲げています。医学・医療は日々進歩し続けるものであり、大学における高度な教育の展開には、それを支える「研究力」が土台として必要となります。総合医学研究所の取り組むべきミッションとして、大きく5項目：①研究、②研究支援、③教育・診療、④社会地域への還元・貢献、産学（医工）連携、⑤受託事業が掲げられています。

研究所の使命において、第一義は研究であり、令和2（2020）年のCOVID-19パンデミック下においても研究の継続・革新とともに臨床医学との連携をも視野に入れた新しい分野への展開がなされています。また、研究支援の要としても、共同利用センターにおける研究機器の管理及び遺伝子、放射線、実験動物等の施設運用と利用に際しての教育、学内外の研究者や学生への支援を継続し、研究推進に幅広く寄与しています。さらに、臨床研究支援室においては、若手研究者や病院職員の研究開始時の計画作成や成果の英文論文文化への支援及び研究活動全般における問題解決に向けて適切な助言等を行う場として実績を積み上げています。

一方、COVID-19パンデミックにより、これまで計画・準備を進めてきた動物研究施設（研究棟A）計画を延期することになりましたが、新たな研究施設への移行を視野に、共同利用センターの胚操作チームによる受精卵凍結保存・個体化技術による実験動物の系統維持とクリーン化を進めています。また、ワーキンググループで検討を重ねてきた「金沢医科大学バイオバンク（KMU-BB）」を令和3（2021）年4月に設立し、今後の生体試料及び医療情報等の提供による活発な医学研究等により、オーダーメイド医療の実現や医療・福祉に係る新しい価値の創造により、社会に大きく貢献することが期待されています。

総合医学研究所の昨年1年間の活動成果をまとめた本年報をご高覧いただき、研究所員との共同研究、施設・機器類の利活用をお願いするとともに、忌憚のないご意見やご助言をいただければ幸いです。

2021年12月

金沢医科大学総合医学研究所

所長 横山 仁

目 次

I . 研究所概要

1. 設立経緯と目的	1
2. 総合医学研究所沿革	2
3. 組織図	8
4. 職員名簿	9

II . 2020 年度 研究活動報告

研究課題一覧	14
--------------	----

生命科学研究領域

細胞機能研究分野	18
細胞医学研究分野	24
ゲノム損傷応答研究分野	29
遺伝子機能研究分野	32
蛋白質制御研究分野	35

先端医療研究領域

アンチエイジング研究分野	38
糖化制御研究分野	39
ゲノム疾患研究分野	45
腫瘍制御研究分野	51
ヒト幹細胞制御研究分野	55

プロジェクト研究センター

プロジェクト研究センター	60
戦略的研究部	62
環境原性視覚病態研究部	63
先制分子食料科学研究部	71
天然変性蛋白質創薬科学研究部	75
産婦人科微生物・がん免疫研究部	76

共同利用センター	79
----------------	----

Ⅲ．2020年 研究業績

生命科学研究領域	86
(細胞機能研究分野、細胞医学研究分野、ゲノム損傷応答研究分野、 遺伝子機能研究分野、蛋白質制御研究分野)	
先端医療研究領域	90
(アンチエイジング研究分野、糖化制御研究分野、ゲノム疾患研究分野、 腫瘍制御研究分野、ヒト幹細胞制御研究分野)	
プロジェクト研究センター	94
(戦略的研究部、環境原性視覚病態研究部、先制分子食料科学研究部、 天然変性蛋白質創薬科学研究部、産婦人科微生物・がん免疫研究部)	
共同利用センター	107

Ⅳ．研究広報活動・その他

1. セミナー	
市民公開セミナー	112
研究セミナー	117
2. 広報活動	120
3. 外部研究資金等(科学研究費、受託研究費等)	121

研究所概要

Annual Report of Medical Research Institute
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

1. 設立経緯と目的

昭和48年5月に本学研究者の効率的な研究推進と、より一層の研究の向上を目的として研究用大型機器を集中的に管理・運営するための共同研究室が設置された。昭和58年4月に熱帯病輸入感染症の研究と熱帯地域の発展途上国との医療協力を目的として熱帯医学研究所、および遺伝学の教育・研究を目的とした人類遺伝学研究所（生化学部門）が開設された。翌昭和59年5月に遺伝学の臨床応用への貢献と地域社会におけるセンター的役割を担うことを目的として、人類遺伝学研究所に臨床部門が併設された。

これら既設の共同研究室、熱帯医学研究所及び人類遺伝学研究所を母体として総合医学研究所の設立構想が芽生え、平成元年4月1日、基礎医科学研究部門、難治疾患研究部門、臓器置換研究部門、がん研究部門、人類遺伝学研究部門、熱帯医学研究部門、共同利用部門（RIセンター、動物飼育センター）の7部門で総合医学研究所が開設された。

総合医学研究所創設の基本方針は次の4つから成る。

1. 古い形の研究領域に拘ることなく、臨床研究に直結した基礎的研究に主眼を置く。
2. 実際の研究には、評価し易いプロジェクト研究を導入する。
3. 産学共同研究の推進を図る。
4. 海外交流を推進する。

すなわち、本研究所は、基礎・臨床を含め本学の様々な分野の専門家が集まって特定の課題に対して一つの研究グループをつくり各自の研究成果を統合して臨床に応用していくという方式のもとで、本学の医学・医療の向上と研究の活性化を図ることを第一の目的としている。さらに、本学各講座の各種研究活動への援助や市民公開講座を開催し、研究成果を広く発信することを意図している。

金沢医科大学が創立30周年を迎えた平成15年1月には、総合医学研究所も開設14年となり、時代に対応した組織改編が実施された。研究手法の進歩やハイテク・リサーチ・センターの文部科学省認可に伴う共同利用機器の更新・拡大を踏まえて、細胞医学研究部門、先進医療研究部門、人類遺伝学研究部門（生化学、臨床遺伝学）、分子腫瘍学研究部門、共同利用部門（RIセンター、動物飼育センター、形態機器センター、ハイテク・リサーチ・センター）の5部門制で再出発した。また、平成16年度から外部資金による期限付き研究部門が新たに開設され、現在は特別研究部と複数の寄附研究部が活動している。

21世紀に入り、ゲノム医療、再生医療等の医学研究の進展は目覚ましく、そうした研究状況の変化に対応すべく、平成23年6月には新たな組織改編がおこなわれた。独創性がありかつ臨床とつながる研究を進める「生命科学研究領域」および「先端医療研究領域」、国の研究助成事業や寄附研究部を含む「プロジェクト研究センター」並びに研究施設・機器運用のための「共同利用センター」という2研究領域および2センターからなる4本柱の組織体制となり、研究等が進められている。

2. 総合医学研究所沿革

平成元年(1989年)

- 3月23日 第101回理事会において、総合医学研究所設立が承認
- 4月 1日 総合医学研究所開設
初代所長に山崎安朗教授、副所長に能川浩二教授 就任
難治疾患研究部門教授に石川 勲、滝口智夫、高橋信夫を、臓器置換
研究部門教授に津川龍三、がん研究部門教授に伊達孝保、木南義男、
人類遺伝学研究部門教授に松本 勇、熱帯医学研究部門教授に佐藤喜
一を任命
- 6月16日 臓器置換研究部門教授に阿久津哲造を任命
- 7月 1日 副所長に小田島肅夫教授(新任)就任

平成2年(1990年)

- 3月 4日 第1回総合医学研究所春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 4月 1日 がん研究部門教授に高島茂樹、蓮村 靖を任命
- 11月10日 第1回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)
- 11月27日 「金沢医科大学総合医学研究所年報Vol. 1 (1989)」を発行配付

平成3年(1991年)

- 2月27日 第2回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 9月 1日 副所長に木南義男教授(新任)就任
- 10月12日 第2回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成4年(1992年)

- 1月 1日 難治疾患研究部門教授に内田健三、松井 忍を任命
- 3月 1日 第3回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 4月 1日 山崎安朗所長再任、副所長に小田島肅夫教授(再任)、木南義男教授
(再任)就任
- 10月 1日 人類遺伝学研究部門教授に高橋弘昭を任命
- 10月31日 第3回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成5年(1993年)

- 2月28日 第4回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 11月 6日 第4回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成6年(1994年)

- 2月27日 第5回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 10月29日 第5回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成7年(1995年)

- 2月26日 第6回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

- 4月 1日 第2代所長に森本眞平教授(新任)就任、副所長に木南義男教授(再任)、西川克三教授(新任)就任
基礎医科学研究部門教授に石川義麿、人類遺伝学研究部門生化教授に久原とみ子、難治疾患研究部門教授に菅井 進を任命
- 11月18日 第6回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成8年(1996年)

- 3月10日 第7回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 4月 1日 森本眞平所長再任、副所長に木南義男教授(再任)、西川克三教授(再任)就任
- 6月 1日 基礎医科学研究部門教授に藤川孝三郎を任命
- 12月14日 第7回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成9年(1997年)

- 3月 2日 第8回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 4月 1日 森本眞平所長再任、副所長に木南義男教授(再任)、西川克三教授(再任)就任
- 11月 1日 第8回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成10年(1998年)

- 3月 8日 第9回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 4月 1日 第3代所長に木南義男教授就任(新任)、副所長に勝田省吾教授(新任)就任
- 11月28日 第9回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成11年(1999年)

- 3月14日 第10回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 5月23日 金沢医科大学総合医学研究所10周年記念行事の開催(金沢市文化ホール)
- 10月23日 第10回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)
- 12月 1日 「金沢医科大学総合医学研究所開設10周年記念誌」の刊行

平成12年(2000年)

- 3月 5日 第11回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 4月 1日 第4代所長に今西 愿教授就任(新任)、副所長に勝田省吾教授(再任)就任
- 5月 1日 熱帯医学研究部門教授に竹上 勉を、がん研究部門教授に喜多一郎を任命
- 7月 1日 臓器置換研究部門教授に伊川廣道を任命
- 10月28日 第11回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成13年(2001年)

- 3月11日 第12回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)

- 4月 1日 副所長に高橋敬治教授(新任)就任
- 11月10日 第12回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成14年(2002年)

- 3月 3日 第13回春季セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 4月 1日 第5代所長に西川克三教授(新任)、副所長に松井 忍教授(新任)、中川秀昭教授(新任)就任
- 4月 1日 ハイテク・リサーチ・センターが総合医学研究所の下部組織となる
- 11月 2日 第13回秋季セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)

平成15年(2003年)

- 1月 1日 従来の7部門制から5部門制(細胞医学研究部門・先進医療研究部門・人類遺伝学研究部門・分子腫瘍学研究部門・共同研究部門)へ組織を改編
- 3月 2日 第14回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 10月26日 第15回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)

平成16年(2004年)

- 2月21日 第14回研究セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)
- 4月 1日 第6代所長に山本 達教授就任(新任)、副所長に松井 忍教授(再任)、中川秀昭教授(再任)就任
- 4月 1日 寄附研究部門「皮膚真菌学研究部門(ノバルティスファーマ)」を開設、部門責任者に石崎 宏客員教授を任命
- 6月 1日 寄附研究部門「タキサス研究部門(紅豆杉)」を開設、部門責任者に信川高寛教授を任命
- 9月 1日 第7代所長に松井 忍教授就任(新任)、副所長に中川秀昭教授(再任)就任
- 10月23日 第16回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)
- 12月 1日 特別研究部門「環境原性視覚病態研究部門」を開設、部門責任者に佐々木一之客員教授を任命

平成17年(2005年)

- 2月26日 第15回研究セミナー実施(金沢医科大学C41講義室)
- 4月 1日 松井 忍所長再任、副所長に中川秀昭教授(再任)、竹上 勉教授(新任)就任
- 10月22日 第17回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)

平成18年(2006年)

- 2月18日 第16回研究セミナー実施(金沢医科大学病院新館12階大会議室)
- 4月18日 総合医学研究所、臨床研究棟から基礎研究棟へ移転
- 10月21日 第18回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)

平成19年(2007年)

2月 3日 第17回研究セミナー実施(金沢医科大学病院新館12階大会議室)

10月 6日 第19回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)

平成20年(2008年)

1月 1日 環境原性視覚病態研究部門の代表者を変更、代表者に佐々木 洋教授を任命

2月 2日 第18回研究セミナー実施(金沢医科大学病院新館12階大会議室)

4月 1日 第8代所長に伊達孝保教授(新任)、副所長に竹上 勉教授(再任)、友杉直久教授(新任)就任

10月18日 第20回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)

平成21年(2009年)

2月 7日 第19回研究セミナー実施(金沢医科大学病院新館12階大会議室)

4月 1日 伊達孝保所長再任、副所長に竹上 勉教授(再任)、友杉直久教授(再任)就任

5月16日 総合医学研究所開設20周年記念行事を実施
20周年記念講演会(金沢医科大学病院新館12階大会議室)

10月 3日 第21回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)

11月30日 総合医学研究所「20周年記念誌」の発行

平成22年(2010年)

2月 5日 第20回研究セミナー実施(金沢医科大学病院新館12階大会議室)

4月 1日 第9代所長に竹上 勉教授(新任)、副所長に友杉直久教授(再任)就任

10月23日 第22回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)

平成23年(2011年)

2月 4日 第21回研究セミナー実施(金沢医科大学病院新館12階大会議室)

4月 1日 先進医療研究部門教授に竹内正義を任命

6月 1日 組織の改編

10月 8日 第23回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)

平成24年(2012年)

2月10日 第22回研究セミナー実施(金沢医科大学病院新館12階大会議室)

10月13日 第24回市民公開セミナー実施(金沢市文化ホール)

12月 1日 総合医学研究所ホームページ開設

平成25年(2013年)

2月 8日 第23回研究セミナー実施(金沢医科大学基礎研究棟2階会議室)

4月 1日 第10代所長に中川秀昭教授(新任)、副所長に友杉直久教授(再任)就任

10月19日 第25回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

平成26年(2014年)

2月 7日 第24回研究セミナー実施(金沢医科大学基礎研究棟2階会議室)

4月 1日 分子腫瘍研究分野教授に石垣靖人を任命

4月 1日 寄附研究部「先制分子食料科学研究部」を開設(研究代表者古家大祐教授)

10月18日 第26回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

平成27年(2015年)

2月 6日 第25回研究セミナー実施(金沢医科大学基礎研究棟2階会議室)

4月 1日 第11代所長に西尾眞友教授(新任)、副所長に竹内正義教授(新任)就任

4月 1日 寄附研究部「天然変性蛋白質創薬科学研究部」を開設(研究代表者友杉直久囑託教授)

10月17日 第27回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

平成28年(2016年)

2月 6日 第26回研究セミナー実施(金沢医科大学基礎研究棟2階会議室)

4月 1日 細胞医学研究分野教授に岩脇隆夫を任命

10月15日 第28回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

平成29年(2017年)

2月10日 第27回研究セミナー実施(金沢医科大学基礎研究棟2階会議室)

4月 1日 西尾眞友所長再任、副所長に竹内正義教授(再任)就任

10月21日 第29回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

平成30年(2018年)

1月 1日 遺伝子疾患研究分野教授に新井田 要を任命

3月 2日 第28回研究セミナー実施(金沢医科大学医学教育棟5階E51講義室)

7月 1日 遺伝子機能研究分野教授に長内和弘を任命

10月20日 第30回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

12月 1日 総合医学研究所ホームページリニューアル

平成31年／令和元年(2019年)

2月 1日 組織の改編

3月 8日 第29回研究セミナー実施(金沢医科大学医学教育棟4階E41講義室)

4月 1日 第12代所長に横山 仁教授(新任)、副所長に石垣靖人教授(新任)、新井田 要教授(新任)就任

4月 1日 寄附研究部「産婦人科微生物・がん免疫研究部」を開設(研究代表者笹川寿之教授)

6月 1日 共同利用センター 臨床研究支援室を設置

10月 19日 第31回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

11月 30日 総合医学研究所「30周年記念誌」の発行

令和2年(2020年)

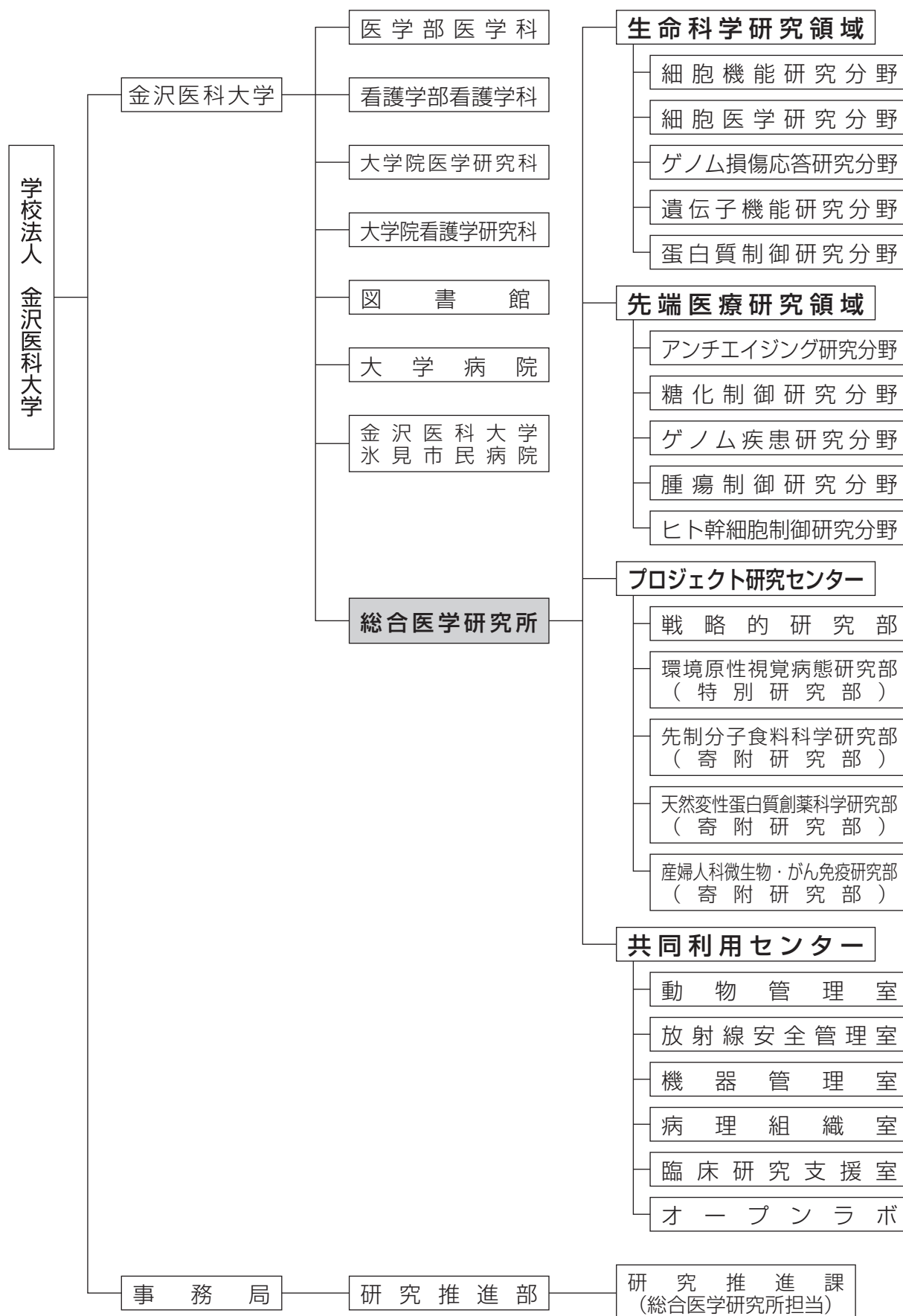
3月 5日 第30回研究セミナー実施(誌上発表)

10月17日 第32回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

令和3年(2021年)

3月19日 第31回研究セミナー実施(金沢医科大学医学教育棟4階E41講義室)

3. 組織図(2021年3月31日現在)



4. 職員名簿 (2021年3月31日現在)

所 長	横山 仁
副所長	石垣 靖人
副所長	新井田 要

■ 生命科学研究領域 Department of Life Science

領域長・教授	石垣 靖人
--------	-------

細胞機能研究分野 Division of Cell and Tissue Biology

教 授	石垣 靖人
助 教	辰野 貴則
助 手	中村 有香

細胞医学研究分野 Division of Cell Medicine

教 授	岩脇 隆夫
助 教	黒田 絵莉子
助 手	赤井 良子

ゲノム損傷応答研究分野 Division of Genome Damage Response Research

教 授 (併※)	岩淵 邦芳
講 師	谷口 真

遺伝子機能研究分野 Division of Molecular and Genetic Biology

教 授	長内 和弘
-----	-------

蛋白質制御研究分野 Division of Protein Regulation Research

准教授	田崎 隆史
-----	-------

■ 先端医療研究領域 Department of Advanced Medicine

領域長・教授	新井田 要
--------	-------

アンチエイジング研究分野 Division of Aging Research

准教授	島崎 猛夫
助 手	山本 聡子

糖化制御研究分野 Division of AGEs Research (Advanced Glycation End-products Research)

教 授	竹内 正義
講 師	高田 尊信
講 師	逆井 (坂井) 亜紀子

ゲノム疾患研究分野 Division of Genomic Medicine

教 授	新井田 要
嘱託講師	尾崎 守
助 教	礪 澄仁
助 教	浦 大樹
技術員 (併※)	高瀬 悦子

腫瘍制御研究分野 Division of Cancer Therapeutics

教 授 (併※)	元雄 良治
特任教授 (併※)	安本 和生

ヒト幹細胞制御研究分野 Division of Stem Cell Research

教 授 (併※)	下平 滋隆
講 師	加藤 友久

■ プロジェクト研究センター Project Research Center

センター長・教授 (併※) 米倉 秀人

戦略的研究部 Division of Innovative Research

特任教授 (併※) 西条 旨子

環境原性視覚病態研究部 Division of Vision Research for Environmental Health

教 授 (併※)	佐々木 洋
教 授 (併※)	小島 正美
嘱託准教授 (併※)	福田 正道
講 師 (併※)	山本 直樹
助 教 (併※)	初坂 奈津子

先制分子食料科学研究部 Division of Anticipatory Molecular Food Science and Technology

教 授 (併※)	古家 大祐
准教授 (併※)	北田 宗弘

客員教授 金崎 啓造

天然変性蛋白質創薬科学研究部

Division of Systems Bioscience for Drug Discovery Based on Intrinsically Disordered Proteins

嘱託教授 友杉 直久

准教授（併） 島崎 猛夫

産婦人科微生物・がん免疫研究部

Division of Gynecology and Obstetrics Research for Microbiology and Cancer Immunology

教授（併※） 笹川 寿之

助手（併※） 齋藤 まゆみ

■ 共同利用センター Research Support Center

センター長・教授（併） 石垣 靖人

動物管理室 Office for Animal Resources

室長・教授（併） 石垣 靖人

講師（併） 谷口 真

主任技術員 荒井 剛志

主任技術員 宮越 友紀

技術員 村野 秀和

技術員 泉 知里

技能員 北野 春樹

技能員 吉本 栄治

技能員 朝山 俊行

放射線安全管理室 Radiation Safety Office

室長・講師（併） 谷口 真

教授（併） 石垣 靖人

主任技術員（併） 北 美紀子

機器管理室 Office for Research Equipment and Resources

室長・教授（併） 石垣 靖人

准教授（併※） 村上 学

講師（併） 谷口 真

講師（併） 高田 尊信

講 師 (併※)	逆井 良
助 手 (併)	中村 有香
主任技術員 (併)	北 美紀子

病理組織室 Histology Laboratory

室長・教授 (併)	石垣 靖人
嘱託技能員	二宮 英明

臨床研究支援室 Clinical Research Support Office

室長・教授 (併)	石垣 靖人
准教授 (併)	島崎 猛夫
准教授 (併※)	櫻井 勝
准教授 (併※)	飯田 安保
講 師 (併※)	逆井 良
参 与	丹羽 修
リサーチアドミニストレーター	畔原 宏明
事務員	三谷 真弓

■ 研究推進課 (総合医学研究所担当)

部 長	上田 正博
課 長	長井 竜洋
課長代理	武田 久美
事務員	山本 龍也
事務員	北川 陽子

(併※) 医学部・看護学部等が本務で研究所に併任

2020年度 研究活動報告

Annual Report of Medical Research Institute
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

研究課題一覧

分野名

氏 名

研究課題

【生命科学研究領域】

細胞機能研究分野

石垣 靖人	走査型電子顕微鏡による脂肪由来幹細胞の品質評価の試み
辰野 貴則	様々な RNA 結合タンパク質によるスプライシング制御機構の解析
中村 有香	脂肪由来幹細胞バンク「さんまる AP」による再生医療研究

細胞医学研究分野

岩脇 隆夫	動物個体レベルで生じる細胞ストレスとその応答機構の実態解明
黒田 絵莉子	ストレス可視化マウスの開発とその利用から目指す加齢性疾患の病態理解
赤井 良子	生体防御、恒常性維持、および代謝調節の分子機構に迫るマウス実験技術

ゲノム損傷応答研究分野

岩淵 邦芳	細胞の DNA 損傷応答と DNA 損傷修復機構の解明
谷口 真	スフィンゴミエリン合成酵素欠損マウスの表現型解析

遺伝子機能研究分野

長内 和弘	Rab 低分子量 G タンパク質による細胞内輸送機構と同遺伝子異常による肺疾患の解明
-------	--

蛋白質制御研究分野

田崎 隆史	ユビキチン E3 リガーゼ UBR4 の生理機能とその分子機構の研究
-------	------------------------------------

【先端医療研究領域】

アンチエイジング研究分野

島崎 猛夫	エクソソーム動態変化のメカニズムと細胞初期化分子機構の解明
-------	-------------------------------

糖化制御研究分野

竹内 正義	現代の飲食物が関与する細胞内毒性終末糖化産物の生成・蓄積と各種細胞障害機序の解明
-------	--

高田 尊信	心筋および骨格筋細胞における毒性終末糖化産物が引き起こす細胞障害機序の解明
逆井（坂井）亜紀子	毒性終末糖化産物（TAGE）蓄積が及ぼす肝および骨芽細胞障害機序の解明

ゲノム疾患研究分野

新井田 要	1. 遺伝学的検査（遺伝子検査、染色体検査）の開発と普及 2. 遺伝性疾患をモデルとしたヒトゲノム機能構造とその異常の解明
尾崎 守	相互転座保因者の遺伝カウンセリングに有用なアプリケーションの開発とその運用
浦 大樹	次世代シーケンサーを用いた基礎研究技術の臨床応用
硯 澄仁	遺伝子診断におけるスプライシング異常の検出法の確立とその病的意義の解明

腫瘍制御研究分野

元雄 良治	がんサポータティブケアにおける医療用漢方製剤の応用とその基礎的・臨床的研究
安本 和生	真の個別化医療確立に向けたびまん性胃癌新規標的治療法の開発

ヒト幹細胞制御研究分野

下平 滋隆	機能性細胞を用いた生体適合性担体の探索および製造システムに関する研究
加藤 友久	ヒト iPS 細胞を用いた基礎及び医療応用研究

【プロジェクト研究センター】

米倉 秀人	血管ネットワーク形成制御の分子機構・血管内皮障害の分子機構
-------	-------------------------------

戦略的研究部

西条 旨子	①カドミウム（Cd）環境汚染地域住民の生命予後に関する研究 ②周産期ダイオキシン暴露の脳神経発達に与える影響
-------	---

環境原性視覚病態研究部

佐々木 洋	①放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究 ②「眼の水晶体の放射線防護に資する機材開発推進および被ばく低減のための多角的研究」水晶体被ばく線量評価手法の開発と実態調査
-------	---

小島 正美	多様な環境条件での電波曝露による眼障害閾値に関する研究
福田 正道	角膜電気抵抗測定装置による PA ヨード消毒剤の角膜上皮細胞に対する安全性の評価
山本 直樹	環境温度による白内障への影響：細胞生物学的手法を用いて
初坂 奈津子	翼状片と眼部UV被ばく量および白内障6病型の関係

先制分子食料科学研究部

古家 大祐	栄養応答シグナルの破綻による加齢疾患発症機構の統合的理解とその制御手段の確立
北田 宗弘	糖尿病性腎臓病における栄養応答シグナル変異とその治療標的としての意義の解明

天然変性蛋白質創薬科学研究部

友杉 直久	新規および既存薬の薬物代謝解析等による新規治療方法の開発研究
-------	--------------------------------

産婦人科微生物・がん免疫研究部

笹川 寿之	<ol style="list-style-type: none"> 1. 新規ヒトパピローマウイルス (HPV) 検査法「The uniplex HPV E6-E7 PCR」を用いた病理学組織中 HPV 型の網羅的解析 2. 子宮頸部高度上皮内病変に対する非侵襲的治療法の開発と HPV 持続感染予測免疫マーカーの検索 3. 前癌病変または癌患者における細胞性免疫応答
齋藤 まゆみ	<ol style="list-style-type: none"> 1. 新規ヒトパピローマウイルス (HPV) 検査法「The uniplex HPV E6-E7 PCR」を用いた病理学組織中 HPV 型の網羅的解析 2. 子宮頸部高度上皮内病変に対する非侵襲的治療法の開発と HPV 持続感染予測免疫マーカーの検索 3. 前癌病変または癌患者における細胞性免疫応答

生命科学研究領域 Department of Life Science

細胞機能研究分野

Division of Cell and Tissue Biology

1. 研究課題

教 授 石垣 靖人

幹細胞と mRNA 代謝ネットワーク

助 教 辰野 貴則

RNA 結合因子の分子細胞生物学的な解析

助 手 中村 有香

脂肪由来幹細胞バンクによる再生医療研究

2. 研究概要

石垣靖人教授と辰野貴則助教、中村有香助手は、RNA 分解経路に関わる因子群の中でエキソンとエキソンのつなぎ目に形成される複合体の修飾や局在に関心をもって研究を進めてきた。辰野助教は独自にスプライシング因子およびその調節因子におけるリン酸化制御に研究を展開してきた。従来は培養細胞系での遺伝子導入実験やノックダウン実験などが主な研究手法であったが、近年普及しているゲノム編集を利用した動物モデルの作製にも取り組んでいる。また、細胞治療プロジェクトの推進に伴い構築してきたヒト脂肪由来幹細胞（ADSC）のバンク化を活用し、多数の企業やアカデミアとの共同研究を進めている。ADSC をバンク化している他大学との共同研究契約により、ADSC としてはかなり大規模なバンクを構築することができた。相互に細胞のやり取りを行うことで、効率的な研究体制の構築が可能となっている。一方では、脂肪組織を破碎洗浄してマイクロフラグメント化して投与する Lipogems について、臨床系の複数講座との共同研究からヒトでの変形性ひざ関節症における安全性試験を成功裏に終了し、いよいよ自由診療実施へと進みつつある。さらに次の世代の治療法開発・実用化を見据えて、マイクロフラグメント、スフェロイド、シート、単個細胞と様々な様態での ADSC を用意できるようにプロトコルを整備してきた。それぞれについて、遺伝子の発現特性やサイトカインの分泌を網羅的に解析し、病態に応じた選択を可能にしている。このため、今後は治療成績の決定因子の探索を行うとともに、再生医療製品としての評価基準や評価方法の開発にも注力していく予定である。

石垣教授は、主に遺伝子解析実験について、基礎研究だけでなく臨床各部門の研究支援を行ってきた。共同利用センター長を担当しているために、そこでの業務から派生した研究活動も多い。また、再生医療センターおよびゲノム医療センターの副センター長を務めてきた。石垣教授は中村助手と共に、金沢工業大学からの大学院生や、臨床系講座の教員や大学院生に対し

て細胞培養や遺伝子解析をはじめとする研究支援業務を行ってきた。中村助手は特に走査型電子顕微鏡の観察技術の開発を行っており、辰野助教は透過型電子顕微鏡を利用した研究のサポートを行っている。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

本研究分野では学内外との共同研究を積極的に行っている。学内においては、臨床系の複数講座との共同研究を実施し論文発表を行っている。若手かつ研究経験の少ない臨床医に限られた時間の中で研究に触れさせ興味を持って実験してもらうことが重要なことと考えている。いかに基礎的な実験を習得させて効率よく実験に取り組みせ研究手法やロジカルなものの考え方を経験してもらい、本人が研究テーマにのめり込む形まで持っていくことが重要であると考えている。これは論文を執筆するときも同様であり、事情の許す限り本人の執筆に時間をかけさせることが多い。幸いにも、今年度は臨床講座と総合医学研究所との3者での共同研究を論文発表までに漕ぎ着けることができた。特に *Nutrients* 誌に発表した論文は泌尿器科学講座の大学院生が中心となって実験を行い、総合医学研究所の竹内グループが糖化産物 TAGE の生成に伴う肝臓と腎臓の間の関連を、我々が測定した遺伝子発現レベルで検討した報告となり、臓器間ネットワークの存在を予期させる興味深い結果を得ることができた。また、*Int J Urol* の発表も別の大学院生の取り組んだ研究成果をまとめたもので、結石の治療を目指した薬剤と遺伝子発現解析を組み合わせた結果を報告することができた (*Nutrients*. 29;13 (1) :80,2020, *Int J Urol*. 28 (3) :339-345,2020)。

また、昨年度から引き続き行われてきた整形外科学講座と金沢工業大学の新谷研究室との3者共同研究では、特殊なハニカム構造とコーティングに改良を重ねることにより、犬における骨再生の誘導に成功した。さらに骨再生の仕組みを明らかにすべく DNA マイクロアレイでの解析を行った結果、コーティングが骨芽細胞に及ぼす影響を遺伝子の発現レベルで解析することに成功した。その結果、コーティングがその発現に影響する遺伝子群について決定し、その遺伝子ネットワークを同定することに成功し1月に電子版で発表することができた (*J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 109 (9) :1283-1291,2021)。この研究には金沢工業大学の代々の大学院生たちが貢献してきた。

一方で、学内での細胞治療プロジェクトの一環として臨床病理学講座と共同研究にてトランスジェニックマウスにおける発がんモデルの解析に参加した (*Oxid Med Cell Longev*. 28;2020:8262730,2020)。同様に疾患モデル動物の解析やヒト疾患には、主に DNA マイクロアレイを利用して関連遺伝子の抽出を行ってきた。遺伝性白内障ラットの解析 (*Biomed Res Int*. 2;2020:7319590,2020)、糖尿病モデルマウスにおける繊維化の解析 (*J Diabetes Investig*. 11 (6) :1470-1481,2020)、乳がんモデルにおける mTOR 経路とメトフォルミンの関連 (*Mol Cancer Res*. 19 (1) :61-73,2021)、慢性疲労症候群モデルマウスにおける漢方薬の投与効果 (*Biol Pharm Bull*. 43 (1) :110-115,2020)、IgG4 関連症候群の解析 (*Mod Rheumatol*. 30 (3) :551-557,2020) などが論文発表まで漕ぎ着けることができた。

金沢工業大学の大澤敏学長のご厚意により、大澤・谷田研究室から修士課程の大学院生1名(國本昂大君)が金沢医科大学へ毎日通って共同研究を実施した。新型コロナウイルス感染症が拡大を続けている中で、金沢工業大学から通ってくれる学生のモチベーションは再生医療への貢献が実感できる研究に参加できることである。できる限り期待に答えることができるようにサポートし、企業との共同研究を実施することができ、2021年3月に開催された日本再生医療学会でポスター発表(オンライン)を行うことができた。

今後も本学に蓄積された財産を生かし産学連携を中心とした研究の推進を進めていきたいと考えている。幸い、本学では共同利用センター、再生医療センター、ゲノム医療センターをはじめとする組織が多様なリソースを持つ上に、研究推進センターの支援を受けることができるために企業との共同研究を進めやすい環境にある。特に細胞治療プロジェクトで構築された30名の日本人から採取された脂肪組織由来幹細胞(ADSC)バンク(愛称:さんまるAP)は、国内屈指の規模を誇るADSCバンクであり、今後も活用が期待される。なお、さんまるAPの幹細胞群は学内にも供給されており、臨床および基礎系の研究に活用されている。

最後に、新型コロナウイルス感染症が猛威をふるう中で、本項および所属教員の研究、共同研究、受託研究等について手厚くサポートいただいた本学研究推進課の皆様、および企業の方々、共同研究を果敢に進めていただいた学内外の関係者の皆様に深く感謝いたします。

(文責 石垣 靖人)

石垣 靖人（教授）

研究課題：走査型電子顕微鏡による脂肪由来幹細胞の品質評価の試み

研究概要

間葉系幹細胞（Mesenchymal Stem Cell: MSC）は骨髄や脂肪などの中胚葉性組織に由来した幹細胞のひとつで、骨、軟骨、筋肉、脂肪、腱など様々な組織に分化する能力や免疫制御機能を有しており、組織幹細胞の中では近年広く研究が行われている。中でも脂肪由来幹細胞（Adipose tissue-Derived Stem Cell: ADSC）は脂肪組織に豊富に存在しており比較的侵襲で簡便に多量に採取可能である。脂肪組織からは同量の骨髄組織に比べ約 100 から 1,000 倍多くの MSC を採取可能であることが知られており近年急速に普及し MSC のソースとして重要な臓器と考えられている。また培養条件下においても ADSC は増殖能に優れ培養技術も確立されているため、比較的短時間で治療に必要な細胞数を培養することが可能である。骨髄由来の MSC と比較して免疫調整因子を分泌するため免疫制御機能が高く、成長因子である VEGF や HGF を多く分泌するため再生能力が高いことが報告されている。このような ADSC の治療法として局所への細胞シート投与がある。多くの場合細胞シートの作成は温度応答性培養皿を利用し、コンプレートの状態から温度を下げてシート様に剥離させる手法がとられている。本研究では DIC 社の温度応答性細胞培養容器 Cepallet™ を用いて作製したシートの特性と、容器からの剥離時に生じるダメージについて検討を行った。コージンバイオ社の ADSC-1 を用いて培養し容器内でシートを形成させた。低温下において容器より剥離させると RNA を抽出して DNA マイクロアレイにより網羅的な遺伝子発現解析を行い、シートを形成させていない容器からの ADSC と比較した。また、剥離した後にシートを固定し、イオン液体によるコーティングを施した後走査型電子顕微鏡で観察し、細胞シートの表面状態や損傷具合を観察した。また、細胞死亡率についてはトリパンブルー染色により評価した。作製されたシートの細胞は、トリパンブルー染色ではほとんど染まらなかったが、DNA マイクロアレイの解析結果からは Cell death and Survival 関連の遺伝子群が変動していたので、シートへのダメージを走査電子顕微鏡で直接観察した。シート上面はデコボコした形状であったが、剥離面は非常に滑らかな形状で細胞の破れや穴は観察できなかった。このため低温による剥離操作は大きな損傷をシートに与えないことが明らかとなった。イオン液体法による電子顕微鏡観察は、2 日間程度かかる従来の試料作製法に比較して、所要時間が 30 分程度と迅速であることが最大の特徴である。このため、製品として出荷する直前に調整したシートの表面を超微細構造まで観察できることから、製品の品質管理の手法として活用されていくことが期待される。

辰野 貴則（助教）

研究課題：様々な RNA 結合タンパク質によるスプライシング制御機構の解析

研究概要

がん細胞ではスプライシング因子のタンパク質発現パターンや活性が異常なため、多様なスプライシング産物が合成されている。また、有害なスプライシング産物はナンセンス変異依存 mRNA 分解機構（NMD）等の RNA 品質管理機構により分解され、細胞死などの不利益な事象が妨げられている。そのため、近年、スプライシングや NMD を標的とする抗がん剤の研究・開発が着目されている。しかし、スプライシングや NMD を標的とする抗がん剤の候補化合物には正常細胞への毒性などの問題が残っており、がん細胞におけるスプライシング機構の詳細な解析が臨まれている。令和 2 年度においては、N6-メチルアデノシン修飾 RNA に結合するタンパク質 YTHDC1 および SR タンパク質によるスプライシング制御機構の解析を中心に研究を行った。

令和元年度に YTHDC1 と結合する SRSF3 は自身の RS ドメインの N 末側において脱リン酸化による制御を受けていることが明らかとなり、また、YTHDC1 と SRSF3 はそれぞれの N 末端および C 末端を利用した 2 つの様式で結合している可能性が示唆された。そこで、YTHDC1 と SRSF3 の詳細な結合様式についてリン酸化制御の観点から解析を行ったところいずれについても脱リン酸化が必要であることが示唆された。

また、NMD 抑制下でのスプライシング制御により様々ながん細胞に与える細胞障害性を明らかにすることを目的とした研究も行った。令和元年度の実験から HeLa 細胞や HCT116 細胞、293 細胞などの細胞株に対しスプライシング阻害剤 Pladienolide B 及び Isoginkgetin による広範囲なスプライシングの阻害では、スプライシング阻害に至適な濃度では強い細胞毒性を示し、また、低濃度のスプライシング阻害剤添加時に NMD を shRNA で阻害したが有意な差は認められなかった。そのため、令和 2 年度においては shRNA を用いた各スプライシング因子の阻害を行ったうえで NMD を阻害することにより、NMD 抑制下でのスプライシング阻害ががん細胞に与える細胞障害性を評価することにしたが、ノックダウン効率が低く、また、MTT 試験法では培養期間も限られるため明確な結果は得られなかった。そこで、ノックダウン効率改善のため自作の shRNA のみではなく siRNA を使用して検討を行い、さらに長期間における細胞毒性の評価を行うためコロニー形成による評価試験法を取り入れて評価を行った。現時点においては HeLa 細胞や A549 細胞等の細胞株で SMG6 と SRSF3 の組み合わせにより細胞障害性を示すことが明らかとなった。さらに、SMG6 のノックダウンを行うタイミングをずらすことにより細胞障害性が軽減されることも明らかとなった。

中村 有香（助手）

研究課題：脂肪由来幹細胞バンク「さんまる AP」による再生医療研究

研究概要

ヒトの脂肪組織由来幹細胞（Adipose tissue-derived stem cell：ADSC）は、体内に豊富に存在する脂肪組織からの分離が容易であるため、ヒト間葉系幹細胞（human Mesenchymal Stem Cell：hMSC）の有用な細胞ソースと見なされてきた。現在、ADSCは幅広い再生医療分野での利用が期待され、実用化に向けた研究開発や実臨床での活用が進められている。我々は自ら樹立したADSCバンク（さんまる AP）由来細胞を活用して、培養上清にて検出可能なパラメータを実験的に取得し、出荷前に必要な性能に関する基準データを提供することを目指している。また、個人差の大きい培養ADSCの細胞治療成績を向上させるために、将来的には薬剤処理や遺伝子導入により治療成績向上が期待される因子群の同定も同時に行うことで、培養ADSC療法の高度化を目指すための基盤データを取得することを目指し、以下のような解析を行った。

まず、ADSCのトランスクリプトーム解析における変動の大きな遺伝子群の抽出を行った。NCBIのGene Expression Omnibus（GEO）に格納されているADSCのデータセットの中からAffymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Arrayで解析された欧米人由来のGSE17090とGSE61302の2つのデータセットを統合して、Controlとしては分化誘導された脂肪細胞（N=5）およびADSC（N=20）についてGeneSpring14.9.1を用いたデータの再解析を行った。そのなかで変動係数（CV; Coefficient of Variation）と標準偏差（SD; Standard deviation）からサイトカイン関連遺伝子と幹細胞マーカー遺伝子においてばらつきの大きい遺伝子を抽出した。サイトカイン関連遺伝子ではTGF β 2、IL1RN（IL1 Receptor Antagonist）、CXCL8、TNF α 、IL7などのばらつきが特に大きく、幹細胞関連遺伝子ではACTC1やFGF5、FN1、XISTをはじめとする遺伝子群において発現量のばらつきが各細胞間で非常に大きいことが明らかになった。これらの遺伝子については採取されたADSC間で個人差が非常に大きいことが予想される。

さらに、ADSCを培養して上清中に放出されるサイトカイン類をミリポアのマルチプレックスアッセイキットにて解析を行った。その結果、G-CSF、IL-6、8、10、MCP-1、VEGFなどが分泌されていた。上記のマイクロアレイの結果と相関を調べたところ、G-CSF、IL-6、IL-10などは、ばらつきの大きさがトランスクリプトーム解析の結果とよく相関していた。この結果から分泌サイトカインのばらつきはmRNAレベルでのばらつきが反映していることが考えられた。一方で、培養中の細胞の増殖度とサイトカイン分泌量との相関をプロットしたところ、特定の培養液を用いている場合には、両者には概ね良好な相関が認められた。さらに検体数を増やして解析する必要があるが、増殖がよければサイトカインの分泌も良好であることが予想された。

以上の研究は味の素イノベーションアライアンスプログラムの一環として提供された研究資金を活用して行われた。プログラムを利用して様々な助言や情報を提供していただいた関係者の皆様に感謝いたします。

細胞医学研究分野

Division of Cell Medicine

1. 研究課題

教 授 岩脇 隆夫

動物個体レベルで生じる細胞ストレスとその応答機構の実態解明

助 教 黒田 絵莉子

ストレス可視化マウスの開発とその利用から目指す加齢性疾患の病態理解

助 手 赤井 良子

生体防御、恒常性維持、および代謝調節の分子機構に迫るマウス実験技術

2. 研究概要

4月から新たに黒田助教が加わった当分野では細胞ストレス応答を中心とした生体防御機構を研究対象にしており、生き物が生命や健康を維持しようとする仕組の解明に取り組んでいる。その研究は遺伝子・細胞・動物の各レベルで行われ、特定分子（核酸またはタンパク質）の働きを生体内で可視化する技術の開発にも貢献している。また国内外でパートナーを見つけながら共同研究および産学連携を積極的に展開して、単一研究室だけでは成し得ない課題にも挑戦している。

2020年度に当分野の室員が著者として発表した論文は7報を数える。そのうち3報は小胞体ストレス応答分子であるIRE1の機能に関するものである。具体的にはIRE1がマクロファージにおけるPD-L1発現を調節すること (*PLoS. Biol.* **18**: e3000687, 2020)、腎糸球体有足細胞においてタンパク質の品質管理だけでなく正常なミトコンドリア機能の維持に働くこと (*Cell Death Discov.* **6**: 120, 2020)、およびSEL1Lとともに造血幹細胞の特性維持に関わること (*Nat. Cell Biol.* **22**: 1162, 2020)を明らかにしている。

残りの4報はそれぞれ全く異なった仕事によるもので、遺伝子組換え酵素であるCreの蛍光レポーターマウスを独自開発したもの (*Exp. Anim.* **69**: 306, 2020)、ロドプシンP23H変異体の毒性が小胞体分子シャペロンであるERdj5の過剰発現で抑制できることを示したもの (*Hum. Mol. Genet.* **29**: 1310, 2020)、皮膚虚血再灌流傷害後の褥瘡発生に対するフマル酸ジメチルの保護効果を酸化ストレスの生体イメージングを用いながら検討したもの (*Wound Repair Regen.* **28**: 600, 2021)、およびアルツハイマー病の治療法開発に向けてミクログリアの機能を解析したものの (*Neuroscience* **438**: 217, 2020)である。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

2019年度から引き続き、泌尿器科学教室と共同研究を行いながら、尿路結石モデルマウスにおける酸化ストレスの実態解明に取り組んでいる。まだ論文発表には至っていないが、緊密な連携を構築しつつ、双方が得意とする技術で協力し合いながら、多くの有意義な実験データを着実に得ている。

当分野は細胞ストレス応答に関する独自の研究ツールや遺伝子組換えマウス開発に関するノウハウを有しており、それらを通じて他の教室とも共同研究および連携が可能である。もし当分野の研究に少しでも興味を抱かれたら、ぜひ相談いただきたい。

(文責 岩脇 隆夫)

岩脇 隆夫（教授）

研究課題：動物個体レベルで生じる細胞ストレスとその応答機構の実態解明

研究概要

2020年度は主に細胞ストレス可視化モデルマウスの新規開発および改良を進めてきた。具体的には当分野の黒田助教と共にミトコンドリア異常時に活性化するレポーターシステムの構築および赤井助手と共に統合ストレスを蛍光シグナルおよび蛍光/発光の両シグナルで捉えることのできるモデルマウスの確立に取り組んだ（未発表）。

前者については DELE1 タンパク質がミトコンドリアで生じるストレス依存的に切断されることを利用して特定の蛍光シグナルが増強されるレポーターシステムの考案に深く貢献した。Caspase-3 タンパク質や Calpain タンパク質はそれぞれアポトーシス刺激やカルシウム刺激に依存して切断されるが、いずれも同様な構想で生体レポーターが開発されている。これらの前例を応用することで必ず高性能なミトコンドリア異常レポーターを黒田助教が開発するものと信じている。後者については既にマウスが誕生しており、その子孫を用いて本格的な機能解析を進めた。その中でマウス個体を対象にした蛍光および発光シグナルの解析は自身の手で行い、統合ストレス可視化マウスとして有用性を確認した。今後は赤井助手と共に論文作成に向けたデータの取得に力を注ぐ。

また以前に開発した酸化ストレス可視化マウスを利用して群馬大学医学部の皮膚科学教室と共に皮膚虚血再灌流傷害後の褥瘡発生に対するフマル酸ジメチルの保護効果に関する研究も行い、この保護効果が酸化ストレスの抑制に関連していることを見出した (*Wound Repair Regen.* **28**: 600, 2021)。

これらの生体イメージング研究に加えて海外の研究グループとともに小胞体ストレス応答因子である IRE1 や ERdj5 の生体機能にも迫っている。IRE1 の解析からはマクロファージでの PD-L1 発現に関して促進的に機能し、腫瘍免疫において悪玉的な役割を担い (*PLoS. Biol.* **18**: e3000687, 2020)、その一方で腎糸球体有足細胞においては小胞体タンパク質の品質管理だけでなくミトコンドリア機能（膜電位維持および ATP 産生に関わる酸素消費）の維持やオートファジー制御など細胞保護的に働くこと (*Cell Death Discov.* **6**: 120, 2020) や造血幹細胞では SEL1L とともに未分化特性の維持に関与することが分かった (*Nat. Cell Biol.* **22**: 1162, 2020)。ERdj5 については過剰発現によって分子シャペロンとしての機能を強く発揮させることでロドプシン P23H 変異体の細胞毒性を抑制できることを突き止めた (*Hum. Mol. Genet.* **29**: 1310, 2020)。

以上の細胞ストレス研究とは別にマウスを用いた疲労の研究に必要な実験系の構築を手掛け（継続中）、さらには Cre/loxP レポーターマウス開発の論文発表も行った (*Exp. Anim.* **69**: 306, 2020)。

黒田 絵莉子 (助教)

研究課題：ストレス可視化マウスの開発とその利用から目指す加齢性疾患の病態理解

研究概要

2019年度まで京都薬科大学大学院に在籍しており、博士課程では「アルツハイマー病の新規細胞治療法の開発」をテーマに研究を行ってきた。脳内免疫担当細胞であるミクログリアがアルツハイマー病の原因物質であるアミロイドβ (Aβ) タンパク質の貪食除去機能を有することからミクログリアによるAβ貪食能促進について研究を進めてきた。その一連の研究から、骨髄細胞由来ミクログリア様細胞をADモデルマウスの海馬内へ移植すると脳内Aβ量の減少ならびに認知機能障害の改善が見られることを確認した。その際に骨髄細胞由来ミクログリア様細胞が分泌するTGF-β1が内在性ミクログリアのAβ貪食能を促進させ、脳内Aβ量減少に寄与することを明らかにして2020年7月にその成果を論文として発表することができた (*Neuroscience* **438**: 217, 2020)。

以上の通り加齢性疾患であるアルツハイマー病を研究してきた経緯から次第に老化に興味を持つようになった。老化には様々な原因が考えられるが、細胞ストレスの影響は非常に大きいとされている。そこで2020年度から細胞ストレスの可視化を手掛けてきた当分野においてミトコンドリア異常の可視化という新しいテーマで研究を開始することにした。初めに手掛けたのは可視化に利用する分子の選定である。現在までに行った研究からDELE1タンパク質の性質を利用したレポーター開発を進めることを決めた。他グループの報告によると、DELE1タンパク質は本来ミトコンドリアに局在し、ストレスを受けると同じミトコンドリア内のOMA1とよばれるプロテアーゼにより特異的に切断され、DELE1タンパク質のC側断片は細胞質へ局在を変える。そして細胞質ではHRIに結合してeIF2αのリン酸化反応を促進させ、転写因子であるATF4の翻訳を活性化させる。このミトコンドリア異常時におけるDELE1タンパク質のOMA1による切断機構が厳密に制御されていることを自身の手でも確認することができた。このDELE1タンパク質の性質はミトコンドリア異常の可視化に好都合であると判断している。今後はDELE1タンパク質に2種類の蛍光タンパク質を融合してFRET技術を活用したレポーター開発、さらにはレポーターを導入したモデルマウス作製に取り組みたい。

赤井 良子（助手）

研究課題：生体防御、恒常性維持、および代謝調節の分子機構に迫るマウス実験技術

研究概要

2020年度は「Cre/loxP レポーターマウス」、「改良型 UMAI マウス」、および「皮膚疾患」について特に研究を進めた。

Cre/loxP とよばれる遺伝子組換えシステムはマウスの遺伝子操作において欠かせない技術である。ゆえに多くの Cre 発現マウスや特定の遺伝子座を 2 つの loxP で挟んだ flox マウスが世界中で作出されている。また Cre 活性を生体レベルで可視化するためのレポーターマウス開発も進んでおり、当分野でも緑色および赤色蛍光タンパク質で Cre 活性を評価できる独自の Cre/loxP レポーターマウス（CREI マウスと命名）を作製した。論文発表へ向けた CREI マウスの機能性に関する大部分の解析は 2019 年度内に完了していたが、細かい追加の解析が必要になったため論文の公表は 2020 年 8 月となった (*Exp. Anim.* **69**: 306, 2020)。

UMAI マウスのプロトタイプ開発については 2017 年度に本分野から *Scientific Reports* 誌で報告されている。このプロトタイプは ATF4 の翻訳活性化をルシフェラーゼの活性に変換して発光シグナルにより統合ストレスを生体レベルで可視化するモデルマウスであるが、多くの研究者からは蛍光シグナルによる可視化のニーズが寄せられた。そこで本分野では蛍光シグナルおよび蛍光／発光の両シグナルで統合ストレスを可視化する改良型 UMAI マウスの開発を進めてきた。2020 年度は 2 種類の改良型 UMAI マウスとも系統として確立することができ、本格的な機能性を確認する解析に取り組んできた。論文の投稿時期は未定であるが、できる限り早めに公表できるよう努めたい。

皮膚疾患に関する研究は前所属先である群馬大学医学部の皮膚科学教室に協力する形態で進めている。2020 年度は皮膚虚血再灌流傷害後の褥瘡発生に対するフマル酸ジメチルの保護効果を酸化ストレスの生体イメージングを用いながら検討している (*Wound Repair Regen.* **28**: 600, 2021)。

ゲノム損傷応答研究分野

Division of Genome Damage Response Research

1. 研究課題

教 授 岩淵 邦芳

DNA 損傷修復機構に関する研究

講 師 谷口 真

スフィンゴミエリン合成酵素欠損マウスの表現型解析

2. 研究概要

ゲノム DNA は、放射線や紫外線などの外的要因、あるいは体内で産生されるアセトアルデヒドなどの内的要因により傷害を受ける。DNA 損傷が発生すると、細胞は細胞分裂を止めて DNA 損傷の修復にあたる。DNA 損傷が修復されないうちに細胞分裂が再開すると、DNA 損傷が娘細胞に引き継がれることになり、これが細胞を癌化させる要因の一つと考えられている。岩淵が発見した 53BP1 は、DNA 二重鎖切断部位でクロマチンに結合し、DNA 損傷の修復に関与する。53BP1 はアポトーシス細胞でもクロマチンに結合する。今年度は、53BP1 のアポトーシス細胞における役割について調べた。

腎臓内科学との共同で、腎障害における DNA 損傷の役割について調べた。糖尿病性腎症を含む様々な腎疾患で、腎の糸球体に Kimmelstiel-Wilson 結節という病変ができる。この結節に蓄積しているコラーゲンは主にコラーゲン 6 であることが知られていた。今年度、培養糸球体内皮細胞からのコラーゲン 6 の分泌が DNA 損傷により誘導されること、またこの分泌に、ATR キナーゼとアネキシン A2 が関与することを明らかにした (*Sci. Rep.* 10: 22206, 2020)。

谷口は、スフィンゴ脂質であるセラミドとスフィンゴミエリン (SM) の細胞生理学的機能について研究しており、これまでに、セラミドや SM は細胞膜の主要構成成分であるとともに、細胞増殖や細胞死、遊走、オートファジーなどの制御分子としても多岐に渡る機能を有することを報告してきた。現在、SM 合成酵素 (SMS) 欠損マウスの表現型解析を行うことで、SMS および SM 生合成の生体における役割の解明を目指して研究している。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

岩淵は、腎臓内科学との共同で、腎糸球体におけるコラーゲン 6 の蓄積に糸球体内皮細胞の DNA 損傷が関与する可能性を示した。

谷口は、学内外の研究者と共同で SMS 欠損マウスの表現型解析を進めるとともに、共同利用センターの機器管理室および放射線安全管理室に所属しており、セルソーターやフローサイトメトリー、in vivo イメージング装置、X 線発生装置などを利用して、共同研究を進めている。

(文責 岩淵 邦芳)

岩淵 邦芳（教授）

研究課題：DNA 損傷修復機構に関する研究

研究概要

1) これまで腎臓内科学との共同で、移植腎患者さんの糸球体生検標本において、移植後の年数が経つにつれて糸球体内皮細胞での DNA 損傷が増加し、同時に糸球体へのコラーゲン 6 蓄積が増加することを示してきた。今年度は、本学腎臓内科学横山仁教授、本学生化学 I 砂谷優実講師との共同で、糸球体でのコラーゲン 6 の蓄積機構について調べた。糖尿病性腎症を含む様々な腎疾患で、腎糸球体に Kimmelstiel-Wilson 結節という病変ができる。この結節にはコラーゲン 3, 4 は殆ど見られず、主にコラーゲン 6 が蓄積していることが知られていた。28 種のコラーゲンの中で、コラーゲン 6 だけが、細胞内で繊維状に組み立てられた後に分泌される。また一旦分泌されたコラーゲン 6 は蛋白分解酵素に対して抵抗性であり、糸球体へのコラーゲン 6 の蓄積は、不可逆的な腎機能の低下をもたらす。従って、コラーゲン 6 分泌機構の解明は、様々な腎疾患での腎線維化予防に大きな知見を与えることが期待される。今年度、培養糸球体内皮細胞に DNA 損傷を発生させると、コラーゲン 6 が分泌されること、またこの分泌に、DNA 損傷応答で中心的な役割を果たす ATR キナーゼと、核、細胞質、細胞膜を移動するシャトル蛋白質であるアネキシン A2 が関与することを明らかにした (*Sci. Rep.* 10: 22206, 2020)。

2) 東京工科大学西良太郎准教授、本学生化学 I 逆井良講師との共同で、DNA 二重鎖切断修復機構について調べた。核の中での蛋白質の分布は均一ではなく、核内には機能的に関連のある蛋白質が集合した Nuclear bodies と呼ばれる領域が存在する。数種類ある Nuclear bodies の一つである Nuclear speckles には、転写やスプライシングなど、主に mRNA の代謝に関連する蛋白質が集積していると考えられている。本研究では、Nuclear speckles の構成蛋白質の一つである USP42 が、DNA 二重鎖切断の修復経路の一つである相同組み換え修復経路に関与することを明らかにした。USP42 は、相同組み換え修復蛋白質である BRCA1 の DNA 二重鎖切断部位への集積を促進することで、相同組み換え修復を促進させた。相同組み換え修復の過程では、R-loop と呼ばれる DNA-RNA ハイブリッドが形成される。USP42 が、R-loop の解消に関与する DNA-RNA ヘリカーゼである DHX9 と結合することも示した。Nuclear speckles が、mRNA の代謝だけではなく、DNA 二重鎖切断の修復にも関与していることが示された (*Oncogenesis.* 9: 60, 2020)。

谷口 真（講師）

研究課題：スフィンゴミエリン合成酵素欠損マウスの表現型解析

研究概要

スフィンゴ脂質はスフィンゴイド塩基を基本骨格にもつ脂質であり、スフィンゴシン、セラミドやスフィンゴミエリン（SM）などがある。セラミドは細胞内シグナル伝達分子として、細胞死、細胞老化、細胞周期停止やオートファジーに関与する。他方、SMは細胞膜構成脂質として、細胞膜上の脂質マイクロドメイン（脂質ラフト）に多く局在し、増殖因子等の細胞外因子に対する応答を起こす場として機能している。これまでに、SMを介した様々な増殖や遊走などの細胞応答やセラミドによる細胞死やオートファジーの分子メカニズムを細胞レベルで明らかにしてきたが、現在、SM合成酵素（SMS）欠損マウスを用いて、生体におけるSMおよびSM合成の意義を明らかにすることを目的として研究を行っている。2020年度においては、これまでにSMS欠損マウスにおける疾患モデル解析から得られた知見をまとめた総説を執筆した（*J Lipid Atheroscler.* 9: 380, 2020）。

また、学内の他研究分野との共同研究として、1) マウスの扁平上皮肺癌の人工リンパ節モデルにおいて、インドシアニングリーン（ICG）による生体イメージングにより転移性縦隔リンパ節を表示することができること（*Anticancer Res.* 40: 1875, 2020）ラットのアナフェラキシーモデルにおいて、血管漏出に関わるアンジオポエチン-2が血漿中で増加し、アナフェラキシー症状に関与すること（*PLoS One.* 15: e0242026, 2020）、2) ラットのアナフェラキシーモデルにおいて、血管漏出に関わるアンジオポエチン-2が血漿中で増加し、アナフェラキシー症状に関与すること（*PLoS One.* 15: e0242026, 2020）、3) 透明骨染色標本作製のための迅速前進骨染色（RAP-B）法に除毛処理（HR）を導入したRAP-B/HR法の確立（*Sci. Rep.* 11: 1950, 2021）を、また、学外研究者とは4) セラミドが卵巣がん細胞の走化性を低下し転移を抑制すること（*FASEB J.* 35: e21287, 2021）を論文として公表した。

また、2021年3月26日～29日にオンライン開催された、日本薬学会第141年会において、「スフィンゴ脂質生物学と治療（S44）」のシンポジウムセッションに招待され、「Ceramide/sphingomyelin balance regulated by sphingomyelin synthase in murine disease models（S44-5）」のテーマでシンポジストとして発表を行った。

遺伝子機能研究分野

Division of Molecular and Genetic Biology

1. 研究課題

教 授 長内 和弘

Rab 低分子量 G タンパク質による細胞内輸送機構と同遺伝子異常による肺疾患の解明

2. 研究概要

本研究分野では特定の遺伝子異常とその発現タンパク質の細胞内での機能異常を遺伝子、タンパク質、細胞、個体レベルで解明し、その異常を遺伝子導入法で改善することをめざしている。すなわち各臓器に分化した細胞は機能特異的なリソゾーム関連オルガネラ (LRO) を発達させる。例えばメラノサイトではメラノソーム、血小板では濃染顆粒、肺胞 II 型上皮細胞では層状封入体などである。これらの LRO はリソゾーム / エンドゾームなどの細胞内小器官との関連が深く、ゴルジ装置より末梢の細胞内小胞輸送経路を利用して生成される。細胞内小胞輸送には多くの輸送タンパク質が関わるが、細胞内輸送経路の発着の交通整理は約 60 種類の Rab タンパク質によって精緻にコントロールされている。これらの一つの遺伝子でも異常があると多臓器にわたる疾患を引き起こすことが知られている。例えばわれわれが最初にクローニングした Rab38 の遺伝子異常ラットでは出血異常、眼皮膚型白皮症、肺胞構造および肺サーファクタントの異常がみられる。これらの形質がヒトでみられるヘルマンスキー・パドラック症候群 (HPS) は稀少疾患であるが、すでに 10 種類の原因遺伝子が同定されている。HPS の生命予後は肺障害で規定されるが、Rab38 遺伝子異常ラットでは肺サーファクタントが分泌異常により肺組織に著増し、層状封入体の巨大化が起きている。この変化はヒト HPS の肺の変化とも類似している。われわれはアデノウイルスを用いて正常の Rab38 を遺伝子導入することでこの異常を改善できることを報告した。最近はとくにヒトの遺伝子治療にも使用されているアデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子導入実験を動物個体レベルで進めている。

肺は空気呼吸を司る臓器であり、肺胞表面はリン脂質・アポタンパク質複合体である肺サーファクタントで覆われることで表面張力が低く維持され、正常な呼吸が可能となっている。その中でもサーファクタントプロテイン B (SP-B) の遺伝子異常では出生後すぐに呼吸不全を発症することが知られているが、最近我々は肺胞 II 型上皮細胞で新たに合成されたタンパクの輸送ルートを解明した (*Cell Tissue Res.* 2020)。また肺は脂質成分の豊富な臓器であるが、炎症時に産生されるホスホリパーゼによりリゾリン脂質が産生され、肺傷害が促進される。リゾリン脂質アシル基転移酵素の遺伝子導入によりリン脂質への再合成をもたらすことで肺傷害を抑制する研究を行っている。また抗不整脈薬であるアミオダロンによる肺障害の発症機序を肺胞 II 型上皮細胞でのリン脂質・アポタンパク質の代謝の面から研究している。

長内教授は日本呼吸器学会合同地方会の監事、日本肺サーファクタント・界面医学会の理事

長、白山カンファレンスの幹事、北陸呼吸器シンポジウムの代表世話人として多くの学会活動をサポートしている。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

長内教授は医学部呼吸器内科学の特任教授（兼任）として外来診療を担当するとともに同科との共同研究も行っている。現在進行中の他科との共同研究はないが、肺サーファクタントや肺胞Ⅱ型上皮細胞、バキュロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルスなどに関連する共同研究はいつでも歓迎します。

（文責 長内 和弘）

長内 和弘 (教授)

研究課題：Rab 低分子量 G タンパク質による細胞内輸送機構と同遺伝子異常による肺疾患の解明

研究概要

2020 年度は以前から行っていたウイルスベクターを用いた動物個体肺への遺伝子導入の研究を継続した。すなわち肺サーファクタント主成分であるフォスファチジルコリン (PC) は炎症時に増加するフォスホリパーゼ A₂ の作用により細胞傷害性のあるリソフォスファチジルコリン (LPC) へ分解され、LPC は LPC アシル基転移酵素 (LPCAT1) により PC へ再合成される。以前に我々が用いたアデノベクターは感染能、遺伝子発現能ともに優れていたが肺炎を引き起こす副作用がみられたため、催炎症性の低いと言われているアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた。自己複製能力を欠くアデノ随伴ベクター (AAV) に LPCAT1-cDNA を挿入してリコンビナントウイルス (AAV-LPCAT1) を作成した。ラットに経気管的に同ウイルスを注入した。1 週間後にリポポリサッカライドを気管より注入し肺傷害を誘導し、24 時間後に種々の解析を行った。AAV-lacZ 投与ラットから摘出した肺で lacZ アッセイを行ったところ、in vivo 肺で lacZ 活性が観察された。LPCAT1 の強制発現は II 型細胞傷害を抑制し、肺傷害を抑制することが示唆された。しかし AAV ベクターは気管投与でも肺炎はほとんど観察されなかったが、遺伝子発現能が低く必要とするベクターの調整が大掛かりになるという短所がみられた。

肺は呼吸を司る臓器であり、肺胞表面には液・空気界面が形成され表面張力が発生する。肺胞表面はリン脂質・アポタンパク質複合体である肺サーファクタントで覆われることで表面張力が低く維持され、正常な呼吸が可能となっている。肺サーファクタントの中でもサーファクタントプロテイン B (SP-B) は表面活性にきわめて重要なアポタンパク質であり、その遺伝子異常では出生後すぐに呼吸不全を発症することが知られている。我々は肺胞 II 型上皮細胞で新たに合成された SP-B の輸送ルートを解明した。ウサギから肺胞 II 型上皮細胞を単離・培養し、^[35S]メチオニン/システインでアイソトープラベルし、培養液、細胞、単離した層状封入体画分に分離し、それぞれから抗 SP-B 抗体を用いて免疫沈降し、オートラジオグラフィーにて新合成 SP-B を可視化した。これにより新合成 SP-B は小胞体で合成後、ゴルジ装置を経て、直接層状封入体へ輸送され、貯蔵されることが明らかとなった。この結果は、第 56 回日本肺サーファクタント・界面医学会学術集会 (2020.8.22 東京) で発表するとともに学術誌に掲載した (*Cell Tissue Res.* 2020)。

蛋白質制御研究分野

Division of Protein Regulation Research

1. 研究課題

准教授 田崎 隆史

- ・ユビキチン E3 リガーゼ UBR4 の生理機能とその分子機構の研究
- ・多様な環境条件での電波ばく露による眼障害閾値に関する研究
- ・ダイオキシンによる小児自閉スペクトラム症と体内時計の変化に関する分子疫学的研究

2. 研究概要

本研究分野は、細胞内、生体内の様々な現象及び病態を、タンパク質の分解制御メカニズム (Ubiquitin system, Autophagy) の視点から研究することを主とし、生体内やウイルスタンパク質を主な研究対象としている。田崎准教授は、Arg/N-degron pathway に関わる研究を行っている。Arg/N-degron pathway は、N末端アミノ酸残基をタンパク質分解シグナルとするユビキチン-タンパク質分解系である。特定の N末端アミノ酸残基を認識・結合するユビキチン E3 リガーゼ群を N-recognin と呼び、哺乳類において、少なくとも4つの UBR box タンパク質 (UBR1, UBR2, UBR4, UBR5) が関わっている。2020年度は、科研費研究として「ユビキチンリガーゼ UBR4 の組織特異的生理機能と分子機構」に取り組んだ。研究成果として、「Role of Ubiquitin ligase UBR4 in DSS-induced Colitis model」(第67回日本実験動物学会総会、大阪)を発表した。また、環境原性視覚病態研究部や公衆衛生学教室とも共同研究を行っている(共同研究の項参照)。

2020年度の原著論文として、「Clinical Course of High-Frequency Millimeter-Wave (162 GHz) Induced Ocular Injuries and Investigation of Damage Thresholds」(*J Infrared Milli Terahz Waves*. **41**, 834, 2020)、「Characterization of JC polyomavirus derived from COS-IMRb cells」(*Jpn J Infect Dis*. **74**, 48, 2021)、「Dielectric property measurements of corneal tissues for computational dosimetry of the eye in terahertz band in vivo and in vitro」(*Biomed Opt Express*. **12**, 1295, 2021)を発表した。

3. 共同研究および臨床医学との連携について

本研究分野では、3つの共同研究を行っている。科研費基盤(C)「ユビキチンリガーゼ UBR4 の組織特異的生理機能と分子機構」(研究代表者:田崎准教授)では、北里大学獣医学部 佐々木宣哉教授(分担研究者)と共同で行っている。臨床医学との連携として、総務省委託研究「多様な環境条件での電波ばく露による眼障害閾値に関する研究」(研究代表者:環境原性視覚病態研究部 佐々木洋教授)に研究分担者(田崎准教授)として参加し、東京都立大学や鉄道総合技術研究所、NICT 情報通信研究機構と共同研究を実施している。また、科研費基盤(B)「ダイオキシンによる小児自閉スペクトラム症と体内時計の変化に関する分子疫学的研究」(研究代表者 公衆衛生学 西条旨子教授)において分担研究者(田崎准教授)として参加している。

(文責 田崎 隆史)

田崎 隆史（准教授）

研究課題：ユビキチン E3 リガーゼ UBR4 の生理機能とその分子機構の研究

研究概要

ユビキチンリガーゼ UBR4 はタンパク質のユビキチン化を担う翻訳後修飾酵素で、腎臓足細胞の Podocin タンパク質やミトコンドリア PINK1 タンパク質の代謝的安定性、ヒトパピローマウイルスによる発がん、オートファジー経路等、多種多様な生理現象に関わっていることが示唆されている。本研究では、成体における生理学的役割とその分子機構を明らかにするために、コンディショナルノックアウト（CKO）マウスを用いて組織特異的に UBR4 遺伝子を不活化させ、腎臓足細胞、腸管上皮細胞、肝細胞特異的 UBR4 遺伝子欠損マウスを作製した。この研究は北里大学獣医学部 佐々木宣哉教授との共同研究である。2020 年度では、2019 年度に続き、腸管上皮特異的 UBR4 遺伝子欠損マウスを用いて AOM/DSS 誘導腸炎関連大腸がんモデルマウスおよび、HEK293UBR4 欠損細胞の解析を実施した。腸管上皮特異的に UBR4 発現が欠損していることはウェスタン解析により確認している。腸上皮特異的 UBR4 欠損マウスでは、低濃度の DSS（1.5%）において、対照群（野生型マウス）よりも大腸炎が悪化していた。この結果は、腸管上皮細胞の UBR4 が DSS 投与による大腸炎誘導メカニズムに重要な役割を担っている可能性を示唆している。一方、高濃度の DSS（2.5%）投与では、野生型、UBR4 欠損マウス共に大腸炎が劇症化しその差がみられなかった。したがって、UBR4 は初期の炎症応答経路において関与していることが示唆された。

次に、UBR4 特異的な細胞内機能の解析を行うために、HEK293 細胞をモデルとして UBR4 欠損細胞を確立し、RNA-seq 法により網羅的な遺伝子発現解析を行った。野生型 293 細胞と比較して mRNA の発現量が大きく変化していた遺伝子について、タンパク質発現を解析している。

上記以外にも、環境原性視覚病態研究部、東京都立大学、鉄道総合技術研究所、NICT 情報通信研究機構、本学公衆衛生学教室と共同研究を行っている（研究分野の項を参照）。

先端医療研究領域 Department of Advanced Medicine

アンチエイジング研究分野

Division of Aging Research

1. 研究課題

准教授 島崎 猛夫

- ①エクソソーム動態変化のメカニズム
- ②癌幹細胞と細胞初期化に共通する分子機構の解明

2. 研究概要

①エクソソームをはじめとした細胞が分泌する細胞外小胞は、近年の研究により、microRNAを含めた核酸や蛋白質の移送による情報伝達機構として重要な役割を担い、生命の発生、免疫、幹細胞、細胞初期化等、幅広い生命現象の制御に関する詳細なメカニズムへの関与が推定されているが、未だ十分に解明されているとは言い難い。我々は、細胞外分泌小胞の中でも、50-150nm程度の脂質二重膜構造を持ち、多胞性エンドソーム内部にエンドソーム膜が嵌入することで形成されるエクソソームに着目して研究を行っている。癌細胞が分泌するエクソソームは、癌細胞周囲の血管内皮細胞、線維芽細胞、免疫細胞に癌細胞由来のエクソソームを取り込ませ、周囲の細胞を自身の分身のようにコントロールしていることが明らかになっている。我々は、抗がん剤耐性に関する分子メカニズム研究からスタートし、耐性化が誘導された癌細胞が周囲の癌細胞に対して、さらなる耐性化を誘導することを見出し、これらの機序としてエクソソームの関与を想定し、研究を行っている。また、特定の抗がん剤では、癌細胞がエクソソームの分泌を増加させることを見出し、その機序や各種癌細胞による変化を研究している。これまでにエクソソームの授受を評価できる共培養系を構築し、それらを利用した抗がん剤耐性伝播メカニズム研究を進めている。

②癌治療において、これまで抗がん剤耐性と癌幹細胞の関係が推測されてきた。その理論は、癌幹細胞と称される多分化能・自己複製能を持つ特別な癌細胞が癌発生時より存在し、抗がん剤治療により、抗がん剤耐性を示す癌幹細胞が残存することによる抗がん剤耐性であるとされていることが多い。これは、癌幹細胞が先天的に存在するという、いわば「先天的癌幹細胞仮説」である。しかし、我々は「後天的癌幹細胞説」と言える現象を発見した。ある特定の条件では、抗がん剤により癌細胞が幹細胞的特徴を示すことを見出し、抗がん剤耐性メカニズムと癌幹細胞が関係していることを明らかにしつつある。癌幹細胞と多能性幹細胞には共通点が多く、これまでの研究にて細胞初期化機構と共通するメカニズムを見出し、正常細胞の細胞初期化技術への応用として、特許出願を行っている。現在は、これら癌幹細胞と細胞初期化に共通する分子機構を証明するための研究を行っている。

(文責 島崎 猛夫)

糖化制御研究分野

Division of AGEs Research (Advanced Glycation End-products Research)

1. 研究課題

教 授 竹内 正義

現代の飲食物が関与する細胞内毒性終末糖化産物の生成・蓄積と各種細胞障害機序の解明

講 師 高田 尊信

心筋および骨格筋細胞における毒性終末糖化産物が引き起こす細胞障害機序の解明

講 師 逆井（坂井） 亜紀子

毒性終末糖化産物（TAGE）蓄積が及ぼす肝および骨芽細胞障害機序の解明

2. 研究概要

竹内正義教授は、生活習慣病の原因物質として体内で生成される毒性終末糖化産物（Toxic AGEs, TAGE）を世界で初めて特定し、TAGEの影響を抑えることにより生活習慣病の予防や健康寿命の延伸を目指す研究を継続して遂行している。これまでの研究から、私達の体内では色々な経路から様々なAGEsが生成されることが明らかになってきた。中でも、ブドウ糖および果糖代謝中間体の3炭糖であるGlyceraldehydeに由来するAGEsは、強い細胞障害性を示すことから、“TAGE”という概念を提唱している。TAGEは糖尿病や糖尿病血管合併症の発症・進展に強く関わっているのみならず、非アルコール性脂肪肝炎や心血管疾患、がん、アルツハイマー病、不妊症などの多様な疾患にも関与することが示されており、TAGEの影響を抑えることが生活習慣病の予防および治療戦略上、必要なことが分かってきた。また、現代の食習慣の特徴、すなわち砂糖や果糖ブドウ糖液糖、高AGEs飲食物の習慣的な過剰摂取が、体内でのTAGEの生成・蓄積を促進し、生活習慣病の発症・進展に強く関与することから、TAGEの蓄積を防ぐことは生活習慣病予防対策の新たな概念を提示するものと思われる（第54回糖尿病学の進歩・特別企画「食事療法について多面的に再考する」（2020年9月開催）において、「Toxic AGEs（TAGE）と食事療法～生活習慣病における新規ターゲット TAGE～」と題して講演した）。

当研究分野では、竹内教授、高田尊信講師、逆井（坂井）亜紀子講師の3名でTAGEに特化した研究を実施しており、「生活習慣病の発症・進展における新規ターゲット分子“TAGE”の関与とその阻止」に関する研究を展開している。

2020年度の具体的な取り組みに関しては：

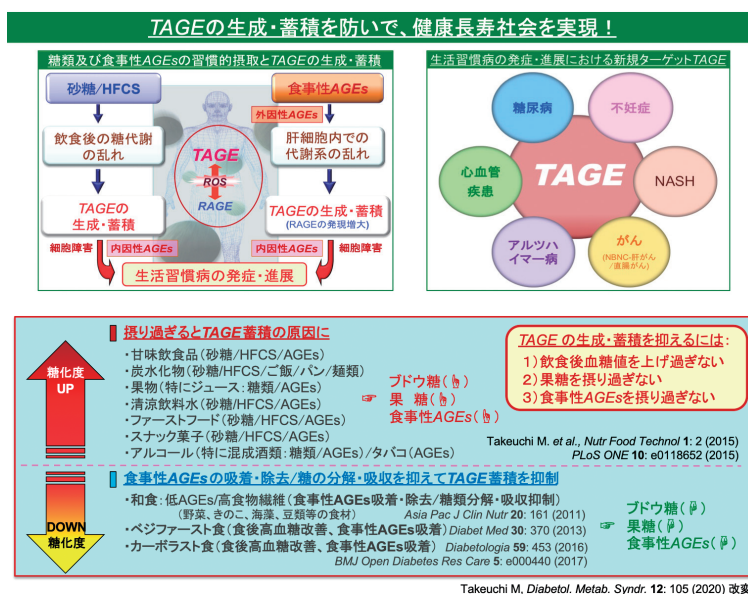
1) 竹内教授は、研究代表を務めた科研費基盤研究（A）「現代の飲食物が関与する細胞内毒性終末糖化産物の生成・蓄積と各種細胞障害機序の解明」の成果報告書を作成して一般に公開した（<https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-16H01811/16H01811seika.pdf>）。また、上

記研究課題関連の論文 (*Nutrients* **12**: 2958, 2020; *Sci. Rep.* **11**: 2959, 2021) を公表した。さらに、定年退職に際して四半世紀にわたる TAGE 研究の概要を 400 頁に及ぶ記念誌「生活習慣病における Toxic AGEs (TAGE) 病因説」にまとめて発刊した (金沢医科大学図書館 / 総合医学研究所事務課にて閲覧可能)。加えて、2021 年 3 月 19 日に開催された研究セミナーにおいて退職記念講演を行い、その講演内容を YouTube に upload して一般にも公開した (<https://www.youtube.com/watch?v=vlpEw73fh0Y>)。

2) 高田講師は、基盤研究 (C) 「毒性をもつ終末糖化産物が引き起こす心筋細胞障害およびそのメカニズムの解明」に関する研究、ならびに「サルコペニアの発症・進展と TAGE との関連」などに関する研究を実施し、*Diabetol. Metab. Syndr.* **12**: 54, 2020 ; *Nutrients* **13**: 80, 2021 にその成果を公表した。

3) 逆井 (坂井) 講師は、基盤研究 (C) 「抗酸化タンパク質の糖化が引き起こす活性酸素の上昇は、NASH 発症の原因となるか？」に関する研究、ならびに「骨粗鬆症の発症・進展と TAGE との関連」などに関する研究を実施し、*Int. J. Mol. Sci.* **21**: 4861, 2020; *Biol. Pharm. Bull.* **44**: 112, 2021, にその成果を公表した。

加えて、これまでに得られた研究成果をまとめて、*Biomolecules* **11**: 387, 2021, に総説論文 (Intracellular toxic AGEs (TAGE) triggers numerous types of cell damage. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T, *et al.*) として公表した。また、上記の成果は、日本栄養・食糧学会、抗加齢医学会、糖尿病学会、分子生物学会、薬理学会、薬学会の各学会にて発表した。



これまでの研究により、「生活習慣病を予防して健康寿命を延ばす新たな概念として、体内での TAGE の生成・蓄積を抑えることが重要である」ということが明らかになってきた (上図参照)。今後、“TAGE の概念” (Toxic AGEs (TAGE) theory: a new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle. Takeuchi M., *Diabetol. Metab. Syndr.* **12**: 105, 2020) を国民生活に普及させるためには、さらなる科学的根拠の蓄積が待ち望まれる。そこで、2020 年 11 月、新たに竹内教授は科研費基盤研究 (A) 「生活習慣病の新規概念 “毒性終末糖化産物 (Toxic

AGEs) 原因説”の確立」(2021年4月5日付で交付内定)、ならびに挑戦的研究(開拓)「現代の食習慣がもたらす弊害: 毒性終末糖化産物は健康寿命短縮の横断的研究領域を開拓」に申請書を提出した。一方、高田講師は「心筋細胞に毒性終末糖化産物が生成・蓄積して引き起こされる細胞障害の機序は何か?」という課題名で、また、逆井(坂井)講師は「毎日の食生活により徐々に蓄積される毒性終末糖化産物に対する除去機構の解明」という課題名で、それぞれ基盤研究(C)に申請書を提出した(いずれも、2021年4月1日付で交付内定)。

3. 共同研究および臨床医学との連携について

学内においては、1) 泌尿器科学・井上慎也助教、若手研究「最終糖化産物が尿路結石形成に及ぼす分子機構の解明とバイオマーカーの探索」、2) 肝胆膵内科学・福村敦講師、基盤研究(C)「アセトアルデヒド由来終末糖化産物からみたアルコール性肝障害患者の飲酒習慣の再考」、3) 細胞医学研究分野・岩脇隆夫教授、基盤研究(B)「疾患および老化研究に必要なストレス可視化マウスの開発」、4) 循環器内科学・河合康幸教授(論文投稿中: Glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products are associated with the severity of cardiac function and heart failure in patients with diabetic cardiomyopathy.)、他との共同研究を実施した。

また、学外においては、1) 広島国際大薬・瀧野純一講師、若手研究「貧血性環境下にある膵臓がんにおけるHNRNPMの影響」、2) 広島国際大薬・堀隆光教授、基盤研究(C)「終末糖化産物による血管障害防御因子に関する研究」、3) 鈴鹿医療科学大薬・郡山恵樹准教授、基盤研究(C)「グリセルアルデヒド由来終末糖化産物起因性のアルツハイマー病発症機序の解明」、4) 翠悠会診療所・田中賢治院長(論文投稿中: Serum levels of 1,5-anhydroglucitol and 1,5-anhydrofructose-derived advanced glycation end-products in patients undergoing hemodialysis.)、5) ウィメンズクリニック神野・神野正雄院長(論文投稿中: *Trapa bispinosa* Roxb. extract lowers advanced glycation end-products and increases live births in older patients with assisted reproductive technology: a randomized controlled trial.)、他との共同研究を実施した。

さらに、竹内教授は2020年11月、新たに学内から科研費基盤研究(C)に4件(高田・逆井(坂井)両講師の申請書を含む)、若手研究に1件、加えて学外から基盤研究(C)に2件、若手研究に1件、研究協力者として申請書を提出した。

竹内教授が世界に先駆けて発見したTAGEは、生活習慣病予防および健康寿命延伸の新規ターゲットであり、「TAGE原因説という新規の概念」は、他の多くの疾患の研究にも新たな展望を開くことが期待されることから、TAGE研究に興味のある方は気軽にご連絡頂ければ幸いです(E-mail: takeuchi [a] kanazawa-med.ac.jp)。(@[a]に置き換えています。)

○ 竹内教授 退職記念講演(2021年3月19日): 演題名「生活習慣病予防/健康寿命延伸における新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE) ~ TAGE研究のこれまでとこれから~」

YouTube: <https://www.youtube.com/watch?v=vlpEw73fh0Y>

(文責 竹内 正義)

竹内 正義 (教授)

研究課題：現代の飲食物が関与する細胞内毒性終末糖化産物の生成・蓄積と各種細胞障害機序の解明

研究概要

生活習慣病の新たな原因物質と考えられる Toxic AGEs (TAGE) は、現代の食習慣の特徴である砂糖や果糖ブドウ糖液糖 (HFCS)、高 AGEs 飲食物の過剰摂取により体内で生成されることが明らかになってきているが、各種細胞内での TAGE の生成・蓄積と細胞障害の発症・進展との関連性については未だ解明されていない。このような背景から、HFCS や高 AGEs 飲食物の習慣的な過剰摂取が、直接影響を与える可能性の高い肝臓、心臓、および脳に対する細胞障害の発症・進展メカニズムについて、TAGE という独創的な切り口で研究を継続して実施してきている。

2020 年度においては：

1) TAGE と肝細胞障害との関連についての詳細は、逆井 (坂井) 亜紀子講師の報告書を参照下さい。(関連論文：[Nutrients 13: 80, 2021](#))

2) また、心筋細胞障害との関連についての詳細は、高田尊信講師の報告書を参照下さい。(関連論文：[Diabetol. Metab. Syndr. 12: 54, 2020](#))

3) 中枢神経細胞障害との関連については、①神経細胞内 TAGE の生成・蓄積がアルツハイマー病様の病態変化を呈して神経細胞死を引き起こすこと、②また、細胞骨格蛋白質の TAGE 化は微小管形成の異常重合を引き起こして軸索伸長を阻害すること、③さらに、グリア細胞内 TAGE 蓄積はアストロサイトの細胞死を誘導して血液脳関門の破綻に関与している可能性があることが示された ([Nutrients 12: 2958, 2020](#))。 (関連論文：[Sci. Rep. 11: 2959, 2021](#))

加えて、これまでの研究により得られた成果は、[Biomolecules 11: 387, 2021](#) (Intracellular toxic AGEs (TAGE) triggers numerous types of cell damage.) に総説論文として公表した。

一方、生活習慣病予防 / 健康寿命延伸における「TAGE の概念 (Toxic AGEs (TAGE) theory: a new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle. [Diabetol. Metab. Syndr. 12: 105, 2020](#))」を確たるものにし、国民生活に普及させるためにはさらなる科学的根拠の蓄積が待ち望まれる。そこで、2020 年 11 月、新たに科研費基盤研究 (A) 「生活習慣病の新規概念 “毒性終末糖化産物 (Toxic AGEs) 原因説” の確立」(2021 年 4 月 5 日付で交付内定)、ならびに挑戦的研究 (開拓) 「現代の食習慣がもたらす弊害：毒性終末糖化産物は健康寿命短縮の横断的研究領域を開拓」に申請書を提出した。

高田 尊信（講師）

研究課題：心筋および骨格筋細胞における毒性終末糖化産物が引き起こす細胞障害機序の解明

研究概要

終末糖化産物（advanced glycation end-products, AGEs）の中でも、糖代謝中間体の glyceraldehyde（GA）に由来する GA-AGEs（Toxic AGEs, TAGE と命名）は、心血管病を含む生活習慣病を発症・進展させる。さらに我々は、血中 TAGE 量の変動が心血管病を含む生活習慣病の予防や早期診断、治療の評価において有用なマーカーとなる可能性を明らかにしてきた。しかし、心臓機能に重要な役割を果たす心筋細胞内で生成・蓄積した TAGE が、直接的に細胞障害を引き起こすか否かは明らかではない。また、障害を引き起こした細胞や死細胞からは、TAGE が細胞外へと逸脱/漏出すると考えられる。その結果、血中 TAGE に代表される細胞外 TAGE が、細胞表面の AGEs 受容体である RAGE（receptor for AGEs）を介して、新たな細胞障害を引き起こす可能性があるが、この点についてもまだ解明されていない。そこで、ラット初代培養心筋細胞を用いて、TAGE の生成・蓄積と細胞障害について詳細に検討した。

生後1日齢の新生仔 Wister/ST ラットから心筋細胞を回収し、5.6 mM グルコース培地で予備培養した後に GA を添加し、拍動が完全に停止するが、細胞生存率は低下しない条件を見出した。この条件下で、細胞内タンパク質を2次元電気泳動により分離し、抗 TAGE 特異抗体で解析した結果、等電点が7～10で分子量が20～200 kDa の領域に TAGE 化タンパク質のスポットを複数検出した。これらのタンパク質は、拍動の制御に関連している可能性があると考え、質量分析による同定の条件を検討している。同定後には、拍動との関連をデータベースで解析する予定である。

一方、昨年度に公表した成獣 Wister/ST ラットの血中 TAGE 量のデータ (*Nutrients* **11**: 1612, 2019) をもとに、TAGE 化ウシ血清アルブミンを心筋細胞に添加して48時間培養した結果、拍動と細胞生存率には変化がみられなかった。そこで、細胞外 TAGE は拍動低下や細胞死のような劇的な障害を引き起こすことには影響を与えないと考え、現在、RAGE を介した細胞内伝達系の解析を検討中である。これまでの研究成果を踏まえ、更なる研究進展のために、2020年11月、新たに科研費基盤研究（C）「心筋細胞に毒性終末糖化産物が生成・蓄積して引き起こされる細胞障害の機序は何か？」に申請書を提出した（2021年4月1日付で交付内定）。

加えて、健康寿命との関連が強いサルコペニアの発症・進展にも TAGE が関与するとの仮説を立てて研究を実施した結果、マウス骨格筋筋芽細胞内における TAGE の生成・蓄積が筋芽細胞死をも引き起こすことを明らかにし、*Diabetol. Metab. Syndr.* **12**: 54, 2020 にその成果を公表した。

その他、泌尿器科学・井上慎也助教との共同研究も実施した（甲第576号：学位論文題名「Potential of an Interorgan Network Mediated by Toxic Advanced Glycation End-Products」, *Nutrients* **13**: 80, 2021）。

逆井（坂井） 亜紀子（講師）

研究課題：毒性終末糖化産物（TAGE）蓄積が及ぼす肝および骨芽細胞障害機序の解明

研究概要

ヒトの各種疾患の原因として、食生活を含めたライフスタイルが大きく影響することが明らかとなってきている。特に「疾患と食」の関係を繋ぐ重要なキーワードは「糖」である。糖はエネルギー源として働く一方、蛋白質などとの非酵素的な反応により、終末糖化産物（Advanced Glycation End-products；AGEs）を生成する。体内に蓄積された AGEs のうち、強い細胞障害性を示す毒性 AGEs（Toxic AGEs；TAGE）の増加が、様々な生活習慣病の発症・進展と相関することが明らかになっている。そこで、細胞内 TAGE の障害機序の解明が疾患予防や治療のための重要な知見となると考え、研究を進めている（*糖尿病・内分泌代謝科* **52**: 50-57, 2021）。2020 年度は肝臓（研究 1）および骨（研究 2）に着目し、TAGE の蓄積が細胞に及ぼす影響について解析を行った。

研究 1：過剰な糖代謝の中心の場である肝臓は TAGE 蓄積と非アルコール性脂肪肝炎の発症・進展に関連性が見いだされている部位である。これまでに肝実質細胞内において TAGE 蓄積が細胞死を引き起こすことを明らかにしてきたが、細胞死の原因についてさらなる解析を進めた。その結果、TAGE 蓄積による細胞死は活性酸素種（ROS）が直接的な原因となることが明らかとなった。また TAGE 蓄積とミトコンドリア脱分極が相関していることが観察された。これらの結果から、TAGE 蓄積によりミトコンドリア異常が引き起こされ、ROS の上昇の原因となることが示唆された。一方、細胞内の ROS の除去に重要なカタラーゼの活性は維持されたままであることが明らかとなった。さらに、TAGE が蓄積した細胞内では酸化ストレス応答因子 Nrf2 やその下流因子の発現が上昇しており、酸化ストレスに対する防御機構が働いていることも示唆された（*Int. J. Mol. Sci.* **21**: 4861, 2020）。これらの研究成果は令和 2 年度研究セミナーにおいて発表を行った（演題名：「毒性終末糖化産物（TAGE）が及ぼす肝臓への障害機構」、学長賞受賞）。また、生体に有毒な TAGE を排除するために細胞内 TAGE の除去機構についての解明も進めており、疾患の予防や治療に応用可能と考えられる基礎研究を展開している。研究予算においては、細胞内 TAGE 除去機構の研究費として基盤研究(C)を申請した（2021 年度 -2023 年度採択決定）。

研究 2：糖尿病では骨折のリスクが増えることが報告されている。骨組織において AGEs の蓄積が観察されており、AGEs が骨質を劣化させていることが明らかになりつつある。そこで、高糖状態で形成される TAGE が骨組織に障害を与えることが予想されたため、骨のリモデリングに重要な骨芽細胞における細胞内 TAGE 蓄積と障害機構について着目し、解明を進めている。これまでに TAGE 蓄積したヒト、およびマウス由来の骨芽細胞は細胞死を引き起こすことを明らかにしている。今後、詳細な障害メカニズムに着目して解析を行っていく予定である。

ゲノム疾患研究分野

Division of Genomic Medicine

1. 研究課題

教 授 新井田 要

遺伝性疾患をモデルとしたヒトゲノム機能構造とその異常の解明

講 師 尾崎 守

相互転座保因者の遺伝カウンセリングに有用なアプリケーション開発

助 教 浦 大樹

次世代シーケンサーを用いた基礎研究技術の臨床応用

助 教 剛 澄仁

遺伝子発現におけるスプライシング異常の検出法の確立とその病的意義の解明

2. 研究概要

ゲノム疾患研究分野では 2018 年より次世代シーケンサ (NGS) が導入され、金沢医科大学病院ゲノム医療センターを訪れる様々な遺伝性・先天性疾患や、がんの患者さんに遺伝学的検査を供給している。NGS といえば網羅的な遺伝子解析の成果に眼がいきがちであるが、実臨床においては臨床的に疑われた疾患の原因遺伝子に関して深く掘り下げた検査が必要とされている。現行の遺伝子検査は翻訳領域エクソンとその周辺配列しか解析しないため、遺伝子の構造異常や深部イントロン変異によるスプライシング異常は検出されない。また低頻度のモザイク変異の検出も不能である。当分野では 2018 ~ 2020 年にかけて、NGS を用いた対象遺伝子に対してあらゆるタイプの変異を網羅的に検出する手法を開発し CoLAS (Combined Long Amplicon sequencing) と名付けた。CoLAS は解析対象遺伝子の全ゲノム領域 DNA を Long PCR 法でカバーすると同時に、白血球より全長 cDNA ライブラリを作成し、Long RT-PCR で対象遺伝子のスプライシング状態も網羅的に解析する。その成果は第 62 回日本小児神経学会、第 44 回日本遺伝カウンセリング学会で発表された。

我々の分野ではまた、患者さんの協力を得て、疾患モデルからのヒトゲノムの機能構造の理解をテーマに研究を推進している。ゲノム構造の変化 (染色体異常や遺伝子変異) が人間の表現型 (疾患) に与える影響を解析し、疾患発生機序を理解するとともに、正常なヒトゲノム機能構造を明らかにしようとするアプローチであるが、そのためには、新規のゲノム解析法の開発が必要となる。遺伝子発現 (転写) における mRNA のスプライシング制御は、遺伝子発現

制御機構の一つとして重要である。しかし個々の遺伝子から作られる多様なスプライシングバリエーションを正確に測定することは困難である。我々は全長 cDNA をキャプチャーすることで飛躍的にノイズを減少させる方法を開発した (*RNA Biol.* 1,2021)。また劣性遺伝性疾患の2つの変異の cis, trans の関係を RT-PCR 産物から正確に Phasing する方法を開発した (*Biology.* 2021)。また、癌ゲノムの分野では、我々はこれまでに NGS による体細胞変異の検出の不安定性 (高い偽陽性率) を指摘してきたが、これを解消する新たなアプローチとして Dual deep sequencing 法を示した (*Int J Mol Sci.* 2020)。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

本研究分野では、院内外の多くの臨床医と共同研究を行い、その成果は次々と論文化され公表されている。2021 年度は当院呼吸器外科との共同研究で *Front Oncol.* 2020, *Clin Oncol Case Rep* 3:3 2020 の 2 報が、その他 *Brain Dev.* 42: 171,2020, *Obstet Gynaecol.* 40: 132,2020, *J Cutan Immunol Allergy.* 3: 111,2020 の 3 報の計 5 報が掲載された。

(文責 新井田 要)

新井田 要 (教授)

- 研究課題： 1. 遺伝学的検査（遺伝子検査、染色体検査）の開発と普及
2. 遺伝性疾患をモデルとしたヒトゲノム機能構造とその異常の解明

研究概要

ゲノムとはその生物を構成する遺伝子の総体と定義されているが、それは単に DNA の全ての配列という事ではない。次世代シーケンサの台頭により網羅的な遺伝子解析が可能となったが、現状のゲノム研究はエクソーム解析にしる RNA-Seq にしる、特定の遺伝子の変異や発現変動に集約されるという点では遺伝子解析研究の域を出ていない。逆にゲノム全体がどのように制御されているかの基本原理を人類はまだ知らない。ヒトゲノムの DNA 配列と多様性が分かったからと言って、それがどのようにして個体差に結び付くかは、現状では AI（人工知能）頼みであり、このままでは核酸が如何にして生命を統御しているのか、その本質を人間が知る事は永久にないであろう。ゲノムに関してはコード遺伝子のみならず、非コード RNA やヒストン修飾、DNA 高次構造、発現解析、単一細胞解析と蓄積されたデータは膨大となっているが、依然としてゲノム全体の仕組みは見えてこない。切り口となるモデル、すなわちゲノム全体を巻き込むような異常による表現型（ゲノム病）の解析が必要となる。ゲノム病とは多発先天奇形症候群とがんである。

このような背景を受け、当研究分野では、2つのゲノム課題を掲げている。1つはハプロ不全により生じる優性遺伝性疾患の表現度の差異の機序であり、結節性硬化症をモデル疾患に解析を進めている。2つ目は染色体異常症や単一遺伝子病としての多発奇形症候群の発生異常の機序である。これらの研究を進めるためには、新たな解析手法の開発が必要であり、今年度は RNA のスプライシング・バリエーションを正確に評価するための手法 (*RNA Biol.* 1,2021)、複数のバリエーションの位置関係 (*cis or trans*) を決定する方法 (*Biology.* 2021)、低頻度のモザイク変異を正確に抽出する方法 (*Int J Mol Sci.* 2020) につき纏めた。また金沢医科大学病院ゲノム医療センターを受診される患者さんの協力を得て、疾患責任変異が同定された末梢血由来 iPS 細胞株を樹立し、将来の解析に向けてバンキングを進めている。

また当分野では疾患関連遺伝子解析の分野で、院内外の多くの臨床医と共同研究を行っており、2020年度の成果は *Front Oncol.* 2020, *Clin Oncol Case Rep* 3:3 2020, *Brain Dev.* 42: 171,2020, *Obstet Gynaecol.* 40: 132,2020, *J Cutan Immunol Allergy.* 3: 111,2020 の計5報に掲載された。

尾崎 守（講師）

研究課題：相互転座保因者の遺伝カウンセリングに有用なアプリケーションの開発とその運用

研究概要

2020年度基盤研究（C）課題番号 20K09657 研究課題名 「相互転座保因者の遺伝カウンセリングに有用なアプリケーションの開発とその運用」が採択された。2019年度に既に開発していた二つのアプリ「パキテン図作成アプリ」と「Danielの三角形作成アプリ」をひとつにした統合型アプリケーションに改良した。

その成果は第44回日本遺伝カウンセリング学会、第65回人類遺伝学会に発表した。また第6回日本産科婦人科遺伝診療学会でシンポジストとして開発した統合型アプリケーションを報告した。その際、希望する方にアプリケーションを配布することを案内し、26名の医師、認定遺伝カウンセラーに Windows10 版統合型アプリケーションを配布した。

このアプリケーションは Excel の VBA（Visual Basic For Applications）で作成されたファイルと二つの既存の PowerPoint ファイルで構成され、同一のホルダーに入れて運用するものである。Mac マシンの PC 用としてアプリケーションを開発にとりかかったが、Windows 版で開発したアプリケーションそのままでは動作しなかった。作成したパキテン図を PowerPoint ファイルに貼り付けることができなかった。Excel シート上に結果報告用の内容を作成し、それらを PowerPoint ファイルに貼り付ける方法で解決することができた。

二つのアプリについて比較すると Mac 版が手数がかからないと思われた。Windows10 版のプログラムを Mac 版のように改良する予定である。Windows10 版の改良が終了した時点で日本遺伝カウンセリング学会に投稿する予定である。

碓 澄仁（助教）

研究課題：遺伝子診断におけるスプライシング異常の検出法の確立とその病的意義の解明

研究概要

次世代シーケンサー（NGS）の出現により、現在一度の解析で膨大な量の塩基配列を決定することが可能となった。これにより遺伝子診断の場においては、多検体、多数の遺伝子を一度に網羅的に解析できるようになった他、これまで解析が難しかったイントロン深部の一塩基変異（SNP）を含め、検出できる SNP の数は飛躍的に増加した。その一方で、検出された SNP の病的意義については不明なものが多く、特にイントロン内の変異などは実際に mRNA を解析し、異常スプライシングの有無を調べない限り、その病的意義を判断することは非常に難しい。しかしながら、スプライシングバリエントの解析には依然として様々な課題があり、現状遺伝子診断ではスプライシング異常まで見ることはほとんどない。

そこで我々は血液検体から mRNA を抽出し、全長 cDNA を合成、それを Long-PCR により標的遺伝子のみを増幅、NGS により解析することで、血液では発現の少ない遺伝子であっても異常スプライシングの検出を可能とする検査方法を確立した (*J Mol Diagn.* 23:4, 2021)。これにより、従来の方法では病的変異の見つからなかった検体でも、実際はスプライシング異常を引き起こすイントロン深部の変異が存在するケースがいくつも見つかるとともに、本検査方法はこれまでの遺伝子検査を補完する極めて有用な検査方法だと考えられる。

またスプライシングは組織によってパターンがまったく異なり、個体差も非常に大きいことが知られている。ハプロ不全により発症する疾患では、同一家系で同じ変異を持っていても、その重症度に大きな個体差が生じるケースが多々見受けられるが、その原因の一つとして考えられるのが、スプライシングパターンの差により、正常に機能するバリエントの発現量に個体差が生じていることである。そのため、どのようなスプライシングバリエントがどの程度発現しているかを正確に把握することは、患者の重症度や病態メカニズムの解明に非常に重要だと考えられる。そこで、現在我々は患者の末梢血から iPS 細胞を樹立し、標的遺伝子が実際に発現、機能している組織へ分化させ、そのスプライシングパターンと機能を解析することで、疾患の重症度との関連や病態発生のメカニズムの解明を目指している。

なお本研究は、科研費若手研究（2019 年度 -2020 年度）に採択され、その助成を受けたものであり、その成果は 2020 年 11 月日本人類遺伝学会にて発表した。

浦 大樹（助教）

研究課題：次世代シーケンサーを用いた基礎研究技術の臨床応用

研究概要

ゲノム疾患研究分野では、先天性疾患、遺伝性疾患に対する包括的なゲノム解析（染色体分析、FISH 法、DNA マイクロアレイ）を行っていた。近年、開発された次世代シーケンサー解析を新たな包括的なゲノム解析の1つとして導入しようとしている。次世代シーケンサー技術は、従来用いられていたサンガーシーケンスと異なり数百から数千の遺伝子を1度にシーケンスできるため、より広範囲の包括的なゲノム解析を行うことが可能である。さらに発現解析、エピゲノム解析なども行うことができ、より高度な解析（診断）を行うことが可能である。しかしながら、近年開発された技術であるため、不確定な要素も多く臨床へ応用するには難しい状況である。そこで次世代シーケンサー技術の正確性を検討することにより、臨床応用への利用を確立することが本研究の目的である。

2020年度は、次世代シーケンサーによる体細胞変異の検出精度の検定を行った。次世代シーケンサーによる体細胞変異の検出能力は高いが正確性に問題があることも指摘されている。そこで既知の生殖細胞変異を持っている検体 DNA を一定の割合に希釈し、人工的なアレル頻度の異なる体細胞変異を持つ DNA を作成し、次世代シーケンサーによる体細胞変異の解析を行った。その結果、体細胞変異の9割近くを検出することが可能であったが、アレル頻度にはばらつきが見られた。しかしながら重複リードを取り除くことや実験を複数回行うことで改善できる可能性が示唆されている (*Int J Mol Sci* 21 (10) :3530 2020)。スプライシングの変化が発がんや病気の原因になることが示唆されているが、臨床検査においてスプライシングを解析する方法は確立されていない。そこでスプライシングの変化を次世代シーケンサーで正確に検出できるかどうかを検討した。全長2本鎖 cDNA を増幅できる SMARTer 法を改良することで、ゲノム DNA 由来の非特異なコンタミネーションを防ぎ、さらに低コストで特定の遺伝子の選択的スプライシングの解析方法を確立した (*RNA Biol.* 20:1-8. 2021)。さらに、その方法を応用することで複合ヘテロ接合性変異が片アレル性か、両アレル性かを同定する方法を開発した (*Biology* 24;10 (4) :256 2021)。

腫瘍制御研究分野

Division of Cancer Therapeutics

1. 研究課題

教授 元雄 良治

がんサポーターケアにおける医療用漢方製剤の応用とその基礎的・臨床的研究

教授 安本 和生

真の個別化医療確立に向けたびまん性胃癌新規標的治療法の開発

2. 研究概要

本研究分野では、がん医療における難治性疾患の治療法開発を主なテーマに研究を進めている。がんの臨床治療面から治療にともない発現する副作用が、がん患者の QOL ひいては予後に大きく影響することから、医療用漢方製剤を用いた副作用軽減化の臨床的エビデンスの創出に取り組んできた。また、いまだ治療法の確立されていない難治がんの代表格である胃癌のがん性腹膜炎の発症・進展機序の分子基盤解明から新たな革新的分子標的治療法の確立を目指し精力的に研究を進めてきた。

がん薬物療法が大きく発展進化する中、副作用発現のコントロールも重要であり課題となっている。とくに末梢神経障害は難治性で、いかに軽減化が図れるかがいまなお大きな課題となっている。そこで支持医療における漢方の臨床応用推進を図るべく研究を進め蓄積性末梢神経障害の発現軽減化における人参養栄湯の効果を報告 (*Int J Clin Oncol* 2020;25:1123)。国内多施設共同 RCT として NYX 研究 (進行・再発大腸癌患者を対象とする XELOX+bevacizumab に人参養栄湯併用による有害事象発現を主要評価項目とする臨床研究を実施中である (jRCTs041190071))。

びまん性胃癌の新規革新的個別化治療法確立へ向けた研究としては、これまでがん性腹膜炎病態に高頻度に合併する悪性腹水に着目。独自の視点から、CXCR4/CXCL12 axis, EGFR/EGFR ligands (amphiregulin, HB-EGF) axis、さらに MET/HGF axis の 3 axes が本びまん性胃癌特異的に相互に作用し合い本病態形成進展の重要な鍵を握ることを明らかにした。これら分子の産生誘導や活性誘導を効率的に阻害するシグナル経路探索から MEK 阻害を、さらには MEK 阻害に加え mTOR 阻害が予期しない相乗的抑制効果を発揮することを明らかにした。AMED 支援のもと、先行技術調査を実施し、2018 (H30) 年 5 月 26 日「びまん性胃癌の治療剤」として特許出願 (特願 2018-101086) し、さらに翌 2019 年 5 月 24 日には PCT 出願 (PCT/JP2019/020689) した。さらには、びまん性胃癌特有のがん間質増生の形質特性と biology の詳細な研究から、線維芽細胞増生の本質的制御には、HER1/4 経路遮断に加え、腹水産生への深い関与を初めて報告した HGF/cMet axis、さらには VEGFR 阻害の 3 経路同時阻害が、マウス腹水癌モデルに画

期的な腹水減少効果をともなう抗腫瘍効果と生存期間の有意な延長をもたらした。AMED 支援のもと、先行技術調査を実施し、2018（H30）年11月14日「びまん性胃がんを治療するための医薬組成物」として特許出願（特願 2018-213496）し、さらに翌2019年11月14日にはPCT出願（PCT/JP2019/044662）した。現在、企業との連携を通して、実用化を図るべく積極的に活動を行っている。

（文責 安本 和生）

元雄 良治（教授）

研究課題：がんサポーターケアにおける医療用漢方製剤の応用とその基礎的・臨床的研究

研究概要

がんサポーターケアの中でも現代医薬では対応困難な難治性の副作用に医療用漢方製剤を応用し、その作用機序などの基礎的研究と、ランダム化比較試験（RCT）による臨床的エビデンスの創出に取り組んできた。難治性副作用の中でも化学療法による末梢神経障害（chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN）に着目し、これまで科研費基盤C（2010-2012年度）、オキサリプラチンの末梢神経障害に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構）からスタートして、基礎研究では名古屋市立大学薬学部の牧野利明教授との共同研究で、人参養栄湯がL-OHPによる神経細胞障害を軽減させることを培養細胞で証明し、さらにマウスにおいても冷痛覚異痛症を軽減させることを明らかにし、論文化してきた。臨床的研究としては、単アームのHOPE-1試験において人参養栄湯が大腸癌化学療法であるXELOX療法あるいはFOLFOX療法におけるCIPNを軽減させることを確認した。そこで、術後補助化学療法としてXELOX療法を受けるStage IIIの大腸癌患者を人参養栄湯併用群と非併用群にランダムに割り付け、CIPNの発現頻度とそのグレードを主要評価項目として本学病院でRCTを実施した。その結果、人参養栄湯併用群ではCIPNが有意に軽減されることを明らかにし、かつL-OHPならびにカペシタビンの相対用量強度が人参養栄湯併用群で有意に高かった。すなわち、人参養栄湯はCIPNを軽減し、標準治療の完遂に寄与することが判明した。さらに5年間の解析により、無増悪生存期間や全生存期間が人参養栄湯併用群で長い傾向を示した。以上の結果を論文にて発表した（*Int. J. Clin. Oncol.* 25: 1123, 2020）。さらに2019年10月に多施設共同RCTとしてNYX研究を登録した（jRCTs041190071）。これは進行・再発大腸癌患者を、標準的薬物療法であるXELOX+bevacizumabに人参養栄湯を併用する群としない群にランダムに分け、栄養指標（CONUTスコア）とグレード3以上の非血液毒性発現率を主要評価項目とする臨床試験である。人参養栄湯の本来の効能・効果は全身倦怠感や食欲不振であるので、これらに加え、CIPNも含む種々の有害事象を軽減し、栄養状態・QOLの改善につなげられるかを検証しようとするものである。本学病院を含めた9施設で研究が進められている。

安本 和生（教授）

研究課題：真の個別化医療確立に向けたびまん性胃癌新規標的治療法の開発

研究概要

難治性がんの新たな治療法開発をテーマに研究している。なかでも、アンメットニードとして知られる難治性のびまん性胃癌、とくにスキルス胃癌に対する新規標的治療法開発を主な研究テーマに活動している。

スキルス胃癌は全例腹膜播種（腹水貯留を伴う癌性腹膜炎）を発症する。高度な間質細胞の増生を伴い低分化腺癌や印環細胞癌といった胃癌細胞からなる非常に悪性度の高い病態で、未だに有効な治療法はない。治療標的となる分子標的もいまだ明らかにされていないのが現状である。期待された米国 TCGA 解析においてもターゲットとなるドライバー遺伝子は、本びまん性胃癌には Genomic Stable ; GS の結果で、治療標的となる遺伝子異常が見出せる可能性が非常に少ないことも判明した。

私たちは、これまでの検討で、胃癌転移の臓器特異性（低分化腺癌がなぜ腹膜播種を特異的に発症するのか）の研究（Cancer Res 2006）、びまん性胃癌が高頻度に合併する悪性腹水出現からの急性増悪に着目した研究（Clin Cancer Res 2011）、悪性腹水産生をもたらす機序と効果的な治療法の研究（Cancer Sci 2013）、これら研究結果から、びまん性胃癌（スキルス胃癌）の進展増悪メカニズムの本質的な解明を臨床検体を用いて高度な独自性視点から明らかにしてきた。

現在、研究のさらなる推進と基礎研究成果の実用化に向けて最も取り組んでいる。国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援のもと、その一環として名古屋大学が核となる中部7大学と1国立研究センターからなる中部先端医療開発円環コンソーシアムに参加。連携を軸にわれわれがもつ次世代医療の開発シーズ（将来実を結ぶ可能性の高い研究）を、「びまん性胃癌の治療薬」として海外（PCT）特許出願を果たした（PCT/JP2019/020689, PCT/JP2019/044662）。学会発表はもちろんのこと、企業との連携を通して、実用化を図るべく積極的に活動を行っている。

ヒト幹細胞制御研究分野

Division of Stem Cell Medicine

1. 研究課題

教 授 下平 滋隆

- ① 単球由来 IFN- 樹状細胞の分化系譜に関する研究
- ② ネオアンチゲンを標的とした樹状細胞ワクチンに関する研究

講 師 加藤 友久

- ① ヒト iPS 細胞からの樹状細胞の分化誘導に関する研究
- ② ヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドを用いた神経炎症に関する研究

2. 研究概要

本研究分野は 2019 年 2 月に新たに発足し、分野長の下平教授は医学部・再生医療学講座の主任教授であり、当分野長を併任している。加藤講師は 2020 年 2 月より当分野の専任として従事し、大学院医学研究科 共通科目「再生医療科学」を担当している。

当分野では、ヒト幹細胞を用いた細胞治療に関する基盤的な研究を下記のテーマのもとで推進している。

下平教授は、本研究分野の研究と連動させ、再生医療学講座の社会人大学院生の学位論文の指導に当たった。インターフェロン (IFN) - 樹状細胞 (DC) の機能解析および細胞起源の探索を研究の中心テーマとしている。HPL (血小板由来抽出物) を用いた HPL-IFN-DC の新たな製造法を開発し、特許出願 (血小板溶解物を用いた樹状細胞の調製法: 特願 2020-184317) するとともに単球からの分化系譜について遺伝子解析を進めている。さらに、HPL-IFN-DC ワクチンに搭載する強い抗腫瘍作用と免疫原性が期待されるネオアンチゲンを同定するために、がん性胸腹膜炎モデルを解析し、膵臓癌例の SMAD4 ミスセンス変異とその適合ペプチドに反応する T リンパ球の誘導性を検証した。研究課題: 樹状細胞ワクチンの製造技術と遺伝子に関する検討 (遺伝子解析研究倫理審査委員会: G131)。こうした分析により、ネオアンチゲン特異的 T 細胞の強い免疫誘導能が期待されるネオアンチゲン付加 HPL-IFN-DC ワクチンの製造法の根拠を確保した。

加藤講師は、京都大学再生医科学研究所 (現; ウイルス・再生医科学研究所) / iPS 細胞研究所 (CiRA) 在籍時より間葉系幹細胞並びに iPS 細胞に関する基礎及び臨床応用の研究を展開しており、当分野では、ヒト iPS 細胞を用いた医学研究を展開している。

当分野の令和 2 年度成果として、渡部論文 (*Genes Cells. 2021 May;26 (5) :313-327*) では、IFN-DC の CD56 抗体非結合画分 (CD56^{dim} DC) に強い細胞傷害活性がみられ、細胞死実行因

子であるグランザイム B とその機能的共役因子であるパーフォリンおよびセルピン B9 が高く発現していることを見出した。

伊達論文 (Vaccines (Basel) . 2020 Dec 24;9 (1) :10) では、単球由来の HPL-IFN-DC は CD14、CD56、CCR7 の高い発現という特徴的な表現型を示し、HPL を用いることで高い生存率、収率および純度を示した。DC の抗原提示に関わる CD40、CD80 および CD83 の発現レベルが低いにもかかわらず、HPL-IFN-DC は IFN- γ を分泌するとともに、抗原貪食とタンパク質分解活性が高く、抗原特異的な細胞傷害性 T リンパ球の極めて高い誘導性を見出した。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

分野長である下平教授は医学部・再生医療学講座の主任教授、また、令和 2 年度から再生医療センターのセンター長として、再生医療センターを活用した樹状細胞ワクチンの学外医療機関との委受託事業を主導している。新たな委受託事業として、WT1 付加 HPL-IFN-D ワクチンの提供計画書等について、2 月 5 日に金沢医科大学病院認定再生医療等委員会に諮った。金沢医科大学特定認定再生医療等委員会 (委員長 下平 滋隆) において審議した「変形性膝関節症に対する自家脂肪組織由来幹細胞投与の安全性に関する研究」(jRCTb040190123) の安全性試験結果に基づき、本院整形外科のチームから申請された提供計画書等 (自家脂肪組織由来微小裁断脂肪組織片を用いた変形性膝関節症に対する治療) を 2 月 5 日に審査し、厚生労働省への申請が行われた。

下平教授は、本学が採択された「文部科学省私立大学研究ブランディング事業」の支援の下で設置された研究プロジェクト「北陸における細胞治療イノベーションの戦略的展開」(略称：細胞治療プロジェクト) を推進し、令和元年度は「高雄医学大学との連携協定に基づく細胞治療プロジェクト」、そして、令和 2 年度重点事業 国際共同研究の推進 (高雄医学大学および華中科技大学) として、5 年間の細胞治療プロジェクト事業を総括した。令和 2 年度 テーマ指定型研究の学内公募を実施、申請件数は 5 件 (5 講座) に対して令和 3 年 7 月 31 日 2 ~ 3 年度までの期間、研究費の支援を行っている。また、ヒト幹細胞制御研究分野の共同参画より、2020 年 12 月 21 日に高雄医学大学との国際 Web セミナーを開催した。

(文責 下平 滋隆、加藤 友久)

下平 滋隆（教授）

研究課題：機能性細胞を用いた生体適合性担体の探索および製造システムに関する研究

研究概要

独自開発の IFN- 樹状細胞を、高品質な生理活性を維持したまま、生体への埋込・定着を可能にする担体としての探求と、それを用いた基盤研究を推進する。

IFN- 樹状細胞の機能解析および細胞起源の探索を研究の中心テーマとしている。HPL（血小板由来抽出物）を用いた HPL-IFN-DC の新たな製造法を開発し、特許出願（血小板溶解物を用いた樹状細胞の調製法：特願 2020-184317）をするとともに単球からの分化系譜について遺伝子解析を進めている。将来のがん能動免疫療法であるネオアンチゲンを標的としたワクチンの製造技術および新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）プロテアーゼを標的としたメモリー T 細胞の誘導性に関する基盤技術の開発を進めている。国立研究開発法人科学技術振興機構 JST 産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム（OPERA）の補助事業では、新型コロナウイルス感染拡大に伴い、マッチングファンドの共同研究企業が脱退し、株式会社アルプ再生医療研究所が参画し、事業は継続された。令和 3 年度の最終年度までに、樹状細胞の自動培養装置の設計およびロトタイプ作製、その性能試験、製品化は実現できなかったが、ヒト幹細胞を用いた細胞治療に関する基盤研究から社会実装に繋がる治療技術の開発は継続している。がん性胸腹膜炎に含まれるがん細胞と免疫細胞との分析モデルを用いて、ネオアンチゲン特異的 T 細胞の強い免疫応答を解析した。また、ネオアンチゲンあるいは SARS-CoV-2 の担体となる HPL-IFN-DC の免疫誘導の増感作用および活性化 T 細胞の機能保持のために、免疫チェックポイント分子（TIM-3 および NKG2A）を阻害する技術をさらに深化させている。こうした応用技術を用いて、将来の医師主導治験に向けた樹状細胞ワクチンの臨床研究を進めたい。

加藤 友久（講師）

研究課題：ヒト iPS 細胞を用いた基礎及び医療応用研究

研究概要

2020年2月に医学再生医療学講座より当分野専任へと異動となり、京大・iPS細胞研究所(CiRA)、大日本住友製薬・細胞医薬神戸センター在籍中に推進していたヒト iPS 細胞からの神経細胞への分化誘導系を用いたヒトの脳神経系に関する基礎研究と医療応用の展開を再開した。

ヒト iPS 細胞の医療応用に関しては、ヒトへの国際的医療応用グレード (FDA のガイダンスに準拠) で、現在、本邦での実際の治験に用いられている株より高効率で初期化された、つまり高品質な、株を用いて神経前駆細胞を誘導し、その特性を解析するとともに脊椎損傷モデル動物への移植によって安全性の確認を行った。その成果は論文として投稿し、現在、revise 中である。

再生医療学講座で進めていた interferon- α (IFN α) の存在下で分化誘導される樹状細胞 (IFN-DCs) の細胞障害活性に関する研究については、傷害活性を担う因子の実態や障害活性と相関があることが示されていた CD56 陽性細胞集団の具体的な性格づけを行った研究はこれまでに報告がなかったが、我々は CD56 陽性 IFN-DCs において、*GZMB*、*PRF1* ならびに *PI-9* 遺伝子の発現が高い亜細胞分画を新たに見出して CD56^{dim} IFN-DCs と命名した。更に、Granzyme B/Perforin 系の阻害剤である Concanamycin A による IFN-DCs の細胞傷害活性阻害実験によって CD56^{dim} IFN-DCs は CD56 高発現型の DCs (CD56^{high} IFN-DCs と命名) より細胞傷害活性が高いことを示し、CD56 の発現強度による細胞の分画が樹状細胞ワクチン療法におけるエフェクター細胞の新たな規格になり得ることを示した (*Genes to Cells*, **26**: 313-327. doi: 10.1111/gtc.12844. Epub 2021 Mar 29.)。

また、*ex vivo* で IFN-DCs を誘導する際に用いる牛胎児血清 (FBS) の成原基対応に関する問題を回避するため、ヒト血小板由来抽出物 (human platelet lysate: HPL) の使用の検討を行った。HPL を従来の樹状細胞培養系に加えて分化誘導したところ、補助刺激分子の発現などの DCs としての表現型は半成熟状態であったものの、非添加群と比較して生存率、分化誘導効率及び純度いずれも有意に向上しており、今後の癌ワクチン治療への応用が期待される (*Vaccines*, **9**: 10, 2020. doi: 10.3390/vaccines9010010.)。

プロジェクト研究センター Project Research Center

プロジェクト研究センター

Project Research Center

プロジェクト研究センター概要

プロジェクト研究センターは、臨床と直結した先端プロジェクト研究および産学共同研究を世界レベルで推進する目的で本学総合医学研究所に設置されている。現状は以下のとおりであるが、現在、総合医学研究所も統合した「最先端医療研究棟」計画の立案が進行中であり、それに伴う総合医学研究所の再編計画立案もスタートした。プロジェクト研究センターは上記の目標を担う重要な部門と位置付けられると考えられ、新たな体制の中で、プロジェクト研究をいかに発展・拡大していくかが今後の課題である。

1. 戦略的研究部

1997年、1999年、2002年に採択された文部科学省のハイテク・リサーチ・センター整備事業がプロジェクト研究センターの基盤となっている。2002年よりハイテク・リサーチ・センターは総合医学研究所に組み入れられ、2003年の研究所改組によって研究所共同利用部門の一つとなった。その後、2005年、2007年にも研究プロジェクトが採択された。ハイテク・リサーチ・センター整備事業を含む私立大学学術研究高度化推進事業は、2008年から戦略的研究基盤形成支援事業として再編され、本学からは2008年からの3年計画が採択された。2011年研究所組織改編により、ハイテク・リサーチ・センターはプロジェクト研究センターに移管となり戦略研究部となった。さらに、2012年から2件の戦略的研究基盤形成支援事業プロジェクトが5年間の研究計画で採択された。これまでの合計15のプロジェクトにより各種の最新研究機器・施設が整備され、これらの大型機器・施設は総合医学研究所の管理運営の下、全学の研究者の共同研究に供されている。戦略的研究部には現在、西条旨子特任教授（併）が所属している。その研究内容（1. 研究課題、2. 研究概要、3. 共同研究及び臨床医学との連携）については、西条特任教授の報告を参照されたい。

2. プロジェクト研究センター研究部

プロジェクト研究センターには令和3年度（2021）時点で、以下の4つの研究部が設置されており活発な研究活動を遂行している。各研究部の研究内容については、各部の報告を参照されたい。

- | | | | |
|---------------------|--------|-------|---------------------|
| (1) 環境原性視覚病態研究部 | 研究部責任者 | 教授（併） | 佐々木 洋 |
| (2) 先制分子食料科学研究部 | 研究部責任者 | 教授（併） | 古家 大祐 |
| (3) 天然変性蛋白質創薬科学研究部 | 研究部責任者 | 嘱託教授 | 友杉 直久 |
| (4) 産婦人科微生物・がん免疫研究部 | 研究部責任者 | 教授（併） | 笹川 寿之
(文責 米倉 秀人) |

米倉 秀人 (教授)

研究課題：血管ネットワーク形成制御の分子機構・血管内皮障害の分子機構

研究概要

血管形成・新生は組織の発生・維持に必須であるだけでなく、がん増殖・転移、糖尿病血管合併症など多くの疾患の発生や進展に深く関わっている。したがって、血管形成の制御機構や血管障害の機構の解明は、成人病の克服という世界的医学課題を解決するうえでも極めて重要である。

我々は、血管内皮増殖因子 (VEGF) の受容体の一つである Flt-1 の mRNA 選択的プロセシングの制御機構の解明を目指し研究を継続している。VEGF は血管の最も主要な制御因子であり、細胞膜上の受容体を介して血管新生を促進する。VEGF 受容体の 1 つである Flt-1 は、細胞膜結合型受容体に加えて mRNA 選択的 3' 端プロセシングにより可溶性受容体 (可溶性 Flt-1) としても産生され、この可溶性 Flt-1 は強い血管新生抑制作用を持つ。我々は、可溶性 Flt-1 を産生する Flt-1 mRNA 前駆体の選択的 3' 端プロセシングは、Flt-1 遺伝子のイントロン 13 に相当する AU-rich element (ARE) によって制御されていること、その ARE に結合する hnRNP D が制御タンパク質として機能していること、hnRNP D のアルギニンメチル化が可溶性 Flt-1 の産生に関与していることを、これまでに明らかにしている (*Int J Mol Sci.* 21:6460, 2020)。現在、hnRNP D のアルギニンメチル化を制御する細胞内シグナル伝達系の解明を行っている。

また我々は、血管と神経の間のクロストークの分子実体の解明を目指して研究を行っている。生体内で血管と神経は多くの場所で並走しており、血管形成における神経—血管クロストークの重要性が指摘されている。我々は神経との相互作用により血管内皮細胞で活性化される遺伝子の探索を行って転写因子である JunB を見出し、JunB が末梢神経からのシグナル伝達により血管内皮細胞で発現が誘導され、血管新生や血管のリモデリングを促進していることを明らかにしている (*Int J Mol Sci.* 22:2804, 2021)。JunB 発現誘導には神経細胞と血管細胞の接触が必要であることが示され、現在、JunB 発現誘導に関わる因子と受容体の検索を行っている。

西条 旨子（特任教授）

研究課題：① カドミウム（Cd）環境汚染地域住民の生命予後に関する研究

② 周産期ダイオキシン暴露の脳神経発達に与える影響

研究概要

2020年度に掲載された論文は3篇あり、1篇は、Cd環境汚染地域住民を35年間追跡し、その生命予後と生涯カドミウム摂取量との関連性を検討した研究であり、他2篇は、ベトナムの高濃度暴露地域であるビエンホアやダナン旧米軍基地周辺に立ち上げた小児コホートを対象に、周産期ダイオキシン暴露が脳の発達や小児期の行動に及ぼす影響を明らかにした報告である。

Cdについての論文は、1981-2年に石川県梯川流域汚染地域健康影響調査を受診して居住歴の明らかな2602人の50歳以上の住民の35年間死亡状況および死因を特定し、居住歴とその地域の産米中Cd濃度から推定した生涯Cd摂取量との関連性を検討した。その結果、女性では生涯Cd摂取量が増加するに従って、腎疾患死亡率が増加していた。これに対して、尿中Cdは全死因死亡との関連が深く、生涯Cd摂取量は腎疾患死亡の予後因子として重要であることが示唆された (*Toxics*, **8**: 81, 2020)。

ダイオキシンに関する第一報は、ビエンホアの県立病院で2015年の8月と12月に生まれた生後2日目の新生児の脳波を測定し、静睡眠時のintra-burst-intervalsのrelative powerが母体の4塩素化ダイオキシン(TCDD)暴露の増加により変化しており、また、その脳波の変化が2歳になった児の注視行動ができなくなることと関連があることを報告した (*Int J Hyg Environ Health*. **232**:113661, 2021)。

さらに第2報では、ダナンの小児コホートを8歳まで追跡し、172人の8-9歳児に、男女により好み異なる遊びや玩具の写真や絵を対にして見せ、どちらの写真や絵をより注視するか、アイトラッカーを用いて調査した。その結果、ヒトの写真や絵については、ダイオキシン高暴露の男児やTCDD高暴露の女児は、女の子好みのものを注視することが有意に多かった。また、この女の子好みのものを好む傾向は、5歳の時の認知機能のスコアが低いほど強かった。なお、唾液中のテストステロンも測定し、思春期発来との関連性も検討したが、男女ともに、この女性化傾向とは関連性を認めなかった (*Sci Total Environ*. **749**: 141083, 2020)。

現在、ベトナムにおける2つ地区における小児コホートを、さらに期間を延長して追跡しており、ダイオキシン暴露の次世代影響についての検討を継続している一方で、ビエンホアの小児コホートの父親についても頭部MRI検査を行い、脳領域に対するダイオキシン暴露の影響についての画像解析を行っている。

環境原性視覚病態研究部

Division of Vision Research for Environmental Health

1. 研究課題

教 授 佐々木 洋

放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究、多様な環境条件での電波曝露による眼障害閾値に関する研究、気象条件、人種の異なる地域における眼疫学調査、眼の水晶体の放射線防護に資する機材開発推進および被ばく低減のための多角的研究、角膜電気抵抗測定装置による PA・ヨード消毒剤の角膜上皮細胞に対する安全性の評価

教 授 小島 正美

多様な環境条件での電波曝露による眼障害閾値に関する研究

嘱託准教授 福田 正道

多様な環境条件での電波曝露による眼障害閾値に関する研究、角膜電気抵抗測定装置による PA・ヨード消毒剤の角膜上皮細胞に対する安全性の評価

講 師 山本 直樹

多様な環境条件での電波曝露による眼障害閾値に関する研究、気象条件、人種の異なる地域における眼疫学調査

助 教 初坂 奈津子

放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究、気象条件、人種の異なる地域における眼疫学調査、眼の水晶体の放射線防護に資する機材開発推進および被ばく低減のための多角的研究

2. 研究概要

佐々木洋教授、初坂奈津子助教らは、昨年に引き続き放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究を行った。2020年度は新型コロナウイルス感染拡大の影響で、被ばく量 50mSv 以上の東電社員の調査は中止となり、緊急作業に関わった被ばく量 20mSv 以上作業従事者を対象とした調査のみを行った。2018-2020年の3年間を第1クールとして全国の76施設で検診を行い、被ばく線量 20mSv 以上の3,673名の対象者のうち497名の検診が終了した。現時点では、いずれの検診においても放射線被ばくによると考えられる水晶体変化は見られていない。また、白内障診断の客観的評価をめざした水晶体徹照カメラの作成・調査への導入、大量の徹照画像データを

基にした白内障の自動解析システムの開発と評価も合わせて行っている。

佐々木洋教授、小島正美教授、福田正道准教授、山本講師らは、東京都立大学、鉄道総研との共同研究として、多様な環境条件での電波曝露による眼障害閾値に関する研究を行った。ヒト眼部がミリ波帯電磁界に曝露されたときの眼障害を検討する条件として、多様な環境条件下（世界的な温度・湿度環境等）での安全性は不明である。2020年度は2019年に引き続き環境条件によるヒトおよび家兎の瞬目状況および眼表面温度の測定を実施した。60GHz、400 mW/cm²、6分間曝露眼障害モデルにおいて、曝露誘発の眼障害発症閾値が200–300 mW/cm²の範囲にあることが確認できた。また、高温、高湿度環境ではミリ波曝露による眼障害が重篤化する可能性が確認された。

佐々木洋教授、山本直樹講師、初坂奈津子助教らは、気象条件、人種の異なる地域における眼疫学調査に関する研究を継続している。2020年度は新型コロナウイルス感染拡大のため、新たな疫学調査はできず、全て2021年度以降に延期となった。そのため、本年度は天空UV強度の異なる中国2地域（三亜、太原）と台湾（台中）の漢民族を対象に行った疫学調査のデータを解析した。翼状片の有病率は3地域で23.3%であり、翼状片発症と眼部紫外線総被ばく量（COUV）に有意な相関があることを明らかにした。翼状片眼では核白内障（OR:6.56 (4.68-9.18 (95%CI)、p<0.001)）、Retrodots（OR:2.55 (1.91-3.42、p<0.001)）が合併しやすいことを初めて明らかにした。本研究結果は下記の論文として投稿した（Natsuko Hatsusaka et al. Association among pterygium, cataracts, and cumulative ocular ultraviolet exposure: A cross-sectional study in Han people in China and Taiwan. PLoS ONE 16 (6) : e0253093.）。また、環境温度の上昇が白内障や老視に影響する可能性についての研究を開始した。2020年度の研究では、環境温度の上昇に伴う水晶体温度上昇が核白内障発症リスクであると仮定し、スーパーコンピューターを用いた*in silico*シミュレーションを行い、ヒト水晶体推定温度は、環境温度と深部温度の関連から温帯に比べ熱帯地域で高く、35.0℃から37.5℃の範囲であることを明らかにした。さらに環境温度の異なる地域の漢民族での疫学調査結果から、年間で水晶体温度が35.0℃以上の時間が長いほど核白内障の10年での発症率が高いことを明らかにし論文として発表した（Kodera S, Hirata A, Miura F, Rashed EA, Hatsusaka N, Yamamoto N, Kubo E, Sasaki H. Model-based approach for analyzing prevalence of nuclear cataracts in elderly residents. *Comput Biol Med* 126: 104009, 2020.）。この事象について、そのメカニズム解明のため*in vitro*での実験も開始した。不死化ヒト水晶体上皮細胞株（iHLEC-NY2）を用いた実験により35.0℃に比べ37.5℃ではアミロイドβ関連遺伝子およびアミロイドβ 1-40タンパク質が増加することを確認した（Yamamoto N, Takeda S, Hatsusaka N, Hiramatsu N, Nagai N, Deguchi S, Nakazawa Y, Takata T, Kodera S, Hirata A, Kubo E, Sasaki H. Effect of a lens protein in low-temperature culture of novel immortalized human lens epithelial cells (iHLEC-NY2). *Cells* 9: 2670, 2020.）。

佐々木洋教授、初坂奈津子助教らは、IVR患者を対象とした頭部IVRによる水晶体線量の評価および放射線白内障発症への影響についても研究を継続中である。さらに2020年度から東北大学、産業医科大学との共同研究として、眼の水晶体の放射線防護に資する機材開発推進お

よび被ばく低減のための多角的研究を開始した。頭頸部血管撮影の技術を応用した脳血管内治療（インターベンショナル・ラジオロジー：IVR）の件数は年々増加しており、放射線を使った透視時間や撮影回数が増加している。実際の医療現場で IVR は患者および放射線業務従事者の放射線白内障への影響が最も大きく、その対応が急がれている。

佐々木洋教授、福田正道准教授らは、2020 年度から角膜電気抵抗測定装置による PA・ヨード消毒剤の角膜上皮細胞に対する安全性の評価に関する研究を開始し、白内障手術における消毒薬である PA・ヨードによる角膜障害とその予防法についての研究を行っている。2020 年度は、PA・ヨード消毒剤の洗浄量および洗浄時間と角膜上皮細胞障害について検討し、PA・ヨードの洗浄量が多く、PA・ヨードの接触時間が長い程、角膜上皮障害が強くなることを確認した。

（文責 佐々木 洋）

佐々木 洋 (教授)

研究課題：① 放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究

② 「眼の水晶体の放射線防護に資する機材開発推進および被ばく低減のための多角的研究」水晶体被ばく線量評価手法の開発と実態調査

研究概要

①当教室では2014年より労災疾病臨床研究事業費補助金研究「放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究」の分担研究（白内障調査分科会）として、東電の緊急作業従事者の放射線被ばくによる白内障の調査を行っている。2018-2020年の3年間で第1クールとして全国の76施設で検診を行った。対象者は被ばく線量20mSv以上の3,673名としたが、検診の意向調査の結果、受診希望者は701名であった。新型コロナウイルスの影響もあり、3年間で497名の検診が終了した。診断結果は、左右眼ともに透明眼（微小混濁も全くないもの）は26.4%であり、微小混濁であるVacuoles（VC）を含めた水晶体の混濁が確認されたのは73.0%、眼内レンズ眼が0.6%であった。水晶体混濁が確認された対象者のうち左右眼とも矯正視力1.0以上が90.1%であり、水晶体混濁が認められるほとんどの対象者は視力が良好であることが確認された。放射線白内障の初期変化とされるVCの有所見率は（右22.5%、左22.1%）、後囊下中心のVCは（14.5%、11.5%）であった。VCは消失することもあるが放射線白内障とされる後囊下白内障に進行することもあり、この微小混濁が今後どのような過程で進行するか継続的な調査を行う必要がある。また白内障診断の客観的評価をめざした、水晶体徹照カメラの作成・調査への導入、大量の徹照画像データを基にした白内障の自動解析システムの開発と評価も合わせて行っている。

②水晶体は生体において放射線感受性が最も高い組織の1つであり、医療従事者では長期に渡る低線量被ばくでも白内障のリスクが増加することが報告されている。本研究では、厚生労働省労災疾病臨床研究事業費補助金研究の分担研究として、国内の放射線医療従事者（医師・技師・看護師等）の水晶体被ばくの実態を詳細に把握し、白内障との関連を明らかにすることを目的とする。

今年度は放射線医療従事者が集う関連学会として、11月に開催された日本脳神経血管内治療学会（JSNET）において、白内障調査を主とする眼科検診を実施した。参加者は84名（医師67名、放射線技師13名、その他4名）の検診が終了した。両眼での白内障有病率は、主病型である皮質（前囊下含む）が0.6%、核が0.0%、後囊下が1.2%となった。白内障副病型であるRetrodotsやWatercleftsはいずれも1.2%であった。放射線白内障の初期変化とされるVCは25.6%（後囊下中心のみでは15.5%）を示した。後囊下中心にあるVCの年代別での有病率では加齢により増加が見られた。現在後囊下のVCを認める対象者に関しては、10年後、20年後に手術加療が必要になる後囊下白内障を発症するリスクが増加している可能性は十分に考えられる。現在、各対象者の所属施設より対象者個人の被ばく線量を取得中であり、今後は被ばく線量と水晶体混濁との関係について解析を行う。

小島 正美 (教授)

研究課題：多様な環境条件での電波曝露による眼障害閾値に関する研究

研究概要

5 G (28 GHz 帯) や WiGig (60 GHz 帯) で使用されているミリ波帯電波は、今後、様々な種類の端末 (携帯電話端末・ウェアラブル機器・バーチャルリアリティー用ゴーグル・無線 LAN 端末等) に用いられることが検討されている。

ヒト眼部がミリ波帯電磁界に曝露されたときの眼障害を検討する条件として、これまで実験室環境での研究がほとんどで、多様な環境条件下 (世界的な温度・湿度環境等) での安全性については、不明である。眼部が電磁波に曝露される際に、忌避反応のひとつである瞬目は眼表面温度に影響を与える可能性が高いため、2019 年度は環境条件によるヒトおよび家兎の瞬目状況および眼表面温度の測定を実施した。2020 年度の研究成果は、以下の通りである。

1. 高温度 (45℃)・高湿度環境 (80%) を作成し、ヒト角膜表面温度と瞬目数の変化を計測した。その結果、高温度・高湿度環境下ではヒト角膜表面温度は $41.3 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ (n=4) まで上昇した。10 分間の瞬目回数は 209 ± 146 回 (n=4) と個人差が大きく、令和元年度に実施した他の環境条件下での瞬目数と有意差はなかった。
2. 60 GHz 電波曝露による眼障害閾値検索に使用する実験モデル (60 GHz 400 mW/cm² 6 分間曝露) を開発し、動物実験の倫理性、眼障害の同時・日差再現性に優れたモデルの作成が達成できた。
3. 60 GHz 400 mW/cm² 6 分間曝露眼障害モデルを使用し、角膜混濁、角膜上皮障害 (蛍光染色所見)、角膜浮腫の所見の有無を電波曝露 1 日後に判定することにより、60 GHz 6 分間曝露誘発の眼障害発症閾値は、200–300 mW/cm² の範囲にあることが示された。
4. 60 GHz 400 mW/cm² 6 分間曝露眼障害モデルの 400 mW/cm² と 200 mW/cm² の曝露 1 日後の病理所見を非ばく露対照眼の左眼所見と比較して、本 60 GHz 400 mW/cm² 6 分間曝露眼障害モデルの正当性の傍証を得た。
5. 高温度 (45℃)・高湿度 (80%) 環境下で、60 GHz 200 mW/cm² 6 分間曝露を行ったところ、曝露 1 日後に 2 羽中 2 羽で眼障害が認められた。高温度、高湿度環境ではミリ波曝露による眼障害が重篤化する可能性が示唆された。
6. 上眼瞼への 60 GHz 400 mW/cm² 6 分間ばく露は、眼瞼に接する眼球にも障害を及ぼすことが今回初めて明らかになった。

ミリ波曝露による眼障害の一部を報告した ([J. Infrared Mill Terahz Waves, 41:834-845, 2020](#))。

福田 正道（嘱託准教授）

研究課題：角膜電気抵抗測定装置による PA ヨード消毒剤の角膜上皮細胞に対する安全性の評価

研究概要

白内障術後の眼内炎予防において、術前ヨード製剤は有効な消毒手段として重要であるが、ヨード製剤の眼表面に対する安全性は必ずしも十分に解明されておらず、使用にあたり、多くの白内障術者が苦慮している。そこで、我々は近年、特に汎用性が高いヨウ素・ポリビニルアルコール点眼・洗浄液（PA・ヨード液[®]）（有効ヨウ素濃度 0.2% 原液）（以下 PA・ヨードと略）を検討薬剤に用いて、最も使用されている 6 倍（0.03%）希釈液および 8 倍希釈液の兎眼の角膜上皮細胞に対する安全性について角膜電気抵抗測定装置（以下 CRD と略）を用いて評価した結果、PA・ヨード 6 倍、8 倍希釈液では明らかに角膜上皮障害が発症することを定量的に確認した。また、PA・ヨードの角膜上皮細胞障害を軽減する目的で PA・ヨードの高い抗菌活性を考慮しつつ 6 倍、8 倍希釈液よりも、さらに低濃度溶液の安全性についても明らかにしている（PLOS ONE 13:e0208198, 2018）。

2020 年度は

- ① PA・ヨード消毒剤の洗浄量および洗浄時間と角膜上皮細胞障害について検討した。本研究では PA・ヨードの洗浄量および洗浄時間と角膜上皮細胞障害の関係について、CRD を用いて評価した。その結果、PA・ヨードの洗浄量が多く、また PA・ヨードの接触時間が長い程、角膜上皮障害が強くなることを確認した。また、角膜上皮障害の軽減には PA・ヨードの洗浄量をより少なく、接触時間をより短く設定し、その上で、PA・ヨードで消毒後の速やかな生食水での洗浄操作が有用であることを確認している。
- ② さらに、PA・ヨード消毒剤の点眼による角膜上皮細胞に対する影響についても検討した。近年、白内障術後の眼内炎予防として PA・ヨード消毒剤が使用されることがあり、その有効性が確認されている。本研究では汎用性が高い 6 倍希釈液の点眼での角膜上皮細胞に対する影響について CRD を用いて検討した。方法は成熟白色家兎に PA・ヨードを 6 倍（0.03%）希釈液を 1 滴 1 回或いは 5 回点眼した点眼群と 6 倍希釈液（10mL）で眼表面を洗浄した洗浄群に分類し、角膜電気抵抗（CR）を点眼前と洗浄後 0.5hr、1hr、2hr で測定し、CR（%）（点眼後の CR / 点眼前の CR × 100）を算出した。その結果、1 回点眼群では CR（%）の有意な低下は見られなかったが、5 回点眼群では、点眼 2hr 後で有意な低下が見られた（ $P < 0.05$ ）。また、PA・ヨード 6 倍希釈した点眼液が角膜上皮の損傷を誘発することが確認された。また角膜上皮の損傷は点眼回数と時間とともに増加することを確認している。

山本 直樹（講師）

研究課題：環境温度による白内障への影響：細胞生物学的手法を用いて

研究概要

本研究部門では、環境の眼疾患発症への影響について研究を行っている。これまでの研究において、紫外線（UV）照射量は皮質白内障や後囊下白内障の主要因子であるが、核白内障（nuclear cataract: NUC）の主要因子には UV と他の因子が複合的に関与しているものと考えられてきた。我々の疫学調査研究において、人種に関わらず WHO 分類 Grade 1 以上の NUC 有病率は、熱帯・亜熱帯地域で著しく増加することを報告した。また、沖縄県在住の一般住民において、深部温度が高いほど水晶体核部の後方散乱強度（混濁度）が増加することも確認した。

熱帯・亜熱帯地域では、環境温度が高いという共通点がある。政府間パネル第5次評価報告書では、21世紀末の世界の平均気温は最大4.8℃上昇し、東京では最高気温が30℃以上となる真夏日は年間103日、1年の約3割が真夏日になると予想されている。我々の疫学調査において、年間で30℃以上の日数が多い地域の在住者ほど NUC のリスクが有意に高くなることを確認した。したがって、今後全世界的に NUC 有病率が増加するとともに、低緯度地域に多い発展途上国では、白内障による失明率がさらに増加することは容易に予測できる。

このような背景より2020年度の研究では、環境温度の上昇に伴う水晶体温度上昇が NUC 発症リスクであると仮定し、スーパーコンピューターを用いた *in silico* シミュレーションを行った。その結果、ヒト水晶体推定温度は、環境温度と深部温度の関連から温帯に比べ熱帯地域で高く、35.0℃から37.5℃の範囲であることがわかった。

そこで、新たに作成した不死化ヒト水晶体上皮細胞株（iHLEC-NY2）を用いて、37.5℃と35.0℃で培養した細胞を比較したところ、35.0℃に比べ37.5℃では白内障水晶体で観察されるアミロイドβに関連する遺伝子およびアミロイドβ1-40タンパク質が増加していた。以上の結果から、UVにプラスαの新たな病因としての環境温度の上昇は、疫学研究で示された NUC の発症要因の1つであることが示唆された。

Kodera S, Hirata A, Miura F, Rashed EA, Hatsusaka N, Yamamoto N, Kubo E, Sasaki H. Model-based approach for analyzing prevalence of nuclear cataracts in elderly residents. *Comput Biol Med* 126: 104009, 2020.

Yamamoto N, Takeda S, Hatsusaka N, Hiramatsu N, Nagai N, Deguchi S, Nakazawa Y, Takata T, Kodera S, Hirata A, Kubo E, Sasaki H. Effect of a lens protein in low-temperature culture of novel immortalized human lens epithelial cells (iHLEC-NY2). *Cells* 9: 2670, 2020.

初坂 奈津子 (助教)

研究課題：翼状片と眼部 UV 被ばく量および白内障 6 病型の関係

研究概要

太陽から地上に届く日射には紫外線 (UV) が含まれており、屋外活動の増加にともない眼部 UV 被ばく量が多くなる。眼部に入った UV-B は波長の短いものは角膜で吸収され、わずかに透過したのものでも房水と水晶体によってほとんどが吸収される。UV-A も成人では角膜と水晶体によってほぼ吸収されるため、UV 関連眼疾患は角結膜～水晶体に生じる。UV 被ばくが主因とされる翼状片眼における白内障 6 病型のリスクを検討し、翼状片と白内障の関連性および白内障病型別の UV 被ばくに対するリスクを間接的に検討した。

天空 UV 強度の異なる中国 2 地域 (三亜、太原) と台湾 (台中) の漢民族を対象に行った疫学調査の参加者から 50 歳以上の 1,547 名の右眼を対象とした (平均年齢は 60.4 ± 9.1 歳、男性 597 名、女性 950 名)。翼状片および白内障の診断は同一医師が行い、白内障は 3 主病型 (皮質、核、後囊下) と 3 副病型 (Retrodots: RD、Waterclefs: WC、Fiber folds: FF) の 6 病型を評価し、さらに皮質は楔状、車軸状、輪状の 3 病型および瞳孔領 3mm 以内の混濁有無 (CEN+/-) も分類した。眼部 UV 被ばくは問診により聴取した戸外活動時間、UV 対策アイテムの使用頻度から cumulative ocular UV exposure (COUV) を算出した。翼状片と各種白内障発症に対するリスクはロジスティック回帰分析を行い、年齢、性別、眼軸長、糖尿病の有無を調整し行った。

翼状片の有病率は 3 地域で 23.3% であり、翼状片発症には COUV が最も強く影響していた。翼状片に合併しやすい白内障病型は、核白内障が最も高くオッズ比: 6.56 (4.68-9.18: 95%CI、 $p < 0.001$)、次に RD 2.55 (1.91-3.42、 $p < 0.001$) であった。他には瞳孔領混濁の無い車軸型の皮質白内障、輪状型の皮質白内障、後囊下白内障も有意な相関があった。COUV と翼状片には有意な相関をみとめ、COUV が翼状片発症リスクを予測する指標になることがわかった。これは翼状片が眼部 UV 被ばく量の指標として有用であることを示唆する結果と考える。また、翼状片眼で観察された白内障病型は、UV 被ばくがリスクになることを間接的に示している可能性があり、核白内障、RD、皮質白内障、後囊下白内障において UV 被ばくがリスクとなることを示唆するものとする。

Natsuko Hatsusaka et al. Association among pterygium, cataracts, and cumulative ocular ultraviolet exposure: A cross-sectional study in Han people in China and Taiwan. PLoS ONE 16 (6) : e0253093.

先制分子食料科学研究部

Division of Anticipatory Molecular Food Science and Technology

1. 研究課題

教 授 古家 大祐

栄養応答シグナルの破綻による加齢疾患発症機構の統合的理解とその制御手段の確立

准教授 北田 宗弘

糖尿病性腎臓病における栄養応答シグナル変異とその治療標的としての意義の解明

2. 研究概要

本研究部では、2014年当研究部の設立以降、生活習慣病の病態形成における栄養応答シグナル変異に着目し、アミノ酸制限（低蛋白質）食およびアミノ酸改変食による糖尿病性腎臓病（DKD）の病態解明、サーチュイン3（Sirt3）活性低下のDKDの病態形成における役割の解明、糖尿病治療薬の癌転移に係る機序の解明についての基礎研究に取り組んできた。その中で、2020年度は、以下の4編の原著論文を発表した。

1. 2型糖尿病/肥満ラットの腎ミトコンドリアにおいて抗老化遺伝子である Sirt3 の活性低下に起因する酸化ストレスの増強が腎障害の病態形成に関与していることを2018年に報告した。同時に Sirt3 の活性低下の原因として、NAD⁺ 分解酵素である CD38 の発現が糖尿病腎で増加していることも見出していた。本年度、CD38 に対する阻害作用を持つアピゲニン（フラボノイドの一種）の投与が、上記の糖尿病ラットにおける腎病変を Sirt3 活性化ならびに酸化ストレスの改善を介して軽減することを明らかにした (*Aging (Albany NY)* . 12: 11325-11336, 2020)。
2. 糖尿病性腎臓病に対する新規治療法の確立のためには、ヒトの疾患に類似する動物モデルが不可欠である。BKS バックグラウンド db/db マウスは、2型糖尿病モデルとして広く基礎研究に用いられてきたが、腎線維化は高度に来さないことが知られている。一方、これまでにストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病 CD-1 マウスの腎臓は、抗線維化ペプチド N-アセチル-セリル-アスパラギン-リシル-プロリンの抑制に関連して、高度の腎線維化を来すことが知られている。今回、我々は、CD-1 マウスと BKSdb/db マウスを交配し、CD-1db/db マウスを作成し、腎線維化に関して、BKSdb/db マウスと比較した。その結果、CD-1db/db マウスの腎では、BKSdb/db マウスに比較して腎線維化が有意に認められ、進行性の腎線維化を有する2型糖尿病マウスモデルの作成に成功した (*J Diabetes Investig.* 11:1470-1481, 2020)。
3. 癌細胞と糖尿病癌患者に対する抗糖尿病薬の生物学的影響はまだ完全には解明されてい

ない。我々は、以前、ジペプチジルペプチダーゼ (DPP) -4 阻害薬が、CXCL12/CXCR4/mTOR 軸を介して上皮間葉転換 (EMT) を誘導することにより、乳癌の転移を促進することを報告した。一方、メトホルミンは、mTOR シグナル伝達経路を阻害することが知られている。今回、メトホルミンが mTOR シグナル伝達の抑制を介して DPP-4 阻害薬によって誘発される乳癌の転移を軽減することを明らかにした (*Mol Cancer Res.*19:61-73, 2021)。

4. 内皮間葉転換 (EndMT) は、臓器の線維化に寄与する。我々は以前、血管内皮細胞の Fibroblast growth factor receptor1 (FGFR1) が、AcSDKP の抗 EndMT 効果に不可欠であることを *in vitro* の実験で示してきた。今回、血管内皮特異的 FGFR1 ノックアウトマウスを用いた検討により、糖尿病マウスにおける血管内皮 FGFR1 の欠損は、AcSDKP 抵抗性 EndMT の誘導を介して、腎臓と心臓の両方に重度の臓器線維化を引き起こすことを明らかにした (*Hypertension.* 76:1935-1944, 2020)。

加えて、DKD の病態形成におけるミトコンドリア酸化ストレスと Mn-SOD の機能障害の関わり (*Front Physiol.* 11:755, 2020)、サーチュインによるミトコンドリアの質のコントロールの意義について (*Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*1866:165756, 2020)、アミノ酸による mTORC1 の活性化機序、特にメチオニンによる活性化機序 (*Front Cell Dev Biol.* 8:715, 2020)、メチオニン制限の老化および加齢関連疾患に対する効果について酸化ストレスとの関連性に関して (*Biomedicines.* 9:130, 2021)、総説論文として発表した。

(文責 北田 宗弘)

古家 大祐（教授）

研究課題：栄養応答シグナルの破綻による加齢疾患発症機構の統合的理解とその制御手段の確立

研究概要

2014年当研究部の設立以降、生活習慣病の病態形成における栄養応答シグナル変異に着目し、糖尿病、糖尿病性腎臓病、癌を含む加齢関連疾患の病態解析と新規治療法の確立を目指した研究を行っている。

2020年度は、進行性の腎線維化を有する2型糖尿病マウスモデル（CD-1db/dbマウス）の作成（*J Diabetes Investig.* 11:1470-1481, 2020）、NAD⁺分解酵素CD38に対する阻害作用を持つアピゲニン（フラボノイドの一種）の投与が、糖尿病ラットにおける腎病変をSirt3活性化ならびに酸化ストレスの改善を介して軽減すること（*Aging (Albany NY)* . 12: 11325-11336, 2020）、メトホルミンがmechanistic target of rapamycin (mTOR) シグナル伝達の抑制を介してDPP-4阻害薬によって誘発される乳癌の転移を軽減すること（*Mol Cancer Res.*19:61-73, 2021）、血管内皮特異的fibroblast growth factor receptor1 (FGFR1) ノックアウトマウスを用いた検討により、糖尿病マウスにおける血管内皮FGFR1の欠損は、AcSDKP抵抗性内皮間葉転換（EndMT）の誘導を介して、腎臓と心臓の両方に重度の臓器線維化を引き起こすこと（*Hypertension.* 76:1935-1944, 2020）を明らかにし原著論文として報告した。

北田 宗弘 (准教授)

研究課題：糖尿病性腎臓病における栄養応答シグナル変異とその治療標的としての意義の解明

研究概要

我々は糖尿病性腎臓病 (Diabetic Kidney Disease: DKD) における栄養応答シグナル (特にサーチュイン 3 (Sirt3) 及び、mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1)) 変異と、その治療標的としての意義の解明を研究テーマに掲げ、基礎研究を進めている。

加齢は DKD の進展リスクとなることが知られているが、その詳細な機序は未だ明らかではない。以前我々は、2型糖尿病/肥満ラットの腎ミトコンドリアにおいて抗老化遺伝子である Sirt3 の活性低下に起因する酸化ストレスの増強が腎障害の病態形成に関与していることを 2018 年に報告した。同時に Sirt3 の活性低下の原因として、NAD⁺ 分解酵素である CD38 の発現が糖尿病腎で増加していることも見出していた。本年度、CD38 に対する阻害作用を持つアピゲニン (フラボノイドの一種) の投与が、上記の糖尿病ラットにおける腎病変を Sirt3 活性化ならびに酸化ストレスの改善を介して軽減することを明らかにした (*Aging (Albany NY)* . 12: 11325-11336, 2020)。また、本報告と関連して、DKD の病態形成におけるミトコンドリア酸化ストレスと Mn-SOD の機能障害の関わり (*Front Physiol.* 11:755, 2020)、ならびにサーチュインによるミトコンドリアの質のコントロールの意義について (*Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*1866:165756, 2020) 総説論文としてまとめた。

mTORC1 は、アミノ酸やインスリンを含む成長因子により活性化され、オートファジーを抑制することで、老化、糖尿病、糖尿病合併症等の病態に関わっていることが知られている。2019 年度、我々は、糖尿病腎における mTORC1 の活性化にメチオニン代謝産物である S-アデノシルメチオニン (SAM) が関与していることを報告した。本年は、アミノ酸による mTORC1 の活性化機序、特にメチオニンによる活性化機序に焦点を当て、我々の得た知見を含むこれまでの報告を総説論文として報告した (*Front Cell Dev Biol.* 8:715, 2020)。さらにそれと関連し、メチオニン制限の老化および加齢関連疾患に対する効果について酸化ストレスとの関連性に焦点を当て、総説としてまとめた (*Biomedicines.* 9:130, 2021)。

天然変性蛋白質創薬科学研究部

Division of Systems Bioscience for Drug Discovery Based on Intrinsically Disordered Proteins

1. 研究課題

嘱託教授 友杉 直久

新規および既存薬の薬物代謝解析等による新規治療方法の開発研究

2. 研究概要

1) 抗がん剤創薬研究

天然変性蛋白質 Ichigaya を標的とした抗がん核酸医薬 (siRNA) を開発している。がん組織に特異的に医薬品が到達させる方法として、がん組織の新生血管でみられる Enhanced Permeation and Retention effect (EPR) 現象を利用しており、がん組織では新生血管から漏出するが、正常組織の毛細血管からは漏れ出ない医薬品開発を目指している。核酸医薬には Drug Delivery System (DDS) が不可欠であり、薬剤分子サイズは 20~50nm 程度を求めており、様々な DDS を検討中である。

2) 腎性貧血治療の適正化のための人工知能の開発

腎性貧血の治療に際して、最適な医薬品を最適な量と間隔で処方し、効果を最大限に発揮させる治療法を提供するシミュレーションを開発している。さらに、シミュレーションと人工知能 (AI) を融合させ、説明可能な AI の開発を図っている。理論的根拠は「Tips for erythropoiesis-stimulating agent treatment of renal anemia」Clinical and Experimental Nephrology (2020) 24:105–106、「Explainable AI (XAI) を用いた腎性貧血治療の適正化」臨牀透析 (2020) Vol.36 No.5、「腎性貧血の診療判断支援システムとしての XAI」日腎会誌 2020 ; 62 (2) : 81–85 に報告している。将来、個々の生体反応を正確に把握し、最適の治療法を提案する XAI として、透析医療現場に投入する予定であり、現在、金沢工業大学と共同開発を進めている (2021,6,4 日本透析学会で発表)。

3. 共同研究および臨床医学との連携について

臨床研究 R-OIAT (UMIN 31406) : 平成 28 年 7 月 21 日から、試験課題名「クエン酸第二鉄 (リオナ) を用いた鉄吸収に関する臨床研究 — リオナ経口鉄吸収試験 (R-OIAT) —」の臨床研究を全国規模で開始した。

試験の概要 ; 経口的にクエン酸第二鉄 (リオナ) を服用すると、2 時間後にピークをむかえる血清鉄の上昇がみられる。この血清鉄の上昇は、血清ヘプシジン -25 により制御されていると推測される。今回の臨床試験では、透析患者において、経口鉄摂取後の血清鉄の上昇度と、その背景にある血清ヘプシジン -25 値の間の相関が明らかとなり、鉄を吸できる具体的な血清ヘプシジン -25 値の数値目標が明確になった。

令和 2 年 3 月 31 日でリオナ経口鉄吸収試験は終了、現在論文投稿準備中である。

(文責 友杉 直久)

産婦人科微生物・がん免疫研究部

Division of Gynecology and Obstetrics Research for Microbiology and Cancer Immunology

1. 研究課題

教 授 笹川 寿之

助 手 齋藤 まゆみ

1. 新規ヒトパピローマウイルス (HPV) 検査法「The uniplex HPV E6-E7 PCR」を用いた病理学組織中 HPV 型の網羅的解析
2. 子宮頸部高度上皮内病変に対する非侵襲的治療法の開発と HPV 持続感染予測免疫マーカーの検索
3. 前癌病変または癌患者における細胞性免疫応答

2. 研究概要

(1) 新規ヒトパピローマウイルス (HPV) 検査法「The uniplex HPV E6-E7 PCR」を用いた病理学組織中 HPV 型の網羅的解析

子宮頸部 HPV 感染はごくありふれたもので、女性の約 8 割は生涯に一度は感染するとされている。感染の 9 割は免疫誘導により自然に消退するとされているが、その一部、およそ 1000 人に 1 人ぐらいが子宮頸癌になるとされている。しかし、日本ではこの 10 年間で若い女性の子宮頸癌罹患率や死亡率は明らかに増加している。

欧米先進国では、子宮頸癌撲滅を目指した HPV 検査を 1 次検診に用いる子宮頸がん検診法の導入や HPV 感染予防ワクチンの普及が進んでおり、子宮頸癌は撲滅可能な癌腫になりつつある。一方、日本では子宮頸がん検診受診率の低迷と HPV ワクチン接種の中断状態が続いており、このまま行くと先進国の中で日本だけが子宮頸癌の多い国になる可能性がある。

当研究部では、杏林大学と共同で開発した“Uniplex E6-E7 PCR”法を用い、癌を誘発する高リスク型及び高リスク候補型 24 タイプと、癌化には関連しない低リスク型 15 タイプの計 39 種の HPV 型の検出が可能である。HPV 感染が疑わしい細胞や組織を microdissection 法で抽出し、微量の検体から HPV の型を同定する Molecular mapping 法を開発した。子宮頸癌の原因が明らかになり、HPV 感染を予防できるワクチンが開発されたにもかかわらず、HPV に関して究明すべき事柄は残されている。その 1 つは、子宮頸部細胞検体と病変組織から同定された HPV 型の不一致や多重 HPV 型陽性例の取り扱いである。

子宮頸癌の主たる組織型である扁平上皮癌や腺癌をはじめ、子宮頸部前癌病変 (CIN)、希少子宮頸部癌、膣癌とその前癌病変 (VAIN)、外陰癌、子宮頸部膣部コンジローマなど HPV 関連病変中の HPV 型の網羅的同定を行なうことにより、各 HPV 型と病変との関係をより正確に関連づけることができる。HPV 感染は、咽頭・喉頭の癌、陰茎癌、肛門癌など男性の癌にも関

与しているため、泌尿器科や皮膚科領域の HPV 型関連疾患の原因 HPV 型について同様の解析を行っている。

(2) 子宮頸部高度上皮内病変に対する非侵襲的治療法の開発と HPV 持続感染予測免疫マーカーの検索

子宮頸部高度上皮内病変（CIN2/3 または HSIL）は子宮頸癌の前癌病変である。これが認められた場合、子宮頸部円錐切除術が選択されるのが一般的である。しかし、術後合併症として妊娠流産、早産、低出生体重児などが報告されている。子宮頸癌発生の若年化が進むなか、20-30 歳代の前癌病変も急増している。さらに最近の女性の晩婚化により、未婚時に本疾患を発症して上記手術を受け、これらの妊娠合併症に悩むリスクは大きい。このような背景から妊孕性に影響を与えない治療法が望まれる。

より非侵襲的な治療として、我々は腐食剤としてのフェノールやトリクロール酢酸などを用いた Chemical peeling 療法を開発し、その有効性について臨床試験を行っている。HPV 感染が長期間排除されない女性は高度上皮内病変を発症するが、そのような女性では HPV 蛋白 E2, E6 に対する細胞性免疫が誘導されていないとされている。本来、HPV はこれらの蛋白を上皮細胞内で発現させて自己複製するが、基底部の感染細胞は死なない。このような自然史から、何らかの理由で HPV 感染上皮細胞が破壊されない限り、これらの蛋白は外部に暴露されず、免疫誘導は起こりにくい。Chemical peeling 療法は、HPV 感染により前癌状態になった組織を剥奪する方法であるが、その際に破壊される上皮細胞からこれらの HPV 蛋白は真皮内に暴露され、その結果、HPV に対する特異的免疫が誘導される可能性がある。したがって、本治療の治癒過程に HPV に対する細胞性免疫が関与する可能性がある。

本治療によって、高度前癌病変の CIN2 はほぼすべて、CIN3 は 80% 以上、浅い切除手術を併用すれば CIN3 であっても 100% 完全治癒に導くことに成功した。しかし、治癒までの期間は、CIN2 で数か月から 1 年、CIN3 では半年から 2 年と長期であった。現在のところ術後に妊娠した患者に流産や早産は 1 例も発生していない。

現在、我々は子宮頸部前癌病変組織中に発現する HPV の持続感染化に関与する免疫マーカーの同定を試みている。もしそのようなマーカーを同定できれば、その発現を指標にして本方法で治療すべき病変かどうかを判別できるようになり、治療期間を短縮化できるかもしれない。

(3) 前癌病変または癌患者における細胞性免疫応答

HPV 感染細胞の排除には細胞性免疫が最も重要である。その主体は自然免疫が誘導する NK 細胞と適応免疫が誘導する細胞傷害性 T 細胞（CTL）である。我々は細胞解析装置（FACS）を用いた細胞傷害活性を解析する方法を確立した。それを駆使して BCG-CWS が免疫療法を行なった患者の末梢血中の NK 細胞、ヘルパー T 細胞（Th 細胞）、CTL などの活性化及び細胞傷害因子（グランザイム B、パーフォリン、インターフェロン γ など）の発現を解析した。さらに抗原特異的な CTL 活性をみるために、HPV16、18 型の癌遺伝子 E6 蛋白全体を網羅する 5 グループのペプチドを作成し、それらが感染した子宮頸癌患者における E6 蛋白ペプチドに対

する反応性について、BCG-CWS 接種前後の血液を比較して解析した。その結果、BCG-CWS 接種が有効であった患者の血液中に E6 ペプチドに反応する CTL、Th 細胞、NK 細胞の活性化と細胞傷害因子の産生が確認された。その反応は、患者ごと、HPV16、18 型癌遺伝子 E6 ペプチド配列ごとに異なっていた。その詳細について現在検討中である。

BCG-CWS がん免疫療法は、我々が数年前まで治験として施行した進行（2B-4 期）婦人科癌症例のうち、一部は治験終了後に再発した。本治験は企業側の理由で終了となり、現在 BCG-CWS 製剤は使えない状態である。これらの再発者にのみ利用する情状酌量的利用を申請したが、当大学の倫理委員会で拒否された。彼女たちは、現在も大阪の病院に通い BCG-CWS 接種を継続しているが、コロナ禍の中通えなくなった人もいて気の毒な状態である。治験再開のため奔走する必要性を痛感している。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

Uniplex E6-E7 PCR 法の自動化に関する連携、BCG-CWS がん免疫治療のヒト治験の再開に向け努力している。

最近の 2 年間に、下記のような論文を投稿し受理されている。

1. Zhang S, Saito M, Yamada S, et al. The prevalence of VAIN, CIN, and related HPV genotypes in Japanese women with abnormal cytology. *J. Med. Virol.* 92 (3) : 364, 2020
2. Okodo M, Okayama K, Teruya K, et al. Koilocytic changes are not elicited by human papillomavirus genotypes with higher oncogenic potential. *J. Med. Virol.* 2020 Mar 19
3. Okayama K, Kimura H, Teruya K, et al. Correlation between Human Papillomavirus Codetection Profiles and Cervical Intraepithelial Neoplasia in Japanese Women. *Microorganisms.* 8 (12) : 1863, 2020
4. Kuroki H, Sakamoto J, Shibata T, Takakura M, Sasagawa T. Comparison of Aptima and hybrid capture-2 HPV tests and Pap test in the referral population in Japan. *J. Med. Virol.* 93 (8) : 5076, 2021
5. Zhang S, Saito M, Okayama K, et al. HPV Genotyping by Molecular Mapping of Tissue Samples in Vaginal Squamous Intraepithelial Neoplasia (VaIN) and Vaginal Squamous Cell Carcinoma (VaSCC) . *Cancers (Basel)* . 13 (13) : 3260, 2021

(文責 笹川 寿之)

共同利用センター Research Support Center

共同利用センター

Research Support Center

本センターは、全学的に様々な研究支援業務を担当している。共同利用による研究支援といえども、法律の改正をはじめとする社会情勢や倫理的問題、学内の研究環境の変化に柔軟に対応していくために、知識と経験を共有して常に問題点を探しながら合理的に改善を続けていく必要がある。今後もバイオバンクの設置や臨床データマネジメントなどに貢献していく予定である。

毎年度初めには研究ガイダンスが開催されており、担当者から具体的な説明を受けることができる。また、総合医学研究所の独自ページにも情報がアップされている。色々な研究面での問い合わせ先を下記の表にまとめましたので、ご参照ください。初めて利用される方は、まずは下表の担当者または基礎研究棟2階の研究推進課（総医研担当）までお問い合わせください。

主な研究支援業務と担当者、問い合わせ先（2021年7月以降）

実験内容	担当者	問い合わせ先(委員会)	備考
共同利用研究 機器の使用	石垣教授 高田講師 谷口講師	研究推進課 (機器管理運営委員会)	要事前申請 学内グループウェアで予約
遺伝子組換え実験	米倉教授 石垣教授	研究推進課 (組換え DNA 実験 安全委員会)	要事前許可 教育訓練あり
動物実験	西園講師	動物管理室 (動物実験委員会)	要事前許可 教育訓練あり
RI および X 線 核燃料物質	谷口講師	研究推進課 (放射線安全委員会)	要事前許可 教育訓練、健診
病原体や毒素の 保管、使用	樋口教授	研究推進課 (バイオセーフティ委員会)	申請が必要
毒劇物等の使用・ 保管	村上准教授	研究推進課 (有害化学物質 安全管理委員会)	記帳、施錠管理が必要
病理標本作製支援	Guo Xin 助教 平松事務補助員	病理組織室	担当者へ直接依頼
電子顕微鏡観察	Guo Xin 助教	共同利用センター	担当者へメール依頼
発明・知的財産, COI 管理、契約等	高田 CD	研究推進センター	事前相談をおすすめ
英語論文作成支援 臨床研究支援全般	畔原 URA 三谷事務員	研究推進課	業務は臨床研究 支援室が担当

* 人を対象とする研究は、事前に病院内臨床試験治験センターにお問い合わせください。

1. 動物管理室

【初めて利用される方へ】

実験動物を用いた研究を支援する部署で基礎研究棟1階（低層側）に設置されている。動物実験に関しては事前の申請に基づき、委員会の審議を経て許可を得てから実験を開始できる。また、学外からの動物の搬入についても、毎回事前に動物管理室に申請する必要がある。本学では胚操作室が整備されているために、系統の凍結保存、凍結受精卵や凍結精子からの個体復元がルーチンワークとなっている。新しくマウス系統を導入する際には信頼のおけるブリーダーから導入するか、胚操作の受託サービスをご利用ください。感染予防の観点から、原則としてマウス個体での搬入は認めていません。マウスを利用する場合には、遺伝子組み換え体を利用することが多くなってきているが、事前に組換えDNA実験の許可と教育訓練の受講が必須である。遺伝子組換え実験の手続きについては基礎研究棟2階（低層側）の研究推進課（総医研担当）までお問い合わせください。

動物飼育施設は、臨床研究棟7、8階、基礎研究棟3、5階、地下1階、基礎研究棟別棟等に飼育室及び実験室を有している（総床面積1563.2m²）が施設の老朽化が目立ちはじめ今後の改善が必要と考えられる。動物実験委員会（12名、石垣靖人委員長）が実験計画の審査、承認を行っている。大塚准教授が京都府立医科大学へ異動したため、令和2年度は石垣教授が室長として動物管理室の業務全般を指導・運営した。さらに、荒井剛志技術員（主任）、宮越友紀技術員（主任）、村野秀和、泉知里技術員、北野春樹、吉本栄治、朝山俊行、各技能員が動物飼育に関する各種業務を分担している。

令和2年度動物実験計画承認数は113件、所属部門は基礎系11、臨床系17、看護3、一般教育機構1、総合医学研究所6であった。年間使用動物数 マウス10,637匹、ラット1,443匹、ウサギ224匹、モルモット11匹、スナネズミ37匹、ハムスター15匹（合計12,370匹）であった。また、特定病原体に対する微生物検査4回（6、9、12、3月）実施した。

また、5月から7月にかけて、動物実験実施者に対する日本語または英語による教育訓練をビデオ・オン・デマンドにより実施した。これらの教育訓練については視聴者がレポートを作成し課題に回答することで理解度を確認した。

看護学部の甲野裕之教授を責任者として7月に動物実験委員会による内部検証を実施し、書面審査、施設立ち入りも含めた自己点検・評価を実施した。なお、自己点検評価、動物実験に関する情報公開、外部検証結果に関しては、金沢医科大学ホームページの情報公開欄で閲覧することができる。

一方、遺伝子組み換えマウス使用数の増加に対応するため、あるいは自前での遺伝子改変動物の作製やクリーンアップ、系統の導入等行うために中核となる胚操作業務の確立が必須であったため、動物用の胚操作室を設置し運用してきた。2016年度から2020年度までの胚操作受託業務は、凍結精子融解が10件、体外受精が132件、凍結が131件、移植が41件、凍結精子作製が10件で、合計324件を実施してきた。マウスについては、系統の保存、分与、受け

取りなどが容易になるだけでなく、飼育スペースの節約に大きく貢献している。また他施設からの凍結受精卵も個体復元が可能となっているために、作業を大幅に効率化できる。今後は、ラットやウサギなどの操作可能な動物種のレパトリーを増やすとともに、ゲノム編集をはじめとする遺伝子改変動物作製技術の導入を目指している。これにより、本学オリジナルな遺伝子改変動物の作製を目指すとともに感染事故からの迅速な復旧が可能となり、効率的かつ低コストでの施設運用を実現できることになる。

また、感染モニタリングについても、荒井技術員が動物個体を定期的に実験動物中央研究所に送ってモニタリングを行うとともに、村野技術員がキットを利用して学内での自前検査を行ってきた。3Rに配慮して使用動物数を減らすことと、順次導入されてきたマウス IVC ラックが半数を超えることから、フィルタートラップやスワブ法への移行について予備的な検討を行っている。

動物管理室の方針としては、いろいろな機会を捉えて技術員、技能員のさらなる資質向上を図るとともに、マウス胚操作および遺伝子改変動物の作出に関わる機能を強化して行く予定である。新型飼育ラックへの対応、中動物飼育環境の改善など、いまだに課題は山積しているが、順次適切な改善を進めて行くとともに、教育訓練や動物実験ハンドブック（SOP）の改訂を通じて本学の動物実験環境の向上を目指していきたい。

2. 放射線安全管理室

【初めて利用される方へ】

放射性同位元素（アイソトープ）やエックス線を用いた実験を行う際に、事前に問い合わせが必要な部署である。使用に当たっては、事前に許可、教育訓練の受講、健康診断の受診などが必要なので、実験開始前に基礎研究棟2階の研究推進課（総医研担当）までお問い合わせください。また、電子顕微鏡のサンプル作製などのためにウランの使用を希望される場合にも、研究推進課（総医研担当）までお問い合わせください。

放射線安全管理室は法令に基づき放射線に関係する管理を担当している。その役割としては1) 非密封線源（実験用 RI 等）の保管・管理、2) 密封線源の保管・管理（校正用 RI 等）、3) エックス線発生装置の維持・管理、4) 核燃料物質（ウラン化合物）などが挙げられる。非密封 RI を利用するための RI センターは臨床研究棟9、10階と基礎研究棟4階に設置され、法令に基づいて研究に活用されている。各実験室には測定機器をはじめとして各種遠心機、サーマルサイクラー、細胞培養設備、冷蔵・冷凍庫などが設置されている。使用可能な核種は、H-3、C-14、P-32、P-33、S-35、Cr-51、I-125などで、医学研究に必要とされるほぼ全ての核種について研究活動に十分な量の保管と使用が可能な体制となっている。

本学における教育研究のための放射線安全管理は金沢医科大学放射線障害予防規程に基づいて神田享勉学長が放射線安全委員会委員長として統括されており、放射線取扱主任者は石垣靖人教授が担当し、現場の実務は谷口真講師が安全管理責任者として、北美紀子主任技術員とともに定期汚染検査などの実務に携わっている。

学内に設置されたエックス線発生装置に関しては、基礎系の講座、病院および動物管理室と共同で管理にあたっている。一方で、ウランを含む核燃料物質は、RIセンター内に設置した施設された保管庫に保存し、年2回の秤量による在庫確認、使用時における数量確認と廃棄物の保管を行っている。

3. 機器管理室

【初めて利用される方へ】

機器管理室は共同利用を目的として設置されている機器やソフトウェアなどの管理、運用を行っている。研究所が管理する大型研究機器を機器管理運営委員会（委員長石垣靖人教授）の下、それぞれの機器を担当する管理者が共同して運営を行っている。学内に設置された共同利用機器の情報が欲しい方、あるいは管理者について知りたい方は学内イントラネット内に構築されたグループウェアに入ってください。職員番号と学内メールのパスワードが必要です。また、共同利用機器の使用には事前に申請が必要です。基礎研究棟2階の研究推進課（総医研担当）までお問い合わせください。

共同利用研究機器や研究ツールは総数180を超えているが、その大部分はイントラネット内のグループウェアに掲載しており、機器リストに入れば、それぞれの機器の写真、管理者、使用にあたっての注意事項等が閲覧できる。予約が必要な機器については、学内イントラネットを介してグループウェア上から予約の設定や使用履歴が残せるようになっており、利便性は十分と思われる。さらに、メールボタンにより故障時や消耗品不足等も簡便に連絡できるように通報システムが用意されている。利用者だけでなく、予約や使用の履歴等も一括して集計するために、管理者の負担も軽減できている。今後は更に登録を増やし、機能を活用して、より一層機器の配置や導入の効率化を図っていきたいと考えている。また、北陸地方の大学との連携を深めて、機器の相互利用についても検討していく予定である。

受託サービスとしてライフテクノロジーズ社の3500XLを利用したシーケンスの解析を実施しており、北技術員と谷口講師によりシーケンスデータの提供を行ってきた。これは、メールによる申し込みに合わせてシーケンス用サンプルを臨床研究棟または基礎研究棟に設置された冷蔵庫に入れておくだけで、担当者がきちんとシーケンス解析を行って結果を依頼者へメールなどにて返信するサービスである。利用者からは大変好評でもあり、今後さらに利便性を高めていきたい。また、フローサイトメーターとセルソーターについては使用料金を徴収し、消耗品費などに充てていくこととしている。

4. 病理組織室

【初めて利用される方へ】

病理組織室は、ヒトや実験動物の病理標本作製を有償で受託する部署で、基礎研究棟2階に設置されている。格安でHE染色標本や各種特殊染色、免疫染色などを請け負っている。利用

を希望される方は病理組織室まで直接お問い合わせください。

病理組織室は本学各科からの依頼による研究用病理組織標本作製の支援を行っている。二宮英明技能員は本学の多数の講座・分野からの依頼を受け、研究組織標本、(1) パラフィンブロックの作製、(2) パラフィンブロックによる HE 染色標本の作製、希望すれば PAS、Azan、EVG などの特殊染色標本の他、未染色標本の作製、(3) 酵素免疫染色標本の作製、(4) 凍結標本の作製、(5) 電顕標本の作製等を行っている。さらに大学院生など初心者を対象にした、きめ細かな染色法のアドバイスも行った。新たに着任した平松有香事務補助員がサンプル作製を支援するようになったことで、受注実績が大幅に伸びている。今後は免疫染色など幅広い業務を担当できるように、共同研究、受託業務、適切な教育訓練の受講等を行っていく予定である。

5. 臨床研究支援室

【初めて利用される方へ】

2019 年度より新設された部署で、研究で困っていることがある方々のための相談所として臨床研究棟 8 階 813 室に開設された。担当者が常駐しており、英語論文作成、統計相談、各種申請の事前相談、研究デザインなどに幅広くサポートを行っている。

本学の特性を活かした研究を活性化していくためには、総合医学研究所の開設にあたって求められてきた臨床に直結したプロジェクト研究の推進をいかに実現するかが要となる。かねてより、若手病院職員の研究能力の育成のため、研究開始前の研究デザインの段階から論文投稿・受理、さらには研究費獲得までの全過程に対する的確なアドバイスを行うための専門的な部署が要望されてきたことを受けて設置された。医科学的な見地や解析手法の妥当性について検討し、助言などを行うことを業務としている。専任として、丹羽修参与（前薬剤部長）および畔原宏明主任 URA を充て、併任に多数の教員（石垣教授（室長兼任）、櫻井勝准教授、飯田安保准教授、島崎猛夫准教授、逆井良講師）が参画しており、病院職員や臨床家の英語論文作成支援だけでなく、研究デザイン支援、データ管理支援、モニタリングや統計解析支援、バイオバンク立ち上げ支援などの業務にあたっている。また、臨床研究棟地下 1 階にフリーザー室を新設し、逆井講師と三谷事務員が各種フリーザー運用と検体の保管管理を行なっている。

今後は、コストパフォーマンスがよく、より効率的な研究プランの提示により、病院職員に魅力的な研究の推進や英語論文の発表を目指していきたい。

（文責 石垣 靖人）

2020年 研究業績

Annual Report of Medical Research Institute
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

生命科学研究領域

学術論文

原 著

1. Shinya Inoue, Takanobu Takata, Yusuke Nakazawa, Yuka Nakamura, Xin Guo, Sohsuke Yamada, Yasuhito Ishigaki, Masayoshi Takeuchi, Katsuhito Miyazawa: Potential of an interorgan network mediated by toxic advanced glycation end-products in a rat model, *Nutrients*, 13:1;80-, 2021.
2. Qiang He, Mio Sawada, Naruhiro Yamasaki, Sumiyo Akazawa, Hisakazu Furuta, Hiroaki Uenishi, Xiangjin Meng, Takeshi Nakahashi, Yasuhito Ishigaki, Junji Moriya: Neuroinflammation, Oxidative Stress, and Neurogenesis in a Mouse Model of Chronic Fatigue Syndrome, and the Treatment With Kampo Medicine, *Biological & pharmaceutical bulletin*, 43:1;110-115, 2020.
3. Takuji Nakamura, Tomomi Satoh-Nakamura, Akio Nakajima, Takafumi Kawanami, Tomoyuki Sakai, Yoshimasa Fujita, Haruka Iwao, Miyuki Miki, Yasufumi Masaki, Toshiro Okazaki, Yasuhito Ishigaki, Mitsuhiro Kawano, Kazunori Yamada, Shoko Matsui, Takako Saeki, Terumi Kamisawa, Motohisa Yamamoto, Hideaki Hamano, Tomoki Origuchi, Shintaro Hirata, Yoshiya Tanaka, Hiroto Tsuboi, Takayuki Sumida, Kazuichi Okazaki, Masao Tanaka, Tsutomu Chiba, Tsuneo Mimori, Hisanori Umehara: Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD, *Modern Rheumatology*, 30:3;551-557, 2020.
4. Hidetoshi Ishida, Teppei Shibata, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Dharendra P. Singh, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo: Identification of Differential Gene Expression Pattern in Lens Epithelial Cells Derived from Cataractous and Noncataractous Lenses of Shumiyaya Cataract Rat, *BioMed Research International*, 2020:7319590-, 2020.
5. Yuiko Mizunuma, Keizo Kanasaki, Kyoko Nitta, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Yuta Takagaki, Munehiro Kitada, Shaolan Li, Haijie Liu, Jinpeng Li, Isao Usui, Yoshimasa Aso, Daisuke Koya: CD-1 (db/db) mice: A novel type 2 diabetic mouse model with progressive kidney fibrosis, *Journal of Diabetes Investigation*, 11:6;1470-1481, 2020.
6. Jianbo Zheng, Xin Guo, Yuka Nakamura, Xiaolei Zhou, Reimon Yamaguchi, Jing Zhang, Yasuhito Ishigaki, Hidetaka Uramoto, Sohsuke Yamada: Overexpression of PRDX4 Modulates Tumor Microenvironment and Promotes Urethane-Induced Lung Tumorigenesis, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020:8262730-, 2020.
7. (Yamazaki S), Sekiguchi A, Uchiyama A, Fujiwara C, Inoue Y, Yokoyama Y, Ogino S, Torii R, Hosoi M, Akai R, Iwawaki T, Ishikawa O, Motegi SI: Apelin/APJ signaling suppresses the pressure ulcer formation in cutaneous ischemia-reperfusion injury mouse model, *Scientific Reports*, 10:1;1349-, 2020.
8. (Kolpikova EP), Tronco AR, Hartigh ABD, Jackson KJ, Iwawaki T, Fink SL: IRE1 α Promotes Zika Virus Infection via XBP1, *Viruses*, 12:3;278-, 2020.
9. (Aguilà M), Bellingham J, Athanasiou D, Bevilacqua D, Duran Y, Maswood R, Parfitt DA, Iwawaki T, Spyrou G, Smith AJ, Ali RR, Cheetham ME: AAV-mediated ERdj5 overexpression protects against P23H rhodopsin toxicity, *Human Molecular Genetics*, 29:8;1310-1318, 2020.
10. Akai R, Saito M, Kohno K, Iwawaki T: Transgenic mouse model exhibiting weak red fluorescence before and strong green fluorescence after Cre/loxP-mediated recombination, *Experimental Animals*, 69:3;306-318, 2020.
11. (Inoue Y), Uchiyama A, Sekiguchi A, Yamazaki S, Fujiwara C, Yokoyama Y, Ogino S, Torii R, Hosoi M, Akai R, Iwawaki T, Ishikawa O, Motegi SI: Protective effect of dimethyl fumarate for the development of pressure ulcers after cutaneous ischemia-reperfusion injury, *Wound Repair and Regeneration*, 28:5;600-608, 2020.
12. (Navarro-Betancourt JR), Papillon J, Guillemette J, Iwawaki T, Chung CF, Cybulsky AV: Role of IRE1 α in podocyte proteostasis and mitochondrial health, *Cell Death Discovery*, 6:1;128-, 2020.
13. Xiaoyan Liu, Nobuyoshi Tajima, Makoto Taniguchi, Kato Nobuo: The enantiomer pair of 24S - and 24R - hydroxycholesterol differentially alter activity of large - conductance Ca²⁺ - dependent K⁺ (slo1 BK) channel, *Chirality*, 32:2;223-230, 2020.
14. Makoto Taniguchi, Yoshibumi Ueda, Michiko Matsushita, Shingo Nagaya, Chieko Hashizume, Kenta Arai, Kazuya Kabayama,

Koichi Fukase, Ken Watanabe, Lusi Oka Wardhani, Kazuhiko Hayashi, Toshiro Okazaki:Deficiency of sphingomyelin synthase 2 prolongs survival by the inhibition of lymphoma infiltration through ICAM-1 reduction, *FASEB JOURNAL*, 34:3;3838-3854, 2020.

15. Shilei Zhao, Xin Guo, Makoto Taniguchi, Kazuya Kondo, Sohsuke Yamada, Chungong Gu, Hidetaka Uramoto:Detection of Mediastinal Lymph Node Metastases Using Indocyanine Green (ICG) Fluorescence Imaging in an Orthotopic Implantation Model, *Anticancer Reseach*, 40:4;1875-1882, 2020.
16. (Matsui Misaki), Sakasai Ryo, Abe Masako, Kimura Yusuke, Kajita Shoki, Torii Wakana, Katsuki Yoko, Ishiai Masamichi, Iwabuchi Kuniyoshi, Takata Minoru, Nishi Ryotaro:USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9, *Oncogenesis*, 9:6;60-, 2020.
17. Tao Zhang, Toshishige Shibamoto, Mamoru Tanida, Makoto Taniguchi, Yuhichi Kuda, Wei Yang, Yasutaka Kurata:Angiopoietin-2 is released during anaphylactic hypotension in anesthetized and unanesthetized rats, *PLOS ONE*, 15:11;e0242026-, 2020.
18. Fujii A, Sunatani Y, Furuichi K, Fujimoto K, Adachi H, Iwabuchi K, Yokoyama H:DNA damage in human glomerular endothelial cells induces nodular glomerulosclerosis via an ATR and ANXA2 pathway, *Scientific Reports*, 10:1;22206-, 2020.
19. Osanai Kazuhiro, Mizuno Shiro, Toga Hirohisa, Takahashi Keiji:Trafficking of newly synthesized surfactant protein B to the lamellar body in alveolar type II cells, *Cell and Tissue Research*, 381:3;427-438, 2020.
20. Masami Kojima, Yukihiro Suzuki, Takafumi Tasaki, Yoshinori Tatematsu, Maya Mizuno, Masafumi Fukunari, Hiroshi Sasaki:-Clinical Course of High-Frequency Millimeter-Wave (162 GHz) Induced Ocular Injuries and Investigation of Damage Thresholds, *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, 41:7;834-845, 2020.

総 説

1. Taniguchi Makoto, Okazaki Toshiro:Ceramide/Sphingomyelin Rheostat Regulated by Sphingomyelin Synthases and Chronic Diseases in Murine Models, *Journal of lipid and atherosclerosis*, 9:3;380-405, 2020.

症例報告

1. Takahara Yutaka, Yamamura Kouichi, Matsuura Saki, Sakuma Takashi, Nishiki Kazuaki, Nakase Keisuke, Nojiri Masafumi, Kato Ryo, Shinomiya Shohei, Oikawa Rieko, Fujimoto Yuki, Oikawa Taku, Osanai Kazuhiro, Ueda Yoshimichi, Mizuno Shiro:A case of ROS1-rearranged lung adenocarcinoma with osteoblastic bone metastasis, *Respiratory Medicine Case Reports*, 30:101124-, 2020.

短 報

1. Yasufumi Masaki, Hiroshi Kawabata, Kazue Takai, Norifumi Tsukamoto, Shino Fujimoto, Yasuhiro Ishigaki, Nozomu Kurose, Katsuhiko Miura, Shigeo Nakamura, Sadao Aoki, Japanese TAFRO Syndrome Research Team:2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome, *International Journal of Hematology*, 111:1;155-158, 2020.
2. (Xu L), Liu X, Peng F, Zhang W, Zheng L, Ding Y, Gu T, Lv K, Wang J, Ortinau L, Hu T, Shi X, Shi G, Shang G, Sun S, Iwawaki T, Ji Y, Li W, Rosen JM, Zhang XH, Park D, Adoro S, Catic A, Tong W, Qi L, Nakada D, Chen X:Protein quality control through endoplasmic reticulum-associated degradation maintains haematopoietic stem cell identity and niche interactions, *Nature Cell Biology*, 22:10;1162-1169, 2020.
3. 長内和弘, 中村有香, 水野史郎, 梅 博久, 石垣靖人: 肺胞Ⅱ型上皮細胞における Rab38 低分子量Gタンパク質との関連遺伝子の DNA マイクロアレイを用いた網羅的解析, *日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌*, 51:28-29, 2020.

学会・研究会発表

国際学会（一般演題）

1. (José R Navarro-Betancourt), Joan Papillon, Julie Guillemette, Takao Iwawaki, Andrey V Cybulsky:IRE1 α Is Essential for Podocyte Proteostasis and Mitochondrial Health, KIDNEY WEEK 2020 REIMAGINED, Digital Meeting, 2020.10.
2. Ai Fujii, Yumi Sunatani, Kengo Furuichi, keiji Fujimoto, Hiroki Adachi, Kuniyoshi Iwabuchi, Hitoshi Yokoyama: The mechanism of DNA injury induced collagen type VI excretion in glomerular endothelial cell, The 9th Chronic Kidney Disease Frontier Meeting, Nagoya, 2020.02.

全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 岩脇隆夫, 赤井良子: ストレス可視化モデルマウスの開発と疲労研究への応用, 第16回日本疲労学会総会・学術集会, 神戸, 2020.11.

全国学会・研究会（一般演題）

1. 正木康史, 黒瀬 望, 藤本信乃, 川端 浩, 石垣靖人, 高井和江, 三浦勝浩, 塚本憲史, 中村栄男, 青木定夫: 新規疾患: TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究(UMIN000011809), 第60回日本リンパ網内系学会総会, WEB開催, 2020.08.
2. 井上慎也, 國井建司郎, 牛本千春子, 中澤佑介, 中村有香, 高田尊信, 石垣靖人, 竹内正義, 宮澤克人: High Fructose Corn Syrupによって誘導される遺伝子発現とToxic AGEsを介した臓器間ネットワークの解明, 第29回泌尿器科分子・細胞研究会, Web, 2020.08.
3. 藤井 愛, 藤本圭司, 足立浩樹, 古市賢吾, 岩淵邦芳, 砂谷優美, 横山 仁: DNA損傷に伴う腎糸球体係蹄内皮細胞からのVI型膠原繊維分泌機序の解明, 第63回日本腎臓学会学術総会, 横浜(WEB開催), 2020.08.
4. 逆井 良, 松井 理, 砂谷優実, 篠原 彰, 岩淵邦芳: Top1-DNAクロスリンクによる転写ストレス応答とその破綻, 日本放射線影響学会第63回大会, 福島(WEB開催), 2020.10.
5. 川崎靖貴, 山村孝一, 松浦早季, 佐久間貴士, 西木一哲, 中瀬啓介, 野尻正史, 加藤 諒, 四宮祥平, 高原 豊, 藤本由貴, 及川 卓, 石崎武志, 長内和弘, 水野史朗: 当院における気管支鏡検査の合併症の検討, 第60回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸(WEB), 2020.09.
6. 野尻正史, 山村孝一, 松浦早季, 佐久間貴士, 西木一哲, 中瀬啓介, 加藤 諒, 四宮祥平, 東野茉莉, 川崎靖貴, 高原 豊, 藤本由貴, 及川 卓, 長内和弘, 石崎武志, 水野史朗: 呼吸器病棟における転倒転落に関する分析, 第60回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸(WEB), 2020.09.
7. 加藤 諒, 松浦早季, 山村孝一, 佐久間貴士, 西木一哲, 中瀬啓介, 野尻正史, 四宮祥平, 東野茉莉, 高原 豊, 藤本由貴, 及川 卓, 長内和弘, 石崎武志, 水野史朗: 薬手帳シールを用いた吸入指導連携の試みと臨床効果の検討, 第60回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸(WEB), 2020.09.
8. 佐久間貴士, 松浦早季, 山村孝一, 西木一哲, 中瀬啓介, 野尻正史, 加藤 諒, 四宮祥平, 東野茉莉, 高原 豊, 藤本由貴, 及川 卓, 長内和弘, 水野史朗: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における呼吸機能検査覚醒時CO₂換気応答の検討, 第60回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸(WEB), 2020.09.
9. 山村孝一, 松浦早季, 佐久間貴士, 西木一哲, 中瀬啓介, 野尻正史, 加藤 諒, 四宮祥平, 東野茉莉, 高原 豊, 藤本由貴, 及川 卓, 長内和弘, 水野史朗: 治療に難渋した気管支喘息とびまん性汎細気管支炎を合併した一例, 第60回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸(WEB), 2020.09.
10. 四宮祥平, 松浦早季, 山村孝一, 佐久間貴士, 西木一哲, 野尻正史, 中瀬啓介, 加藤 諒, 東野茉莉, 川崎靖貴, 高原 豊, 藤本由貴, 及川 卓, 長内和弘, 水野史朗: ペンプロリズマブによる好酸球増多により好酸球形副鼻腔炎を発症した一例, 第60回日本呼吸器学会学術講演会, 神戸(WEB), 2020.09.
11. 田崎隆史, 佐々木隼人, 佐々木宣哉: DSS誘導大腸炎モデルにおけるユビキチンリガーゼUBR4の役割, 第67回日本実験動物学会総会, 誌上開催, 2020.05.

地方学会・研究会（一般演題）

1. 井上慎也, 國井建司郎, 牛本千春子, 中澤佑介, 中村有香, 高田尊信, 石垣靖人, 竹内正義, 宮澤克人 :HFCS (High Fructose Corn Syrup)が腎臓に与える遺伝子変動と Toxic AGEs を介した臓器間ネットワークの解明, 第70回日本泌尿器科学会中部総会, Web, 2020.11.
2. 山村孝一, 石毛陽子, 塩谷郁代, 松浦早季, 佐久間貴士, 西木一哲, 中瀬啓介, 野尻正史, 加藤 諒, 四宮祥平, 川崎靖貴, 高原 豊, 及川理恵子, 藤本由貴, 及川 卓, 長内和弘, 水野史朗 :PET 擬陽性の縦隔リンパ節を示した肺平滑筋腫合併肺癌の1切除例, 第86回日本呼吸器学会北陸地方会, 福井(WEB), 2020.10.
3. 渡邊直人, 道合万里子, 高橋知子, 的場宗孝, 岩淵邦芳, 奥田光一 :ゾーフィゴ治療におけるリンパ球の放射線障害に関する検討(第二報), 日本核医学会第90回中部地方会, 名古屋, 2020.02.

先端医療研究領域

著書

1. 元雄良治:70. 医療用漢方製剤, 治療用ハンドブック 2020(堀 正二, 菅野健太郎, 門脇 孝, 乾 賢一, 林 昌洋), 1515-1558, じほう, 東京, 2020.
2. 元雄良治:15. Oncologic emergency, 4. 腔閉塞・瘻孔形成, 入門腫瘍内科学 改訂第3版(日本臨床腫瘍学会), 285-287, 南江堂, 東京, 2020.
3. 元雄良治: 漢方用語解説、末梢神経障害、人參養榮湯、その他, がんサポーターティブケアのための漢方活用ガイド, 1, 南山堂, 東京, 2020.
4. 元雄良治: 第4章 漢方薬が有効であった臨床例, 基本がわかる 漢方医学講義, 140-154, 羊土社, 東京, 2020.
5. 元雄良治:13. がん薬物療法と医療用漢方製剤, 女性のがんサポーターティブケア (研修ノート No.105), 60-62, 公益社団法人 日本産婦人科医会, 東京, 2020.

学術論文

原著

1. Takano Hikaru, Shibata Tomoyuki, Nakamura Masakatsu, Sakurai Naoko, Hayashi Tasuku, Ota Masafumi, Nomura-Horita Tomoe, Hayashi Ranji, Shimasaki Takeo, Otsuka Toshimi, Tahara Tomomitsu, Arisawa Tomiyasu:Effect of DNMT3A polymorphisms on CpG island hypermethylation in gastric mucosa, BMC Medical Genetics, 21:1;205-, 2020.
2. Naoko Sakurai, Tomoyuki Shibata, Masakatsu Nakamura, Hikaru Takano, Tasuku Hayashi, Masafumi Ota, Tomoe Nomura-Horita, Ranji Hayashi, Takeo Shimasaki, Toshimi Otsuka, Tomomitsu Tahara, Tomiyasu Arisawa:Influence of MIF polymorphisms on CpG island hyper-methylation of CDKN2A in the patients with ulcerative colitis, BMC Medical Genetics, 21:1;201-, 2020.
3. Shinya Inoue, Takanobu Takata, Yusuke Nakazawa, Yuka Nakamura, Xin Guo, Sohsuke Yamada, Yasuhito Ishigaki, Masayoshi Takeuchi, Katsuhito Miyazawa:Potential of an interorgan network mediated by toxic advanced glycation end-products in a rat model, Nutrients, 13:1;80, 2021.
4. 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢, 竹内正義: 第3のグリコーゲン代謝産物 1,5-アンヒドロ-D-フルクトース(1,5-AF)の謎を探る, 日本未病学会雑誌, 26:1;67-72, 2020.
5. Takata Takanobu, Sakasai-Sakai Akiko, Takeuchi Masayoshi:Impact of intracellular toxic advanced glycation end-products (TAGE) on murine myoblast cell death, Diabetology & Metabolic Syndrome, 12: 54, 2020.
6. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takeuchi M:Intracellular toxic advanced glycation end-products promote the production of reactive oxygen species in HepG2 cells, International Journal of Molecular Sciences, 21:14;4861, 2020.
7. (Nasu R), Furukawa A, Suzuki K, Takeuchi M, Koriyama Y:The effect of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products on β -tubulin-inhibited neurite outgrowth in SH-SY5Y human neuroblastoma cells, Nutrients, 12:10;2958, 2020.
8. (Hata Yukiko), Oku Yuko, Taneichi Hiromichi, Tanaka Tomomi, Igarashi Noboru, Niida Yo, Nishida Naoki:Two autopsy cases of sudden unexpected death from Dravet syndrome with novel de novo SCN1A variants, Brain & development, 42:2;171-178, 2020.
9. Hiroki Ura, Sumihito Togi, Yo Niida:Dual Deep Sequencing Improves the Accuracy of Low-Frequency Somatic Mutation Detection in Cancer Gene Panel Testing, International Journal of Molecular Sciences, 21:10;3530-, 2020.
10. Motoo Y, Tomita Y, Fujita H:Prophylactic efficacy of ninjin'yoeito for oxaliplatin-induced cumulative peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer receiving postoperative adjuvant chemotherapy: a randomized, open-label, phase 2 trial (HOPE-2), International Journal of Clinical Oncology, 25:6;1123-1129, 2020.
11. (Arai I), Harada Y, Koda H, Tsutani K, Motoo Y:Estimated incidence per population of adverse drug reactions to Kampo medicines from the Japanese adverse drug event report database (JADER), Traditional & Kampo Medicine, 7:3-16, 2020.
12. Jia Han, Xin Guo, Xiang-Jin Meng, Jing Zhang, Reimon Yamaguchi, Yoshiharu Motoo, Sohsuke Yamada:Acupuncture improved lipid metabolism by regulating intestinal absorption in mice, World Journal of Gastroenterology, 26:34;5118-5129, 2020.

13. Terutsugu Koya, Ipppei Date, Haruhiko Kawaguchi, Asuka Watanabe, Takuya Sakamoto, Misa Togi, Tomohisa Kato Jr, Kenichi Yoshida, Shunsuke Kojima, Ryu Yanagisawa, Shigeo Koido, Haruo Sugiyama, Shigetaka Shimodaira: Dendritic Cells Pre-Pulsed With Wilms' Tumor 1 in Optimized Culture for Cancer Vaccination, *Pharmaceutics*, 12:4;305, 2020.
14. Kan S, Bito T, Shimabuku M, Taguchi J, Ohkusa T, Shimodaira S, Sugiyama H, Koido S: Impact of mature dendritic cells pulsed with a novel WT1 helper peptide on the induction of HLA-A2-restricted WT1-reactive CD8+ T cells, *International Journal of Oncology*, 57:4;1047-1056, 2020.

総説

1. Takeuchi M: Toxic AGEs (TAGE) theory: a new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12:1;105, 2020.
2. 新井田要: 結節性硬化症の遺伝子診断, *Urology Today*, 27:3;118-122, 2020.
3. 下出祐造, 北村守正, 辻 裕之, 新井田要: 臨床経過がめづらしい遺伝性要因が強い家族性甲状腺癌, *JOHNS*, 36:11; 1545-1549, 2020.
4. 津谷喜一郎, 元雄良治: COS-COVID の紹介と解説 —新型コロナウイルス感染症に対する臨床研究のコア・アウトカム・セットのコンセンサス会議—, *薬理と治療*, 48:4;547-556, 2020.
5. 元雄良治: 末梢神経障害, 漢方と最新治療, 29:2;107-110, 2020.

症例報告

1. Tomoe Nomura-Horita, Tasuku Hayashi, Toshimi Otsuka, Naoko Sakurai, Hikaru Takano, Masafumi Ota, Ranji Hayashi, Takeo Shimasaki, Masakatsu Nakamura, Sohsuke Yamada, Takashi Mochizuki, Tomiyasu Arisawa: A Case of Severe Duodenitis in an Adult Patient with Hyper IgE Syndrome, *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 4:4;1-3, 2020.
2. (Ishijima Yuka), Iizuka Takashi, Kagami Kyosuke, Masumoto Sakiko, Nakade Kyohei, Mitani Yusuke, Niida Yo, Watanabe Atsushi, Yamazaki Rena, Ono Masanori, Fujiwara Hiroshi: Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40:132-134, 2020.
3. Nozomu Motono, Yo Niida, Sohsuke Yamada, Hidetaka Uramoto: Remarkable effect of Atezolizumab in advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 negative but genome instability is increased: case report, *Clinical Oncology Case Reports*, 3:3;2-4, 2020.
4. Usuda Katsuo, Niida Yo, Iwai Shun, Funasaki Aika, Sekimura Atsushi, Motono Nozomu, Yamada Sohsuke, Uramoto Hidetaka: Higher Tumor Mutation Burden and Higher PD-L1 Activity Predicts the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in a Patient With Four Lung Cancers. A Case Report, *Frontiers in Oncology*, 10:689-, 2020.
5. (Kae Yokoyama), Yo Niida, Takaharu Ikeda, Kazuo Takahashi, Tamihiro Kawakami: Squamous cell carcinoma-like ungual fibroma as early diagnostic indicators of tuberous sclerosis complex in an elderly patient, *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*, 3:5;111-112, 2020.

短報

1. (Shoji Saito), Chiaki Taira, Kazuyuki Matsuda, Ryu Yanagisawa, Daisuke Morita, Tomonari Shigemura, Kentaro Yoshikawa, Miyuki Tanaka, Kazuo Sakashita, Saki Mukai, Shigetaka Shimodaira, Kenichi Koike, Yozo Nakazawa: Complete measurable residual disease response after combination chemotherapy with AML-type and ALL-type regimens in pediatric B/myeloid acute bilineal leukemia, *Leukemia & Lymphoma*, 61:4;967-970, 2020.

その他

1. 元雄良治: 新年のことば. *がんサポーターブケアのための漢方活用ガイド*, 漢方の臨床, 67:76-77, 2020.
2. 元雄良治: 第3章 支持・緩和医療: 6. 医療用漢方製剤, 厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業「高齢者がん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」班 高齢者がん医療 Q&A 総論, .70-72, 2020.
3. 元雄良治: がん治療を完遂するための漢方, 漢方と最新治療, 29:2;71-72, 2020.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（特別講演）

1. 竹内正義:Toxic AGEs (TAGE)と食事療法～生活習慣病における新規ターゲット TAGE～, 第54回糖尿病学の進歩, 金沢, 2020.09.

全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 新井田要, 磯 澄仁, 浦 大樹, 岩田由美子, 尾崎 守:Long PCR をベースとした包括的次世代シーケンサー解析のターゲットクリニカル・リシーケンスへの応用, 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, Web, 2020.07.
2. 新井田要, 磯 澄仁, 浦 大樹, 尾崎 守:次世代シーケンサーを用いた Long PCR ベースのオンデマンドクリニカルシーケンス法の開発, 第62回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2020.08.
3. 新井田要: シンポジウム4:小児神経の出生前診断 up-to-date 小児神経疾患の出生前診断の適用と限界, 第62回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2020.08.
4. 新井田要: ノバルティス共催セミナー: 結節性硬化症診療の新展開: 次世代の医療連携と遺伝子診断, 第62回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2020.08.
5. 元雄良治: がん患者を全人的に支える医療用漢方製剤, 緩和・支持・心のケア 合同学術大会 2020. シンポジウム 17.「がん診療に統合医療を組み入れ, がん患者サポートのさらなる充実をはかる」, 京都(WEB), 2020.08.

全国学会・研究会（一般演題）

1. 石坂 智, 島崎猛夫, 山本聡子, 小川武則, 辻 裕之: 低濃度抗がん剤による癌細胞の動態変化とエクソソームの変化について, 第44回日本頭頸部癌学会, 大阪(Web参加), 2020.06.
3. 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢, 竹内正義: 食後高血糖マーカー 1,5-AG 前駆体 1,5-Anhydro-D-fructose (1,5-AF) の謎を解明する, 第23回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 2020.01.
4. 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 竹内正義: 心筋細胞内毒性終末糖化産物(toxicAGEs, TAGE)が心血管疾患を発症させる, 日本薬学会第140年会, 京都, 2020.03.
5. 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 本宮善恢: Glycogen 代謝中間体 1,5-Anhydro-D-fructose 由来新規 AGEs の免疫学的証拠, 日本薬学会第140年会, 京都, 2020.03.
6. (田中日向子), 沖村里咲, 菊池千草, 竹内正義, 松永民秀: iPS 細胞由来肝細胞における Toxic AGEs (TAGE) の生成, 日本薬学会第140年会, 京都, 2020.03.
7. (郡山恵樹), 那須隆斗, 古川絢子, 竹内正義: グリセルアルデヒド由来 Toxic AGEs 化 β チュープリン由来の神経軸索伸長阻害作用, 日本薬学会第140年会, 京都, 2020.03.
8. (堀 隆光), 長嶺憲太郎, 竹内正義, 瀧野純一: 終末糖化産物による血管透過性亢進に対する RasGRP2 の影響, 日本薬学会第140年会, 京都, 2020.03.
9. 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢: 血糖コントロールマーカー 1,5-AG 前駆体 1,5-Andro-D-fructose (1,5-AF) 由来新規 AGEs の生理作用, 第74回日本栄養・食糧学会大会, 仙台, 2020.05.
10. 井上慎也, 國井建司郎, 牛本千春子, 中澤佑介, 中村有香, 高田尊信, 石垣靖人, 竹内正義, 宮澤克人: High Fructose Corn Syrup によって誘導される遺伝子発現と Toxic AGEs を介した臓器間ネットワークの解明, 第29回泌尿器科分子・細胞研究会, Web, 2020.08.
11. 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢, 竹内正義: グリコーゲン代謝中間体 1,5-Anhydro-D-fructose (1,5-AF) の生理的意味合い, 第20回日本抗加齢医学会総会, 新潟, 2020.09.
12. 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢, 竹内正義: グリコーゲン代謝産物 1,5-アンヒドロ-D-フルクトース (1,5-AF) 由来 AGEs を捉える, 第63回日本糖尿病学会年次学術集会, 大津, 2020.10.
13. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takeuchi M: Intracellular toxic advanced glycation end-products promote the production of reactive oxygen species in HepG2 cells, 第43回日本分子生物学会年会, オンライン, 2020.12.

14. 尾崎 守, 池田敏郎, 遠藤俊明, 倉橋浩樹, 浦 大樹, 剛 澄仁, 岩田由美子, 高瀬悦子, 新井田要: 相互転座保因者パキテン図等の作成アプリケーションの公開について, 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 沖縄, 2020.07.
15. 尾崎 守, 池田敏郎, 遠藤俊明, 佐々木愛子, 倉橋浩樹, 浦 大樹, 剛 澄仁, 岩田由美子, 高瀬悦子, 新井田要: 相互転座保因者に関するアプリケーション公開とこれまでに寄せられた改良点について, 第 65 回日本人類遺伝学会, 名古屋, 2020.11.
16. 元雄良治: 栄養も含めたがんサポーターケアとしての医療用漢方製剤人参養英湯: 標準治療完遂のために, 第 23 回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 2020.01.
17. (保坂政嘉), 新井一郎, 中山健夫, 元雄良治: 日本における東洋医学のエビデンス - Advanced EKAT, EJAM の構築とバイアス・リスクの評価 -, 第 30 回日本疫学会学術総会, 京都, 2020.02.
18. (諸井雅希), 北條泰崇, 新井一郎, 湯川慶子, 津谷喜一郎, 元雄良治: 地方自治体主催の統合医療プログラムの実態調査—実施自治体, 日本薬学会 第 140 年会, 京都, 2020.03.
19. (北條泰崇), 諸井雅希, 新井一郎, 湯川慶子, 津谷喜一郎, 元雄良治: 地方自治体主催の統合医療プログラムの実態調査—実施プログラムの内容, 日本薬学会 第 140 年会, 京都, 2020.03.
20. Kazuo Yasumoto: The role of cancer-associated fibroblasts (CAF) progressing in diffuse gastric cancer, The 92nd Annual Meeting of the Japanese Gastric Cancer Association, Yokohama (WEB), 2020.03.
21. 久村和穂, 木村美代, 久野真知子, 矢崎未来, 松井優子, 葛西 傑, 西部明子, 瀧澤泰彦, 安本和生, 元雄良治: がん治療による外見変化を経験した女性の情報ニーズと心理社会面への影響, 緩和・支持・心のケア 合同学術大会 2020, 京都 (WEB), 2020.08.
22. 久村和穂, 木村美代, 福井里美, 棟居徳子, 葛西 傑, 松島英介, 安本和生, 元雄良治: 一人暮らしの中老年進行がん患者が抱える心理的苦痛と有効な支援に関する質的研究, 緩和・支持・心のケア 合同学術大会 2020, 京都 (WEB), 2020.08.
23. 久村和穂, 木村美代, 松井優子, 久野真知子, 矢崎未来, 葛西 傑, 西部明子, 瀧澤泰彦, 安本和生, 元雄良治: 地域におけるがん経験者の外見変化への支援に関する実態と課題, 緩和・支持・心のケア 合同学術大会 2020, 京都 (WEB), 2020.08.
24. Kazuo Yasumoto, Suguri Kasai, Atsuhiko Kawashima: Roles of FAP and the Met/HGF in scirrhous gastric cancer progression, The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Hiroshima (WEB), 2020.10.
25. 岡野恵一郎, 小林義明, 石坂 智, 能田拓也, 藤井俊樹, 下出祐造, 元雄良治, 辻 裕之: 鼻粘膜悪性黒色腫に対しニボルマブ・イピリマブ併用療法を施行した症例, 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会, 京都 (Web 参加), 2020.12.
26. 小屋照継, 坂本卓弥, 剛 美紗, 加藤友久, 下平滋隆: 無血清培地を用いた Interferon- 樹状細胞ワクチンの開発, 第 19 回日本再生医療学会総会, オンライン, 2020.05.
27. (紺野沙織), 柳沢 龍, 元木倫子, 本田孝行, 下平滋隆: 成分採血中に発生する脱血不良を予測しうる臨床所見の検討, 第 68 回日本輸血・細胞治療学会 学術総会, 札幌, 2020.05.

地方学会・研究会（シンポジウム）

1. 尾崎 守, 池田敏郎 : 均衡型相互転座の親から生まれる児の確率と有用なアプリケーションの開発, 第 6 回産科婦人科遺伝診療学会学術講演会, 金沢, 2020.12.

地方学会・研究会（一般演題）

1. 井上慎也, 國井建司郎, 牛本千春子, 中澤佑介, 中村有香, 高田尊信, 石垣靖人, 竹内正義, 宮澤克人: HFCS (High Fructose Corn Syrup) が腎臓に与える遺伝子変動と Toxic AGEs を介した臓器間ネットワークの解明, 第 70 回日本泌尿器科学会中部総会, Web, 2020.11.
2. (金 高匠), 佐藤拓真, 瀧野純一, 長嶺憲太郎, 竹内正義, 堀 隆光: TAGE (Toxic-AGEs) による血管透過性亢進に対する RasGRP2 の影響, 日本薬学会第 59 回中国四国支部学術大会, 島根, 2020.11.

プロジェクト研究センター

(戦略的研究部)

学術論文

原 著

1. (Yuuka Watanabe), Kazuhiro Nogawa, Muneko Nishijo, Masaru Sakurai, Masao Ishizaki, Yuko Morikawa, Teruhiko Kido, Hideaki Nakagawa, Yasushi Suwazono:Relationship between cancer mortality and environmental cadmium exposure in the general Japanese population in cadmium non-polluted areas, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 223:1;65-70, 2020.
2. Tai Pham The, Thao Pham Ngoc, Tong Hoang Van, Muneko Nishijo, Nghi Tran Ngoc, Hoa Vu Thi, Luong Hoang Van, Anh Tran Hai, Yoshikazu Nishino, Hisao Nishijo:Effects of perinatal dioxin exposure on learning abilities of 8-year-old children in Vietnam, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 223:1;132-141, 2020.
3. 保田ひとみ, 西条旨子, 畑下博世:初めて母親・父親となった夫婦の里帰り分娩から戻った後の3人家族作りの体験, *母性衛生*, 61:2;305-313, 2020.
4. Muneko Nishijo, Kazuhiro Nogawa, Yasushi Suwazono, Teruhiko Kido, Masaru Sakurai, Hideaki Nakagawa:Lifetime Cadmium Exposure and Mortality for Renal Diseases in Residents of the Cadmium-Polluted Kakehashi River Basin in Japan, *Toxics*, 8:4;81, 2020.
5. Wang Shuo, Haicong Li, Nishijo Muneko, Nishino Yoshikazu, Nobuo Kato, Yuji Kasamaki, Tadashi Ueda, Tsugiyasu Kanda:-Combination effects of a fatty diet and exercise on the depressive state and cardioprotection in apolipoprotein E knockout mice with a change in RCAN1 expression, *Journal of International Medical Research*, 48:11;300060520964016-, 2020.
6. Thao Ngoc Pham, Muneko Nishijo, Tai The Pham, Hoa Thi Vu, Nghi Ngoc Tran, Anh Hai Tran, Quyet Do, Tomoya Takiguchi, Yoshikazu Nishino, Hisao Nishijo:Dioxin exposure and sexual dimorphism of gaze behavior in prepubertal Vietnamese children living in Da Nang, a hot spot for dioxin contamination, *Science of the Total Environment*, 749:141083, 2020.

総 説

1. Takayuki Ikeda, Hidehito Saito-Takatsuji, Yasuo Yoshitomi, Hideto Yonekura:Role of Arginine Methylation in Alternative Polyadenylation of VEGFR-1 (Flt-1) pre-mRNA, *International Journal of Molecular Sciences*, 21:18;6460-, 2020.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（一般演題）

1. 瀧口知彌, 西条旨子, 長澤晋哉, 由田克士, 西野善一:地域在住高齢者の咬合状態と栄養状態との関連性について, 第90回日本衛生学会学術総会, 盛岡(誌上開催), 2020.03.
2. Kuda Yuichi, Kurata Yasutaka, Ikeda Takayuki, Tanida Mamoru, Tsumoto Kunichika, Shibamoto Toshishige, Yonekura Hideto:Ionic mechanisms of pacemaker activity in HL-1 mouse cardiomyocytes., 第97回日本生理学会大会, 別府(誌上開催), 2020.03.
3. 柴田伸亮, 柴田奈央子, 柴田哲平, 石田秀俊, 吉富泰央, 大塚 哲, 清川悦子, 米倉秀人, 佐々木洋, 久保江理:Decorin 過剰発現がマウス水晶体とヒト水晶体上皮細胞に与える影響, 第124回日本眼科学会総会, Web開催, 2020.04.
4. 柴田伸亮, 柴田奈央子, 柴田哲平, 石田秀俊, 吉富泰央, 大塚 哲, 清川悦子, 米倉秀人, 佐々木洋, 久保江理:Decorin を水晶体特異的に過剰発現するトランスジェニックマウスの作成, 第59回日本白内障学会総会・第46回水晶体研究会, Web開催, 2020.05.

地方学会・研究会（一般演題）

1. 九田裕一, 倉田康孝, 池田崇之, 谷田 守, 津元国親, 芝本利重, 米倉秀人:HL-1 マウス心筋細胞を用いた自動能機序の解明, 第67回中部日本生理学会, 長久手(WEB開催), 2020.10.

(環境原性視覚病態研究部)

著書

1. 佐々木洋: 白内障, 今日の治療指針 Vol 62 (福井次矢, 高木誠, 小室一成), 1556, 医学書院, 東京, 2020.
2. 佐々木洋: 専門医の管理・治療が必要な疾患のガイドライン 感覚器疾患 白内障, ガイドライン外来診療 2020 (泉孝英), 549-552, 日経 BP, 東京, 2020.
3. 佐々木洋: I. 構造とその形態 G. 水晶体 2. 水晶体の病態 3) 白内障 ②白内障各論, 眼科学 第3版 (大鹿哲郎, 園田康平, 近藤峰生, 稲谷大), 236-244, 文光堂, 東京, 2020.
4. 佐々木洋: 7. 水晶体 1) 水晶体異常 (2) 白内障の副病型, 眼疾患アトラスシリーズ 第1巻 前眼部アトラス (大鹿哲郎, 外園千恵), 375-377, 総合医学社, 東京, 2020.
5. 佐々木洋: 7. 水晶体 1) 水晶体異常 (1) 白内障の基本病型(核, 皮質, 後囊下), 眼疾患アトラスシリーズ 第1巻 前眼部アトラス (大鹿哲郎, 外園千恵), 372-374, 総合医学社, 東京, 2020.
6. 佐々木洋: 3. 診療編 視力良好例での白内障手術 矯正視力が良好な皮質白内障の症例, 眼科診療ビジュアルラーニング 4 水晶体と屈折 (大鹿哲郎, 大橋裕一), 176-180, 中山書店, 東京, 2020.
7. 初坂奈津子: 【眼科戦隊 5 レンジャー vs ガンシッカン 目の病気の治療&検査&ケア ~戦え! われらが治療戦士~】 ②屈折異常, 眼科ケア, 731-736, メディカ出版, 大阪, 2020.

学術論文

原著

1. 中井寿雄, 小島正美, 寺西敬子, 山崎智里, 塚本陽子, 板谷智也: K-DiPS® アプリによる避難行動要支援者の把握とGISを用いた被災リスクの検討, 日本看護科学会誌, 40:290-297, 2020.
2. 初坂奈津子, 佐々木洋: 研究者の最新動向 マネキン型紫外線センサーを用いた眼部紫外線被ばくの評価, Precision Medicine, 3:2:161-165, 2020.
3. 福田正道, 佐々木洋: 角膜抵抗測定法によるヒアルロン酸ナトリウム点眼液中の各種添加物の角膜上皮細胞に対する安全性の評価, 医学と薬学, 77:3:379-383, 2020.
4. (Yu Mano), Hiroko Otake, Teppei Shibata, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki, Noriaki Nagai: Enhancement of Amyloid β 1-43 Production in the Lens Epithelium of Japanese Type 2 Diabetic Patients, Biomedicines, 8:4:87-, 2020.
5. Norihiro Mita, Hiroshi Sasaki, Kazutaka Kani, Akio Tabuchi, Heihachiro Hara: A statistical modelling of the visual acuity measurement and its multiple test procedure, Electronic Journal of Applied Statistical Analysis, 13:1:1-15, 2020.
6. Norihiko Mita, Hiroshi Sasaki, Tomofusa Yamauchi, Kazutaka Kani, Akio Tabuchi, Heihachiro Hara: The Visual Acuity Measurement and its Multiple Testing for Patients Implanted with Intraocular Lenses During the Cataract Surgery, Statistica Applicata-Italian Journal of Applied Statistics, 32:3:269-284, 2020.
7. Hidetoshi Ishida, Teppei Shibata, Shinsuke Shibata, Yuki Tanaka, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo: Lutein plus Water Chestnut (Trapa bispinosa Roxb.) Extract Inhibits the Development of Cataracts and Induces Antioxidant Gene Expression in Lens Epithelial Cells, Biomed Research International, 2020:12:9204620-, 2020.
8. 萩原健太, 北川和子, 神山幸浩, 谷村直紀, 飯沼由嗣, 佐々木洋: ディスク法で多剤耐性を示したコリネバクテリウム状グラム陽性桿菌が分離された前眼部感染症の5症例の検討, あたらしい眼科, 37:5:619-623, 2020.
9. (Yoshinao Kato), Naoki Yamamoto, Noriko Hiramatsu, Atushi Sato, Hajime Kojima: Inhouse Fabrication of a Reconstructed Human Corneal Epithelium Model for Use in Testing for Eye Irritation Potential, Applied In Vitro Toxicology, 6:3:99-106, 2020.
10. Masami Kojima, Yukihisa Suzuki, Takafumi Tasaki, Yoshinori Tatematsu, Maya Mizuno, Masafumi Fukunari, Hiroshi Sasaki: Clinical Course of High-Frequency Millimeter-Wave (162 GHz) Induced Ocular Injuries and Investigation of Damage Thresholds, Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, 41:7:834-845, 2020.

11. (Noriaki Nagai), Ryotaro Seiriki, Saori Deguchi, Hiroko Otake, Noriko Hiramatsu, Hiroshi Sasaki, Naoki Yamamoto:Hydrogel Formulations Incorporating Drug Nanocrystals Enhance the Therapeutic Effect of Rebamipide in a Hamster Model for Oral Mucositis, *Pharmaceutics*, 12:6;532-, 2020.
12. 石田秀俊, 三田哲大, 渋谷恵理, 山崎 舞, 伊井 彩, 鶴飼祐輝, 高山綾子, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木洋:3種類の単焦点眼内レンズの白内障術後の前房深度と屈折変化の比較, *日本白内障学会誌*, 32:1;58-62, 2020.
13. (Noriaki Nagai), Kazuki Umachi, Hiroko Otake, Mikako Oka, Noriko Hiramatsu, Hiroshi Sasaki, Naoki Yamamoto:Ophthalmic In Situ Gelling System Containing Lanosterol Nanoparticles Delays Collapse of Lens Structure in Shumiya Cataract Rats, *Pharmaceutics*, 12:7;629-, 2020.
14. (Noriaki Nagai), Misa Minami, Saori Deguchi, Hiroko Otake, Hiroshi Sasaki, Naoki Yamamoto:An in situ Gelling System Based on Methylcellulose and Tranilast Solid Nanoparticles Enhances Ocular Residence Time and Drug Absorption Into the Cornea and Conjunctiva, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8:764-, 2020.
15. Naoko Shibata, Hidetoshi Ishida, Etsuko Kiyokawa, Dharendra P Singh, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo:Relative gene expression analysis of human pterygium tissues and UV radiation-evoked gene expression patterns in corneal and conjunctival cells, *Experimental Eye Research*, 199:108194-, 2020.
16. (Sachiko Kodera), Akimasa Hirata, Fumiaki Miura, Essam A.Rashed, Natsuko Hatsusaka, Naoki Yamamoto, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki:Model-based approach for analyzing prevalence of nuclear cataracts in elderly residents, *Computers in Biology and Medicine*, 126:104009-, 2020.
17. (Yosuke Nakazawa), Teppei Shibata, Noriaki Nagai, Eri Kubo, Hiroomi Tamura, Hiroshi Sasaki:Degradation of connexin 50 protein causes waterclefs in human lens, *Open Medicine*, 15:1;1163-1171, 2020.
18. Hidetoshi Ishida, Teppei Shibata, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Dharendra P.Singh, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo:Identification of Differential Gene Expression Pattern in Lens Epithelial Cells Derived from Cataractous and Noncataractous Lenses of Shumiya Cataract Rat, *BioMed Research International*, 2020:7319590-, 2020.
19. 山本直樹, 小島肇夫, 佐々木正治, 竹内小苗, 波多野浩太, 森村智美, 2018年改定 OECD TG 438 ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験 (Isolated Chicken Eye Test:ICE 法), *AATEX-JaCVAM*, 9:1;35-42, 2020.
20. Naoki Yamamoto, Shun Takeda, Natsuko Hatsusaka, Noriko Hiramatsu, Noriaki Nagai, Saori Deguchi, Yosuke Nakazawa, Takumi Takata, Sachiko Kodera, Akimasa Hirata, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki:Effect of a Lens Protein in Low-Temperature Culture of Novel Immortalized Human Lens Epithelial Cells (iHLEC-NY2), *Cells*, 9:12;2670-, 2020.

総 説

1. 山本直樹, 平松範子, 久保江理, 佐々木洋:細胞基底膜としての水晶体囊の役割, *日本白内障学会誌*, 32:1;41-43, 2020.
2. 佐々木洋:白内障治療-最良の術後視機能を目指して-, *IOL&RS*, 34:2;254-261, 2020.

短 報

1. 初坂奈津子, 宮下久範, 久保江理, 喜多村絃子, 大久保利晃, 佐々木洋:「東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究」白内障全国調査について, *日本白内障学会誌*, 32:1;49-51, 2020.

その他

1. 佐々木洋:私と白内障手術-先輩からのメッセージ-, *IOL&RS*, 34:3;536-542, 2020.

学会・研究会発表

全国学会・研究会 (特別講演・シンポジウム)

1. 佐々木洋:【シンポジウム7:QOVを考えた術前術後検査】QOVを考えた術前術後検査 屈折矯正白内障手術における検査とQOV, 第124回日本眼科学会総会、Web.
2. 佐々木洋:【特別講演2】白内障:予防と治療への新しいアプローチ, 第74回日本臨床眼科学会、WEB, 2020.10.

全国学会・研究会（一般演題）

1. 福田正道, 神山幸浩, 柴田奈央子, 宮下久範, 石田秀俊, 久保江理, 佐々木洋: PA ヨード剤の点眼による角膜上皮細胞に対する影響, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
2. 鶴飼祐輝, 桶本 孟, 関 祐介, 中津川宥衣, 三田哲大, 渋谷恵理, 高山綾子, 平田由紀, 久保江理, 佐々木洋: 3 焦点眼内レンズ挿入眼における不快光視現象の影響因子, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
3. 関 祐介, 鶴飼祐輝, 桶本 孟, 清田優希也, 丸山美貴, 関枝里子, 中津川宥衣, 高山綾子, 久保江理, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズと単焦点眼内レンズの不快光視現象の比較, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
4. 宮下久範, 初坂奈津子, 柴田哲平, 関祐介, 谷村直紀, 石田秀俊, 桶本 孟, 鶴飼祐輝, 久保江理, 佐々木洋: 気象条件・人種の異なる 6 地域における後囊下白内障のリスクと特徴, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
5. 三田哲大, 高山綾子, 関祐介, 山崎舞, 伊井彩, 宮下久範, 國正茜, 石田秀俊, 久保江理, 佐々木洋: 全距離視力のデフォーカス別における臨床値と推定値の差, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
6. 柴田奈央子, 有本 淳, 高山綾子, 渋谷恵理, 関枝里子, 丸山美貴, 柴田哲平, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木洋: LENTIS Comfort の術後成績, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
7. 初坂奈津子, 宮下久範, 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 関 祐介, 鶴飼祐輝, 石田秀俊, 久保江理, 佐々木洋: 台湾人における瞼裂斑と白内障の関係, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
8. 石田秀俊, 柴田哲平, 柴田伸亮, 佐々木洋, 久保江理: ヒシエキス・ルテイン投与が水晶体上皮細胞の抗酸化能に与える影響, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
9. 國正 茜, 渋谷恵理, 高山綾子, 柴田奈央子, 鶴飼祐輝, 関 祐介, 桶本 孟, 久保江理, 佐々木洋: 三焦点眼内レンズ (PanOptix) 挿入眼の術後早期視機能, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
10. 高山綾子, 渋谷恵理, 柴田哲平, 柴田奈央子, 桶本 孟, 鶴飼祐輝, 平田由紀, 関 祐介, 久保江理, 佐々木洋: 三焦点眼内レンズ挿入眼の残余乱視と焦点深度曲線, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
11. 柴田伸亮, 柴田奈央子, 柴田哲平, 石田秀俊, 吉富泰央, 大塚 哲, 清川悦子, 米倉秀人, 佐々木洋, 久保江理: Decorin 過剰発現がマウス水晶体とヒト水晶体上皮細胞に与える影響, 第 124 回日本眼科学会総会, Web, 2020.04.
12. 丸山美貴, 三田哲大, 渋谷恵理, 中津川宥衣, 関 祐介, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズにおける術後前房深度の変化と水晶体嚢径の関係, 第 59 回日本白内障学会総会・第 46 回水晶体研究会, Web, 2020.05.
13. (三浦郁亮), 平田晃正, 小寺紗千子, 初坂奈津子, 山本直樹, 久保江理, 佐々木洋: 計算機シミュレーションによる白内障発症解明のための眼球中温度推定, 第 59 回日本白内障学会総会・第 46 回水晶体研究会, Web, 2020.05.
14. 山本直樹, 平松範子, 中嶋和紀, 田中美帆, 山口央樹, 平田晃正, 初坂奈津子, 柴田哲平, 柴田伸亮, 石田秀俊, 久保江理, 佐々木洋: 不死化水晶体上皮細胞に対する温度がおよぼす影響, 第 59 回日本白内障学会総会・第 46 回水晶体研究会, Web, 2020.05.
15. 柴田哲平, 石田秀俊, 石垣靖人, 佐々木洋, 久保江理: マウス水晶体におけるトロポミオシン 1・2 のアイソフォーム発現および局在の解析, 第 59 回日本白内障学会総会・第 46 回水晶体研究会, Web, 2020.05.
16. 初坂奈津子, 鶴飼祐輝, 清田優希也, 宮下久範, 國正 茜, 柴田哲平, 山本直樹, 平田晃正, 久保江理, 佐々木洋: 水晶体核部の散乱光増加と深部温度の関係, 第 59 回日本白内障学会総会・第 46 回水晶体研究会, Web, 2020.05.
17. 清田優希也, 三田哲大, 初坂奈津子, 桶本 孟, 鶴飼祐輝, 関 祐介, 関枝里子, 久保江理, 佐々木洋: 新しい前眼部解析装置 AST03 の有用性評価, 第 59 回日本白内障学会総会・第 46 回水晶体研究会, Web, 2020.05.
18. 谷村直紀, 初坂奈津子, 宮下久範, 三田哲大, 國正 茜, 渋谷恵理, 山崎 舞, 久保江理, 佐々木洋: Retrodots 眼の視機能と眼球光学特性の検討, 第 59 回日本白内障学会総会・第 46 回水晶体研究会, Web, 2020.05.
19. 中津川宥衣, 三田哲大, 高山綾子, 柴田奈央子, 有本 淳, 久保江理, 川守田拓志, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズ挿入眼の高次収差と視機能, 第 59 回日本白内障学会総会・第 46 回水晶体研究会, Web, 2020.05.
20. 柴田伸亮, 柴田奈央子, 柴田哲平, 石田秀俊, 吉富泰央, 大塚 哲, 清川悦子, 米倉秀人, 佐々木洋, 久保江理: Decorin

を水晶体特異的に過剰発現するトランスジェニックマウスの作成, 第59回日本白内障学会総会・第46回水晶体研究会, Web, 2020.05.

21. 関 祐介, 初坂奈津子, 平田晃正, 清田優希也, 鶴飼祐輝, 関枝里子, 山本直樹, 久保江理, 佐々木洋: 環境温度の異なる国内2地域住民における深部温度と水晶体核部後方散乱光強度の比較, 第59回日本白内障学会総会・第46回水晶体研究会, Web, 2020.05.
22. 三田哲大, 初坂奈津子, 宮下久範, 桶本 孟, 山崎 舞, 渋谷恵理, 久保江理: 深層学習を用いた白内障画像認識モデルの開発, 第59回日本白内障学会総会・第46回水晶体研究会, Web, 2020.05.
23. 平松範子, 山本直樹, 市川一夫: 発現調整可能な不死化遺伝子を導入した水晶体上皮細胞株の細胞特性, 第59回日本白内障学会総会・第46回水晶体研究会, Web, 2020.05.
24. 三田哲大, 石田秀俊, 伊井 彩, 山崎 舞, 関 祐介, 柴田奈央子, 宮下久範, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木洋: 前眼部OCTを用いた眼内レンズ偏位の予測, 第35回JSCRS学術総会, Web, 2020.07.
25. 高山綾子, 三田哲大, 鶴飼祐輝, 柴田哲平, 國正 茜, 久保江理, 佐々木洋: 三焦点眼内レンズ眼の年代別視機能, 第35回JSCRS学術総会, Web, 2020.07.
26. 関 祐介, 川守田拓志, 三田哲大, 久保江理, 佐々木洋: Waterclefs の局在の違いが視機能へ及ぼす影響 - 光学シミュレーションによる解析 -, 第56回日本眼光学学会総会～ FOCUS 2020 ～, Web, 2020.09.
27. 福田正道, 山本直樹, 石田秀俊, 関 祐介, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木洋: PA ヨード消毒剤の洗浄量および洗浄時間と角膜上皮細胞障害, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
28. 鶴飼祐輝, 渋谷恵理, 高山綾子, 柴田哲平, 柴田奈央子, 柴田伸亮, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: 三焦点眼内レンズ挿入例と焦点深度拡張型眼内レンズの Micro monovision 例の視機能, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
29. 桶本 孟, 初坂奈津子, 柴田奈央子, 鶴飼祐輝, 関 祐介, 関枝里子, 清田優希也, 山本直樹, 久保江理, 佐々木洋: 小児期の眼部紫外線被ばくと翼状片のリスク, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
30. 宮下久範, 初坂奈津子, 柴田哲平, 関 祐介, 谷村直紀, 石田秀俊, 桶本 孟, 鶴飼祐輝, 久保江理, 佐々木洋: 気象条件・人種の異なる6地域における後嚢下白内障のリスクと特徴, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
31. 三田哲大, 清田優希也, 初坂奈津子, 桶本 孟, 関枝里子, 久保江理, 佐々木洋: 新しい Scheimpflug カメラ AST03 と CASIA2 の比較, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
32. 柴田伸亮, 柴田奈央子, 高山綾子, 丸山美貴, 関枝里子, 関 祐介, 柴田哲平, 國正 茜, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズ挿入眼の明視域, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
33. 初坂奈津子, 桶本 孟, 鶴飼祐輝, 関 祐介, 関枝里子, 山本直樹, 久保江理, 佐々木洋: 小児瞼裂斑の自然経過と発症要因, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
34. 國正 茜, 鶴飼祐輝, 関 祐介, 高山綾子, 中津川宥衣, 柴田哲平, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木洋: 三焦点眼内レンズ挿入眼における κ 角と視機能の関係, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
35. 高山綾子, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 三田哲大, 鶴飼祐輝, 関 祐介, 丸山美貴, 久保江理, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズの屈折値と全距離視力, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
36. 高山綾子, 渋谷恵理, 柴田哲平, 柴田奈央子, 桶本 孟, 鶴飼祐輝, 平田由紀, 関 祐介, 久保江理, 佐々木洋: 三焦点眼内レンズ挿入眼の残余乱視と焦点深度曲線, 第74回日本臨床眼科学会, Web, 2020.10.
37. (平松範子), 長井紀章, 近藤征史, 今泉和良, 佐々木洋, 山本直樹: 不死化ヒト水晶体上皮細胞の三次元細胞凝集体と Soemmering's ring との構造比較, 第52回日本臨床分子形態学会総会・学術集会, Web, 2020.12.

地方学会 (一般演題)

1. 鶴飼祐輝, 桶本 孟, 関 祐介, 三田哲大, 中津川宥衣, 高山綾子, 平田由紀, 久保江理, 佐々木洋: 老視矯正眼内レンズ挿入眼における球面度数と不快光視現象の関係, 第59回日本白内障学会総会・第46回水晶体研究会, Web, 2020.05.

地方学会・研究会（一般演題）

1. 関 祐介, 川守田拓志, 三田哲大, 久保江理, 佐々木洋:Waterclefts 眼の光学シミュレーション, 第 82 回富山眼科集談会, Web, 2020.11.
2. 水戸 毅, 鶴飼祐輝, 中津川宥衣, 柴田伸亮, 佐々木洋:Lentis 挿入眼における IOL 固定方向と不快光視現象の関係, 第 345 回金沢眼科集談会, Web, 2020.12.

(先制分子食料科学研究部)

著 書

1. 平井太郎, 北田宗弘, 古家大祐:特集 SGLT2 阻害薬 Update 3.糖尿病性腎臓病に対する SGLT2 阻害薬の臨床的重要性, PROGRESS IN MEDICINE 基礎・治療(門脇 孝), 25-30, ライフ・サイエンス, 東京, 2020.
2. 古家大祐:セミナーⅢ 超高齢化社会を迎えた対合併症戦略 発言 1 高齢者糖尿病の血压管理—薬剤選択と留意点—, 糖尿病 UP・DATE 賢島セミナー 2019 高齢者と併発症へのシームレスな対応—予知と予防で重篤化を未然に阻止—(堀田 饒, 清野 裕, 門脇 孝, 羽田勝計, 中村二郎), 188-197, メディカル・ジャーナル社, 東京, 2020.

学術論文

原 著

1. (Yasuhiro Onogi), Tsutomu Wada, Akira Okekawa, Takatoshi Matsuzawa, Eri Watanabe, Keisuke Ikeda, Minoru Nakano, Munehiro Kitada, Daisuke Koya, Hiroshi Tsuneki, Toshiyasu Sasaoka:Pro-inflammatory macrophages coupled with glycolysis remodel adipose vasculature by producing platelet-derived growth factor-B in obesity, SCIENTIFIC REPORTS, 10:1;670-, 2020.
2. Shaolan Li, Yang Fan, Asako Kumagai, Emi Kawakita, Munehiro Kitada, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya:Deficiency in Dipeptidyl Peptidase-4 Promotes Chemoresistance Through the CXCL12/CXCR4/mTOR/TGF beta Signaling Pathway in Breast Cancer Cells, International Journal of Molecular Sciences, 21:3;805-, 2020.
3. Swayam Prakash Srivastava, Julie E Goodwin, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya:Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Ameliorates Renal Fibrosis by Mitigating DPP-4 Level and Restoring Antifibrotic MicroRNAs, Genes, 11:2;211-, 2020.
4. (Kenichi Shikata), Ryo Kodera, Kazunori Utsunomiya, Daisuke Koya, Rimei Nishimura, Satoshi Miyamoto, Naoko Tajima, JDCP study group:Prevalence of albuminuria and renal dysfunction, and related clinical factors in Japanese patients with diabetes: The Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study 5, Journal of Diabetes Investigation, 11:2;325-332, 2020.
5. (Yui Yoshida), Kosuke Kashiwabara, Yosuke Hirakawa, Tetsuhiro Tanaka, Shinsuke Noso, Hiroshi Ikegami, Mitsuru Ohsugi, Kohjiro Ueki, Tomoya Mita, Hiroataka Watada, Daisuke Koya, Koki Mise, Jun Wada, Miho Shimizu, Takashi Wada, Yumi Ito, Ichiei Narita, Naoki Kashiwara, Masaomi Nangaku, Yutaka Matsuyama:Conditions, pathogenesis, and progression of diabetic kidney disease and early decliner in Japan, BMJ Open Diabetes Research & Care, 8:1;e000902-, 2020.
6. Munehiro Kitada, Yoshio Ogura, Itaru Monno, Jing Xu, Daisuke Koya:Methionine abrogates the renoprotective effect of a low-protein diet against diabetic kidney disease in obese rats with type 2 diabetes, AGING-US, 12:5;4489-4505, 2020.
7. Jinpeng Li, Haijie Liu, Susumu Takagi, Kyoko Nitta, Munehiro Kitada, Swayam Prakash Srivastava, Yuta Takagaki, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya:Renal protective effects of empagliflozin via inhibition of EMT and aberrant glycolysis in proximal tubules, JCI Insight, 5:6;e129034-, 2020.
8. Yoshio Ogura, Munehiro Kitada, Jing Xu, Itaru Monno, Daisuke Koya:CD38 inhibition by apigenin ameliorates mitochondrial oxidative stress through restoration of the intracellular NAD(+)/NADH ratio and Sirt3 activity in renal tubular cells in diabetic rats, AGING-US, 12:12;11325-11336, 2020.
9. Swayam Prakash Srivastava, Julie E Goodwin, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya:Metabolic reprogramming by N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline protects against diabetic kidney disease, British Journal of Pharmacology, 177:16;3691-3711, 2020.
10. Munehiro Kitada, Yoshio Ogura, Kayo Yamamoto, Kazunori Konishi, Akihiko Nakagawa, Atsushi Nakagawa, Daisuke Koya:Ef-

ficacy of SGLT2 inhibitor in type 2 diabetic patients under dietary instructions: A pilot study, *Clinical and Medical Investigations*, 5:3;1-8, 2020.

11. Yuta Takagaki, Seon Myeong Lee, Zha Dongqing, Munehiro Kitada, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya: Endothelial autophagy deficiency induces IL6-dependent endothelial mesenchymal transition and organ fibrosis, *Autophagy*, 16:10;1905-1914, 2020.
12. Munehiro Kitada, Yoshio Ogura, Itaru Monno, Daisuke Koya: Supplementation with Red Wine Extract Increases Insulin Sensitivity and Peripheral Blood Mononuclear Sirt1 Expression in Nondiabetic Humans, *Nutrients*, 12:10;3108-, 2020.
13. Yuiko Mizunuma, Keizo Kanasaki, Kyoko Nitta, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Yuta Takagaki, Munehiro Kitada, Shaolan Li, Haijie Liu, Jinpeng Li, Isao Usui, Yoshimasa Aso, Daisuke Koya: CD-1 (db/db) mice: A novel type 2 diabetic mouse model with progressive kidney fibrosis, *Journal of Diabetes Investigation*, 11:6;1470-1481, 2020.
14. (Eri Watanabe), Tsutomu Wada, Akira Okekawa, Fuka Kitamura, Go Komatsu, Yasuhiro Onogi, Seiji Yamamoto, Masakiyo Sasahara, Munehiro Kitada, Daisuke Koya, Hiroshi Tsuneki, Toshiyasu Sasaoka: Stromal cell-derived factor 1 (SDF1) attenuates platelet-derived growth factor-B (PDGF-B)-induced vascular remodeling for adipose tissue expansion in obesity, *Angiogenesis*, 23:4;667-684, 2020.
15. Jinpeng Li, Haijie Liu, Swayam Prakash Srivastava, Qiongying Hu, Rongfen Gao, Shaolan Li, Munehiro Kitada, Gaosong Wu, Daisuke Koya, Keizo Kanasaki: Endothelial FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1) Deficiency Contributes Differential Fibrogenic Effects in Kidney and Heart of Diabetic Mice, *Hypertension*, 76:6;1935-1944, 2020.

総 説

1. (Debra Dorotea), Daisuke Koya, Hunjoo Ha: Recent Insights Into SREBP as a Direct Mediator of Kidney Fibrosis via Lipid-Independent Pathways, *Frontiers in Pharmacology*, 11:265-, 2020.
2. 北田宗弘, 古家大祐: 特集 管理栄養士として知っておきたい! 「糖尿病診療ガイドライン 2019」改訂のポイント 糖尿病性腎症の食事療法—糖尿病性腎症重症化予防に向けて, *臨床栄養*, 136:4;460-464, 2020.
3. 古家大祐, 北田宗弘: 特集 糖尿病性腎臓病—その疾患概念と克服への挑戦— 1 糖尿病性腎臓病の疾患概念, *糖尿病プラクティス*, 37:3;278-280, 2020.
4. 北田宗弘, 古家大祐: 特集 透析療法の課題と展望 2020 【トピックス】糖尿病血液透析患者における血糖コントロール, 腎と透析, 88:5;678-682, 2020.
5. 北田宗弘: 特集 糖尿病性腎臓病—その疾患概念と克服への挑戦— 4 糖尿病性腎臓病に対する生活習慣の修正, *糖尿病プラクティス*, 37:3;294-300, 2020.
6. Jing Xu, Munehiro Kitada, Daisuke Koya: The impact of mitochondrial quality control by Sirtuins on the treatment of type 2 diabetes and diabetic kidney disease, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1866:6;165756-, 2020.
7. Munehiro Kitada, Taro Hirai, Daisuke Koya: Significance of SGLT2 inhibitors: lessons from renal clinical outcomes in patients with type 2 diabetes and basic researches, *Diabetology International*, 11:3;245-251, 2020.
8. Munehiro Kitada, Jing Xu, Yoshio Ogura, Itaru Monno, Daisuke Koya: Manganese Superoxide Dismutase Dysfunction and the Pathogenesis of Kidney Disease, *Frontiers in Physiology*, 11:755-, 2020.
9. Munehiro Kitada, Jing Xu, Yoshio Ogura, Itaru Monno, Daisuke Koya: Mechanism of Activation of Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 by Methionine, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8:715-, 2020.
10. 北田宗弘: 特集 糖尿病性腎臓病 (DKD) Basic & Clinical up-to-date 2020 ~進化する DKD 治療~ II 糖尿病性腎臓病 Clinical 2020 ~ Current and Future Therapeutic Strategies ~ GLP-1 受容体作動薬への期待, *Pharma Medica*, 38:9;51-56, 2020.
11. 北田宗弘, 古家大祐: 治療 糖尿病 合併症や依存症を見据えた最適治療 最新のエビデンスに基づく糖尿病患者の慢性腎臓病の治療戦略, *Medical Practice*, 37:11;1741-1746, 2020.

症例報告

1. Taro Hirai, Munehiro Kitada, Yoshihiro Hayashi, Itaru Monno, Yuta Takagaki, Keiji Shimada, Yoshio Ogura, Mizue Fujii, Kazunori Konishi, Atsushi Nakagawa, Daisuke Koya: Case report of superior mesenteric artery syndrome that developed in a lean type 2 diabetes patient and was associated with rapid body weight loss after sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor administration, *Journal of Diabetes Investigation*, 11:5;1359-1362, 2020.

その他

1. (山内敏正), 神谷英紀, 宇都宮一典, 綿田裕孝, 川浪大治, 佐藤淳子, 北田宗弘, 古家大祐, 原田範雄, 幣憲一郎, 城尾恵里奈, 鈴木 亮, 坊内良太郎, 太田康晴, 近藤龍也, 日本糖尿病学会コンセンサステートメント策定に関する委員会: コンセンサステートメント 糖尿病患者の栄養食事指導 エネルギー・炭水化物・タンパク質摂取量と栄養食事指導, *糖尿病*, 63:3;91-109, 2020.
2. 古家大祐: 受賞講演 Expert Investigator Award 糖尿病性腎臓病の発症・進展機構の解明とその制御手段の開発, *糖尿病合併症*, 34:1;7-13, 2020.
3. 古家大祐: 合併症学会シンポジウム 1 合併症からみた血糖降下薬 CS1-3 糖尿病性腎臓病に対する血糖降下薬, *糖尿病合併症*, 34:1;61-63, 2020.
4. 古家大祐: 合併症学会シンポジウム 4 糖尿病合併症の大規模研究 CS4-1 糖尿病性腎臓病に対する大規模研究の成果, *糖尿病合併症*, 34:1;114-116, 2020.
5. 立花 修, 中川 淳, 藤井瑞枝, 笹川泰生, 高田 翔, 林 康彦, 古家大祐, 飯塚秀明: ラトケ嚢胞における保存的観察群と手術群の後方視的臨床検討, *日本内分泌学会雑誌*, 96:141-143, 2020.
6. (Toshimasa Yamauchi), Hideki Kamiya, Kazunori Utsunomiya, Hirota Watada, Daiji Kawanami, Junko Sato, Munehiro Kitada, Daisuke Koya, Norio Harada, Kenichiro Shide, Erina Joo, Ryo Suzuki, Ryotaro Bouchi, Yasuharu Ohta, Tatsuya Kondo: Medical nutrition therapy and dietary counseling for patients with diabetes-energy, carbohydrates, protein intake and dietary counseling, *Diabetology International*, 11:3;224-239, 2020.
7. 北田宗弘, 古家大祐: 合併症学会シンポジウム 7 糖尿病性腎臓病のトピックス CS7-1 摂取タンパク量の“質”と“量”の観点から糖尿病に対する食事療法を考える, *糖尿病合併症*, 34:2;281-284, 2020.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（特別講演）

1. 中川明彦, 金森恵佑, 竹下欣吾, 山本香代, 中野 茂, 北田宗弘, 中川 淳, 福井 淳, 古家大祐: 糖尿病性腎症・末期腎不全患者における透析前後の血清ビタミン値及びビタミン補給飲料を摂取した場合の有用性, 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2020.10.

全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 立花 修, 中川 淳, 藤井瑞枝, 笹川泰生, 高田 翔, 林 康彦, 古家大祐, 飯塚秀明: 再発ラトケ嚢胞における臨床病理学的検討と治療, 第 30 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京, 2020.02.
2. 高垣雄太, 金崎啓造, 古家大祐: シンポジウム 17 ポスト SGLT2 阻害薬時代の糖尿病性腎臓病の新規治療戦略 内皮および上皮細胞の恒常性破綻と糖尿病腎臓病繊維化, 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2020.08.
3. 北田宗弘: ワークショップ 5 よく分からないCKD/DKD 栄養指導実践: Pros and Cons DKD 治療にローカーボダイエットは有効ではないという立場から, 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2020.08.
4. 北田宗弘: シンポジウム 7 糖尿病性腎臓病診療の新展開 糖尿病性腎症重症化予防対策の現状と課題～石川県内灘町での取り組みを中心に～, 第 54 回糖尿病学の進歩, WEB, 2020.09.
5. 小倉慶雄, 北田宗弘, 門野 至, 古家大祐: シンポジウム 29 DKD の病態と成因の解明を目指して～新たな進歩～ Effect of CD38 inhibition on pathogenesis and treatment of diabetic kidney disease., 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会,

WEB, 2020.10.

6. 古家大祐: 会長特別企画 1 SGLT2 阻害薬が臨床にもたらしたもの Renal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors, 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2020.10.
7. 北田宗弘: シンポジウム 12 糖尿病性腎臓病の克服に向けた新たな知見 糖尿病性腎臓病における食事療法を考える～蛋白質の量と質の観点から～, 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2020.10.
8. 北田宗弘, 古家大祐: 合併症学会シンポジウム 6 糖尿病および合併症診療における生活習慣の修正 糖尿病性腎臓病に対する食事療法～摂取蛋白質の“質”と“量”の観点からの考察～, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
9. 小西一典, 中野 茂, 山口洋子, 山内恒人, 大島光宏, 北田宗弘, 古家大祐: 合併症学会シンポジウム 4 糖尿病合併症としての歯周病および口腔疾患 糖尿病患者における歯周病の重症度: 健常者およびその他の生活習慣病を有する患者群との比較, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.

全国学会・研究会（一般演題）

1. 中川 淳, 立花 修, 塩谷晃広, 山田壮亮, 飯塚秀明, 古家大祐: Octreotide に抵抗性を示し pasireotide が著効した先端巨大症の 1 例—ソマトスタチン受容体発現との関連—, 第 30 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京, 2020.02.
2. 中川 淳, 立花 修, 塩谷晃広, 山田壮亮, 飯塚秀明, 古家大祐: 先端巨大症 2 例における octreotide および pasireotide の効果とソマトスタチン受容体発現との比較, 第 93 回日本内分泌学会学術総会, WEB, 2020.07.
3. 立花 修, 中川 淳, 笹川泰生, 古家大祐, 飯塚秀明: 症候性ラトケ嚢胞と慢性炎症, 第 93 回日本内分泌学会学術総会, WEB, 2020.07.
4. 古家大祐, Perkovic V, Idorn T, Mann JFE: セマグルチド及びリラグルチドが UACR に与える影響 SUSTAIN6 と LEADER の統合解析, 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2020.08.
5. 小倉慶雄, 北田宗弘, 門野 至, 古家大祐: フラボノイドアピゲニンを用いた CD38 抑制による糖尿病ラット臓器障害抑制効果の検証, 第 20 回日本抗加齢医学会総会, 東京 (WEB), 2020.09.
6. 北田宗弘, 平井太郎, 小倉慶雄, 古家大祐: 糖尿病性腎臓病を有する高齢 2 型糖尿病患者において SGLT2 阻害薬の追加投与は eGFR の年次低下速度を緩和する, 第 20 回日本抗加齢医学会総会, 東京 (WEB), 2020.09.
7. 中川明彦, 福井 淳, 古家大祐: 末期腎不全患者と健常者における特定のビタミン補助飲料を摂取した場合の血清ビタミン濃度の比較, 日本ビタミン学会第 72 回大会, WEB, 2020.09.
8. 金森恵佑, 竹下欣吾, 山本香代, 中川明彦, 北田宗弘, 中川 淳, 古家大祐: Phase Angle と糖尿病の関連性について, 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2020.10.
9. 山本香代, 気谷恵理子, 中川明彦, 平井太郎, 中川 淳, 古家大祐: 統合失調症の患者で、子宮筋腫を合併した妊娠糖尿病患者の栄養管理の一例, 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2020.10.
10. 平井太郎, 北田宗弘, 林 義大, 川北恵美, 門野 至, 島田圭司, 高垣雄太, 小倉慶雄, 小西一典, 中川 淳, 古家大祐: 糖尿病性腎臓病を有する 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬の追加投与は eGFR の年次低下速度を緩和する, 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2020.10.
11. 島田圭司, 高垣雄太, 金崎啓造, 古家大祐: SGLT2 阻害薬による腎保護効果にはアデノシンシグナルが重要な役割を演じる, 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2020.10.
12. 川北恵美, 熊谷麻子, 金崎啓造, 古家大祐: メトホルミンと DPP-4 阻害薬の併用が乳癌転移に与える影響, 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2020.10.
13. 立花 修, 中川 淳, 高田 翔, 正島弘隆, 玉瀬 玲, 白神俊祐, 岡本一也, 林 康彦, 古家大祐, 塩谷晃広, 山田壮亮, 笹川泰生, 飯塚秀明: 非機能性下垂体腺腫 (神経内分泌腫瘍) における WHO2017 病理分類と臨床的特徴および予後の検討, 日本脳神経外科学会第 79 回学術総会, WEB, 2020.10.
14. 北田宗弘: 糖尿病患者における蛋白質摂取量を基にした栄養素摂取量の評価, 第 42 回日本臨床栄養学会総会・第 41 回日本臨床栄養協会総会・第 18 回大連合大会, WEB, 2020.10.

15. 平井太郎, 中川 淳, 井ノ内麻貴, 海江田裕司, 門野 至, 林 義大, 島田圭司, 小西一典, 古家大祐: ビタミン D 欠乏と P 摂取不足によると思われる著しい低 P 血症の 1 例, 第 30 回臨床内分泌代謝 Update, WEB, 2020.11.
16. 高垣雄太, 中川 淳, 林 義大, 平井太郎, 門野 至, 島田圭司, 小倉慶雄, 小西一典, 北田宗弘, 古家大祐: 短期間に出現した原因不明の著しい一過性高 Ca 血症の 1 例, 第 30 回臨床内分泌代謝 Update, WEB, 2020.11.
17. 平井太郎, 北田宗弘, 門野 至, 織田恵里奈, 林 義大, 島田圭司, 高垣雄太, 小倉慶雄, 藤井瑞枝, 小西一典, 櫻井 勝, 中川 淳, 古家大祐: 糖尿病性腎臓病を有する 2 型糖尿病患者への SGLT2 阻害薬投与は実臨床において年間 eGFR 低下速度を緩和する, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
18. Liu Haijie, Li Jinpeng, Hu Qiongying, Gao Rongfen, Li Shaolan, Kitada Munehiro, Kanasaki Keizo, Koya Daisuke: Endothelial FGFR1 deficiency induces AcSDKP-resistant EndMT and fibrosis in diabetic mice, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
19. 門野 至, 小倉慶雄, Xu Jing, 北田宗弘, 古家大祐: アナグリプチンは 2 型糖尿病/肥満ラットにおける腎尿細管間質障害を抗炎症効果および低酸素の是正を介して軽減する, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
20. Jing Xu, Munehiro Kitada, Yoshio Ogura, Itaru Monno, Daisuke Koya: SGLT2 inhibitor suppress inflammation via SIRT1/ inflammasome pathway and restore impaired autophagy via mTOR pathway, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
21. 小倉慶雄, 北田宗弘, 門野 至, 古家大祐: NAD 分解酵素 CD38 の抑制は Sirt3 を介して糖尿病状態における心・腎酸化ストレスを軽減する, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
22. 小西一典, 中野 茂, 山口洋子, 山内恒人, 大島光宏, 北田宗弘, 古家大祐: 歯科定期受診の有無により分類した糖尿病患者の各種パラメーターの変動: 多施設共同研究による 3 年間の経過観察 (第 6 報), 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
23. 島田圭司, 高垣雄太, 金崎啓造, 北田宗弘, 古家大祐: SGLT2 阻害薬による腎保護効果にはアデノシンシグナルが重要な役割を演じる, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
24. 高垣雄太, 小西一典, 織田恵里奈, 林 義大, 平井太郎, 門野 至, 島田圭司, 小倉慶雄, 北田宗弘, 中川 淳, 古家大祐: 血液透析患者に合併した高浸透圧高血糖状態の 1 型糖尿病症例, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
25. 北田宗弘: 検証 Study 報告会(糖尿病診療の理想を求めて) 糖尿病に於ける患者様積極ご参加における多項目危険因子 Control と大血管障害早期検出と対策の検証 study (第 4 相, 糖尿病専門診療におけるより良き Control 基準の追及) 糖尿病性腎臓病の重症化阻止を目指した治療戦略, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・令和 2 年度糖尿病大血管障害検証 study 報告会, WEB, 2020.12

地方学会・研究会 (シンポジウム)

1. 北田宗弘: ワークショップ 2 糖尿病性腎症重症化予防プログラム: 現状と課題 糖尿病腎症重症化予防における病診連携の現状と今後の課題, 第 94 回日本糖尿病学会中部地方会, 岐阜 (WEB), 2020.09.

地方学会・研究会 (一般演題)

1. 山本香代, 笹川美千代, 中川明彦, 平井太郎, 中川 淳, 古家大祐: 妊娠糖尿病に子宮筋腫を合併した統合失調症患者における栄養管理の一例(症例報告), 第 15 回日本栄養改善学会北陸支部学術総会, 福井, 2020.03.
2. 高垣雄太, 小西一典, 織田恵里奈, 林 義大, 平井太郎, 門野 至, 島田圭司, 小倉慶雄, 北田宗弘, 中川 淳, 古家大祐: Nivolumab 投与 20 ヶ月後に発症した急性発症 1 型糖尿病の 1 例, 第 94 回日本糖尿病学会中部地方会, 岐阜 (WEB), 2020.09.
3. 門野 至, 小西一典, 林 義大, 平井太郎, 島田圭司, 高垣雄太, 小倉慶雄, 北田宗弘, 中川 淳, 古家大祐: 高血糖を伴う乳酸アシドーシスを呈した高齢担癌 2 型糖尿病患者の 1 例, 第 31 回日本老年医学会北陸地方会, 内灘, 2020.10.

(天然変性蛋白質創薬科学研究部)

学術論文

原 著

1. (Chie Ogawa), Ken Tsuchiya, Naohisa Tomosugi, Kunimi Maeda: A Hypoxia-Inducible Factor Stabilizer Improves Hematopoiesis and Iron Metabolism Early after Administration to Treat Anemia in Hemodialysis Patients, *International Journal of Molecular Sciences*, 21:19;7153,2020.
2. (Yoshitsugu Obi), Satoshi Yamaguchi, Takayuki Hamano, Yusuke Sakaguchi, Akihiro Shimomura, Tomoko Namba-Hamano, Satoshi Mikami, Osamu Nishi, Motoko Tanaka, Akihito Kamoto, Yasue Obi, Naohisa Tomosugi, Yoshiharu Tsubakihara, Yoshitaka Isaka: Effect of cholecalciferol on serum hepcidin and parameters of anaemia and CKD-MBD among haemodialysis patients: a randomized clinical trial, *SCIENTIFIC REPORTS*, 10:1;15500,2020.
3. (Ellis T. Aune), Laura E. Diepeveen, Coby M. Laarakkers, Siem Klaver, Andrew E. Armitage, Sukhvinder Bandsal, Michael Chen, Marianne Fillet, Hulinf Han, Matthias Herkert, Outi Itonen, Daan van de Kerkhof, Aleksandra Krygier, Thibaud Lefebvre, Peter Neyer, Markus Rieke, Naohisa Tomosugi, Cas W. Weykamp, Dorine W. Swinkels: Optimizing hepcidin measurement with a proficiency test framework and standardization improvement, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 59:2;315-323,2020.
4. (Chie Ogawa), Ken Tsuchiya, Naohisa Tomosugi, Katsunori Shimada, Fujiyoshi Kanda, Kunimi Maeda: The target hemoglobin content values of reticulocytes for efficient anemia improvement are achieved by low ferritin levels and moderate transferrin saturation: a retrospective observational study, *Hematology*, 25:1;71-78,2020.
5. Takano Hikaru, Shibata Tomoyuki, Nakamura Masakatsu, Sakurai Naoko, Hayashi Tasuku, Ota Masafumi, Nomura-Horita Tomoe, Hayashi Ranji, Shimasaki Takeo, Otsuka Toshimi, Tahara Tomomitsu, Arisawa Tomiyasu: Effect of DNMT3A polymorphisms on CpG island hypermethylation in gastric mucosa, *BMC Medical Genetics*, 21:1;205-, 2020.
6. Naoko Sakurai, Tomoyuki Shibata, Masakatsu Nakamura, Hikaru Takano, Tasuku Hayashi, Masafumi Ota, Tomoe Nomura-Horita, Ranji Hayashi, Takeo Shimasaki, Toshimi Otsuka, Tomomitsu Tahara, Tomiyasu Arisawa: Influence of MIF polymorphisms on CpG island hyper-methylation of CDKN2A in the patients with ulcerative colitis, *BMC Medical Genetics*, 21:1;201-, 2020.

症例報告

1. Tomoe Nomura-Horita, Tasuku Hayashi, Toshimi Otsuka, Naoko Sakurai, Hikaru Takano, Masafumi Ota, Ranji Hayashi, Takeo Shimasaki, Masakatsu Nakamura, Sohsuke Yamada, Takashi Mochizuki, Tomiyasu Arisawa: A Case of Severe Duodenitis in an Adult Patient with Hyper IgE Syndrome, *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 4:4;1-3, 2020.

短 報

1. Naohisa Tomosugi, Yoshitaka Koshino: Tips for erythropoiesis-stimulating agent treatment of renal anemia, *Clinical and Experimental Nephrology*, 24;105-106,2020

学会・研究会発表

全国学会・研究会（一般演題）

1. 石坂 智, 島崎猛夫, 山本聡子, 小川武則, 辻 裕之: 低濃度抗がん剤による癌細胞の動態変化とエクソソームの変化について, 第44回日本頭頸部癌学会, 大阪(Web参加), 2020.06.

(産婦人科微生物・がん免疫研究部)

学術論文

原 著

1. Shitai Zhang, Mayumi Saito, Sumire Yamada, Jinichi Sakamoto, Masahiro Takakura, Hiroaki Takagi, Toshiyuki Sasagawa: The prevalence of VAIN, CIN, and related HPV genotypes in Japanese women with abnormal cytology, *Journal of Medical Virology*,

92:3;364-371, 2020.

2. Hiroaki Takagi, Sumire Yamada, Jinichi Sakamoto, Satoko Fujita, Toshiyuki Sasagawa: Hemostatic effects of kyukikyogaito in dienogest treatment, *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 47:4;560-564, 2020.
3. Hiroaki Takagi, Tsukasa Yamanouchi, Yoshihiko Saeki, Sumire Shimada, Emi Takata, Jinichi Sakamoto, Satoko Fujita, Masahiro Takakura, Toshiyuki Sasagawa: Therapeutic Effect of Dienogest in Patients with Chocolate Cysts, *Journal of Kanazawa Medical University*, 45:2;19-23, 2020.
4. 山田 董, 藤田智子, 山之内僚, 齋藤まゆみ, 笹川寿之: 子宮頸部腔の乳頭腫(コンジローマ)の原因となる HPV 型の同定, *日本性感染症学会誌*, 31:1;1-6, 2020.
5. (Okayama K), Kimura H, Teruya K, Ishii Y, Fujita K, Fujii M, Oda M, Sasagawa T, Okodo M: Correlation between Human Papillomavirus Codetection Profiles and Cervical Intraepithelial Neoplasia in Japanese Women, *Microorganisms*, 8:12;1863, 2020.
6. (Okodo M), Okayama K, Teruya K, Kimura H, Noji N, Ishii Y, Fujii M, Oda M, Sasagawa T: Koilocytic changes are not elicited by human papillomavirus genotypes with higher oncogenic potential, *Journal of Medical Virology*, 92;3766-3773, 2020.
7. Takakura M, Takata E, Sasagawa T: A Novel Liquid Biopsy Strategy to Detect Small Amounts of Cancer Cells Using Cancer-Specific Replication Adenoviruses, *Journal of Clinical Medicine*, 9:12;4044, 2020.

総説

1. 笹川寿之, 坂本人一, 藤田智子, 高木弘明, 高倉正博: 多様化する HPV 検査—どの検査法を選ぶ?—, *産婦人科の実際*, 69:3;225-231, 2020.
2. 藤田智子, 笹川寿之: 尖圭コンジローマ・外陰毛じらみ症・疥癬, *臨床婦人科産科*, 74:4;14-16, 2020.
3. 藤田智子, 笹川寿之: 硬化性苔癬・外陰潰瘍・Behcet 病, *臨床婦人科産科*, 74:4;11-13, 2020.

症例報告

1. Seiya Mizuguchi, Akihiro Shioya, Toshiyuki Sasagawa, Sumire Yamada, Kenichi Mizutani, Nozomu Kurose, Sohsuke Yamada: Case report of large malignant pericardial effusion in a post-surgical setting of endometrial mixed carcinoma: A description of unique cytological, histological, and immunohistochemical findings, *SAGE Open Medical Case Reports*, 8:2050313X20930919, 2020.

その他

1. 笹川寿之: < Q&A 読者質問箱 > 子宮頸がん検診における HPV 検査はどの手法がよいのでしょうか?, *検査と技術*, 48:2;162-164, 2020.

学会・研究会発表

国際学会 (一般演題)

1. Mayumi Saito, Jinichi Sakamoto, Toshiyuki Sasagawa: High-risk and low-risk HPV types induce different lesions in the cervico-vagina of the patients with vulvar and anal condyloma acuminatum, IPVC 2020 (33rd INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE), Barcelona, 2020.07.
2. Takeo Shibata, Mayumi Nakagawa, Hannah N. Coleman, Sarah M. Owens, William W. Greenfield, Toshiyuki Sasagawa, Michael S. Robeson II: EVALUATION OF DNA EXTRACTION PROTOCOLS FOR STUDYING CERVICAL MICROBIOTA FROM LIQUID BASED CYTOLOGY USING 16S RRNA-BASED SEQUENCING, C
3. Toshiyuki Sasagawa, Mayumi Saito, Jinichi Sakamoto: THE CHEMICAL PEELING THERAPY USING A LIQUID PHENOL OR TRI-CHLOROACETIC ACID (TCA) FOR PREMALIGNANT LESIONS INDUCED BY HIGH-RISK HPV INFECTION, IPVC 2020 (33rd INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE), Barcelona, 2020.07.
4. Junichi Sakamoto, Mayumi Saito, Toshiyuki Sasagawa: DETECTION OF A SINGLE HPV TYPE IN INVASIVE CERVICAL

CANCER (IVCC) USING THE LASER CAPTURED MICRODISSECTION AND THE UNIPLEX E6/E7 PCR METHOD, IPVC 2020 (33rd INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE), Barcelona, 2020.07.

全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 笹川寿之: < HPV 感染症を再考する > 子宮頸部・陰 HPV 感染から発癌までの自然史を再考する Molecular mapping 法による網羅的 HPV 解析から, 日本性感染症学会第 33 回学術大会, web 開催, 2020.12.

全国学会・研究会（一般演題）

1. 佐伯吉彦, 藤田智子, 鯉川彩絵, 山之内僚, 森田裕子, 山田 董, 高田 笑, 坂本人一, 大阪康宏, 高木弘明, 高倉正博, 笹川寿之: 子宮腺肉腫への手術加療により偶発的に発見出来た SEIC の一例, 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2020.04.
2. 鯉川彩絵, 高木弘明, 山之内僚, 森田裕子, 山田 董, 佐伯吉彦, 高田 笑, 坂本人一, 大阪康宏, 藤田智子, 高倉正博, 笹川寿之: ジエノゲスト投与患者に対する漢方薬の止血効果, 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2020.04.
3. 森田裕子, 坂本人一, 鯉川彩絵, 山之内僚, 山田 董, 佐伯吉彦, 高田 笑, 大阪康宏, 藤田智子, 高木弘明, 高倉正博, 笹川寿之: 当院における 15 年間の卵巣癌, 境界悪性卵巣腫瘍の臨床的検討, 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2020.04.
4. 山之内僚, 鯉川彩絵, 森田裕子, 山田 董, 佐伯吉彦, 高田 笑, 大阪康宏, 坂本人一, 藤田智子, 高木弘明, 高倉正博, 笹川寿之: 当院で経験した前置胎盤合併妊娠の後方視的検討, 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2020.04.
5. 坂本人一, 高田 笑, 大阪康宏, 森田裕子, 佐伯吉彦, 山田 董, 山之内僚, 鯉川彩絵, 高木弘明, 高倉正博, 藤田智子, 笹川寿之: 組織 microdissection/Uniplex E6/E7-PCR 法による多重型 HPV 感染および HPV 陰性子宮頸癌の HPV 解析, 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2020.04.
6. 高田 笑, 坂本人一, 高倉正博, 鯉川彩絵, 山之内僚, 森田裕子, 山田 董, 大阪康宏, 藤田智子, 高木弘明, 笹川寿之: 切迫早産に対する腔内ポビドンヨード洗浄の効果, 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2020.04.
7. 山田 董, 鯉川彩絵, 森田裕子, 山之内僚, 佐伯吉彦, 高田 笑, 大阪康宏, 坂本人一, 藤田智子, 高木弘明, 高倉正博, 笹川寿之: HPV 誘発 CIN・VAIN に対する Chemical peeling 療法の有効性の検討, 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2020.04.
8. 齋藤まゆみ, 坂本人一, 高倉正博, 笹川寿之: 細胞診と組織で HPV 検査結果が解離した症例の原因検索, 第 61 回日本臨床細胞学会総会春期大会, 横浜, 2020.06.
9. 三部一輝, 齋藤まゆみ, 渡辺朝香, 藤田智子, 岡山香里, 大河戸光章, 笹川寿之: HPV 型判定による外陰部前庭部乳頭と外陰部疣贅の鑑別, 日本性感染症学会第 33 回学術大会, web 開催, 2020.12.

地方学会・研究会（一般演題）

1. 三部一輝, 齋藤まゆみ, 渡辺朝香, 藤田智子, 岡山香里, 大河戸光章, 笹川寿之: HPV 型判定による外陰部前庭部乳頭と外陰部疣贅の鑑別, 第 11 回日本性感染症学会北陸支部学術講演会, 富山, 2020.10.
2. 佐伯吉彦, 齋藤まゆみ, 藤田智子, 笹川寿之: 細胞診異常症例における膈上皮内腫瘍有病率と HPV 感染型の探索, 第 11 回日本性感染症学会北陸支部学術講演会, 富山, 2020.10.

その他（一般演題）

1. Takeo Shibata, Hannah N. Coleman, Horace J. Spencer, C. Matthew Quick, Benjamin J. Lieblong, Toshiyuki Sasagawa, Mayumi Nakagawa: Feasibility and utility of assessing human papillomavirus therapeutic vaccine response using T cell receptor β -chain sequencing, UAMS Student Research Day, Arkansas, 2020.03.

共同利用センター

著 書

1. 櫻井 勝: 第 17 章 環境保全と公害, 第 21 章 医事, 薬事関係法規, 公衆衛生マニュアル 2020(柳川 洋, 中村好一), 177-190, 227-238, 南山堂, 東京, 2020.

学術論文

原 著

1. Shinya Inoue, Takanobu Takata, Yusuke Nakazawa, Yuka Nakamura, Xin Guo, Sohsuke Yamada, Yasuhito Ishigaki, Masayoshi Takeuchi, Katsuhito Miyazawa: Potential of an interorgan network mediated by toxic advanced glycation end-products in a rat model, *Nutrients*, 13:1;80-, 2021.
2. Qiang He, Mio Sawada, Naruhiro Yamasaki, Sumiyo Akazawa, Hisakazu Furuta, Hiroaki Uenishi, Xiangjin Meng, Takeshi Nakahashi, Yasuhito Ishigaki, Junji Moriya: Neuroinflammation, Oxidative Stress, and Neurogenesis in a Mouse Model of Chronic Fatigue Syndrome, and the Treatment With Kampo Medicine, *Biological & pharmaceutical bulletin*, 43:1;110-115, 2020.
3. (Yuuka Watanabe), Kazuhiro Nogawa, Muneko Nishijo, Masaru Sakurai, Masao Ishizaki, Yuko Morikawa, Teruhiko Kido, Hideaki Nakagawa, Yasushi Suwazono: Relationship between cancer mortality and environmental cadmium exposure in the general Japanese population in cadmium non-polluted areas, *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 223:1;65-70, 2020.
4. Sakurai Masaru, Ishizaki Masao, Miura Katsuyuki, Nakashima Motoko, Morikawa Yuko, Kido Teruhiko, Naruse Yuchi, Nogawa Kazuhiro, Suwazono Yasushi, Nogawa Koji, Nakagawa Hideaki: Health status of workers approximately 60 years of age and the risk of early death after compulsory retirement: A cohort study, *Journal of Occupational Health*, 62:1;e12088-, 2020.
5. He Wang, Tsuyoshi Tsukada, Hiroki Shimada, Hiromi Sakata-Haga, Yasuo Iida, Shitai Zhang, Hiroki Shoji, Toshihisa Hatta: Leukemia inhibitory factor induces corticotropin-releasing hormone in mouse trophoblast stem cells, *Biochemical and biophysical research communications*, 522:1;81-87, 2020.
6. 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢, 竹内正義: 第 3 のグリコーゲン代謝産物 1,5-アンヒドロ -D- フルクトース (1,5-AF) の謎を探る, *日本未病学会雑誌*, 26:1;67-72, 2020.
7. Xiaoyan Liu, Nobuyoshi Tajima, Makoto Taniguchi, Kato Nobuo: The enantiomer pair of 24S - and 24R - hydroxycholesterol differentially alter activity of large - conductance Ca²⁺ - dependent K⁺ (slo1 BK) channel, *Chirality*, 32:2;223-230, 2020.
8. Fujimoto K, Adachi H, Yamazaki K, Nomura K, Saito A, Matsumoto Y, Igarashi K, Uranishi H, Sakaguchi S, Matsuura T, Imura J, Okino K, Mukai K, Okushi Y, Kagaya Y, Tsuruyama Y, Okada K, Miyatake N, Haraguchi T, Iida Y, Yokoyama H: Comparison of the pain-reducing effects of EMLA cream and of lidocaine tape during arteriovenous fistula puncture in patients undergoing hemodialysis: A multi-center, open-label, randomized crossover trial, *PLoS One*, 15:3;e0230372-, 2020.
9. (中島素子), 櫻井 勝, 池内里美, 田中浩二, 津田龍佑: 大学生ボランティアが行う中学生を対象とした薬物乱用防止教育の取り組みとその効果について, *北陸公衆衛生学会誌*, 46:2;31-42, 2020.
10. Makoto Taniguchi, Yoshibumi Ueda, Michiko Matsushita, Shingo Nagaya, Chieko Hashizume, Kenta Arai, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase, Ken Watanabe, Lusi Oka Wardhani, Kazuhiko Hayashi, Toshiro Okazaki: Deficiency of sphingomyelin synthase 2 prolongs survival by the inhibition of lymphoma infiltration through ICAM-1 reduction, *FASEB JOURNAL*, 34:3;3838-3854, 2020.
11. Shilei Zhao, Xin Guo, Makoto Taniguchi, Kazuya Kondo, Sohsuke Yamada, Chungong Gu, Hidetaka Uramoto: Detection of Mediastinal Lymph Node Metastases Using Indocyanine Green (ICG) Fluorescence Imaging in an Orthotopic Implantation Model, *Anticancer Research*, 40:4;1875-1882, 2020.
12. Yasuo Iida: Isometries of the Zygmund F-algebra on the upper half plane, *International Journal of Mathematical Analysis*, 14:4;177-185, 2020.

13. Takuji Nakamura, Tomomi Satoh-Nakamura, Akio Nakajima, Takafumi Kawanami, Tomoyuki Sakai, Yoshimasa Fujita, Haruka Iwao, Miyuki Miki, Yasufumi Masaki, Toshiro Okazaki, Yasuhito Ishigaki, Mitsuhiro Kawano, Kazunori Yamada, Shoko Matsui, Takako Saeki, Terumi Kamisawa, Motohisa Yamamoto, Hideaki Hamano, Tomoki Origuchi, Shintaro Hirata, Yoshiya Tanaka, Hiroto Tsuboi, Takayuki Sumida, Kazuichi Okazaki, Masao Tanaka, Tsutomu Chiba, Tsuneo Mimori, Hisanori Umehara: Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD, *Modern Rheumatology*, 30:3;551-557, 2020.
14. Tomoyuki Ushimoto, Kenshi Murasaka, Hideki Morita, Masaru Sakurai, Masao Ishizaki, Yukihiro Wato: Impact on Ambulance Call of Differences in Living Environment After a Major Disaster, *Journal of Kanazawa Medical University*, 45:1;1-9, 2020.
15. (Matsui Misaki), Sakasai Ryo, Abe Masako, Kimura Yusuke, Kajita Shoki, Torii Wakana, Katsuki Yoko, Ishiai Masamichi, Iwabuchi Kuniyoshi, Takata Minoru, Nishi Ryotaro: USP42 enhances homologous recombination repair by promoting R-loop resolution with a DNA-RNA helicase DHX9, *Oncogenesis*, 9:60, 2020.
16. Takata Takanobu, Sakasai-Sakai Akiko, Takeuchi Masayoshi: Impact of intracellular toxic advanced glycation end-products (TAGE) on murine myoblast cell death, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12:1;54-, 2020.
17. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takeuchi M: Intracellular toxic advanced glycation end-products promote the production of reactive oxygen species in HepG2 cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 21:14;4861-, 2020.
18. Shinichi Kinami, Naohiko Nakamura, Jian Zhiyong, Takashi Miyata, Hideto Fujita, Hiroyuki Takamura, Nobuhiko Ueda, Yasuo Iida, Takeo Kosaka: Severity of postgastrectomy syndrome and quality of life after advanced gastric cancer radical gastrectomy, *Molecular and Clinical Oncology*, 13:2;133-140, 2020.
19. Muneko Nishijo, Kazuhiro Nogawa, Yasushi Suwazono, Teruhiko Kido, Masaru Sakurai, Hideaki Nakagawa: Lifetime Cadmium Exposure and Mortality for Renal Diseases in Residents of the Cadmium-Polluted Kakehashi River Basin in Japan, *Toxics*, 8:4;81-, 2020.
20. Takano Hikaru, Shibata Tomoyuki, Nakamura Masakatsu, Sakurai Naoko, Hayashi Tasuku, Ota Masafumi, Nomura-Horita Tomoe, Hayashi Ranji, Shimasaki Takeo, Otsuka Toshimi, Tahara Tomomitsu, Arisawa Tomiyasu: Effect of DNMT3A polymorphisms on CpG island hypermethylation in gastric mucosa, *BMC Medical Genetics*, 21:1;205-, 2020.
21. Naoko Sakurai, Tomoyuki Shibata, Masakatsu Nakamura, Hikaru Takano, Tasuku Hayashi, Masafumi Ota, Tomoe Nomura-Horita, Ranji Hayashi, Takeo Shimasaki, Toshimi Ostuka, Tomomitsu Tahara, Tomiyasu Arisawa: Influence of MIF polymorphisms on CpG island hyper-methylation of CDKN2A in the patients with ulcerative colitis, *BMC Medical Genetics*, 21:1;201-, 2020.
22. Tao Zhang, Toshishige Shibamoto, Mamoru Tanida, Makoto Taniguchi, Yuhichi Kuda, Wei Yang, Yasutaka Kurata: Angiopoietin-2 is released during anaphylactic hypotension in anesthetized and unanesthetized rats, *PLOS ONE*, 15:11;e0242026-, 2020.
23. Hidetoshi Ishida, Teppei Shibata, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Dharendra P. Singh, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo: Identification of Differential Gene Expression Pattern in Lens Epithelial Cells Derived from Cataractous and Noncataractous Lenses of Shumiyaya Cataract Rat, *BioMed Research International*, 2020:7319590-, 2020.
24. Yuiko Mizunuma, Keizo Kanasaki, Kyoko Nitta, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Yuta Takagaki, Munehiro Kitada, Shaolan Li, Haijie Liu, Jinpeng Li, Isao Usui, Yoshimasa Aso, Daisuke Koya: CD-1 (db/db) mice: A novel type 2 diabetic mouse model with progressive kidney fibrosis, *Journal of Diabetes Investigation*, 11:6;1470-1481, 2020.
25. 三浦聖子, 及川陽三郎, 中野泰治, 西野隆平, 上田順彦, 村上 学: 石川県口能登地方の公立病院におけるマダニ刺症と地域環境中のマダニ相, *Clinical Parasitology*, 31:1;38-41, 2020.
26. 三浦聖子, 上田順彦, 及川陽三郎, 村上 学: 敗血症性ショックに伴った腸アメーバ症, *Clinical Parasitology*, 31:1;72-74, 2020.
27. Jianbo Zheng, Xin Guo, Yuka Nakamura, Xiaolei Zhou, Reimon Yamaguchi, Jing Zhang, Yasuhito Ishigaki, Hidetaka Uramoto, Sohsuke Yamada: Overexpression of PRDX4 Modulates Tumor Microenvironment and Promotes Urethane-Induced Lung Tumorigenesis, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020:8262730-, 2020.

総説

1. 櫻井 勝: 高齢労働者の健康の確保, 日本医事新報, 5016:32-36, 2020.
2. Taniguchi Makoto, Okazaki Toshiro: Ceramide/Sphingomyelin Rheostat Regulated by Sphingomyelin Synthases and Chronic Diseases in Murine Models, Journal of lipid and atherosclerosis, 9:3;380-405, 2020.

症例報告

1. Tomoe Nomura-Horita, Tasuku Hayashi, Toshimi Otsuka, Naoko Sakurai, Hikaru Takano, Masafumi Ota, Ranji Hayashi, Takeo Shimasaki, Masakatsu Nakamura, Sohsuke Yamada, Takashi Mochizuki, Tomiyasu Arisawa: A Case of Severe Duodenitis in an Adult Patient with Hyper IgE Syndrome, Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 4:4;1-3, 2020.

短報

1. Yasufumi Masaki, Hiroshi Kawabata, Kazue Takai, Norifumi Tsukamoto, Shino Fujimoto, Yasuhito Ishigaki, Nozomu Kurose, Katsuhiko Miura, Shigeo Nakamura, Sadao Aoki, Japanese TAFRO Syndrome Research Team: 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome, International Journal of Hematology, 111:1;155-158, 2020.
2. 長内和弘, 中村有香, 水野史郎, 梅 博久, 石垣靖人: 肺胞Ⅱ型上皮細胞における Rab38 低分子量 G タンパク質との関連遺伝子の DNA マイクロアレイを用いた網羅的解析, 日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌, 51:28-29, 2020.

その他

1. 中川秀昭, 櫻井 勝, 森河裕子, 石崎昌夫: 富山職域コホート研究, 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究, 令和元年度総括・分担研究報告書(研究代表者 岡村智教) :131-136, 2020.
2. (大久保孝義), 宮本恵宏, 門田 文, 有馬久富, 高嶋直敬, 中村幸志, 二宮利治, 秦 淳, 賓澤 篤, 大澤正樹, 鳥居さゆ希, 東山 綾, 久松隆史, 浅山 敬, 大西浩文, 櫻井 勝, 平田 匠, 宮澤伊都子, 八谷 寛: NIPPON DATA2010 実行ワーキンググループ報告, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 新旧(1980-2020年)のライフスタイルからみた国民代表集団の大規模コホート研究: , NIPPON DATA80/90/2010/2020 令和元年度総括・分担研究報告書(研究代表者 三浦克之):67-92, 2020.
3. 櫻井 勝: 人工甘味料の特長を知って賢く利用, けあ・ふる, 103:6-7, 2020.

学会・研究会発表

全国学会・研究会(一般演題)

1. 逆井(坂井)亜紀子, 竹内正義, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 本宮善恢: 食後高血糖マーカー 1,5-AG 駆体 1,5-Anhydro-D-fructose(1,5-AF)の謎を解明する, 第23回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 2020.01.
2. 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 竹内正義: 心筋細胞内毒性終末糖化産物(toxicAGEs, TAGE)が心血管疾患を発症させる, 日本薬学会第140年会, 京都, 2020.03.
3. 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 本宮善恢: Glycogen 代謝中間体 1,5-Anhydro-D-fructose 由来新規 AGEs の免疫学的証拠, 日本薬学会第140年会, 京都, 2020.03.
4. 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢: 血糖コントロールマーカー 1,5-AG 前駆体 1,5-Andro-D-fructose(1,5-AF)由来新規 AGEs の生理作用, 第74回日本栄養・食糧学会大会, 仙台, 2020.05.
5. 石坂 智, 島崎猛夫, 山本聡子, 小川武則, 辻 裕之: 低濃度抗がん剤による癌細胞の動態変化とエクソソームの変化について, 第44回日本頭頸部癌学会, 大阪(Web参加), 2020.06.
6. 正木康史, 黒瀬 望, 藤本信乃, 川端 浩, 石垣靖人, 高井和江, 三浦勝浩, 塚本憲史, 中村栄男, 青木定夫: 新規疾患: TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究(UMIN000011809), 第60回日本リンパ網内系学会総会, WEB開催, 2020.08.
7. 井上慎也, 國井建司郎, 牛本千春子, 中澤佑介, 中村有香, 高田尊信, 石垣靖人, 竹内正義, 宮澤克人: High Fructose

Corn Syrup によって誘導される遺伝子発現と Toxic AGEs を介した臓器間ネットワークの解明, 第 29 回泌尿器科分子・細胞研究会, Web, 2020.08.

8. 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 鈴木宏一, 丸山征郎, 田中賢治, 本宮善恢, 竹内正義: グリコーゲン代謝中間体 1,5-Anhydro-D-fructose (1,5-AF) の生理的意味合い, 第 20 回日本抗加齢医学会総会, 新潟, 2020.09.
9. 飯田安保: Zygmund F-algebra の有界部分集合について, 日本数学会 2020 年度秋季総合分科会 函数解析学分科会, 熊本(オンライン開催), 2020.09.
10. 櫻井 勝, 石崎昌夫, 能川和浩, 諏訪園靖, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭: 主食・主菜・副菜のそろった栄養バランスの良い食事と体重増加の関連, 第 79 回日本公衆衛生学会, 京都, 2020.10.
11. 中島素子, 櫻井 勝, 石崎昌夫, 中川秀昭, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知: 製造業退職者集団の退職後社会参加活動とその要因に関する検討, 第 79 回日本公衆衛生学会, 京都, 2020.10.
12. 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 佐藤拓真, 瀧野純一, 長嶺憲太郎, 竹内正義, 堀 隆光: グリコーゲン代謝産物 1,5-アンヒドロ-D-フルクトース (1,5-AF) 由来 AGEs を捉える, 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会, 大津, 2020.10.
13. 逆井 良, 松井 理, 砂谷優実, 篠原 彰, 岩淵邦芳: Top1-DNA クロスリンクによる転写ストレス応答とその破綻, 日本放射線影響学会第 63 回大会, 福島(WEB 開催), 2020.10.
14. 平井太郎, 北田宗弘, 門野 至, 織田恵里奈, 林 義大, 島田圭司, 高垣雄太, 小倉慶雄, 藤井瑞枝, 小西一典, 櫻井 勝, 中川 淳, 古家大祐: 糖尿病性腎臓病を有する 2 型糖尿病患者への SGLT2 阻害薬投与は実臨床において年間 eGFR 低下速度を緩和する, 第 35 回日本糖尿病合併症学会・第 26 回糖尿病眼学会総会, WEB, 2020.12.
15. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takeuchi M: Intracellular toxic advanced glycation end-products promote the production of reactive oxygen species in HepG2 cells, The 43rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, オンライン, 2020.12.

地方学会・研究会 (一般演題)

1. 櫻井 勝, 山崎愛大, 石崎昌夫, 森河裕子, 城戸照彦, 成瀬優知, 中島有紀, 岡元千明, 中川秀昭: 職域における肥満と慢性腎臓病発症の関連, 第 62 回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会総会, 誌上開催, 2020.03.
2. 米田一香, 櫻井 勝, 石崎昌夫, 森河裕子, 中川秀昭, 城戸照彦, 成瀬優知, 中島有紀, 岡元千明, 曾山善之: 職域集団を対象とした歯みがき習慣・歯科検診と耐糖能異常の発症との関連, 第 63 回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会総会, 富山, 2020.10.
3. 多賀史晃, 望月 隆, 村上 学, 及川陽三郎: うっ滞性皮膚潰瘍に生じたハエ症の 1 例, 第 18 回能登の皮膚科医会, 七尾, 2020.11.
4. 井上慎也, 國井建司郎, 牛本千春子, 中澤佑介, 中村有香, 高田尊信, 石垣靖人, 竹内正義, 宮澤克人: HFCS (High Fructose Corn Syrup) が腎臓に与える遺伝子変動と Toxic AGEs を介した臓器間ネットワークの解明, 第 70 回日本泌尿器科学会中部総会, Web, 2020.11.
5. 米田一香, 森河裕子, 中島素子, 櫻井 勝, 石崎昌夫: 地域在住高齢者のきこえと対処行動, 第 48 回北陸公衆衛生学会, 誌上開催, 2020.11.

その他 (一般演題)

1. 櫻井 勝, 山崎愛大, 中島有紀, 岡元千明, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭: 慢性腎臓病の発症と関連する肥満指標の検討, 日本産業衛生学会産業疫学研究会 2019 年度第 2 回集会, 金沢, 2020.02.
2. 中島素子, 櫻井 勝, 米田一香, 石崎昌夫, 森河裕子, 中川秀昭: 退職後の残存歯数とその関連要因, 日本産業衛生学会産業疫学研究会 2019 年度第 2 回集会, 金沢, 2020.02.

研究広報活動・その他

Annual Report of Medical Research Institute
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

< 1. セミナー >

総合医学研究所市民公開セミナー

日 時：令和2年10月17日（土）14:30～16:45

場 所：北國新聞20階ホール

コーディネーター 岩脇 隆夫 教授

（総合医学研究所 生命科学研究領域）

知っておきたい疲労と睡眠のこと

～コロナ社会で生きるために～

【講 演】

脳とところと眠りの三重奏～良質な睡眠をとるために～

金沢医科大学病院 睡眠医学センター センター長 教授 堀 有行

座長 新井田 要

金沢医科大学 総合医学研究所 先端医療研究領域 教授

【特別講演】

すべての疲労は脳が原因

～疲労医学が解明した真の疲労克服法とは～

東京疲労・睡眠クリニック院長 梶本 修身 先生

座長 岩脇 隆夫

金沢医科大学 総合医学研究所 生命科学研究領域 教授

総合医学研究所市民公開セミナー開催にあたって

新型コロナウイルス感染症の拡大で中止や延期が心配されたが、今年も標記の通り市民公開セミナーが開催された。今回のセミナーでは睡眠と疲労をテーマとして健康について考えることが趣旨であり、この分野の第一線で活躍されている研究者から講演いただいた。

まず堀 有行教授（金沢医科大学病院 睡眠医学センター センター長）の講演では近年の睡眠に関する研究が紹介された。その中では睡眠と心身の相互関係について具体的な例を挙げながら解説された。加えて寝不足や夜更かしが子供へ与える影響（学力低下など）について都道府県別の統計資料を交えながら示された。また健康な生活にとって何より重要なことは十分な睡眠であると堀先生の講演から改めて理解できた。

続いて梶本修身先生（東京疲労・睡眠クリニック 院長）の特別講演では疲労に関する最新の知見が紹介された。例えば、加齢で疲れが抜けにくくなる原因について自律神経系の機能低下と関連する可能性が語られ、鶏むね肉に多く含まれるイミダペプチドの疲労軽減効果も示された。その梶本先生の講演で最も大事なメッセージは「疲れを感じたら休む」という当然でありながら忘れがちなことであり、健康な生活における休息の重要性を再認識できた。

講演いただいた両先生の語り口は一般市民の方々にも分かり易く、テーマも日常生活と関わりが深いため、予定終了時刻の間際まで参加者から様々な質問が相次いだ。またセミナー後に集めたアンケートには「とても楽しく勉強できた」や「有意義な講演、ありがとう」など好意的な意見が多く寄せられた。その一方、会場での密集を避けるために聴講を断らざるを得なかった方々が何十名もおられた。これまで32回を数える市民公開セミナーで過去に睡眠と疲労をテーマにしたことはなかったが、今回の反響や状況を踏まえると再び同じテーマによる市民公開セミナーの開催を近いうちに検討したい。

（文責 生命科学研究領域 岩脇 隆夫）

【講演】

脳とところと眠りの三重奏 —良質な睡眠をとるために—

金沢医科大学病院 睡眠医学センター 堀 有行

脳が司っている「知」は、適切に眠ることで支えられています。小学生の学力は、睡眠時間の長い東北で高く、睡眠時間の短い関東と関西の都市部で低くなっています。記憶の入り口である海馬の面積は睡眠時間が短いと狭くなります。逆に脳が脳梗塞やさまざまな認知症などで傷めば、本来体の動かなくなるレム睡眠中に異常な行動が生じて正常な睡眠が得られなくなります。

心は、睡眠時間が足りなくなると穏やかさを失い、イライラして自分自身を嫌いになり、子供であれば不登校を招くことも多くなります。逆に災害で家族をなくしたり、運転中に突然追突されたり、ところに大きな傷を追ってしまうと、毎晩悪夢に苛まれ、眠つけず 寝てもすぐに目が覚めてしまうようになります。眠れない日々が続くと、やがて心は保てなくなり、生きることがより一層辛くなります。

かつて8時間眠っていた日本人は7時間しか眠らなくなり、平日の睡眠不足を週末に補おうとしますが補いきれず、ところとからだの疲労がリセットできないまま新たな週を迎えています。国際的に研究成果に基づき推奨されている睡眠時間は、小学生で9～11時間、成人で7～9時間ですが、日本人は欧米の先進国に比べて1時間短くなっています。

情報化社会のツールを利用している私たちは、いつのまにか睡眠を奪われ、自己肯定感が低下し、穏やかな心が蝕まれています。穏やかな夜を迎えて、自然に眠くなり、十分な時間眠る本来あるべき生活を見直しませんか。

【特別講演】

すべての疲労は脳が原因

—疲労医学が解明した真の疲労克服法とは—

東京疲労睡眠クリニック・国立研究開発法人理化学研究所 梶本 修身

皆様は、疲れたとき、温泉で長湯したり、スタミナ食を食べたり、栄養ドリンクを飲んだり、気分転換にジョギングしたりしていませんか？

実は、これらは、疲労回復どころか、むしろ疲労を蓄積させる悪化要因です。

また、疲労感と疲労は、ヒトにおいては大きく異なります。疲労感は、本来、重要な生体アラームであり、たとえば、ライオンはどんなに空腹でも疲れを感じたら獲物を追っかけるのをやめてしまいます。しかし、前頭葉が発達したヒトでは、意欲や達成感が時に疲労感をマスクしてしまい、「疲労感なき疲労」を生みます。これこそが、人間だけが過労死をする原因なのです。

疲労は、健常者の場合、自律神経中枢（視床下部・前帯状回領域）への過度な負荷で生じた酸化ストレスが主原因と考えられています。緊張を伴う精神作業疲労や心因的なストレスはもちろん、運動後の疲れも実は筋肉の疲労ではなく、呼吸・心拍・体温を制御する自律神経中枢の疲弊で生じます。例えば、ゴルフにおいて気候の良い秋と真夏の炎天下では、運動量は同じなのに疲労度が全く異なります。これは、疲労が体温を調整する自律神経にかかる負荷の違いで生じていることを裏付けています。

栄養状態の悪かった過去には摂取カロリー不足で疲労を起こしていた時代もありましたが、現代社会に暮らす健常者においては、スタミナ食を摂取しても疲労は防ぐことができません。また、過去に疲労の原因物資とされてきた乳酸は、むしろ傷ついた筋肉の修復を促す物質であり、疲労を起こすことはないことが実証されています。ゆえに、疲労を軽減するには、日常生活において自律神経に過度な負荷をかけないこと、そして自律神経の疲労をいち早く回復させ疲労を蓄積させないことが重要です。

なかでも、「質の良い睡眠」は自律神経中枢の疲労を回復させる唯一の手段です。睡眠の本来の目的は、眠ることではなく前日までの疲労を回復させること。しかし、いびきをかいて眠っているのは疲労を回復させるどころか疲労をさらに蓄積させてしまいます。いびきは気道が狭小化することによって発生しますが、いびきをかいている間も脳への酸素供給を減少させないよう自律神経は睡眠中もフル稼働して心拍と血圧を上げて対応します。つまり、無呼吸だけでなくいびきも「質の良い睡眠」を妨げる大きな要因となるのです。

また、食生活においても自律神経を労わる工夫が必要です。トリ胸肉等に含まれるイミダペプチドは、消耗の激しい自律神経中枢の酸化ストレスを特異的に軽減します。

ただ、2020年、Covid-19のパンデミックにより、私たちの生活は大きく変わってしまいました。ステイホームを余儀なくされ、勤務形態もテレワークが中心となったことで、睡眠や食事の生活習慣だけでなく、活動量や光を浴びる時間も激減しました。それらの変化がさらに、ストレスと自律神経の疲弊を悪化させています。本セミナーでは、文部科学省の「疲労と疲労感

に関する分子神経メカニズム研究班」(1997-2003、研究予算約 15 億円) および「産官学連携疲労定量化および抗疲労食薬開発プロジェクト」(2003-、研究予算約 16 億円) などから判明した最新の研究成果を紹介し、疲労のメカニズム及びコロナ時代を生き抜く最新の疲労克服法を紹介します。

令和2年度 金沢医科大学総合医学研究所 研究セミナー

日時：令和3年3月19日（金）13:00～18:05

場所：金沢医科大学 医学教育棟 5階 E 51 講義室

【退職者記念講演】

生活習慣病予防 / 健康寿命延伸における新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE)

～ TAGE 研究のこれまでとこれから～

先端医療研究領域 教授 竹内 正義

座長 横山 仁 総合医学研究所 所長

【所員及び研究部等 研究成果発表】

1. m6A 結合タンパク質 YTHDC1 によるスプライシング制御機構の解析
辰野 貴則 細胞機能研究分野
2. 動物個体レベルで生じる細胞ストレスとその応答機構の実態解明 (2020)
黒田 絵莉子 細胞医学研究分野
3. Ceramide/Sphingomyelin Rheostat Regulated by Sphingomyelin Synthases in Murine Models
谷口 真 ゲノム損傷応答研究分野
4. 毒性終末糖化産物 (TAGE) が及ぼす肝臓への障害機構
逆井 亜紀子 糖化制御研究分野
5. 次世代シーケンサーを利用した T S C スプライシングバリエント解析
浦 大樹 ゲノム疾患研究分野
6. ヒト iPS 細胞を用いた先端医学研究
加藤 友久 ヒト幹細胞制御研究分野
7. 翼状片と眼部 UV 被ばく量および白内障 6 病型の関係
初坂 奈津子 環境原性視覚病態研究部
8. 肺胞 II 型上皮細胞における新合成肺サーファクタントプロテイン B の輸送経路
長内 和弘 遺伝子機能研究分野
9. ユビキチンリガーゼ UBR4 の生理学的機能と分子機構
田崎 隆史 蛋白質制御研究分野
10. 抗がん剤耐性・癌幹細胞・細胞初期化に共通するメカニズムについて
島崎 猛夫 アンチエイジング研究分野
11. H P V 関連病変の原因となる H P V 型網羅的解析
笹川 寿之 産婦人科・微生物がん免疫研究部

総合医学研究所 令和2年度研究セミナーの開催報告

令和3年3月19日（金）午後1時から、令和2年度総合医学研究所研究セミナーが医学教育棟5階E51講義室において開催された。開催にあたり、新型コロナウイルス感染拡大防止策として、マスクの着用、手指の消毒、距離の確保、マイクの消毒等を実施した。また、イントラネットでのライブ中継によるハイブリッド開催とし、後日VODによる配信も行った。参加人数（会場での記名者数は、56名であった。）

横山 仁総合医学研究所所長の開催挨拶に引き続き、生命科学研究領域、先端医療研究領域およびプロジェクトセンター研究部から研究発表が行われた。今回のセミナーでは、日頃、ベンチワークに勤しむ若手教員に積極的に発表してもらおうという趣旨のもと、学長賞と所長賞をそれぞれ1名に授与することとした。そこで、初めに生命科学研究領域3分野、先端医療研究領域3分野、プロジェクトセンター1研究部から、受賞対象者の若手研究者が発表を行った。休憩をはさんで、3研究分野および1研究部の責任者による研究発表が行われた。

演題は基礎から臨床応用研究におよび、最新研究成果だけでなく、研究室の活動内容や研究テーマの詳細なバックグラウンドに至るまで幅広い内容であった。どれも会場の興味を引く素晴らしい発表で、活発な質疑応答も行われた。特に若手研究者にとっては、異分野の研究者からの様々な質問を受け、良い刺激となった。

学長賞と所長賞は、会場の参加者全員による無記名採点により、発表内容とプレゼンテーション内容の2項目の合計平均点を算出し、上位2名に贈られた。厳正なる審査の結果、学長賞には逆井亜紀子講師（先端医療研究領域糖化制御研究分野）（演題名「毒性終末糖化産物（TAGE）が及ぼす肝臓への障害機構」）が、所長賞には谷口 真講師（生命科学研究領域ゲノム損傷応答研究分野）（演題名「Ceramide/Sphingomyelin Rheostat Regulated by Sphingomyelin Synthases in Murine Models」）が選出された。

所員および研究部の発表終了後、竹内正義教授（先端医療研究領域糖化制御研究分野）の退職者記念講演が開催された。横山所長が座長となり「生活習慣病予防/健康寿命延伸における新規ターゲット Toxic AGEs(TAGE)～TAGE研究のこれまでとこれから～」の演題で行われた。講演ではまず、TAGE研究を始めた北陸大学時代から金沢医科大学赴任後の研究史をふりかえった。研究の現場にこだわり製薬会社を退職し大学に戻ったこと、海外留学や研究室主催で出会った人とのつながり、一人体制でスタートした本学での研究生生活のことなど、様々なエピソードを交え紹介した。また毒性終末糖化物（TAGE）について、身近な食物や生活習慣病との関係について、素人にも分かりやすい言葉で説明した。

最後に、TAGE研究のこれからの展開と4月以降も嘱託教授として研究に携わっていくことに触れ、約50分の講演は会場からの大きな拍手とともに終了した。講演後、竹内教授への感謝の意味を込めて花束が贈呈された。石垣靖人副所長の挨拶をもって盛会のうちに終了した。

（文責 生命科学研究領域 田崎 隆史）

【退職記念講演】

総合医学研究所 先端医療研究領域 糖化制御研究分野

教授 竹内 正義

生活習慣病予防 / 健康寿命延伸における新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE)

～ TAGE 研究のこれまでとこれから～

生活習慣病の原因物質として体内で生成される毒性終末糖化産物 (Toxic AGEs, TAGE) を世界で初めて特定し、TAGE の影響を抑えることが生活習慣病の予防や健康寿命の延伸につながる研究を四半期に渡って続けている。

これまでの研究から、私達の体内では色々な経路から様々な AGEs が生成されることが明らかになってきた。中でも、ブドウ糖や果糖代謝中間体の 3 単糖であるグリセルアルデヒドに由来する AGEs は、強い細胞障害性を示すことから、“TAGE” という概念を提唱している。TAGE は糖尿病や糖尿病血管合併症の発症・進展に強く関わっているのみならず、非アルコール性脂肪肝炎や心血管疾患、認知症、不妊症等の多様な疾患にも関与することが示されており、TAGE の影響を抑えることが生活習慣病の予防及び治療戦略上、必要なことが分かってきた。

また、血中 TAGE 量の変動は糖尿病 / 非糖尿病を問わず、未病も含めた生活習慣病の予防や早期診断、治療の有効性を評価する有用な新規バイオマーカーになり得ることを明らかにした。すなわち、血中 TAGE レベルの把握により将来的な病気の発症・進展予測が早期に可能となって、生活習慣病の予防や健康寿命の延伸に貢献できることが期待される。

本講演では、生活習慣病における「TAGE 病因説」の概要および現代の飲食物の習慣的過剰摂取と TAGE 蓄積との関連性、ならびに今後の TAGE 研究の展開についても紹介する。

【主な TAGE 関連総説】

- 1) Takeuchi M: Toxic AGEs (TAGE) theory: a new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle. *Diabetol. Metab. Syndr.* **12**: 105 (2020)
- 2) Takeuchi M: Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker for the onset/ progression of lifestyle-related diseases. *Diagnostics* **6**: 23 (2016)
- 3) 竹内正義他: 生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与: - 新たな予防戦略 - ～食事性 AGEs および糖毒性の真実～. *金医大誌* **40**: 95-103 (2015)
- 4) 竹内正義: 生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE)-RAGE 系の関与: - 新たな治療戦略 - . *金医大誌* **37**: 141-161 (2012)

<2. 広報活動>

ゲノム疾患研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2021.2.7	北國新聞	丈夫がいいね 第83部 検査の最前線 遺伝子診断の意義 「受けない」選択も尊重
2021.2.14	北國新聞	デスク日誌 余命宣告を聞いた日

糖化制御研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2020.4.7	北日本新聞	かなざわ便り 生活習慣病予防に注力

腫瘍制御研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2020.5.17	北國新聞	丈夫がいいね 特別編 コロナに備えて⑪ がん患者の注意点

ゲノム疾患研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2020.6.27	北國新聞	丈夫がいいね 第81部 目を健やかに 白内障 上
2020.6.28	北國新聞	丈夫がいいね 第81部 目を健やかに 白内障 下
2020.8.8	読売新聞	からだcafé 夏の太陽 つきあい方は？
2020.9.11	北國新聞	日本アルコン特別対談 白内障治療の最新情報
2020.10.7	IBC 岩手放送	復興への羅針盤 石川から通い続ける医師 被災地に「見える喜び」を
2020.10.20	北國新聞アクタス	「教えて！ドクター」眼内レンズ選びに強い味方 ～白内障手術前にビジョンシミュレーター～
2020.12.2	IBC 岩手放送	IBC ニュースエコー 金沢医大の眼科医に釜石市が感謝状/岩手
2020.12.12	テレビ金沢	カラダ大辞典 人それぞれの見え方に合わせて白内障最新治療
2020.12.13	北國新聞	被災地で白内障手術 コロナ禍でも「続く限り」 金石通い 8年で3500人
2021.1.1	エフエム石川	ハローファイブ健康手帳 ビジョンシミュレーターの活用について

< 3. 外部研究資金等 >

1) 文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金

所属名	職名	氏名	種目名	研究課題等	金額(千円)
生命科学研究 領域	教授	岩脇 隆夫	基盤研究 (B)	疾患および老化研究に必要不可欠なストレス可視化マウスの開発	4,810
生命科学研究 領域	教授	岩淵 邦芳	基盤研究 (B)	53BP1 の生態維持機構：DNA 損傷修復からアポトーシス細胞への免疫寛容誘導まで	4,680
生命科学研究 領域	准教授	田崎 隆史	基盤研究 (B)	ダイオキシンによる小児自閉スペクトラム症と体内時計の変化に関する分子疫学的研究	100 (分担)
プロジェクト 研究センター	教授	佐々木 洋	基盤研究 (B)	頭部 IVR 患者を対象に放射線白内障の線量応答を解明し将来の発症リスクを予測する	390 (分担)
プロジェクト 研究センター	特任 教授	西条 旨子	基盤研究 (B)	ダイオキシンによる小児自閉スペクトラム症と体内時計の変化に関する分子疫学的研究	2,210
生命科学研究 領域	教授	長内 和弘	基盤研究 (C)	アミオダロン間質性肺炎における肺胞Ⅱ型上皮細胞での肺サーファクタント代謝の解明	1,560
生命科学研究 領域	准教授	田崎 隆史	基盤研究 (C)	ユビキチンリガーゼ UBR4 の組織特異的生理機能と分子機構	780
先端医療研究 領域	准教授	島崎 猛夫	基盤研究 (C)	膵がん細胞の exosome を介した浸潤性伝播の解明とその抑制剤の開発	1,170
先端医療研究 領域	講師	逆井亜紀子	基盤研究 (C)	抗酸化タンパク質の糖化が引き起こす活性酸素の上昇は、NASH 発症の原因となるか？	1,170
先端医療研究 領域	講師	高田 尊信	基盤研究 (C)	毒性をもつ終末糖化産物が引き起こす心筋細胞障害およびそのメカニズムの解明	1,170
先端医療研究 領域	講師	尾崎 守	基盤研究 (C)	相互転座保因者の遺伝カウンセリングに有用なアプリケーションの開発とその運用	910

所属名	職名	氏名	種目名	研究課題等	金額(千円)
プロジェクト 研究センター	教授	米倉 秀人	基盤研究 (C)	紫外線暴露により水晶体で発現誘導される Otx2 の白内障発症における役割の解明	910
プロジェクト 研究センター	教授	古家 大祐	基盤研究 (C)	高齢糖尿病患者のアクセブタビリティを考慮した生活習慣病改善の橋渡し研究	195 (分担)
プロジェクト 研究センター	准教授	北田 宗弘	基盤研究 (C)	高齢糖尿病患者のアクセブタビリティを考慮した生活習慣病改善の橋渡し研究	195 (分担)
プロジェクト 研究センター	講師	山本 直樹	基盤研究 (C)	虹彩 iPS 細胞を用いた電気生理機能を有する三次元網膜再生と薬物安全性評価法の開発	1,690
プロジェクト 研究センター	講師	山本 直樹	基盤研究 (C)	福島原発事故被災野生ニホンザルを用いた放射線病理学的解析	260 (分担)
共同利用センター	准教授	櫻井 勝	基盤研究 (C)	妊婦へのカドミウム曝露が出生児体重へ及ぼす影響－神通川流域カドミウム汚染地調査－	130 (分担)
共同利用センター	講師	逆井 良	基盤研究 (C)	転写は相同組換え経路のスイッチになりえるか	1,430
プロジェクト 研究センター	教授	古家 大祐	挑戦的研究 (萌芽)	MGAT 阻害による糖尿病性腎臓病に対する新たな治療法の開発	3,120
プロジェクト 研究センター	特任 教授	西条 旨子	挑戦的研究 (萌芽)	ダイオキシン高暴露成人男性における脳領域体積と領域間結合の変化についての研究	780
生命科学研究 領域	助教	辰野 貴則	若手研究	スプライシング・NMD 同時制御による抗がんメカニズムの探索	1,690
先端医療研究 領域	助教	礪 澄仁	若手研究	結節性硬化症における TSC1/2 の新規変異同定とその機能解析	2,080

2) 厚生労働省等補助金及びその他公的機関等

所属名	職名	氏名	種目名	研究課題等	金額(千円)
生命科学研究 領域	教授	石垣 靖人	難治性疾患等 政策研究事 業(難治性疾 患政策研究事 業)	キャッスルマン病、TAFRO 症候群、類縁疾患の診療ガ イドラインの策定や更なる 改良に向けた国際的な総意 形成を踏まえた調査研究	200 (分担)
生命科学研究 領域	教授	岩脇 隆夫	公益財団法人 先進医薬研究 振興財団 令 和2年度血液 医学分野般研 究助成	小胞体ストレス応答機構 が支える造血幹細胞の正 常な自己増殖能と生存能	1,000
生命科学研究 領域	教授	岩脇 隆夫	公益財団法人 上原記念生命 科学財団 2020 年度研究助成 (健康科学・医 学・薬学)	細胞ストレス応答の解析 から迫る疲労メカニズム	5,000
生命科学研究 領域	教授	岩脇 隆夫	公益財団法人 ノバルティス 科学振興財団 第34回研究 奨励金	細胞ストレス応答と炎症 反応の解析から迫る「疲 労メカニズム」の分子細 胞生物学的な解明	1,000
生命科学研究 領域	教授	岩脇 隆夫	公益財団法人 橘勝会すこや か健康応援団 令和2年度医 学研究助成	大腸ガンの発症と進行に おける IRE1 および XBP1 の機能解析	500
生命科学研究 領域	教授	岩脇 隆夫	群馬大学生体 調節研究所 「内分泌・代謝 学共同研究拠 点」令和2年 度共同研究	小胞体ストレス応答反応 の解析から挑む「過食」 の分子メカニズム	150
生命科学研究 領域	助教	黒田絵莉子	一般財団法人 横山臨床薬理 研究助成基金 令和2年度研 究助成	小胞体ストレス耐性モデ ルマウスの開発と解析か ら迫る炎症性腸疾患の予 防戦略	1,000
先端医療研究 領域	特任 教授	安本 和生	橋渡し研究戦 略的推進プロ グラム シー ズA	癌間質特性 HER1/4 の本 質的制御によるびまん性 胃癌の革新的標的治療薬 の開発	5,966

所属名	職名	氏名	種目名	研究課題等	金額(千円)
先端医療研究領域	教授	下平 滋隆	研究成果展開事業 産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)	研究開発課題5: 機能性細胞を用いた生体適合性担体の探索および製造システムに関する研究	10,510 (分担)
先端医療研究領域	教授	下平 滋隆	北國がん基金	北陸発再生医療等製品: ネオ抗原を標的としたIFN-樹状細胞を用いた個別化がんワクチン開発	500
先端医療研究領域	講師	加藤 友久	難治性疾患実用化研究事業	筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する遺伝子治療法の開発	1,300 (分担)
先端医療研究領域	講師	加藤 友久	北海道大学遺伝子病制御研究所 令和2年度一般共同研究	HLA 改変ヒト ips 細胞から作製した個別化樹状細胞からの未分化細胞除去に関する研究	235
先端医療研究領域	講師	加藤 友久	京都大学大学院生命科学研究所 附属放射線生物研究センター 2020年度共同利用研究	ヒト iPS 細胞由来がんオルガノイドを用いた微小環境と放射線応答に関する研究	代表者 一括管理
プロジェクト研究センター	教授	佐々木 洋	総務省委託事業	多様な環境条件での電波ばく露による眼障害閾値に関する研究	19,999
プロジェクト研究センター	教授	佐々木 洋	労災疾病臨床研究事業費	放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究	25,833 (分担)
プロジェクト研究センター	教授	佐々木 洋	労災疾病臨床研究事業費	眼の水晶体の放射線防護に資する機材開発推進および被ばく低減のための多角的研究	4,200 (分担)
プロジェクト研究センター	講師	山本 直樹	医薬品等規制調和・評価研究事業	医薬品等の動物試験代替法の開発及び国際標準化等に関する研究	1,650 (分担)
共同利用センター	准教授	櫻井 勝	循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究	800 (分担)

編集後記

令和2(2020)年度の金沢医科大学総合医学研究所の研究活動と業績をまとめた「金沢医科大学総合医学研究所年報 第32巻 2021」をお届けします。

当研究所は、専任研究員が20人に満たない小規模な研究所ですが、2019年に設立30年を迎え、COVID-19パンデミック下においても、自らの研究や学内外の研究支援に力を尽くしてきております。これまでの研究をより進めると共に、新しい発想、手法の研究に取り組み、新たなバイオバンク設立による更なる連携の充実と今後の先端医療研究所(仮称)への発展に、ご期待いただければ幸いです。

多くの皆様に本年報に目を通していただき、忌憚のないご意見やご助言を賜りたく存じます。

終わりに、本年報の作成にご協力・ご尽力いただいた所員、編集委員のメンバーならびに研究推進課スタッフに感謝いたします。

金沢医科大学総合医学研究所
所長 横山 仁

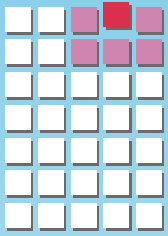
金沢医科大学総合医学研究所年報 第32巻 2021

令和3年12月発行

編集 金沢医科大学総合医学研究所年報編集委員会
横山 仁 石垣 靖人 岩脇 隆夫
長内 和弘 竹内 正義 新井田 要
島崎 猛夫 田崎 隆史

発行 金沢医科大学出版局
〒920-0293
石川県河北郡内灘町大学1-1
電話 (076) 286-2211 (代表)

印刷 ハヤシ印刷紙工株式会社



金沢医科大学

総合医学研究所年報

第32巻 2021

**Annual Report of
Medical Research Institute**
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

