

金沢医科大学

総合医学研究所年報

第33巻 2022

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）年からの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。更に、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。

新たな取り組みとして、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が着実に進んでいます。また、「金沢医科大バイオバンク（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事が期待されています。さらに、キャンパス整備・耐震化計画検討総医研ワーキングにおいて、学内の研究施設の集約と動物実験施設を併設した新たな研究施設建築の検討が始まっています。これまで以上に、学内外の研究拠点としての機能を備えた施設への発展が期待されます。

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。

令和4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 . 2021 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	23
ゲノム損傷応答研究分野	28
遺伝子機能研究分野	31
蛋白質制御研究分野	34

先端医療研究領域

アンチエイジング研究分野	37
糖化制御研究分野	39
ゲノム疾患研究分野	44
腫瘍制御研究分野	50
ヒト幹細胞制御研究分野	51

プロジェクト研究センター

プロジェクト研究センター	56
戦略的研究部	57
環境原性視覚病態研究部	58
先制分子食料科学研究部	65
天然変性蛋白質創薬科学研究部	70
産婦人科微生物・がん免疫研究部	71

共同利用センター	76
----------------	----

Ⅲ．2021年 研究業績

生命科学研究領域	83
(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	87
(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	91
(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	106

Ⅳ．研究広報活動・その他

1. セミナー	
市民公開セミナー	114
研究セミナー	118
2. 広報活動	121
3. 外部研究補助金等 (科学研究費、受託研究費等)	122

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)

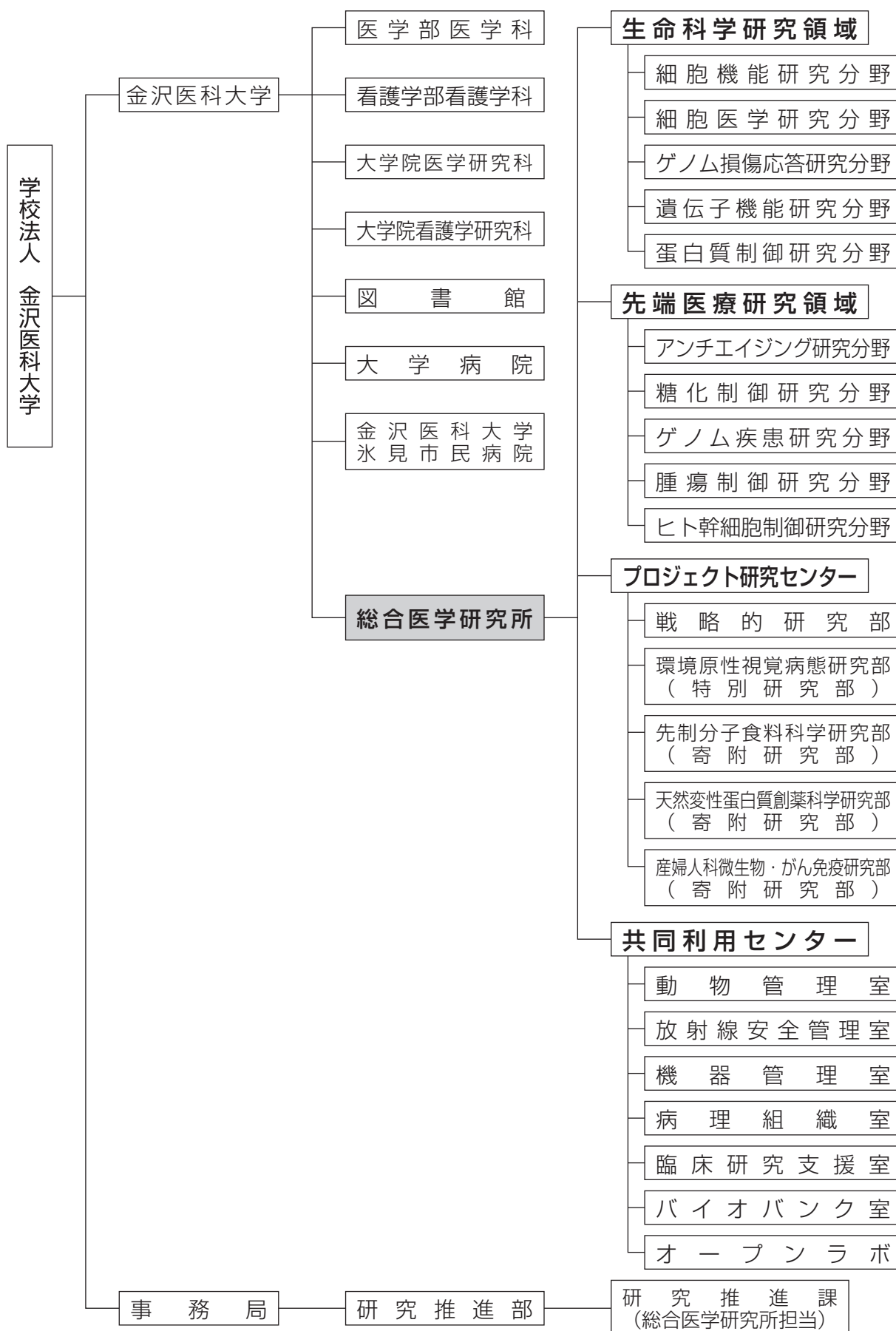
10月16日 第33回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

令和4年(2022年)

3月25日 第32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)

10月15日 第34回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

3. 組織図(2022年3月31日現在)



4. 職員名簿（2022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 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
-----	-------

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

嘱託教授 竹内 正義
講 師 逆井 (坂井) 重紀子
講 師 高田 尊信

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

教 授 新井田 要
講 師 剛 澄仁
講 師 浦 大樹
技術員 (併※) 高瀬 悦子

腫瘍制御研究分野 Division of Cancer Therapeutics

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※) 岩淵 邦芳

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
嘱託准教授 (併※) 福田 正道
助 教 (併※) 初坂 奈津子
客員教授 (併※) 小島 正美

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

客員教授 (研究代表者) 古家 大祐
准教授 (併※) 北田 宗弘

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・講師	西園 啓文
教授（併）	石垣 靖人
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
助 教 郭 シン

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
臨床准教授（併※） 藤本 圭司
講 師（併※） 逆井 良
リサーチアドミニストレーター 畔原 宏明
嘱託事務員 三谷 真弓

バイオバンク室 Biobank Office

室長・教授（併） 新井田 要
教 授（併） 石垣 靖人
講 師（併） 礪 澄仁
講 師（併※） 逆井 良
嘱託事務員 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

2021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	幹細胞と mRNA 代謝ネットワーク
辰野 貴則	RNA 結合因子の分子細胞生物学的な解析
中村 有香	脂肪由来幹細胞バンク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 損傷応答に関する研究
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	①癌の分子メカニズムの解析のための生体模倣システム開発 ②エクソソーム動態変化のメカニズム ③癌幹細胞と細胞初期化に共通する分子機構の解明 ④化学療法による書字障害に関する臨床研究
-------	---

糖化制御研究分野

- | | |
|-----------|---|
| 竹内 正義 | 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 |
| 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 |
| 高田 尊信 | 心筋細胞に毒性終末糖化産物（TAGE）が生成・蓄積して引き起こされる細胞障害の機序は何か？ |

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 |
| 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 |
| 礪 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

- | | |
|-------|--|
| 安本 和生 | スキルス胃癌の本態、その増殖能と転移形成能のがん微小環境を主体する分子基盤解明と新規標的治療法の確立 |
|-------|--|

ヒト幹細胞制御研究分野

- | | |
|-------|--|
| 下平 滋隆 | 血小板溶解物を用いた単球由来抗原提示細胞の分化系譜 |
| 加藤 友久 | ヒト iPS 細胞およびヒト脳オルガノイド／アッセンブロイドを用いた脳神経系に関する医学研究 |

【プロジェクト研究センター】

戦略的研究部

- | | |
|-------|-------------------------|
| 西条 旨子 | 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
③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 |
| 福田 正道 | 各種点眼薬の角膜上皮細胞に対する安全性に関する研究 |

初坂 奈津子

小児期の眼部紫外線被ばくと翼状片および白内障のリスク

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～特に食事療法・運動療法との関係について～

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

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治療抵抗性因子の解析
3. 子宮頸癌に対する BCG-CWS がん免疫療法の効果と免疫応答

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治療抵抗性因子の解析
3. 子宮頸癌に対する BCG-CWS がん免疫療法の効果と免疫応答

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や受託研究を進めている。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提供体制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、アカデミアや企業を巻き込んだ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た。その成果を活かして、自由診療実施へと進み、ついに整形外科学講座による膝関節再生医療外来 (MFAT) の開設に至った。ベンチからベッドサイドにまで至った成功事例のひとつとして、今後の研究活性化に活かしていきたいと考えている。

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各種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、病態に応じた細胞の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、得られたデータを活用することで、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。

ただし、辰野助教は都合により 2021 年度に退職した。

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、臨床系の複数講座や病院職員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や病院職員に対し、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。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の理解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。また、将来に研究成果を社会実装することも視野に入れて、企業との共同研究も次々に織り込んで研究を行なっている。

幸いにも、今年度は臨床講座と総合医学研究所、企業との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 *Cells* 誌に発表した論文は整形外科学講座の大学院生が中心となって実験を行い、総合医学研究所や金沢工業大学、昭和大学、藤田医科大学をはじめとする他大学のメンバーが活躍して興味深い結果を得ることができた (*Cells*. **11**: 337, 2022)。

また、臨床系の講座としては眼科学 (*Mech. Ageing Dev.* **196**:111492, 2021)、再生医療学 (*Vaccines* **9**:533, 2021)、血液免疫内科学 (*Clin. Chim. Acta* **523**:45-57, 2021) などとの共同研究を発表することができた。その中でも消化器内視鏡学との共同研究 (*J. Clin. Med.* **11**:914, 2022) では診療データから診断上考慮すべきポイントを明らかにできたことから、今後のデータサイエンスや電子カルテからの英語論文発表へつなげて行きたいと考えている。一方で、学内での基礎系講座との共同研究により、いくつかの論文を共著者として生化学 (*Nutrients* **13**:2226, 2021 と *Sci. Rep.* **11**:19453, 2021)、共同利用センター (*Mol Brain* **14**:148, 2021) とともに発表することができた。

共同研究を進めるにあたってはマンパワーの不足が問題であり、人手を集めることに腐心している。ありがたいことに金沢工業大学との医工連携協定に基づき、大澤敏学長、谷田育宏准教授のご厚意により、大澤・谷田研究室から修士課程の大学院生1名(國本昂大さん)が金沢医科大学へ通って共同研究を実施した。相変わらず新型コロナウイルス感染症が拡大を続けている中で、彼は金沢工業大学から通ってくれて実験に取り組んでくれた。また、本学病院でも政氏藤玄薬剤部長のご厚意により、薬剤師1名が研究に参加してくれていたが、さらに1名の薬剤師さんが自分のテーマを持ち込んで共同研究を進めることとなった。

今後も本学に蓄積された研究資産を生かし産学連携を中心とした研究案件を積み増しし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手厚い支援を受けることができるために企業との共同研究を迅速に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脂肪組織由来幹細胞（ADSC）バンク（愛称：さんまる AP）は、他大学バンクとの連携も合わせると国内屈指の ADSC 専用バンクであり、ADSC の研究や臨床応用が広がりを見せている中、今後もさらなる活用が期待される。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細胞治療研究に活用されている。

最後になりましたが、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、研究推進センターの皆様、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：治療用脂肪由来幹細胞に関連した研究試料のバンク化

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する体性幹細胞のひとつで、骨、軟骨、筋肉、脂肪、腱、神経など様々な組織や細胞に分化する能力をもつ。併せて、様々なサイトカインを放出することにより免疫抑制能を有しており、炎症や疼痛の治療にも有用であることが知られている。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低侵襲で比較的多量の細胞が採取可能である。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、比較的短期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 と比較しても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。我が国において最も治療に供されている疾患の一つが変形性関節症であり、関節腔内に ADSC を投与することで治療が行われてきた。このように関節腔内に投与される ADSC は関節腔内を満たしている関節液（滑液）と接触して治療効果を発揮するが、投与された細胞に対して関節液が細胞死を引き起こすことが報告されていた。しかし、実験動物を用いた論文がいくつかあるだけで、人における知見はほとんど報告されてこなかった。

これまでは ADSC の研究開発に供与するために ADSC のバンク化を進めてきたが、一方で関節液の影響を解析していくために、関節液のバンク化を試みた。整形外科学講座と共同で、倫理審査を経た後に変形性関節症の患者さんの同意を得て、研究試料として関節液をストックした。2021 年度に本学病院で収集できた症例は 15 例であり、大部分がやや粘稠な淡黄色を呈していた。既報と一致して、pH は弱塩基性でありヒアルロン酸を含有していた。このような関節液試料を用いて、培養条件化で ADSC に対する効果を検討した。既報では細胞致死効果が報告されていたので、これを回避できる可能性を期待して、スフェロイド化した ADSC についても検討を行った。実験の結果、これまでの報告とは異なり、関節液への細胞致死効果は明瞭には認められなかった。今後は、投与される ADSC 懸濁液への効果を遺伝子発現レベルで検討するとともに、さらに検体数を増やして、再現性のある実験結果を報告していきたいと考えている。また、希望があれば収集した関節液を提供することにより共同研究等を進めていきたいと考えている。

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」による細胞治療研究

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は幅広く再生医療や細胞治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。実際、厚生労働省で公開されているデータを解析してみると、我が国で届出されている第二種再生医療計画のうち研究で出されている64件の中で23%がADSCに関連する研究であることがわかっている。これは、第二種で使われている様々な細胞ソースの中で最も多い割合を占めている。さらに、同じく第二種再生医療計画のうち治療として届出されている計画1092件のうち実に45%がADSCを用いたものであり、これも第二種中で最も高い割合となっている。ADSCを用いた治療計画の中で、標的となる疾患別に見てみると、最も利用されているのは変形性関節症で、第二位は疼痛制御、第3位はアンチエイジングとなっている。このような現状を見ても、ADSCの需要が高く、広く研究が行われて新たな治療法の開発が進められている細胞ソースであることが分かる。このため、多くの企業がADSCのための分離方法、増殖培地やキットの開発に注力しており、安定した性能評価や試験研究体制の構築が求められている。この産学連携関連の需要に応えるために、我々が樹立したADSCバンク（さんまる AP）由来細胞は、再生医療学会のテクノオークションなどに出品し、広く需要を喚起してきた。幸い、様々な企業からの問い合わせや共同研究、受託研究の申し入れがあり、無理のない範囲で研究活動を進めている。

その一例として、株式会社フコクから提供されたSphereRing（ドーナツ型培養容器）があげられる。これは様々な培養細胞をスフェロイド化して培養できるツールであり、臨床向けに多量のスフェロイドを準備できる、実験手技が簡便で臨床医でも扱いやすい、スケールアップが可能という点で従来製品よりも優れた特色を持っている。しかし、共同研究を開始した当時製品名も決まっておらず全くの試供品として存在していた。しかも、いくつかの培養細胞での知見はあったもののADSCを利用した試験研究は全く実施されておらず未知数の製品であった。早速さんまる APを活用して試験研究を開始したが、予想に反してスフェロイドの形成効率が悪く、悪戦苦闘を重ねることとなった。いろいろな条件を検討しつつ実験結果を積み重ね、幸いにして良い条件を見いだすことができた。一旦好条件が見つかったあとは、金沢工業大学や学内整形外科学の臨床医とともに実験を積み重ねて論文成果として発表することができた。さらに、スフェロイドならではの特性の一つであるサイトカイン産生能の向上なども確認され、製品も順調に販売されている。一方で、ADSC特有の問題点も見出され、SphereRingの改良についてもフコク社に提案することができており、新たな産学連携の入り口が見つまっている。

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

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。その課題には疲労や老化も含まれている。

2021年度に当分野の室員が著者として発表した論文は4報を数える。そのうち2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に骨格筋の再生を促進する役割が備わること (*Elife*, **10**: e73215, 2021)、およびフルクトース誘導性の肝傷害にIRE1の過剰活性化が関与すること (*Cell Death Differ.*, **28**: 1455, 2021)を示した。

残りの2報は細胞ストレスの可視化に関するものである。具体的には小胞体ストレス可視化マウスを利用してメチル水銀が引き起こす神経細胞死の分子機構に小胞体ストレス応答が関与する可能性を見出した (*Arch. Toxicol.*, **95**: 1241, 2021)。また酸化ストレス可視化マウスを利用してボツリヌス毒素Bによる酸化ストレスの抑制が全身性強皮症における皮膚線維化へ予防的に貢献できることを動物実験レベルで明らかにした (*J. Dermatol.*, **48**: 1052, 2021)。

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。また2021年度からは腎臓内科学教室とも低酸素ストレス可視化マウスの利

用を通じた共同研究を開始した。

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

2021年度は新たに採択された科研費・基盤研究（B）の提案課題に沿って主にマウスの疲労モデル開発を以下の通り進めた。マウスへの疲労負荷実験では強制水泳や浸水飼育などの処置が施されることが多いが、これらの処置は実際のところ負荷が大きすぎて疲労というよりも恐怖体験や体温低下の影響が心配される。その心配を避けるために回転カゴから構成される市販の睡眠障害ケージを利用したが、その回転カゴ内での過ごし方はマウスに委ねられているので睡眠不足の程度はケージ毎にバラつくことが分かった。そこで回転カゴにタイマー駆動装置を取り付けて不眠時間を研究者が設定できるよう睡眠障害ケージの改良を行った。また睡眠障害の状態を把握するために小型プローブをマウス体内に埋め込んで実験期間中ずっと生体シグナルをテレメトリーに測定できる機器の導入も行った。これにより脳波を測定して睡眠／覚醒の時間動態を評価できるようにした。その一方で持久的運動能力を評価できるトレッドミルも導入した。具体的にはトレッドミルの上を走るマウスがベルトの速度についていけなくなる様子を体温感知センサーで捉えることのできる実験器具を独自に作成した。開発途中にセンサーからの信号を回収するソフトウェアで幾つか不具合が見つかったが、早急に改善できて睡眠障害処置後に見られる持久的運動能力の低下をマウスで定量的に評価できるようになった。なお本成果の部分的な内容は第17回日本疲労学会総会・学術集会のシンポジウムで紹介された。

20年以上に渡って行っているIRE1の機能解析については海外の2グループと共同で進めた。その一つは骨格筋の再生に関する研究であり、IRE1を筋繊維特異的に欠損させると骨格筋におけるNotchシグナルやNF- κ Bシグナルが減弱してsatellite細胞の増殖能が低下することが分かった。つまりIRE1に骨格筋の再生を促進する機能が備わっていることを示した（*Elife*, **10**: e73215, 2021）。もう一つは肝疾患に関する研究であり、XBP1を肝細胞特異的に単独で欠損させた際にはフルクトース誘導性の肝傷害が見られるが、それはIRE1およびXBP1の両方を肝細胞特異的に欠損させると見られなくなることが分かった。つまりXBP1の欠損による有害な影響は主にIRE1の過剰活性化が原因であることが示唆された（*Cell Death Differ.*, **28**: 1455, 2021）。

これらの他に細胞ストレスの可視化をテーマにした研究なども行っているが、それらに関しては後述の研究室メンバーによる紹介文を参考にされたい。

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

2020年度に引き続き、ミトコンドリア異常の可視化というテーマで研究を行っている。可視化に向けたレポーター遺伝子開発では DELE1 を利用することになっている。2021年度は DELE1 に FRET を利用したレポーター遺伝子の構築に取り組んだ。まず FRET システムで利用するドナーとアクセプターを選定した。ドナーとアクセプターの組み合わせとして CFP と venus が広く使われている。その際に FRET の成立／解消は蛍光シグナルの波長変化により捉えられる。ただ生体イメージングでは波長変化（色）よりもシグナル強度（明暗）で FRET の成立／解消を捉えられる方が便利である。そこで FRET が成立したときに暗く、解消したときに明るくなるドナーとアクセプターの組み合わせを探した。これまでに3種類の蛍光ドナー（仮称：D1、D2、D3）に対して3種類のアクセプター（仮称：A1、A2、A3）をテストした。結果として、「D1/A3」が最適であることが分かったので、これを DELE1 レポーターに採用することにした。次に採用 FRET システムへ DELE1 機能を導入する必要がある。特に FRET システムがミトコンドリアへ輸送されるように DELE1 のミトコンドリア移行シグナル（MTS）を FRET システムへ付加しなければならない。また OMA1 によるプロセッシングを受けるためには OMA1 認識領域／切断部位も FRET システムへ付加しなければならない。さらに OMA1 によるプロセッシングが FRET の解消を引き起こす必要を考慮すると、この付加部分はドナーおよびアクセプターに挟まれるような位置関係になる。現在までに候補となるレポーター遺伝子を100種類近く得たが、その性能評価は現在のところ途中段階にある。なお本研究の部分的な進捗状況は第56回金沢医科大学医学会・学術集会で発表している。

研究課題からは少しずつれるが、レポーター開発の一方で DELE1 の生体機能にも迫るために、DELE1 欠損マウス（2種類）の作製も進めた。まだ本格的な解析には及んでいないが、2種類とも順調に系統樹立できた。

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

2021年度は「メチル水銀による小胞体ストレスへの影響」、「炎症性腸疾患の臨床的特徴と小胞体ストレスの関連性」、および「全身性強皮症に対する酸化ストレス抑制の効果」について特に研究を進めた。

水俣病の原因物質として広く知られているメチル水銀は神経細胞死を誘導して特定の組織領域を傷害する。しかし細胞死に至る詳細な分子機構に関しては不明な点が多く残されている。この問題に岡山大学薬学部の薬効解析学教室と連携して小胞体ストレスの観点から迫った。具体的には当研究分野が開発した小胞体ストレス可視化マウスを用いてメチル水銀の投与後に生体イメージング解析を行った。この解析からメチル水銀によって傷害を受ける領域でIRE1の活性化が明らかとなり、メチル水銀が引き起こす神経細胞死の分子機構に小胞体ストレス応答が関与する可能性を見出した (*Arch. Toxicol.*, **95**: 1241, 2021)。

小胞体ストレスが炎症性腸疾患の病態に関与している可能性は以前から報告されているが、日本人の検体を用いた解析はまだ少ない。この問題に群馬大学医学部の消化器・肝臓内科学教室と連携して腸管内視鏡時に回収した生検標本の小胞体ストレス状態を評価した。具体的には小胞体ストレスの分子マーカーと病理学的炎症所見の関連性を調べた。この解析から分子マーカー値と炎症レベルには正の相関を認めており、マウスや欧米人だけでなく日本人においても小胞体ストレスと炎症性腸疾患の病態で強い関連性を見出している。この研究内容は *Digestive Disease Week 2021* においてオンラインでポスター発表している。

全身性強皮症に関する研究は群馬大学医学部の皮膚科学教室に酸化ストレスの可視化で技術協力しながら進めた。その協力から皮膚で生じる酸化ストレスや炎症をボツリヌス毒素の投与によって抑制するとブレオマイシン誘導性の皮膚線維症モデルを改善できることが示された。これは全身性強皮症の治療法開発に貢献できる発見と言える (*J. Dermatol.*, **48**: 1052, 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

細胞の DNA 損傷応答に関する研究

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

岩淵は、細胞に DNA 損傷が発生したときの細胞応答を研究している。細胞に DNA 損傷が発生すると、細胞はいったん細胞分裂を止め、その間に損傷 DNA を修復し、修復が完了すると細胞分裂を再開する。岩淵は、細胞周期停止において最も重要な役割を果たすタンパク質 p53 と結合するタンパク質として 53BP1 を見出し、これまで、53BP1 が DNA 二重鎖切断の修復に関与することを明らかにしてきた。その後も、DNA 損傷発生時の細胞応答、抗癌剤による DNA 損傷発生時の細胞応答などを継続して研究している。

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) 欠損マウスや培養細胞を利用して、SMS および SM 生合成の細胞生理作用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、放射線医学の渡邊直人特任教授との共同研究で、アイソトープを用いた癌治療の際の患者さんの内部被曝量を、患者さんの末梢血リンパ球に発生する DNA 二重鎖切断数で推定する方法の開発を目指している。

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

抗がん剤の中には、がん細胞の DNA に傷をつけることで DNA 複製ストレスを誘導し、その結果転写を止めたり DNA 二重切断を発生させたりすることで細胞死を引き起こすものがある。カンプトテシン（CPT）、シスプラチン（Cis）、紫外線（UV）にはそのような効果もある。Cis あるいは UV に CPT を併用することで抗腫瘍効果が増強することが知られているが、そのメカニズムは不明である。今年度は、本学生化学 I 逆井良講師との共同で、併用による抗腫瘍効果増強のメカニズムを調べた。

細胞に UV 照射すると、DNA 損傷発生に反応して転写が止まり、DNA 損傷が修復されると転写が再開する。この時、CPT 処理を併用すると転写の回復が遅れた。すなわち、DNA 損傷修復が遅れたと考えられる。さらに細胞の CPT 単独処理により、転写共役ヌクレオチド除去修復（TC-NER）にかかわるタンパク質 Cockayne syndrome group B（CSB）が、抗体で検出されなくなった。細胞への UV 照射後にも CSB が、Cockayne syndrome group A（CSA）タンパク質依存性に分解されることが知られているが、CPT により CSB が検出されなくなる現象は、タンパク質の分解によるものでない点、CSA 依存性がない点から、UV による CSB 分解現象とは異なるものであることが示唆された。一方、CPT 処理された細胞では、CSB はユビキチン化されることが分かった。この CPT による CSB のユビキチン化は、DNA 損傷発生後に転写阻害剤で転写を止めるとみられなくなることから、DNA 損傷部位に転写装置（特に RNA ポリメラーゼ）が到達することで起こることが示唆された。ユビキチン化されるにもかかわらず CSB の分解がみられないことから、CSB はユビキチン化されることで、立体構造が変化するか、あるいは他のタンパク質と結合することで、抗体で検出されなくなるものと考えられた。

Cis あるいは UV に CPT を併用することによる抗腫瘍効果増強は、CSB 欠損細胞でも見られ、また CSB を大量発現させることで CSB のユビキチン化を抑制しても見られた。これらの結果から、CPT は、TC-NER とは別の DNA 損傷修復経路を抑制することで、Cis あるいは UV との併用での抗腫瘍効果の増強をもたらす可能性が示唆された。（DNA Repair. 113: 103318, 2022）

谷口 真（講師）

研究課題：セラミド/スフィンゴリエリンサイクルの細胞生理作用の解析

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リエリン（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。SMはセラミドとホスファチジルコリンからSM合成酵素（SMS）によって合成され、また様々な細胞刺激によってSMの加水分解酵素（SMase）によってセラミドが産生されることで、セラミドの脂質メディエーターとしての機能が発揮される。このセラミド・SM間の生合成経路を「セラミド/SMサイクル」と呼び、現在、セラミド/SMサイクルの細胞生理作用における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。2021年度においては、SMS1欠損マウスが血小板の細胞膜SM減少からホスファチジルセリンの細胞外露呈充進を介して、血小板分解が促進して血小板減少症の症状を呈することを明らかにした（*Blood Adv.* **5**: 4265-4277, 2021）。また、セラミド/SMサイクルのがんにおける意義について総説にまとめた（*Cell Signal.* **87**: 110119, 2021）。

また、学内の他研究分野との共同研究として、1) 細胞障害活性を有する樹状細胞を細胞表面のCD56発現レベルの違いを指標にした細分化（*Genes Cells.* **26**: 313-327, 2021）、2) メラノコルチン5受容体が紫外線感受性および皮膚バリア形成に関与する（*JID Innov.* **1**: 100024, 2021）ことを明らかにした。また、学外研究者とは3) 新生仔マウスにおいてSMS2欠損が魚鱗癬の表現型を示し、SMS2が制御するセラミド、SMが皮膚バリアに重要である（*Skin Pharmacol Physiol.* **34**: 246-252, 2021）ことを論文として公表した。

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

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。本研究分野では特定の遺伝子異常とその発現産物 (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た上で、その異常を遺伝子導入法により細胞レベルおよび個体レベルで改善することをめざしている。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 (これらの研究結果は 2022 年 1 月 15 日、東京都で開催された日本肺サーファクタント・界面医学会第 57 回学術研究会にて招待講演として発表した)。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。2021 年度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 SP-B タンパクの細胞内輸送経路を解明した。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（併任）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

2021 年度は科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究（C）研究課題名「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」の最終年度に当たるため 2020 年度までに実施した実験結果を踏まえ、総仕上げの実験を施行した。すなわち雄 Fisher 344 系ラットにアミオダロンを経胃管的に連日投与してコントロール群、アミオダロン投与群の 2 群を作成し、右上葉を光学顕微鏡的形態観察用に 10% 中性緩衝ホルマリンにより 25cmH₂O 圧での定圧肺固定を行い、アミオダロン肺障害の組織学的観察を行った。すなわち 10% 中性緩衝ホルマリンにより定圧肺固定を行った右上葉をパラフィン包埋後、5 μm の厚さの切片に切り出し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、光学顕微鏡で組織学的に観察した。アミオダロン経口投与群のラットでは肺胞壁の肥厚、炎症細胞の増加などが観察された。また肺胞マクロファージの泡沫状肥大化や肺胞Ⅱ型上皮細胞（Ⅱ型細胞）に相当する肺胞コーナー細胞の腫大など以前に得られた気管支肺胞洗浄液やⅡ型細胞での細胞観察に一致する所見が得られた。これらの結果から本実験モデルでもアミオダロンによる臓器レベルでの肺障害を再現できたと考えられた。2018 年度より開始した本研究によりアミオダロン実験肺障害モデルにおいて以下の新知見が得られた。

- 1) 形態的にⅡ型細胞、層状封入体の大型化がみられた。
- 2) 単離Ⅱ型細胞におけるホスファチジルコリンの合成能が亢進していた。
- 3) 肺組織中のホスファチジルコリンの *de novo* 合成酵素、リモデリング合成酵素とも mRNA 発現が亢進していた。
- 4) 肺組織中サーファクタントプロテイン mRNA 発現量に差はなかったが、SP-A と SP-D タンパク量は増加がみられた。

以上の結果よりアミオダロン肺障害における肺組織中リン脂質過剰蓄積には従来知られていたリソソームホスホリパーゼ A2 の抑制によるリン脂質分解低下のみならず、Ⅱ型細胞におけるリン脂質合成亢進が関与していることが示唆された。これらの研究結果の一部は 2022 年 1 月 15 日、東京都で開催された日本肺サーファクタント・界面医学会第 57 回学術研究会にて招待講演として発表した。

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。2021 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」と「大腸炎関連発癌に関与するユビキチンリガーゼ UBR4 の生理学的機能とその分子機構」に取り組んだ。研究成果として、「Molecular Mechanism for the interaction between human UBR4 and Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein」(第 44 回日本分子生物学会、横浜) 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、トロント大学とも共同研究を行った (共同研究の項参照)。

2021 年度の原著論文として、「UBR4/POE facilitates secretory trafficking to maintain circadian clock synchrony」(*Nat. Commun.* **13**, 1594: 2022)、「Threshold for Millimeter-Wave (60 GHz)-Induced Ocular Injury」(*J. Infrared Millim. Terahertz Waves.* **43**, 1-12: 2022) 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

2021 年度は、3 つの共同研究を行った。カナダ トロント大学ミシサガ校 Hai-Ying Mary Cheng 教授研究室との共同研究では、ユビキチンリガーゼである UBR4/POE が、時計ニューロンの神経ペプチド輸送を促進し、ネットワークの同期を促進することによって、中心的なペースメーカーを強化することを明らかにした。臨床医学との連携では、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た。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として参加した。

(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

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 (N-degron) とするユビキチンタンパク質分解系の一経路である。N-degron を特異的に認識・結合するユビキチンリガーゼ群を N-recognin と呼んでいる。UBR box N-recognin 4 (UBR4) は、N-recognin の一つで分子量 574,000 の巨大タンパク質で、多細胞生物において進化的に保存されているが、その生理学的機能と分子機構は不明な点が多い。これまで、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。その中で腸上皮特異的な表現型を見出したので紹介する。この研究は科研費研究「大腸炎関連発癌に關与するユビキチンリガーゼ UBR4 の生理学的機能とその分子機構」である。2021 年度では、UBR4 依存性大腸炎関連大腸がんモデルマウスの確立を目指した。大腸炎関連発がんモデルマウスは、系統、餌、水、AOM/DSS (製造元、投与量、投与回数) などの様々な要因により、大腸炎の程度や発がん時期が変動する。まず、これまでのプロトコルを基に、UBR4 依存性の大腸炎および大腸がんが再現性良く発症するモデルの確立を目指した。次に、AOM/DSS 投与後、長期飼育することによって大腸がんを発生させたところ、UBR4 欠損群では対照群と比較して、大腸がんの発生率および個数が増加していた。以上の結果から、UBR4 は大腸炎と大腸がん発生において抑制的な役割を持っていることが示唆された。

カナダ トロント大学ミシサガ校 Hai-Ying Mary Cheng 教授研究室との共同研究では、ユビキチンリガーゼである UBR4/POE が、時計ニューロンの神経ペプチド輸送を促進し、ネットワークの同期を促進することによって、中心的なペースメーカーを強化することを明らかにした (*Nat. Commun.* **13**, 1594: 2022)。

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癌の分子メカニズムの解析のための生体模倣システム開発
- ②エクソソーム動態変化のメカニズム
- ③癌幹細胞と細胞初期化に共通する分子機構の解明
- ④化学療法による書字障害に関する臨床研究

2. 研究概要

- ①生体模倣システム (micro-physiological system:MPS) とは、微小な空間に、生体 (in vivo) に近い培養環境を再構築した in vitro 培養系のことである。Organ-on-Chips も MPS の代表技術の一つである。癌細胞と繊維芽細胞細胞の相互作用、抗癌剤耐性メカニズム、幹細胞についての研究を行なうため我々の開発した共培養システムを応用するシステムに関する研究を行っている [Micromachines 2021, 12 \(11\) , 1431](#)。
- ②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つ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、繊維芽細胞、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や、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、当院頭頸部外科・消化器外科とその機序や各種癌細胞の変化について共同研究を行っている。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癌剤耐性伝播メカニズム研究を進めている。
- ③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癌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。

④新規の抗体医薬治療薬による書字障害に関する評価方法について、臨床研究を行っている。

Medicina 2022, 58 (6) , 733

(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

嘱託教授 竹内 正義

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

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

講師 高田 尊信

心筋細胞に毒性終末糖化産物 (TAGE) が生成・蓄積して引き起こされる細胞障害の機序は何か？

2. 研究概要

竹内正義教授は、生活習慣病の新規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) を世界に先駆けて特定し、TAGE の影響を抑えることが生活習慣病の予防や治療戦略に結びつくことを明らかにした (*Diabetol. Metab. Syndr.* **12**: 105, 2020; *Biomolecules* **11**: 387, 2021)。しかしながら、生活習慣病の発症・進展における「TAGE 原因説」を確たるものにし、広く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必要と考えられる。



当研究分野では、竹内教授、逆井 (坂井) 亜紀子講師、高田尊信講師の3名で TAGE に特化した研究を実施しており、「生活習慣病予防および健康寿命延伸における新規ターゲット “TAGE” に関する研究を展開している。

2021 年度の具体的な取り組みに関しては：

1) 竹内教授は、研究代表者として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」に採択され、細胞機能研究分野、名古屋市立大、鈴鹿医療科学大、広島国際大と共同で研究課題を遂行した。

また、これまでに得られた研究成果をまとめて、*金医大誌* **46**: 25, 2021 に「生活習慣病予防および健康寿命延伸における新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE)」と題して公表した。

2) 逆井 (坂井) 講師は、研究代表者として新たに基盤研究 (C)「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」に採択され、本研究課題ならびに「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、*Biol. Pharm. Bull.* **44**: 1399, 2021 ; *Nutrients* **14**: 990, 2022 にその成果を公表した。

3) 高田講師は、研究代表者として新たに基盤研究 (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？」に採択され、本研究課題ならびに「膵β細胞と TAGE との関連」などに関する研究を実施し、*Nutrients* **14**: 332, 2022 にその成果を公表した。

また、上記の成果は、日本糖尿病学会、肝臓と糖尿病・代謝研究会、肝臓学会、分子生物学会、アルコール医学生物学会、薬学会の各学会にて発表した。

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) 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」、2) 生化学・米倉秀人教授 (Protective effects of collagen tripeptides in human aortic endothelial cells by restoring ROS-induced transcriptional repression. *Nutrients* **13**: 2226, 2021)、他との共同研究を実施した。

また、学外においては、1) 鈴鹿医療科学大薬・郡山恵樹教授、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」、2) 翠悠会診療所・田中賢治院長 (Serum levels of 1,5-anhydroglucitol and 1,5-anhydrofructose-derived advanced glycation end products in patients undergoing hemodialysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* **13**: 85, 2021)、3) ウィメンズクリニック神野・神野正雄院長 (*Trapa bispinosa* Roxb. extract lowers advanced glycation end-products and increases live births in older patients with assisted reproductive technology: a randomized controlled trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **19**: 149, 2021)、他との共同研究を実施した。

さらに、竹内教授は 2021 年 10 月、新たに学内から科研費基盤研究 (C) に 3 件 (2022 年 4 月 1 日付で 1 件が採択)、若手研究に 2 件 (同 1 件が採択)、学外から基盤研究 (C) に 3 件 (同 1 件が採択)、研究協力者として TAGE 関連の研究計画調書の作成に協力して申請した。

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 (なお、2022 年 4 月 1 日より分野長は逆井 (坂井) 亜紀子准教授に交代しました。E-mail : asakasai@kanazawa-med.ac.jp or takeuchi@kanazawa-med.ac.jp)。

(文責 竹内 正義)

竹内 正義（嘱託教授）

研究課題：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

研究概要

これまでの研究により、現代の飲食物に多く含まれている砂糖や果糖ブドウ糖液糖、食事性 AGEs（飲食物の加熱調理加工で産生される AGEs）の習慣的な過剰摂取が代謝の中心である肝臓の他、心臓や脳、組織に栄養等を運ぶ大/小血管内においても TAGE の生成・蓄積をきたして細胞障害を引き起こすことが危惧され、各種細胞における詳細な機序を解明する研究を継続して遂行している。

2021 年度においては、新たに研究代表者として科研費基盤研究（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」に採択され、以下の研究を共同で実施した：1）肝細胞障害と TAGE：ヒト由来の各種肝細胞（株化/初代培養/iPS 細胞由来肝細胞）を用い、TAGE 前駆体のグリセルアルデヒド（GA）を添加する方法により、TAGE 蓄積と細胞障害機序を比較した結果、ほぼ同様の影響が検証された（逆井報告書参照：*Biol. Pharm. Bull.* **44**: 1399, 2021）。また、ヒト細胞株を用いて GA 耐性株の樹立を試みた結果、1 株において GA 耐性を獲得していることが判明した（細胞機能研究分野）。2）心筋細胞障害と TAGE：心筋細胞と膵島β細胞においては、TAGE 蓄積に伴うオートファジー関連蛋白質の挙動の違いが見出され、TAGE を蓄積した心筋細胞は、特異的なオートファジー阻害を起こしている可能性が示唆された（高田報告書参照：*Nutrients* **14**: 332, 2022）。3）神経細胞障害と TAGE：神経細胞における TAGE 化蛋白質として軸索伸長に関連するβチューブリンを見出した。そこで、GA による軸索伸長への影響を調べたところ、GA はβチューブリンの TAGE 化を伴う異常凝集を引き起こし、軸索伸長を阻害することを見出した（鈴鹿医療科学大 G）。4）血管内皮細胞障害と TAGE：不死化ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いて RasGRP2 安定過剰発現株を樹立して、細胞内外における TAGE の影響を検討し、RasGRP2 は細胞内 TAGE 生成を抑制する可能性が見出されてきた（広島国際大 G）。5）小腸上皮細胞障害と TAGE：ヒト iPS 細胞から実験に適した小腸上皮細胞への分化誘導条件を改良し、腸管バリア透過性に対する TAGE 及び食事性 AGEs の影響を検討したが、再現性のある結果は得られていない。一方、iPS 細胞由来脳毛細血管内皮細胞に対する GA の影響を検討した結果、GA 濃度依存的な細胞生存率の低下が見られた（名市大 G）。

また、これまでに明らかにした研究成果を「生活習慣病予防および健康寿命延伸における新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE)」と題して、金沢医科大学雑誌に総説論文として発表した（*金医大誌* **46**: 25, 2021）。

さらに、2021 年 10 月、新たに研究代表者として挑戦的研究（開拓）「健康寿命延伸のパラダイムシフト：毒性終末糖化産物の蓄積を抑えて健康寿命短縮予防」に申請書を提出した。

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

生活習慣病の原因の一つとして糖の過剰摂取が挙げられる。糖は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）の増加は、様々な生活習慣病の発症・進展と相関する。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。2021 年度は肝臓および骨に着目し、TAGE 毒性の影響を探った（下図）。

これまでに、過剰な糖の代謝の場である肝臓に着目し、肝実質細胞内における TAGE 蓄積の影響について解析を行っている。その結果、ヒト肝実質細胞（株化および正常細胞）内において TAGE 蓄積と相関して、蛋白質の機能不全やミトコンドリア異常が引き起こされ、最終的にネクローシス様細胞死が誘発されることを明らかにしている。これらの結果は細胞内 TAGE 毒性の重要な知見になる一方、株化細胞では代謝経路などが正常な細胞とは異なり、さらに、正常細胞においてはロット間での変動といった難点が挙げられる。そこで名古屋市立大学との共同研究により、均一で正常細胞に近いと考えられるヒト iPS 由来肝実質細胞（hiPSC-HLCs）を用い、TAGE 毒性解明のための新しい手法として利用できるのかについて研究を進めた。その結果、hiPSC-HLCs においても TAGE 蓄積と相関して細胞死が引き起こされ、さらに肝炎を引き起こしうる炎症性サイトカインの産生増加が観察され（*Biol. Pharm. Bull.* **44**: 1399-1402, 2021）、ヒト iPS 由来細胞においても TAGE 毒性効果が確認できることを初めて明らかにした。

さらに、骨における TAGE の影響についての解析も進めた。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、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、解明を進めた（*Nutrients* **14**: 990, 2022）。その結果、マウス骨芽細胞内の様々な蛋白質が TAGE 化されること、骨芽細胞の分化に重要な Runx2 および骨の維持に重要なコラーゲンの発現が低下した。さらにコラーゲンは TAGE 化され異常構造を形成していると予想された。

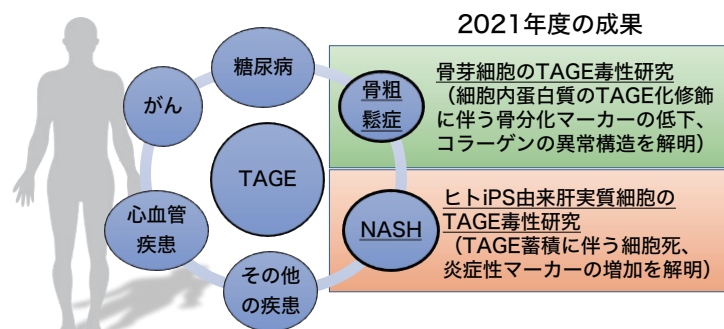


図. 生活習慣を起因とした様々な疾患とTAGE

高田 尊信（講師）

研究課題：心筋細胞に毒性終末糖化産物（TAGE）が生成・蓄積して引き起こされる細胞障害の機序は何か？

研究概要

TAGE を生成・蓄積させたラット初代培養心筋細胞においては、オートファジー関連タンパク質 LC3-II/LC3-I の比率は低下するが、p62 には変動がないことをすでに報告している (*Sci. Rep.* **9**: 2121, 2019)。この現象が、心筋細胞特異的である可能性を調べた。比較対象として、ヒト膵島β細胞株 1.4E7 に TAGE 前駆体（グリセルアルデヒド：GA）(0-3 mM) を添加して、細胞内 TAGE を定量し、GA 濃度依存的な TAGE の生成・蓄積を明らかにした。ついでタンパク質の発現について解析を行った結果、2 mM では LC3 のタンパク質レベルには変動はないが、p62 は減少すること、および 2.5 mM 以上で LC3-I、LC3-II、p62 すべてのタンパク質レベルが減少することを明らかにした (*Nutrients* **14**: 332, 2022)。これらの結果から、TAGE を生成・蓄積した心筋細胞は、特異的なオートファジー阻害を起こしている可能性が示唆された。

ついで、Heat shock protein (HSP) 90 の活性阻害がオートファジーを抑制するという報告に着目した。4 mM の GA 添加 6 時間後において、顕微鏡観察下における心筋細胞の拍動は完全に停止するが、細胞中の NADPH 活性には有意差がないことを明らかにし、同条件の心筋細胞からタンパク質を抽出し、2 次元電気泳動で分離した。抗 TAGE 抗体と抗 HSP90β 抗体で解析したところ、抗 TAGE 抗体によりスミアなバンドとスポットを複数見出した。一方で、抗 HSP90β 抗体により、分子量約 90 のブロードなバンドのほか、分子量約 200 の高分子化したスポットを見出した。様々な修飾により、等電点が異なる HSP90β が複数存在し、ブロードなバンドが出現した可能性がある。分子量約 200 の高分子スポットは、抗 TAGE 抗体によるスミアなバンドの領域と一致しており、今後、HSP90β の TAGE 化の可能性を解析する。

さらに、正常ヒト心臓線維芽細胞に対し、GA 添加による細胞生存率と TAGE 生成・蓄積を検討した。細胞生存率は NADPH 活性で評価し、細胞内 TAGE は Slot blot 法により定量した。その結果、GA 濃度依存的 (0-2 mM) な細胞生存率の低下と、TAGE 生成・蓄積が明らかとなった。TAGE 生成・蓄積による細胞死は、心筋細胞とのクロストークや心臓組織に対する線維化作用を抑制する可能性を示唆する (論文投稿中)。

その他、名古屋市立大学薬学部への『Slot blot を用いた細胞内 TAGE 定量法』の技術提供による共同研究をしており、その研究成果を本年度に発表した (*Biol. Pharm. Bull.* **44**: 1399, 2021)。また、血液免疫内科学との共同研究を行い、IgG4 関連疾患マーカー候補として leucine-rich α-2-glycoprotein を報告した (*Clin Chimica Acta*, **523**: 45-57, 2021)。

ゲノム疾患研究分野

Division of Genomic Medicine

1. 研究課題

教授 新井田 要

遺伝性疾患や癌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 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

講師 硯 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「疾患モデルからヒトゲノムの機能と構造を明らかにする」をスローガン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（先天性疾患）や“がん”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。ゲノムとは生物を構成する遺伝子の総体のことであるが、各遺伝子はバラバラに働くのではなくヒエラルキー構造を呈し、発現調節系（転写因子、DNA/ヒストン修飾因子）、シグナル伝達パスウェイ、最終機能分子（構造タンパクや酵素など）の3段階に大別される（図1）。

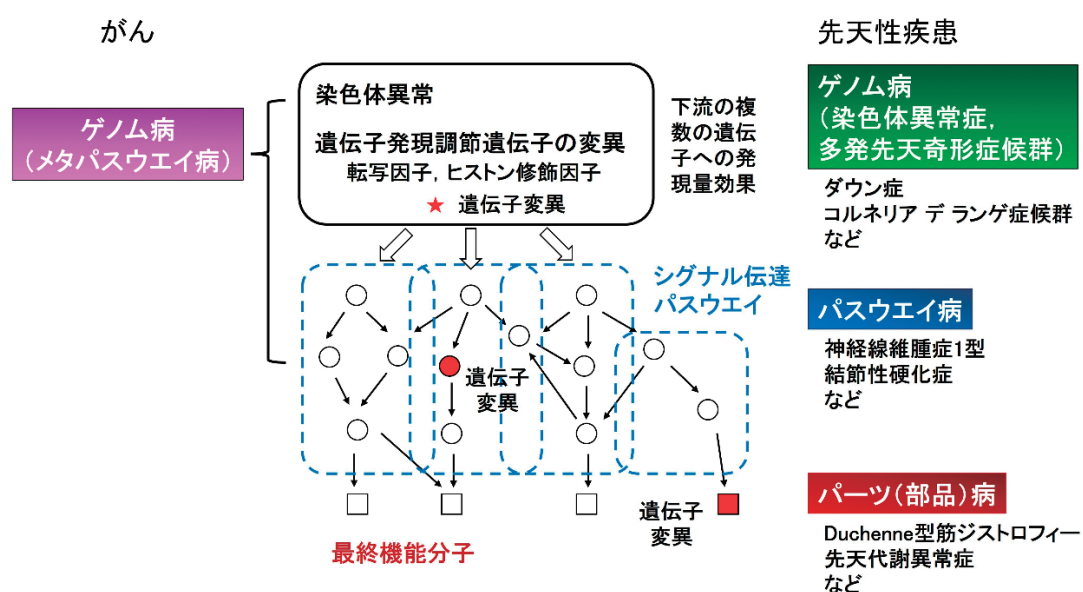
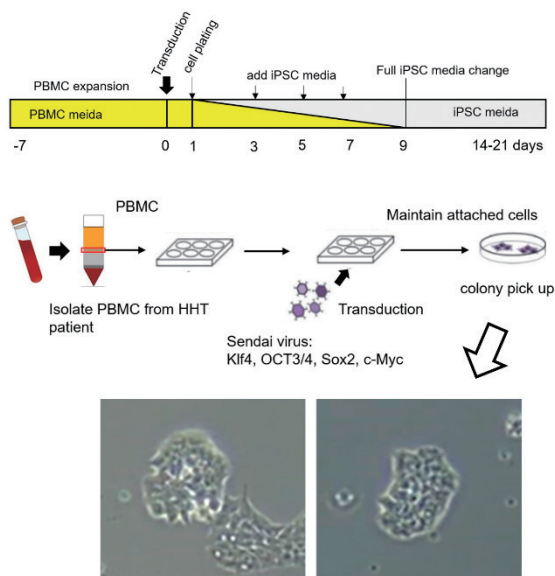


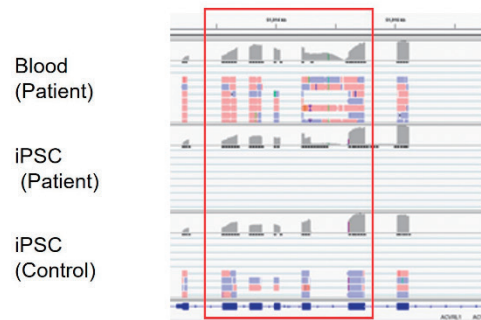
図1 ヒトゲノムのヒエラルキー構造と疾患

先天性（遺伝性）疾患においては、各々の段階に応じてゲノム病、パスウェイ病、パーツ（部品）病という分類が可能である。先天性代謝異常症は酵素（最終機能分子）の機能喪失によるパーツ病であり、結節性硬化症は mTOR パスウェイの抑制低下を病態の本体とするパスウェイ病である。一方で染色体異常症や多発先天奇形症候群は、複数の下流遺伝子の発現異常を本体とし、広汎なゲノム領域に変化が及ぶゲノム病であるといえる。現在、パーツ病に関しては酵素補充療法や遺伝子治療薬、パスウェイ病に対しては分子治療薬が様々な遺伝性疾患に対して使用されているが、ゲノム病に関しては特定の遺伝子の変異や染色体異常がどのようにして特定の表現型に結び付くのかは殆ど解明されておらず、治療への端緒が見出されていない。一方で腫瘍の分野においても、がんゲノムのコンセプトが普及することで、がんもまたメタパスウェイとしてのゲノム病として捉えられるようになってきている。現状のがんゲノム医療では、対象とするがんにおけるドライビング・パスウェイを見出し、分子標的薬治療に結び付けることを主眼としているが、本来がんゲノム解析は包括的な分子病理学として位置づけられるものであり、ヒトゲノム機能・構造の異常がどのようにがんに関連しているかを明らかにすることを目的としている。そして極めて興味深いことに、がんにおける主要な変異遺伝子は、遺伝性疾患としての多発先天奇形症候群やパスウェイ病の原因遺伝子としても知られるものであり、その発生や病態に共通する基盤があることが伺われる。これらは developmental pathway (SHH, TGF- β , WNT, NOTCH, Hippo pathway 等) という概念に集約され、ヒトゲノムはその meta-pathway としての機能・構造を持つと考えられる。

Establishment of iPSCs from HHT2 patient



ACVRL1 (full-length cDNA → short read NGS)



Sashimi-plot

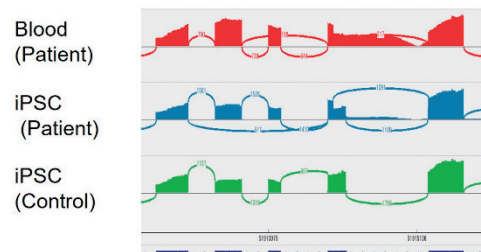


図2 オスラー病患者からの末梢血 iPSC 細胞の樹立と ACVRL1 遺伝子 CoLAS 解析

当分野では 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。また、2021年11月からは北陸三県の遺伝診療部を有する主要医療機関より遺伝学的検査の受託を開始している。これは現行の遺伝学的検査には不十分な点があり、病態を十分に解明できていないことや、遺伝学的検査を受託している検査施設がない遺伝性疾患が多数存在することを背景としている。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、より深く掘り下げた検査が必要とされる場合も多い。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。このようなアプローチは、単に診断のための遺伝学的検査の範疇を超え、遺伝子変異と遺伝子機能発現の異常を結びつける最小単位での解析と位置付けており、今後のゲノム病解析の礎となるものである。

我々の分野ではまた、患者さんの研究協力を得て、末梢単核球からの iPS 細胞の作成に着手している。様々な遺伝性疾患において、疾患責任遺伝子変異が同定された上での iPS 細胞の樹立は、今後の当該疾患研究の資源として極めて重要であり、標準操作手順の確立とバイオバンク化に取り組んでいる (図 2)。

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、当分野で担当したゲノム解析の成果は次々と論文化され公表されている。令和3年度は *BMC Gastroenterol.* 21: 326, 2021, *Histol Histopathol.* 36: 1169, 2021, *Respir Med Case Rep.* 34: 101526, 2021, *J Nephrol.* 34: 2147, 2021, *Endocr J.* 68: 1135, 2021 の計5報が掲載された。

また、金沢医科大学病院の各診療科 (2021年現在、消化器外科、乳腺外科、腎臓内科、血液・リウマチ膠原病科の4診療科) から依頼を受け、研究目的の臨床検体 (血液、腫瘍組織) より核酸 (DNA, RNA) を抽出し、品質管理の上保管する事業を展開している。この事業は今後、金沢医科大学バイオバンクとして完結統合されることとなっている。

(文責 新井田 要)

新井田 要 (教授)

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

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、それは単に全ての遺伝子の DNA 配列という事ではない。各遺伝子はバラバラに働くのではなくヒエラルキー構造を呈する meta-pathway に包含される。発生に関わる主要な pathway (SHH, TGF- β , WNT, NOTCH, Hippo pathway) は互いにクロストークを起こし情報伝達をより複雑にしているが、SHH (Sonic hedgehog) pathway はこの中でも比較的独立したシグナル伝達系を担っている。SHH pathway の機能は、換言すれば一次繊毛 (primary cilia) からの情報入力を、転写因子 GLI を活性型 (GLIA) にするのか不活性型 (GLIR) にするのかを SHH 濃度依存的に決定するというもので、それ故に SHH 分泌器官は morphogen として働くことが出来る。また、これを受けて SHH pathway に属する主要な遺伝子 *GLI1*, *GLI3*, *SHH*, *PTCH1*, *SMO*, *SUFU*, *KIF7* には、それぞれの遺伝子変異に対応する先天性疾患 (多発奇形症候群) が存在する (代表的なものは各々 Culler-Jones syndrome, Greig cephalopolysyndactyly syndrome, holoprosencephaly 3, basal cell nevus syndrome, Curry-Jones syndrome, Joubert syndrome 32, acrocallosal syndrome)。これらの疾患の主要な症候は、顔貌異常、多指症、易発癌性であるが、長年の症例解析に基づき、原因遺伝子の変異により GLIA が過剰となるのか過少となるのか (GLIR が過剰) により正反対の症状を呈することに気がついた。顔貌に関しては GLIA が過剰となると大頭、wide midface となるのに対し、GLIA が過少となると小頭、midface hypoplasia を呈する。多指症に関しては GLIA の過剰は軸前性多指症 (母指側の多指) となり過少は軸後性多指症 (子指側の多指) となる。また SHH 濃度が中間の時点で GLIA が過剰となるときには基底細胞癌や髄芽腫の発生リスクが上昇する。そしてこれらは全て遺伝子変異と pathway のネット効果 (GLIA/GLIR balance theory) として説明が可能である。ここではこれ以上詳細を語るスペースはないが、興味を持たれた方は是非 [Int J Mol Sci. 22: 13060, 2021](#) を参照されたい。長年考え続けてきたことを形にしたものであり“ゲノムの構造と機能を理解する”ということがどういうことか、その一端を具体的に指し示した記念碑的なレビューとなっている。本論文を投稿した際には、査読者からの熱狂的な支持を得たことも追記しておく。

浦 大樹（講師）

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。

2021年度は、次世代シーケンサーによるスプライシング解析方法の開発、さらにその技術を応用することで複合ヘテロ接合性変異が片アリル性か、両アリル性かを同定する方法を開発した。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)。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リル性か、両アリル性かを同定する方法を開発した (Biology 24;10 (4) :256 2021)。複合ヘテロ接合性変異が片アリル性か、両アリル性かを同定することは変異の病的意義の重みが変わってくるため、遺伝学検査に非常に重要になる点からもこの方法は非常に重要である。さらに解析対象遺伝子のイントロンを含む全ゲノム領域 DNA を Long PCR 法で解析すると同時に、白血球より全長 cDNA ライブラリーを作成し、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 CoLAS (Combined Long Amplicon sequencing) を確立した (Curr Issues Mol Biol.43:782-8012021)。この方法により、イントロン領域の変異とスプライシング異常を結びつけることが可能となった。

研 澄仁（講師）

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

近年臨床遺伝子検査の場においては、がん遺伝子パネル検査をはじめとして、次世代シーケンサー（NGS）を用い、多数の検体、多数の遺伝子を一度に網羅的に解析することが一般的となってきた。一方で NGS を用いた遺伝子検査法には、①高額な検査費用と解析にかかる時間、②検査可能な変異の種類に制限がある、などまだまだ多くの問題が残っている。

そこで我々はそれらの問題を解決するため、患者血液由来完全長 cDNA を用いた、新規オンデマンド遺伝子検査法（combined long-amplicon sequence, CoLAS）を開発した。この方法の最大の特徴は、完全長 cDNA を用いることで、従来の検査では見逃されていたスプライシング異常や大きな構造異常も検出可能な点である。また、標的遺伝子の完全長 cDNA のみを long-range PCR により増幅し解析するため、患者毎に標的遺伝子に絞った解析が可能であり、安価で簡便な、患者負担の少ない検査方法となっている。

2021 年度、我々は一部の疾患の遺伝子検査を例に、この新規遺伝子検査法の有用性について論文にて報告し^{1),2)}、北陸三県からの受託遺伝子検査を開始した。今後はこの遺伝子検査法の汎用性や、精度・感度についてさらなる評価と改良を重ね、従来の遺伝子検査を補完しうる新しい検査方法として全世界に広めたいと考えている。

また完全長 cDNA を用いた遺伝子解析の過程では、多くの遺伝子において、従来知られているよりもはるかに多くのスプライシングバリエーションが発現しており、その発現比率に大きな個体差があることも分かった。このスプライシング多様性が組織ごとに、あるいは患者毎にどのように変わるかといった情報は、疾患の重症度や病態発症メカニズムの解明に非常に重要だと考えられる。そこで、現在我々は患者末梢血から疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、各組織へと分化誘導し、組織特異的スプライシングパターンの解析や、重症度の異なる患者間での比較などにより、疾患発症メカニズムや遺伝子機能制御機構の解明を目指している。これまでに、6 疾患の患者由来 iPS 細胞を樹立し、それらは本研究の他にも、バイオバンクリソースとして様々な共同研究へ利用されることを期待している。

なお本研究成果は 2021 年 11 月日本人類遺伝学会にて発表した他、2021 年度に投稿した論文の代表的なものを下記に示す。

- 1) [J Mol Diagn. 2021 Apr;23 \(4\) :424-446](#)
- 2) [Curr Issues Mol Biol. 2021 Jul 23;43 \(2\) :782-801](#)

腫瘍制御研究分野

Division of Cancer Therapeutics

安本 和生（特任教授）

研究課題：スキルス胃癌の本態、その増殖能と転移形成能のがん微小環境を主体する分子基盤解明と新規標的治療法の確立

研究概要

当教室では、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最も知られる難治の胃癌「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、治療コントロールの非常に困難な悪性腹水貯留を伴うがん性腹膜炎をほぼ全例発症することで知られている。また高度ながん間質増生による硬化と間質内へのスキルス細胞の急速なびまん浸潤性発育を特徴とする。その真の成因は未だに不明のまま有効な治療法もない。病態特異的癌遺伝子異常の発見を期待された米国 TCGA 解析 (Nature 2013) においてもドライバー遺伝子異常は見出されなかった。解析の結果、遺伝子異常の少ない Genomic Stable (GS) に分類された。

私たちは、がん微小環境を主体する分子基盤解明を通して、これまでに転移の臓器特異性である腹膜播種指向性が CXCR4/CXCL12 axis が関与すること (Cancer Res 2006)、悪性腹水発症からの急性増悪に EGFR/EGFR ligands; amphiregulin/HB-EGF axis が関与すること (Clin Cancer Res 2011)、予後を左右する悪性腹水産生やスキルス特異的間質増生が MET/HGF axis が関与すること (Cancer Sci 2013)、これらの新規の独自性をもつ研究結果から、スキルス胃癌の進展増悪メカニズムをがん微小環境の視点から真の病態を明らかにしてきた。

現在、がん間質増生の意義研究のさらなる推進とこれまで明らかにしてきた基礎研究成果の臨床的実用化に向けた取り組みを重点的に進めている。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、企業連携を軸にわれわれがもつ次世代医療の開発シーズの特許出願・取得ならびに主要学会での報告や企業との産学連携を通して、臨床試験の実施に向け数社と目下交渉中である。さらに、高度ながん間質増生がスキルス胃癌治療の鍵を握る。間質のがん病態への免疫学的・治療抵抗性側面から、真の治療標的の探索発見解明から新たな創薬に向けた研究を進めている。

ヒト幹細胞制御研究分野

Division of Stem Cell Research

1. 研究課題

教 授 下平 滋隆

ネオアンチゲンを標的とした IFN- 抗原提示細胞

ワクチンの安全性及び有効性に関する研究

講 師 加藤 友久

① iPS 細胞由来脳オルガノイドを用いたヒトの神経系に関する研究

② ヒト樹状細胞に関する研究

2. 研究概要

本研究分野は 2019 年 2 月に新たに発足した。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。加藤講師は当分野の専任として研究活動に従事している。当分野では、ヒト幹細胞を用いた細胞治療に関する基盤研究を下記の具体的なテーマのもとで推進している。

下平教授は、実臨床や臨床研究に応用されている腫瘍抗原特異的な免疫応答を誘導する樹状細胞 (DC) ワクチンの製造工程において、個別に製造される細胞品質の不均一性の課題を克服するために、成熟工程に低付着性ディッシュを用いた加工法を確立した ([Koya T, et al. *Pharmaceutics*. 12 \(4\) :305, 2020.](#))。また、成熟化が不十分さの問題を解決する方法として、スフェロイド形成用細胞培養容器 (スフェロイド形成ディッシュ) を用いたクラスター制御培養法は、抗原提示細胞の機能性の維持と免疫獲得性の向上に寄与することを明らかにした ([Kawaguchi H, et al. *Vaccines*. 9 \(5\) :533, 2021.](#))。

HPL (血小板溶解物) を用いた IFN (Interferon) - 樹状細胞 (HPL-IFN-DC) の調製法を開発した ([PCT/JP2021/040505; Date I, et al. *Vaccines*. 9 \(1\) , 10, 2021.](#))。抗原の飲食・貪食能や CD8⁺T 細胞への抗原提示能および抗原特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導能が高く、がん免疫療法や感染症制御への臨床応用が期待される。HPL-IFN-DC のヒト免疫細胞系譜を明らかにする遺伝子発現解析が試みられている。現在、HPL-IFN-DC を機能性細胞担体として、ネオアンチゲンあるいは WT1 を標的としたがんワクチンの再生医療等の臨床研究 (jRCTc040200005、jRCTc040210109) 及び再生医療センターでの受託製造事業が進められている。

さらに DC に分化誘導可能な白血病株 (MUTZ-3) を用いたエクソソームの機能解析及びがん性胸水モデルを用いたネオアンチゲンの同定と免疫誘導性の解析を実施している。

加藤講師は、ヒトの iPS 細胞技術を駆使してヒトの生物特性故にマウス等のモデル生物では

限界がある医学の課題に取り組んでいる。特に神経系に関しては、ヒトは他の生物にはない高次制御系を進化させており、iPS 細胞から脳オルガノイド／脳アッセンブロイドと呼ばれる3次元器官様構造体の作製することでヒト脳の生体反応を再構成することを目指している。また、iPS 細胞から神経系細胞を増殖因子等によって分化誘導するには数か月かかる上誘導効率が低いが、転写因子を導入することにより短期間で効率的に誘導する技術の開発を行っている。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

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、再生医療センターの副センター長として産官学連携を推進している。新型コロナウイルス禍により停止していた抗原提示細胞を用いたがんのワクチン療法は、新規の学外医療機関との委受託事業を開始、10件のがんワクチンの製造を行った。本学整形外科の安全性試験を踏まえた「自家脂肪組織由来微小細断脂肪組織片（Micro-Fragmented Adipose Tissue: MFAT）を用いた変形性膝関節症に対する治療」では、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）として、再生医療等の提供に向けた支援を行った。

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）共創の場形成支援プログラム（COI-NEXT）【地域共創分野・育成型】「患者と家族と医療従事者のライフデザインを実現するスマート在宅治療システム拠点」代表機関（信州大学）では、本学と共同研究機関（北陸先端科学技術大学院大学、株式会社アルプ再生医療研究所、株式会社ビーエムジー）が共創し、研究開発課題名：超高齢化社会の持続性を担保する再生医療を活用した QOL 維持デバイスの開発とバイオマーカーの探索的研究（研究開発課題リーダー：下平 滋隆）を遂行した。本格型申請に向けた準備を進めている。

加藤講師は東京大学医科学研究所の国際共同利用・共同研究拠点 2021 年度共同研究に採択され、同所の拠点研究員として研究に従事した。また、理化学研究所 バイオリソース研究センター iPS 創薬基盤開発チームの客員研究員として疾患 iPS 細胞を用いた神経系の病態のモデル化を通じた医学、創薬に関する研究に従事している。

下平教授・加藤講師が関わった本学採択の「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2年度は公募研究の継続事業とした。2022年3月15日に「細胞治療プロジェクト総括報告会」を開催し、終了とした。

（文責 下平 滋隆、加藤 友久）

下平 滋隆（教授）

研究課題：血小板溶解物を用いた単球由来抗原提示細胞の分化系譜

研究概要

クラスター制御培養による樹状細胞の調製法

腫瘍抗原特異的な免疫応答を誘導する樹状細胞（DC）ワクチンは実臨床や臨床研究に応用されているが、個別に製造される細胞品質の不均一性は課題であった。そこで、成熟工程に低付着性ディッシュを用いた加工法を確立したが [Koya T, et al. *Pharmaceutics*. 12 (4) :305, 2020.]、クラスター形成に伴い成熟化が不十分であった。そこでクラスター制御を可能にするスフェロイド形成用細胞培養容器（スフェロイド形成ディッシュ）を用いた結果、均一なサイズおよび高い生細胞率を確認し、HLA 共刺激分子である CD80, CD83, CD86, CD40 及びリンパ節への遊走に関わる CCR7 の発現上昇、IFN- γ の産生増加を確認した。DNA マイクロアレイ解析では抗アポトーシス遺伝子である BCL2A1 遺伝子の発現が上昇しており、定量 PCR 法においても BCL2A1 の有意な発現上昇を認めた。クラスター制御培養法は、抗原提示細胞の機能性の維持と免疫獲得性の向上に寄与することを明らかにした [Kawaguchi H, et al. *Vaccines (Basel)* . 9 (5) :533, 2021.]。

血小板溶解物を用いた単球由来抗原提示細胞の分化系譜

HPL（血小板溶解物）を用いた IFN（Interferon）- 樹状細胞（HPL-IFN-DC）の調製法を開発した [PCT/JP2021/040505; Date I, et al. *Vaccines (Basel)* . 9 (1) , 10, 2021.]。既存の IFN-DC と比較すると特徴的な表現型を示し、抗原の飲食・貪食能や CD8⁺T 細胞への抗原提示能および抗原特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導能が高く、がん免疫療法や感染症制御への臨床応用が期待される。

現在、ネオアンチゲンあるいは WT1 を標的としたがんワクチンの再生医療等の臨床研究（jRCTc040200005、jRCTc040210109）及び再生医療センターでの受託製造事業において抗原提示細胞として提供している。HPL-IFN-DC は CD14⁺CD68⁺ マクロファージ近縁の分化細胞の可能性が示唆された。HPL による単球及び IFN-DC の遺伝子発現に与える影響と、HPL-IFN-DC の遺伝子発現がヒト免疫細胞系譜に近似性を明らかにするために、次世代シーケンシング / RNA-Seq により、細胞内に含まれる mRNA 分子を網羅的かつ定量的に解析した。また、高度なクロスプレゼンテーション能を有する細胞内シグナル伝達経路と分化誘導との関連性及びマクロファージ亜型との可塑性について仮説を検証している。

加藤 友久（講師）

研究課題：ヒト iPS 細胞およびヒト脳オルガノイド／アッセンブロイドを用いた脳神経系に関する医学研究

研究概要

- ・ 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による世界的なパンデミックもワクチンの普及などによってフェーズが変わろうとしているが、COVID-19 の重症化や後遺症の発症メカニズムが明らかになった訳ではない。我々は、iPS 細胞技術を用いて、SARS-CoV-2 ウイルスタンパクを個別に薬剤によって発現誘導できる系を構築した。この iPS 細胞から神経系細胞を分化誘導したり脳オルガノイドを作製することで COVID-19 における神経異常の病態をモデル化し、その発症機構の解明に取り組んでいる。
- ・ 早老症の一つに分類されるコケイン症候群（Cockayne Syndrome；以後 CS と略記）は、光過敏症、特有の早老様顔貌、著明な成長障害、精神運動発達の遅延といった主徴候を呈する。CS の責任遺伝子としてヌクレオチド除去修復（NER）の転写共役修復経路（transcription coupled repair pathway; TC-NER）に関わる *CSA*（別名 *ERCC8*）、*CSB*（別名 *ERCC6*）が同定され、また、*Csa* 遺伝子あるいは *Csb* 遺伝子を欠失させたノックアウトマウスも作出されている。しかし、これら CS モデルマウスはいずれも TC-NER 欠損の表現型は示したものの、神経系の異常に関する表現型がみられない。一方、紫外線高感受性症候群（UV-sensitive syndrome；以降 UV^sS と略）は、軽微な日光過敏を伴う遺伝性疾患であり、責任遺伝子である UVSSA（*KIAA1530*）が同定されている。UV^sS は CS と同じ TC-NER 経路が欠損しているにも関わらず神経系の異常がみられない。そこで、UV^sS と CS の疾患特異的 iPS 細胞から神経系細胞を分化誘導あるいは脳オルガノイドを作製し、比較検討することで CS 患者にみられる神経系異常の分子基盤を解明することを計画した。本年度は UV^sS の疾患特異的 iPS 細胞を作製した。今後、CS の疾患特異的 iPS 細胞を作製しているグループとの共同研究により UV^sS と CS の差異を検討することによりヒトの神経系におけるゲノム維持の生物学的意義を検討する（Kato T Jr and Muotri AR. *Cell Death & Differentiation* **28**: 3193-3195, 2021.）。
- ・ 再生医療学の大学院生の研究指導により、ヒト単球由来からインターフェロンによって誘導される樹状細胞の中に CD56 弱陽性で Granzyme B、Perforin、Serpine B9 を発現する細胞障害活性の強いサブタイプを新たに見出した（Watanabe A *et al.* *Genes to Cells* **26**: 313-327, 2021.）。

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、総合医学研究所を発展させた「高度先端医療研究所（仮称）」設立の計画が進行中である。プロジェクト研究センターは、「高度先端医療研究所（仮称）」においても、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 | 研究代表者 | 教授（併） | 佐々木 洋 |
| (2) 先制分子食料科学研究部 | 研究代表者 | 客員教授 | 古家 大祐 |
| (3) 天然変性蛋白質創薬科学研究部 | 研究代表者 | 嘱託教授 | 友杉 直久 |
| (4) 産婦人科微生物・がん免疫研究部 | 研究代表者 | 教授（併） | 笹川 寿之 |

（文責 岩淵 邦芳）

西条 旨子（特任教授）

研究課題：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

2021 年度に掲載された論文は 3 篇あり、2 篇は、ベトナムの高濃度暴露地域であるダナン旧米軍基地周辺で立ち上げた小児コホートを対象にした研究（ダナン小児コホート研究）であり、周産期ダイオキシン暴露が脳の発達に及ぼす影響を、覚醒時脳波を用いて明らかにした報告と、これらの子供たちの問題行動への栄養学的介入研究結果の報告である。他 1 篇は、ベトナム最大のダイオキシン高濃度汚染地域であるビエンホア旧米軍基地周辺で立ち上げた小児コホート（ビエンホア小児コホート）の父親を対象とした脳の MRI 画像解析による脳領域に対するダイオキシンの影響に関する研究である。

ダナン小児コホート（9 歳）を対象に、脳のミラーニューロン系活動への周産期ダイオキシン暴露の影響を、手の動きを観察している時の脳波を指標として検討した。通常は観察することによってシータ波やミュー波の抑制が生じるが、4 塩化ダイオキシン（TCDD）に高曝露した女兒では、低曝露群に比べシータ波の抑制度が有意に少なかった。また、男児では、TCDD 以外の異性体に高曝露した児で、同様の脳波の変化が認められた。このことから、社会情動行動に重要な役割を果たしているミラーニューロン系活動を周産期ダイオキシン暴露が抑制している可能性が示唆された（*Neuropsychologia*, **161**: 108001, 2021）。

ダナン小児コホートに関する第 2 報は、上記と同じ 9 歳児について 2 部からなる研究が行われた。第 1 部では、児の攻撃的な行動を標準化された調査票（C-SARP）を用いて、保護者から聴取し、高ダイオキシン曝露群では、女兒の潜在性攻撃性のスコアが有意に高いことを明らかにした。また第 2 部では、ヒスチジンなどのアミノ酸に富む「かつおだし」を 1 か月間摂取すること（栄養学的介入）により、攻撃性のスコアが減少することを示した（*Nutrients*, **13**: 1455, 2021）。

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）。

第 3 報では、ベトナム人男性 32 名の脳 MRI 検査により 3DT1 強調画像を撮影。VBM 法にて脳領域体積とダイオキシン曝露との関連性を検討した。その結果、血中ダイオキシンが高い群では、顔認知や情動と関連の深い脳領域である紡錘状回や内側側頭葉極の体積が減少し、高周産期曝露が推定される群では情動の理解や言語によるコミュニケーション能力との関連の深い眼窩部下前頭回の体積減少が認められた。（*Toxics*, **9**: 353, 2021）。

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

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

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

客員教授 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

2. 研究概要

佐々木洋教授、初坂奈津子助教らは、昨年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。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。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AIによる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。本年度は放射線白内障の初期病変として重要な Vacuoles (VC) のAIによる検出を試み、検出率は感度90%、特異度96%の結果が得られている。AIによるVCの検出モデルは実用可能な精度に到達しており、放射線白内障検診における水晶体徹照画像から初期病変であるVCの自動診断に使用できると考えている。

佐々木洋教授、福田正道嘱託准教授、小島正美客員教授らは、東京都立大学、鉄道総研との共同研究として、多様な環境条件下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。2021年度は60GHzミリ波ばく露が家庭用眼球に与える影響について、その障害発生の経時変化、治癒過程、障害発生閾値検索および多様な温度・湿度環境下での眼障害閾値について検討した。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の範囲にあることを確認した。高温度、高湿度環境ではミリ波曝露による眼障害は害が重篤化することも改めて確認した。高温度高湿度環境下では、組織障害の程度は背部皮膚より眼瞼皮膚で強く、閉瞼状態での眼部ばく露によっても角膜障害を生じることが観察された。眼瞼へのばく露では眼球には直接電波ばく露がなくても、ばく露量により眼障害を誘発することを初めて明らかにした。

佐々木洋教授、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。2021年度は新型コロナ感染拡大のため、新たな疫学調査はできず、全て2022年度以降に延期となった。2021年度は昨年引き続き、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、水晶体への熱負荷しきい値を37℃と仮定し、37℃よりも高い温度差分（熱量分）の累積の指標を「累積熱負荷」として、我々が過去に行ってきた気象条件の異なる5地域（中国三亜市、タンザニアムクランガ県（熱帯）、台湾台中市、中国太原市、瀋陽市（温帯））における核白内障有病率との関係について検討した。さらに眼部紫外線総被ばく量（COUV）と核白内障の有病率との関係についても検討した。累積熱負荷、COUVのいずれも核白内障の有病率と強い相関がみられたが、重回帰分析により寄与度は累積熱負荷が63.7%、COUVが36.3%であり、核白内障のリスク要因としては熱の影響がより大きいことを明らかにした。この結果は、2022年の臨床眼科学会で報告の予定である。

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。2020年・2021年は脳神経血管造影検査・血管内治療に従事する医療従事者148名（平均年齢45.4 ± 9.3歳、男性125名、女性23名）を対象とした眼科検診を行った。白内障有病率は、VCが右：44.6%、左：45.3%と約半数にみられ、後囊下中心にあるVCは右：24.3%、左：23.6%であったが、視力低下をきたすような進行した白内障症例は確認されなかった。51名の水晶体線量の平均は、直近5年で7.7 ± 12.0mSv、直近1年で1.9 ± 3.7mSvと極めて低く、脳神経血管造影検査・血管内治療における水晶体被ばく線量は少なく、白内障のリスクは高くないことが明らかになったが、今後は水晶体被ばく線量が多いとされているIVR従事者など、他の専門の職種を対象とした調査が必要と考えている。

佐々木洋教授、福田正道嘱託准教授らは、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継続し、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。2021 年度は、PA・ヨード消毒剤による角膜障害に対するレバミピド点眼の効果について検討し、レバミピド点眼は PA ヨードの術中頻回点眼による家兎眼の角膜上皮障害に対して、予防効果および治癒促進効果があることを明らかにした。

(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な研究」水晶体被ばく線量評価手法の開発と実態調査

③ 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WG）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。その一環として、徹照カメラで撮影した水晶体画像から、深層学習を用いた画像認識処理による白内障AI診断を目指し研究を進めている。今回は放射線白内障の初期変化とされているVacuoles（VC）の検出モデルの開発と診断精度の検証を行った。VC検出アルゴリズムはFaster R-CNNを用いた。学習時に画像内のVCをマーキングしやすいよう自動で瞳孔部の切り出しを行い、物体の検出にはBounding Boxという四角形で正解を示す手法とした。小さいサイズのVCの検出には、画像を分割して処理を行う手法が最も効果的であり、分割サイズを変更しつつ最適なサイズの検証も行った。検出されたVCが後嚢下中心にあるかどうかを判別するため、瞳孔縁のボケ具合から水晶体前後の位置を認識させる手法と、瞳孔中心を算出するモデルも組み込んだ。検証には簡易型徹照カメラ（LOVEOX）で撮影した画像を使用し、検出モデルの精度評価には、2018-2020年に行った第1クールから137名（ 55.2 ± 9.9 歳、男性）の画像データを検討した。VCの所見率は右眼18.2%（後嚢下中心VC：8.8%）、左眼22.6%（13.9%）であった。小さいVCに対して、元画像の3/4程度の分割検討が精度高くかつ誤検出を抑えた検出となる事が確認できた。評価した1,010画像からAIがVCと診断したものは78個あり、AIでの検出率は感度が90%、特異度が96%となった。AIによるVCの検出モデルは実用可能な精度に到達しており、放射線白内障検診における水晶体徹照画像から初期病変であるVCの自動診断に使用できると考えている。

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。昨年4月に医療法改正があり、診療における放射線被ばく線量の管理が一層重要となってきている。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し、まずは脳神経血管造影検査・血管内治療従事者が集う関連学会において白内障検診を実施した。2020年・2021年で実施した眼科検診に参加した148名（平均年齢 45.4 ± 9.3 歳、男性125名、女性23名）を対象とした。水晶体所見は眼科医による散

瞳下での細隙灯顕微鏡診断と水晶体撮影カメラにより詳細な画像診断を行った。白内障は放射線白内障の初期変化となる微小混濁 Vacuoles (VC) を中心に、皮質、核、後囊下の3主病型と Retrodots、Waterclefts の副病型を検討した。所属施設による被ばく線量提供のあった51名に関しては、水晶体線量との関連も検討した。検診参加の職種は指導医41名、専門医40名、非専門医26名、放射線技師32名、看護師9名であった。白内障有病率は、VCが右:44.6%、左:45.3%と約半数にみられ、後囊下中心にあるVCは右:24.3%、左:23.6%であった。3主病型および副病型の有病率はいずれも3%以下で、手術経験数が多い指導医とその他職種で有病率に差はなかった。51名の水晶体線量の平均は、直近5年で $7.7 \pm 12.0\text{mSv}$ 、直近1年で $1.9 \pm 3.7\text{mSv}$ であった。年齢と性別を考慮したロジスティック回帰分析の結果では、線量と白内障リスクに有意な相関はなかった。今回の結果では脳神経血管造影検査・血管内治療における水晶体被ばく線量は少なく、白内障のリスクは高くないことが示唆されたが、水晶体被ばく線量が多いとされているIVR従事者など、他の専門の職種を対象とした調査が必要と考えている。

- ③今年度は60 GHz ミリ波ばく露が家兎眼球に与える影響について、その障害発生の経時変化、治療過程、障害発生閾値検索および多様な温度・湿度環境下での眼障害閾値について検討した。標準実験室環境では60 GHz ばく露による眼障害閾値は $200\text{-}300\text{ mW/cm}^2$ 内にあることが確認できた。多様な温度・湿度環境下における60 GHz ばく露による眼障害発生閾値への影響因子は入射電力密度が主体であり、高温・高湿度は眼障害を増悪させる傾向があることが明らかになった。また、低湿度は眼障害発生を必ずしも抑制しないことも確認できた。

60 GHz ミリ波ばく露による眼部周辺皮膚とその他の皮膚の比較についても検討し、ばく露による表面温度の変化は入射電力密度、環境条件にかかわらず上眼瞼皮膚と背部皮膚で顕著な違いはないことを確認した。しかし、高温高湿度(45℃、80%)環境下では、組織障害の程度は背部皮膚より眼瞼皮膚で強くなった。閉瞼状態での眼部ばく露によっても角膜障害を生じることが観察され、ばく露による上眼瞼と背部皮膚の表面温度に差はないが背部皮下に比べて上眼瞼下の方が温度が高くなりやすいことが、その要因であることが明らかになった。眼瞼へのばく露では眼球には直接電波ばく露がなくても、ばく露量により眼障害を誘発することが初めて示され、この現象は高温・多湿環境で増悪化することも確認した。

福田 正道（嘱託准教授）

研究課題：各種点眼薬の角膜上皮細胞に対する安全性に関する研究

研究概要

2021年度は各種点眼薬の角膜上皮細胞に対する安全性に関する研究の中でも、特に「緑内障治療点眼薬」を中心に研究を行った。近年、緑内障治療点眼薬の開発は目覚ましく新規の開発、配合剤の登場に加えて後発品点眼薬の販売により緑内障治療の選択岐が広がった。我々はこれまでに、培養角膜上皮細胞による評価法（in vitro）や角膜抵抗測定装置による評価法（in vivo）を用いて、数多くの点眼薬の角膜上皮細胞に対する安全性を評価している。一般的に点眼液の防腐剤として塩化ベンザルコニウム（BAK と略）が使用されているが、これが角膜上皮障害を引き起こすことは広く認識されている。我々は動物眼を用いて BAK を含んだ抗緑内障薬と他剤を併用することで角膜上皮障害が増強することを確認した（[JOPT. 37:2021.](#)）。それとは別に、白内障手術時に消毒薬として使用される希釈ヨウ素・ポリビニルアルコール点眼・洗眼液（PAI）も角膜上皮障害を引き起こす要因の一つであることを明らかにしている。近年、BAK や PAI による角膜上皮障害に対して 2%レバミピド点眼液が予防および治療促進効果があることを明らかにした（[JOPT. 38:2022.](#)）。2%レバミピド点眼液の薬理作用にはムチン産生促進作用、酸化ストレスによる角膜上皮バリアーの障害に対する保護と治癒促進効果があることは証明されている。このような新知見により、近年では点眼液の新規開発にあたり安全性の面から点眼液の BAK 濃度を高濃度から低濃度へ、BAK 含有から非含へ、また BAK 含有から他の防腐剤への処方変更など眼表面に対する安全性の強化に関心が高まり、十分な注意が注がれる傾向がある。特にドライアイ疾患、緑内障患者など長期にわたり使用される点眼治療においては安全性を考慮することは重要な事項であり、点眼薬の製剤設計上、必須事項となっている。

初坂 奈津子 (助教)

研究課題：小児期の眼部紫外線被ばくと翼状片および白内障のリスク

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。私たちは UV 被ばくと関連があるとされる翼状片や白内障の疫学調査を、日本国内で最も UV 強度の強い西表島 (194 J/m^2) の成人を対象として行った。

対象は 2019 年 11 月に行った沖縄県竹富町西表島上原地区の一般住民を対象とした疫学調査から、40 歳以上の成人 313 名 (平均年齢 57.4 ± 11.5 歳、男性 128 名、女性 185 名) とした。翼状片および白内障は細隙灯顕微鏡下で同一医師が判定した。本調査地区は西表島出身者の他に移住者が半数を占める地域であり、問診により過去から現在までの居住地域 (幼少、小中学、高校、18-29 歳、30-39 歳、40 から現在)、それぞれの期間での戸外活動時間、眼鏡・帽子使用の有無を聴取し、眼部 UV 被ばく量を算出した。翼状片および白内障発症の発症リスクについてはロジスティック回帰分析を用いて年齢、性別を考慮して検討した。

翼状片について、左右眼どちらかに病変があった人の割合は、沖縄県出身者 129 名 41.1% (32.6-49.6 (95%CI)) が、20 歳以降からの移住者 184 名 8.2% (4.2-12.1) と比べ有意に高かった ($p < 0.001$)。翼状片のリスクは、移住者に比べ沖縄で高校卒業まで過ごした人は 6.15 倍であった ($p < 0.001$)。6 歳までの幼少期を北海道で過ごした人に比べ、沖縄で過ごした人は 25 倍 ($p = 0.002$) のリスクとなった。しかし成人後 (0-39 歳) までの眼部 UV 被ばく量も含めて検討した場合、低被ばく群に対する高被ばく群の翼状片のリスクは 2.9 倍 ($p = 0.076$) と有意傾向に留まり、翼状片のリスクは幼少期から高校卒業までの眼部 UV 被ばくの影響が、成人後の被ばくに比べ大きい可能性が示唆された。

白内障診断について、皮質、核、後囊下白内障、Retrodots (RD)、Waterclefts (WC) の 5 病型を評価し、皮質と WC は瞳孔領 3mm 以内の混濁の有無 (CEN+/-) に分類した。沖縄県出身者 102 名は成人以降の移住者 177 名に比べ、核のリスクが 8.67 (1.80-41.72, $p = 0.007$) と高値を示し、RD のリスクが 3.05 (1.20-7.73, $p = 0.019$) となった。WC は 0.17 (0.04-0.68, $p = 0.012$) と出身者でリスクは低下し、皮質と後囊下は有意な関連はなかった。翼状片と同様に、小児期の UV 被ばくが核白内障と RD のリスクになる可能性がある。

先制分子食料科学研究部

Division of Anticipatory Molecular Food Science and Technology

1. 研究課題

客員教授 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～特に食事療法・運動療法との関係について～

2. 研究概要

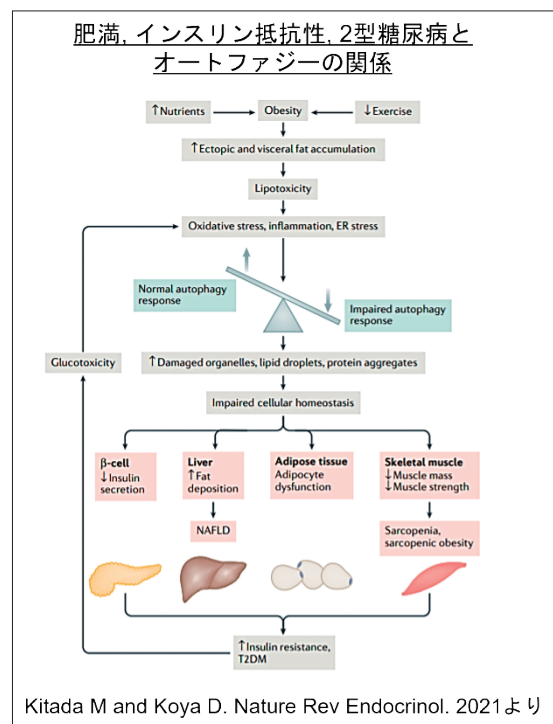
本研究部では、2014年当研究部の設立以降、生活習慣病の病態形成における栄養応答シグナル変異に着目し、アミノ酸制限（低蛋白質）食/アミノ酸改変食ならびに運動の糖尿病性腎臓病（Diabetic Kidney Disease: DKD）に対する改善効果とその機序の解明、また、サーチュイン3（Sirt3）活性低下ならびにオートファジーの低下のDKDの病態形成における役割の解明に係る基礎研究を展開してきた。その中で、2021年度は、以下の5編の原著論文を発表した。

1. 近年の大規模臨床研究の結果、Sodium glucose co-transporter2（SGLT2）阻害薬は、優れた腎保護効果を有することが明らかとされてきたが、その詳細な分子機序に関しては、未だ十分に解明されていない。今回、培養ヒト近位尿細管細胞を用い、高ブドウ糖により誘導されるオートファジーの機能低下及びインフラマゾームの活性化を含む炎症性変異を、SGLT2阻害薬が、AMP-キナーゼ（AMPK）の活性化ならびにmechanistic target of rapamycin complex1（mTORC1）の抑制と関連し、両者をともに改善することを見出した（*Cells*. 10:1457, 2021）。
2. 運動療法は、DKDに対する包括的治療の中で食事療法とともに重要であるが、その腎保護効果とその分子機序については明らかではない。今回、2型糖尿病/肥満ラットに対する週5回のトレッドミルによる運動が、糖尿病状態の腎における炎症、酸化ストレス、線維化を軽減すること、また、運動は、糖尿病腎でみられるAMPKの活性低下およびmTORC1の活性化と、それと関連するオートファジーの低下及びミトコンドリア形態的異常を改善することを見出した（*Antioxidants*. 10:1754, 2021）。
3. 我々は、これまで糖尿病マウスの近位尿細管細胞のSirt3発現低下が、ミトコンドリア異常と異常な解糖系代謝を亢進し、上皮間葉化ならびに内皮間葉化を介して腎線維化を惹起することを報告してきた。本研究では、血管内皮細胞におけるSirt3のノックダウンおよび高発現が糖尿病腎線維化を悪化させるのか改善するのかを検討した結果、Sirt3高発現は、糖尿病腎線維化を抑制したが、Sirt3ノックダウンは線維化を増強することを見出し

た。また、腎線維化を惹起する分子機構に内皮間葉化と Transforming growth factor- β (TGF β) /Smad3 を介する上皮間葉化が寄与していることを見出した (Yale 大学との共同研究)。(iScience.24:102390, 2021)。

4. 我々は、CD-1 糖尿病マウスにおいて、上皮間葉化と内皮間葉化を介して腎線維化が惹起されることを報告してきた。今回の共同研究では、血管内皮特異的グルチコイド受容体の欠損がさらに糖尿病による腎線維化を増悪すること、その機序として、炎症性サイトカインの発現増強と Wnt シグナルの増強による脂肪酸代謝異常が関連することを Interleukine-6 (IL-6) 中和抗体あるいは Wnt シグナル阻害薬 LGK974 により示した。以上より、血管内皮細胞のグルチコイド受容体の存在が、腎線維化抑制に生理的役割を演じていることが明らかとなった (Yale 大学との共同研究) (Nature Commun. 12:2368, 2021)。
5. 糖尿病腎では、高ブドウ糖あるいは蛋白尿、TGF- β の発現増加と関連して生じる解糖系酵素であるピルビン酸キナーゼ M2 (PKM2) PKM2 の二量体形成の促進が、hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) や Signal transducer and activator of transcription3 (STAT3) の発現増加を来し、さらなる解糖系関連酵素ならびに線維化関連遺伝子の発現を増加することで、DKD の病態形成に深く関わっていること、そして、TEPP46 は PKM2 の四量体の形成を促進し、二量体 PKM2 を減少させることにより HIF-1 α と STAT3 を抑制し、糖尿病状態の腎尿細管細胞における糖代謝異常と線維化を抑制することを見出した (J Diabetes Invest. 12:697-709, 2021)。

上記の原著論文に加えて、代謝疾患ならびに加齢におけるオートファジーの役割について (Nature Rev Endocrinol. 17:647-661, 2021)、腎疾患の病態形成に関わる酸化ストレスとサーチュインの関係について (Antioxidants. 10:1198, 2021)、DKD の病態形成における NAD⁺ 代謝について (Front Med (Lausanne). 8:703076, 2021)、動脈硬化症の病態形成におけるオートファジーと



メタボリックシンドロームの構成因子との関係について (*Front Cell Dev Biol.* 9:641852, 2021)、SGLT2 阻害薬の動脈硬化性疾患に対する効果について～基礎的研究ならびに臨床的研究の観点から～ (*J Clin Med.* 11:137, 2021) を総説論文 (計5編) として発表した。

今年度は、原著論文・総説論文、合わせて10編を発表することが出来たが、特に *Nature Reviews Endocrinology* の総説は、同雑誌の表紙に取り上げられるなど、高い評価を得た。

(文責 北田 宗弘)

古家 大祐（客員教授）

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きた。

2021年度は、Sodium glucose cotransporter2 (SGLT2) 阻害薬の腎保護効果の機序の解明 (*Cells*. 10: 1457, 2021)、運動の2型糖尿病/肥満ラットに対する腎保護効果の機序の解明 (*Antioxidants*. 10:1754, 2021)、血管内皮細胞における Sirt3 の糖尿病腎線維化に係る役割の解明 (Yale 大学との共同研究) (*iScience*.24:102390, 2021)、血管内皮細胞のグルチコイド受容体の腎線維化抑制に対する役割の解明 (Yale 大学との共同研究) (*Nature Commun.* 12:2368, 2021)、腎尿細管細胞におけるピルビン酸キナーゼ M2 (PKM2) の二量体形成の促進の DKD の病態形成における役割の解明 (*J Diabetes Invest.* 12:697-709, 2021) についての研究成果をそれぞれ原著論文として発表した。

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
～特に食事療法・運動療法との関係について～

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、mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1)・AMP-キナーゼ (AMPK) の変異) と酸化ストレス・炎症・オートファジー機能不全との関係と、それらの治療標的としての意義の解明を研究テーマに掲げ、基礎研究を進めてきた。

近年の大規模臨床研究の結果、Sodium glucose co-transporter2 (SGLT2) 阻害薬は、優れた腎保護効果を有することが明らかとされてきたが、その詳細な分子機序に関しては、未だ十分に解明されていない。今回、培養ヒト近位尿細管細胞を用い、高ブドウ糖により誘導されるオートファジーの機能低下及びインフラマゾームの活性化を含む炎症性変異を、SGLT2 阻害薬が、AMP-キナーゼ (AMPK) の活性化ならびに mechanistic target of rapamycin complex1 (mTORC1) の抑制と関連して、両者ともに改善することを見出した (*Cells*. 10: 1457, 2021)。

また、運動療法は、DKD に対する包括的治療の中で食事療法とともに重要であるが、その腎保護効果と分子機序については明らかではない。今回、2型糖尿病/肥満ラットに対する週5回のトレッドミルによる運動が、糖尿病状態の腎における炎症、酸化ストレス、線維化を軽減すること、また、運動は、糖尿病腎でみられる AMPK の活性低下および mTORC1 の活性化と、それと関連するオートファジーの低下及びミトコンドリア形態的異常を改善することを見出した (*Antioxidants*. 10:1754, 2021)。

加えて、糖尿病を含む代謝疾患の病態ならびに加齢におけるオートファジーの役割について (*Nature Rev Endocrinol*. 17:647-661, 2021)、腎疾患の病態形成に関わる酸化ストレスとサーチュインの関係について (*Antioxidants*. 10:1198, 2021)、DKD の病態形成における NAD⁺ 代謝について (*Front Med (Lausanne)*. 8: 703076, 2021)、動脈硬化症の病態形成におけるオートファジーとメタボリックシンドロームの構成因子との関係について (*Front Cell Dev Biol*. 9:641852, 2021)、SGLT2 阻害薬の動脈硬化性疾患に対する効果について～基礎的研究ならびに臨床的研究の観点から～ (*J Clin Med*. 11:137, 2021) を総説論文としてそれぞれ発表した。

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

客員教授 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。候補核酸の設計は終えている。

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る (2021,6,4 日本透析学会で発表)。金沢工業大学との共同開発研究は終了した。

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、統計処理を終え、論文投稿中である。

(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治療抵抗性因子の解析
3. 子宮頸癌に対する BCG-CWS がん免疫療法の効果と免疫応答

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 割は生涯に一度は経験するとされる。感染の 9 割は免疫誘導により自然に消退し、その一部、およそ 1000 人に 1 人ぐらいが子宮頸癌になる。

欧米先進国では、子宮頸癌撲滅を目指した HPV 検査を一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種になりつつある。一方、日本では子宮頸がん検診受診率と HPV ワクチン接種率の低迷が続いており、この 20-30 年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。このまま行くと先進国の中で子宮頸癌の最も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。この方法を用いて HPV 感染が疑わしい組織を 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、まだまだ HPV に関して究明すべき事柄は残されている。実際の臨床現場では、同じ患者の子宮頸部細胞と子宮頸部病変組織から同定された HPV 型結果の乖離や多重 HPV 型陽性例が存在することがあり、このような症例では癌の原因としての HPV 型を決定できない。また膣や外陰部病変や癌とその原因 HPV 型の関係についても十分研究されていない。

まず我々は、膣における HPV 感染と膣癌について Molecular Mapping 法による解析を行った。その結果、膣上皮には低リスク型から高リスク型までさまざまな HPV 型が感染すること、子宮頸部に比べ膣では HPV53, 66, 73 型などの高リスク候補型や HPV81,90 型など低リスク型

HPVによる感染が多いことを明らかにした (*Cancers (Basel)* . **13**: 3260, 2021)。さらに、子宮頸癌の約7割がHPV16, 18型感染であるが、腫癌の解析では高リスク、高リスク候補型などが各1例ずつに陽性となり、HPV16, 18型が多い傾向はなかった。今後症例数を増やした検討が必要ではあるが、組織によって癌化メカニズムが異なる可能性やHPV型グループ毎に組織嗜好性が異なる可能性がある。

術前に市販検査でHPV陰性または複数のHPV型が陽性であった頸癌症例について組織Molecular Mapping法による解析を行ったところ、前者の半数がHPV陽性となり、後者はすべて単独HPV型陽性であった (*PLoS One*. **17**: e0265996, 2022)。この結果はQuintらが示したOne lesion, one HPV typeの原則を示すものである。癌組織からHPV6型など低リスク型は検出されなかったが、新たに検出された型はHPV16, 18型と高リスク型でないHPV67, 82型であった。以上の結果は、やはり癌には低リスクHPV型は関与しないこと、また高リスク型とされていないHPV型（高リスク候補型）が2つ癌から同定されたことより、高リスクHPV型について再考する必要があると思われる。術前検査でHPV陰性であったものが陽性になった理由を明らかにするため、E1, E2, E6, L1領域遺伝子領域を解析したところ、HPV陰性症例ではこれらの一部に欠失が認められ、特にHPV16型DNA遺伝子の細胞遺伝子内への組み込みが疑われた。これらの症例では、遺伝子組み込みによりHPV-DNA複製が制限されコピー数が減ったために検出されなかった可能性がある。一方、HPV67型に関しては、遺伝子欠失はなく、単に市販の検査では検出できない型であったためと思われる。今後、子宮頸癌検診に市販のHPV検査を用いる場合には、一部の浸潤癌が偽陰性となる可能性があり、注意すべきである。今後、すべての高リスク型を検出できる新規検査法を開発し、それを用いた研究が必要と考えられる。

(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治療抵抗性因子の解析

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。この疾患の治療として、一般に子宮頸部円錐切除術が選択される。この方法で子宮は温存されるが、その合併症として妊娠流産・早産、低出生体重児出産など周産期異常の合併が報告されている。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おり、晩婚化が拍車をかけ、未婚時に本疾患を発症して上記手術を受けた患者が周産期異常を恐れたり悩んだりする機会が増えている。したがって、妊孕性に影響を与えない治療法の開発が待たれる。その1つとして、我々はCIN2/3の治療に蛋白変性剤であるフェノールやトリクロール酢酸などを用いた子宮頸部Chemical peeling療法を開発した。現在までに500例以上に試みた。

フェノール法によって、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年かかることが判明した。治癒までの期間をより短縮し、無臭であるという利点から、現在はTCA療法を主体に実施している。これまでのところ本療法に重篤な合併症はなく、妊娠への影響もみとめていない。

本治療に抵抗する（治癒までの期間が長い）症例について、その原因を調査したところ、免

疫不全、高グレード病変、VAIN 合併、HPV16, 18 型や高リスク候補型 HPV 陽性、大きい病変が関連した。免疫不全症例を除いた多変量解析では、高グレード病変、VAIN 合併、HPV16, 18 型陽性が治療抵抗性に関連する独立因子であった（論文準備中）。現在、TCA 療法の効果についても同様の検討を行っている。

(3) 子宮頸癌に対する BCG-CWS が免疫療法の効果と免疫応答

103 例の子宮頸癌について 13 例の BCG-CWS ワクチン接種群と非接種群 90 例の予後を比較した。BCG-CWS は治療開始前あるいは治療開始早期から接種した。その結果、COX hazard model 解析では Hazard ratio: 0.2108, $p=0.008$ by the Cox model となり、本療法により長期予後は明らかに改善された（Medicine, in press, 2022）。著効例には、脳転移をきたした stage-4 症例や明らかな骨盤リンパ節転移を症例があり、現在まで 5 年以上生存中である。著効例 4 症例について免疫組織染色を行ったところ、全例で癌組織周辺に多数の CD4, CD8 リンパ球の浸潤がみられた。通常、子宮頸癌の周囲には免疫抑制性 T リンパ球などが集まっているという報告があるが、これらの症例では少数散見されるのみであった。この結果は BCG-CWS 接種により、細胞性免疫活性化が誘導され、免疫抑制も解除されたことによって予後を改善させた可能性がある。BCG 無効例のうち 2 例は治療後も喫煙をやめなかった症例であり、がん治療中に生活習慣を変えることも重要と思われた。がん免疫治療として、現在は主流の免疫チェックポイント阻害薬が注目されているが、古典的ながん免疫アジュバント療法である BCG-CWS 療法が子宮頸癌に有効であることが世界で初めて示めされた。本療法は安価であり、患者にとっては朗報であろう。現在、BCG 接種後の NK 活性や HPV16E6 蛋白に対する Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) 活性化について調査しており、有効性をサポートする結果を得ている。

3. 共同研究について

すべての癌誘発 HPV 型を検出できる HPV 検査法の開発を企業と共同で進めている。BCG-CWS が免疫治療に関しては第 3 相ヒト治験に向けて企業へ働きかけている。

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 Mar19
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
6. Shibata T, Shah S, Evans T, et al. Expansion of Human Papillomavirus-Specific T Cells in Periphery and Cervix in a Therapeutic Vaccine Recipient Whose Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Regressed. *Front Immunol.* 12: 645299, 2021
7. Okayama K, Sasagawa T, Teruya K, et al. Profiles of Human Papillomavirus Detection of the Multinucleated Cells in Cervical Smears. *Microorganisms.* 9 (8) : 1575, 2021
8. Sakamoto J, Saito M, Zhang S, Takakura M, Takagi H, Sasagawa T. Determination of human papillomavirus type in archival tissue specimens of invasive cervical cancer using molecular mapping and E6/E7-based polymerase chain reaction. *PLoS One.* 17 (4) : e0265996, 2022
9. Shibata T, Sasagawa T et al. A retrospective study of immunotherapy using the cell wall skeleton of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG-CWS) for cervical cancer. *Medicine*, in press, 2022

(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。今年度はバイオバンク室が設置され、臨床検体の保管や有効活用に関するルールやバイオバンク運営委員会なども整備された。

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ます。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ます。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

相談内容	担当者	問い合わせ先(委員会)	備考
<2021年度新設> バイオバンク	新井田教授	バイオバンク管理委員会	臨床検体の収集や利用
共同利用研究 機器の使用	石垣教授 高田講師 谷口講師 坂本助教	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 シーケンサーの解析は受託
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 教育訓練必須
動物実験、胚操作 遺伝子改変動物 作製支援	西園講師 宮越技術職員	動物管理室 (動物実験委員会)	要事前許可 教育訓練必須
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 教育訓練および健診が必須
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)	事前申請が必要
毒劇物を含む 化学薬品の 使用・保管	益岡教授 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	平松技術補佐員	病理組織室	標本作製の受託 担当者へ直接依頼
電子顕微鏡観察	中村助手	共同利用センター	担当者へメールで依頼

発明・知的財産, COI 管理、契約等	高田課長 (産学連携 コーディネーター)	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	三谷事務員	研究推進課	業務は臨床研究 支援室が担当
フリーザー室	逆井講師 三谷事務員	臨床研究支援室	故障フリーザーや ドライアイス作製の バックアップ

* 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。また、電子カルテ情報の取得等に関しては病院内の医療情報部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、事前の申請と委員会の審議を経て許可を得てから実験を開始することができる。また、学外からの遺伝子改変マウス等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利用すると、安全かつ安価に導入することが可能である。動物の感染事故予防の観点から、マウス個体での搬入は推奨していない。令和3年度に共通大型機器整備事業としてマイクロマニピレーターシステムが導入され、遺伝子改変マウス・ラットの作製支援サービスが運用開始された。遺伝子改変マウス・ラット（および遺伝子組換え細胞を導入したウサギなど）を使用する場合は、事前に組換えDNA実験の申請、委員会審査後の許可と教育訓練の受講が必須である。動物実験および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）に問い合わせいただきたい。

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1563.2㎡）が、施設の老朽化が目立ちはじめ、2021年度は実際に基礎研究棟3階の空調設備が経年劣化で破損するなど、早急な改善が必要である。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。2021年度は新任の西園講師が室長として動物管理室の業務全般の運営を開始した。通常業務としては、荒井剛志技術員（主任）、村野秀和技術員、泉知里技術員、宮越友紀技術員（主任）、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。

2021年度動物実験計画承認数は118件、所属部門は基礎系11、臨床系17、看護2、一般教育機構1、総合医学研究所7であった。動物実験計画は昨年度より増加しており、動物実験の重要性が増していると推察できる。一方で、年間使用動物数はマウス9,749匹、ラット908匹、

ウサギ 218 匹、モルモット 46 匹、スナネズミ 48 匹（合計 10,969 匹）であり、昨年度よりも大幅に削減できており、本学で 3R のうち Reduction の取り組みが浸透してきている。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。さらに 2021 年度はフィルタートラップを用いたスワブ法による検査を試験的に 6 月と 10 月に実施し、困動物の削減に向け実証データを重ね、2022 年度より順次移行する予定である。

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。

昨年度と同様に、2021 年度も看護学部の中野裕之教授を責任者として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。

本学においても遺伝子改変マウス使用数の増加に対応するためには遺伝子改変動物の作製やクリーンアップ、システムの導入等を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ことから、専用の胚操作室を設置し運用してきた。2016 年度から 2021 年度までの胚操作受託業務は、凍結精子融解が 16 件、体外受精が 185 件、凍結が 179 件、移植が 72 件、凍結精子作製が 13 件で、合計 464 件を実施してきた。2021 年度だけでも 97 件の胚操作を実施しており、着実に学内の研究を支援している。前述したように、本学における動物実験計画数は増加しているにもかかわらず、使用動物数は着実に減少しており、胚操作支援事業は系統保存や計画繁殖、飼育室の省スペース化、他機関との授受などに多大な貢献をしている。令和 3 年度からはマウスに加え、ラットでの胚操作を実施するために設備を設置し、試験運用を開始した。さらにゲノム編集による遺伝子改変マウスの作製支援サービスの試験運用も開始し、学内から 1 件、学外から 1 件の遺伝子改変マウスの作製を開始している。本学オリジナルな遺伝子改変動物の作製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の実現に近づいている。

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の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。2021 年度も 3R に配慮して使用動物数を減らし、順次導入されてきたマウス IVC ラックに適応するため、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継続して実施している。

さらに、2021 年度から新設したウサギの自動洗浄飼育ラックおよびモルモット飼育ラックについても運用を開始した。このうち、本年度はウサギ 29 匹、モルモット 24 匹が新設ラックで飼育され、内部監査時に外部委員より、より良い飼育環境での実験動物の飼育を実現できていると評価された。

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・ラット胚操作や遺伝子改変動物の作出に関わる支援業務を強化して行

く予定である。施設面においては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、研究支援業務の拡充と、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示してあり、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できるために、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・分野からの依頼をうけ、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。平松有香技術補佐員がサンプル作製を支援するようになったことで、従来よりも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して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、主として病院職員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。

6. バイオバンク室

医学研究において血清、血漿、尿、涙などの体液や DNA、RNA といった核酸の保管は目前の研究材料として有用であるだけでなく、将来の共同研究や産学連携での実験材料としても貴重な財産である。これらを保管、管理、運用する部署として10月からバイオバンク室を共同利用センター内に新設した。室長は新井田要教授である。すでに設置されている病院のゲノム医療センターや学内のフリーザー室に加えて、バイオバンク管理委員会とも連携して、価値のある臨床検体の保存と有効活用を目指していく予定である。

（文責 石垣 靖人）

2021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. Watanabe Asuka, Togi Misa, Koya Terutsugu, Taniguchi Makoto, Sakamoto Takuya, Iwabuchi Kuniyoshi, Kato Tomohisa, Shimodaira Shigetaka: Identification of CD56dim subpopulation marked with high expression of GZMB/PRF1/PI-9 in CD56+ interferon- α -induced dendritic cells, *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*, 26: 5; 313-327, 2021.
2. Shintani Akari, Sakata-Haga Hiromi, Moriguchi Keiichi, Tomosugi Mitsuhiro, Sakai Daisuke, Tsukada Tsuyoshi, Taniguchi Makoto, Asano Masahide, Shimada Hiroki, Otani Hiroki, Shoji Hiroki, Hatta Junko, Mochizuki Takashi, Hatta Toshihisa: MC5R Contributes to Sensitivity to UVB Waves and Barrier Function in Mouse Epidermis, *JID innovations*, 1: 3; 100024, 2021.
3. Katsuhito Miyazawa, Dan Nakai, Yuka Nakamura, Takanori Tatsuno, Shinya Inoue, Yusuke Nakazawa, Yasuhito Ishigaki: Effects of the xanthine oxidase inhibitor, febuxostat, on the expression of monocyte chemoattractant protein-1 and synchronous genes in MDCK cells treated with calcium oxalate monohydrate crystals, *International Journal of Urology*, 28: 339, 2021.
4. (Sakai Shota), Makino Asami, Nishi Akihito, Ichikawa Takeshi, Yamashita Tadashi, Taniguchi Makoto, Tokudome Yoshihiro, Hirabayashi Yoshio, Akiyama Masashi, Crumrine Debra, Uchida Yoshikazu, Elias Peter M, Tsuchida Tetsuya, Hamanaka Sumiko: Pathogenic and Compensatory Mechanisms in Epidermis of Sphingomyelin Synthase 2-Deficient Mice, *Skin pharmacology and physiology*, 34: 5; 246-252, 2021.
5. (Zhang Xuewei), Sakamoto Wataru, Canals Daniel, Ishibashi Masumi, Matsuda Masaya, Nishida Kentaro, Toyoshima Masafumi, Shigeta Shogo, Taniguchi Makoto, Senkal Can E, Okazaki Toshiro, Yaegashi Nobuo, Hannun Yusuf A, Nabe Takeshi, Kitatani Kazuyuki: Ceramide synthase 2-C24:1 -ceramide axis limits the metastatic potential of ovarian cancer cells, *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 35: 2; e21287, 2021.
6. Emi Kawakita, Fan Yang, Asako Kumagai, Yuta Takagaki, Munehiro Kitada, Yasuo Yoshitomi, Takayuki Ikeda, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya: Metformin mitigates DPP-4 inhibitor-induced breast cancer metastasis via suppression of mTOR signaling, *Molecular Cancer Research*, 19: 1; 61-73, 2021.
7. (Souichi Nukuzuma), Chiyoko Nukuzuma, Masanori Kameoka, Shigeki Sugiura, Kazuo Nakamichi, Takafumi Tasaki, Koushi Hidaka, Tsutomu Takegami: Characterization of JC Polyomavirus Derived from COS-IMRb Cells, *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 74: 1; 48-53, 2021.
8. Teppei Shibata, Masahito Ikawa, Ryo Sakasai, Yasuhito Ishigaki, Etsuko Kiyokawa, Kuniyoshi Iwabuchi, Dharendra P. Singh, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo: Lens-specific conditional knockout of tropomyosin 1 gene in mice causes abnormal fiber differentiation and lens opacity, *Mechanisms of Ageing and Development*, 196: 111492, 2021.
9. (Hiraoka H), Nomura R, Takasugi N, Akai R, Iwawaki T, Kumagai Y, Fujimura M, Uehara T: Spatiotemporal analysis of the UPR transition induced by methylmercury in the mouse brain, *Arch Toxicol*, 95: 1241-1250, 2021.
10. (Duwaerts CC), Siao K, Soon RK Jr, Her C, Iwawaki T, Kohno K, Mattis AN, Maher JJ: Hepatocyte-specific deletion of XBP1 sensitizes mice to liver injury through hyperactivation of IRE1 α , *Cell Death Differ*, 28: 1455-1465, 2021.
11. Hidehito Saito-Takatsuji, Yasuo Yoshitomi, Yasuhito Ishigaki, Shoko Yamamoto, Noriaki Numata, Yasuo Sakai, Masayoshi Takeuchi, Naohisa Tomosugi, Shogo Katuda, hideto Yonekura, Takayuki Ikeda: Protective Effects of Collagen Tripeptides in Human Aortic Endothelial Cells by Restoring ROS-Induced Transcriptional Repression, *Nutrients*, 13: 2226, 2021.
12. (Koji Koike), Chikako Yoshikawa, Yasuhito Ishigaki, Nobutaka Suzuki, kouichi Sugiura, Tiger Koike, Fumihide Takano: Porcine placental extract modulates monocytic immune responses in vitro and in postmenopausal women, *日本補完代替医療学会誌*, 18: 1; 7-21, 2021.
13. (Baral H), Sekiguchi A, Uchiyama A, Nisaa Amalia S, Yamazaki S, Inoue Y, Yokoyama Y, Ogino S, Torii R, Hosoi M, Akai R, Iwawaki T, Ishikawa O, Motegi SI: Inhibition of skin fibrosis in systemic sclerosis by botulinum toxin B via the suppression of oxidative stress, *J Dermatol*, 48: 1052-1061, 2021.

14. Masahito Kawaguchi, Ayumu Segawa, Kazuhiro Shintani, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Katsutaka Yonezawa, Takeshi Sasamoto, Ayumi Kaneuji, Norio Kawahara: Bone formation at Ti-6Al-7Nb scaffolds consisting of 3D honeycomb frame and diamond-like carbon coating implanted into the femur of beagles, *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied bio-materials*, 109: 1283-1291, 2021.
15. Takayuki Ikeda, Yoshino Yoshitake, Yasuo Yoshitomi, Hidehito Saito-Takatsuji, Yasuhito Ishigaki, Hideto Yonekura: EAPC2 acts as a negative regulator in Matrigel-driven tubulogenesis of human microvascular endothelial cells, *Scientific reports*, 11: 19453, 2021.
16. (Roy A), Tomaz da Silva M, Bhat R, Bohnert KR, Iwawaki T, Kumar A: The IRE1/XBP1 signaling axis promotes skeletal muscle regeneration through a cell non-autonomous mechanism, *Elife*, 10: e73215, 2021.
17. Nobuo Kariyama, Hiromi Sakata-Haga, Tsuyoshi Tsukada, Hiroki Shimada, Makoto Taniguchi, Toshihisa Hatta : Rapid bone staining with hair removal (RAP-B/HR): a non-destructive and rapid whole-mount bone staining protocol optimized for adult hairy mice, *Scientific reports*, 11: 1950, 2021.
18. Haruhiko Kawaguchi, Takuya Sakamoto, Terutsugu Koya, Misa Togi, Ippei Date, Asuka Watanabe, Kenichi Yoshida, Tomohisa Kato, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Shigetaka Shimodaira: Quality Verification with a Cluster-Controlled Manufacturing System to Generate Monocyte-Derived Dendritic Cells, *Vaccines*, 9: 5; 533, 2021.
19. (Maya Mizuno), Hideaki Kitahara, Kensuke Sasaki, Masahiko Tani, Masami Kojima, Yukihisa Suzuki, Takafumi Tasaki, Yoshinori Tatematsu, Masafumi Fukunari, Kanako Wake: Dielectric property measurements of corneal tissues for computational dosimetry of the eye in terahertz band in vivo and in vitro, *Biomedical Optics Express*, 12: 3; 1295-1307, 2021.
20. Yoritaka Fujii, Makoto Taniguchi, Shingo Nagaya Yoshibumi Ueda, Chieko Hashizume, Ken Watanabe, Hiroyuki Takeya, Takeo Kosaka, Toshiro Okazaki: A novel mechanism of thrombocytopenia by PS exposure through TMEM16F in sphingomyelin synthase 1 deficiency, *Blood advances*, 5: 20; 4265-4277, 2021
21. Takafumi Kawanami, Haruka Kawanami-Iwao, Takanobu Takata, Yasuhito Ishigaki, Naohisa Tomosugi, Tsutomu Takegami, Hiroto Yanagisawa, Shino Fujimoto, Tomoyuki Sakai, Yoshimasa Fujita, Kazunori Yamada, Shuichi Mizuta, Hiroshi Kawabata, Toshihiro Fukushima, Yuko Hirose, Yasufumi Masaki: Comprehensive analysis of protein-expression changes specific to immunoglobulin G4-related disease, *Clinica Chimica Acta*, 523: 45-57, 2021

総説

1. Taniguchi Makoto; Okazaki Toshiro: Role of ceramide/sphingomyelin (SM) balance regulated through "SM cycle" in cancer, *Cellular signalling*, 87: 110119, 2021.

短報

1. Nishizono H, Hayano Y, Nakahata Y, Ishigaki Y, Yasuda R: Rapid generation of conditional knockout mice using the CRISPR-Cas9 system and electroporation for neuroscience research, *Molecular Brain*, 14: 1; 148, 2021.

学会・研究会発表

国際学会（一般演題）

1. (M. Tani), T. Kawasaki, M. Mizuno, S. Komatsu, Y. Izumi, G. Ohori, H. Kitahara, T. Furuya, K. Yamamoto, K. Matsuo, K. Tsukiyama, K. Sakai, M. Kojima, Y. Suzuki, T. Tasaki, Y. Tatematsu, M. Fukunari: THz Spectroscopy of Biological Molecules and Tissues, and Influences of THz-Wave Irradiation to Biological Systems, *THz-Bio 2020 - 9th International THz-Bio Workshop*, Web, 2021.04.
2. (Tetsuo Nakayama), Shiko Kuribayashi, Takao Iwawaki, Junko Hirato, Ryoko Akai, Yasumori Fukai, Hirohito Tanaka, Taku Tomizawa, Yu Hashimoto, Motoyasu Kusano, Toshio Uraoka: ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS IS ASSOCIATED WITH CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, *Digestive Disease Week 2021*, Web 開催, 2021.05.

3. (Srividhya Iyer), Lakshmi Kolara, Christian Melendez-Suchi, Sara Higsley, Veronica Butler, John Lipold, Takao Iwawaki, Maria Almeida, Kartik Shankar, Douglas Adams: The ER sensor, IRE1, promotes bone formation by increasing nuclear localization of β -catenin in osteoprogenitors, FASEB SRC The ER Conferences, Web 開催, 2021.06.
4. Tomoko Ishikura, Hideaki Shiga, Yuka Nakamura, Takako Kanitani, Yasuhiro Ishigaki, Takaki Miwa: Treatment with nasally administered adipose-derived stem cells from GFP transgenic mice in olfactory impaired mice, 第20回 Asian Research Symposium in Rhinology, Web 開催, 2021.09.
5. (José R. Navarro-Betancourt), Joan Papillon, Julie Guillemette, Takao Iwawaki, Andrey V. Cybulsky: A Non-canonical Role for IRE1 α in Podocyte Endoplasmic Reticulum (ER)-phagy, KIDNEY WEEK 2021, Web 開催, 2021.11.

全国学会・研究会（シンポジウム）

1. (中山哲雄), 栗林志行, 岩脇隆夫, 平戸純子, 深井泰守, 富澤琢, 橋本悠, 田中寛人, 草野元康, 浦岡俊夫: 炎症性腸疾患における小胞体ストレス応答の関与について, 第101回日本消化器内視鏡学会総会, 広島, 2021.05.
2. 岩脇隆夫: 細胞ストレス応答の発展的研究から迫る疲労の分子メカニズム, 第17回日本疲労学会総会・学術集会, Web 開催, 2021.07.
3. 赤井良子, 黒田絵莉子, 濱嶋尚代, 岩脇隆夫: ATF4 の翻訳活性化機構に赤色蛍光/発光レポーターを応用した統合ストレス可視化モデルマウスの開発, 第73回日本細胞生物学会大会, 京都, 2021.07.

全国学会・研究会（一般演題）

1. 西条旨子, Vu Thi Hoa, Pham Ngoc Thao, 田崎隆史, Pham The Tai, Do Quyet, 西野善一, 西条寿夫: ベトナムにおける周産期ダイオキシン曝露の9歳児体内時計に及ぼす影響, 第91回日本衛生学会学術総会, 富山(オンライン), 2021.03.
2. 野尻正史, 石毛陽子, 塩谷郁代, 山村孝一, 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: 呼吸器病棟入院患者における転倒転落に関する分析, 第61回日本呼吸器学会学術講演会, 東京(WEB), 2021.04.
3. 高原 豊, 石毛陽子, 塩谷郁代, 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, 加藤 諒, 四宮祥平, 川崎靖貴, 及川理恵子, 藤本由貴, 及川 卓, 長内和弘, 水野史朗: 硬化性骨転移を呈する非小細胞肺癌の臨床的特徴と遺伝子変異の関係, 第61回日本呼吸器学会学術講演会, 東京(WEB), 2021.04.
4. (池畑政輝), 鈴木敬久, 上條敏生, 吉江幸子, 田崎隆史, 小島正美, 佐々木洋: 3次元組織培養モデルを用いた60GHz帯電波の眼障害評価手法の検討, 第94回日本産業衛生学会, 松本, 2021.05.
5. 赤井良子, 黒田絵莉子, 濱嶋尚代, 岩脇隆夫: 赤色蛍光/発光レポーターにATF4の翻訳活性化機構を応用した統合ストレス可視化モデルマウスの開発, 第68回日本実験動物学会, Web 開催, 2021.05.
6. 石倉友子, 志賀英明, 中村有香, 蟹谷貴子, 石垣靖人, 三輪高喜: 嗅上皮傷害マウスにおける脂肪幹細胞経鼻移植の検討, 第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, Web, 2021.08.
7. 牛本千春子, 國井建司郎, 井上慎也, 赤井良子, 岩脇隆夫, 宮澤克人: 生体イメージングマウスを用いた腎結晶形成における酸化ストレス応答の解析, 日本尿路結石症学会第31回学術集会, Web, 2021.08.
8. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第84回日本生化学会大会, 京都, 2021.09.
9. 石田秀俊, 柴田哲平, 中村有香, 石垣靖人, 佐々木洋, 久保江理: Shumiya Cataract Ratにおける白内障関連遺伝子の解析, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
10. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第94回日本生化学会大会, 名古屋(Web 開催), 2021.11.
11. 中村有香, 石垣靖人: 電子顕微鏡下におけるヒト細胞内 mRNA タンパク質構造のイメージング, 第94回日本生化学会大会, Web, 2021.11.

12. 田崎隆史, 佐々木隼人, 佐々木宣哉: UBR4-HPV16E7 相互作用の分子機構, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜市(ハイブリット開催), 2021.12.
13. 逆井 良, 若杉光夫, 松井 理, 砂谷優実, 西條将文, 松永司, 岩淵邦芳: カンプトテシンは DNA 損傷後の転写の回復を阻害しシスプラチンに対する殺細胞効果を増強する, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2121.12.

地方学会・研究会(一般演題)

1. 石毛陽子, 田中琢弥, 塩谷郁代, 山村孝一, 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, 長内和弘, 水野史朗: ジアフェニルスルホンによる薬剤性障害の 1 例, 第 86 回呼吸器合同北陸地方会, 新潟(WEB), 2021.05.
2. 田中琢弥, 野尻正史, 石毛陽子, 塩谷郁代, 山村孝一, 佐久間貴士, 西木一哲, 中瀬啓介, 加藤 諒, 四宮祥平, 川崎靖貴, 高原 豊, 東野茉莉, 藤本由貴, 及川 卓, 長内和弘, 水野史朗: 顎口虫による好酸球性肺炎の一例, 第 86 回呼吸器合同北陸地方会, 新潟(WEB), 2021.05.
3. 藤井 愛, 砂谷 優実, 古市 賢吾, 藤本 圭司, 足立 浩樹, 岩淵 邦芳, 横山 仁: ヒト糸球体内皮細胞 DNA 損傷による VI 型コラーゲン分泌機序の解明, 金沢医科大学医学会 第 56 回学術集会, 内灘, 2021.07.
4. 石毛陽子, 田中琢弥, 塩谷郁代, 山村孝一, 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, 長内和弘, 水野史朗: 胸水を伴った好酸球性多発血管炎性肉芽種症の 1 例, 第 87 回呼吸器合同北陸地方会, 富山(WEB), 2021.10.
5. 田中琢弥, 石毛陽子, 塩谷郁代, 山村孝一, 佐久間貴士, 西木一哲, 野尻正史, 中瀬啓介, 加藤 諒, 四宮祥平, 高原 豊, 藤本由貴, 中川 研, 及川 卓, 長内和弘, 水野史朗: 急性肺血栓塞栓症を合併した重症 COVID-19 の 1 例, 第 87 回呼吸器合同北陸地方会, 富山(WEB), 2021.10.

その他(一般演題)

1. 黒田絵莉子, 赤井良子, 濱嶋尚代, 岩脇隆夫: ミトコンドリア異常を可視化するマウスの作製に向けた新規 FRET レポーター遺伝子の開発, 第 56 回金沢医科大学医学会・学術集会, 内灘, 2021.07.
2. 石垣靖人: 再生医療における電顕観察の活用, 医学生物学電子顕微鏡技術学会, Web, 2021.10.

先端医療研究領域

著書

1. (長村登紀子), 掛江直子, 西脇聡史, 田野崎隆二, 室井一男, 小林博人, 山口照英, 内田恵理子, 藤原康宏, 高橋敦子, 長井一浩, 伊藤経夫, 横濱章彦, 尾上和夫, 高橋恒夫, 平井雅子, 丸橋隆行, 小屋照継, 下平滋隆, 中山享之, 山崎理絵, 岸野光司, 高梨美乃子, 池田和彦, 菊田 敦, 菅原 桂, 畠賢一郎, 加畑 馨, 菅野 仁, 高源ゆみ, 坂本卓弥, 棚 美紗, 加藤栄史, 高見太郎, 坂井田功, 各務秀明, 小野寺雅史, 金子 新: 樹状細胞療法と樹状細胞, 細胞治療認定管理士制度指定カリキュラム 第2版(菅野 仁・長村 登紀子), 161-163, 中外医学社, 東京, 2021.
2. 新井田要: TSC1(関連疾患: 結節性硬化症 関連遺伝子: TSC2), 小児科診療 Vol.84 No.11 小児遺伝子疾患事典, 1494-1498, 診断と治療社, 東京, 2021.

学術論文

原著

1. Watanabe A, Togi M, Koya T, Taniguchi M, Sakamoto T, Iwabuchi K, Kato T, Shimodaira S. Identification of CD56dim subpopulation marked with high expression of GZMB/PRF1/PI-9 in CD56+ interferon- α -induced dendritic cells, *Genes to cells*. 2021 May; 26(5): 313-327.
2. Tasuku Hayashi, Tomoyuki Shibata, Masakatsu Nakamura, Naoko Sakurai, Hikaru Takano, Masafumi Ota, Tomoe Nomura-Horita, Ranji Hayashi, Takeo Shimasaki, Toshimi Ostuka, Tomomitsu Tahara, Tomiyasu Arisawa: MAFK Polymorphisms Located in 3'-UTR are Associated with Severity of Atrophy and CDKN2A Methylation Status in the Gastric Mucosa, *GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS*, 25: 255-262, 2021.
3. Date I, Koya T, Sakamoto T, Togi M, Kawaguchi H, Watanabe A, Kato T Jr, Shimodaira S. Interferon- α -Induced Dendritic Cells Generated with Human Platelet Lysate Exhibit Elevated Antigen Presenting Ability to Cytotoxic T Lymphocytes. *Vaccines (Basel)*. 2020 Dec 24; 9(1): 10.
4. (Takino J), Sato T, Nagamine K, Sakasai-Sakai A, Takeuchi M, Hori T: Suppression of hepatic stellate cell death by toxic advanced glycation end-products. *Biol. Pharm. Bull.*, 44: 1; 112-117, 2021.
5. Ura H, Togi S, Niida Y: Target-capture full-length double-strand cDNA sequencing for alternative splicing analysis, *RNA Biology*, 18: 11; 1600-1607, 2021.
6. (Takino J), Sato T, Kanetaka T, Okihara K, Nagamine K, Takeuchi M, Hori T: RasGRP2 inhibits glyceraldehyde-derived toxic advanced glycation end-products from inducing permeability in vascular endothelial cells. *Sci. Rep.*, 11: 2959, 2021.
7. Ura H, Togi S, Niida Y: Targeted Double-Stranded cDNA Sequencing-Based Phase Analysis to Identify Compound Heterozygous Mutations and Differential Allelic Expression, *Biology*, 10: 4; 256, 2021.
8. Togi S, Ura H, Niida Y: Optimization and Validation of Multimodular, Long-Range PCR-Based Next-Generation Sequencing Assays for Comprehensive Detection of Mutation in Tuberous Sclerosis Complex, *The Journal of Molecular Diagnostics*, 23: 4; 424-446, 2021.
9. Saito-Takatsuji H, Yoshitomi Y, Ishigaki Y, Yamamoto S, Numata N, Sakai Y, Takeuchi M, Tomosugi N, Katuda S, Yonekura H, Ikeda T: Protective Effects of Collagen Tripeptides in Human Aortic Endothelial Cells by Restoring ROS-Induced Transcriptional Repression. *Nutrients*, 13: 2226, 2021.
10. Togi S, Ura H, Niida Y: Application of Combined Long Amplicon Sequencing (CoLAS) for Genetic Analysis of Neurofibromatosis Type 1: A Pilot Study, *Current Issues in Molecular Biology*, 43: 2; 782-801, 2021.
11. (Tanaka K), Sakasai-Sakai A, Motomiya Y, Yoneda T, Takeuchi M: Serum levels of 1,5-anhydroglucitol and 1,5-anhydrofructose-derived advanced glycation end products in patients undergoing hemodialysis. *Diabetol. Metab. Syndr*, 13: 85, 2021.
12. (Jinno M), Nagai R, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Sugawa H, Hatakeyama N, Jinno Y: *Trapa bispinosa* Roxb. extract lowers advanced glycation end-products and increases live births in older patients with assisted reproductive technology: a ran-

domized controlled trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 19: 149, 2021.

13. (Shoko Asano), Saori Sako, Yuka Funasaki, Yumie Takeshita, Yo Niida, Toshinari Takamura: A mosaic mutation of phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX) in X-linked hypophosphatemic rickets with mild bone phenotypes, *Endocrine Journal*, 68: 9; 1, 2021.
14. Shimasaki T, Yamamoto S, Omura R, Ito K, Nishide Y, Yamada H, Ohtomo K, Ishisaka T, Okano K, Ogawa T, Tsuji H, Matsuo Y, Minamoto T, Tomosugi N, Ferain E, Ochiya T: Novel Platform for Regulation of Extracellular Vesicles and Metabolites Secretion from Cells Using a Multi-Linkable Horizontal Co-Culture Plate, *micromachines*, 12: 1431, 2021.
15. Sadafumi Azukisawa, Jianbo zheng, Xin Guo, Hiroki Ura, Yo Niida, Tohru Itoh, Sohsuke Yamada: The differential expression of perilipin-2 in hepatoblastoma and its association with prognosis, *Histology and Histopathology*, 36: 1169-1178, 2021.
16. Takafumi Kawanami, Haruka Kawanami-Iwao, Takanobu Takata, Yasuhito Ishigaki, Naohisa Tomosugi, Tsutomu Takegami, Hiroto Yanagisawa, Shino Fujimoto, Tomoyuki Sakai, Yoshimasa Fujita, Kazunori Yamada, Shuichi Mizuta, Hiroshi Kawabata, Toshihiro Fukushima, Yuko Hirose, Yasufumi Masaki: Comprehensive analysis of protein-expression changes specific to immunoglobulin G4-related disease, *Clinica Chimica Acta*, 523: 45-57, 2021.
17. Kawaguchi H, Sakamoto T, Koya T, Togi M, Date I, Watanabe S, Yoshida K, Kato T, Nakamura Y, Ishigaki Y, Shimodaira S: Quality Verification with a Cluster-Controlled Manufacturing System to Generate Monocyte-Derived Dendritic Cells. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 20; 9(5): 533.
18. Inoue S, Takata T, Nakazawa Y, Nakamura Y, Guo X, Yamada S, Ishigaki Y, Takeuchi M, Miyazawa K: Potential of an Interorgan Network Mediated by Toxic Advanced Glycation End-Products in a Rat Model, *Nutrients*, 13: 80, 2021.

総 説

1. 逆井(坂井)亜紀子, 竹内正義: NAFLD/ALD と Toxic AGEs (TAGE). *糖尿病・内分泌代謝科*, 52: 1; 50-57, 2021.
2. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino J, Koriyama Y, Furukawa A, Kikuchi C, Nagamine K, Hori T, Matsunaga T: Intracellular toxic AGEs (TAGE) triggers numerous types of cell damage. *Biomolecules*, 11: 3; 387, 2021.
3. 竹内正義: 生活習慣病予防および健康寿命延伸における新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE). *金沢医科大学雑誌*, 46: 2; 25-34, 2021.
4. 新井田要: 小児神経疾患の出生前診断の適用と限界, *脳と発達*, 53: 5; 369-374, 2021.
5. Niida Y, Togi S, Ura H: Molecular Bases of Human Malformation Syndromes Involving the SHH Pathway: GLIA/R Balance and Cardinal Phenotypes, *International Journal of Molecular Sciences*, 22: 23; 13060, 2021.

症例報告

1. (Ando T), Nakajima T, Fukuda R, Nomura K, Niida Y, Sakumura M, Motoo I, Mihara H, Nanjo S, Kajiura S, Fujinami H, Hojo S, Fujii T, Yasuda I: Intensive surveillance endoscopy for multiple gastrointestinal tumors in a patient with constitutional mismatch repair deficiency: case report, *BMC Gastroenterol*, 21: 1; 326, 2021.
2. (Shoji T), Niida Y, Osawa T, Matsumoto R, Sakurai K, Suzuki M, Matsuno Y, Konno S: Resolution of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia with everolimus in a patient with tuberous sclerosis complex, *Respir Med Case Rep*, 34: 101526; 101526, 2021.
3. Yamazaki K, Miyazawa K, Niida Y, Furuichi K, Yokoyama H: Rapidly progressive kidney dysfunction and crystal casts associated with adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency-lessons for the clinical nephrologist, *Journal of nephrology*, 34: 6; 2147-2149, 2021.
4. (石丸美保), 中島瑞季, 野島俊二, 瀧口哲也, 長田 敦, 酒詰 忍, 新井田要: 強膜化角膜と内耳奇形を合併した 22q11.2 欠失症候群の 1 例, *石川産科婦人科学会雑誌*, 10: 1, 2021.

短 報

1. Sumihito Togi, Misa Togi, Satoshi Nagashima, Yuichi Kitai, Ryuta Muromoto, Jun-ichi Kashiwakura, Toshiaki Miura, Tadashi

Matsuda: Implication of NF- κ B Activation on Ozone-Induced HO-1 Activation, BPB Reports, 4: 2; 59-63, 2021.

2. (Kikuchi C), Sakasai-Sakai A, Okimura R, Tanaka H, Takata T, Takeuchi M, Matsunaga T: Accumulation of toxic advanced glycation end-products induces cytotoxicity and inflammation in hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. Biol. Pharm. Bull., 44: 10; 1399-1402, 2021.

その他

1. Kato T Jr, Muotri AR. Mapping the hotspots for DNA repair synthesis in human brain organoids. Cell Death Differ. 2021 Nov; 28(11): 3193-3195.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（特別講演）

1. 安本 和生: 高度がん性腹膜炎発症難治スキルス胃癌に対する新規標的治療法の開発, 第 93 回日本胃癌学会総会, 大阪 [WEB], 2021.03.
2. 新井田要: オスラー病の遺伝カウンセリングと遺伝子診断 ～事例紹介と新たな挑戦～, HHT JAPAN 2021 第 7 回日本 HHT 研究会, 金沢(ハイブリッド開催), 2021.07.
3. 新井田要: TSC 診療の未来を見据えた JTSRIM の活用, 第 9 回日本結節性硬化症学会学術総会, 東京(Web 開催), 2021.09.
4. 新井田要: 以外と身近な整形外科領域の遺伝性疾患 – 遭遇しても慌てないためのマストな知識 –, 第 137 回中部日本整形外科災害外科学会, 金沢(ハイブリッド開催), 2021.10.

全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 安本 和生: がん性腹膜炎形成胃がんの腫瘍微小環境 -CAF の役割と新規標的意義, 第 29 回日本癌病態治療研究会, 群馬県 [誌上開催], 2021.01.
2. 安本 和生: スキルス胃癌発育進展に深く関与するがん間質形質の特徴とその意義, 第 94 回日本胃癌学会総会, 東京 (WEB 開催), 2022.03.

全国学会・研究会（一般演題）

1. 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 瀧野純一, 郡山恵樹, 菊池千草, 古川絢子, 長嶺憲太郎, 堀隆光, 松永民秀: 細胞内 Toxic AGEs (TAGE) の生成・蓄積は各種細胞障害のトリガーとなる, 日本薬学会第 141 年会, Web, 2021.03.
2. (Nasu R), Furukawa A, Takeuchi M, Koriyama Y: Inhibitory effect of neurite outgrowth via glycer-AGEs dependent β -tubulin abnormal aggregation, 第 94 回日本薬理学会年会, 札幌(ハイブリッド開催), 2021.03.
3. (那須隆斗), 古川絢子, 竹内正義, 郡山恵樹: 糖尿病由来アルツハイマー病発症における毒性終末糖化産物 (TAGE) 関与の可能性, 日本薬学会第 141 年会, Web, 2021.03.
4. (堀隆光), 佐藤拓真, 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 の抑制, 日本薬学会第 141 年会, Web, 2021.03.
5. 坂本卓弥, 川口治彦, 小屋照継, 伊達一平, 吉田健一, 渡部明日香, 碓 美紗, 下平滋隆: クラスター制御培養により機能が向上した樹状細胞ワクチンの作製法, 第 20 回日本再生医療学会総会, 神戸, 2021.03.
6. 小屋照継, 伊達一平, 坂本卓弥, 川口治彦, 渡部明日香, 吉田健一, 碓 美紗, 下平滋隆: 無血清培地を用いたインターフェロン- α 誘導性樹状細胞の製造技術の確立と臨床応用, 第 20 回日本再生医療学会総会, 神戸, 2021.03.
7. 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 瀧野純一, 竹内正義: 生活習慣病の発症・進展予防における新規概念 Toxic AGEs (TAGE) と食事療法, 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, Web, 2021.05.
8. 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 瀧野純一, 竹内正義: 肝実質細胞内における毒性 AGEs (TAGE) 蓄積が酸化ストレスに及ぼす影響, 第 7 回肝臓と糖尿病・代謝研究会学会, Web, 2021.05.

9. 新井田要: 結節性硬化症におけるモザイク変異症例の遺伝子診断, 第 63 回日本小児神経学会学術集会, Web 開催, 2021.05.
10. 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: 地域におけるがん経験者への美容サービス提供の現状と外見支援に関する課題, 第 6 回日本がんサポーターブケア学会学術集会, (WEB 開催), 2021.05.
11. 福村 敦, 竹内正義, 齊藤 隆, 林 伸彦, 津村 崇, 楠野颯樹, 山形光慶, 野村匡晃, 久保田龍一, 平川祐希, 松江泰弘, 湊 貴浩, 尾崎一品, 利 國信行, 堤幹宏, 土島 睦: アルコール性および非アルコール性脂肪肝に及ぼす終末糖化産物 (AGEs) の影響, 第 57 回日本肝臓学会総会, 札幌(ハイブリッド開催), 2021.06.
12. 竹内正義, 福村敦, 土島睦, 堤幹宏: NASH の発症・進展における新たな概念: Toxic AGEs (TAGE), 第 57 回日本肝臓学会総会, 札幌(ハイブリッド開催), 2021.06.
13. 西部明子, 久村和穂, 木村美代, 松井優子, 久野真知子, 矢崎未来, 葛西 傑, 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, 第 120 回 日本皮膚科学会総会, Web, 2021.06.
14. 吉田健一, 小屋照継, 坂本卓弥, 碓 美紗, 川口治彦, 渡部明日香, 伊達一平, 下平滋隆: 細胞調製施設における衛生管理基準の課題 - 自施設昆虫モニタリングの事例を踏まえて -, 第 69 回日本輸血細胞治療学会総会, 東京, 2021.06.
15. 安本 和生: スキルス胃癌腹膜播種がん間質微小環境ネットワークを標的とした新規複合標的治療法の開発, 第 30 回日本がん転移学会学術集会・総会, 鳥取 [WEB], 2021.07.
16. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第 84 回日本生化学大会, 京都, 2021.09.
17. 田中貴士, 浦 大樹, 碓澄仁, 新井田要, 上野将紀: 高齢期における脳損傷後の神経回路再編を制御する因子の探索, コ・メディカル形態機能学会第 19 回学術集会, WEB 開催, 2021.09.
18. 碓 澄仁, 浦 大樹, 新井田要: 患者血液を用いた新規異常スプライシング解析法の確立とその評価, 日本人類遺伝学会第 66 回大会, 横浜, 2021.10.
19. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第 94 回日本生化学会大会, 名古屋(Web 開催), 2021.11.
20. 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 竹内正義: Accumulation of toxic advanced glycation end-products induces cell death and inhibits osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜(ハイブリッド開催), 2021.12.

地方学会・研究会 (シンポジウム)

1. 新井田要: 次世代シーケンサーによる遺伝子解析の臨床応用とピットフォール, 日本生化学会北陸支部第 39 回大会, 内灘(Web 開催), 2021.06.

地方学会・研究会 (一般演題)

1. (那須隆斗), 古川絢子, 竹内正義, 郡山恵樹: 毒性終末糖化産物 (TAGE) によるアルツハイマー病神経原線維変化の可能性について, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2021, Web, 2021.10.

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. Shuo Wang, Haicong Li, Muneko Nishijo, Yoshikazu Nishino, Nobuo Kato, Yuji Kasamaki, Tadashi Ueda, Tsugiyasu Kanda: Effects of a Lower Lipid Diet and Exercise on Cognitive Disturbances with the Induction of Calcineurin 1 and Brain-derived Neurotrophic Factor Expressions in the Hippocampi of Obese Apolipoprotein E Knockout Mice, *JMA Journal*, 4: 4; 409-414, 2021.
2. (Phan Van Manh), Pham The Tai, Nguyen Minh Phuong, Muneko Nishijo, Do Minh Trung, Pham Ngoc Thao, Ho Anh Son, Tran Van Tuan, Nguyen Van Chuyen, Nguyen Van Long, Nguyen Van Khoi, Nguyen Tung Linh, Hoang Van Luong, Do Ba Quyet: Serum dioxin concentrations in military workers at three dioxin-contaminated airbases in Vietnam, *Chemosphere*, 266: 129024, 2021.
3. Ngoc Thao Pham, Muneko Nishijo, Thi Thuy Giang Nghiem, The Tai Pham, Ngoc Nghi Tran, Van Quan Le, Thi Hoa Vu, Hai Anh Tran, Huy Anh Vu Phan, Quyet Do, Tomoya Takiguchi, Yoshikazu Nishino, Hisao Nishijo: Effects of perinatal dioxin exposure on neonatal electroencephalography (EEG) activity of the quiet sleep stage in the most contaminated area from Agent Orange in Vietnam, *International journal of hygiene and environmental health*, 232: 113661, 2021.
4. (Soisungwan Satarug), David A. Vesey, Muneko Nishijo, Werawan Ruangyuttikarn, Glenda C. Gobe, Kenneth R. Phelps: The Effect of Cadmium on GFR Is Clarified by Normalization of Excretion Rates to Creatinine Clearance, *International journal of molecular sciences*, 22: 4; 1762, 2021.
5. Muneko Nishijo, Tai The Pham, Ngoc Thao Pham, Hai Thai Thu Duong, Ngoc Nghi Tran, Takashi Kondoh, Yoshikazu Nishino, Hiroshi Nishimaru, Quyet Ba Do, Hisao Nishijo: Nutritional Intervention with Dried Bonito Broth for the Amelioration of Aggressive Behaviors in Children with Prenatal Exposure to Dioxins in Vietnam: A Pilot Study, *Nutrients*, 13: 5; 1455, 2021.
6. Hoa Thi Vu, Muneko Nishijo, Thao Ngoc Pham, Tai Pham-The, Luong Van Hoanh, Anh Hai Tran, Nghi Ngoc Tran, Yoshikazu Nishino, Quyet Do, Hisao Nishijo: Effects of perinatal dioxin exposure on mirror neuron activity in 9-year-old children living in a hot spot of dioxin contamination in Vietnam, *Neuropsychologia*, 161: 108001, 2021.
7. Hoa Thi Vu, Thao Ngoc Pham, Takashi Yokawa, Muneko Nishijo, Tai Pham The, Quyet Do, Yoshikazu Nishino, Hisao Nishijo: Alterations in Regional Brain Regional Volume Associated with Dioxin Exposure in Men Living in the Most Dioxin-Contaminated Area in Vietnam: Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis Using Voxel-Based Morphometry (VBM), *Toxics*, 9: 12; 353, 2021.
8. Shinsuke Shibata, Naoko Shibata, Satoshi Ohtsuka, Yasuo Yoshitomi, Etsuko Kiyokawa, Hideto Yonekura, Dharendra P. Singh, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo: Role of Decorin in Posterior Capsule Opacification and Eye Lens Development, *Cells*, 10: 863, 2021.
9. Hidehito Saito-Takatsuji, Yasuo Yoshitomi, Yasuhito Ishigaki, Shoko Yamamoto, Noriaki Numata, Yasuo Sakai, Masayoshi Takeuchi, Naohisa Tomosugi, Shogo Katuda, Hideto Yonekura, Takayuki Ikeda: Protective Effects of Collagen Tripeptides in Human Aortic Endothelial Cells by Restoring ROS-Induced Transcriptional Repression, *Nutrients*, 13: 2226, 2021.
10. Takayuki Ikeda, Yoshino Yoshitake, Yasuo Yoshitomi, Hidehito Saito-Takatsuji, Yasuhito Ishigaki, Hideto Yonekura: EAPC2 acts as a negative regulator in Matrigel-driven tubulogenesis of human microvascular endothelial cells, *Scientific reports*, 11: 19453, 2021.
11. (Xian Liang Sun), Teruhiko Kido, Hideaki Nakagawa, Muneko Nishijo, Masaru Sakurai, Masao Ishizaki, Yuko Morikawa, Rie Okamoto, Akie Ichimori, Naoki Ohno, Satoshi Kobayashi, Toshiaki Miyati, Kazuhiro Nogawa, Yasushi Suwazono: The relationship between cadmium exposure and renal volume in inhabitants of a cadmium-polluted area of Japan, *Environment science and pollution research international*, 28: 18; 22372-22379, 2021.
12. Sakurai Masaru; Suwazono Yasushi; Nishijo Muneko; Nogawa Kazuhiro; Watanabe Yuuka; Yoneda Kazuka; Ishizaki Masao; Morikawa Yuko; Kido Teruhiko; Nakagawa Hideaki: The Relationship between the Urinary Cadmium Concentration and Cause-Specific Mortality in Subjects without Severe Renal Damage: A 35-Year Follow-Up Study in a Cadmium-Polluted

Area of Japan, International journal of environment research and public health, 18: 15; 7747, 2021.

13. Sakurai, Masaru; Suwazono, Yasushi; Nishijo, Muneko; Nogawa, Kazuhiro; Watanabe, Yuuka; Ishizaki, Masao; Morikawa, Yuko; Kido, Teruhiko; Nakagawa, Hideaki: Relationship between urinary beta (2)-microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area in Japan: A 35-year follow-up study, JOURNAL OF APPLIED TOXICOLOGY, 41: 2; 224-232, 2021.
14. (Suwazono Yasushi); Nogawa Kazuhiro; Sakurai Masaru; Watanabe Yuuka; Nishijo Muneko; Ishizaki Masao; Morikawa Yuko; Kido Teruhiko; Nakagawa Hideaki: Environmental cadmium exposure and noncancer mortality in a general Japanese population in cadmium nonpolluted regions, journal of applied toxicology: JAT, 41: 4; 587-594, 2021.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（一般演題）

1. Vu Thi Hoa, Muneko Nishijo, Pham Ngoc Thao, Takashi Yokawa, Pham The Tai, Do quyet, Yoshikazu Nishino, Hisao Nishijo: Effects of dioxin exposure on brain regional volumes analyzed using VBM technology in men living in the most dioxin-contaminated area in Vietnam, 第 91 回日本衛生学会学術総会, 富山(オンライン), 2021.03.
2. 保田ひとみ, 西条旨子, 西野善一, 大阪康宏, 藤田智子, 高倉正博, 高木弘明, 柴田健雄, 坂本人一, 高田 笑: 産後 1 ヶ月の母親のエジンバラ産後うつ病自己評価票に関する要因の検討, 第 91 回日本衛生学会学術総会, 富山(オンライン), 2021.03.
3. 西条旨子, Vu Thi Hoa, Pham Ngoc Thao, 田崎隆史, Pham The Tai, Do Quyet, 西野善一, 西条寿夫: ベトナムにおける周産期ダイオキシン曝露の 9 歳児体内時計に及ぼす影響, 第 91 回日本衛生学会学術総会, 富山(オンライン), 2021.03.
4. Kuda Yuhichi, Kurata Yasutaka, Ikeda Takayuki, Tanida Mamoru, Tsumoto Kunichika, Shibamoto Toshishige, Yonekura Hideto: Characterization and Expression Regulation of Inward-rectifier K⁺ Channel in HL-1 Mouse Atrial Myocytes, 第 126 回日本解剖学会総会・全国学術大会・第 98 回日本生理学会大会合同大会, 名古屋(Web 開催), 2021.03.
5. 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組織に与える影響, 第 125 回日本眼科学会総会, 大阪, 2021.04.
6. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第 84 回日本生化学大会, 京都, 2021.09.
7. 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組織に与える影響, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
8. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第 94 回日本生化学会大会, 名古屋(Web 開催), 2021.11.
9. 吉富泰央, 高辻英仁, 池田崇之, 米倉秀人: 発生期の血管ネットワーク形成における Tip cell 転写因子 JunB の役割, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜(Web 開催), 2021.12.

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 細胞における IK1 電流の解析と発現制御, 第 68 回中部日本生理学会, 内灘(Web 開催), 2021.10.

(環境原性視覚病態研究部)

学術論文

原 著

1. (Noriko Hiramatsu), Noriaki Nagai, Masashi Kondo, Kazuyoshi Imaizumi, Hiroshi Sasaki, Naoki Yamamoto: Morphological comparison between three-dimensional structure of immortalized human lens epithelial cells and Soemmering's ring, Medical Molecular Morphology, 54: 216-226, 2021.

2. Nobuo Takeda, Masamichi Fukuda, Hiroshi Sasaki, Kazuhisa Sugiyama: The effects of antiglaucoma ophthalmic solutions on the cornea revealed by a corneal electrical resistance devi, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 37: 2; 97-103, 2021.
3. Naoki Yamamoto, Noriko Hiramatsu, Mahito Ohkuma, Natsuko Hatsusaka, Shun Takeda, Noriaki Nagai, Ei-ichi Miyachi, Masashi Kondo, Kazuyoshi Imaizumi, Masayuki Horiguchi, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki: Novel Technique for Retinal Nerve Cell Regeneration with Electrophysiological Functions Using Human Iris-Derived iPS Cells, *Cells*, 10: 4; 743, 2021.
4. (Kazutaka Kamiya), Ken Hayashi, Mao Tanabe, Hitoshi Tabuchi, Masaki Sato, Norihito Gotoh, Takashi Kojima, Natsuko Hatsusaka: Nationwide multicentre comparison of preoperative biometry and predictability of cataract surgery in Japan, *British Journal of Ophthalmology*, 2021: 318825, 2021.
5. Teppei Shibata, Masahito Ikawa, Ryo Sakasai, Yasuhito Ishigaki, Etsuko Kiyokawa, Kuniyoshi Iwabuchi, Dharendra P. Singh, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo: Lens-specific conditional knockout of tropomyosin 1 gene in mice causes abnormal fiber differentiation and lens opacity, *Mechanisms of Ageing and Development*, 196: 111492, 2021.
6. Hiroko Otake, Mizuki Yamaguchi, Fumihiko Ogata, Saori Deguchi, Naoki Yamamoto, Hiroshi Sasaki, Naohito Kawasaki, Noriaki Nagai: Transdermal System Based on Solid Cilostazol Nanoparticles Attenuates Ischemia/Reperfusion-Induced Brain Injury in Mice, *Nanomaterials*, 11: 4; 1009, 2021.
7. Shinsuke Shibata, Naoko Shibata, Satoshi Ohtsuka, Yasuo Yoshitomi, Etsuko Kiyokawa, Hideto Yonekura, Dharendra P. Singh, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo: Role of Decorin in Posterior Capsule Opacification and Eye Lens Development, *Cells*, 10: 863, 2021.
8. Hiroko Otake, Mizuki Yamaguchi, Fumihiko Ogata, Saori Deguchi, Naoki Yamamoto, Hiroshi Sasaki, Naohito Kawasaki, Noriaki Nagai: Energy - Dependent Endocytosis Is Responsible for Skin Penetration of Formulations Based on a Combination of Indomethacin Nanoparticles and L - Menthol in Rat and Göttingen Minipig, *International Journal of Molecular Sciences*, 22: 5137, 2021.
9. (Yusuke Gotoh), Teppei Yamaguchi, Hiroshi Yatsuya, Aki Ikeda, Takuya Okamura, Yosuke Sakakibara, Takuma Ina, Yuri Maeda, Mariko Hirochi, Hisashi Kako, Yasuhiro Goto, Sumito Isogai, Naoki Yamamoto, Masashi Kondo, Kazuyoshi Imaizumi: Predictive risk factors for pneumothorax after transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath, *BMC Pulmonary Medicine*, 21: 181, 2021.
10. Natsuko Hatsusaka, Yusuke Seki, Norihiro Mita, Yuki Ukai, Hisanori Miyashita, Eri Kubo, David Sliney, Hiroshi Sasaki: UV Index Does Not Predict Ocular Ultraviolet Exposure, *Translational Vision Science & Technology*, 10: 1, 2021.
11. Natsuko Hatsusaka, Naoki Yamamoto, Hisanori Miyashita, Eri Shibuya, Norihiro Mita, Mai Yamazaki, Teppei Shibata, Hidetoshi Ishida, Yuki Ukai, Eri Kubo, Hong-Ming Cheng, Hiroshi Sasaki: Association among pterygium, cataracts, and cumulative ocular ultraviolet exposure: A cross-sectional study in Han people in China and Taiwan, *PLoS ONE*, 16: e0253093, 2021.
12. 國正 茜, 高山綾子, 鶴飼祐輝, 渋谷恵理, 山崎 舞, 柴田哲平, 柴田奈央子, 初坂奈津子, 山本直樹, 久保江理, 佐々木洋: 3 焦点眼内レンズ挿入眼の残余乱視と焦点深度曲線, *日本白内障学会誌*, 33: 1; 75-80, 2021.
13. (Misa Minami), Hiroko Otake, Yosuke Nakazawa, Norio Okamoto, Naoki Yamamoto, Hiroshi Sasaki, Noriaki Nagai: Balance of Drug Residence and Diffusion in Lacrimal Fluid Determine Ocular Bioavailability in In Situ Gels Incorporating Tranilast Nanoparticles, *Pharmaceutics*, 13: 9; 1425, 2021.
14. (Ryoka Goto), Shigehiro Yamada, Hiroko Otake, Yosuke Nakazawa, Mikako Oka, Naoki Yamamoto, Hiroshi Sasaki, Noriaki Nagai: Instillation of Ophthalmic Formulation Containing Nilvadipine Nanocrystals Attenuates Lens Opacification in Shumiya Cataract Rats, *Pharmaceutics*, 13: 1999, 2021.
15. Yuki Ukai, Hajime Okemoto, Yusuke Seki, Yui Nakatsugawa, Akane Kawasaki, Teppei Shibata, Tsuyoshi Mito, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki: Quantitative assessment of photic phenomena in the presbyopia-correcting intraocular lens, *PLoS One*, 16: 12; e0260406, 2021.
16. (Maya Mizuno), Hideaki Kitahara, Kensuke Sasaki, Masahiko Tani, Masami Kojima, Yukihisa Suzuki, Takafumi Tasaki, Yoshinori Tatematsu, Masafumi Fukunari, Kanako Wake : Dielectric property measurements of corneal tissues for computational dosimetry of the eye in terahertz band in vivo and in vitro, *Biomedical Optics Express*, 12: 3; 1295-1307, 2021.

総説

1. 佐々木洋: 白内障：予防と治療への新しいアプローチ, 臨床眼科, 75: 3; 287-301, 2021.
2. 山本直樹, 佐々木洋: 白内障と房水, 眼科, 63: 11; 1059-1064, 2021.

症例報告

1. Tsuyoshi Mito, Shun Takeda, Nozomu Motono, Hiroshi Sasaki: Atezolizumab-induced bilateral anterior uveitis: A case report, American Journal of Ophthalmology Case Reports, 24: 101205, 2021.

その他

1. 山本直樹, 武田 峻, 初坂奈津子, 平松範子, 長井紀章, 出口粧央里, 中澤洋介, 高田 匠, 小寺紗千子, 平田晃正, 久保江理, 佐々木洋: 新規不死化ヒト水晶体上皮細胞を用いた低温培養における水晶体蛋白質の影響, 日本眼科学会雑誌, 125: 4; 474, 2021.
2. 山本直樹, 久保江理, 佐々木洋: 新規不死化ヒト水晶体上皮細胞株(iHLEC-NY2)を用いた低温培養における水晶体蛋白質の影響, 日本白内障学会誌, 33: 1; 82, 2021.
3. 佐々木洋: 巻頭言, 日本白内障学会誌, 33: 1; 1, 2021.
4. 山本直樹: 金沢医科大学眼科学講座, 日本白内障学会誌, 33: 1; 89-91, 2021.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（特別講演）

1. 佐々木洋: 【ランチョンセミナー 3：差が出る白内障手術－眼内レンズ編－】連続焦点型 IOL TECNIS Synergy の早期臨床報告, 第 44 回日本眼科手術学会学術総会, 京都, 2021.01.
2. 佐々木洋: 【白内障手術の新常識に迫る！】ACTIVE SENTRY® は何故すごいのか?, 第 125 回日本眼科学会総会, 大阪, 2021.04.
3. 佐々木洋: 【令和時代の白内障手術 ～ Comfortable なレンズの追及～】New Nomal な診療とレンティス コンフォート® シリーズの価値, 第 125 回日本眼科学会総会, 大阪, 2021.04.
4. 初坂奈津子: 【「見える」のその先へ！～コンタクトレンズアップデートと UV 被ばくリスクの再考～】小児期眼部 UV 被ばくの眼疾患への影響および UV カット CL 装用効果について, 第 125 回日本眼科学会総会, 大阪, 2021.04.
5. (根岸一乃), 大鹿哲郎, 佐々木洋, 三好輝行, 野口三太郎: 【インストラクションコース 18：水晶体・白内障】多焦点 IOL アップデート 2021, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
6. 佐々木洋: 【日本眼科学会専門医制度 第 74 回講習会：テーマ 2『最近の進歩シリーズ 43』 IOL (適応・術式・合併症・長期予後)】多焦点眼内レンズ, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
7. 佐々木洋: 【ランチョンセミナー 27：クオリティ眼内レンズセミナー ～高次非球面最適化の理論と臨床～】光学設計から考える TECNIS Eyhance, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
8. 佐々木洋: 【イブニングセミナー：グレードアップ！術後管理】白内障術後管理のポイント, 第 60 回日本白内障学会総会・第 47 回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.

全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 佐々木洋: 【シンポジウム 1：瞳孔と視機能】瞳孔と photic phenomena, 第 36 回 JSCRS 学術総会, 東京, 2021.06.
2. 山本直樹, 平松範子, 佐々木洋, 近藤征史, 小島 肇: 【シンポジウム 9：米国毒性学会合同シンポジウム：毒性学における CRISPR の可能性】医薬品等の生殖毒性試験代替法に有用なヒト由来 iPS 細胞株の新規開発と応用, 第 48 回日本毒性学会学術年会, 神戸, 2021.07.
3. 初坂奈津子: 【シンポジウム 12：最新の光波長の考え方】紫外線との上手なつき合い方, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.

4. 佐々木洋:【第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会 合同シンポジウム3:白内障研究者・術者が今知っておきたい最新情報】白内障と視機能,第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会,横浜,2021.11.

全国学会・研究会(一般演題)

1. 福田正道,柴田奈央子,柴田哲平,武田 峻,山本直樹,久保江理,佐々木洋:PA・ヨード点眼剤の角膜上皮障害に対するレバミピド点眼の予防効果,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
2. 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:光学シミュレーションにより作成したノモグラムによる視力推定値と臨床値の比較,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
3. 中津川宥衣,三田哲大,渋谷恵理,平田由紀,高山綾子,山崎 舞,関 祐介,鶴飼祐輝,久保江理,佐々木洋:単焦点非球面眼内レンズ挿入眼の全距離視力と両眼加算効果,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
4. 初坂奈津子,宮下久範,桶本 孟,鶴飼祐輝,清田優希也,関 祐介,久保江理,山本直樹,佐々木洋:小児期の眼部紫外線被ばくと白内障のリスク,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
5. 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:小児眼裂斑の自然経過と発症要因,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
6. 山崎 舞,高山綾子,水戸 毅,山本直樹,久保江理,佐々木洋:白内障眼における Objective Scattering Index,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
7. 山本直樹,長井紀章,中澤洋介,平松範子,高田 匠,武田 峻,桶本 孟,石田秀俊,宮下久範,柴田哲平,初坂奈津子,平田晃正,久保江理,佐々木洋:新規ヒト不死化水晶体上皮細胞を用いた培養温度の違いによる水晶体蛋白質への影響,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
8. 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組織に与える影響,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
9. 武田 峻,山本直樹,長井紀章,出口粧央里,柴田哲平,初坂奈津子,平田晃正,久保江理,佐々木洋:体温と白内障病型および水晶体エネルギー代謝との関係,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
10. 水戸 毅,鶴飼祐輝,中津川宥衣,桶本 孟,柴田伸亮,久保江理,佐々木洋:低加入度数分節型眼内レンズ挿入眼における眼内レンズ固定方向と不快光視現象,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
11. 石田秀俊,柴田哲平,柴田伸亮,佐々木洋,久保江理:ラット遺伝性白内障におけるヒシエキス・ルテインの抗糖化・抗酸化作用,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
12. 関 祐介,川守田拓志,三田哲大,山崎 舞,久保江理,佐々木洋:Watercleftsのサイズ・局在と視機能-光学シミュレーションによる解析-,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
13. 高山綾子,山崎 舞,柴田哲平,柴田伸亮,柴田奈央子,水戸 毅,久保江理,佐々木洋:眼内レンズ挿入眼における Objective Scattering Index,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
14. 鶴飼祐輝,関 祐介,三田哲大,中津川宥衣,桶本 孟,高山綾子,平田由紀,水戸 毅,久保江理,佐々木洋:Photopic Phenomena Testによる3焦点眼内レンズ挿入眼の術後不快光視現象の予測,第125回日本眼科学会総会,大阪,2021.04.
15. (池畑政輝),鈴木敬久,上條敏生,吉江幸子,田崎隆史,小島正美,佐々木洋:3次元組織培養モデルを用いた60GHz帯電波の眼障害評価手法の検討,第94回日本産業衛生学会,松本,2021.05.
16. (出口粧央里),勢力諒太郎,吉岡 涼,西田未来,大竹裕子,山本直樹,長井紀章:レバミピドナノ結晶封入ハイドロゲルは口腔粘膜炎の修復を高める,日本薬剤学会第36年会,徳島,2021.05.
17. 三田哲大,石田秀俊,伊井 彩,山崎 舞,関 祐介,柴田奈央子,渋谷恵理,水戸 毅,久保江理,佐々木洋:前眼部OCTを用いた低加入度数分節型眼内レンズ位置と偏位の予測,第36回JSCRS学術総会,東京,2021.06.
18. 桶本 孟,鶴飼祐輝,関 祐介,山崎 舞,宮下恵理,高山綾子,國正 茜,水戸 毅,久保江理,佐々木洋:連続焦点型眼内レンズと3焦点眼内レンズの不快光視現象の比較,第36回JSCRS学術総会,東京,2021.06.

19. 渋谷恵理, 鶴飼祐輝, 桶本 孟, 久保江理, 佐々木洋: 連続焦点型多焦点眼内レンズの術後早期視機能, 第 36 回 JSCRS 学術総会, 東京, 2021.06.
20. 福田正道, 石田秀俊, 関 祐介, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木洋: PA ヨード点眼の角膜上皮細胞に対する安全性の評価, フォーサム 2021, 仙台, 2021.07.
21. 武田 峻, 柴田奈央子, 國正 茜, 石田秀俊, 久保江理, 北川和子, 黒瀬 望, 正木康史, 佐々木洋: 縦隔腫瘍摘出によりぶどう膜炎が改善した多中心性 Castleman 病(MCD)の経過, フォーサム 2021, 仙台, 2021.07.
22. 神山幸浩, 北川和子, 萩原健太, 生駒 透, 河上帆乃佳, 宮下久範, 佐々木洋: 質量分析法によるコリネバクテリウムの同定および薬剤感受性の検討, フォーサム 2021, 仙台, 2021.07.
23. 三田哲大, 関 祐介, 山崎 舞, 初坂奈津子, 宮下久範, 渋谷恵理, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: Waterclefts の局在による視機能への影響, 第 57 回日本眼光学学会総会, 京都, 2021.09.
24. 福田正道, 山本直樹, 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 ヨード頻回点眼による角膜上皮障害に対するレバミピドの予防効果, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
25. 中津川宥衣, 三田哲大, 渋谷恵理, 平田由紀, 高山綾子, 山崎 舞, 関 祐介, 鶴飼祐輝, 久保江理, 佐々木洋: 単焦点非球面眼内レンズ挿入眼の全距離視力と両眼加算効果, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
26. 中津川宥衣, 丸山美貴, 柴田奈央子, 柴田伸亮, 山崎 舞, 高山綾子, 鶴飼祐輝, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズ挿入眼の残余乱視と全距離視力, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
27. 初坂奈津子, 桶本 孟, 鶴飼祐輝, 関 祐介, 関枝里子, 清田優希也, 久保江理, 佐々木洋: 小学生における 1 年間の眼軸長伸長と戸外活動時間および眼鏡・サングラス使用の関係, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
28. 山崎 舞, 渋谷恵理, 柴田伸亮, 宮下久範, 久保江理, 佐々木洋: Double-pass system による白内障の視力予測, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
29. 山本直樹, 平松範子, 佐々木洋, 河合憲司: 電子顕微鏡を用いたアトピー白内障と外傷性白内障の前囊下混濁の比較, 第 53 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会, Web, 2021.10.
30. 有本 淳, 柴田奈央子, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: 4 種プリロード眼内レンズデリバリーシステムの挿入前後での創口変化および自己閉鎖率, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
31. 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組織に与える影響, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
32. 柴田哲平, 萩原健太, 中津川宥衣, 丸山美貴, 柴田奈央子, 柴田伸亮, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズの偏心により術後近視化を生じた 3 症例, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
33. 柴田奈央子, 中津川宥衣, 鶴飼祐輝, 高山綾子, 柴田伸亮, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズ挿入眼における視力不良症例の検討, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
34. 桶本 孟, 平田由紀, 柴田奈央子, 柴田伸亮, 石田秀俊, 宮下久範, 柴田哲平, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: 単焦点眼内レンズ挿入眼および多焦点眼内レンズ挿入眼の患者背景の比較, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
35. 水戸 毅, 宮下久範, 武田 峻, 佐々木洋: シタラビンにより角膜上皮下に多発する microcyst を生じた 1 例, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
36. 渋谷恵理, 國正 茜, 高山綾子, 山崎 舞, 鶴飼祐輝, 柴田哲平, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: 2 種の多焦点眼内レンズ挿入眼の焦点深度曲線と残余乱視の影響, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
37. 鶴飼祐輝, 桶本 孟, 関 祐介, 中津川宥衣, 渋谷恵理, 三田哲大, 山崎 舞, 平田由紀, 久保江理, 佐々木洋: 連続焦点眼内レンズおよび 3 焦点眼内レンズの光視現象の要因, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.
38. 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 ヨード頻回点眼による家兎角膜上皮障害に対するレバミピド点眼の有効性, 第 41 回日本眼薬理学会, 金沢, 2021.11.
39. (長井紀章), 武田 峻, 出口粧央里, 山本直樹, 中澤洋介, 高田 匠, 宮田佳樹, 平松範子, 永田万由美, 久保江理, 佐々木洋: 温度の違いがヒト水晶体中ミトコンドリア機能へ及ぼす影響: 高環境温度は ATP の過剰産生を誘発する, 第 60

回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.

40. 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を使用した白内障手術後の惹起乱視, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
41. 中津川宥衣, 渋谷恵理, 三田哲大, 山崎 舞, 鶴飼祐輝, 丸山美貴, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズによる角膜コマ収差の補正効果と視機能, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
42. 初坂奈津子, 宮下久範, 久保江理, 大久保利晃, 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」白内障全国調査報告, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
43. 山本直樹, 平松範子, 加藤義直, 佐藤 淳, 佐々木洋, 小島 肇: 不死化ヒト角膜上皮細胞(iHCE-NY1)を用いた三次元角膜再構築モデルによる眼刺激性試験代替法の開発, 第41回日本眼薬理学会, 金沢, 2021.11.
44. 山本直樹, 平松範子, 長井紀章, 中澤洋介, 高田 匠, 宮田佳樹, 武田 峻, 永田万由美, 松島博之, 久保江理, 佐々木洋: 培養温度の違いによるヒト不死化水晶体上皮細胞(iHLEC-NY2)の遺伝子・蛋白質への影響, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
45. 柴田伸亮, 柴田哲平, 石田秀俊, 武田 峻, 佐々木洋, 久保江理: ラット水晶体囊外摘出術後の後囊混濁(PCO)におけるペリオスチン(POSTN)の発現, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
46. 柴田哲平, 石田秀俊, 柴田伸亮, 佐々木洋, 久保江理: 白内障モデルラットにおける最終糖化産物(AGE)の局在, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
47. 渋谷恵理, 山崎 舞, 鶴飼祐輝, 中津川宥衣, 桶本 孟, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: 高次非球面単焦点眼内レンズTECNIS Eyhance[TM]の視機能, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
48. 石田秀俊, 柴田哲平, 中村有香, 石垣靖人, 佐々木洋, 久保江理: Shumiya Cataract Ratにおける白内障関連遺伝子の解析, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
49. 関 祐介, 川守田拓志, 鶴飼祐輝, 三田哲大, 山崎 舞, 久保江理, 佐々木洋: Watercleftsの形状が視機能に及ぼす影響-光学シミュレーションによる解析-, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
50. 鶴飼祐輝, 渋谷恵理, 山崎 舞, 三田哲大, 関 祐介, 高山綾子, 中津川宥衣, 丸山美貴, 久保江理, 佐々木洋: LENTIS Comfort 挿入眼におけるMicro mono visionの効果, 第60回日本白内障学会総会・第47回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.

地方学会・研究会(特別講演)

1. 佐々木洋: 白内障診療アップデート, 第57回京都眼科フォーラム, 京都, 2021.02.
2. 福田正道: もっと知ろう点眼薬の魅力~種類と使い分け~, 金沢市薬剤師会 WEB 学術講演会, Web, 2021.05.
3. 佐々木洋: 多焦点眼内レンズ適正使用のポイント, 第25回京滋眼疾患シンポジウム, Web, 2021.05.
4. 初坂奈津子: 【教育講演3】放射線医療従事者に対する白内障調査, 第13回中部放射線医療技術学術大会, Web, 2021.11.

地方学会・研究会(一般演題)

1. 柴田哲平, 萩原健太, 佐々木洋, 久保江理: 低加入度数分節型眼内レンズの偏心により術後近視化を生じた3症例, 第83回富山眼科集談会, 富山, 2021.06.
2. 三田哲大, 関 祐介, 山崎 舞, 初坂奈津子, 宮下久範, 渋谷恵理, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: Watercleftsの局在と視機能, 第73回福井県眼科集談会, Web, 2021.09.
3. 丸山美貴, 中津川宥衣, 柴田奈央子, 柴田伸亮, 山崎 舞, 高山綾子, 鶴飼祐輝, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: LENTIS 挿入眼の術後視機能に影響する因子, 第41回金沢医科大学眼科研究会, Web, 2021.11.
4. 河上帆乃佳, 水戸 毅, 柴田哲平, 桶本 孟, 國正 茜, 宮下久範, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木洋: IN-

TREPID(r) Hybrid Tip(r)による破囊軽減効果の検証, 第41回金沢医科大学眼科研究会, Web, 2021.11.

5. 渋谷恵理, 山崎 舞, 鶴飼祐輝, 中津川宥衣, 桶本 孟, 水戸 毅, 久保江理, 佐々木洋: TECNIS Eyhance の視機能, 第41回金沢医科大学眼科研究会, Web, 2021.11.
6. 生駒 透, 水戸 毅, 柴田哲平, 桶本 孟, 國正 茜, 宮下久範, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木洋: Active Fluidics と ACTIVE SENTRY の前房安定性の比較, 第41回金沢医科大学眼科研究会, Web, 2021.11.
7. 関 祐介, 川守田拓志, 鶴飼祐輝, 三田哲大, 山崎 舞, 久保江理, 佐々木洋: Waterclefts の形状が視機能に及ぼす影響 - 光学シミュレーションによる解析 -, 第84回富山眼科集談会, 富山, 2021.11.
8. 関枝里子, 渋谷恵理, 高山綾子, 山崎 舞, 鶴飼祐輝, 水戸 毅, 柴田哲平, 柴田奈央子, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木洋: 低加入度数分節型眼内レンズの術後回旋評価, 第41回金沢医科大学眼科研究会, Web, 2021.11.
9. 鶴飼祐輝, 渋谷恵理, 山崎 舞, 三田哲大, 関 祐介, 高山綾子, 中津川宥衣, 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挿入眼における Micro mono vision の効果, 第347回金沢眼科集談会, 金沢, 2021.12.

その他(特別講演)

1. 佐々木洋: 【講座6: 白内障診療・屈折矯正はここを押さえよう】 白内障と視機能のポイント, 眼科臨床実践講座2021, Web, 2021.09.

(先制分子食料科学研究部)

学術論文

著書

1. 北田宗弘, 古家大祐: III慢性合併症の管理 1 糖尿病性腎臓病, 徹底解説! 糖尿病合併症 管理・フォローアップ(麻生好正編集), 46-55, 文光堂, 東京, 2021.
2. 北田宗弘, 古家大祐: 肥満・サルコペニア・フレイルとCKDの関係, 糖尿病性腎臓病の病態と治療(富野康日己監修, 和田隆志, 合田朋仁編集), 127-132, 中外医学社, 東京, 2021.
3. 北田宗弘, 古家大祐: Chapter1 急性腎障害(AKI) Q4 治療 AKI患者の栄養管理について教えてください。AKI～CKD～腎難病まで 腎臓病診療Q&A(山縣邦弘監修, 臼井丈一, 斎藤知栄編集), 29-30, 東京医学社, 東京, 2021.
4. 北田宗弘, 古家大祐: 4. 糖尿病合併症 細小血管合併症 糖尿病(性)腎症, 最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患 診療指針2021-22(門脇 孝, 下村伊一郎編集), 86-94, 総合医学社, 東京, 2021.
5. 平井太郎, 北田宗弘, 古家大祐: VII 糖尿病性腎症 4. 腎症第4期(腎不全期), 糖尿病最新の治療2022-2024(荒木栄一, 綿田裕孝, 山内敏正編集), 197-200, 南江堂, 東京, 2021.

学術論文

原著

1. Emi Kawakita, Fan Yang, Asako Kumagai, Yuta Takagaki, Munehiro Kitada, Yasuo Yoshitomi, Takayuki Ikeda, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya: Metformin mitigates DPP-4 inhibitor-induced breast cancer metastasis via suppression of mTOR signaling, Molecular Cancer Research, 19: 1; 61-73, 2021.
2. (Kenichi Shikata), Masakazu Haneda, Toshiharu Ninomiya, Daisuke Koya, Yoshiki Suzuki, Daisuke Suzuki, Hitoshi Ishida, Hiroaki Akai, Yasuhiko Tomino, Takashi Uzu, Motonobu Nishimura, Shiro Maeda, Daisuke Ogawa, Satoshi Miyamoto, Hirofumi Makino, the Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan) collaborative group: Randomized trial of an intensified, multifactorial intervention in patients with advanced-stage diabetic kidney disease: Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan), Journal of Diabetes Investigation, 12: 2; 207-216, 2021.
3. Swayam Prakash Srivastava, Jinpeng Li, Yuta Takagaki, Munehiro Kitada, Julie E Goodwin, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya: Endothelial SIRT3 regulates myofibroblast metabolic shifts in diabetic kidneys, iScience, 24: 5; 102390, 2021.

4. Swayam Prakash Srivastava, Han Zhou, Ocean Setia, Bing Liu, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya, Alan Dardik, Carlos Fernandez-Hernando, Julie Goodwin: Loss of endothelial glucocorticoid receptor accelerates diabetic nephropathy, *Nature Communications*, 12: 1; 2368, 2021.
5. Haijie Liu, Yuta Takagaki, Asako Kumagai, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya: The PKM2 activator TEPP-46 suppresses kidney fibrosis via inhibition of the EMT program and aberrant glycolysis associated with suppression of HIF-1 α accumulation, *Journal of Diabetes Investigation*, 12: 5; 697-709, 2021.
6. Jing Xu, Munehiro Kitada, Yoshio Ogura, Haijie Liu, Daisuke Koya: Dapagliflozin restores impaired autophagy and suppresses inflammation in high glucose-treated HK-2 cells, *Cells*, 10: 6; 1457, 2021.
7. Asako Kumagai, Satoru Takeda, Eisei Sohara, Shinichi Uchida, Hiroshi Iijima, Astuo Itakura, Daisuke Koya, Keizo Kanasaki: Dietary magnesium insufficiency induces salt-sensitive hypertension in mice associated with reduced kidney catechol-o-methyl transferase activity, *Hypertension*, 78: 1; 138-150, 2021.
8. 小西一典, 中野 茂, 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辺および口腔疾患 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, *糖尿病合併症*, 35: 1; 122-125, 2021.
9. Mizue Fujii, Atsushi Nakagawa, Osamu Tachibana, Hideaki Iizuka, Daisuke Koya: Anterior pituitary function in Rathke's cleft cysts versus nonfunctioning pituitary adenomas, *Endocrine Journal*, 68: 8; 943-952, 2021.
10. Taro Hirai, Munehiro Kitada, Itaru Monno, Erina Oda, Yoshihiro Hayashi, Keiji Shimada, Yuta Takagaki, Yoshio Ogura, Mizue Fujii, Kazunori Konishi, Masaru Sakurai, Atsushi Nakagawa, Daisuke Koya: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes patients with renal function impairment slow the annual renal function decline, in a real clinical practice, *Journal of Diabetes Investigation*, 12: 9; 1577-1585, 2021.
11. Itaru Monno, Yoshio Ogura, Jing Xu, Daisuke Koya, Munehiro Kitada: Exercise ameliorates diabetic kidney disease in type 2 diabetic fatty rats, *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10: 11; 1754, 2021.

総 説

1. Munehiro Kitada, Yoshio Ogura, Itaru Monno, Jing Xu, Daisuke Koya: Effect of methionine restriction on aging: its relationship to oxidative stress, *Biomedicines*, 9: 2; 130, 2021.
2. Klionsky DJ, et al. (including Koya D): Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition), *Autophagy*, 17: 1; 1-382, 2021.
3. 北田宗弘, 古家大祐: 【糖尿病治療・研究の最前線 2021】 糖尿病性腎臓病に対する内因性保護的因子としてのオートファジーの役割, *医学のあゆみ*, 276: 5; 468-473, 2021.
4. 北田宗弘: 解説 栄養応答シグナル (Sirt1, AMPK, mTORC1) と腎疾患との関係, *腎臓内科*, 13: 2; 254-261, 2021.
5. Jing Xu, Munehiro Kitada, Yoshio Ogura, Daisuke Koya: Relationship between autophagy and metabolic syndrome Characteristics in the pathogenesis of atherosclerosis, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9: 641852, 2021.
6. (Emi Kawakita), Daisuke Koya, Keizo Kanasaki: CD26/DPP-4: type2 diabetes drug target with potential influence on cancer biology, *Cancers (Basel)*, 13: 9; 2191, 2021.
7. (Swaym Prakash Srivastava), Juilie E. Goodwin, Pratima Tripathi, Keizo Kanasaki, Daisuke Koya: Interactions among long non-coding RNAs and microRNAs influence disease phenotype in diabetes and diabetic kidney disease, *International Journal of Molecular Sciences*, 22: 11; 6027, 2021.
8. Jing Xu, Munehiro Kitada, Daisuke Koya: NAD⁺ homeostasis in diabetic kidney disease, *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 8: 703076, 2021.
9. Yoshio Ogura, Munehiro Kitada, Daisuke Koya: Sirtuins and renal oxidative stress, *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10: 8; 1198, 2021.
10. 平井太郎, 北田宗弘, 古家大祐: 【CKD・薬剤性腎障害・特殊な患者背景への実践的アプローチ！腎臓病薬物療法コン

サルテーション】第5章 症例に学ぶ！腎機能評価と薬剤投与時の注意点 糖尿病, 薬事, 63: 10; 2170-2177, 2021.

11. 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 摂取タンパク質の“量”と“質”の観点からの考察, 糖尿病合併症, 35: 2; 245-249, 2021.
12. 北田宗弘, 古家大祐: 特集・糖尿病性腎臓病(DKD) 【DKDの治療】食事療法(保存期), 腎と透析, 91: 4; 638-642, 2021.
13. Munehiro Kitada, Daisuke Koya: Autophagy in metabolic disease and ageing, Nature Reviews Endocrinology, 17: 11; 647-661, 2021.

その他

1. 立花 修, 中川 淳, 古家大祐, 塩谷晃広, 山田壮亮, 笹川泰生, 林康彦, 飯塚秀明: Low GH acromegaly の臨床病理学的検討, 日本内分泌学会雑誌, 97(suppl): 87, 2021.
2. 正島弘隆, 立花 修, 林 康彦, 中川 淳, 古家大祐, 熊谷泉那, 塩谷晃広, 山田壮亮, 飯塚秀明: 先端巨大症で発症し, Pit-1 と SF-1 の2つの転写因子を同時発現した plurihormonal adenoma の1例, 日本内分泌学会雑誌, 97(suppl): 107, 2021.
3. 北田宗弘: 合併症・特殊病態 Q-21 糖尿病性腎臓病(DKD)に対する食事療法はどのような内容とすればよいのでしょうか? CKDと同じですか?, 臨床栄養 別冊, 89-93, 2021.
4. 北田宗弘, 古家大祐: 特集 糖尿病から腎臓を守る“くすり”の話, さかえ: 月刊糖尿病ライフ, 61: 11; 5-10, 2021.
5. 北田宗弘, 古家大祐: 腎機能が悪化した糖尿病患者の蛋白質の制限 糸球体高血圧/過剰濾過の改善を介した腎保護効果を発揮する可能性がある(Q & A), 日本医事新報, 5085: 55-56, 2021.

学会・研究会発表

全国学会・研究会(シンポジウム)

1. 北田宗弘: シンポジウム22 これからの糖尿病食事療法における課題と展望 糖尿病性腎臓病に対する食事療法(特に低蛋白質食)の在り方を考える, 第64回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2021.05.
2. 北田宗弘: 〈糖尿病性腎臓病の克服を目指した新たな課題: 基礎と臨床の融合〉糖尿病性腎臓病の食事療法～摂取蛋白質量の制限から蛋白源を重視した食事パターンへ～, 第36回日本糖尿病合併症学会・第27回日本糖尿病眼科学会総会, WEB, 2021.10.

全国学会・研究会(一般演題)

1. 立花 修, 中川 淳, 古家大祐, 塩谷晃広, 山田壮亮, 笹川泰生, 林 康彦, 飯塚秀明: Low GH acromegaly の臨床病理学的検討(一般演題), 第31回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京【WEB併催】, 2021.02.
2. 平井太郎, 中川 淳, 林 康彦, 塩谷晃広, 小川範子, 立花 修, 飯塚秀明, 古家大祐: 治療抵抗性プロラクチノーマとして長期経過の後に pasireotide の有効性が認められた巨大 mammosomatotroph の腺腫の1例, 第94回日本内分泌学会学術総会, WEB, 2021.04.
3. 門野 至, 中川 淳, 金 了資, 宮田隆司, 塩谷晃広, 平井太郎, 織田恵里奈, 山田壮亮, 高村博之, 古家大祐: 異所性PTH産生による高Ca血症を呈した副腎皮質癌の1例, 第94回日本内分泌学会学術総会, WEB, 2021.04.
4. (川北恵美), 熊谷麻子, 古家大祐, 金崎啓造: 乳癌細胞の転移に対してメトホルミン・DPP-4阻害薬が及ぼす影響の解析, 第94回日本内分泌学会学術総会, WEB, 2021.04.
5. 林 義大, 中川 淳, 立花 修, 高田 翔, 山田和徳, 飯塚秀明, 古家大祐: Rosai-Dorfman病による汎下垂体機能低下症の1例, 第94回日本内分泌学会学術総会, WEB, 2021.04.
6. 立花 修, 中川 淳, 古家大祐, 塩谷晃広, 山田壮亮, 笹川泰生, 林 康彦: Low GH acromegaly の臨床病理学的検討(一般演題), 第94回日本内分泌学会総会, 前橋【WEB併催】, 2021.04.
7. 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投与による NAD⁺分解酵素 CD38 の抑制は糖尿病

状態における心・腎酸化ストレスを改善する, 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2021.05.

8. 門野 至, 小倉慶雄, 北田宗弘, Jing Xu, 古家大祐: 運動負荷は 2 型糖尿病 / 肥満ラット腎における炎症を軽減する, 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2021.05.
9. 平井太郎, 北田宗弘, 織田恵里奈, 林 義大, 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: 体組成計 Seca mBCA151 を用いた入院糖尿病患者における体組成変化に関する検討, 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2021.05.
10. (水沼有為子), 薄井 勲, 岸 遼, 若松 翔, 城島 輝雄, 飯嶋寿江, 登丸琢也, 高垣雄太, 金崎啓造, 古家大祐, 麻生好正: CD-1 系統 db/db マウスは臓器線維化を呈する新たな 2 型糖尿病モデルとなり得る, 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2021.05.
11. 高垣雄太, Seon Myong Lee, Dongqing Zha, 北田宗弘, 金崎啓造, 古家大祐: 内皮細胞オートファジー不全是代謝異常を誘導する, 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2021.05.
12. 中川明彦, 竹下欣吾, 山本香代, 中野 茂, 北田宗弘, 古家大祐: 食事療法ガイドライン / 高齢者糖尿病食のエネルギー量・各エネルギー比率の算定と課題について, 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, WEB, 2021.05.
13. 小西一典, 中野 茂, 西澤 誠, 大島光宏, 北田宗弘, 古家大祐: 糖尿病重症化予防のための地域連携協議会による活動と現状および今後の課題, 第 36 回日本糖尿病合併症学会・第 27 回日本糖尿病眼科学会総会, WEB, 2021.10.
14. Yoshio Ogura, Jing Xu, Munehiro Kitada, Itaru Monno, Daisuke Koya: Dapagliflozin suppresses inflammation in high glucose-treated HK-2 cells, The 36th Annual Meeting of the Japan Society of Diabetic Complications / The 27th Annual Meeting of the Japanese Society of Ophthalmic Diabetology, WEB, 2021.10.
15. 門野 至, 小倉慶雄, 北田宗弘, Jing Xu, 古家大祐: 運動は 2 型糖尿病 / 肥満ラット腎における炎症 / 酸化ストレスを軽減する, 第 36 回日本糖尿病合併症学会・第 27 回日本糖尿病眼科学会総会, WEB, 2021.10.
16. 中川明彦, 北田宗弘, 中川 淳, 福井 淳, 古家大祐: 末期腎不全患者の透析前後・血症ビタミン値における栄養評価及びビタミン補給飲料を摂取した場合の有用性, 第 36 回日本糖尿病合併症学会・第 27 回日本糖尿病眼科学会総会, WEB, 2021.10.
17. 安原 洸, 林 義大, 平井太郎, 中川 淳, 島田圭司, 高垣雄太, 門野 至, 宮田隆司, 高村博之, 山田壮亮, 小西一典, 北田宗弘, 古家大祐: 意識消失にて搬送された褐色細胞腫クラーゼの 1 例, 第 31 回臨床内分泌代謝 Update, WEB, 2021.11.
18. 平井太郎, 中川 淳, 林 義大, 宮田隆司, 橋本明史, 高村博之, 南 哲弥, 伊藤順庸, 塩谷晃広, 山田壮亮, 小西一典, 北田宗弘, 古家大祐: 18 年後に初発時とは異なる 2 種の膵消化管 NET 出現をみた MEN1 の 1 例, 第 31 回臨床内分泌代謝 Update, WEB, 2021.11.

地方学会・研究会（一般演題）

1. 織田恵里奈, 小西一典, 中川 淳, 平井太郎, 門野 至, 島田圭司, 高垣雄太, 小倉慶雄, 北田宗弘, 古家大祐: 慢性甲状腺中毒性ミオパチーと考えられた 1 例, 日本内科学会北陸支部主催 第 243 回北陸地方会, WEB, 2021.03.
2. 高垣雄太, 下出祐造, 中川 淳, 門野 至, 岡野恵一郎, 能田拓也, 塩谷晃広, 山田壮亮, 辻 裕之, 古家大祐: 免疫チェックポイント阻害薬により転移性腫瘍切除後残存甲状腺に破壊性甲状腺炎をきたした 1 例, 第 11 回金沢甲状腺研究会, WEB, 2021.03.
3. 井ノ内麻貴, 平井太郎, 中川 淳, 立花 修, 塩谷晃広, 小西一典, 林 康彦, 古家大祐: 臨床的非機能性腺腫として 21 年間の治療経過の後、先端巨大症の検査所見を満たしシマトスタチン誘導体を使用した多ホルモン性 PIT1 陽性腺腫の 1 例, 第 26 回北陸間脳下垂体腫瘍研究会, 金沢, 2021.07.
4. 林 義大, 小西一典, 高垣雄太, 中川 淳, 平井太郎, 門野 至, 北田宗弘, 古家大祐, 在田幸太郎, 正木康史: 骨髄異形成症候群に合併した両側副腎梗塞の 1 例, 日本内科学会 第 245 回北陸地方会, WEB, 2021.09.
5. 和田彩令奈, 落合咲和子, 平井太郎, 中川 淳, 藤田 航, 飯沼由嗣, 小西一典, 北田宗弘, 古家大祐: 感染性心内膜炎と考えられる感染症に伴い乳酸アシドーシスを呈した糖尿病の 1 例, 第 95 回日本糖尿病学会中部地方会, WEB,

2021.09.

6. 平井太郎, 和田彩令奈, 落合咲和子, 中川 淳, 藤田 航, 飯沼由嗣, 小西一典, 北田宗弘, 古家大祐: 感染性心内膜炎と考えられる感染症に伴い乳酸アシドーシスを呈した糖尿病の1例, 第99回北陸糖尿病集談会, WEB, 2021.11.
7. 井ノ内麻貴, 中川 淳, 三浦聖子, 上田順彦, 山田壮亮, 小西一典, 北田宗弘: 乳癌術前 FDG-PET-CT にて上腸間膜動脈神経節パラングリオーマが見出された Parkinson 病患者, 第20回日本内分泌学会北陸支部学術集会, 金沢, 2021.11.

(天然変性蛋白質創薬科学研究部)

学術論文

原 著

1. Tasuku Hayashi, Tomoyuki Shibata, Masakatsu Nakamura, Naoko Sakurai, Hikaru Takano, Masafumi Ota, Tomoe Nomura-Horita, Ranji Hayashi, Takeo Shimasaki, Toshimi Ostuka, Tomomitsu Tahara, Tomiyasu Arisawa: MAFK Polymorphisms Located in 3'-UTR are Associated with Severity of Atrophy and CDKN2A Methylation Status in the Gastric Mucosa, GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS, 25: 255-262, 2021.
2. (Hirokazu Honda), Kenji Tanaka, Tetsuo Michihata, Keigo Shibagaki, Toshitaka Yuza, Keiichi Hirao, Naohisa Tomosugi, Tomas Ganz, Yuichiro Higashimoto: Erythropoiesis stimulating agents are associated with serum fibroblast growth factor 23 metabolism in patients on hemodialysis, Clinical Kidney Journal, 4: 3; 943-949, 2021.
3. (Chie Ogawa), Ken Tsuchiya, Naohisa Tomosugi, Kunimi Maeda: Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase domain inhibitor may maintain hemoglobin synthesis at lower serum ferritin and transferrin saturation levels than darbepoetin alfa, PLOS ONE, 16: 6; e0252439, 2021.
4. Hidehito Saito-Takatsuji, Yasuo Yoshitomi, Yasuhito Ishigaki, Shoko Yamamoto, Noriaki Numata, Yasuo Sakai, Masayoshi Takeuchi, Naohisa Tomosugi, Shogo Katuda, Hideto Yonekura, Takayuki Ikeda: Protective Effects of Collagen Tripeptides in Human Aortic Endothelial Cells by Restoring ROS-Induced Transcriptional Repression, Nutrients, 13: 2226, 2021.
5. Shimasaki T, Yamamoto S, Omura R, Ito K, Nishide Y, Yamada H, Ohtomo K, Ishisaka T, Okano K, Ogawa T, Tsuji H, Matsuo Y, Minamoto T, Tomosugi N, Ferain E, Ochiya T: Novel Platform for Regulation of Extracellular Vesicles and Metabolites Secretion from Cells Using a Multi-Linkable Horizontal Co-Culture Plate, micromachines, 12: 1431, 2021.
6. Takafumi Kawanami, Haruka Kawanami-Iwao, Takanobu Takata, Yasuhito Ishigaki, Naohisa Tomosugi, Tsutomu Takegami, Hiroto Yanagisawa, Shino Fujimoto, Tomoyuki Sakai, Yoshimasa Fujita, Kazunori Yamada, Shuichi Mizuta, Hiroshi Kawabata, Toshihiro Fukushima, Yuko Hirose, Yasufumi Masaki: Comprehensive analysis of protein-expression changes specific to immunoglobulin G4-related disease, Clinica Chimica Acta, 523: 45-57, 2021.

学会・研究会発表

全国学会・研究会 (一般演題)

1. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第84回日本生化学会大会, 京都, 2021.09.
2. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第94回日本生化学会大会, 名古屋(Web開催), 2021.11.

(産婦人科微生物・がん免疫研究部)

著 書

1. 笹川寿之: 性感染症, 今日の治療指針 2021年版(福井次矢, 高木 誠, 小室一成), 1366, 医学書院, 東京, 2021.

学術論文

原著

1. Yuna Sasaki, Takahiro Yamada, Shiro Tanaka, Akihiko Sekizawa, Tatsuko Hirose, Nobuhiro Suzumori, Takashi Kaji, Satoshi Kawaguchi, Yasuyuki Hasuo, Haruki Nishizawa, Keiichi Matsubara, Haruka Hamanoue, Akimune Fukushima, Masayuki Endo, Masayuki Yamaguchi, Yoshimasa Kamei, Hideaki Sawai, Kiyonori Miura, Masaki Ogawa, Shinya Tairaku, Hiroaki Nakamura, Ayako Sanui, Masahito Mizuuchi, Yoko Okamoto, Michihiro Kitagawa, Yukie Kawano, Hisashi Masuyama, Jun Murotsuki, Hisao Osada, Ryuhei Kurashina, Osamu Samura, Mayuko Ichikawa, Rumi Sasaki, Kazuhisa Maeda, Yasuyo Kasai, Tomomi Yamazaki, Reiko Neki, Naoki Hamajima, Yukiko Katagiri, Shunichiro Izumi, Setsuko Nakayama, Norio Mihar, Yuko Yokohama, Masaya Hirose, Kosuke Kawakami, Kiyotake Ichizuka, Masakatsu Sase, Kohei Sugimoto, Takeshi Nagamatsu, Tomomi Shiga, Lena Tashima, Takeshi Taketani, Mariko Matsumoto, Hironori Hamada, Takafumi Watanabe, Tetsuya Okazaki, Sadahiko Iwamoto, Daisuke Katsura, Nobuo Ikenoue, Toshiyuki Kakinuma, Hiromi Hamada, Makiko Egawa, Atsushi Kasamatsu, Akinori Ida, Naohiko Kuno, Naoaki Kuji, Mika Ito, Hiroko Morisaki, Shinji Tanigaki, Hiromi Hayakawa, Akinori Miki, Shoko Sasaki, Makoto Saito, Naoki Yamada, [Toshiyuki Sasagawa](#), Toshitaka Tanaka, Fumiki Hirahara, Shinji Kosugi, Haruhiko Sago: Evaluation of the clinical performance of noninvasive prenatal testing at a Japanese laboratory, *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 47: 10; 3437-3446, 2021.
2. (Hiroko Kuroki), Jinichi Sakamoto, Takeo Shibata, Masahiro Takakura, [Toshiyuki Sasagawa](#): Comparison of Aptima and hybrid capture - 2 HPV tests and Pap test in the referral population in Japan, *Journal of Medical Virology*, 93: 8; 5076-5083, 2021.
3. 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黄連解毒湯の止血効果, *産婦人科漢方研究のあゆみ*, 37: 66-70, 2021.
4. 山田 董, 高木弘明, 高田 笑, 大阪康宏, 藤田智子, 高倉正博, [笹川寿之](#): 婦人科疾患における芍婦膠艾湯の過多月経・不正性器出血に対する有効性の検討, *日本女性医学学会雑誌*, 28: 4; 538-542, 2021.
5. Shitai Zhang, Mayumi Saito, Kaori Okayama, Mitsuaki Okodo, Nozomu Kurose, Jinichi Sakamoto, [Toshiyuki Sasagawa](#): HPV Genotyping by Molecular Mapping of Tissue Samples in Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN) and Vaginal Squamous Cell Carcinoma (VaSCC), *Cancers (Basel)*, 13: 13; 3260, 2021.
6. (Okayama K), [Sasagawa T](#), Teruya K, Oda M, Fujii M, Kimura H, Okodo M: Profiles of Human Papillomavirus Detection of the Multinucleated Cells in Cervical Smears, *Microorganisms*, 9: 8; 1-8, 2021.
7. Takeo Shibata, Mayumi Nakagawa, Hannah N. Coleman, Sarah M. Owens, William W. Greenfield, [Toshiyuki Sasagawa](#), Michael S. Robeson II: Evaluation of DNA extraction protocols from liquid-based cytology specimens for studying cervical microbiota, *PLOS ONE*, 16: 8; 1-24, 2021.
8. Takeo Shibata, Sumit Shah, Teresa Evans, Hannah Coleman, Benjamin J. Lieblong, Horace J. Spencer, Charles M. Quick, [Toshiyuki Sasagawa](#), Owen W. Stephens, Erich Peterson, Donald Johann, Yong-Chen Lu, Mayumi Nakagawa: Expansion of Human Papillomavirus-Specific T Cells in Periphery and Cervix in a Therapeutic Vaccine Recipient Whose Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Regressed, *Frontiers in Immunology*, 12: 1-13, 2021.

その他

1. [笹川寿之](#): 【産婦人科患者説明ガイド - 納得・満足を引き出すために】 婦人科疾患 (Q2)尖圭コンジローマと言われました。どんな病気ですか?, *臨床婦人科産科*, 75: 4; 298-299, 2021.

学会・研究会発表

国際学会 (一般演題)

1. Takeo Shibata, Sumit Shah, Teresa Evans, Hannah Coleman, Benjamin J. Lieblong, Horace J. Spencer, Charles M. Quick, [Toshiyuki Sasagawa](#), Owen W. Stephens, Erich Peterson, Donald Johann, Yong-Chen Lu, Mayumi Nakagawa: TCR DEEP SEQUENCING AND SINGLE-CELL ANALYSIS REVEALED THE EXPANSION OF HPV-SPECIFIC T-CELLS IN AN HPV THERAPEUTIC VACCINE RECIPIENT WHOSE CERVICAL HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION REGRESSED, 34th International Papillomavirus Conference (IPVC 2021), WEB, 2021.11.

全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 柴田健雄, 笹川寿之: HPV 感染予防ワクチンの重篤な副反応の実態, 第 30 回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会, 金沢, 2021.09.
2. 柴田健雄, 笹川寿之: HPV ワクチンの副反応問題とは何だったのか, 日本性感染症学会第 34 回学術大会, 金沢, 2021.11.

全国学会・研究会（一般演題）

1. 高田 笑, 高倉正博, 坂本人一, 藤田智子, 鯉川彩絵, 森田裕子, 高木弘明, 笹川寿之: 診断に苦慮したメラノサイト分化を伴った子宮癌肉腫の 1 例, 第 62 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 仙台, 2021.01.
2. 齋藤まゆみ, 坂本人一, 高倉正博, 笹川寿之: microdissection 法を用いた子宮頸癌及び前がん病変組織中に存在する原因 HPV 型の同定, 第 62 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 宮城, 2021.01.
3. 高田 笑, 高倉正博, 坂本人一, 柴田健雄, 藤田智子, 高木弘明, 笹川寿之: 子宮頸部悪性黒色腫と診断したが剖検にて子宮癌肉腫と診断した 1 例, 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会, 新潟, 2021.04.
4. 佐伯吉彦, 笹川寿之, 山之内僚, 島田 董, 三部一輝, 高田 笑, 坂本人一, 柴田健雄, 藤田智子, 高倉正博, 高木弘明: 細胞診異常症例における腔上皮内腫瘍と腔癌有病率と HPV 感染型の探索, 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会, 新潟, 2021.04.
5. 坂本人一, 高木弘明, 藤田智子, 柴田健雄, 山之内僚, 高倉正博, 佐伯吉彦, 高田 笑, 島田 董, 笹川寿之: HPV 検査間の不一致であった子宮頸癌症例の検討, 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会, 新潟, 2021.04.
6. 島田 董, 高木弘明, 張 春花, 山之内僚, 佐伯吉彦, 三部一輝, 高田 笑, 坂本人一, 柴田健雄, 藤田智子, 高倉正博, 笹川寿之: 婦人科がんに対する新たなバイオマーカーの探索, 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会, 新潟, 2021.04.
7. 三部一輝, 山之内僚, 島田 董, 佐伯吉彦, 高田 笑, 坂本人一, 柴田健雄, 藤田智子, 高倉正博, 高木弘明, 笹川寿之: 救命できた HPV18 型陽性、子宮頸部神経内分泌癌を合併する腺癌の 1 例, 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会, 新潟, 2021.04.
8. 柴田健雄, 坂本人一, 藤田智子, 高木弘明, 笹川寿之: 子宮頸癌標準治療における併用した免疫アジュバント Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin (BCG/CWS) 療法の効果, 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会, 新潟, 2021.04.
9. 藤田智子, 坂本人一, 山之内僚, 佐伯吉彦, 島田 董, 三部一輝, 高田 笑, 柴田健雄, 高倉正博, 高木弘明, 笹川寿之: 子宮体部まで進展した扁平上皮微小浸潤癌の腔断端再発例に対する腹腔鏡補助下陰切除術, 第 73 回日本産科婦人科学会学術講演会, 新潟, 2021.04.
10. 島田 董, 齋藤まゆみ, 山之内僚, 佐伯吉彦, 三部一輝, 高田 笑, 坂本人一, 柴田健雄, 藤田智子, 高倉正博, 高木弘明, 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 37 回日本産科婦人科感染症学会学術集会, 金沢, 2021.05.
11. 佐伯吉彦, 山之内僚, 山田 董, 齋藤まゆみ, 藤田智子, 笹川寿之: 外陰部疣贅及び腔内乳頭腫に対する薬物焼灼治療, 第 37 回日本産科婦人科感染症学会学術集会, 金沢, 2021.05.
12. 高倉正博, 山之内僚, 坂本人一, 柴田健雄, 佐伯吉彦, 高田 笑, 高木弘明, 藤田智子, 塩谷晃広, 山田壮亮, 笹川寿之: 診断確定前に妊娠対応に苦慮した異型 LEGH の一例, 第 63 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 大阪, 2021.07.
13. 坂本人一, 柴田健雄, 藤田智子, 高木弘明, 高倉正博, 笹川寿之: 腔洗浄により長期妊娠期間延長が可能であった円錐状切除後の切迫早産の 1 例, 第 57 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 宮崎, 2021.07.
14. (加藤順子), 村社元美, 野津陽子, 葛原琴路, 村田健司, 足立 靖, 行岡直哉, 齋藤まゆみ, 笹川寿之: 子宮頸部腺系の異常と HPV, 第 30 回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会, 金沢, 2021.09.
15. 山田 董, 高木弘明, 高田 笑, 大阪康宏, 藤田智子, 高倉正博, 笹川寿之: 婦人科疾患におけるきゅう婦膠艾湯の過多月経・不正性器出血に対する有効性の検討, 第 36 回日本女性医学学会学術集会, 大阪, 2021.11.

地方学会・研究会（一般演題）

1. 高倉正博, 山之内僚, 坂本人一, 柴田健雄, 佐伯吉彦, 高田 笑, 高木弘明, 藤田智子, 塩谷晃広, 山田壮亮, 笹川寿之: 精査中に妊娠し取り扱いに苦慮した子宮頸部異型 LEGH の一例, 第 36 回石川産科婦人科学会学術集会, 金沢, 2021.03.
2. 坂本人一, 斎藤まゆみ, 島田 董, 三部一輝, 佐伯吉彦, 高田 笑, 柴田健雄, 藤田智子, 高木弘明, 高倉正博, 笹川寿之: HPV 検査間の不一致であった子宮頸癌症例の検討, 第 68 回北日本産科婦人科学会 総会・学術講演会, 新潟, 2021.08.

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, 薬事関連法規, 公衆衛生マニュアル 2021年版(中村好一, 佐伯圭吾編集), 第17章 p187-200、第21章 p237-248, 南山堂, 東京, 2021.
2. 櫻井 勝: 肥満・メタボリックシンドロームの動向, 循環器病予防エビデンスブック Vol.1 (三浦克之, 大久保孝義編集), 157-167, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2021.
3. 櫻井 勝: 第1章 社会と健康、第6章 主要疾患の疫学と予防対策 1. がん, 2. 循環器疾患, 3. 代謝疾患, 公衆衛生学 (由田克士, 櫻井 勝, 諏訪園靖 編著), 第1章 p1-8、第6章 p129-144, 光生館, 東京, 2021.
4. 西園啓文, 魚崎英毅: CRISPR-CAS9による遺伝子編集マウスを用いた心血管疾患研究, モデル動物の作製と利用ー循環器疾患 2021 <上巻>(堀内 久徳), 527-535, 株式会社エル・アイ・シー, 東京都文京区本郷 3-5-5 野々村ビル 4F, 2021.

学術論文

原著

1. Watanabe Asuka; Togi Misa; Koya Terutsugu; Taniguchi Makoto; Sakamoto Takuya; Iwabuchi Kuniyoshi; Kato Tomohisa; Shimodaira Shigetaka: Identification of CD56dim subpopulation marked with high expression of GZMB/PRF1/PI-9 in CD56+ interferon- α -induced dendritic cells, *Genes to cells: devoted to molecular & cellular mechanisms*, 26: 5; 313-327, 2021.
2. Shintani Akari; Sakata-Haga Hiromi; Moriguchi Keiichi; Tomosugi Mitsuhiro; Sakai Daisuke; Tsukada Tsuyoshi; Taniguchi Makoto; Asano Masahide; Shimada Hiroki; Otani Hiroki; Shoji Hiroki; Hatta Junko; Mochizuki Takashi; Hatta Toshihisa: MC5R Contributes to Sensitivity to UVB Waves and Barrier Function in Mouse Epidermis, *JID innovations*, 1: 3; 100024, 2021.
3. Katsuhito Miyazawa, Dan Nakai, Yuka Nakamura, Takanori Tatsuno, Shinya Inoue, Yusuke Nakazawa, Yasuhito Ishigaki: Effects of the xanthine oxidase inhibitor, febuxostat, on the expression of monocyte chemoattractant protein-1 and synchronous genes in MDCK cells treated with calcium oxalate monohydrate crystals, *International Journal of Urology*, 28: 339, 2021.
4. 村上 学, 及川陽三郎, 多賀史晃, 望月 隆: 下腿潰瘍に生じたヒロズキンバエによるハエ幼虫症患者居住区周辺でのハエ発生状況調査の結果について, *Clinical Parasitology*, 32: 1; 63-66, 2021.
5. Reimon Yamaguchi, Xin Guo, Jia Han, Jianbo Zheng, Akihiro Shioya, Jing Zhang, Hidetaka Uramoto, Takashi Mochizuki, Sohsuke Yamada: Peroxiredoxin 4 improved aging-related delayed wound healing in mice, *Journal of Investigative Dermatology*, 141: 2720-2729, 2021.
6. Keiji Fujimoto, Yu Kagaya, Syo Kumano, Ai Fujii, Yuko Tsuruyama, Toshikazu Matsuura, Keita Yamazaki, Kanae Nomura, Keiichiro Okada, Kazuaki Okino, Hiroki Adachi, Kengo Furuichi, Hitoshi Yokoyama: Retrospective single-arm cohort study of steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome treated with very low-dose rituximab, *Clinical Nephrology*, 95: 29-36, 2021.
7. 中田 いちこ, 若狭 稔, 高野克彦, 太田千栄, 小池田玲子, 相川正則, 高橋喜統, 飯田安保, 梶波 康二: 循環器病棟における多剤服用患者の安全管理向上に関する問題点とその対策, *日本老年薬学会雑誌*, 4: 2; 15-20, 2021.
8. Tasuku Hayashi, Tomoyuki Shibata, Masakatsu Nakamura, Naoko Sakurai, Hikaru Takano, Masafumi Ota, Tomoe Nomura-Horita, Ranji Hayashi, Takeo Shimasaki, Toshimi Ostuka, Tomomitsu Tahara, Tomiyasu Arisawa: MAFK Polymorphisms Located in 3'-UTR are Associated with Severity of Atrophy and CDKN2A Methylation Status in the Gastric Mucosa, *GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS*, 25: 255-262, 2021.
9. (Imai Y), Mizuno-Tanaka S, Satoh M, Hirata T, Murakami Y, Miura K, Waki T, Hirata A, Sairenchi T, Irie F, Sata M, Ninomiya T, Ohkubo T, Ishikawa S, Miyamoto Y, Ohnishi H, Saitoh S, Tamakoshi A, Yamada M, Kiyama M, Iso H, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Ueshima H, Okamura T, from Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EP-OCH - Japan) Research Group (Sakurai M): Prediction of Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Deaths Stratified by Sex in the Japanese Population, *Journal of the American Heart Association*, 10: 23; e021753, 2021.

10. (Li Y), Yatsuya H, Tanaka S, Iso H, Okayama A, Tsuji I, Sakata K, Miyamoto Y, Ueshima H, Miura K, Murakami Y, Okamura T, and EPOCH-JAPAN Research Group (Nakagawa H, [Sakurai M](#)): Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN, *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 28: 8; 816-825, 2021.
11. (Iso Hiroyasu), Cui Renzhe, Takamoto Iseki, Kiyama Masahiko, Saito Isao, Okamura Tomonori, Miyamoto Yoshihiro, Higashiyama Aya, Kiyohara Yutaka, Ninomiya Toshiharu, Yamada Michiko, Nakagawa Hideaki, [Sakurai Masaru](#), Shimabukuro Michio, Higa Moritake, Shimamoto Kazuaki, Saito Shigeyuki, Daimon Makoto, Kayama Takamasa, Noda Mitsuhiko, Ito Sadayoshi, Yokote Koutaro, Ito Chikako, Nakao Kazuwa, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi: Risk Classification for Metabolic Syndrome and the Incidence of Cardiovascular Disease in Japan With Low Prevalence of Obesity: A Pooled Analysis of 10 Prospective Cohort Studies, *Journal of the American Heart Association*, 10: 23; e020760, 2021.
12. (Sakai Shota), Makino Asami, Nishi Akihito, Ichikawa Takeshi, Yamashita Tadashi, [Taniguchi Makoto](#), Tokudome Yoshihiro, Hirabayashi Yoshio, Akiyama Masashi, Crumrine Debra, Uchida Yoshikazu, Elias Peter M, Tsuchida Tetsuya, Hamanaka Sumiko: Pathogenic and Compensatory Mechanisms in Epidermis of Sphingomyelin Synthase 2-Deficient Mice, *Skin pharmacology and physiology*, 34: 5; 246-252, 2021.
13. (Zhang Xuewei), Sakamoto Wataru, Canals Daniel, Ishibashi Masumi, Matsuda Masaya, Nishida Kentaro, Toyoshima Masafumi, Shigeta Shogo, [Taniguchi Makoto](#), Senkal Can E, Okazaki Toshiro, Yaegashi Nobuo, Hannun Yusuf A, Nabe Takeshi, Kitatani Kazuyuki: Ceramide synthase 2-C24:1 -ceramide axis limits the metastatic potential of ovarian cancer cells, *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 35: 2; e21287, 2021.
14. Kumano S, Okushi Y, [Fujimoto K](#), Adachi H, Furuichi K, Yokoyama H: Role and expression of non-classical human leukocyte antigen-G in renal transplanted allografts, *Clinical and experimental nephrology*, 25(4): 428-438, 2021.
15. Emi Kawakita, Fan Yang, Asako Kumagai, Yuta Takagaki, Munehiro Kitada, Yasuo Yoshitomi, Takayuki Ikeda, [Yuka Nakamura](#), [Yasuhito Ishigaki](#), Keizo Kanasaki, Daisuke Koya: Metformin mitigates DPP-4 inhibitor-induced breast cancer metastasis via suppression of mTOR signaling, *Molecular Cancer Research*, 19: 1; 61-73, 2021.
16. (Hirosugu Noguchi), Sohsuke Yamada, Ken-ichi Hirano, Satoshi Yamaguchi, Akira Suzuki, [Xin Guo](#), Nobuhiro Zaima, Ming Li, Kunihisa Kobayashi, Yoshihiko Ikeda, Toshiyuki Nakayama and Yasuyuki Sasaguri: Outside-in signaling by femoral cuff injury induces a distinct vascular lesion in adipose triglyceride lipase knockout mice, *HISTOLOGY AND HISTOPATHOLOGY*, 36: 91, 2021.
17. Zhao Shilei, [Guo Xin](#), Mizutani Ken-Ichi, Yamaguchi Reimon, Yamada Sohsuke, Gu Chundong, Uramoto Hidetaka: Overexpression of Teashirt Homolog 2 suppresses cell proliferation and predicts the favorable survival of Lung Adenocarcinoma, *International journal of medical sciences*, 18 :9; 1980-1989, 2021.
18. Teppei Shibata, Masahito Ikawa, [Ryo Sakasai](#), [Yasuhito Ishigaki](#), Etsuko Kiyokawa, Kuniyoshi Iwabuchi, Dharendra P. Singh, Hiroshi Sasaki, Eri Kubo: Lens-specific conditional knockout of tropomyosin 1 gene in mice causes abnormal fiber differentiation and lens opacity, *Mechanisms of Ageing and Development*, 196: 111492, 2021.
19. Hidehito Saito-Takatsuji, Yasuo Yoshitomi, [Yasuhito Ishigaki](#), Shoko Yamamoto, Noriaki Numata, Yasuo Sakai, Masayoshi Takeuchi, Naohisa Tomosugi, Shogo Katuda, hideto Yonekura, Takayuki Ikeda: Protective Effects of Collagen Tripeptides in Human Aortic Endothelial Cells by Restoring ROS-Induced Transcriptional Repression, *Nutrients*, 13: 2226, 2021.
20. Yuki Okushi, Kazuaki Okino, Kiyotaka Mukai, Norifumi Hayashi, [Keiji Fujimoto](#), Hiroki Adachi, Kengo Furuichi, Hitoshi Yokoyama: Evaluation of the Utility of Angiotensin Receptor Blockers for Renal Protection in Japanese Renal Allograft Recipients, *JOURNAL OF KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY*, 46: 7-18, 2021.
21. (Koji Koike), Chikako Yoshikawa, [Yasuhito Ishigaki](#), Nobutaka Suzuki, Kouichi Sugiura, Tiger Koike, Fumihide Takano: Porcine placental extract modulates monocytic immune responses in vitro and in postmenopausal women, *日本補完代替医療学会誌*, 18: 1; 7-21, 2021.
22. Yu Kagaya, Norifumi Hayashi, [Keiji Fujimoto](#), Hiroki Adachi, Kengo Furuichi, Hitoshi Yokoyama: Association between anti-complement factor H antibodies and renal outcome in primary membranous nephropathy, *Clinical Nephrology*, 96: 2; 82-89, 2021.

23. Taro Hirai, Munehiro Kitada, Itaru Monno, Erina Oda, Yoshihiro Hayashi, Keiji Shimada, Yuta Takagaki, Yoshio Ogura, Mizue Fujii, Kazunori Konishi, Masaru Sakurai, Atsushi Nakagawa, Daisuke Koya: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes patients with renal function impairment slow the annual renal function decline, in a real clinical practice, *Journal of Diabetes Investigation*, 12: 9; 1577-1585, 2021.
24. Masahito Kawaguchi, Ayumu Segawa, Kazuhiro Shintani, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Katsutaka Yonezawa, Takeshi Sasamoto, Ayumi Kaneuji, Norio Kawahara: Bone formation at Ti-6Al-7Nb scaffolds consisting of 3D honeycomb frame and diamond-like carbon coating implanted into the femur of beagles, *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 109: 1283-1291, 2021.
25. Takayuki Ikeda, Yoshino Yoshitake, Yasuo Yoshitomi, Hidehito Saito-Takatsuji, Yasuhito Ishigaki, Hideto Yonekura: EAPC2 acts as a negative regulator in Matrigel-driven tubulogenesis of human microvascular endothelial cells, *Scientific reports*, 11: 19453, 2021.
26. Shimasaki T, Yamamoto S, Omura R, Ito K, Nishide Y, Yamada H, Ohtomo K, Ishisaka T, Okano K, Ogawa T, Tsuji H, Matsuo Y, Minamoto T, Tomosugi N, Ferain E, Ochiya T: Novel Platform for Regulation of Extracellular Vesicles and Metabolites Secretion from Cells Using a Multi-Linkable Horizontal Co-Culture Plate, *micromachines*, 12: 1431, 2021.
27. Keiji Fujimoto, Emi Iida, Syo Kumano, Ai Fujii, Hiroki Adachi, Kengo Furuichi, Hitoshi Yokoyama: Effect of sutureless securement on hemodialysis catheter-related bloodstream infection, *Scientific reports*, 11: 1; 21771, 2021.
28. Sadafumi Azukisawa, Jianbo zheng, Xin Guo, Hiroki Ura, Yo Niida, Tohru Itoh, Sohsuke Yamada: The differential expression of perilipin-2 in hepatoblastoma and its association with prognosis, *Histology and Histopathology*, 36: 1169-1178, 2021.
29. Shinichi Kinami, Naohiko Nakamura, Tomoharu Miyashita, Hidekazu Kitakata, Sachio Fushida, Takashi Fujimura, Yasuo Iida, Noriyuki Inaki, Toru Ito, Hiroyuki Takamura: Life prognosis of sentinel node navigation surgery for early-stage gastric cancer: Outcome of lymphatic basin dissection, *World Journal of Gastroenterology*, 27: 46; 8010-8030, 2021.
30. (Xian Liang Sun), Teruhiko Kido, Hideaki Nakagawa, Muneko Nishijo, Masaru Sakurai, Masao Ishizaki, Yuko Morikawa, Rie Okamoto, Akie Ichimori, Naoki Ohno, Satoshi Kobayashi, Toshiaki Miyati, Kazuhiro Nogawa, Yasushi Suwazono: The relationship between cadmium exposure and renal volume in inhabitants of a cadmium-polluted area of Japan, *Environmental science and pollution research international*, 28: 18; 22372-22379, 2021.
31. Haruhiko Kawaguchi, Takuya Sakamoto, Terutsugu Koya, Misa Togi, Ippei Date, Asuka Watanabe, Kenichi Yoshida, Tomohisa Kato, Yuka Nakamura, Yasuhito Ishigaki, Shigetaka Shimodaira: Quality Verification with a Cluster-Controlled Manufacturing System to Generate Monocyte-Derived Dendritic Cells, *Vaccines*, 9: 5; 533, 2021.
32. Takafumi Kawanami, Haruka Kawanami-Iwao, Takanobu Takata, Yasuhito Ishigaki, Naohisa Tomosugi, Tsutomu Takegami, Hiroto Yanagisawa, Shino Fujimoto, Tomoyuki Sakai, Yoshimasa Fujita, Kazunori Yamada, Shuichi Mizuta, Hiroshi Kawabata, Toshihiro Fukushima, Yuko Hirose, Yasufumi Masaki: Comprehensive analysis of protein-expression changes specific to immunoglobulin G4-related disease, *Clinica Chimica Acta*, 523: 45-57, 2021.
33. Yasuo Iida: Bounded subsets of the Zygmund F-algebra on the upper half plane, *15: 4; 149-155*, 2021.

総 説

1. Taniguchi Makoto; Okazaki Toshiro: Role of ceramide/sphingomyelin (SM) balance regulated through "SM cycle" in cancer, *Cellular signalling*, 87: 110119, 2021.
2. Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino J, Koriyama Y, Furukawa A, Kikuchi C, Nagamine K, Hori T, Matsunaga T: Intracellular toxic AGEs (TAGE) triggers numerous types of cell damage, *Biomolecules*, 11: 3; 387, 2021.
3. 横山 仁, 藤本 圭司, 古市 賢吾: 【加齢と腎泌尿器医療】 高齢ネフローゼ症候群患者治療の問題点(解説 / 特集), *腎と透析*, 90: 6; 1022-1027, 2021.
4. 西園啓文: 卵管液の生化学—母体と受精卵のクロストーク—, *生化学*, 93: 6; 840-844, 2021.

症例報告

1. Nomura K, Miyatake N, Okada K, Hayashi N, Fujimoto K, Adachi H, Furuichi K, Shimizu A, Yokoyama H: Steroid-sensitive recurrent mesangial proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits, CEN Case Reports, 10(2): 308-313, 2021.

短 報

1. Nishizono H, Hayano Y, Nakahata Y, Ishigaki Y, Yasuda R: Rapid generation of conditional knockout mice using the CRISPR-Cas9 system and electroporation for neuroscience research, Molecular Brain, 14: 1; 148, 2021.
2. (Kikuchi C), Sakasai-Sakai A, Okimura R, Tanaka H, Takata T, Takeuchi M, Matsunaga T: Accumulation of toxic advanced glycation end-products induces cytotoxicity and inflammation in hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells, Biol. Pharm. Bull, 44: 10; 1399-1402, 2021.

その他

1. (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, 宮本恵宏, 大澤正樹, 鳥居さゆ希, 東山 綾, 久松隆史, 門田 文, 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, (研究代表者 三浦克之), NIPPON DATA80/90/2010/2020 令和2年度総括・分担研究報告書: 64-90, 2021.
2. (村上義孝), 大久保孝義, 三浦克之, 坂田清美, 石川鎮清, 中山健夫, 入江ふじこ, 西連地利己, 岡村智教, 二宮利治, 磯 博康, 大西浩文, 櫻井 勝, 山田美智子, 八谷 寛, 玉腰暁子, 宮本恵宏, 辻 一郎, 木山昌彦, 大庭真梨, 鈴木智子: 個人における経時的なリスク因子の変動を考慮した解析, 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リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(研究代表者 村上義孝), 令和2年度総括・分担研究報告書: 15-33, 2021.
3. 櫻井 勝, 二宮利治, 石川鎮清, 入江ふじこ, 西連地利己, 岡村智教, 中川秀昭, 清原 裕, 斎藤重幸, 今井由希子: 慢性腎臓病が心血管疾患による死亡の生涯リスクに与える影響, 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リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(研究代表者 村上義孝), 令和2年度総括・分担研究報告書: 45-49, 2021.

学会・研究会発表

国際学会 (一般演題)

1. (Imai Y), Sakurai M, Nakagawa H, Hirata A, Murakami Y, Kiyohara Y, Ninomiya T, Ishikawa S, Saitoh S, Irie F, Sairenchi T, Kiyama M, Miura K, Ueshima H, Okamura T: Combined impact of chronic kidney disease and hypertension on lifetime risk of cardiovascular disease death: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan Study, Epidemiology and Prevention | Lifestyle and Cardiometabolic Health 2021 Scientific Sessions, American Heart Association, Chicago, USA (Online), 2021.03.
2. (Imai Y), Sakurai M, Nakagawa H, Hirata A, Murakami Y, Kiyohara Y, Ninomiya T, Ishikawa S, Saitoh S, Irie F, Sairenchi T, Kiyama M, Miura K, Ueshima H, Okamura T: Impact of proteinuria and low eGFR on lifetime risk of cardiovascular disease death: a pooled analysis of data from the Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan Study, ESC Preventive Cardiology, Sophia Antipolis, France (Online), 2021.04.
3. Tomoko Ishikura, Hideaki Shiga, Yuka Nakamura, Takako Kanitani, Yasuhiro Ishigaki, Takaki Miwa: Treatment with nasally administered adipose-derived stem cells from GFP transgenic mice in olfactory impaired mice, 第20回 Asian Research Symposium in Rhinology, Web 開催, 2021.09.
4. Reimon Yamaguchi, Xin Guo, Jianbo Zheng, Jing Zhang, Jia Han, Akihiro Shioya, Hidetaka Uramoto, Takashi Mochizuki, Akira Shimizu, Sohsuke Yamada: Peroxiredoxin 4 improved aging-related delayed wound healing in mice, The 50th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Web, 2021.09.
5. (Okami Y), Miura K, Queenie C, Kadota A, Elliott P, Masaki K, Okayama A, Okuda N, Yoshita K, Miyagawa N, Okamura T,

Sakata K, Saitoh S, Sakurai M, Nakagawa H, Stamler J, Ueshima H: Relationship between serum HDL subclasses and nutrient intake in Japanese and Japanese-Americans: The INTERLIPID Study, The 19th International Symposium on Atherosclerosis, Kyoto, Japan, 2021.10.

6. Hirofumi Nishizono: Development of a Screening System for Contraceptive Candidates Using Cryopreserved Embryos of Mice, 54th SSR Annual Meeting, Society for the Study of Reproduction, St Louis, MO, USA (ハイブリッド), 2021.12.

全国学会・研究会（一般演題）

1. 矢部 友久, 足立 浩樹, 野村 佳苗, 岡田 圭一郎, 藤本 圭司, 土谷 武嗣, 田中 達朗, 宮澤 克人, 古市 賢吾, 横山 仁: 総腸骨動脈狭窄に対する血行再建により移植腎機能が改善した一例, 第 54 回日本臨床腎移植学会, 完全 Web 開催, 2021.02.
2. 熊野 奨, 大串 勇気, 中尾 真一郎, 松田 雄斗, 山之内 啓貴, 楠野 優衣, 矢部 友久, 藤井 愛, 加賀谷 侑, 鶴山 裕子, 山崎 恵大, 岡田 圭一郎, 野村 佳苗, 松浦 寿一, 沖野 一晃, 藤本 圭司, 足立 浩樹, 古市 賢吾, 横山 仁: 移植腎近位尿細管細胞における HLA-G 発現と予後, 第 54 回日本臨床腎移植学会, 完全 Web 開催, 2021.02.
3. 野村 佳苗, 足立 浩樹, 宮竹 敦彦, 藤本 圭司, 古市 賢吾, 横山 仁: 高分子量アディポネクチンおよび CTRP9 は腎移植患者において血管石灰化の抑制に関連する, 第 33 回腎と脂質研究会, 東京(ライブ配信), 2021.03.
4. 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田 尊信, 瀧野 純一, 郡山 恵樹, 菊池 千草, 古川 絢子, 長嶺 憲太郎, 堀 隆光, 松永 民秀: 細胞内 Toxic AGEs (TAGE) の生成・蓄積は各種細胞障害のトリガーとなる, 日本薬学会第 141 年会, Web, 2021.03.
5. 村上 学, 及川 陽三郎, 多賀 史晃, 望月 隆: うっ滞性皮膚潰瘍に生じたヒロズギンバエによるハエ症の症例と患者居住区周辺でのハエ発生状況調査結果について, 第 90 回日本寄生虫学会 第 32 回日本臨床寄生虫学会 合同大会, Web 開催, 2021.04.
6. 熊野 奨, 大串 勇気, 山崎 恵大, 野村 佳苗, 岡田 圭一郎, 沖野 一晃, 藤本 圭司, 足立 浩樹, 古市 賢吾, 横山 仁: 腎移植における HLA-G 発現と移植腎予後への影響, 第 118 回日本内科学会総会, Web 発表, 2021.04.
7. 劉 水策, 塩谷 晃広, 熊谷 泉那, 郭 シン, 山田 壮亮: 再発悪性葉状腫瘍 横紋筋肉腫成分のみで再発した希少例, 第 110 回日本病理学会総会, 東京, 2021.04.
8. 郭 シン, 鄭 劍波, 塩谷 晃広, 張 ジン, 浦本 秀隆, 山田 壮亮: ヘルペシスウイルス 4 は胎芽型肝芽腫細胞の遊走を促進し、胎児型肝芽腫細胞の分化を誘導する, 第 110 回日本病理学会総会, 東京, 2021.04.
9. (渡辺次郎), 郭 シン, 山田 壮亮, 山中 敏幸: 唾液腺基底細胞腺癌の 2 切除例, 第 110 回日本病理学会総会, 東京, 2021.04.
10. Jia Han, Xin Guo, Tomoyuki Koyama, Daichi Kawai, Jing Zhang, Reimon Yamaguchi, Xiaolei Zhou, Yoshiharu Motoo, Takumi Satoh and Sohsuke Yamada: 非アルコール性脂肪性肝炎における海藻抽出物ゾナロール(Zonanol)の治療効果と肝臓の保護作用, 第 110 回日本病理学会総会, 東京, 2021.04.
11. Jia Han, Xin Guo, Xiang-Jin Meng, Jing Zhang, Reimon Yamaguchi, Yoshiharu Motoo, Sohsuke Yamada: 非アルコール性脂肪性肝炎に対する、針治療の作用を検討, 第 110 回日本病理学会総会, 東京, 2021.04.
12. Reimon Yamaguchi, Xin Guo, Jia Han, Jianbo Zheng, Akihiro Shioya, Jing Zhang, Hidetaka Uramoto, Takashi Mochizuki, Sohsuke Yamada: Overexpression of PRDX4 improved age-related delayed wound healing in mice, The 110th Annual Meeting of the Japanese Society of Pathology, Web, 2021.04.
13. (中島有紀), 岡元千明, 櫻井 勝, 石崎 昌夫, 森河 裕子, 城戸 照彦, 成瀬 優知, 中川 秀昭: 40 歳未満の肥満を併せた健診有所見者への 1 か月間の減量プログラムの効果, 第 94 回日本産業衛生学会, 松本, 2021.05.
14. 森河 裕子, 櫻井 勝, 石崎 昌夫, 寺西 敬子, 城戸 照彦, 永山 栄美, 成瀬 優知, 中川 秀昭: 職域集団のヘルスリテラシーと地域および職場のソーシャルキャピタルの関連, 第 57 回日本循環器病予防学会, Web 開催, 2021.05.
15. 森河 裕子, 櫻井 勝, 石崎 昌夫, 城戸 照彦, 中川 秀昭, 寺西 敬子, 成瀬 優知, 岡元千明, 中島有紀: 男性労働者のヘルスリテラシーと生活習慣の関連に関する年齢階級別検討, 第 94 回日本産業衛生学会, Web 開催, 2021.05.
16. 高田 尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 瀧野 純一, 竹内正義: 生活習慣病の発症・進展予防における新規概念 Toxic AGEs (TAGE)

- と食事療法, 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, Web, 2021.05.
17. 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 瀧野純一, 竹内正義: 肝実質細胞内における毒性 AGEs(TAGE)蓄積が酸化ストレスに及ぼす影響, 第 7 回肝臓と糖尿病・代謝研究会学会, Web, 2021.05.
 18. (荒木 佑希), 足立 浩樹, 二木 ルリ子, 川崎 智宏, 森本 松子, 坂口 寿賀, 藤本 圭司, 古市 賢吾, 横山 仁: 当院の外来血液透析患者におけるサルコペニアと栄養状態についての検討, 第 66 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜(Web 発表), 2021.06.
 19. 藤本 圭司, 山之内 啓貴, 松田 雄斗, 中尾 真一郎, 楠野 優衣, 矢部 友久, 藤井 愛, 加賀谷 侑, 熊野 奨, 山崎 恵大, 野村 佳苗, 岡田 圭一郎, 沖野 一晃, 足立 浩樹, 古市 賢吾, 横山 仁: 原発性ネフローゼ症候群の非侵襲的腎予後予測マーカーの探索的検討, 第 64 回日本腎臓学会学術総会, (横浜)Web 発表, 2021.06.
 20. 沖野 一晃, 松田 雄斗, 藤井 愛, 鶴山 祐子, 藤本 圭司, 足立 浩樹, 木戸 美織, 古市 賢吾, 岡島 英明, 横山 仁: 中腸軸捻転術後の短腸症候群に伴う腸管不全関連肝障害に対して CHDF を施行した女児の一例, 第 66 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜(Web 発表), 2021.06.
 21. 西園啓文: 卵管内のグリシンはグリシンレセプターを介して胚発生を支援する, 第 54 回日本発生活物学会大会, オンライン, 2021.06.
 22. 石倉友子, 志賀英明, 中村有香, 蟹谷貴子, 石垣靖人, 三輪高喜: 嗅上皮傷害マウスにおける脂肪幹細胞経鼻移植の検討, 第 38 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, Web, 2021.08.
 23. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第 84 回日本生化学大会, 京都, 2021.09.
 24. 林 真理恵, 山崎恵大, 楠野優衣, 向井清孝, 沖野一晃, 藤本圭司, 足立浩樹, 横山 仁, 古市賢吾: シェーグレン症候群に合併した半月体形成性糸球体腎炎の 1 例, 第 51 回日本腎臓学会西部学術大会, 完全オンライン開催, 2021.10.
 25. 喜多芹菜, 山崎恵大, 楠野優衣, 野村佳苗, 向井清孝, 沖野一晃, 藤本圭司, 足立浩樹, 在田幸太郎, 上田善道, 横山 仁, 古市賢吾: 円柱腎症及び軽鎖近位尿管細管症と診断した IgGK 型多発性骨髄腫の一例, 第 51 回日本腎臓学会西部学術大会, 完全オンライン開催, 2021.10.
 26. 佐久間愛美, 松田雄斗, 藤井 愛, 沖野一晃, 向井清孝, 藤本圭司, 足立浩樹, 横山 仁: 間質性腎炎治療中に腸管気腫・後腹膜気腫を合併したシェーグレン症候群の一例, 第 51 回日本腎臓学会西部学術大会, 完全オンライン開催, 2021.10.
 27. 石田秀俊, 柴田哲平, 中村有香, 石垣靖人, 佐々木洋, 久保江理: Shumiya Cataract Rat における白内障関連遺伝子の解析, 第 60 回日本白内障学会総会・第 47 回水晶体研究会, 横浜, 2021.11.
 28. 高辻英仁, 吉富泰央, 石垣靖人, 山本祥子, 沼田徳暁, 酒井康夫, 竹内正義, 友杉直久, 勝田省吾, 米倉秀人, 池田崇之: コラーゲン・トリペプチドは血管内皮細胞を酸化ストレスから保護する効果を持つ, 第 94 回日本生化学大会, 名古屋(Web 開催), 2021.11.
 29. 中村有香, 石垣靖人: 電子顕微鏡下におけるヒト細胞内 mRNA タンパク質構造のイメージング, 第 94 回日本生化学大会, Web, 2021.11.
 30. 牛本 知孝, 村坂 憲史, 盛田 英樹, 櫻井 勝, 石崎 昌夫, 和藤 幸弘: 東日本大震災後の仮設住宅における至適医療支援レベルの検討, 第 49 回日本救急医学会総会・学術集会, 東京, 2021.11.
 31. 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 竹内正義: Accumulation of toxic advanced glycation end-products induces cell death and inhibits osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜(ハイブリッド開催), 2021.12.
 32. Reimon Yamaguchi, Xin Guo, Jianbo Zheng, Jing Zhang, Jia Han, Akihiro Shioya, Hidetaka Uramoto, Takashi Mochizuki, Akira Shimizu, Sohsuke Yamada: Antioxidant protein Peroxiredoxin 4 uniquely improved aging-related delayed wound healing in mice, The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, web, 2021.12.
 33. 逆井 良, 若杉光夫, 松井 理, 砂谷優実, 西條将文, 松永司, 岩淵邦芳: カンプトテシンは DNA 損傷後の転写の回復を阻害しシスプラチンに対する殺細胞効果を増強する, 第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2121.12.

34. 飯田 安保: 上半平面における Zygmund F-algebra について, 日本数学会 年会 函数解析学分科会, 横浜 (Web 開催), 2021. 03.
35. 飯田 安保: 上半平面での Zygmund F-algebra における等長写像について, 日本数学会 秋季総合分科会 函数解析学分科会, 千葉 (Web 開催), 2021. 09.

地方学会・研究会 (一般演題)

1. 藤井 愛, 砂谷 優実, 古市 賢吾, 藤本 圭司, 足立 浩樹, 岩淵 邦芳, 横山 仁: ヒト糸球体内皮細胞 DNA 損傷による VI 型コラーゲン分泌機序の解明, 金沢医科大学医学会 第 56 回学術集会, 内灘, 2021.07.
2. 松田雄斗, 藤井愛, 岡田圭一郎, 山崎雅英, 野村和利, 宮竹敦彦, 向井清孝, 藤本圭司, 足立浩樹, 古市賢吾: 好酸性胃腸炎を発症した維持血液透析の 1 例, 第 29 回北陸腎疾患・血液浄化療法研究会, 金沢, 2021.10.
3. 熊野 奨, 中尾真一郎, 足立浩樹, 井上慎也, 森田展代, 原口貴敏, 山崎恵大, 宮竹敦彦, 野村佳苗, 沖野一晃, 向井清孝, 林 憲史, 藤本圭司, 横山 仁, 田中達朗, 宮澤克人, 古市賢吾: 献腎移植後の三次性副甲状腺機能亢進症に対しデノスマブを使用した一例, 第 29 回北陸腎疾患・血液浄化療法研究会, 金沢, 2021.10.
4. 佐久間愛美, 松田雄斗, 藤井 愛, 沖野一晃, 向井清孝, 藤本圭司, 足立浩樹, 山田 和徳, 横山 仁, 古市賢吾: 間質性腎炎治療中に腸管気腫・後腹膜気腫を合併したシェーグレン症候群の一例, 第 29 回北陸腎疾患・血液浄化療法研究会, 金沢, 2021.10.
5. 櫻井 勝, 中島素子, 平山 順, 中田明恵, 伊藤尚子, 池田美智子, 村井 裕: 高校生における睡眠 6 時間未満と生活習慣・睡眠習慣・心と体の不調との関連, 第 77 回北陸学校保健学会, 金沢, 2021.11.

その他 (一般演題)

1. 石垣靖人: 再生医療における電顕観察の活用, 医学生物学電子顕微鏡技術学会, Web, 2021.10.

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3年10月16日（土）14:00～16:00

場 所：北國新聞20階ホール

コーディネーター 石垣 靖人 教授

（総合医学研究所 生命科学研究領域）

あきらめていませんか、膝の痛み

～膝の痛みの最新治療～

【講 演】

変形性膝関節症—金沢医科大学病院が提供するMFATのご紹介—

金沢医科大学 医学部 整形外科学 助教 館 慶之

座長 石垣 靖人

金沢医科大学 総合医学研究所 生命科学研究領域 教授

【特別講演】

膝関節軟骨・半月板の再生医療

広島大学 大学院医系科学研究科 整形外科学 教授 安達 伸生 先生

座長 川原 範夫

金沢医科大学 医学部 整形外科学 教授

総合医学研究所市民公開セミナー開催にあたって

今年の市民公開セミナーは、加齢に伴って発症率が上昇する「変形性膝関節症」の新しい治療法についての紹介と説明がなされた。

はじめに、金沢医科大学病院で今年から導入した「自家脂肪組織由来微小細断脂肪組織片（MFAT）を用いた変形性膝関節症（OA）に対する治療」について紹介があった。MFATは海外で広く用いられている治療法だが、本学において国内初の安全性試験を行い、導入された治療法である。腹部などから採取した皮下脂肪組織を専用のキットで攪拌、細断したものを膝関節内に注入する方法で、細胞を培養することなく治療に使用することが可能である。現時点では作用機序は明らかでないものの、OAによる痛みが緩和されるためQOLの改善が認められているとの説明があった。

特別講演では広島大学安達先生からOAの新規診断法と半月板の再生医療について紹介があった。通常OAの診断にはX線を用いるが、同大では超音波画像から半月板の動きの異常を見つける新しい診断法の解説があった。また、半月板損傷において従来法に代わる移植による組織再生について説明があった。半月板切除術により得られた組織から細胞を分離し、培養後に移植する方法と培養せずに粉碎した細胞を直接注入する方法の説明があり、今後は低侵襲で根治可能となる治療法に向けてさらなる発展を目指すことなど、最新の研究成果を交えつつも一般の方々にも分かり易くお話しいただいた。

「膝」をテーマに掲げた本セミナーは参加受付開始とともに定員数を超える申込みがあり、非常に高い関心が寄せられた。さらに、講演後の質疑応答からは再生医療を用いた新しい治療法への期待の高さも感じられるセミナーであった。

（総合医学研究所 石垣 靖人 記）

【講演】

変形性膝関節症—金沢医科大学病院が提供する MFAT のご紹介—

金沢医科大学 医学部 整形外科学 助教 舘 慶之

これまで変形性膝関節症に対して保存的治療に抵抗を示す場合には、手術的治療を病状の進行に応じて選択して行ってきた。最終的に完全な除痛、アライメント異常の改善を行う手段として人工膝関節全置換術しかないのが現状である。しかし、疼痛があるにもかかわらず手術を希望されず、定期的に外来受診を繰り返している患者も多く見受けられる。

近年、再生医療の分野でも変形性膝関節症に対する治療が多く行われており、疼痛の改善において良好な成績が報告されている。

Lipogems® はイタリアの形成外科医であるトレモラーダが開発した、自家脂肪組織から微小細断脂肪組織片 (MFAT) を作製する新しいキットで、培養や酵素処理などを必要とせず、単純な作業で比較的低価で使用することが出来る。

脂肪組織内には間葉系幹細胞が多く存在しており、中でも毛細血管の表面に付着している周皮細胞は損傷した組織へ遊走し、MSC に分化して様々なサイトカインを分泌し、損傷した組織や細胞などを修復、再生すると言われており、Lipogems® では脂肪由来幹細胞だけでなく周皮細胞も保持された状態で MFAT を作成することができるため、組織の修復、再生において優位に働くことが予想される。

我々は 2019 年に厚生労働省の承認を受け、本邦で初めて Lipogems® によって作成した MFAT を用いた変形性膝関節症に対する治療の安全性の研究を行った。

対象は 5 例 5 膝。全例女性で、年齢は 56 ～ 63 歳 (平均 60 歳)。BMI は 21.8 ～ 34.6 (平均 27.1)。手術は全身麻酔下に腹部から脂肪吸引を行った後、Lipogems® を用いて自家脂肪組織から MFAT を作製し、関節鏡を用いて関節腔内を観察しながら MFAT を注入した。

全ての症例において、明らかな有害事象も認められなかった。

術前の疼痛 VAS は平均 70 であったが、1 年で 30 であった。術後 3 ヶ月から 6 ヶ月で数値上の上昇を認めるものの、術前と比較して、統計学的に有意差を持って、改善を認めた。

1 年の短期成績では、Lipogems を用いた MFAT による変形性膝関節症に対する治療は安全かつ効果的であった。

【特別講演】

膝関節軟骨・半月板の再生医療

広島大学大学院医系科学研究科 整形外科学 安達伸生

関節軟骨は少数の軟骨細胞と周囲の細胞外基質からなる硝子軟骨です。関節軟骨内には血管、神経組織を欠くため、いったん損傷されると通常の創傷治癒機転が働きにくい特徴があります。限局した軟骨損傷に対しては骨髄からの細胞導入を図るドリリングやマイクロフラクチャー法、膝関節非荷重部から採取した骨軟骨柱を移植する骨軟骨移植術、自家培養軟骨細胞移植術などが行われてきましたが、それぞれ長所、欠点があり Gold standard となるような方法は存在しません。また、半月板は膝関節において衝撃吸収、荷重分散、潤滑などの重要な役割を果たします。辺縁の血行野断裂に対しては積極的に縫合術が行われ、半月板機能の温存が目指されています。しかし無血行野の断裂や変性断裂などでは未だに広範囲に及ぶ部分切除術を施行しなくてはならない症例も多く、その治療には難渋します。

従来の治療法では治療困難な関節軟骨あるいは半月板損傷症例に対しては再生医療の応用が期待され、一部では臨床応用が開始されています。再生医療においては移植する細胞、細胞増殖の足場 (scaffold)、細胞の増殖や細胞機能促進のための成長因子などが重要な因子となります。関節軟骨や半月板再生においては、通常移植細胞は採取された生検組織より分離、培養され、細胞単独あるいは Scaffold とともに移植されますが、細胞培養には高い品質管理が要求されること、また手術においては組織採取と移植の二段階となることが臨床応用への大きな障壁となっています。われわれは関節軟骨や半月板の再生における細胞供給として、培養過程を必要としない細切軟骨あるいは半月板移植による一期的な組織再生を試みています。現在まで *in vitro* において細切組織の細胞供給源としての有効性や、家兎やブタを用いた *in vivo* における関節軟骨、半月板の良好な組織再生を確認し、報告を重ねています。

令和3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4年3月25日（金）13:00～18:15

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】

肺サーファクタント研究の軌跡

—臨床と研究の二刀流をめざして—

生命科学研究領域 教授 長内 和弘

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. 臨床応用を目指した脂肪由来幹細胞シートの品質評価の試み
中村 有香 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（2021）
赤井 良子 細胞医学研究分野
3. DNA 損傷誘導性の細胞死における核内セラミドの役割
谷口 真 ゲノム損傷応答研究分野
4. ユビキチンリガーゼ UBR4 の大腸がんにおける役割
田崎 隆史 蛋白質制御研究分野
5. 「生体暗証番号」解読のための共培養研究とエクソソーム研究
島崎 猛夫 アンチエイジング研究分野
6. 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？
高田 尊信 糖化制御研究分野
7. 次世代シーケンサーを用いた新規ゲノム変異解析法の確立
礪 澄仁 ゲノム疾患研究分野
8. 「放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究」白内障調査報告
初坂 奈津子 環境原性視覚病態研究部
9. 血小板溶解物を用いた単球由来抗原提示細胞の分化系譜
下平 滋隆 ヒト幹細胞制御研究分野

総合医学研究所 令和3年度研究セミナーの開催報告

総合医学研究所令和3年度研究セミナーが、令和4年3月25日（金）午後1時から、医学教育棟5階 E51 講義室において開催された。新型コロナウイルス感染拡大の最中ではあったが、マスク着用、手指消毒、ソーシャルディスタンスの確保、マイクの消毒など十分な感染対策を施した上での会場実施となり、総参加人数は60名であった。

横山^{よこやまひとし}仁 総合医学研究所所長の開会挨拶に引き続き、生命科学研究領域4分野、先端医療研究領域4分野およびプロジェクト研究センター1研究部から研究発表が行われた。各分野より代表1名が発表し、各々の分野がライフワークとして続けている研究の進展や、新たな手法を用いた知見に関する報告があった。演題は基礎研究から臨床応用におよび、最先端の技法や機器を用いた解析データや、iPS細胞、ゲノム解析を応用したものなど、総合医学研究所ならではの質の高い発表がなされた。どの発表も参加者の興味を引く素晴らしい内容で、活発な質問応答が行われた。

今回のセミナーでは、今後の研究活動の励みになるようにと奨励賞が設けられた。各演題に対し、会場参加者全員による無記名採点が行われ、発表内容とプレゼンテーション内容の2項目の合計平均点が算出された。奨励賞は最高得点者1名に贈られ、ゲノム損傷応答研究分野^{たにぐちまこと}谷口真 講師（演題名：DNA損傷誘導性の細胞死における核内セラミドの役割）が選出された。谷口講師は昨年度の所長賞に引き続き二度目の受賞となった。

研究発表終了後、退職者記念講演が開催された。横山所長による座長のもと、「肺サーファクタント研究の軌跡 臨床と研究の二刀流をめざして」と題して、長内^{おさないかずひろ}和弘 生命科学研究領域遺伝子機能研究分野教授による最終講演が行われた。講演はまず、山形大学医学部を卒業し呼吸器内科を専攻した経緯から始まった。入局した教室では研究を重視する空気に満ちており、自らも肺胞II型上皮細胞に焦点をあてた研究を開始したことが述べられた。その後、肺サーファクタント研究のメッカである米国コロラド大学医学校・NJS研究所に留学する機会を得、Voelker教授の下でクローニングした新規 Rab 低分子量タンパク質 (Rab38) が先生のライフワーク研究となる。帰国後1年を経て本学に赴任され、臨床業務に忙殺されながらも Rab38 の研究を継続され、Rab38 が末梢気道上皮細胞およびII型肺胞上皮細胞に特異的に発現していることを発見された。眼皮膚白皮症を呈する Chocolate マウスの原因遺伝子が Rab38 であることが分かると、このマウスを輸入し、II型細胞内の層状封入体の巨大化など肺組織における詳細な病理変化を観察した。またヘルマンスキー・パドラック症候群のモデルラット (Ruby) の原因遺伝子が Rab38 であると分かれば、このラットにアデノベクターを用いて Rab38 を遺伝子導入しII型細胞からのリン脂質の分泌や層状封入体が正常に近づくことを観察した。当時の実験の様子を長内教授は「ゲリラ実験」と称されていた。講演のタイトルにある二刀流は、まさにゲリラのように臨床業務の合間を縫って、昼夜を問わずに研究に没頭することで成し遂げられたものであった。1時間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、長内教授への感謝の意味を込めて花束が贈呈された。

研究セミナーは石垣^{いしがきやすひと}靖人副所長の挨拶をもって盛会のうちに終了した。

（総合医学研究所 ゲノム疾患研究分野 新井田 要 記）

【退職記念講演】

金沢医科大学 総合医学研究所 生命科学研究分野 遺伝子機能研究分野

教授 長内 和弘

肺サーファクタント研究の軌跡

— 臨床と研究の二刀流をめざして —

1982年に山形大学医学部を卒業し、思うところあり呼吸器内科を専攻した。当時教室は臨床より研究を重視する空気に満ちていた。肺胞疾患、とくに間質性肺炎・肺線維症、肺胞Ⅱ型上皮細胞（Ⅱ型細胞）について焦点をあてて研究を開始した。この頃は呼吸器学の領域でも分子生物学が興隆してきた時期で、肺サーファクタント（LS）研究で評判の高い米国デンバーのコロラド大学医学校・NJC 研究所に3年間留学する機会を得ることができた。脂質生化学者 Voelker 教授の下でクローニングしていた新規 Rab 低分子量タンパク質（Rab38）の研究に打ち込んだ。

帰国後1年間を経て本学に赴任した。臨床業務に忙殺されながらも、Rab38が末梢気道上皮細胞およびⅡ型肺胞上皮細胞に特異的に発現していることを発見した。この頃はその日のうちに帰宅することはほとんどなく、ゲリラ実験と称して研究に打ち込んでいた。ほどなくして眼皮膚型白皮症の形質を有する Chocolate マウスの原因遺伝子が Rab38 であるとのペーパーが出た。アメリカより同マウスを輸入し、Ⅱ型細胞内の層状封入体の巨大化、肺組織でのリン脂質やサーファクタントプロテイン-Bの著増、気腫性変化などを観察した。この頃は実験するたびに新しい発見があり、毎日わくわくしながら研究をしていた。さらに眼皮膚型白皮症、出血異常、間質性肺炎を呈するヘルマンスキー・パドラック症候群のモデルラット（Ruby）の原因遺伝子が Rab38 であるとのペーパーも出てきた。アデノベクターを用いて Rab38 を細胞、個体レベルで遺伝子導入することによりⅡ型細胞からのリン脂質の分泌や巨大化した層状封入体が野生型に近づくことなどを観察した。

こうして偶然釣り上げられた1個の Rab38 遺伝子が LS に関与し、その破綻は肺病変につながるという一連の事実を解明した研究ができた事をうれしく思っている。本講演では臨床と研究の両立をめざすためのメッセージを添えたいと思う。

<2. 広報活動>

細胞機能研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2021.8.12	北國新聞	細胞培養の基礎を学ぶ

戦略的研究部

年・月・日	報道機関	タイトル
2021.6.20	北日本新聞	タイ国におけるカドミウム汚染と健康被害

環境原性視覚病態研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2021.6.29	サワイ健康推進課	日差しの強い季節、目にも紫外線対策を
2021.8.1	へるすあっぷ21	「目」を紫外線から守ろう！
2021.8.7	北國新聞	丈夫がいいね「目の日焼け①」白内障の早期発症防ぐ
2021.8.8	北國新聞	丈夫がいいね「目の日焼け②」日陰でも紫外線が侵入
2021.9.2	北國新聞夕刊	(舞台) 白内障手術で目の若返りを

< 3. 外部研究補助金等 >

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)
先端医療研究 領域	教授	竹内 正義	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	14,950
生命科学研究 領域	教授	岩脇 隆夫	基盤研究 (B)	細胞ストレスと炎症の発展的研究から迫る「疲労」メカニズムの分子細胞生物学的な解明	7,410
生命科学研究 領域	教授	岩淵 邦芳	基盤研究 (B)	放射線誘発アポトーシス細胞に見られる細胞膜表層へのヌクレオソーム露出の機序解明	8,320
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治平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	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	1,300
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	教授	笹川 寿之	基盤研究 (B)	子宮頸部病変自動診断システムの開発～低医療資源国における子宮頸がん予防に向けて～	130 (分担)
生命科学研究 領域	准教授	田崎 隆史	基盤研究 (C)	大腸炎関連発癌に関与するユビキチンリガーゼ UBR4 の生理学的機能とその分子機構	1,300
生命科学研究 領域	講師	谷口 真	基盤研究 (C)	血小板膜におけるスフィンゴミエリンを介したリン脂質露呈制御機構の解明	2,080

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	講師	逆井亜紀子	基盤研究 (C)	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	1,430
先端医療研究領域	講師	高田 尊信	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?	1,560
先端医療研究領域	技術員	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	650
プロジェクト研究センター	客員教授	古家 大祐	基盤研究 (C)	高齢糖尿病患者のアクセプタビリティを考慮した生活習慣病改善の橋渡し研究	130 (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プタビリティを考慮した生活習慣病改善の橋渡し研究	130 (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)	進行性糖尿病性腎臓病の病態におけるシステイニルロイコトリエン受容体1の役割の解明	2,080
共同利用センター	准教授	櫻井 勝	基盤研究 (C)	机うつぶせ寝枕使用の午睡を取り入れた高校生版睡眠教育プログラムの開発と検証	39 (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	准教授	櫻井 勝	基盤研究 (C)	青壮年期の生活習慣・ライフイベントの疫学的関連に基づいた生活習慣病予防法の開発	1,430
共同利用センター	講師	逆井 良	基盤研究 (C)	転写ストレスが引き起こすDNA二本鎖切断と細胞応答	1,170

所属名	職名	氏名	種目名	研究課題等	金額(千円)
共同利用センター	講師	逆井 良	基盤研究 (C)	核内ミオシンによる DNA 二本鎖切断修復制御機構の解明	130 (分担)
プロジェクト研究センター	客員教授	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	2,080
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	1,300
生命科学研究領域	助教	黒田絵莉子	若手研究	加齢性疾患の病態解明に向けた「ミトコンドリア異常」可視化マウスの開発	1,820
共同利用センター	助教	郭 シン	若手研究	膵癌における抗酸化酵素ペルオキシレドキシン (PRDX) 4 の役割	1,170
共同利用センター	臨床准教授	藤本 圭司	若手研究	尿中 SMPDL3b を指標とした原発性ネフローゼ症候群診療指針の確立	1,430

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	公益財団法人テルモ生命科学振興財団Ⅲ研究助成	小胞体ストレス耐性マウスの開発から迫る炎症性腸疾患の予防戦略	2,000
生命科学研究領域	助教	黒田絵莉子	公益財団法人日本科学協会笹川科学研究助成	新規分子 DELE1 を用いたミトコンドリア異常の可視化マウスの開発	540
生命科学研究領域	助教	黒田絵莉子	日本私立学校振興・共済事業団 若手研究者奨励	ミトコンドリア異常を可視化するマウスの開発	400
生命科学研究領域	助手	赤井 良子	公益財団法人三島海雲記念財団 学術研究奨励	小胞体ストレス研究の新機軸から挑む「食べ過ぎ」行動を誘発する分子メカニズムの解明	1,000
生命科学研究領域	助手	赤井 良子	公益財団法人北國がん基金研究活動助成	小胞体ストレス応答分子を介した PD-L1 の発現調節とガン免疫制御	1,000
生命科学研究領域	助手	赤井 良子	公益財団法人鈴木謙三記念医科学応用研究財団 調査研究助成	動脈硬化症の進行を促進する小胞体ストレス応答の新たな役割	1,000
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)

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	講師	加藤 友久	東京大学医科学研究所 東京大学医科学研究所国際共同利用。共同研究拠点 2021年度共同研究	患者由来及び遺伝子改変iPS細胞を用いた脳オルガノイドの作製によるコケイン症候群の神経病態のモデル化	700
先端医療研究領域	講師	加藤 友久	金沢医科大学 KMU指定プロジェクト 【covid-19】	SARS-CoV-2 ウイルスタンパクを発現誘導可能なiPS細胞由来の神経細胞および脈絡叢オルガノイドを用いた神経傷害機構の解明	300
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	25,750 (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	2,500 (分担)
共同利用センター	講師	西園 啓文	創薬基盤推進研究事業	心筋症に対する遺伝子治療効果の予測手法の開発と実証	3,900 (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	720 (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)

3) 産学官連携活動状況

所属名	職名	氏名	研究課題等
生命科学 研究領域	教授	石垣 靖人	細胞治療を標的として様々な企業との共同研究を実施している
先端医療 研究領域	教授	下平 滋隆	国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）共創の場形成支援プログラム（COI-NEXT）【地域共創分野】育成型「患者と家族と医療従事者のライフデザインを実現するスマート在宅治療システム拠点」代表機関（信州大学） 共同研究機関（アルプ再生医療研究所） 研究開発課題名：超高齢化社会の持続性を担保する再生医療を活用したQOL維持デバイスの開発とバイオマーカーの探索的研究 研究開発課題リーダー：下平 滋隆

編集後記

令和3(2021)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33巻 2022」を2020年度報告から始めたハイパーリンク設定をもつPDF版でお届けします。

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新棟建設・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

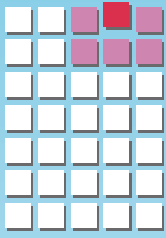
金沢医科大学総合医学研究所年報 第33巻 2022

令和4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
新井田 要 島崎 猛夫 田崎 隆史
逆井(坂井) 亜紀子

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33巻 2022

**Annual Report of
Medical Research Institute**

KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

