

金沢医科大学

総合医学研究所年報

第34巻 2023

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。

本学は建学の精神である「良医（良き医療人）を育てる」の元に令和4（2022）年に建学50周年の節目を迎えました。この間の医学・医療の進歩は目覚ましく、それに応える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。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ました。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。また、平成31（2019）年に開設した臨床研究支援室は、若手研究者や病院職員の研究開始時の計画作成や成果の英文論文文化への支援及び研究活動全般における問題解決に向けて適切な助言等を行う場として着実に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及び遺伝子改変動物の作成等が新研究棟の開設に向けて進んでいます。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、これまでキャンパス整備耐震化・総医研ワーキングにおいて準備を重ねてきた「(仮称)研究棟A」の建設がいよいよ始まり令和6（2024）年末には完成予定です。これに向けたハード並びにソフト面での対応を進めて、学内外の研究拠点施設としての更なる発展を期しています。

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

2023年10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 . 2022 年度 研究活動報告

研究課題一覧	14
--------------	----

生命科学研究領域

細胞機能研究分野	18
細胞医学研究分野	24
ゲノム損傷応答研究分野	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	64
天然変性蛋白質創薬科学研究部	66
産婦人科微生物・がん免疫研究部	67

共同利用センター	73
----------------	----

Ⅲ . 2022 年 研究業績

生命科学研究領域	84
(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	88
(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	93
(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	102

Ⅳ . 研究広報活動その他

1. セミナー	
市民公開セミナー	110
研究セミナー	114
2. 広報活動	116
3. 外部研究補助金等 (科学研究費、受託研究費等)	117

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)

令和5年(2023年)

3月24日 第33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21日 第35回市民公開セミナー実施(北國銀行20階ホール)

3. 組織図(2023年3月31日現在)



4. 職員名簿 (2023年3月31日現在)

所 長	横山 仁
副所長	石垣 靖人
副所長	新井田 要

■ 生命科学研究領域 Department of Life Science

領域長・教授	石垣 靖人
--------	-------

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

教 授	石垣 靖人
助 教	堀江 哲寛
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 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 (併※)	岩淵 邦芳
講 師	高田 尊信

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)

准教授	坂井 亜紀子
嘱託教授	竹内 正義
助 教	竹田 健史

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

教 授	新井田 要
講 師	礪 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

嘱託教授 (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
臨床教授 (併※)	中川 淳

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

客員教授（研究代表者） 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 Reserch 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
助 教 松葉 慎太郎
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 教	坂本 卓弥
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
技術員	平松 有香

臨床研究支援室 Clinical Research Support Office

室長・教授 (併)	石垣 靖人
特任教授 (併※)	櫻井 勝
准教授 (併)	島崎 猛夫
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	山口 加代子

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

■ 研究推進課 (総合医学研究所担当)

参 与	上田 正博
副部長	長井 竜洋
課長代理	武田 久美
事務員	佐々木 真緒
事務員	藤井 暁生

(併※) 医学部・看護学部等が本務で研究所に併任

2022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
堀江 哲寛	抗がん剤シーズの開発とヒト由来幹細胞の解析
中村 有香	滑液バンク構築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
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	セラミド/スフィンゴミエリンサイクルの生理的機能の解明

遺伝子機能研究分野

岩淵 邦芳	細胞の DNA 損傷応答に関する研究
高田 尊信	心筋細胞および心臓線維芽細胞に生成するグリセルアルデヒド由来終末糖化産物の影響

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 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
-------	--

【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生体模倣システムの開発 ②内因性 OSK 遺伝子の発現誘導方法の開発 ③癌幹細胞と細胞初期化に共通する分子機構の解明 ④エクソソームを介した細胞間相互作用による癌細胞の EMT 誘
-------	--

導メカニズム

⑤免疫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
坂井 亜紀子	毒性終末糖化産物（TAGE）蓄積が及ぼす肝細胞への影響解析
竹田 健史	GA 応答性分解基質の発見とその機序の解析

ゲノム疾患研究分野

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
碓 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
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

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	単球由来 IFN- 樹状細胞の分化系譜に関する研究 ネオアンチゲンを標的とした樹状細胞ワクチンに関する研究
加藤 友久	iPS 細胞技術ならびにオルガノイド／アセンブロイド作製技術を駆使したヒト脳神経系の医学生物学研究 iPS 細胞の医療応用に関する研究

【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 ③気象条件、人種の異なる地域における眼疫学調査
-------	---

④「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

⑤3種点眼薬の塩化ベンザルコニウムによる角膜上皮障害発症予防効果の研究

福田 正道

3種点眼薬の塩化ベンザルコニウムによる角膜上皮障害発症予防効果の研究

初坂 奈津子

小児を対象とした眼鏡・サングラスの使用による近視への影響（縦断的調査）

先制分子食料科学研究部

古家 大祐

健康長寿を目指した生活習慣病の克服

「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」

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

日本における真の高リスク HPV 型の決定と Tissue Tropism 解析：HPV ワクチンの効果と検診への応用

子宮頸部高度上皮内病変に対する薬物焼灼法の開発；治療抵抗性因子の解析、宿主免疫応答との関連性

子宮頸癌に対する BCG-CWS がん免疫療法の開発；その免疫学的作用機序の解明

齋藤 まゆみ

日本における真の高リスク HPV 型の決定と Tissue Tropism 解析：HPV ワクチンの効果と検診への応用

子宮頸部高度上皮内病変に対する薬物焼灼法の開発；治療抵抗性因子の解析、宿主免疫応答との関連性

子宮頸癌に対する BCG-CWS がん免疫療法の開発；その免疫学的作用機序の解明

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 堀江 哲寛

抗がん剤シーズの開発とヒト由来幹細胞の解析

助 手 中村 有香

滑液バンク構築による再生医療研究

2. 研究概要

石垣靖人教授と中村有香助手は、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。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、修飾による分子構造の変化について、従来の構造生物学的な手法が通用しない場合に汎用されるシミュレーションによる解析にも取り組んでいる。

2021年に退職した辰野助教の後任として堀江哲寛助教が岐阜薬科大学から着任した。出身の檜井栄一研究室は幹細胞の機能解明を中心とした基礎的な研究では代表的な研究室の一つであり、本研究分野とも2017年頃から共同研究を行なってきた。堀江助教はwetな実験からin silicoの解析まで幅広くこなし、幹細胞の研究で成果を上げてきている。なお、辰野前助教が退職直前まで取り組んでいたmRNA代謝因子の相互作用とリン酸化に関する研究は、今年度論文発表にこぎつけることができた (*Cells*. 11 (9: 1461, 2022))。

一方、本学で実施されてきた細胞治療プロジェクトの中で構築してきたヒト脂肪由来幹細胞 (ADSC) のバンクを活用し、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。

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開発・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

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手法の開発にも注力していく予定である。

石垣教授は、基礎研究にとどまらず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受け入れ学生や、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を行ってきた。

なお、石垣教授は日本生化学会評議員やその他の研究会等の役員を務め学会活動に貢献してきた。

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。研究の経験は動画や書籍で伝えることは難しく、時間をかけて手取り足取り会話や実験を積み重ねる中で伝わるものであり、そこで初めて本人の人生の糧となる経験になると思われる。手間がかかっても直接会ってお互いの意見を交換する面談の機会を可能な限り多く設けることで、徐々に研究の考え方に馴染んでいってもらい本人が研究テーマにのめり込む形まで持つていくことが教育である。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にあれやこれやと色々考えてもらって執筆に時間をかけさせることが大事であると考えている。さらに、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色々と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と共同利用センターの坂本助教が中心となって研究を行い、総合医学研究所や金沢工業大学、藤田医科大学、琉球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*, 15;12 (2) :330, 2023)。なお、昨年度整形外科学講座の福淳史先生が筆頭著者として発表した学位論文は本研究分野との共同研究成果ではあるが、令和4年度の金沢医科大学橘会賞を授与された。また、耳鼻咽喉科学の石倉友子先生も *Cells* 誌に論文発表して昨年度学位取得に漕ぎ着けている (*Cells*, 27;12 (5) :765, 2022)。両先生が学位論文等を発展させる形で科研費を獲得しさらに研究を継続していることは、本学の大学院生や若手研究者の大きな励みになっていると思われる。

また、臨床系の講座としては脳神経外科学 (*Int J Mol Sci.*, 30;23 (21) :13199, 2022)、再生医療学 (*Int J Mol Sci*, 28;23 (15) :8362, 2022)、肝胆膵内科学 (*Mol Med.*, 29;28 (1) :143, 2022)、整形外科学 (*Med Mol Morphol.*, 55 (3) :187-198, 2022) などとの共同研究成果を発表することができた。その中でも病院薬剤部との共同研究 (*Medicina (Kaunas)*, 29;58 (6) :733, 2022) では診療データから治療において考慮すべきポイントを明らかにできた経験から、今後は電子カルテからの情報抽出による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も進めてきており生化学 (*Int J Mol Sci.*, 13;24 (4) :3736, 2023) とともに英語論文を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、大澤敏学長および谷田育宏准教授のご厚意により、バイオ化学部4年生の桑野彩音さんが金沢医科大学へ通って共同研究を実施してくれた。相変わらず新型コロナウイルス感染症が拡大が続いている中で、彼女は毎日通ってくれて実験に取り組んでくれた。

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。併せて、変形性膝関節症の患者さん由来の膝関節腔内滑液のストックも積み重ねている。この有用性については中村助手の項に詳細を解説してある。

最後になりましたが、新型コロナウイルス感染症が未だ猛威をふるう中で、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、病院臨床試験治験センターおよび企業の方々、共同研究を積極的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：ヒト細胞における SR タンパク質 SRSF3 の多重リン酸化と m⁶A リーダー YTHDC1 との結合に関する解析

研究概要

細胞の核内で転写された mRNA は 5' 末端にキャップ構造が付加され、スプライシングを受けてイントロン配列が除かれてエクソン同士が連結されていき、3' 末端にポリ A 配列が付加されることが知られている。さらに、DNA においても観察されるように、mRNA の塩基はメチル化修飾を受けることも知られている。mRNA のメチル化は、mRNA 分子上のアデニン (A) またはシトシン (C) の塩基にメチル基 (CH₃) が結合する修飾プロセスである。mRNA のメチル化は、メチル基を供給するメチル基転移酵素によって触媒され、最もよく知られたメチル基転移酵素は、メチルトランスフェラーゼファミリーであり、mRNA の特定の位置にメチル基を転移させる役割を果たす。メチル化は、mRNA の特定の塩基配列や二次構造、リボヌクレオタイド修飾パターンなどによって制御され、mRNA のリボソームや翻訳因子との結合が変化して翻訳効率や翻訳開始の制御に関与することが知られている。また、メチル化は、mRNA の安定性を変化させ、がんや神経変性疾患、免疫関連疾患など、さまざまな疾患においてメチル化パターンの異常が報告されている。中でも N⁶-メチルアデノシン (m⁶A) は、よく知られた RNA 修飾であり、その結合タンパク質によって様々な機能を持つ。核内 m⁶A リーダータンパク質 YTHDC1 は、LINE や circRNA のようなノンコーディング RNA を含む RNA 代謝において重要な役割を果たしている。また、SRSF3 を標的 mRNA にリクルートすることで mRNA スプライシングを制御し、YTHDC1 に結合した RNA の細胞質への輸送を仲介することも知られている。さらに、SRSF3 の YHTDC1 への結合は、脱リン酸化状態によって媒介される可能性も指摘されている。しかし、SRSF3 の脱リン酸化残基の位置など、その結合メカニズムについては十分に調べられていない。そこで我々は、ヒト細胞における SRSF3 と YTHDC1 の相互作用メカニズムを探索した。共免疫沈降法を用いて、YTHDC1/SRSF3 の N 末端と C 末端のアミノ酸残基を介した結合を調べた。さらに、SRSF3 の脱リン酸化を模倣したセリンからアラニンへの変異体により、リン酸化残基の位置が示された。これらの結果から、YTHDC1 の SRSF3 への結合は、SRSF3 のアルギニン/セリンリッチ (RS) ドメインの低リン酸化残基だけでなく、YTHDC1 の N 末端または C 末端残基を介して SRSF3 の他の部分によっても制御されていることが明らかになった。今回の結果は、SR タンパク質 SRSF3 と m⁶A リーダー YTHDC1 が結合し、mRNA やノンコーディング RNA の発現を制御する複雑なメカニズムの解明に貢献するものである ([Cells. 11 \(9\) :1461, 2022](#))。

堀江 哲寛（助教）

研究課題：抗がん剤シーズの開発とヒト由来幹細胞の解析

研究概要

生体の組織は多様な細胞によって構成されている。これらの構造や機能の恒常性を維持するために、生体内では幹細胞の分化・自己複製が厳密に制御されており、このバランスが破綻することで様々な疾患を発症することが示唆されている。生体幹細胞の一種である間葉系幹細胞は、骨髄や脂肪組織に豊富に存在し、骨芽細胞・軟骨細胞・脂肪細胞への分化能力を有すること、あるいは免疫調節機能を有していることなどから、再生医療のソースとして近年注目されている。2022年度は本学整形外科学や金沢工業大学などと共同で、脂肪由来間葉系幹細胞（Adipose-derived stem cells, ADSCs）に関する研究に携わった。ADSCsは変形性膝関節症に対する新たなモダリティとして世界中で臨床研究が進められている。本研究では、関節腔内を満たす関節液が、臨床に即して調製されたADSCsに対して保護効果をもたらすことを明らかにした（*Cells* 12: 330, 2023）。

生体内には、間葉系幹細胞や造血幹細胞といった（正常な）生体幹細胞だけではなく、がん細胞を生み出すがん幹細胞も存在しており、がんの再発や転移の原因のひとつとなっていることが指摘されている。がん幹細胞は基本的に休止期（G0期）に留まっており、ほとんど増殖しないことから、活発に増殖するがん細胞をターゲットとした既存の抗がん剤や放射線療法に耐性を持つことが知られている。したがって、がんの根治にはがん幹細胞をターゲットとする新たな治療薬の開発が重要である。そこで、2022年度は岐阜薬科大学などと共同で、脳腫瘍の一種である神経膠芽腫に着目し、がん細胞（グリオーマ細胞）を生み出すグリオーマ幹細胞の幹細胞性維持機構の解明に取り組んだ。本研究では、*in vitro*、*in vivo*、*in silico*の各実験から、MAPKファミリーに属するERK5が、STAT3を介してグリオーマ幹細胞の自己複製能と腫瘍形成能を制御していることを明らかにした（*Cancer Res. Commun.* 3: 148-159, 2023）。また、肺がん幹細胞の新規治療標的の探索を目的として応募した、科学研究費助成事業・研究活動スタート支援「*In silico*解析を活用したEGFRシグナル非依存的な肺がん幹細胞の新規治療標的の探索」が2022年度に研究代表者として採択されており、2023年度も引き続き研究を進めていく予定である。

幹細胞の話からは離れるが、肥満・代謝調節に関する研究にも携わったので最後に紹介したい。脳視床下部に存在するレプチン受容体陽性神経細胞は、全身のエネルギー代謝及び骨組織の恒常性維持に極めて重要な役割を果たしている。本研究では、岐阜薬科大学や金沢大学などと共同で、レプチン受容体陽性神経細胞に発現するアミノ酸トランスポーターLAT1が、mTORC1シグナルを介して交感神経系を調節することで、体重や骨形成をコントロールしていることを見出した（*JCI insight* 8: e154925, 2023）。本研究から、脳内のアミノ酸トランスポーターが肥満に対する新たな治療標的になりうることが示唆された。

中村 有香（助手）

研究課題：ヒト変形性膝関節症患者由来滑液バンクの構築

研究概要

ヒトの脂肪組織由来幹細胞（Adipose tissue-derived stem cell：ADSC）は、間葉系幹細胞のひとつであり、身体に豊富に存在し、比較的侵襲の少ない脂肪組織から容易に分離ができるため、細胞治療の有用な細胞源と見なされてきた。現在、ADSCは幅広い再生医療や細胞治療の分野での利用が期待されており、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。厚生労働省のデータによれば、ADSCを用いた治療計画の中で最も多く利用されているのは変形性関節症であり、次いで疼痛制御、アンチエイジングと続いている。とりわけ膝の変形性関節症には広く用いられ、有効性が報告されてきた。しかし、副作用が少ないとは言われているものの、効果が認められない症例も存在し、より効果的な細胞培養法や投与方法の開発が進められている。

通常変形性膝関節症の治療に用いられるADSCは、一般に培養条件下で投与に必要な数まで増殖させ、培養容器から剥離された後に凍結されて保存される。クリニックなどに出荷後は、解凍されたADSCは生理食塩水などに懸濁され、膝の関節腔内に投与される。このようなプロセスにおいて、治療用のADSCは培養液の中で育ち、懸濁液に晒された後に関節腔内で滑液に触れることになる。滑液は関節腔を形成する滑膜細胞から分泌される、やや粘稠な液体であり、当然培養液とは全く異なる組成を持っている。

そのため、投与されたADSCをはじめとする治療用の細胞が、滑液に与える影響は重要な課題である。多くのADSC専用培養液や培養容器はADSCの増殖能や幹細胞としての形質を維持することを目指して開発されるが、せっかく獲得した治療用の特性が、滑液に接触することで失われてしまっただけでは目的とする治療効果を発揮することができないことになる。実際、培養条件下のイヌやヒトのADSCに滑液を添加すると生細胞率が低下することも報告されている。

このため、新たに変形性膝関節症の治療のために用意された細胞などは、開発時点で滑液から受ける影響を検討しておく必要があると考えられる。検討項目としては生細胞率、細胞表面マーカーや分化能などの幹細胞としての形質維持、サイトカインあるいはエクソソームの分泌能などが挙げられる。

一方で暴露される滑液の用意が本試験では必須となる。しかし、未治療の変形性膝関節症患者由来の滑液を必要に応じて用意することは簡単なことではない。そこで、本学整形外科学講座との共同研究で患者由来の滑液バンクの構築を進めている。すでに20例を超える患者由来の滑液が凍結保存されている。多くは若干の粘性を持つ黄色透明の液体であり、弱塩基性を示した。このようなまとまった数の滑液サンプルは上記のように治療用細胞への影響評価などに有用であり、すでに本学から2報の論文発表に貢献しているだけでなく、企業との共同研究にも活用が期待され貴重な研究材料としての用途が広がりつつある。

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取り組め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。

2022年度に当分野の室員が著者として発表した論文等は7報を数える。そのうち4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と非アルコール性脂肪性肝疾患についての研究(*PLoS One*, **17**: e0261789, 2022)、動脈硬化についての研究(*EMBO Mol Med*, **14**: e15344, 2022)、川崎病血管炎についての研究(*JCI Insight*, **7**: e157203, 2022)、および糸球体疾患についての研究(*Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, **1868**: 166391, 2022)である。

別の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とサルモネラ菌感染症についての研究(*J Immunol Res*, **2022**: 9493019, 2022)および有機水銀中毒症についての研究(*Int J Mol Sci*, **23**: 15412, 2022)である。

残りの1報は疲労と細胞ストレスの関連性について記した和文総説(*日本疲労学会誌*, **16**, 9-15, 2022)である。また疲労と細胞ストレスの関連性については最新の知見をテレビ番組で紹介した(10月4日に放送されたNHK-BSプレミアムの「ヒューマニエンス」)。ちなみに同放送内容は2023年10月1日までならNHKオンデマンドで視聴できる(<https://www.nhk.jp/p/ts/X4VK5R2LR1/episode/te/RY6VJKJ2MP/>)。

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、腎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。緊密な連携体制を構築しつつ、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などを通じた共同研究を継続している。

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

(文責 岩脇 隆夫)

岩脇 隆夫（教授）

研究課題：動物個体レベルで生じる細胞ストレスとその応答機構の実態解明

研究概要

2022年度も昨年度と同様に継続採択されている科研費・基盤研究（B）の提案課題に沿って疲労と細胞ストレスの関連性に迫る解析を進めた。睡眠を障害することでマウスに疲労負荷を加えると、体内ではタンパク質合成能の低下に結びつくストレス応答が生じることを見出した。その成果の一部は細胞医学研究分野の紹介ページでも記述した通り10月4日に放送されたNHK-BSプレミアムのテレビ番組「ヒューマニエンス」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国外の3グループと共同研究を進めた。いずれも自身が独自に開発したIRE1 α 条件的欠損マウスを用いた研究である。Green研究室（Northwestern 大学）との研究では肝細胞におけるXBP1欠損と比較しながらIRE1 α 欠損の表現型を高脂肪糖餌により飼育したマウスで解析した（*PLoS One*, **17**: e0261789, 2022）。Erbay研究室（Cedars-Sinai 医療センター）との研究ではマクロファージにおけるIRE1 α 依存的なFMRPのリン酸化を介したコレステロール排出とエフェロサイトーシスの抑制を明らかにした（*EMBO Mol Med*, **14**: e15344, 2022）。また骨髄細胞におけるIRE1 α 依存的なNLRP3インフラマソームの活性化を介したIL-1 β 分泌の促進を明らかにした（*JCI Insight*, **7**: e157203, 2022）。Cybulsky研究室（McGill 大学）との研究では糸球体上皮細胞におけるIRE1 α 依存的なSec23B、RTN3L、およびLC3-IIの発現誘導を介したレティキュロファジーの促進を明らかにした（*Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, **1868**: 166391, 2022）。

また小胞体ストレスの可視化を駆使した解析については国内外の2グループと共同研究を進めた。いずれも自身が独自に開発したレポーター遺伝子を用いた研究である。Antoniou研究室（Northumbria 大学）との研究ではサルモネラ菌の感染で生じる小胞体ストレスを見出しつつ、サルモネラ菌がHLA-B27の存在下で細胞局在性を変化させて小胞体膜と共分散することを明らかにした（*J Immunol Res*, **2022**: 9493019, 2022）。上原研究室（岡山大学）との研究ではメチル水銀の暴露で生じる小胞体ストレスを経時的に検出しながら、メチル水銀による神経細胞死と小胞体ストレス応答の関連性を明らかにした（*Int J Mol Sci*, **23**: 15412, 2022）。

以上に加えてATF6の機能解析や腎結石形成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。

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

2022年度は「ATF6 α と ATF6 β の二重欠損マウスで生じる表現型の解析」および「腎結晶形成における Keap1-Nrf2 経路を介したストレス応答の関与」について特に研究を進めた。

ATF6には2種類の相同分子(ATF6 α と ATF6 β)が存在し、それぞれ小胞体ストレスに対して保護的に働く遺伝子群の発現を活性化する転写因子として機能することが分かっている。しかしながら ATF6 α と ATF6 β の二重欠損(DKO)マウスは発生初期に致死性を示すことから、両ATF6が欠損した際にマウス生体へ及ぼす影響はほとんど解明されていない。そこで Cre/loxP 技術により発生初期の致死性を回避した ATF6DKO マウスを作製および解析した。膵 β 細胞特異的な ATF6DKO マウスは正常に誕生し、その成育過程で著しい高血糖値を示すことはなかったが、糖負荷試験で示された ATF6DKO マウスの耐糖能は有意に低かった。また同マウスから単離した膵島のインスリン産生能や分泌能は低く、IRE1 や PERK の穏やかな活性亢進が見られた。次に ATF6DKO マウスの発生異常を確認する実験では ATF6 α ^{-/-}; ATF6 β ^{-/-} マウス胚だけでなく ATF6 α ^{+/-}; ATF6 β ^{+/-} と ATF6 α ^{-/-}; ATF6 β ^{+/-} マウス胚も発生過程で致死性を示すことが分かった。これらの研究内容は第16回臨床ストレス応答学会大会および第45回日本分子生物学会年會において発表している。

腎結石形成において以前より酸化ストレスの関与が報告されていたが、その分子細胞生物学的な病態などの詳細は理解されていない。そこで酸化ストレス応答分子である Keap1、Nrf2、および HO-1 に着眼した研究に取り組んだ。グリオキシル酸(GOX)を連日投与することで得た腎結石モデルマウスでは Keap1 の発現が促進され、逆に Nrf2 および HO-1 の活性化は抑制された。また Nrf2 欠損マウスへ GOX を連日投与した場合に形成される腎結石は対照マウスの場合に比べて顕著に増加することも分かった。これらの研究は本学の泌尿器科学教室と共同で行われ、その成果は第32回日本尿路結石症学会・学術集会において発表している。

以上の研究に加えて疲労と細胞ストレスの関連性について部分的ではあるが和文総説(日本疲労学会誌, **16**, 9-15, 2022)の執筆を担当した。

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

セラミド / スフィンゴミエリンサイクルの生理的機能の解明

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

放射線等で生じる DNA 二本鎖切断（DSB）は2つの DNA 断端を持ち（two-ended DSB）、非相同末端連結（NHEJ）あるいは相同組換え（HR）のいずれかの経路で修復される。一方、DNA 複製フォークの崩壊により発生する DSB は、DNA 断端を1つしか持たず（one-ended DSB）、複製フォークの再構築のために HR を用いて修復される。しかし、two-ended DSB と one-ended DSB に対する細胞応答の違いについては不明な点が多い。カンプトテシン（CPT）は、one-ended DSB を誘導する抗がん剤である。今年度は、本学生化学 I 逆井良講師との共同で、CPT によって発生する one-ended DSB に対する細胞応答を調べた。

DNA 二重鎖切断が発生すると、NHEJ 因子である DNA-PK というキナーゼが断端に結合し活性化される。逆井は、ユビキチン化されたタンパク質を分解する装置であるプロテアソームの働きを阻害すると、CPT で発生した one-ended DSB に結合して起こるはずの DNA-PK の活性化が抑制されることを見出した。これは、何らかのタンパク質に対するユビキチン化酵素が、DNA-PK の活性化に必要であることを示唆している。そこで siRNA よるスクリーニングでその酵素を探したところ、UbcH5c というユビキチン化酵素がヒットした。実際に siRNA で UbcH5c 発現を欠損させると、CPT 処理後の DNA-PK の活性化は抑制されたが、two-ended DSB を発生させる抗がん剤であるネオカルチノスタチン処理後の DNA-PK 活性化は抑制されなかった。即ち、UbcH5c による何らかのタンパク質のユビキチン化は、two-ended DSB による DNA-PK の活性化には不要であることが分かった。one-ended DSB が発生しても何らかの理由で HR が働かず、その修復に NHEJ が働いてしまうと、染色体異常が増えるとされている。UbcH5c を欠損させると、CPT 処理後の染色体異常の発生率が低下した。これも、UbcH5c 欠損により、NHEJ 因子である DNA-PK の活性化が抑制されているからであろうと考えられた。さらに UbcH5c 欠損により、CPT 処理後の細胞周期停止も障害されることが分かった。以上より、UbcH5c が one-ended DSB による DNA-PK の活性化を調節していることが明らかになった。（*Biochem Biophys Res Commun* 668: 42-48, 2023）

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生理的機能の解明

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。

2022年度においては、患者由来ヒトリンパ芽球細胞におけるDNA二本鎖切断刺激時には、毛細血管拡張性運動失調症（Ataxia Telangiectasia[A-T]）の原因遺伝子であるATMを介したアポトーシスが誘導されるが、そのATMの活性化からp53を介したアポトーシス誘導には核内のSMS活性低下と中性SMaseの活性化によるセラミド増加が関与することを明らかにした（*Mol Pharmacol.* **101**: 322-333, 2022）。また、抗がん剤耐性の白血病細胞株において、エクソソームの産生・放出が促進するのは、SMS2の発現上昇による細胞内セラミドの割合低下が原因であり、エクソソーム内のmiR-484が抗がん剤耐性能の獲得に関与していることを明らかにした（*Int J Mol Sci.* **23**: 10648, 2022）。

遺伝子機能研究分野

Division of Molecular and Genetic Biology

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 高田 尊信

心筋細胞および心臓線維芽細胞に生成するグリセルアルデヒド由来終末糖化産物の影響

2. 研究概要

2022 年度は、現在、高田講師が科研費基盤 C に採択されたテーマを中心に行いつつ、当分野が『漢方製剤のエビデンスの研究』を主軸に据えた研究へと移行する方針であるため、その準備をした。心筋細胞において、拍動低下と LC3 が関連していること、また LC3-II の産生を heat shock protein 90 (HSP90) が制御していることに着目し、同一条件によって糖代謝中間体グリセルアルデヒド (GA) を処理した心筋細胞の HSP90 をウェスタンブロット (WB) 解析した。(i) HSP90 のアイソマーのうち、HSP90 β に GA 濃度依存的な高分子化バンドが認められること、(ii) 抗 HSP90 β モノクローナル抗体では、高分子化バンドが検出できるが、HSP90 α および β の両方を認識できるように設計されたモノクローナル抗体では、高分子化バンドが検出できないことがわかった。この発見は、HSP90 β に対する「GA 誘導体化修飾」の構造決定に寄与する可能性がある。GA に由来する GA-AGEs として、様々な構造が報告されており、架橋構造を形成するものも多い。「In vitro」での GA 添加という、もっとも容易な実験系においても、様々な種の GA-AGEs が生成することを視野に入れた、新たな戦略が必要である。

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、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 GA-AGEs の一種をスロットブロット法により定量した。その結果、GA 濃度依存的な細胞生存率の低下と、GA-AGEs 生成・蓄積が明らかとなった。そして、GA-AGEs 生成・蓄積が細胞死を誘導しているならば、心臓線維芽細胞が心臓組織に対しても「正負の機能」に影響する可能性を示唆する。これらの成果を原著論文として発表した (*Metabolites*, **12**: 615, 2022)

岩淵の研究概要は、ゲノム損傷応答研究分野に記載がある。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

本研究分野では、本学泌尿器科・井上慎也助教との共同研究が決定し、次年度からの研究計画について、討議中である。また、来年度から、当研究分野のテーマとして『漢方製剤のエビデンス研究』を主軸に据えるため、小松ソフィア病院腫瘍内科・漢方内科の元雄良治部長（本

学名誉教授)との共同研究の準備中であり、その一環として、株式会社ツムラより、数種の漢方製剤の提供を受けた。

(文責 岩淵 邦芳)

高田 尊信（講師）

研究課題：心筋細胞および心臓線維芽細胞に生成するグリセルアルデヒド由来終末糖化産物の影響

研究概要

2022年度は、採択中の科研費基盤研究Cの研究テーマを中心に、以下のように進めた。細胞内に生成しうる様々な種類の終末糖化産物（AGEs）のうち、グリセルアルデヒド（GA）に由来するAGEs（GA-AGEs）に着目し、さらにそのなかの一種をToxic AGEs（TAGE）と命名し、かつTAGEが生活習慣病を発症・進展させるという「TAGE病因説」のもとに研究を進めた。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）。心筋細胞において、拍動低下とLC3が関連していること、またLC3-IIの産生をheat shock protein 90（HSP90）が制御していることに着目し、同一条件によってGAを処理した心筋細胞のHSP90をウェスタンブロット（WB）解析した。（i）HSP90のアイソマーのうち、HSP90 β にGA濃度依存的な209 kDa付近の高分子化バンドが認められること、（ii）抗HSP90 β モノクローナル抗体では、高分子化バンドが検出できるが、HSP90 α および β の両方を認識できるよう設計されたモノクローナル抗体では、高分子化バンドが検出できないことがわかった。この発見は、HSP90 β に対する「GA誘導体化修飾」の構造決定に寄与する可能性がある。ただし、抗TAGEポリクローナル抗体のWB解析において、100～300 kDa付近で検出されるバンドは、ほとんどがスミアなバンドであり、クリアなバンドはわずかに認められるものの、GA濃度依存的な209 kDa付近のバンドは認められなかった。そのためTAGEの架橋構造（共有結合）によるHSP90 β の二量体や、他のタンパク質との結合体が形成された可能性は低い。GA-AGEsには、TAGE以外の構造が数多く報告されており、架橋構造を形成しうるものも多い。「In vitroでのGA添加という、もっとも容易な実験系」においても、細胞内にTAGEのみが生成するわけではないことを視野に入れた、新たな戦略が必要である。

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、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はスロットブロット法により定量した。その結果、GA濃度依存的な細胞生存率の低下と、TAGE生成・蓄積が明らかとなった。少なくとも、TAGE生成・蓄積は、心臓線維芽細胞死と関連することを示唆する。そして、TAGE生成・蓄積が細胞死を誘導しているならば、心臓線維芽細胞が心臓組織に対しても「正負の機能」に影響する可能性を示唆する。これらの成果を原著論文として発表した（*Metabolites*, **12**: 615, 2022）。その他、TAGEに関する総説論文を発表した（*Cells*, **11**, 2178, 2022）。

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

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。2022 年度は、科研費研究として「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、「大腸炎関連大腸がんモデルにおけるユビキチンリガーゼ UBR4 の役割」(第 69 回日本実験動物学会、仙台) を発表した。また、環境原性視覚病態研究部と共同研究を行った(下記参照)。

2022 年度の原著論文として、「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

2022 年度の共同研究および臨床医学との連携として、総務省委託研究「多様な環境条件での電波ばく露による眼障害閾値に関する研究」(研究代表者：環境原性視覚病態研究部 佐々木洋教授) に研究分担者として参加し、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。

(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。

大腸がんは、日本で 2 番目、欧米諸国では 3 番目に新規罹患者数の多いがんとして報告されている。基礎研究において、大腸がん動物モデルは発がん機構の解明、新規治療薬の開発のために欠かせない重要なツールである。本研究では、UBR4 遺伝子コンディショナルノックアウト (UBR4KO) マウスを用いた新規の大腸がんモデルを確立した。具体的には、UBR4^{fllox/lox} x Vil-CreER^{T2} および UBR4^{fllox/lox} マウスにタモキシフェンを投与し、腸上皮特異的 Ubr4 遺伝子欠損マウス (UBR4 (-) 群) と野生型マウス (UBR4 (+) 群) を作製した。次にアゾキシメタン (AOM) およびデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を投与し、長期飼育により大腸炎関連大腸がんを誘導した。その結果、AOM 投与後 35 週間で、UBR4 (+) 群での大腸がん発生率は 32%であったのに対して、UBR4 (-) 群では 74%のマウスで大腸がんがみられた。特に、UBR4 (-) 群では有意に腫瘍多重度が増加していた。以上の結果から、腸上皮細胞における UBR4 は大腸炎関連大腸がん発生において抑制的な役割を持ち、腸上皮特異的 UBR4KO マウスが新規の大腸がんモデルとなることが示唆された。

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

研究課題：①生体模倣システムの開発

②内因性 OSK 遺伝子の発現誘導方法の開発

③癌幹細胞と細胞初期化に共通する分子機構の解明

④エクソソームを介した細胞間相互作用による癌細胞の EMT 誘導メカニズム

⑤免疫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。我々の開発した共培養システムとデジタル技術を応用した生体模倣システムの開発を行っている。

②細胞の初期化は、OSK 因子と言われる iPS 細胞作成に必要な遺伝子を細胞に外挿することで作成する。ところが、OSK 因子はヒト細胞内に含まれているが、通常は発現しないか、発現するタイミングや量は厳密にコントロールされている。我々は、抗がん剤を用いた OCT3/4 誘導方法を偶然発見したことから、化学物質を用いた内因性 OSK 因子の発現誘導に関する方法を研究している。

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がん剤耐性であるとされていることが多い。これは、癌幹細胞が先天的に存在するという、いわば「先天的癌幹細胞仮説」である。しかし、我々は「後天的癌幹細胞説」と言える現象を発見した。癌幹細胞と多能性幹細胞には共通点が多く、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、線維芽細胞、免疫細胞に癌細胞由来のエクソソームを取り込ませ、周囲の細胞を自身の分身のようにコントロールしていることが明らかになっている。これまでにエクソソームの授受を評価できる共培養系を構築し、それらを利用した抗がん剤耐性伝播メカニズム研究を進めている。

⑤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。

(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

准教授 坂井 亜紀子

毒性終末糖化産物 (TAGE) 蓄積が及ぼす肝細胞への影響解析

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

助教 竹田 健史

GA 応答性分解基質の発見とその機序の解析

2. 研究概要

糖化制御研究分野において毒性終末糖化産物 (Toxic AGEs, TAGE) と呼ばれる生活習慣病の新規原因物質の研究を展開している。体内における TAGE の生成・蓄積は、糖尿病や糖尿病血管合併症の発症・進展に強く相関するのみならず、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) や心血管疾患、がん、不妊症、アルツハイマー病などの多様な疾患にも関連することが示されており、TAGE の影響を抑えることが生活習慣病の予防及び治療に有効である可能性が分かってきた。

当研究分野では竹内正義嘱託教授、坂井亜紀子准教授、竹田健史助教の3名で、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おり、主に TAGE の毒性作用および TAGE 分解機構の解明をすすめている。

2022年度の具体的な取り組みに関しては：

1) 坂井准教授は、研究代表者として基盤研究 (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」、ならびに「TAGE 毒性を抑制するアミノ酸の探索」などに関する研究を実施した。また、「新規抗 TAGE モノクローナル抗体の有用性についての検討」を行った。

2) 竹田助教は、2022年12月より本学循環器内科学講座から当研究分野に移籍し、新たに研究を開始することとなった。これまで明らかになっていなかった「TAGE の内在性クリアランス経路」に関する研究を実施した。GA 刺激によって迅速な分解を受ける TAGE 分解の標的蛋白質を発見し、その分解挙動を解析した。その結果、標的 TAGE 化蛋白質分解の主要な経路はユビキチン - プロテアソーム経路であるが、高分子複合体形成過程にはオートファジー経

路に働く p62 が重要な役割を果たすことを明らかにした。

3) 竹内囑託教授は、研究代表者として科研費基盤研究 (A) の上記の研究課題を、分子腫瘍 (旧細胞機能) 研究分野及び遺伝子機能研究分野、名古屋市立大院・薬、鈴鹿医療科学大院・薬、広島国際大・薬と共同で実施した。

上記の成果は、日本糖尿病学会、日本抗加齢医学会、肝臓学会、薬学会の各学会にて発表した。また、これまでに得られた研究成果をまとめて、総説として発表した (Effects of toxic AGEs (TAGE) on human health. *Cells* **11**: 2178, 2022、Involvement of intracellular TAGE and the TAGE-RAGE-ROS axis in the onset and progression of NAFLD/NASH. *Antioxidants* **12**: 748, 2023)。

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) 「アルコール性肝障害の進展に関与する 2 種の終末糖化産物と生体内抗酸化能に関する検討」、2) 泌尿器科学・井上慎也助教、若手研究「尿路結石形成と TAGE の関係、肝腎臓臓器連環の探索」、3) 循環器内科学・安田有志助教 (Glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products are associated with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide in patients with diabetic adverse cardiac remodeling. *Scand. Cardiovasc. J.* **56**: 208, 2022)、他との共同研究を実施した。

学外においては、1) 海外共同研究として EPIC Cohort 研究 (Prediagnostic serum glyceraldehyde-derived advanced glycation end products and mortality among colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer.* **152**: 2257, 2023) を実施した。また、2) 国内共同研究として、鈴鹿医療科学大院・薬・郡山恵樹教授 (Pyridoxamine and aminoguanidine attenuate the abnormal aggregation of β -tubulin and suppression of neurite outgrowth by glyceraldehyde-derived toxic advanced glycation end-products. *Front. Pharmacol.* **13**: 921611, 2022)、他との共同研究を実施した。

加えて、竹内囑託教授は 2022 年 9 月、新たに科研費基盤研究 (C) に学内から 3 件 (2023 年 4 月 1 日付で 1 件が採択) 及び学外から 2 件、研究協力者として TAGE 関連の研究課題を申請した。

(文責 坂井 亜紀子)

坂井 亜紀子（准教授）

研究課題：毒性終末糖化産物（TAGE）蓄積が及ぼす肝細胞への影響解析

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。特に肝臓は過剰な糖の摂取が原因の一つとなり非アルコール性脂肪肝炎（NASH）が引き起こされることが明らかになっている。そこで、2022年度は肝臓に着目し、肝実質細胞内における TAGE による毒性を抑制する化合物の探索および細胞内における TAGE の挙動を解析可能な抗体の選定を行い、疾患予防や治療のための研究を行った（下図）。

これまでに、我々は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おり、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（*Antioxidants* **12**: 748, 2023）。細胞にとって様々な障害を引き起こす TAGE の形成を阻害する物質の発見は、細胞毒性の抑制、ひいては TAGE が関与すると予想されるさまざまな生活習慣病の予防に有効である可能性が考えられる。そこで食生活の中で取り入れやすいと思われるさまざまなアミノ酸を用い、TAGE 蓄積と相関して引き起こされる肝細胞死の抑制効果を持つアミノ酸の探索を行なった。

また、TAGE を認識するための抗体として現在までポリクローナル抗体が使用されており、臨床検体や細胞を含めた TAGE 量の測定や蛋白質の TAGE 化の同定に用いられてきた。その有用性は保証されている一方、ロットごとに抗体の組成が変化するリスクがあることから、当研究室において安定的に同一の組成が得られるモノクローナル抗体の作製が行われた。これらの抗体のうち、特に細胞内における TAGE の挙動を解析可能なモノクローナル抗体の選定を行った結果、いくつかの抗 TAGE 抗体での有用性が認められた。

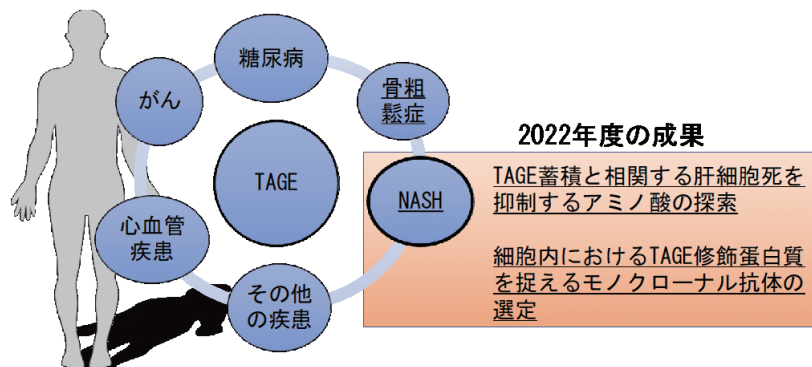


図. 生活習慣を起因とした様々な疾患と TAGE

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

研究代表者の竹内らがこれまで世界に先駆けて解明してきた、TAGE と生活習慣病との関連について、さらなる科学的根拠を蓄積し、「TAGE 原因説」の概念を確立するための研究を遂行している（科研費基盤研究（A））。

2022 年度においては、以下の共同研究を実施した。

肝細胞障害：各種肝細胞をグリセルアルデヒド（GA）で処理すると細胞内に各種 TAGE 修飾蛋白質が蓄積し、細胞障害を引き起こすことが明らかになってきた。その結果、細胞外へ漏出した TAGE は周辺の肝実質細胞や星細胞、癌細胞にも影響を及ぼすことが示された（*Antioxidants* **12**: 748, 2023）。また、昨年度に樹立した GA 耐性株の手法を参考にさらなる耐性株の樹立を試みた結果、新たに 1 株において GA 耐性を獲得していることが確認された。**心筋細胞障害：**心筋細胞障害時に保護機能を示す心臓線維芽細胞を GA 処理すると細胞内 TAGE 蓄積に伴って細胞死が引き起こされたが、細胞外 TAGE 処理による影響はみられなかった（*Metabolism* **12**: 615, 2022）。**神経細胞障害：**神経細胞における TAGE 修飾蛋白質として軸索形成蛋白質である 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 修飾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（*Front. Pharmacol.* **13**: 921611, 2022）。**血管内皮細胞障害：**不死化ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いて樹立した RasGRP2 安定過剰発現株（R 株）とその Mock 株（M 株）を GA 処理すると M 株に比較して R 株では細胞生存率の低下が有意に抑制された。すなわち、RasGRP2 は細胞内における TAGE 形成を抑制している可能性が示唆された。**小腸上皮細胞障害：**ヒト iPS 細胞由来小腸上皮細胞を用いた実験を実施する前に、Caco-2 細胞を用いて詳細な実験条件を検討した結果、GA 濃度依存的に腸管バリア機能が障害されることが明らかになった。**TAGE 蓄積抑制化合物の探索：**TAGE 特異的評価系を用いて、細胞内 TAGE 蓄積を抑制する日常的に摂取しやすい化合物の探索を実施し、塩基性アミノ酸やペプチド、栄養素等に TAGE 抑制効果があることが明らかになってきた。

また、これまでに明らかにした研究成果を「Effects of toxic AGEs (TAGE) on human health」と題して、*Cells* 誌に総説論文として発表した（*Cells* **11**: 2178, 2022）。

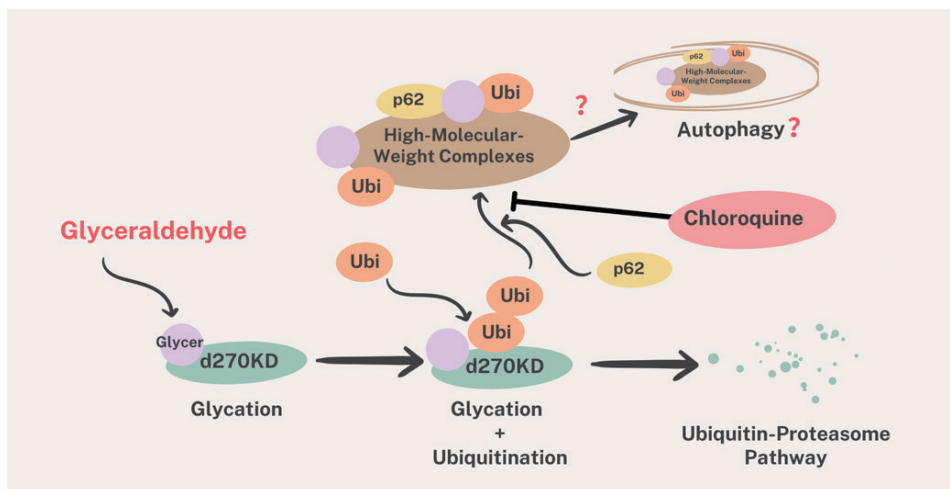
さらに、2022 年 9 月、研究代表者として挑戦的研究（開拓）「研究課題名：糖質及び食事性終末糖化産物（AGEs）に関する「腸肝相関」のパラダイムシフトの確立」に新たに申請書を提出した。

竹田 健史（助教）

研究課題：GA 応答性分解基質の発見とその機序の解析

研究概要

2022年12月より循環器内科学講座から移籍し、当研究分野で新たに研究を開始することとなった。私が最初に選んだ研究テーマは、これまでに殆ど解明されていない、毒性の強い AGEs（当研究室で TAGE と命名）の内在性クリアランス経路を明らかにすることである。主に細胞内で形成される TAGE は、その元となる内在性タンパク質の構成の違いにより、細胞内分解経路が異なる可能性が考えられた。私はこれまでに独自に作製していた checkpoint kinase 1 (CHK1) のさまざまな変異体の発現ベクターを培養細胞にトランスフェクションした後、フルクトースおよびグルコース代謝中間体であるグリセルアルデヒド (GA) を培地に添加することで細胞内に発現させた様々な変異体を TAGE 化させる実験を行った。その結果、CHK1 変異体の中から、GA 刺激によって迅速な分解を受ける変異体 (d270KD) を発見した。免疫沈降解析 (IP) により、この d270KD の GA 応答性分解には TAGE 修飾とともにユビキチン修飾が必要であることがわかった。また、選択的オートファジーに重要な役割を果たす p62 が GA 刺激によって形成される d270KD の高分子複合体の構成要素の一つであることを IP で確認した。p62 をノックダウンすると、d270KD モノマーの分解には影響は認められないが、TAGE の特徴である高分子複合体形成を部分的に抑制した。さらに、リソソーム阻害剤で前処理すると、GA 刺激により時間と共に細胞内で不溶化・高分子化した p62 が蓄積するとともに、d270KD の高分子複合体形成を部分的に抑制した。以上の結果から、d270KD 分解の主要な経路はユビキチン-プロテアソーム経路であるが、高分子複合体形成過程にはオートファジー経路に働く p62 が重要な役割を果たすことが明らかとなった（論文投稿中）。



(図1) d270KD における GA 応答性迅速分解の経路

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「ヒト疾患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）。

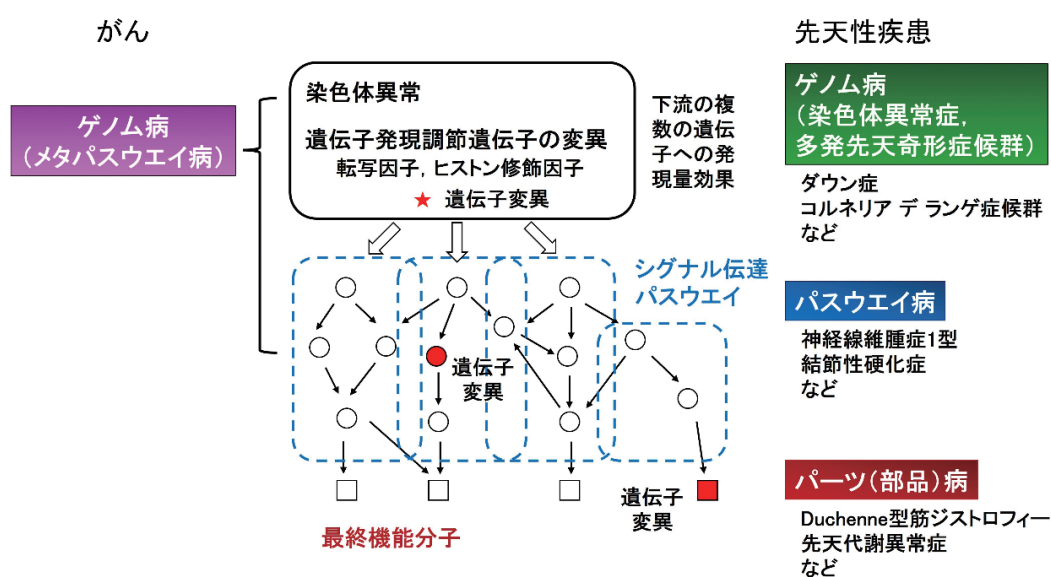


図1 ヒトゲノムのヒエラルキー構造と疾患

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。

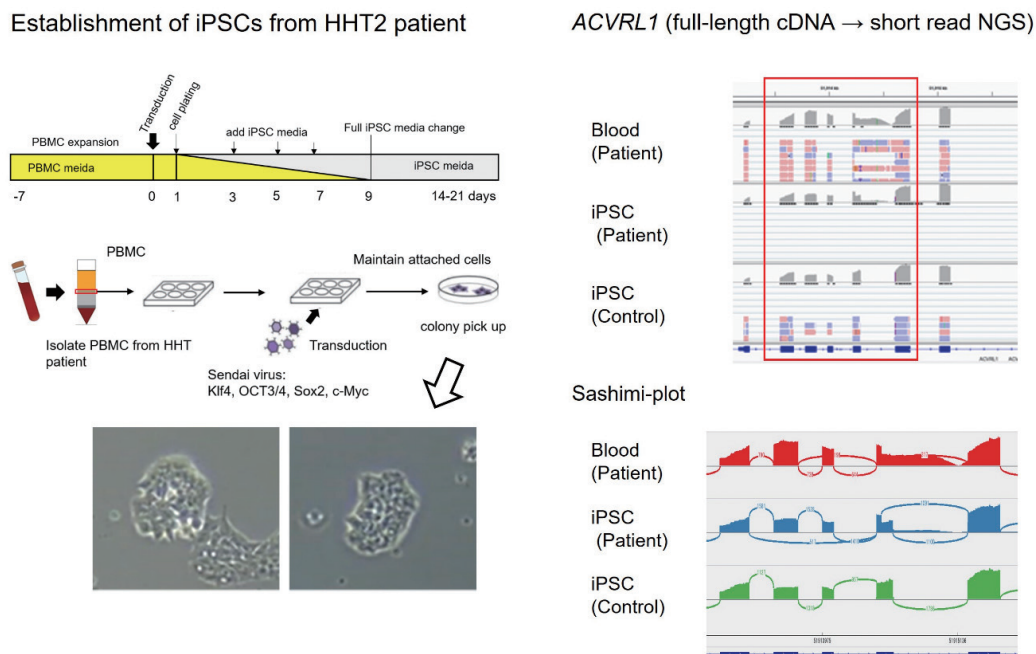


図2 オスラー病患者からの末梢血 iPSC 細胞の樹立と ACVRL1 遺伝子 CoLAS 解析

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、実際の患者さんの遺伝子診断に利用している。

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 細胞の作成を行っている (図 2)。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る。2022年度は以下の5疾患に関して患者由来 iPS 細胞を樹立し公表した。オスラー病 *Stem Cell Res.* 61: 102743, 2022, コルネリア・デランゲ症候群 *Stem Cell Res.* 63: 102860, 2022, 家族性大腸ポリポーシス *Stem Cell Res.* 63: 102867, 2022, 色素性乾皮症 D 群 *Stem Cell Res.* 64: 102885, 2022, 疣贅状表皮発育異常症 *Stem Cell Res.* 64: 102926, 2022

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4年度は *J Bone Miner Res.* 37: 1125, 2022, *Case Reports Case Rep Nephrol Dial.* 12: 96, 2022, *Int J Mol Sci.* 23: 12177, 2022, *Medicines (Basel).* 9: 25, 2022, *Childs Nerv Syst.* 38: 77, 2022, *Front Oncol.* 12: 858094, 2022 の計6報が掲載された。

また、金沢医科大学病院の各診療科 (2022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予定である。

(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。pathway 病のうち、mTOR pathway に位置付けられる結節性硬化症（TSC）は全身の多臓器に発生する過誤腫、過誤組織と神経・精神症状（てんかん、TAND; TSC associated neuropsychiatric disorders）を主な症状とする比較的頻度の高い常染色体顕性（優性）遺伝性疾患である。2つの原因遺伝子 TSC1、TSC2 が同定されており、各々のタンパク産物である hamartin と tuberin は複合体を形成して mTOR 活性を抑制する。TSC 患者ではどちらか一方の遺伝子の機能が先天的に低下しているため、mTOR の過活動による症状を呈する。分子標的薬である mTOR 阻害剤（エベロリムス）の有効性が実証され、既に様々な病変に対し保険診療による治療がなされている。一方で、TSC の症状の組み合わせや重症度に関しては患者間の差が大きく、軽症例では臨床診断基準を満たさない。また、TSC1 に変異を持つ患者は TSC2 に変異を持つ患者に比べて軽症化しやすいとされており、遺伝子診断の重要性が高い。当研究室では、以前より日本人 TSC 患者の遺伝子診断と臨床症状の集積を行ってきたが、2022 年度はこれまでのデータを公表する機会を得た。Genotype and phenotype landscape of 283 Japanese patients with tuberous sclerosis complex, *Int J Mol Sci.* 23: 11175, 2022。この論文は、TSC の遺伝子型表現型相関研究としては世界最大規模のものであり、日本人 TSC 患者の状態を初めて詳細に解明したものである。本研究を通じて、日本では欧米に比較し TSC1 患者の比率が高いことや、患者の親の 25% がモザイク変異を含めた軽症患者であること、TSC2 のミスセンス変異やインフレーム変異は内臓病変の程度を軽症化させるが、神経・精神症状は軽症化しないこと等、様々な新しい知見が得られた。これらの事実は、軽症 TSC 患者の早期発見・医療介入や遺伝カウンセリングに直接役立つ資料となり、本症の遺伝診療に直接還元されるものとなった。

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グ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。

2022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、さらに複数のRNA-Seq方法を比較することでそれぞれの利点や欠点を明らかにした。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（Sci Rep 12 (1) :10599. 2022）。発現量やスプライシングを解析する方法であるRNA-Seqは1つではなく複数存在している。そこでそれらを比較することでそれぞれの利点や欠点を調べた（BMC Genomics 23 (1) :303. 2022）。これらの結果から、発現量解析、転写開始点解析やスプライシング解析などそれぞれの解析に応じて方法を変える必要がある可能性が示唆された。

礪 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を用いた従来の遺伝子検査法には、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、標的遺伝子に絞った解析が可能のため、安価で簡便な、患者負担の少ない検査方法となっている。

これまでに結節性硬化症（TSC）や神経線維腫症 I 型（NF1）の遺伝子検査において、本検査法の有用性について検証を重ね、その結果を論文にて報告している^{1) 2) 3)}。そして、2021 年度より北陸三県からの受託遺伝子検査が始まり、多種多様な疾患に対し CoLAS を用いた遺伝子検査を実施し、従来の遺伝子検査では検出できない変異をいくつも検出することに成功している。現在、この遺伝子検査法の汎用性や、精度・感度について詳細な検証を重ねており、従来の遺伝子検査を補完す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。

一方、CoLAS ではスプライシング異常を検出できても、その病的意義を正確に評価することは難しい。検査で用いる血液と実際の疾患組織では、原因遺伝子のスプライシングバリエーションの発現パターンや発現量が同じとは限らないからである。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、実際の疾患組織へと分化誘導し、組織におけるスプライシングバリエーションの発現パターンやその機能を解析することで、見つかったスプライシング異常の病的意義評価を目指している。すでに、6 疾患の患者由来 iPS 細胞の樹立に成功しており、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。

- 1) *J Mol Diagn.* 2021 Apr;23 (4) :424-446
- 2) *Curr Issues Mol Biol.* 2021 Jul 23;43 (2) :782-801
- 3) *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 22;23 (19) :11175

腫瘍制御研究分野

Division of Cancer Therapeutics

安本 和生（教授）

1. 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

2. 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ます。なかでも、アンメットニードとして最もよく知られる「スキルス胃癌」に対して新規標的治療法開発を主な研究テーマとして活動しています。

スキルス胃癌は、治療コントロール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、また高度ながん間質増生による急激な壁硬化ならびに間質へのスキルス細胞の急速なびまん浸潤性発育を特徴とします。その真の成因は未だに不明で有効な治療法もありません。米国 TCGA 解析 (Nature 2013) においても、スキルスを含むびまん性胃癌にはドライバー遺伝子異常は見出されていません (遺伝子異常の少ない Genomic Stable (GS) に分類)。

私たちは、本疾患の真の病態形成における微小環境にフォーカスし、分子基盤解明から、まず転移の臓器特異性である腹膜播種指向性 (がん性腹膜炎形成) に CXCR4/CXCL12 axis が関与すること (Cancer Res 2006)、さらに悪性腹水産生からの急性増悪には EGFR/EGFR ligands; amphiregulin/HB-EGF axis が関与すること (Clin Cancer Res 2011)、さらに MET シグナル経路もまた EGFR シグナル経路とともに本病態形成に重要な役割を果たすこと (Cancer Sci 2013)、さらに腹水産生には、癌細胞ならびに間質細胞からの VEGF 産生と血管内皮細胞に発現する MET/VEGFR 両シグナル経路活性化の複合的阻害が重要であること (BBRC 2021)、これら独自視点からの多くの研究結果から、スキルス胃癌の真の進展増悪メカニズムをがん微小環境の視点から明らかにしてきました。

3. 共同研究および臨床医学との連携

現在、基礎研究成果の臨床的実装に向けた取り組みも積極的に行っています。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目下交渉中です。

ヒト幹細胞制御研究分野

Division of Stem Cell Research

1. 研究課題

教授（併任） 下平 滋隆

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

講 師 加藤 友久

- ① iPS 細胞技術ならびにオルガノイド／アセンブロイド作製技術を駆使したヒト脳神経系の医学生物学研究
- ② iPS 細胞の医療応用に関する研究

2. 研究概要

2019年2月に発足した本分野では、幹細胞生物学の知見を活かしたヒトの生物医学研究を目指して基盤研究と医療の実現化に関する研究を推進している。

下平教授は、再生医療、がん治療等の領域に関わる細胞医療の基礎から応用研究を行っている。優れた抗原提示能を有する抗原提示細胞（Human Platelet Lysate-Induced Antigen Presenting Cell：HPL-APC）の調製法を開発し、ヒト樹状細胞等の抗原提示細胞の分化系譜の研究を実施している。がんゲノム診断から新生がん抗原（ネオアンチゲン）解析技術を駆使し、HPL-APCを用いた、がん免疫療法への橋渡し研究を推進している。ネオアンチゲン対応 T 細胞受容体（TCR）配列の同定と、遺伝子改変 TCR-T 細胞療法の構築を目指し、台湾・高雄医学大学との共同研究を通じて、国際標準レベルの個別医療の開発に貢献している。

加藤講師は、ヒト iPS 細胞から神経系細胞への高効率の分化誘導系を開発し、脳オルガノイド／脳アセンブロイド作製技術と併せてヒトの脳神経系に関する生物医学研究を国内外の研究者と共同で進めている。また、リプログラミング技術を用いて下平教授らの見出した HPC-APCs 中に存在する高機能性樹状細胞の作製を進めている。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

（併任）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センター長としてネオアンチゲんがん免疫療法の非臨床から臨床研究を推進している。再生医療センターを活用した学外医療機関からの製造委受託事業について、金沢医科大学病院認定再生医療等委員会に係る提供計画書等の作成支援を行った。金沢医科大学特定認定再生医療等委員会（委員長 下平 滋隆）において、再生医療等の安全性確保等に関する法律に基づき、治

療提供計画書等を審査している。

日台健康・医療分野における協力推進に関する覚書（MOU）調印式 兼 日台国際医療交流シンポジウム（令和4年9月3日、台湾・台北）にコメンテーターとして参加し、がん医療、再生医療、細胞治療に関する日台の学術・産学連携の交流を深めた。また、本学とMOUを締結している高雄医学大学とのセミナーにおいて、Neo-antigen cancer vaccine and vaccinationの基調講演を実施した。

令和5年2月1日、本学と高雄医学大学とは国際共同研究契約を締結し、令和5年度、本学で先行しているネオアンチゲンがんワクチン等の技術を導出し、台湾における細胞治療に係る基盤整備を支援する。細胞治療に関する日台合同セミナー2023（令和5年3月17日、高雄市立大同医院）において、ネオアンチゲンがんワクチン療法の提示を行った。無血清培地を用いたネオアンチゲンがんワクチンの製造プロトコルを標準化させ、ワクチンの安全と品質を確保する。令和6年度、台湾で施行された再生医療法に従い、免疫チェックポイント阻害薬併用のネオアンチゲンがんワクチンの第I/II相臨床試験により効能効果を実証する。ネオアンチゲンがんワクチンの製造技術は、本学からアジアに向けて国際標準品質として発展することが期待される。

加藤講師は、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（井上治久チームリーダー）の客員研究員としてiPS細胞技術を駆使した神経系疾患の病態のモデル化と発症機構の解明ならびに治療法の開発に関する研究を進めている。また、京大・iPS細胞研究所（CiRA）の井上治久教授、カリフォルニア大学サンディエゴ校のAlysson Muotri教授とで“Decoding human specific genetic network using brain organoids generated from patient-specific iPSCs”という課題名で日米科学技術協力事業「脳研究」分野（通称「日米脳」）の2022年度のグループ共同研究に採択され、国際共同研究を進めている。更に、京都大学大学院・生命科学研究所・附属放射線生物研究センターならびに北海道大学・遺伝子病制御研究所の共同利用・共同研究に採択され共同研究を実施している。

下平 滋隆（教授）

研究課題：ネオアンチゲンを標的とした樹状細胞ワクチンに関する研究

研究概要

優れた抗腫瘍作用を発揮する新生がん抗原（ネオアンチゲン）に対する免疫療法の確立は課題となっている。がん抗原および患者個別のネオアンチゲンに対する免疫応答を検証する、がん微小環境モデル（膵臓がん例のがん性胸水）を構築した。胸水中のがん細胞の SMAD4 ミセンス変異（SMAD4^{P130L}）を同定し、その変異を含むアミノ酸配列を標的として、患者保有 HLA に対する結合親和性の予測を行った。胸水モデルの免疫動態を解析した結果、患者個別の SMAD4^{P130L} ネオアンチゲンに応答する細胞傷害性 T 細胞を検出した。病勢の進行により、これらの免疫細胞は減少し、免疫チェックポイント分子 TIM-3⁺ の M2 型マクロファージの増加と、免疫記憶 CD8⁺T 細胞の減少が観察された [Int J Mol Sci. 23 (20) :12177, 2022.]。

一方で HPL（血小板溶解物）を用いることにより単球から高度な抗原提示細胞（HPL-APC）を誘導する技術 [特許出願番号：PCT/JP2021/040505; Date I, et al. Vaccines (Basel) . 9 (1) , 10, 2021.] を開発した。既存の IFN- 樹状細胞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 細胞の誘導能が高い機能性細胞であった。

ネオアンチゲン解析技術を駆使し、機能性細胞である HPL-APC 誘導法を用いた初めての試みとして「ネオアンチゲン-抗原提示細胞がんワクチン療法の安全性試験（jRCTc040210109）」を実施した。患者個別のがんゲノム診断を基に HLA 適合がん抗原候補ペプチドを予測し、HPL-APC に取り込ませた個別化がんワクチンの安全性および忍容性試験である。5名の登録患者中、3症例について免疫応答の中間解析を行った。主要評価項目の安全性については、ネオアンチゲンがんワクチンの品質と安全を確認し、標準治療不応例の進行・再発癌においても忍容性があり、ワクチン単独投与による副反応（発熱反応、ワクチン接種部位の局所皮膚反応）は想定内であった。科学的妥当性の検証では、完遂2症例でそれぞれ HLA-DRB1*09:01 適合の KRAS または HLA-A*31:01 適合の SMAD4 抗原刺激に対して、ELISpot アッセイにより抗腫瘍免疫の応答が検出された。HPL 誘導の抗原提示細胞を用いた個別化がんワクチンの免疫誘導能が証明された。

今後、最適化された補助薬とネオアンチゲン継続投与による免疫応答の検証を行う第Ⅱ相臨床試験により、生存期間の延長を効能とした有効性が明らかになると期待される。さらに、誘導されたネオアンチゲン特異的な T 細胞クローンの遺伝子解析により、ネオアンチゲンに対して強い抗腫瘍作用のある T 細胞の検出技術を構築し、遺伝子改変 T 細胞療法への基盤を整備する。

加藤 友久（講師）

研究課題：iPS 細胞技術およびオルガノイド／アセンブロイドを用いたヒト神経系の病態解明と治療に関する基盤研究

研究概要

コケイン症候群の神経症状に関する研究

コケイン症候群は DNA 損傷の修復システムのうちヌクレオチド除去修復（NER）における転写共益修復（TCR）経路の欠損により発症する常染色体劣性遺伝性の早老症である。原因遺伝子は早くに同定され遺伝子欠損マウスも既に作製されているが、患者にみられる神経系の異常が遺伝子欠損マウスではみられず、病態の解明はなされていない。京大・iPS 細胞研究所（CiRA）の井上治久教授、カリフォルニア大学サンディエゴ校の Alysson Muotri 教授と“Decoding human specific genetic network using brain organoids generated from patient-specific iPSCs”という課題名で日米科学技術協力事業「脳研究」分野（通称「日米脳」）の 2022 年度のグループ共同研究に採択され、コケイン症候群の神経異常の解明に関する研究を開始した。まずは、コケイン症候群と同じく TCR-NER 経路に異常（*UVSSA* 遺伝子の異常）を有する紫外線高感受性症候群の患者由来の線維芽細胞から疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。紫外線高感受性症候群はコケイン症候群と同じ TC-NER 経路が欠損した疾患であるが、前者には神経系の異常がみられない。Muotri 教授のグループが樹立しているコケイン症候群と我々の紫外線高感受性症候群の疾患 iPS 細胞由来の神経細胞あるいは脳オルガノイドを比較することでコケイン症候群の神経系の異常の分子基盤が明らかにすることを目指している。

iPS 細胞の医療応用に関する研究

iPS 細胞はその発見以来、医療応用が期待され、異例の早さでノーベル生理学・医学賞を受賞している。一方、実際に患者に iPS 細胞医薬を届けるには製薬会社による国の規制に準拠することが必要であり、大日本住友製薬（現、住友ファーマ）が GMP（国際基準）規格に準拠した iPS 細胞を製造している。この細胞の研究グレードのものから神経前駆／幹細胞を分化誘導し、前臨床試への適応性をカリフォルニア大学サンディエゴ校との国際産学共同研究により検討した。その成果に関する論文を発表した（*Cell Transplant.* **32**: 9636897221107009. 2023. | *Cell Transplant.* **32**: 9636897231163232. 2023.）。

iPS 細胞を用いた再生医療において分化誘導した細胞医薬中に残存する多能性幹細胞残存のがん化を懸念する声がある。京大 CiRA と北海道大学遺伝子病制御研究所との共同研究で多能性幹細胞に選択的に作用する薬剤を用いることで残存した多能性幹細胞取り除くことができることを示した（*Front Cell Dev Biol.* **11**:1089945. 2023.）。この成果は、再生医療における細胞医薬の安全性の担保として有効であると考えられる。

プロジェクト研究センター Project Research Center

プロジェクト研究センター

Project Research Center

プロジェクト研究センター概要

プロジェクト研究センターは、臨床と直結した先端プロジェクト研究および産学共同研究を世界レベルで推進する目的で本学総合医学研究所に設置されている。現状は以下のとおりであるが、現在、総合医学研究所を発展させた「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16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、西条旨子嘱託教授（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、西条嘱託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4年度（2022）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 | 客員教授 | 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（嘱託教授）

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

2022年度に掲載された論文は3篇あり、それに昨年度末に公表されたが、報告しなかった1篇を加えた4篇について報告する。最初の2篇は、ベトナムの高濃度暴露地域であるビエンホアおよび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、視線計測を用いて明らかにした報告と、高曝露群に注意欠陥多動性症候群（ADHD）特性を持った小児の増加を2回にわたって検討した研究報告である。他2篇は、これまでに周産期曝露指標としてダイオキシンを定量分析してきた母乳861サンプルにつき、異性体パターンの地域特性を解析したものと、ダナン小児コホートのダイオキシン周産期曝露と脳神経発達に関して、我々が研究報告してきた8篇の論文をレビューしたものである。

ビエンホア小児コホートの3歳児に、10枚の子供の顔の写真を見せ、その顔の領域に視線が留まる時間を計測したところ、女兒では母乳中4塩化ダイオキシン（TCDD）濃度が高いほど、視線の停留時間が短いことが明らかになった。また、高TCDD曝露群の女兒は社会的コミュニケーションに関する発達スコアが低く、TCDD周産期曝露に関連した自閉症傾向の増加による凝視行動の変化であると考えられた（*Toxics*, **10**: 150, 2022）。

ダナン小児コホートに関する報告は、5歳と8歳になった時に自閉症尺度ASRSとADHD尺度からなる調査に2回とも参加した小児について解析した結果である。男児では5歳時の多動性得点が高TCDD曝露群で有意に高かったが、8歳時では有意な上昇は認めなかった。一方女兒では、高TCDD曝露群で8歳時の多動得点が高いと高く、5歳時のASRSの奇異な行動の得点も高かった。これらのことから、周産期TCDD曝露は女兒にADHD傾向を増加させ、その行動特性が表れるのは男児に比べ遅く、8歳頃に明らかになると考えられた（*Toxics*, **10**: 212, 2022）。

第3の論文では、ベトナム戦争中に枯葉剤作戦によりダイオキシンに汚染されたクアンチとビエンホアおよびダナン旧米軍基地周辺の2地域で採取された567検体と、北ベトナムの非散布地域で採取された264検体の母乳中のダイオキシン異性体パターンの地域特異性を検討した。その結果、ビエンホアはTCDDが、ダナンはTCDDと6塩化ダイオキシンが、クアンチは7塩化ダイオキシンが高いパターンを示し、戦争終了から30年以上経った時点でも枯葉剤の影響が認められた（*Toxics*, **10**: 323, 2022）。

ダイオキシン周産期曝露と脳神経発達に関しての総説では、TCDDが最も脳神経発達と関連の深いダイオキシン異性体であることを示し、量反応関係を解析することの必要性を示唆した（*Toxics*, **11**: 103, 2023）。

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」水晶体被ばく線量評価手法の開発と実態調査、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

2. 研究概要

佐々木洋教授、初坂奈津子助教らは、昨年に引き続き放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究を行った。2018-2020 年度に第 1 クールが終了し、2021-2023 年度を第 2 クールと設定し調査を継続している。第 2 クールでは受診希望者 3,643 名中、2021 年度は 587 名、2022 年度は 886 名の調査を行った。Vacuoles などの微小混濁もない透明水晶体眼の割合が両眼で 20.5% であり、第 1 クール (26.4%) より減少した。微小混濁を含む初期白内障が増加している可能性も考えられ、今後視覚障害性白内障の発症例が増加する可能性があり、引き続き長期での調査を継続し低線量被ばくと白内障発症リスクの関連について明らかにする必要がある。簡易型徹照カメラの撮影画像の AI 診断も継続しており、Vacuoles の検出モデルは実用可能な精度になった。今後は 3 主病型 (皮質、核、後囊下白内障) および 2 副病型 (Waterclefts、Retrodots) の AI 診断の精度向上を目指す。

佐々木洋教授、小島正美客員教授らは、昨年度に引き続き東京都立大学、鉄道総研との共同研究として、多様な環境条件での電波曝露による眼障害閾値に関する研究を行った。ヒト眼部がミリ波帯電磁界に曝露されたときの眼障害を検討する条件として、多様な環境条件下 (世界的な温度・湿度環境等) での安全性は不明である。2022 年度は 28 GHz ミリ波曝露が家兎眼球

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。28GHz、6分間曝露眼障害モデルにおいて、曝露誘発の眼障害発生閾値が350-380mW/cm²の範囲にあることを確認した。60GHzでの結果と同様に28GHzでも高温度、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を確認した。2022年度は本研究の最終年度であり、これまでの研究により28GHz～160GHzまでの周波数特性が明らかになった。実験データでは、75GHzで角膜上皮障害の閾値となる入射電力密度は極小値となり、28GHzで閾値は最も高いことが確認された。

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。2022年度は沖縄県石垣島（UV強度：208 J/m²）での小児の縦断的疫学調査を3年の予定で再開した。本研究では初期瞼裂斑の経年変化および眼屈折や眼軸長の経年変化を分析し、近視発症・進行との関係を検討する。2022年度は4、5、6年生（計302名）を対象とした調査を行った。UV被ばくの指標である初期瞼裂斑は2019年の調査結果（28.7%）に比べて13.6%と顕著に低下したが、眼部UV被ばく量と瞼裂斑のリスクには有意な相関がみられており、コロナ期間（2020-2021年）における眼部UV被ばくの減少が推察された。コロナ禍により子供たちの屋内での活動が増え、特にスマートフォンやタブレット等の使用頻度と使用時間の顕著な増加があり、大きな環境の変化が起きていることが推測される。このような近見作業の増加は近視につながるため、2023年度も調査を継続する。

佐々木洋教授、初坂奈津子助教らは、国内の診療放射線従事者（医師・診療放射線技師・看護師）の放射線被ばくと各種白内障混濁病型の関連を明らかにすることを目的とした調査を継続した。2020-2022年度は脳神経血管造影検査・血管内治療の従事者およびIVR従事者を対象とした白内障調査を行い、放射線被ばく量との関連を検討した。3年間の検診参加者は334名で、うち被ばく線量についての回答があった100名（45.7 ± 10.6歳）の平均水晶体線量は、直近5年13.2 ± 18.3mSv、直近1年2.8 ± 4.9mSvと低く、顕著な視力低下につながるような白内障はほとんど確認されなかった。水晶体線量と白内障各病型にも有意な関連はなかった。しかし、医師の平均被ばく量は技師・看護師に比べ有意に高く（p<0.01）、Vacuolesの発症リスクが、技師・看護師より2.8倍と高くなる傾向が確認できた（p=0.075）。今後はさらに被ばく線量の大きい診療放射線従事者での白内障調査が必要であり、機材の改良や教育など、水晶体被ばくの低減につなげていく必要がある。

佐々木洋教授、福田正道嘱託准教授らは、2022年度は角膜表面治療薬の塩化ベンザルコニウム（BAK）による角膜上皮障害発症予防効果について角膜電気抵抗測定装置を用いたCRD法により評価した。検討した点眼薬はレバミピド点眼液（ムコスタ点眼液UD2%）、ジクアホソルナトリウム点眼液（ジクアス点眼液3%）、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（ヒアレインミニ点眼液0.3%）の3種でBAKは0.02%溶液を使用した。ムコスタ点眼液はBAK点眼の前後いずれに点眼してもBAK角膜上皮障害発症を予防したが、ジクアス点眼液、ヒアレインミニ点眼液はBAK角膜上皮障害の予防効果を確認できなかった。各種点眼液に含まれるBAKは角膜上皮障害を生じることが多く、本研究結果はムコスタ点眼液による眼障害予防に応用できると考える。

（文責 佐々木 洋）

佐々木 洋（教授）

研究課題：① 放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究

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

①水晶体は人体の中でも放射線感受性の高い組織の一つであり、従来考えられていた閾値以下の低線量放射線被ばくでも白内障を発症することが報告されている。本研究グループでは、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い、放射線被ばくと長期での水晶体混濁発症の関係について明らかにすることを目的としている。

白内障全国調査は2018年度より開始し、3年に1回のペースで受診してもらうため、2018-2020年度を第1クール、2021-2023年度を第2クールと設定した。第2クールの対象者は、本研究への同意がある6,999名とし、そのうち受診希望者は3,643名であった。昨年度の590名に続き、2022年度は890名の受診となった。昨年度の結果と合わせて解析可能であった1,363名の結果から、微小混濁もない透明水晶体眼の割合が両眼で20.5%であった。対象群が異なるため直接比較はできないが、第1クールの26.4%と比べ低くなっている。現在実施している第2クールは事故後10年以上が経過しており、微小混濁が増加している可能性も考えられる。微小混濁は20年で視覚障害性白内障に進行するとされており、今後視力低下を生じる白内障発症例が増えてくる可能性も十分に考えられる。一方、簡易型徹照カメラの撮影画像を用いた白内障の自動診断を取り入れた解析も進めており、放射線白内障の初期変化となるVacuolesの検出モデルは実用可能な精度に達している。今後も画像診断を含めたより精度の高い調査の継続が必要である。

②本研究グループでは、国内の診療放射線従事者（医師・診療放射線技師・看護師）の水晶体被ばくの実態を把握するために、対象者らが集う学会において詳細な白内障検診を行い、放射線被ばくと各種白内障混濁病型の関連を明らかにすることを目的としている。

2020-2022年度において脳神経血管造影検査・血管内治療の従事者およびInterventional Radiology:IVR従事者を対象にした白内障調査を行い、放射線被ばく量との関連を検討した。3年間の検診参加者は334名で、対象者の各所属機関から被ばく線量についての回答があったものは100名（平均年齢 45.7 ± 10.6 歳、男性84名、女性16名）であった。平均水晶体線量は、直近5年 13.2 ± 18.3 mSv、直近1年 2.8 ± 4.9 mSvであった。100名の白内障有病率（右眼、左眼）は、皮質白内障（4.0%、4.0%）、核白内障（3.0%、1.0%）、後囊下白内障（3.0%、2.0%）、Retrodots（4.0%、4.0%）、Waterclefts（4.0%、3.0%）、微小混濁Vacuoles（29.0%、34.0%）、後囊下白内障の初期変化とされる後囊中心に局在するVacuoles（18.0、16.0%）であり、顕著な

視力低下につながるような白内障はほとんど確認されなかった。水晶体線量と白内障各病型との関係をロジスティック回帰分析により検討した結果、左右眼とも線量との有意な関連は認められなかった。対象者を医師 74 名と放射線技師・看護師 26 名に分けて検討した結果、医師の平均被ばく量は技師・看護師に比べ有意に高く ($p<0.01$)、年齢と性別を考慮したロジスティック回帰分析では医師の左眼 Vacuoles の発症リスクが、技師・看護師より 2.8 倍と高くなる傾向を示した ($p=0.075$)。3 年間の放射線従事者の調査結果から、視力低下につながるような顕著な白内障は認められなかったが、医師は技師や看護師よりも水晶体線量が高く、左眼の Vacuoles のリスクが高くなる可能性が示された。今後はさらに被ばく線量の多い診療放射線従事者での白内障調査は必要であり、機材の改良や教育など水晶体被ばくの低減につなげていく必要がある。

福田 正道（嘱託准教授）

研究課題：3種点眼薬の塩化ベンザルコニウムによる角膜上皮障害発症予防効果の研究

研究概要

临床上ではしばしば点眼薬による角膜上皮障害が発症することがある。その主な原因は、点眼薬中の主剤、添加物および角結膜上皮での基礎疾患の存在の3つが一般的である。特に角膜上皮障害を惹き起こす主な点眼薬として、①抗緑内障薬、②非ステロイド薬、③表面麻酔薬などがあり、点眼薬の主成分により角膜上皮障害を生じる。一方、点眼薬中の添加物の一つである塩化ベンザルコニウム（BAK）も角膜上皮障害を惹き起こす主要因の1つである。我々はこれまでに、角膜電気抵抗測定装置（以下CRD）による評価法（*in vivo*）を開発し、数多くの点眼薬の安全性を評価している。

2022年度は角膜表面治療薬である3種点眼薬のBAKによる角膜上皮障害発症予防効果について主にCRD法を用いて評価した。実験には成熟白色家兎を使用し、検討点眼液には1. レバミピド点眼液（ムコスタ点眼液UD2%）2. ジクアホソルナトリウム点眼液（ジクアス点眼液3%）、3. 精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（ヒアレインミニ点眼液0.3%）の3種と塩化ベンザルコニウム（BAK）0.02%溶液を使用した。角膜上皮障害の評価法はCRD法とフルオレセイン染色法（FL法）で行った。本研究では0.02%BAK溶液による角膜上皮障害眼に対する3種点眼液の予防・治療効果を検討した。その結果、1）ムコスタ点眼液はBAK溶液点眼の直前（5分）の1回単回点眼であっても角膜上皮障害を予防し、また治療効果が確認された。2）ムコスタ点眼薬は正常な角膜において角膜バリアー機能を高めることを明らかにした。3）ムコスタ点眼薬はBAKによる角膜バリアー機能（タイトジャンクションなど）の障害に対して保護作用が見られ、また、改善を促進することを明らかにした。4）一方、ジクアス点眼群、ヒアレインミニ点眼群ではいずれも角膜上皮障害眼に対する予防効果および治療効果が見られなかった。結論として、ムコスタ点眼液はBAK点眼の前後いずれに点眼しても、BAK角膜上皮障害発症の予防効果が期待できる。ジクアス点眼液、ヒアレインミニ点眼液はBAK角膜上皮障害の予防効果はないものと考えられる。なお本成果の内容は第76回日本臨床眼科学会総会で発表した。現在、BAKの角膜上皮障害に対するレバミピド点眼液の予防効果を組織学的手法（H・E染色法および免疫染色法）でのデータを追加し、これらの成績をまとめて論文投稿の予定である。

初坂 奈津子（助教）

研究課題：小児を対象とした眼鏡・サングラスの使用による近視への影響（縦断的調査）

研究概要

2022年度は新たに採択された科研費・基盤研究（C）の課題に沿って、沖縄県石垣島（UV強度： 208 J/m^2 ）での小児の調査を行った。以前よりUV強度の強い地域では、小児から太陽光による眼部への影響が大きく、小児期から発症する初期瞼裂斑が太陽光被ばくの指標となる可能性を示唆している。本研究では初期瞼裂斑の経年変化および眼屈折や眼軸長の経年変化を分析し、小児の近視発症・進行との関係を検討することを目的としている。2022年11月14～18日に石垣市立真喜良小学校および新川小学校の4、5、6年生（計302名）を対象とした調査を行った。

視力検査の結果は裸眼視力が1.0以上の割合は4年生で約69%、5年生で約64%、6年生で約58%と年齢によって割合が下がり、3学年合わせると約64%であった。今回の初期瞼裂斑の調査結果では、2019年の結果と比べて有病率が低く、4～6年生全体の有病率は2019年の28.7%に比べて今回は13.6%となり、両小学校とも約半分となった。2019年の調査と比べて1番大きな影響と考えられるのは、新型コロナウイルス感染症の蔓延による生活環境の変化である。子供達の現在の生活状況をアンケートにより聴取した結果、2019年と比較して特に大きな違いが見られたのが、スマートフォンおよびタブレット等に関連する項目であった。コロナ禍により子供たちの屋内での活動が増え、特にスマートフォンやタブレット等の使用頻度と使用時間の顕著な増加があり、大きな環境の変化が起きていることが推測される。このような近見作業の増加は近視につながるため、2023年度も調査を継続する。しかし両年度で屋外活動時間および眼部UV被ばく量（COUV）平均値に有意差はなかった。初期瞼裂斑の危険因子は、年齢が1歳上がるごとに1.55倍、女児に対して男児が1.44倍、COUV増加（1日あたりの屋外活動が1時間増加ごと）1.28倍とリスク上昇となったが、屋内での近見作業時間が1時間増加するにあたり0.84とリスク低下となった（ $p<0.05$ ）。

小学生のコロナ禍3年間において、初期瞼裂斑の有病率の減少が見られたが、眼部UV被ばく量と瞼裂斑のリスクには有意な相関がみられており、コロナ期間（2020-2021年）における眼部UV被ばくの減少が推察された。また、屋内活動時間の顕著な増加もリスク低下と関連している可能性がある。

先制分子食料科学研究部

Division of Anticipatory Molecular Food Science and Technology

1 設置部門

金沢医科大学 総合医学研究所 プロジェクト研究センター 寄附研究部

2 寄附講座の名称

先制分子食料科学研究部

Division of Anticipatory Molecular Food Science and Technology

3 設置期間

平成 26 年 4 月 1 日～令和 5 年 3 月 31 日（9 年間）

4 担当教員名及び職名

教 授 古家 大祐

准 教 授 北田 宗弘

准 教 授 金崎 啓造

臨床教授 中川 淳

講師（学内）小倉 慶雄

5 寄附講座の研究の概要

研究課題

健康長寿を目指した生活習慣病の克服

「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」

高齢者社会をむかえ、加齢（老化）と関連する疾患である糖尿病、心血管疾患、認知症の有病率はますます増加している。これら老化関連疾患は、人々の健康寿命を著しく損なう結果になるため、その基盤となる機序を解明することは、有効な治療法を開発する上で重要である。栄養は我々が生きていく上で必須であり、摂取された栄養素は、体内に吸収された後、細胞・組織の構成材料をして利用され、またそのものがエネルギー源ともなる。近年、栄養素は単に材料やエネルギー源としての役割のみならず、栄養素あるいは栄養状態に感知するシグナル（栄養応答シグナル）を介して様々な細胞機能を制御していることが明らかとなってきた。特に栄養素の過剰摂取は、栄養応答シグナルの破綻に起因する細胞老化を促進し、糖尿病を含む老化関連疾患の病態形成に密接に関与していると考えられている。

本寄附講座は、「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」を主たる研究テーマに、高齢化ならびに飽食の時代にある今、老化関連疾患の分子基盤の解明と新規治療法の開発を目指して、2014年4月に古家大祐教授、北田宗弘准教授、金崎啓造准教授（現 島根大学第一内科教授）を構成員として設立した。2022年4月からは、中川淳臨床教授および小倉慶雄講師（学内）が構成員として加わり、研究活動を行ってきた。

研究活動内容と研究成果

本分野では、2014年当研究部の設立以降、生活習慣病の病態形成における栄養応答シグナル変異に着目し、アミノ酸制限（低蛋白質）食およびアミノ酸改変食による糖尿病性腎臓病（Diabetic Kidney Disease: DKD）の病態解明に関する研究、サーチュイン3（Sirt3）活性低下とミトコンドリア酸化ストレスのDKDの病態形成における役割の解明、ケト原性アミノ酸食の肝ならびに骨格筋における高脂肪食誘発ミトコンドリア障害に対する改善効果とその機序の解明についての基礎研究を実施し、研究成果を報告した。

その他、食事介入以外の基礎研究として、糖尿病腎の線維化機構の解明ならびに新規治療法の開発に関わる研究、糖尿病治療薬（DPP-4阻害薬・メトホルミン）の悪性腫瘍の転移に及ぼす影響の検討、SGLT2阻害薬の腎保護効果とその機序の解明、妊娠高血圧の分子的機序の解明を含む多様な研究を行い、それらの成果を報告してきた。

また、上述の基礎研究に加え、ヒトを対象にした臨床研究にも積極的に取り組み、ピセアタンノールあるいは赤ワイン抽出物の糖代謝に及ぼす影響を検証した研究、さらに糖尿病治療薬（DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬）のDKD抑制効果に係る研究成果も報告した。

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

「血液透析患者の治療管理システムを構築するためのデータベース研究」を、後ろ向き臨床観察研究 (I) と前向き臨床観察研究 (II) として、2022年4月より開始した。本研究では、貧血治療が行われている血液透析患者において、ESA または経口 HIF-PHI 投与直後の1週間の血液検査項目をデータベース化し、従来のESA と経口 HIF-PHI の反応の違いを明らかにする (II)。さらに、これらのデータを用いて、従来の月一回の血液検査項目のデータベースから構築された病態シミュレーションに基づく治療管理システムから推測されるリスク因子の検証を行う (I)。治療管理システムは、以下の2つを主たる評価項目として検証する予定である。

- 1、造血能及び赤血球寿命に及ぼす影響
- 2、鉄代謝に及ぼす影響

赤血球産生 / 鉄代謝系のクロストークの数理モデル化に基づくシミュレーションの構築には、2023年4月から静岡大学工学部佐野吉彦先生に参加いただき、共同で開発する。シミュレーションの検証には、医療法人社団瑞穂会から提供していただいた症例の実測値を用いる。症例の最終登録は2024年1月で、目標登録数は80例の予定である。終了は2025年3月31日。

3、共同研究および臨床医学との連携について

近年、腎性貧血の新しい治療薬、低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害薬 (HIF-PH 製剤) が注目されており、前田記念病院および昭和医科大学と病態解明の共同研究を行っている。昨年度は、透析患者の FGF23 や hepcidin-25 の変動をモニタリングし、ESA 製剤 darbepoetin- α から HIF 製剤 Roxadustat への切り替えに基づく生体反応の差異を報告している (Sci Rep 2023 Feb 23;13 (1) :3181)。

(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
非常勤講師 伊藤 俊広

1. 日本における真の高リスク HPV 型の決定と Tissue Tropism 解析：HPV ワクチンの効果と検診への応用
2. 子宮頸部高度上皮内病変に対する薬物焼灼法の開発；治療抵抗性因子の解析、宿主免疫応答との関連性
3. 子宮頸癌に対する BCG-CWS がん免疫療法の開発；その免疫学的作用機序の解明

(1) 日本における真の高リスク HPV 型の決定と Tissue Tropism 解析；HPV ワクチンの効果と検診への応用

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という自然史が明らかになっている (1)。多くの女性で HPV が排除されるのは感染宿主に誘導される免疫が重要な役割を果たしていると考えられている (1, 3, 4)。特定の HPV が癌を誘発するため (1, 2)、欧米先進国では、女子に対する HPV 感染予防ワクチンの普及や HPV 検査を一次検診として用いる子宮頸がん検診法の導入が進んでおり (5, 6)、子宮頸がんは撲滅可能な癌になりつつある。2019 年 1 月の第 114 回 WHO 理事会において子宮頸癌撲滅戦略が示された。日本では最近の 20-30 年で若い女性の子宮頸癌罹患率や死亡率は増加傾向にあるが (5, 6, 7)、子宮頸がん検診受診率や HPV ワクチン接種率の低迷が続いており、対策は不十分である。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りかねない。

本研究部開設前に杏林大学と共同研究において、高感度で特異性に優れた HPV 検査法として Uniplex E6-E7 PCR 法を開発した (8)。この方法は 13 タイプの高リスク型、11 タイプの高リスク候補型、および 15 タイプの低リスク HPV 型を検出できる方法であり、ほぼすべての高リスク型および高リスク候補型を検出できる点では世界初の方法である。また既存の低リスク型の半数以上を検出できる。

研究の第一の目的は、日本の子宮頸癌を誘発する真の高リスク型を明らかにすること。第 2 の目的は、癌化には関連しないとされる低リスク型や高リスク候補型の HPV の局在とその存在の意義を明確にすることである。第 3 の目的は、上記の研究結果から、がん発生を予防する HPV 感染予防ワクチンの効果と HPV 検査を子宮頸癌検診に用いた場合の有効性を予測するこ

とである。

子宮頸部擦過液状細胞診（LBC）検体中の単独 HPV 型の解析と組織中の HPV 型を Microdissection 法で同定を試みた。その結果、高リスク HPV 型のうち、HPV35 型以外はほぼすべて日本人の子宮頸癌で検出され、同時に HPV53, 66, 67, 69, 70, 82 型など 6 つの高リスク候補型も癌から検出された (7, 9, 10)。HPV 単独型感染症例では低リスク型は検出されなかった。この結果から、日本人の女性性器癌の原因としての HPV 型の定義に修正が必要と思われる。同様の解析を子宮頸部や膣の前がん病変（CIN2/3 または VAIN2/3）にまで広げたところ、これらの病変でも高リスクまたは高リスク候補型が陽性であり、低リスク HPV 型が単独型として検出されることはなかった (7, 11, 12)。

さらに子宮頸部と膣において頻度の高い HPV 型を比較したところ、子宮頸部では高リスク型 HPV が多く高リスク候補型や低リスク型は少なかったが、膣ではすべての HPV 型が同一の頻度で検出される傾向がみられた (11, 12)。Microdissection 法による組織解析では、膣前がん病変（VAIN2/3）や膣癌のほぼすべてに高リスクまたは高リスク候補型で陽性であったが、低リスク型は炎症組織（vaginitis）や軽度異常病変（VAIN1）にしか検出されなかった (12)。総括すると、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 型など低リスク型が多いことが明らかになった (11, 12)。また、我々の調査では子宮頸癌の 65% が HPV16, 18 型感染であり、残り約 25% が他の高リスク型または高リスク候補型であり、10% は陰性であった。(7, 9)。一方、膣癌では高リスク、高リスク候補型などが各 1 例ずつ陽性となり、膣では HPV16, 18 型が主たる原因ではなかった (11, 12)。以上の結果から、子宮頸部と膣では HPV 型の感染分布が異なり、子宮頸部では高リスク型が多く、高リスク候補型や低リスク型は膣壁に局在しやすいと思われた。

共同研究者の大河戸らの研究では、主たる高リスク型の HPV16, 18, 52 型（Alpha-7, 9）が陽性の子宮頸部細胞診検体から Koilocyte を伴う細胞は検出されないが、高リスク型の HPV56 やそのグループ（Alpha-5）の高リスク候補の HPV66 型陽性の細胞診検体に Koilocyte が観察された (13)。Koilocyte は扁平上皮の分化過程で発生する細胞変性（cytotoxic）所見であり、HPV 粒子産生状態の初期病変を反映すると考えられ、Koilocyte を伴わない病変はより未分化な細胞によって構成される高度の前がん状態と考えられている。一般に、前者は子宮頸部外から膣壁の扁平上皮領域、後者は squamo-columnar junction (SCJ) あるいはその内側部の頸管腺上皮領域に存在する幹細胞領域に感染した場合に発生すると考えられている。以上の結果は HPV 型毎に組織指向性（Tissue tropism）が異なる可能性があり、その違いが HPV 型による悪性を決定すると考えられる。すなわち、HPV16, 18 は頸管内側の非扁平上皮領域に感染しやすく HPV ウイルス産生を伴わない感染様式（Koilocyte を形成しない）をとるため、多くが CIN1 をスキップした DeNovo 発癌であるため癌化スピードが早いという考えである。このことは、我々の先行研究で、20 歳代の子宮頸がん患者のほぼすべてが HPV16, 18 型であったこと (7, 9) とも関連するかもしれない。一方、HPV56 型は高リスク型の中でも比較的 low risk されているた

め、それが膣や子宮頸部の扁平上皮領域に感染しやすい型であるなら、Koilocyte 形成を伴う発がん様式（CIN1、CIN2、CIN3 の順に進行する）をとるためにがん化まで時間がかかるという説明が成り立つかもしれない。実際、HPV56 型の癌は高齢者に多い傾向がある。上で述べたように、膣癌やその前がん病変から検出された HPV 型に HPV16, 18 型は少なく HPV 型分布は多彩であった（11, 12）。膣癌は高齢者の病気であることを考えると、それは膣上皮の特徴であるとする考え方が以前よりあった。膣感染しやすい HPV 型による発がんが上で述べた多段階の様式をとるため緩徐であるのかもしれない。

第3の目的に関し、HPV ワクチンの予防効果を 100% と仮定し、我々の仮説が正しいとすれば、現在実施されている HPV16, 18 型感染を予防する 2 価、4 価 HPV 感染予防ワクチンによって、30 歳までの若い女性の子宮頸がんのほとんどが予防でき、日本人全体では子宮頸癌の約 65% が予防できると予想される。また、今年 4 月から認可される 9 価ワクチンでは全体で約 9 割の癌発生を防止できると予想される。欧米では、HPV 検査による子宮頸がん 1 次検診が主流になりつつあるが、それが日本に導入される場合には、現行の 13-14 タイプの高リスク HPV 型のみならず、HPV53, 67, 69, 70, 82 型など高リスク候補型を含めた 19 タイプを検出できる検査法が開発されればより確実な検査法になると思われる（5, 6, 7, 9）。

(2) 子宮頸部高度上皮内病変に対する薬物焼灼法の開発；治療抵抗性因子の解析、宿主免疫応答との関連性

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、その合併症として流産、低出生体重児出産、帝王切開率増加などが報告されている。子宮頸癌発生の若年化が進むなか、前癌病変を有する 20-30 歳代女性が急増しており、未婚時に手術を受ける患者が増えると予想される。このような患者における将来の妊孕性を温存するため、我々は、CIN2/3 の治療に腐食剤であるフェノールやトリクロール酢酸（TCA）などを用いた子宮頸部薬物焼灼による無手術治療法を開発した。現在までフェノール療法は 500 例以上に試みた結果、高度前癌病変の CIN1 はほぼすべて、CIN2/3 は約 90% の奏効率を示した（18）。この新規治療を実施したすべての症例で、ほぼ早産率をゼロ（1 例のみ 35 週で出産）に導くことに成功した。しかし、フェノール療法では治療開始から完治するまでの期間は CIN2 で数か月から 1 年、CIN3 では半年から 2 年間と長いという欠点がある。そこでフェノール療法に抵抗する（治療までの期間が長い）症例の原因を調査したところ、免疫抑制（自己免疫疾患など合併）、高グレード病変、多重型 HPV 感染などが多変量解析で有意の因子であった。（論文投稿中）現在、治療までの期間をより短縮でき、かつ全身性の副作用が少ない TCA 療法に変更して研究を継続している。現在のところ 400 例以上に TCA 療法を実施し、治療までの期間短縮と重篤な合併症がないことを確認している。

(3) 子宮頸癌に対する BCG-CWS がん免疫療法の開発；その免疫学的作用機序の解明

子宮頸がんの原因が HPV 感染である。ウイルスは異物として認識されるため、免疫療法が最も効きやすい癌腫と考えられる (1, 3, 4, 15, 16)。当科で治療した 103 例の子宮頸癌のうち、13 例に BCG-CWS ワクチン接種を行い、非接種群 90 例と予後を比較した。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: 0.21, $p=0.008$ となり、本療法により長期予後は有意に改善された (17)。著効例には、脳転移を伴う stage-4 症例や明らかに骨盤リンパ節転移した 2B 期症例が含まれ、これらは現在まで 5 年以上通常生活をされている。本治験終了後 2 か月で肺に転移した 1 症例は妊娠中に発病した頸癌であった。その後、本治療を再開し、さらに追加手術と抗がん剤治療を併用し 6 年間生存された。残念ながら亡くなられたが、少なくとも 5 年間はほぼ通常生活が可能であった。初期治療無効例で他院での抗がん剤治療を拒否された方に試みたところ、亡くなる直前まで通常の生活や仕事が可能であった。

無病生存の 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。これは Helper-T, キラー T リンパ球の活性化を示唆する所見であった。子宮頸癌では、一般にがん組織の周囲に多数の免疫抑制性 T リンパ球 (Treg) が増加するとされる。ところが、本治療の有効例では Treg の集積は少なく、一方、無効例では、Treg と CD20 + リンパ球 (B リンパ球) の浸潤 (Th2 優位パターン) が多く観察された。無効例では、Treg の免疫抑制や Th2 優位環境が誘発されていると考えられた。また BCG 無効例のうち 2 例は治療開始後も喫煙をやめなかった症例であり、がん治療中の禁煙は禁忌と思われた。現在、がん免疫治療としての免疫チェックポイント阻害薬が注目されているが、本研究で古典的ながん免疫療法である本療法が子宮頸癌に有効であることを示すことができた (17)。免疫チェックポイント阻害薬に比べ、本療法は安価ながん免疫療法として、将来、他治療との併用により多くの患者に恩恵をもたらす可能性がある。

有効性のメカニズムを明らかにするため、BCG 接種後の NK 活性や HPV16E6 蛋白に対する Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) 活性化について免疫学的解析を行った。現時点の解析では、子宮頸癌患者で術後 5 年間再発のない症例では、2 種類以上の HPV16, 18E6 ペプチドに反応する CD 4 + (ヘルパー T)、CD8 + T (キラー T) リンパ球の活性化が観察された。この結果は、HPV 発がんに関与する E6 タンパクに特異的に作用するキラー T リンパ球の誘導の重要性を示唆するかもしれない。BCG がん免疫療法にペプチドワクチンによる HPV 治療的ワクチンを併用すればより有効ながん免疫療法となる可能性があり、今後の検討課題と考えている。本研究は本講座が終わるため、継続が困難であることをここで述べておきたい。永い間総医研のみなさまや寄附をいただいた富山県魚津市に感謝いたします。

1. 笹川寿之 . 特集 HPV ワクチン ; HPV 感染から子宮頸癌発生までの自然史 . 日本産科婦人科学会雑誌 Acta Obst, Gynecol. Jp. Vol. 61, 1197 - 1205, 2009.
2. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-

- sectional worldwide study. Silvia de Sanjose, Wim G V Quint, Laia Alemany, Toshiyuki Sasagawa et al. *Lancet Oncol.* 11: 1048–56, 2010.
3. 笹川寿之 . 子宮頸癌に対するがん免疫療法 , 石川医報 3.16, 53-57, 2011
 4. Toshiyuki Sasagawa, Hiroaki Takagi, Satoru Makinoda. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *J Infect Chemother.* 18:807–815, 2012
 5. Toshiyuki Sasagawa, Toshiyuki Maehama, Yasuhiro Osaka, Jinichi Sakamoto, Takeo Shibata, Satoko Fujita, Masahiro Takakura, Hiroaki Takagi. Comparison of the digene hybrid capture 2 and Roche cobas 4800 HPV tests for detection of CIN2+ in a referral population in Japan. *J Med Virol.* 90:972–980, 2018.
 6. 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.
 7. Jinichi Sakamoto, Shoji Kamiura, Kaori Okayama, Mitsuaki Okodo, Takeo Shibata, Yasuhiro Osaka, Satoko Fujita, Emi Takata, Hiroaki Takagi, Masahiro Takakura, Toshiyuki Sasagawa. Single type infection of human papillomavirus as a cause for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan. *Papillomavirus Research* 6, 46–51, 2018
 8. Mitsuaki Okodo, Kaori Okayama, Koji Teruya, Toshiyuki Sasagawa. Uniplex E6/E7 PCR method detecting E6 or E7 genes in 39 human papillomavirus types. *J Med Virol.* 90:981–988, 2018.
 9. 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
 10. Zhang Sheng, Hiroshi Minato, Toshiyuki Sasagawa, Satoko Nakada, Eriko Kinoshita, Nozomu Kurose, Takayuki Nojima, Satoru Makinoda. Detection of high-risk human papillomavirus subtypes in cervical glandular neoplasia by in situ hybridization. *Int J Clin Exp Pathol.* 6 (10) : 2168–2177, 2013.
 11. 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
 12. 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) .
 13. 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
 14. Toshiyuki Sasagawa, Toshiyuki Maehama, Kazuhisa Ideta, Takuya Irie. Population-Based Study for Human Papillomavirus (HPV) Infection in Young Women in Japan: A Multicenter Study by the Japanese Human Papillomavirus Disease Education Research Survey Group (J-HERS) . *Journal of*

- Medical Virology 88:324–335, 2016.
15. Takeo Shibata, Benjamin J. Lieblong, Toshiyuki Sasagawa, Mayumi Nakagawa. The Promise of Combining Cancer Vaccine and Checkpoint Blockade for Treating HPV-Related Cancer. *Cancer Treat Rev.* 78: 8–16, 2019
 16. 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
 17. Shibata T, Takata E, Sakamoto J, Shioya A, Yamada S, Takakura M, Sasagawa T. A retrospective study of immunotherapy using the cell wall skeleton of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin (**BCG-CWS**) for cervical cancer. *Medicine (Baltimore)* . 2022 Dec 30;101 (52) :e32481
 18. Toshiyuki Maehama, Sumire Shimada, Jinichi Sakamoto, Takeo Shibata, Satoko Fujita, Masahiro Takakura, Hiroaki Takagi, Toshiyuki Sasagawa. Chemical Peeling Therapy Using Phenol for the Cervico-Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *viruses* in press, 15 (11) : 2219, 2023

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推進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 運営委員会	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
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 松葉助教 宮越技術員	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	清井助教	共同利用センター	担当者へ依頼

発明・知的財産 COI 管理、MTA、 契約等	米倉課長代理	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。西園啓文講師を室長として、通常業務としては、松葉慎太郎助教、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をはじめとした各業務を分担している。

2022年度動物実験計画承認数は101件、所属部門は基礎系11、臨床系16、看護2、一般教育機構1、総合医学研究所6であった。動物実験計画は昨年度より微減している一方で、年間使用動物数はマウス10,650匹、ラット724匹、ウサギ134匹、モルモット59匹、スナネズミ

48 匹（合計 11,615 匹）であり、昨年度よりも微増し、動物実験の重要性が増してきている。また、特定病原体に対する微生物検査は 4 回（5、8、11、2 月）実施した。さらに 2022 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 12 月に実施し、飼動物の削減に向けた本格移行への実証データを重ねている。

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。

2022 年度も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、指摘された点の改善を実施した。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。2022 年度の胚操作受託業務は、凍結精子融解が 10 件、体外受精が 52 件、凍結が 37 件、移植が 117 件、凍結精子作製が 18 件を実施してきた。2022 年度の実績だけで 2016 年度から 2021 年度まで実施数の半数を超えており、着実に学内の研究を支援している。2021 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、試験運用を開始している。

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運用も 2021 年より開始し、学内外からの依頼に応え、マイクロインジェクションおよびエレクトロポレーションを用いたゲノム編集による遺伝子改変マウス作製を 58 件実施した。学外の依頼として 2 系統、学内の依頼として 1 系統の新規遺伝子改変マウスを作製・提供し、うち 1 系統は日本医療研究開発機構（AMED）の研究プロジェクトに使用されている。このように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に実験動物中央研究所に送ってモニタリングを行うとともに、2021 年度より 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。

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。その一環として朝山技能員が実験動物技術者 2 級の資格を獲得し、宮越技術職員が京都大学にラット胚操作の研修に参加した。施設面においてははもまだに課題は山積しているが、新研究棟建設を視野に入れつつ、2021 年度に実施したウサギ飼育ケージの刷新などのように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（令和4年9月1日より宮澤克人学長）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錠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するために、管理者の負担も軽減できている。今後は更に登録を増やし、機能を活用して、より一層機器の配置や導入の効率化を図っていきたいと考えている。また、北陸地方の大学との連携を深めて、機器の相互利用についても検討していく予定である。本学は金沢大学が採択された文部科学省コアファシリティ構築プログラムに参画しており、研究所の坂井准教授が担当者として両大学の共同利用機器の相互利用を進めている。ちなみに同プログラムは文部科学省の中間評価で「S」の最高評価を受けている。

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。

なお、今年度医学部再生医療学講座から坂本卓弥助教が機器管理室専任として異動してきた。今後は機器管理を中心として、積極的に学内の研究者と共同研究を行うことで共同利用センターの発展に貢献していく予定である。近年、石川県では頻繁に地震が発生しており、共同利用機器の破損・人的被害が懸念される。本学に設置されている多くの共同利用機器、実験棚およびガスボンベ台に関しては耐震化がされていなかった。そこで、今年度は臨床研究棟および基礎棟を中心に配置されている約140台の機器、実験棚、ガスボンベ台を対象に耐震化を行った。また新規導入された共同利用機器やオープンラボに関しても随時耐震化を行っていく予定である。今後は、研究支援体制のDX化を進めると共に、科研費申請書の図や論文における図の作製支援活動も行い、本学の科研費獲得向上にも貢献していく予定である。

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。外部企業の受託に比べると、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。平松有香技術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ている。年々受注実績が大幅に伸びてきており、その成果を学会発表や学術論文などで公表する際に謝辞等に記載されることも多くなってきた。

また、実験室の化学物質曝露による健康障害等予防に努めるため、有機溶剤作業主任者、特定化学物質・四アルキル鉛等作業主任者の資格も取得し、安全に安心して実験を行えるように作業環境を整えている。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、機器、技術講習会等の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。当支援室では、臨床研究を行う医療専門家や研究者に向けて、英語論文作成、研究デザイン、統計解析のサポート、研究計画書作成支援など何でも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。医学系研究やその研究者に求められる研究倫理に関する問題、具体的には、研究の内容や方法・進め方及び成果の公表の在り方などに関連した倫理的問題点や懸念に対して、どのような対策が必要か具体的な助言を行う。また、臨床研究の科学的妥当性について、研究デザイン、サンプルサイズ、データの解析、統計手法、結果の解釈などについても、研究が信頼性のある科学的なものであるための助言も行っている。2022 年 10 月には人事異動があり、畔原課長代理 (URA) が臨床試験治験センター (以下治験センター) に異動になり、治験センターから山口薬剤師 (薬剤部兼任) が新 URA として配置された。支援メンバーとしては、丹羽参与 (前薬剤部長)、山口加代子主任 URA、併任に多数の教員 (石垣教授 (室長兼任)、櫻井勝特任教授、飯田安保健准教授、島崎猛夫准教授、藤本圭司臨床准教授、逆井良講師) が参画しており、主として大学院生はもとより病院職員の英語論文作成支援にも注力し、研究デザイン支援などの業務にあたっている。また、臨床研究棟地下 1 階フリーザー室を開設し、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っている。

研究者が臨床上の課題に取り組む上で、電子カルテデータを活用した臨床研究は有効な研究手法の一つとなってきた。今後、本学では強みを活かした研究を推進していくために、特に臨床研究や病院研究の分野に力を入れて取り組む必要があり、本室が先導的な役割を果たしていきたいと考えている。

6. バイオバンク室

医学研究において血清、血漿、尿などの体液や、血液や手術組織から抽出された核酸（DNA、RNA）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。特に n 数が揃った研究を行う上では必須の試料となる。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、バイオバンク運営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)

西園 啓文（講師）

研究課題：新規生殖補助医療技術の開発および新しいヒト疾患モデル動物の樹立

研究概要

男性における精子数の減少や原因が不明な不妊の増加など、急速かつ深刻な少子化は世界各地で発生しており、また家畜や野生動物にまでも確認されている。この重大な問題について、体外受精や顕微授精などの生殖補助医療技術の革新をもって解決を目指すという『生殖科学における地球規模の課題と将来』が提言され、多くの研究者が研究活動を行っている。

当研究室では、このような研究背景のなかで、哺乳類の受精卵が母親の体内で発生する過程で、母体由来成分である卵管液と関連しているのか、またその際の受精卵側の細胞内シグナル伝達を研究し、その生殖補助医療への応用を目指している。最近では、特に多くの動物種の卵管液において最も多く含まれるグリシンについて、グリシンレセプターを介したグリシン受容と、グリシントランスポーターによる卵管液中のグリシンの取り込み、さらに受精卵内でのグリシンシグナルの伝達経路について研究を進めている。2022年度は（公財）武田科学振興財団医学系研究助成および日本医療研究開発機構（AMED）医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業の支援を受け、第62回日本先天異常学会学術集会シンポジウムにおいてオーガナイザーを務め、招待講演での口頭発表も行った。

また（公財）持田記念医学薬学振興財団研究助成にも採択され、霊長類以外でヒトに最も近いとされているキタツパイ（Northern tree shrew, *Tupaia belangeri*）のゲノム編集を用いた遺伝子改変技術の開発を米国 California Institute of Technology、University of California, San Francisco、NIH の研究者たちと共同で行っている。

これらの基礎研究の産業応用に関しては、2021年度に引き続き、民間企業1社と共同研究を実施している。また学内外からのゲノム編集による遺伝子改変マウス作製依頼を共同研究ベースで受けており、2022年度は学内講座からの依頼で1件、海外研究機関からの依頼で1件の合計2件の新規遺伝子改変マウスを作製した。

2023年度はさらに受精卵中のグリシンシグナル伝達の解明を進め、生殖補助医療への応用を目指した研究を進めるとともに、キタツパイの遺伝子改変モデル作製を遂行する予定である。

松葉 慎太郎（助教）

研究課題：本学における実験動物飼育環境の評価および動物実験計画書の申請・審査業務改善方法の検討

研究概要

【微酸性次亜塩素酸水の飲用水としての基礎的検討】

実験動物施設における病原微生物感染防止および動物福祉という観点から実験動物の飲用水の清浄度を保つことは重要な点である。ところが、現在本学で採用している給水瓶による給水方法は少なからず微生物汚染のリスクがある。そのため、より高度な飼育環境を実現する目的で塩素添加水を用いる場合があるが、その際の残留塩素は実験動物や動物実験結果に影響をあたえると考えられる。本研究では、安全かつ動物愛護に配慮した微生物汚染リスクの少ない実験動物用飲用水の基準作成を目的とし、最新の塩素添加水の一つである微酸性次亜塩素酸水が実験用マウスに及ぼす影響を検討した。微酸性次亜塩素酸水（12 ppm）あるいは水道水を同時にマウスに提示する Two bottle test により C57BL/6 マウスの忌避行動を3週間解析した結果、いずれの週においても微酸性次亜塩素酸水および水道水の飲水量の差はなく、微酸性次亜塩素酸水に対する忌避行動は認められなかった。2023年度は他系統である ICR マウスあるいは BALB/c マウスにおいても同様の方法で検討し、系統による差について検討する。

【動物実験計画書の審査過程に関する調査・解析】

わが国をはじめ多くの国では、適切な動物実験を実施するための法律とガイドラインが規定されており、機関内には動物実験委員会（Institutional Animal Care and Use Committee : IACUC）が設置されている。本学の IACUC である金沢医科大学動物実験委員会（KMU-IACUC）も動物実験計画の審査と動物実験実施者の教育の上で重要な役割を担っており、最新の研究などに合わせた教育訓練内容の更新も行っている。今回、過去3年間の動物実験審査における動物実験委員の指摘を調査・解析した結果、多くの申請書に共通する改善点が明らかとなった（論文投稿中）。これらの結果をもとに、新たな教育訓練カリキュラムを構築することおよび動物実験施設の管理・運用に役立てることで、適切な動物の飼育や動物実験の実施に貢献できるものと思われる。2023年度も引き続き本調査・解析を行い、教育訓練カリキュラムの更新業務の一助とする。

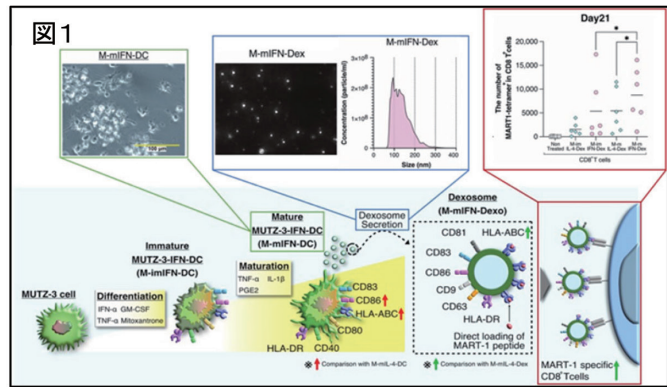
坂本 卓弥 (助教)

研究課題：「Different In Vitro-Generated MUTZ-3-Derived Dendritic Cell Types Secrete Dexosomes with Distinct Phenotypes and Antigen Presentation Potencies」

研究概要

今年度は、筆頭著書2報と共著1報の論文を投稿し、掲載された。その中で2020年度に採択された科研費・若手研究の研究課題の成果を報告する。なお本成果の一部は、第70回日本輸血・細胞治療学会総会にて報告した。

[背景] がん抗原を取り込ませた樹状細胞 (DC: Dendritic cells) から放出されるエクソソーム (Dexosome) は、HLAクラス1/2が発現しており、単体で抗原特異的なT細胞の活性化が可能ことから、がん免疫療法として期待される。ヒト単球から種々のサイトカインを用いて



分化させた DC は機能面において差異があることが知られている。特に IFN- α を用いた IFN-DC は、IL-4-DC と比較して細胞傷害性の亢進や細胞膜に発現する DC マーカーの変動が報告されている。より機能面に優れた DC を作製することが抗腫瘍効果をもつ優れたエクソソーム製剤の作製に繋がると期待される。しかし、ex vivo においてヒト単球から DC への分化の実験系はドナー間でのばらつきが生じる。そこで急性骨髄単球性白血病細胞株の MUTZ-3 を使用して DC への分化モデルを評価に用いた。本研究の目的は IL-4 や IFN- α により分化した性質の異なる MUTZ 3 由来の DC から放出されるエクソソームの機能面に与える影響を評価した。

[結果と考察] MUTZ 3 由来の IFN-DC (M-mIFN-DC) は IL-4-DC (M-mIL-4-DC) と比較して成熟の指標となる CD86 や抗原提示に関与する HLA-ABC で有意な発現増加が認められた。また M-IL-4-DC から放出される Dexosome (M-mIL-4-Dex) と比較すると M-IFN-DC 由来の Dexosome (M-mIFN-Dex) で、HLA-ABC の有意な増加が認められた。さらに MART-1 をエクソソームに直接結合させて健常人から採取した CD8⁺ T 細胞と共培養をしたところ、M-IFN-Dex において優れた MART-1 特異的 CTL 誘導能を確認し、抗原提示能が高いことを示した (図 1)。

[結語] 本研究により種々のサイトカインの添加による DC への分化は表現型や機能面に変化を与えるだけでなく、細胞外に放出されるエクソソームにおいても影響を与えることが明らかになった。リソースの観点から細胞株由来の DC から放出されるエクソソームを応用することは優れた抗腫瘍効果を示す、がん免疫療法の開発につながることを期待される。

2022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 Atsushi Fuku, Yasuhiko Taki, Yuka Nakamura, Hironori Kitajima, Takashi Takaki, Terutsugu Koya, Ikuhiro Tanida, Kaori Nozaki, Hiroshi Sunami, Hiroaki Hirata, Yoshiyuki Tachi, Togen Masauji, Naoki Yamamoto, Yasuhito Ishigaki, Shigetaka Shimodaira, Yusuke Shimizu, Toru Ichiseki, Ayumi Kaneuji, Satoshi Osawa, Norio Kawahara: Evaluation of the usefulness of human adipose-derived stem cell spheroids formed using SphereRing® and the lethal damage sensitivity to synovial fluid in vitro, *Cells*, 11: 3; 337, 2022.
- 2 Takanobu Takata, Akiko Sakasai-Sakai, Masayoshi Takeuchi: Intracellular Toxic Advanced Glycation End-Products in 1.4E7 Cell Line Induce Death with Reduction of Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3 and p62, *Nutrients*, 14: 2; 332, 2022.
- 3 (Liu X), Taylor SA, Gromer KD, Zhang D, Hubchak SC, LeCuyer BE, Iwawaki T, Shi Z, Rockey DC, Green RM: Mechanisms of liver injury in high fat sugar diet fed mice that lack hepatocyte X-box binding protein 1, *PLOS ONE*, 17: e0261789, 2022.
- 4 Rika Kobayashi, Ken Kawaura, Tohru Ito, Sadafumi Azukisawa, Hiroaki Kunou, Junji Kamai, Kazu Hamada, Tsuyoshi Mukai, Hidekazu Kitakata, and Yasuhito Ishigaki: Bleeding Risk Factors after Endoscopic Submucosal Dissection in early Gastric Cancer and the Necessity of "Second-Look" Endoscopic Examination on the following Day, *Journal of Clinical Medicine*, 11: 914, 2022.
- 5 Sakasai-Sakai A, Takata T, Takeuchi M: The association between accumulation of toxic advanced glycation end-products and cytotoxic effect in MC3T3-E1 cells., *Nutrients*, 14: 5; 990, 2022.
- 6 Ryo Sakasai, Mitsuo Wakasugi, Tadashi Matsui, Yumi Sunatani, Masafumi Saijo, Tsukasa Matsunaga, Kuniyoshi Iwabuchi: Camptothecin compromises transcription recovery and cell survival against cisplatin and ultraviolet irradiation regardless of transcription-coupled nucleotide excision repair, *DNA Repair*, 113: 103318, 2022.
- 7 (Hegazi S), Cheng AH, Krupp JJ, Tasaki T, Liu J, Szulc DA, Ling HH, Rios Garcia J, Seecharran S, Basiri T, Amiri M, Anwar Z, Ahmad S, Nayal K, Sonenberg N, Liu BH, Cheng HM, Levine JD, Cheng HM: UBR4/POE facilitates secretory trafficking to maintain circadian clock synchrony, *Nature Communications*, 13: 1594, 2022.
- 8 (Marek-Iannucci S), Yildirim AD, Hamid SM, Ozdemir AB, Gomez AC, Kocatürk B, Porritt RA, Fishbein MC, Iwawaki T, Noval Rivas M, Erbay E, Arditi M: Targeting IRE1 endoribonuclease activity alleviates cardiovascular lesions in a murine model of Kawasaki disease vasculitis, *JCI Insight*, 7: e157203, 2022.
- 9 Tatsuno T, Ishigaki Y: Multiple Phosphorylations of SR Protein SRSF3 and Its Binding to m6A Reader YTHDC1 in Human Cells., *Cells*, 11: 9; 1461, 2022.
- 10 Masami Kojima, Takafumi Tasaki, Yukihisa Suzuki, Toshio Kamijo, Aki Hada, Alfred Kik, Masateru Ikehata, Hiroshi Sasaki: Threshold for MillimeterWave (60 GHz) Induced Ocular Injury, *Journal of Infrared Millimeter and Terahertz Waves*, 43: 260-271, 2022.
- 11 (Yildirim Z), Baboo S, Hamid SM, Dogan AE, Tufanli O, Robichaud S, Emerton C, Diedrich JK, Vatandaslar H, Nikolos F, Gu Y, Iwawaki T, Tarling E, Ouimet M, Nelson DL, Yates JR 3rd, Walter P, Erbay E: Intercepting IRE1 kinase-FMRP signaling prevents atherosclerosis progression, *EMBO Molecular Medicine*, 14: e15344, 2022.
- 12 Jun Fujita, Makoto Taniguchi, Chieko Hshizume, Yoshibumi Ueda, Shota Sakai, Tadakazu Kondo, Mayumi Hashimoto-Nishimura, Kentaro Hanada, Takeo Kosaka, Toshiro Okazaki: Nuclear Ceramide Is Associated with Ataxia Telangiectasia Mutated Activation in the Neocarzinostatin-Induced Apoptosis of Lymphoblastoid Cells, *Molecular Pharmacology*, 101: 5; 322-333, 2022.
- 13 (Navarro-Betancourt JR), Papillon J, Guillemette J, Chung CF, Iwawaki T, Cybulsky AV: The unfolded protein response transducer IRE1 α promotes reticulophagy in podocytes, *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 1868: 166391, 2022.
- 14 Sakamoto T, Koya T, Togi M, Yoshida K, Kato T Jr, Ishigaki Y, Shimodaira S.: Different in vitro-generated MUTZ-3-derived dendritic cell types secrete dexosomes with distinct phenotypes and antigen presentation potencies., *International Journal of Mo-*

lecular Sciences, 11: 8362, 2022.

- 15 Yasuhiko Taki, Atsushi Fuku, Yuka Nakamura, Terutsugu Koya, Hironori Kitajima, Ikuhiro Tanida, Takashi Takaki, Kaori Nozaki, Hiroshi Sunami, Hiroaki Hirata, Yoshiyuki Tachi, Takeo Shimasaki, Togen Masauji, Naoki Yamamoto, Yasuhito Ishigaki, Shigetaka Shimodaira, Yusuke Shimizu, Toru Ichiseki, Ayumi Kaneuji, Satoshi Osawa, Norio Kawahara: A morphological study of adipose-derived stem cell sheets created with temperature-responsive culture dishes using scanning electron microscopy, *Medical Molecular Morphology*, 55: 187-198, 2022.
- 16 Makoto Taniguchi, Shingo Nagaya, Kohei Yuyama, Ai Kotani, Yasuyuki Igarashi, Toshiro Okazaki.: Ceramide metabolism regulated by sphingomyelin synthase 2 is associated with acquisition of chemoresistance via exosomes in human leukemia cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 23: 18; 10648, 2022.
- 17 (Kriston-Vizi J), Lenart I, Iwawaki T, Gould K, Nesbeth D, Powis SJ, Antoniou AN: Salmonella Exhibit Altered Cellular Localization in the Presence of HLA-B27 and Codistribute with Endo-Reticular Membrane, *Journal of Immunology Research*, 2022: 9493019, 2022.
- 18 Takata S, Sakata-Haga H, Shimada H, Tsukada T, Sakai D, Shoji H, Tomosugi M, Nakamura Y, Ishigaki Y, Iizuka H, Hayashi Y, Hatta T: LIF-IGF Axis Contributes to the Proliferation of Neural Progenitor Cells in Developing Rat Cerebrum., *International Journal of Molecular Sciences*, 30; 23: 21; 13199, 2022.
- 19 Masateru Nomura, Joseph George, Chieko Hashizume, Takashi Saito, Yoshimichi Ueda, Yasuhito Ishigaki, Mutsumi Tsuchishima, Mikihiro Tsutsumi: Surgical implantation of human adipose derived stem cells attenuates experimentally induced hepatic fibrosis in rats, *Molecular Medicine*, 28: 143: s10020-022-00566-6, 2022.
- 20 (Nomura R), Takasugi N, Hiraoka H, Iijima Y, Iwawaki T, Kumagai Y, Fujimura M, Uehara T: Alterations in UPR Signaling by Methylmercury Trigger Neuronal Cell Death in the Mouse Brain, *International Journal of Molecular Sciences*, 23: 15412, 2022.

総 説

- 1 黒田絵莉子, 赤井良子, 岩脇隆夫: 疲労を考える上で関心を向けざるを得ない細胞ストレス応答の分子メカニズム, *日本疲労学会誌*, 16: 9-15, 2022.
- 2 Masayoshi Takeuchi, Akiko Sakasai-Sakai, Takanobu Takata: Effects of Toxic AGEs (TAGE) on Human Health, *Cells*, 11: 14; 2178, 2022.
- 3 石倉友子, 志賀英明, 中村有香, 蟹谷貴子, 石垣靖人, 三輪高喜: 脂肪由来幹細胞の経鼻投与によるマウス嗅上皮の再生促進効果, *金沢医科大学雑誌*, 47: 2-3; 32, 2022.

症例報告

- 1 Yasuto Yamamoto, Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Shino Fujimoto, Yoshimitsu Takahashi, Shiori Kimura, Keiko Aijo, Mami Takayanagi, Shuichi Mizuta, Togen Masauji, Yasufumi Masaki: A Case Report on Dysgraphia in a Patient Receiving Blinatumomab: Complex Characters Are Easy to Find in a Handwriting Test, *Medicina*, 58(6): 733; 0, 2022.

短 報

- 1 Takanobu Takata, Akiko Sakasai-Sakai, Masayoshi Takeuchi: Intracellular Toxic Advanced Glycation End-Products May Induce Cell Death and Suppress Cardiac Fibroblasts, *Metabolites*, 12: 7; 615, 2022.

国際学会 (一般演題)

- 1 (Lakshmi Divya Kolora), Christian Melendez-Suchi, Sara Higsley, Veronica Butler, John Lipold, Takao Iwawaki, Maria Almeida, Kartik Shankar, Douglas J Adams, Srividhya Iyer: Proteostatic sensor Ire1, promotes bone formation by potentiating Wnt signaling in osteoblast progenitors, *Gordon Research Conference (Bones and Teeth)*, Oxnard, 2022.01.

全国学会・研究会 (一般演題)

- 1 國井建司郎, 杉木滋, 牛本千春子, 井上慎也, 森田展代, 坂田ひろみ, 八田稔久, 石垣靖人, 宮澤克人: 組織学的アプローチ

- チによる CaOx Crystal 形成起源の追及, 第 31 回泌尿器科分子・細胞研究会, Web, 2022.02.
- 2 牛本千春子, 國井建司郎, 井上慎也, 赤井良子, 黒田絵莉子, 岩脇隆夫, 宮澤克人: 腎結晶形成における Keap1-Nrf2 経路を介したストレス応答の解析, 第 31 回泌尿器科分子・細胞研究会, Web, 2022.02.
 - 3 福淳史, 瀧康彦, 中村有香, 谷田育宏, 野崎香於利, 市塚徹, 石垣靖人, 下平滋隆, 大澤敏, 川原範夫: SphereRing® を用いて脂肪由来幹細胞より形成されたスフェロイドの解析, 第 21 回日本再生医療学会総会, Web 開催, 2022.03.
 - 4 瀧康彦, 福淳史, 中村有香, 谷田育宏, 野崎香於利, 市塚徹, 石垣靖人, 下平滋隆, 大澤敏, 川原範夫: 温度応答性培養皿 Cepallet® によって作製された脂肪由来幹細胞シートの走査型電子顕微鏡での形態学的な観察, 第 21 回日本再生医療学会総会, Web 開催, 2022.03.
 - 5 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 瀧野純一, 郡山恵樹, 古川絢子, 那須隆斗, 菊池千草, 長嶺憲太郎, 堀隆光, 松永民秀: 生活習慣病における新たな概念 Toxic AGEs (TAGE), 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, 2022.03.
 - 6 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信: 生活習慣病予防における新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE), 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2022.05.
 - 7 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 竹内正義: グリセルアルデヒド(GA)および GA 由来 AGEs(TAGE)による骨芽細胞障害, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2022.05.
 - 8 田崎隆史, 佐々木隼人, 佐々木宣哉: 大腸炎関連大腸がんモデルにおけるユビキチンリガーゼ UBR4 の役割, 第 69 回日本実験動物学会総会, 仙台, 2022.05.
 - 9 赤井良子, 黒田絵莉子, 濱嶋尚代, 岩脇隆夫: 小胞体ストレス応答のシグナル経路により制御される過食行動の分子メカニズム, 第 69 回日本実験動物学会, 仙台, 2022.05.
 - 10 竹内正義, 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 瀧野純一, 郡山恵樹, 松永民秀: 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), 第 22 回日本抗加齢医学会総会, 大阪, 2022.06.
 - 11 (相古千加), 山本亮, 小野宗範, 谷口真, 伊藤哲史: マウス下丘の単一細胞トランスクリプトーム解析, 日本音響学会聴覚研究会, 内灘, 2022.06.
 - 12 (相古千加), 山本亮, 小野宗範, 谷口真, 伊藤哲史: マウス下丘の単一細胞トランスクリプトーム解析, NEURO2022, 宜野湾, 2022.07.
 - 13 新谷明里, 坂田ひろみ, 盛口敬一, 友杉充宏, 酒井大輔, 塚田剛史, 谷口真, 浅野雅英, 島田ひろき, 大谷浩, 東海林博樹, 八田順子, 八田稔久: マウスの皮膚バリア形成におけるメラノコルチン 5 受容体の役割, 第 62 回日本先天異常学会学術集会, 金沢, 2022.07.
 - 14 牛本千春子, 國井建司郎, 井上慎也, 赤井良子, 黒田絵莉子, 岩脇隆夫, 宮澤克人: 腎結晶形成における Keap1-Nrf2 経路を介したストレス応答の関与, 日本尿路結石症学会第 32 回学術集会, 福岡, 2022.07.
 - 15 宇谷公一, 逆井良, 岩淵邦芳, 樋口雅也: Regulation of DNA damage repair pathway by the deubiquitinating enzyme USP10, 第 81 回日本癌学会学術集会, 横浜, 2022.09.
 - 16 逆井良, 砂谷優実, 松井理, 岩淵邦芳: 53BP1- and BRCA2-dependent biphasic repair of replication-mediated one-ended DNA double-strand breaks DNA 複製を介した one-end DNA 二本鎖切断の 53BP1 と BRCA2 による 二相性修復, 日本放射線影響学会第 65 回大会, 大阪, 2022.09.
 - 17 高田尊信, 逆井 - 坂井亜紀子, 竹内正義: 毒性終末糖化産物(TAGE)が引き起こす心筋細胞及び心臓線維芽細胞障害, 第 70 回日本心臓病学会, 京都, 2022.09.
 - 18 谷口真, 長屋進吾, 湯山耕平, 幸谷愛, 五十嵐靖之, 岡崎俊朗: 血病細胞におけるスフィンゴミエリン合成酵素 2 によるセラミド代謝を介したエクソソーム放出促進と抗がん剤耐性獲得について, 第 15 回セラミド研究会学術集会・第 16 回スフィンゴセラピー研究会 合同年会, 札幌, 2022.10.
 - 19 池田崇之, 吉竹佳乃, 吉富泰央, 高辻英仁, 石垣靖人, 米倉秀人: EPAC2 はヒト微小血管内皮細胞の管腔形成において負の制御因子として働く, 第 95 回日本生化学会大会, 名古屋, 2022.11.
 - 20 赤井良子, 黒田絵莉子, 濱嶋尚代, 齊藤美知子, 河野憲二, 岩脇隆夫: ATF6 α と ATF6 β の二重欠損が引き起こす UPR

制御機構の代償的変調と細胞機能の関係, 第 16 回臨床ストレス応答学会大会, Web, 2022.11.

- 21 牛本千春子, 國井建司郎, 井上慎也, 赤井良子, 黒田絵莉子, 岩脇隆夫, 宮澤克人: 腎結晶形成における Keap1-Nrf2 経路を介したストレス応答の果たす役割, 第 16 回臨床ストレス応答学会大会, Web, 2022.11.
- 22 赤井良子, 濱嶋尚代, 齊藤美知子, 河野憲二, 岩脇隆夫: ATF6 α と ATF6 β の二重欠損が引き起こす UPR 制御機構の代償的変調と細胞機能の関係, 第 45 回日本分子生物学会年会, 幕張, 2022.12.

地方学会・研究会（一般演題）

- 1 堀江哲寛, 深澤和也, 山田孝紀, 家崎高志, 石垣靖人, 檜井栄一: 間葉系幹細胞に発現する Erk5 が骨恒常性に与える影響, 日本生化学会北陸支部第 40 回大会, 富山, 2022.06.
- 2 藤井愛, 砂谷優実, 沖野一晃, 林憲史, 藤本圭司, 岩淵邦芳, 横山仁, 古市賢吾: 糖尿病性腎症と糸球体内 VI 型膠原繊維 (COL6) の蓄積に関する検討, 第 33 回日本糖尿病性腎症研究会, 金沢, 2022.12.

先端医療研究領域

著書

- 1 新井田要, 剛澄仁, 浦大樹: 次世代シーケンス解析技術を用いた遺伝性疾患の疾患原因遺伝子変異の同定, 患原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用, 23-32, 技術情報協会, 東京, 2022.

学術論文

原著

- 1 Yuushi Yasuda, Hirofumi Aoki, Wataru Fujita, Kousuke Fujibayashi, Minoru Wakasa, Yasuyuki Kawai, Hiroaki Nakanishi, Kazuyuki Saito, Masayoshi Takeuchi, Kouji Kajinami: Glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products are associated with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide in patients with diabetic adverse cardiac remodeling, *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 56: 208-216, 2022.
- 2 Takanobu Takata, Akiko Sakasai-Sakai, Masayoshi Takeuchi: Intracellular Toxic Advanced Glycation End-Products in 1.4E7 Cell Line Induce Death with Reduction of Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3 and p62, *Nutrients*, 14: 2; 332, 2022.
- 3 (Sasaki T), Uda T, Kuki I, Kunihiro N, Okazaki S, Niida Y, Goto T.: TSC2 somatic mosaic mutation, including extra-tumor tissue, may be the developmental cause of solitary subependymal giant cell astrocytoma., *Childs Nerv Syst.*, 38: 1; 77, 2022.
- 4 Atsushi Fuku, Yasuhiko Taki, Yuka Nakamura, Hironori Kitajima, Takashi Takaki, Terutsugu Koya, Ikuhiro Tanida, Kaori Nozaki, Hiroshi Sunami, Hiroaki Hirata, Yoshiyuki Tachi, Togen Masauji, Naoki Yamamoto, Yasuhito Ishigaki, Shigetaka Shimodaira, Yusuke Shimizu, Toru Ichiseki, Ayumi Kaneuji, Satoshi Osawa, Norio Kawahara: Evaluation of the usefulness of human adipose-derived stem cell spheroids formed using SphereRing® and the lethal damage sensitivity to synovial fluid in vitro, *Cells*, 11: 3; 337, 2022.
- 5 Nakasuji-Togi M, Togi S, Saeki K, Kojima Y, Ozato K: Herbal extracts that induce type I interferons through Toll-like receptor 4 signaling, *Food & Nutrition Research*, 28: 66; 5524, 2022.
- 6 Sakasai-Sakai A, Takata T, Takeuchi M: The association between accumulation of toxic advanced glycation end-products and cytotoxic effect in MC3T3-E1 cells., *Nutrients*, 14: 5; 990, 2022.
- 7 (Kato H), Ansh AJ, Lester ER, Kinoshita Y, Hidaka N, Hoshino Y, Koga M, Taniguchi Y, Uchida T, Yamaguchi H, Niida Y, Nakazato M, Nangaku M, Makita N, Takamura T, Saito T, Braddock DT, Ito N.: Identification of ENPP1 Haploinsufficiency in Patients With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis and Early-Onset Osteoporosis., *J Bone Miner Res.*, 37: 6; 1125, 2022.
- 8 Ura H, Togi S, Niida Y: A comparison of mRNA sequencing (RNA-Seq) library preparation methods for transcriptome analysis., *BMC Genomics*, 23: 1; 303, 2022.
- 9 (Yanagisawa R), Yamanaka R, Shimodaira S: Analysis of Clinical Factors Associated with the Occurrence Time of Allergic-Transfusion Reactions or Febrile Non-Hemolytic Transfusion Reactions., *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 52: 3; 382-390, 2022.
- 10 (Ooi H), Nasu R, Furukawa A, Takeuchi M, Koriyama Y: Pyridoxamine and aminoguanidine attenuate the abnormal aggregation of β -tubulin and suppression of neurite outgrowth by glyceraldehyde-derived toxic advanced glycation end-products., *Frontiers in Pharmacology*, 13: 927611, 2022.
- 11 Ura H, Togi S, Niida Y: Poly(A) capture full length cDNA sequencing improves the accuracy and detection ability of transcript quantification and alternative splicing events., *Sci Rep.*, 12: 1; 10599, 2022.
- 12 Sakamoto T, Koya T, Togi M, Yoshida K, Kato T Jr, Ishigaki Y, Shimodaira S: Different in vitro-generated MUTZ-3-derived dendritic cell types secrete dexosomes with distinct phenotypes and antigen presentation potencies., *International Journal of Molecular Sciences*, 11: 8362, 2022.
- 13 Yasuda Y, Aoki H, Fujita W, Fujibayashi K, Wakasa M, Kawai Y, Nakanishi H, Saito K, Takeuchi M, Kajinami K: Glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products are associated with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide

in patients with diabetic adverse cardiac remodeling., *Scand Cardiovasc J.*, 56: 1; 208-216, 2022

- 14 Yasuhiko Taki, Atsushi Fuku, Yuka Nakamura, Terutsugu Koya, Hironori Kitajima, Ikuhiro Tanida, Takashi Takaki, Kaori Nozaki, Hiroshi Sunami, Hiroaki Hirata, Yoshiyuki Tachi, Takeo Shimasaki, Togen Masauji, Naoki Yamamoto, Yasuhito Ishigaki, Shigetaka Shimodaira, Yusuke Shimizu, Toru Ichiseki, Ayumi Kaneuji, Satoshi Osawa, Norio Kawahara: A morphological study of adipose-derived stem cell sheets created with temperature-responsive culture dishes using scanning electron microscopy, *Medical Molecular Morphology*, 55: 187-198, 2022.
- 15 Togi S, Ura H, Hatanaka H, Niida Y: Genotype and Phenotype Landscape of 283 Japanese Patients with Tuberous Sclerosis Complex., *Int J Mol Sci.*, 23: 19; 11175, 2022.
- 16 Terutsugu Koya, Yo Niida, Misa Togi, Kenichi Yoshida, Takuya Sakamoto, Hiroki Ura, Sumihito Togi, Tomohisa Kato Jr, Sohsuke Yamada, Haruo Sugiyama, Shigeo Koido, Shigetaka Shimodaira: The Detection of Immunity against WT1 and SMAD4P130L of EpCAM+ Cancer Cells in Malignant Pleural Effusion, *International Journal of Molecular Sciences*, 23: 20; 12177, 2022.
- 17 Koya T, Niida Y, Togi M, Yoshida K, Sakamoto T, Ura H, Togi S, Kato T Jr, Yamada S, Sugiyama H, Koido S, Shimodaira S: Adaptive immunity against WT1 and SMAD4P130L of EpCAM+ cancer cells in malignant pleural effusion, *Int J Mol Sci.*, 23: 20; 12177, 2022.
- 18 Suguru Kasai, Naomi Kuwayama Yoshiharu Motoo, Atsuhiko Kawashima, Kunio Matsumoto, Seiji Yano, Kouji Matsushima, Kazuo Yasumoto: Dual blockade of MET and VEGFR2 signaling pathways as a potential therapeutic maneuver for peritoneal carcinomatosis in scirrhous. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 600, 80-86, 2022.

総 説

- 1 新井田要: 結節性硬化症, *周産期医学*, 52:5;773-, 2022.
- 2 Takeuchi M, Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino J, Koriyama Y: Effects of toxic AGEs (TAGE) on human health., *Cells*, 11: 14; 2178, 2022.
- 3 新井田要: 結節性硬化症と腎腫瘍, *泌尿器外科*, 35: 4; 313, 2022.
- 4 新井田要: 結節性硬化症の遺伝カウンセリングと遺伝学的検査., *皮膚病診療*, 44: 11; 957, 2022.

症例報告

- 1 Usuda K, Niida Y, Ishikawa M, Iwai S, Yamagata A, Iijima Y, Motono N, Yamada S, Uramoto H.: Genomics of Tumor Origin and Characteristics for Adenocarcinoma and Malignant Pleural Mesothelioma: A Case Report., *Frontiers in oncology*, 12: 858094, 2022.
- 2 Miura S, Niida Y, Hashizume C, Fujii A, Takagaki Y, Kusama K, Akazawa S, Minami T, Mukai T, Furuichi K, Tsuchishima M, Ueda N, Takamura H, Koya D, Ito T.: Novel PKD2 Missense Mutation p.Ile424Ser in an Individual with Multiple Hepatic Cysts: A Case Report., *Medicines (Basel)*, 9: 4; 25, 2022.
- 3 Yasuto Yamamoto, Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Shino Fujimoto, Yoshimitsu Takahashi, Shiori Kimura, Keiko Aijo, Mami Takayanagi, Shuichi Mizuta, Togen Masauji, Yasufumi Masaki: A Case Report on Dysgraphia in a Patient Receiving Blinatumomab: Complex Characters Are Easy to Find in a Handwriting Test, *Medicina*, 58(6): 733, 2022.
- 4 (Koshino A), Takaeda C, Matsuno T, Kitajima S, Iwata Y, Sakai N, Nagahama K, Niida Y, Saito T, Yokoyama H, Wada T.: Membranous Nephropathy-Like Apolipoprotein E Deposition Disease with Apolipoprotein E Toyonaka and Homozygous Apolipoprotein E2/2 without Dyslipidemia, with Characteristic Electron-Dense Deposits., *Case Rep Nephrol Dial.*, 12: 2; 96, 2022.

短 報

- 1 Takanobu Takata, Akiko Sakasai-Sakai, Masayoshi Takeuchi: Intracellular Toxic Advanced Glycation End-Products May Induce Cell Death and Suppress Cardiac Fibroblasts, *Metabolites*, 12: 7; 615, 2022.

その他

- 1 [Ura H, Togi S, Iwata Y, Ozaki M, Niida Y](#): Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi001-A, from a patient bearing a heterozygous c.772 + 3_772 + 4dup mutation in the ACVRL1 gene leading Telangiectasia, hereditary hemorrhagic, type 2 (HHT2)., Stem Cell Res., 61: 102743; 2022.
- 2 [Ura H, Togi S, Iwata Y, Ozaki M, Niida Y](#): Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi002-A, from a patient bearing a heterozygous c.6362_6364del mutation in the NIPBL gene leading Cornelia de Lange syndrome (CdLS)., Stem Cell Res., 63: 102860; 2022.
- 3 [Ura H, Togi S, Hatanaka H, Niida Y](#): Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi004-A, from a patient bearing a heterozygous c.1832delG mutation in the APC gene leading familial adenomatous polyposis (FAP)., Stem Cell Res., 63: 102867; 2022.
- 4 [Ura H, Togi S, Hatanaka H, Niida Y](#): Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi003-A, from a patient with trichothiodystrophy 1 (TTD1) bearing compound heterozygous missense mutations in the ERCC2 gene., Stem Cell Res., 64: 102885; 2022.
- 5 [Ura H, Togi S, Hatanaka H, Niida Y](#): Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi005-A, from a patient with Epidermodysplasia verruciformis (EV) bearing homozygous splicing donor site mutation in the TMC8 gene., Stem Cell Res., 64: 102926; 2022.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（特別講演）

- 1 [新井田要](#): 遺伝子解析の pitfall 遺伝学的検査受託の立場から, 第 29 回日本遺伝子診療学会大会, 金沢, 2022.07.
- 2 [新井田要](#): 遺伝学的検査に基づく個別化医療の黎明期 ~次世代シーケンサの実臨床への応用~, 日本 DNA 多型学会 第 31 回学術集会, 金沢, 2022.11.

全国学会・研究会（シンポジウム）

- 1 [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], 2022.03.
- 2 [安本和生](#), [葛西傑](#): MET/VEGFR 複合阻害によるスキルス癌性腹膜炎発症進展抑制, 第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 金沢, 2022.06.
- 3 [新井田要](#): 結節性硬化症, 第 46 回 日本小児皮膚科学会学術大会, 東京, 2022.07.
- 4 [新井田要](#): 遺伝のお話し, 第 10 回 日本結節性硬化症学会学術総会, 米子, 2022.09.
- 5 [新井田要](#): ゲノム医療における難病の遺伝学的検査, 第 62 回日本臨床化学会年次学術集会, 富山, 2022.10.
- 6 [新井田要](#): 遺伝性出血性毛細血管拡張症, 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 金沢, 2022.10.
- 7 [橋本明史](#), [宮下知治](#), [島崎猛夫](#), [源利成](#), [高村博之](#): バレット食道から発癌過程での微小環境の変化と GSK3 β 阻害による抑制効果, 第 33 回日本消化器癌発生学会総会, 東京, 2022.11.

全国学会・研究会（一般演題）

- 1 [橋爪智恵子](#), [福村敦](#), [齋藤隆](#), [利國信行](#), [竹内正義](#), [堤幹宏](#), [土島陸](#): 高血糖とアルコール大量摂取は肝臓でのアルドース還元酵素発現の誘導を介して GA-AGEs の蓄積を促進する, 第 41 回アルコール医学生物学会, 倉敷, 2022.02.
- 2 ([那須隆斗](#)), [古川絢子](#), [竹内正義](#), [郡山恵樹](#): AGEs 阻害剤は β -チュープリンの TAGE 化を介した神経軸索変性を軽減する, 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, 2022.03.
- 3 [竹内正義](#), [逆井\(坂井\)亜紀子](#), [高田尊信](#), [瀧野純一](#), [郡山恵樹](#), [古川絢子](#), [那須隆斗](#), [菊池千草](#), [長嶺憲太郎](#), [堀隆光](#), [松永民秀](#): 生活習慣病における新たな概念 Toxic AGEs (TAGE), 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, 2022.03.
- 4 [福淳史](#), [瀧康彦](#), [中村有香](#), [谷田育宏](#), [野崎香於利](#), [市堰徹](#), [石垣靖人](#), [下平滋隆](#), [大澤敏](#), [川原範夫](#): SphereRing® を

用いて脂肪由来幹細胞より形成されたスフェロイドの解析, 第 21 回日本再生医療学会総会, Web 開催, 2022.03.

- 5 瀧康彦, 福淳史, 中村有香, 谷田育宏, 野崎香於利, 市塚徹, 石垣靖人, 下平滋隆, 大澤敏, 川原範夫: 温度応答性培養皿 Cepallet® によって作製された脂肪由来幹細胞シートの走査型電子顕微鏡での形態学的な観察, 第 21 回日本再生医療学会総会, Web 開催, 2022.03.
- 6 塩谷晃広, 小豆澤定史, 鄭劍波, 郭シン, 浦大樹, 新井田要, 伊藤透, 山田壮亮: 肝芽腫における perilipin-2 の発現の違いとその予後との関連について, 第 111 回 日本病理学会総会, 兵庫, 2022.04.
- 7 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信: 生活習慣病予防における新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE), 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2022.05.
- 8 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 竹内正義: グリセルアルデヒド(GA)および GA 由来 AGEs(TAGE)による骨芽細胞障害, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2022.05.
- 9 坂本卓弥, 小屋照継, 剛美沙, 吉田健一, 下平滋隆: MUTZ-3 白血病由来の樹状細胞から放出されるエクソソームの機能評価, 第 7 回日本輸血・細胞治療学会総会, 名古屋国際会議場, 2022.05.
- 10 橋爪智恵子, 福村敦, 齋藤隆, 尾崎一品, 竹内正義, 堤幹宏, 土島陸: 高血糖とアルコール大量摂取は肝臓でのアルドース還元酵素発現の誘導を介して GA-AGEs の蓄積を促進する, 第 58 回日本肝臓学会総会, 横浜, 2022.06.
- 11 竹内正義, 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 瀧野純一, 郡山恵樹, 松永民秀: 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), 第 22 回日本抗加齢医学会総会, 大阪, 2022.06.
- 12 三井善崇, 佐藤仁志, 藤澤麗子, 新井田要, 犀川太: ナトリウムチャンネル阻害剤の有効性を契機に診断に至った SCN8A 関連発達性てんかん性脳症の一例, 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 群馬, 2022.06.
- 13 安本和生, 葛西傑: スキルス特異的がん微小環境因子 MET/VEGFR を標的とした新規胃がん複合標的治療法の開発, 第 31 回日本癌病態治療研究会, 徳島 [Web], 2022.06.
- 14 安本和生: MET および VEGFR の複合的両活性経路阻害はスキルス癌性腹膜炎発症進展に対する新たな治療法となりうる, 第 31 回日本がん転移学会学術集会・総会, 京都, 2022.07.
- 15 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 竹内正義: 毒性終末糖化産物(TAGE)が引き起こす心筋細胞及び心臓線維芽細胞障害, 第 70 回日本心臓病学会学術集会, 京都, 2022.09.
- 16 葛西傑, 安本和生: MET および VEGFR2 シグナル両経路の複合的阻害は、スキルス高頻度合併癌性腹膜炎に対する新たな胃癌治療アプローチとなりうる, 第 81 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2022.09.
- 17 久保田龍一, 橋爪智恵子, 福村敦, 野村匡晃, 湊貴浩, 齊藤隆, 尾崎一品, 竹内正義, 堤幹宏, 土島陸: 高血糖をとまなう飲酒者は肝障害を悪化させる, 第 30 回日本消化器関連学会週間, 福岡, 2022.10.
- 18 安本和生: MET/VEGFR シグナル経路の複合阻害はスキルス癌性腹膜炎に対する新規治療法となりうる, 第 60 回日本癌治療学会学術集会, 神戸, 2022.10.
- 19 礪澄仁, 浦大樹, 新井田要: 患者末梢単核球由来全長 cDNA を用いた新規オンデマンド遺伝子検査法の確立とその評価, 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 横浜, 2022.12.
- 20 尾崎守, 池田敏郎, 遠藤俊明, 新井田要: KMU 統合型アプリケーションによる相互転座保因者の解析結果について, 第 67 回日本人類遺伝学会, 横浜, 2022.12.

地方学会・研究会（一般演題）

- 1 三井善崇, 佐藤仁志, 新井田要, 中村清邦, 森河万莉, 藤澤麗子, 岡島英明, 犀川太: 喉頭軟化症を合併した Pelizaeus-Merzbacher 病の一例, 第 80 回日本小児神経学会北陸地方会, WEB, 2022.02.
- 2 和田都, 三井善崇, 佐藤仁志, 新井田要, 犀川太: 長期療養を要する予後不良の患者とその家族に寄り添うということ, 第 42 回北陸臨床遺伝研究会, WEB, 2022.02.
- 3 伊藤順庸, 犀川太, 新井田要: 保因者診断の対応に苦慮したプロピオン酸血症の 1 例, 第 42 回北陸臨床遺伝研究会, WEB, 2022.02.

- 4 山口礼門, 安澤数史, 清水晶, 新井田 要, 山田壮亮, 筒井清広, 田中武司: 疣贅状表皮発育異常症の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第473回例会, 金沢, 2022.02.
- 5 岡田直樹, 小林あずさ, 藤澤麗子, 犀川太, 新井田要: 新生児期に発症したプロテインC欠損による電撃性紫斑病, 第40回日本血液学会北陸地方会, WEB, 2022.06.
- 6 三井善崇, 佐藤仁志, 藤澤麗子, 犀川太, 新井田要: Na⁺チャンネル阻害薬の治療効果が診断の契機となったSCN8A遺伝子関連発達性てんかん性脳症の1例, 第335回日本小児科学会北陸地方会, 20220612, 2022.06.
- 7 土岐真, 伊藤順庸, 犀川太, 新井田要: 低K血症が持続しGitelman症候群と診断した女子例, 第27回日本小児科学会石川地方会, 金沢, 2022.09.
- 8 小野弘登, 山口礼門, 清水晶, 荒井美奈子, 新井田要: HRAS遺伝子変異を同定したSchimmelpenning-Feuerstein-Mims症候群の1例, 第73回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 富山, 2022.10.
- 9 内山恵理, 野村史絵, 山口礼門, 竹田公信, 清水晶, 新井田要: アトピー性皮膚炎を併発した無汗性外胚葉形成不全症の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第476回例会, 富山, 2022.12.
- 10 下平滋隆: がん性胸水から検出されたWT1とSMAD4に対する免疫応答, 第6回WT1樹状細胞療法研究会, Web開催, 2022.12.

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 (Nogawa K), Watanabe Y, Sakuma S, Sakurai M, Nishijo M, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Nakagawa H, Suwazono Y: Renal tubular dysfunction and cancer mortality in the Japanese general population living in cadmium non-contaminated areas, *Journal of Applied Toxicology*, 42: 9; 1458-1466, 2022.
- 2 Thao Ngoc Pham, Muneko Nishijo, Tai Pham-The, Nghi Ngoc Tran, Hoa Thi Vu, Anh Hai Tran, Tien Viet Tran, Yoshikazu Nishino, Hisao Nishijo: Effect of Perinatal Dioxin Exposure Originating from Agent Orange on Gaze Behavior in 3-Year-Old Children Living in the Most Dioxin-Contaminated Areas in Vietnam, *Toxics*, 10: 4; 150, 2022.
- 3 (Tai Pham-The), Muneko Nishijo, Thao Ngoc Pham, Hoa Thi Vu, Nghi Ngoc Tran, Anh Hai Tran, Luong Van Hoang, Quyet Do, Yoshikazu Nishino, Hisao Nishijo: Perinatal Dioxin Exposure and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms in Children Living in a Dioxin Contamination Hotspot in Vietnam, *Toxics*, 10: 5; 212, 2022.
- 4 Muneko Nishijo, Hoa Thi Vu, Tai Pham-The, Thao Ngoc Pham, Nghi Ngoc Tran, Hideaki Nakagawa, Hisao Nishijo: Dioxin Congener Patterns in Breast Milk Samples from Areas Sprayed with Herbicide during the Vietnam War 40 Years after the War Ended, *Toxics*, 10: 6; 323, 2022.
- 5 (Thieu Ban Trang), Pham The Tai, Muneko Nishijo, Tran Ngoc Anh, Pham Ngoc Thao, Vu Thi Hoa, Tran Ngoc Nghi, Hoang Van Luong, Hisao Nishijo: Adverse effects of dioxins on cognitive ability and motor performance of 5-year-old children residing in a hotspot of dioxin contamination originating from Agent Orange in Vietnam: A prospective cohort study, *Science of The Total Environment*, 833: 155138, 2022.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（一般演題）

- 1 Vu Thi Hoa, Pham Ngoc Thao, 西条旨子, 余川隆, Pham The Tai, 瀧口知彌, 西野善一, 西条寿夫: Alterations in brain structure associated with perinatal dioxin exposure in men living in the most dioxin-contaminated area in Vietnam, 第92回日本衛生学会学術総会, Web開催(兵庫), 2022.03.
- 2 西条旨子, Pham The Tai, Pham Ngoc Thao, Vu Thi Hoa, Tran Ngoc Nghi, 瀧口知彌, 西野善一, 西条寿夫: ベトナムの高濃度汚染地域における周産期ダイオキシン暴露とADHD傾向との関連性 - 5歳と8歳時点での比較 -, 第92回日本衛生学会学術総会, Web開催(兵庫), 2022.03.
- 3 瀧口知彌, 西条旨子, 奥野太寿生, 入谷敦, 松本剛一, 出村昇, 長澤晋哉, 西野善一: 地域在住高齢者におけるオーラルディアドコキネシスと歩行速度の関連, 第92回日本衛生学会学術総会, Web開催(兵庫), 2022.03.

(環境原性視覚病態研究部)

著書

- 1 佐々木洋: もう迷わない! 眼内レンズの選び方: 患者の満足度を高めるコツと方法(佐々木洋), 1-220, 文光堂, 東京, 2022.
- 2 佐々木洋: V. 水晶体・前部硝子体 1. 水晶体の診かた, 新編眼科プラクティス 2. 細隙灯顕微鏡の徹底活用ーキミはどこまで見えているかー(大鹿哲郎, 園田康平, 近藤峰生, 稲谷大), 142-145, 文光堂, 東京, 2022.
- 3 (鄭宏銘), 鄭靜瑩, 佐々木洋: 臨床視網膜疾病学, 臨床視網膜疾病学(鄭宏銘, 鄭靜瑩, 佐々木洋), 1-136, 五南出版, 中国, 2022.
- 4 佐々木洋: 7. 水晶体疾患 2. 白内障 白内障形態別分類、放射線白内障、電撃白内障, 今日の眼疾患治療指針 第4版(大路正人, 後藤浩, 山田昌和, 根岸一乃, 石川均, 相原一), 508-510, 519-521, 医学書院, 東京, 2022.

- 5 福田正道: VI . 緑内障 OnePoint Advice 点眼薬の防腐剤, 新篇眼科プラクティス 4. 眼科薬物療法リファレンス(大鹿哲郎, 園田康平, 近藤峰生, 稲谷大), 154-155, 文光堂, 東京, 2022.

学術論文

原著

- 1 Masamichi Fukuda, Nobuo Takeda, Hidetoshi Ishida, Yusuke Seki, Naoko Shibata, Nobuo Takahashi, Kazuhisa Sugiyama, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki: Benzalkonium Chloride-Induced Corneal Epithelial Injury in Rabbit Reduced by Rebamipide, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 38: 1; 85-91, 2022.
- 2 Yusuke Seki, Takushi Kawamorita, Naoki Yamamoto, Takashi Tanigawa, Norihiro Mita, Natsuko Hatsusaka, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki: Analyzing Effect of Waterclefs on Visual Functions Via Optical Simulations, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 63: 2; 22, 2022.
- 3 福田正道, 佐々木洋: ブロムフェナクナトリウム点眼液の角膜上皮細胞に対する安全性の検討, 医学と薬学, 79: 4; 497, 2022.
- 4 Masami Kojima, Takafumi Tasaki, Yukihisa Suzuki, Toshio Kamijo, Aki Hada, Alfred Kik, Masateru Ikehata, Hiroshi Sasaki: Threshold for MillimeterWave (60 GHz) Induced Ocular Injury, Journal of Infrared Millimeter and Terahertz Waves, 43: 260-271, 2022.
- 5 武田峻, 山本直樹, 長井紀章, 出口粧央里, 平松範子, 初坂奈津子, 永田万由美, 松島博之, 久保江理, 佐々木洋: 体温がヒト水晶体中 ATP 産生へ与える影響と核白内障発症への関与, 日本白内障学会誌, 34: 1; 76-82, 2022.
- 6 (後藤涼花), 山田茂裕, 馬地一稀, 竹中晴菜, 平松範子, 山本直樹, 佐々木洋, 長井紀章: ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットの水晶体構造異常に対するニルバジピンナノ分散液の保護効果, 日本白内障学会誌, 34: 1; 61-65, 2022.
- 7 (Saori Deguchi), Reita Kadowaki, Hiroko Otake, Atsushi Taga, Yosuke Nakazawa, Manju Misra, Naoki Yamamoto, Hiroshi Sasaki, Noriaki Nagai: Combination of Lanosterol and Nilvadipine Nanosuspensions Rescues Lens Opacification in Selenite-Induced Cataractic Rats, Pharmaceutics, 14: 7; 1520, 2022.
- 8 Natsuko Hatsusaka, Naoki Tanimura, Mai Yamazaki, Norihiro Mita, Yuki Ukai, Yusuke Seki, Hisanori Miyashita, Tsuyoshi Mito, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki: Vision With Retrodots and Factors for Declining Visual Function, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 63: 12; 17, 2022.

症例報告

- 1 Toru Ikoma, Teppei Shibata, Naoko Shibata, Tsuyoshi Mito, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki: Acute cataract by a high-intensity focused ultrasound procedure: a case report, BMC Ophthalmology, 22: 1; 164, 2022.
- 2 Tsuyoshi Mito, Honoka Kawakami, Toru Ikoma, Yuki Ukai, Mizuho Tsuchiya, Eri Kubo, Hiroshi Sasaki: Positive dysphotopsia after intrascleral intraocular lens fixation: a case report, BMC Ophthalmology, 22: 1; 263, 2022.

その他

- 1 福田正道: 後発医薬品の利点と欠点, Oculista, 107: 19-24, 2022.
- 2 初坂奈津子, 佐々木洋: バスの運転席における眼部 UV 被ばく量の左右差, 別冊 Bio Clinica: 慢性炎症と疾患, 11: 1; 107-110, 2022.

学会・研究会発表

全国学会・研究会 (シンポジウム)

- 1 佐々木洋: 【シンポジウム 7: 術前から始める白内障手術戦略】水晶体の画像診断と白内障の評価, 第 45 回日本眼科手術学会学術総会, 東京, 2022.01.
- 2 佐々木洋: 【シンポジウム 2: 白内障手術のサステナビリティ】多焦点 IOL のサステナビリティ, 第 37 回 JSCRS 学術

総会, 京都, 2022.06.

- 3 佐々木洋:【白内障学会シンポジウム:白内障術後満足度向上計画】ビジョンシミュレーターを使った眼内レンズ選択, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
- 4 佐々木洋:【シンポジウム 4】多焦点眼内レンズ, 第 58 回日本眼光学学会総会, 旭川, 2022.09.
- 5 (根岸一乃), 大鹿哲郎, 佐々木洋, 三好輝行, 野口三太郎: 多焦点 IOL アップデート 2022, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.

全国学会・研究会(一般演題)

- 1 福田正道, 神山幸浩, 柴田奈央子, 宮下久範, 石田秀俊, 久保江理, 佐々木洋: PA ヨードによる角膜上皮障害に対するレバミピド点眼法と抑制効果, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 2 柴田哲平, 桶本孟, 福田正道, 佐々木洋, 久保江理: 高浸透圧による酸化ストレスに対する Peroxiredoxin6 のヒト角膜上皮細胞保護効果, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 3 初坂奈津子, 桶本孟, 鶴飼祐輝, 清田優希也, 関祐介, 関枝里子, 久保江理, 佐々木洋: 水晶体核部の散乱光強度と調節力の関係 沖縄出身者と移住者の比較, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 4 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: 3 種保険適用眼内レンズ挿入眼の全距離視力とコントラスト感度の比較, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 5 柴田伸亮, 柴田哲平, 武田峻, 佐々木洋, 久保江理: 炎症性サイトカインによる水晶体上皮細胞における Periostin 発現変化と細胞遊走の影響, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 6 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 による白内障眼の視力予測, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 7 三田哲大, 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: 3 焦点眼内レンズの術後前房深度、偏位および術後 κ 角の予測, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 8 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 の形状が屈折値に及ぼす影響 - 光学シミュレーションによる解析 -, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 9 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: INTREPID Hybrid Tip による破囊軽減効果の検証, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 10 鶴飼祐輝, 中津川宥衣, 渋谷恵理, 山崎舞, 関祐介, 高山綾子, 三田哲大, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 高次非球面単焦点眼内レンズ挿入眼における不快光視現象, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 11 中津川宥衣, 丸山美貴, 鶴飼祐輝, 柴田奈央子, 高山綾子, 山崎舞, 渋谷恵理, 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全距離視力と高次収差, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 12 生駒透, 水戸毅, 柴田哲平, 桶本孟, 川崎茜, 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 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 13 水戸毅, 武田峻, 鶴飼祐輝, 三田哲大, 佐々木洋: 硝子体白内障同時手術におけるトーリック眼内レンズの軸回旋, 第 126 回日本眼科学会総会, 大阪, 2022.04.
- 14 生駒透, 柴田哲平, 柴田奈央子, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 美容超音波 HIFU により急性の白内障を生じた 1 例, 第 37 回 JSCRS 学術総会, 京都, 2022.06.
- 15 清田優希也, 鶴飼祐輝, 山崎舞, 関枝里子, 高山綾子, 平田由紀, 久保江理, 佐々木洋: 術中波面収差解析装置 ORATM による術後屈折値予測精度と眼球形状, 第 37 回 JSCRS 学術総会, 京都, 2022.06.
- 16 関枝里子, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 鶴飼祐輝, 高山綾子, 山崎舞, 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挿入眼の術後回旋量および軸回旋危険因, 第 37 回 JSCRS 学術総会, 京都, 2022.06.
- 17 河上帆乃佳, 水戸毅, 鶴飼祐輝, 生駒透, 武田峻, 久保江理, 佐々木洋, 土屋美津保: 強膜内固定術後に positive dyspho-

- topsia を生じた 1 例, 第 37 回 JSCRS 学術総会, 京都, 2022.06.
- 18 柴田伸亮, 武田峻, 佐々木洋, 久保江理: マウス水晶体の加齢による弾力性の変化とその Decorin 過剰発現の影響, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 19 白山匠郎, 水戸毅, 初坂奈津子, 鶴飼祐輝, 三田哲大, 渋谷恵理, 山崎舞, 柴田哲平, 久保江理, 佐々木洋: アトピー白内障と前嚢下白内障の臨床所見の特徴, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 20 (中澤洋介), 嶋田響, 工野由美香, 多胡めぐみ, 平松範子, 山本直樹, 長井紀章, 武田峻, 永田万由美, 佐々木洋: 高温環境での核白内障発症における TRPV チャンネルの関与, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 21 初坂奈津子, 柴田哲平, 宮下久範, 武田峻, 渋谷恵理, 三田哲大, 清田優希也, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: AI を使った水晶体 Vacuoles 検出モデルの開発と評価, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 22 渋谷恵理, 山崎舞, 高山綾子, 中津川宥衣, 三田哲大, 柴田哲平, 宮下久範, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 高次非球面単焦点眼内レンズおよび単焦点眼内レンズ挿入眼の Objective Scatter Index と眼内レンズ視機能, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 23 柴田哲平, 生駒透, 佐々木洋, 久保江理: 水晶体の糖化・熱ストレスによる水晶体弾力性変化の測定, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 24 丸山美貴, 中津川宥衣, 山崎舞, 関枝里子, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木洋: 高次非球面単焦点 IOL と低加入度数分節型 IOL 挿入眼における近方狙いでの視機能比較, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 25 鶴飼祐輝, 関祐介, 中津川宥衣, 水戸毅, 渋谷恵理, 山崎舞, 三田哲大, 関枝里子, 久保江理, 佐々木洋: 連続焦点眼内レンズ適応判定における不快光視現象の予測, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 26 中津川宥衣, 初坂奈津子, 鶴飼祐輝, 関祐介, 三田哲大, 渋谷恵理, 山崎舞, 久保江理, 佐々木洋: 有水晶体眼の眼軸長および角膜形状の長期変化, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 27 関祐介, 川守田拓志, 鶴飼祐輝, 三田哲大, 山崎舞, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 核白内障眼における核厚増加の屈折値への影響 - 光学シミュレーションによる解析 -, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 28 初坂奈津子: 眼部紫外線被ばくと白内障に関する疫学研究, 第 61 回日本白内障学会総会・第 48 回水晶体研究会, 宇都宮, 2022.08.
 - 29 福田正道, 柴田奈央子, 初坂奈津子, 武田峻, 生駒透, 河上帆乃佳, 柴田哲平, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 3 種点眼薬の塩化ベンザルコニウムによる角膜上皮障害発症予防効果, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
 - 30 初坂奈津子, 柴田哲平, 岩西宏樹, 田中才一, 喜多村紘子, 盛武敬, 千田浩一, 雑賀司珠也, 黒坂次次郎, 佐々木洋: 脳神経血管造影検査・血管内治療従事者の放射線白内障, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
 - 31 渋谷恵理, 山崎舞, 鶴飼祐輝, 中津川宥衣, 川崎茜, 柴田哲平, 宮下久範, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 高次非球面単焦点眼内レンズ挿入眼における眼内レンズ偏位と視機能の関係, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
 - 32 三田哲大, 伊井彩, 山崎舞, 関祐介, 柴田奈央子, 渋谷恵理, 柴田哲平, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 前眼部 OCT による 3 焦点眼内レンズの術後高次収差予測, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
 - 33 武田峻, 木下晃太郎, 小寺紗千子, 初坂奈津子, 山本直樹, 長井紀章, 水戸毅, 久保江理, 平田晃正, 佐々木洋: 眼球内熱負荷および紫外線被ばくの累積作用を考慮した核白内障有病率評価指標の提唱, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
 - 34 中津川宥衣, 清田優希也, 関祐介, 三田哲大, 鶴飼祐輝, 渋谷恵理, 水戸毅, 久保江理, 大沼一彦, 佐々木洋: 高次非球面眼内レンズ挿入眼の全距離視力への瞳孔径および乱視の影響評価, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
 - 35 水戸毅, 武田峻, 河上帆乃佳, 生駒透, 柴田哲平, 佐々木洋: 自傷行為による両眼性水晶体亜脱臼と網膜剥離を生じた Tourette 症候群の 1 例, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.

- 36 山崎舞, 渋谷恵理, 鶴飼祐輝, 柴田伸亮, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: Objective Scattering Index による 3 焦点 IOL 挿入眼の YAG レーザー後囊切開適応判定, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
- 37 関祐介, 川守田拓志, 鶴飼祐輝, 三田哲大, 山崎舞, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 光学シミュレーションを用いた核白内障眼屈折値の解析, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
- 38 河上帆乃佳, 山崎舞, 関枝里子, 鶴飼祐輝, 高山綾子, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: アトピー白内障眼における眼内レンズ軸回施およびその影響因子, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
- 39 鶴飼祐輝, 関祐介, 中津川宥衣, 水戸毅, 渋谷恵理, 山崎舞, 三田哲大, 清田優希也, 久保江理, 佐々木洋: 遮光フィルターによる不快光視現象の低減効果, 第 76 回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.
- 40 福田正道, 柴田奈央子, 初坂奈津子, 武田峻, 生駒透, 川上帆乃香, 柴田哲平, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: プロムフェナックナトリウム点眼液による角膜上皮障害に対するレバミピドの発症予防効果, 第 42 回日本眼薬理学会, 奈良, 2022.10.

地方学会・研究会（特別講演）

- 1 佐々木洋: 眼科医が教える！正しい紫外線対策講座, 富岡ライオンズクラブ講話, 高崎市, 2022.10.
- 2 佐々木洋: 白内障の疫学と診断アップデート, 第 40 回道北眼科集談会, 2022.10.
- 3 佐々木洋: 患者満足度の高い多焦点眼内レンズ手術のポイント, 第 22 回北関東病院研究会, 宇都宮, 2022.11.

地方学会・研究会（特別講演）

- 1 福田正道: 点眼薬における防腐剤の功罪, 令和 4 年度福井県病院薬剤師会学術講演会, Web, 2022.09.

地方学会・研究会（一般演題）

- 1 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」白内障調査報告, 金沢医科大学総合医学研究所令和 3 年度研究セミナー, 内灘, 2022.03.
- 2 生駒透, 柴田哲平, 柴田奈央子, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 美容超音波 HIFU を施行し, 急性の白内障を生じた 1 例の報告, 第 348 回金沢眼科集談会, 金沢, 2022.04.
- 3 水戸毅, 武田峻, 鶴飼祐樹, 三田哲大, 佐々木洋: 硝子体白内障同時手術におけるトーリック眼内レンズの軸回旋, 第 348 回金沢眼科集談会, 金沢, 2022.04.
- 4 山崎舞, 渋谷恵理, 鶴飼祐輝, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木洋: 3 焦点眼内レンズ挿入眼における YAG レーザー後囊切開前後の視機能, 第 85 回富山眼科集談会, 富山, 金沢, 2022.06.
- 5 中津川宥衣, 渋谷恵理, 鶴飼祐輝, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木洋: 高次非球面眼内レンズ挿入眼の全距離視力への瞳孔径および乱視の影響評価, 第 75 回福井県眼科集談会, 福井, 2022.09.
- 6 白山匠郎, 水戸毅, 初坂奈津子, 鶴飼祐輝, 三田哲大, 渋谷恵理, 山崎舞, 柴田哲平, 久保江理, 佐々木洋: アトピー白内障と前囊下白内障の臨床所見の特徴, 第 42 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2022.11.
- 7 初坂奈津子, 柴田哲平, 宮下久範, 武田峻, 渋谷恵理, 三田哲大, 清田優希也, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 放射線白内障調査における AI を用いた水晶体 Vacuoles 検出モデルの開発と評価, 第 42 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2022.11.
- 8 渋谷恵理, 山崎舞, 鶴飼祐輝, 中津川宥衣, 川崎茜, 宮下久範, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: Eyhance 挿入眼の瞳孔径と視機能の関係, 第 42 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2022.11.
- 9 丸山美貴, 中津川宥衣, 山崎舞, 関枝里子, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木洋: 3 種単焦点眼内レンズ挿入眼における近方狙いでの視機能比較, 第 42 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2022.11.
- 10 河上帆乃佳, 山崎舞, 関枝里子, 鶴飼祐輝, 高山綾子, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: アトピー白内障における眼内レンズ軸回旋とその影響因子, 第 42 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2022.11.
- 11 三田哲大, 伊井彩, 山崎舞, 関祐介, 柴田奈央子, 渋谷恵理, 柴田哲平, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: 3 焦点眼内挿入

眼における各高次収差成分の予測, 第 86 回富山眼科集談会, 富山, 2022.11.

- 12 鶴飼祐輝, 中津川宥衣, 渋谷恵理, 山崎舞, 清田優希也, 三田哲大, 水戸毅, 久保江理, 佐々木洋: LENTIS Comfort 挿入眼の IOL 固定方向による全距離視力, 第 349 回金沢眼科集談会, 金沢, 2022.12.

(先制分子食料科学研究部)

学術論文

原著

- 1 Keiji Shimada, Keizo Kanasaki, Makoto Kato, Yoshio Ogura, Yuta Takagaki, Itaru Monno, Taro Hirai, Munehiro Kitada, Daisuke Koya: Adenosine/adenosine type 1 receptor signaling pathway did not play dominant roles on the influence of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in the kidney of bovine serum albumin-overloaded streptozotocin-induced diabetic mice, Journal of Diabetes Investigation, 13: 6; 955-964, 2022.
- 2 (Naoko Hidaka), Minae Koga, Soichiro Kimura, Yoshitomo Hoshino, Hajime Kato, Yuka Kinoshita, Noriko Makita, Masaomi Nangaku, Kazuhiko Horiguchi, Yasushi Furukawa, Keizo Ohnaka, Kenichi Inagaki, Atsushi Nakagawa, Atsushi Suzuki, Yasuhiro Takeuchi, Seiji Fukumoto, Fumihiko Nakatani, Nobuaki Ito: Clinical challenges in diagnosis, tumor localization and treatment of tumor-induced osteomalacia: outcome of a retrospective surveillance, Journal of Bone and Mineral Research, 37: 8; 1479-1488, 2022.

その他

- 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.

学会・研究会発表

国際学会 (一般演題)

- 1 Itaru Monno, Yoshio Ogura, Jing Xu, Daisuke Koya, Munehiro Kitada: Exercise ameliorates diabetic kidney disease in type 2 diabetic fatty rats, The 20th Japan-Korea Diabetic Nephropathy Seminar, WEB, 2022.03.

全国学会・研究会 (シンポジウム)

- 1 立花修, 高田翔, 中川淳, 藤井瑞枝, 塩谷晃広, 山田壮亮, 笹川泰生, 林康彦: ラトケ嚢胞における病態解析と長期予後に基づいた治療戦略, 第 32 回日本間脳下垂体腫瘍学会学術総会, 東京, 2022.02.

全国学会・研究会 (一般演題)

- 1 生駒麻貴, 中川淳, 立花修, 塩谷晃広, 平井太郎, 小西一典, 林康彦: 臨床的非機能性下垂体腺腫として再増大を繰り返す 21 年間の治療経過の後, 先端巨大症の検査所見を満たしソマトスタチン誘導体の有効性が認められた多ホルモン性 PIT1 陽性腺腫の 1 例, 第 32 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京 (WEB 併催), 2022.02.
- 2 中川明彦, 中野茂, 中川淳: 日本食品標準成分表 2020 年版(八訂)に基づく, 糖尿病食事療法のエネルギー量・栄養素の評価と改訂について, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸 (WEB 併催), 2022.05.
- 3 中川淳, 立花修, 藤井瑞枝, 小倉慶雄, 小西一典, 北田宗弘: 視床下部 vanishing tumor を呈し中枢性尿崩症+ゴナドトロピン分泌不全を合併する肥満糖尿病への GLP-1 受容体作動薬の使用経験, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸 (WEB 併催), 2022.05.
- 4 (迫佐央理), 浅野昭道, 中川淳, 立花修, 藤井寿美枝: 盲腸癌を合併した Cushing 病の一例, 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 別府 (WEB 併催), 2022.06.
- 5 生駒麻貴, 中川淳, 島田圭司, 三浦聖子, 橋本明史, 宮下知治, 上田順彦, 山田壮亮, 小西一典, 北田宗弘: 悪性腫瘍術前 FDG-PET/CT で集積が認められた pheochromocytoma (PCC)/paraganglioma (PGL) の 2 例, 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 別府 (WEB 併催), 2022.06.

- 6 林義大, 中川淳, 島田圭司, 小倉慶雄, 小西一典, 北田宗弘: COVID-19 mRNA ワクチン接種後に SIADH を発症した 2 例, 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 別府(WEB 併催), 2022.06.
- 7 立花修, 中川淳, 藤井瑞枝, 笹川泰生, 林康彦: 間脳下垂体腫瘍における高プロラクチン血症, 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 別府, 2022.06.
- 8 立花修, 中川淳, 藤井瑞枝, 笹川泰生, 高田翔, 吉川陽文, 渡邊卓也, 白神俊祐, 林康彦: 間脳下垂体腫瘍における高プロラクチン血症の発生機序と治療予後, 第 81 回日本脳神経外科学会学術総会, 横浜, 2022.09.
- 9 小倉慶雄, 中川淳, 下出祐造, 橋本泰士郎, 岸本和太, 織田恵里奈, 林義大, 門野至, 島田圭司, 辻裕之, 熊代尚記: 甲状腺全摘術が奏功した重症筋無力症合併 Marine-Lenhart 症候群, 第 32 回臨床内分泌代謝 Update, 東京(WEB 併催), 2022.11.

地方学会・研究会（一般演題）

- 1 林義大, 中川淳, 島田圭司, 小倉慶雄, 小西一典, 北田宗弘: COVID-19 mRNA ワクチン初回接種当日に意識障害で搬送された SIADH の 1 例, 日本内科学会北陸支部主催第 246 回北陸地方会, 富山(WEB 併催), 2022.03.
- 2 (橋本琢磨), 横山美香, 松本典子, 筆谷浩司, 平井太郎, 中川淳, 藤林幸輔: Covid-19 ワクチン誘発性甲状腺クリーゼによる心原性ショックおよび持続性心室頻拍を呈した 1 例, 日本内科学会北陸支部主催第 247 回北陸地方会, 金沢(WEB 併催), 2022.06.
- 3 (藤井寿美枝), 河端康平, 寺村千里, 浅野昭道, 中川淳, 立花修: 低カリウム血症を契機に診断されたクッシング病の 1 例, 日本内科学会北陸支部主催第 247 回北陸地方会, 金沢 (WEB 併催), 2022.06.
- 4 立花修, 中川淳, 藤井瑞枝, 笹川泰生, 高田翔, 林康彦: 間脳下垂体腫瘍における高プロラクチン血症, 第 27 回北陸間脳下垂体腫瘍研究会, 富山, 2022.08.
- 5 小倉慶雄, 中川淳, 織田恵里奈, 林義大, 門野至, 島田圭司, 熊代尚記: 肺腺癌術後に急激に発症し著明な低リン血症を伴った SIADH の 1 例, 第 21 回日本内分泌学会北陸支部学術集会, 福井, 2022.11.
- 6 織田恵里奈, 中川淳, 林義大, 門野至, 島田圭司, 小倉慶雄, 熊代尚記: 糖尿病未診断からクエチアピン加療後 10 週間で高浸透圧高血糖状態(HHS)に至った 1 例, 第 96 回日本糖尿病学会中部地方会, 富山(WEB 併催), 2022.11.
- 7 島田圭司, 織田恵里奈, 中川淳, 生駒麻貴, 門野至, 小倉慶雄, 竹田安孝, 熊代尚記: クエチアピン開始 10 週後に高浸透圧高血糖状態をきたした高齢認知症の 1 例, 第 100 回北陸糖尿病集談会, WEB(金沢), 2022.11.

その他（一般演題）

- 1 中川淳: Octreotide に抵抗性を示し pasireotide が著効した先端巨大症の 1 例, Pituitary/Adrenal Disease Platform セミナー, WEB, 2022.12.

(天然変性蛋白質創薬科学研究部)

学術論文

原著

- 1 Yasuhiko Taki, Atsushi Fuku, Yuka Nakamura, Terutsugu Koya, Hironori Kitajima, Ikuhiro Tanida, Takashi Takaki, Kaori Nozaki, Hiroshi Sunami, Hiroaki Hirata, Yoshiyuki Tachi, Takeo Shimasaki, Togen Masauji, Naoki Yamamoto, Yasuhito Ishigaki, Shigetaka Shimodaira, Yusuke Shimizu, Toru Ichiseki, Ayumi Kaneuji, Satoshi Osawa, Norio Kawahara: A morphological study of adipose-derived stem cell sheets created with temperature-responsive culture dishes using scanning electron microscopy, Medical Molecular Morphology, 55:187-198, 2022.

症例報告

- 1 Yasuto Yamamoto, Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Shino Fujimoto, Yoshimitsu Takahashi, Shiori Kimura, Keiko Aijo, Mami Takayanagi, Shuichi Mizuta, Togen Masauji, Yasufumi Masaki: A Case Report on Dysgraphia in a Patient Receiving Blinatumomab: Complex Characters Are Easy to Find in a Handwriting Test, Medicina, 58(6):733;0-, 2022.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（一般演題）

- 1 橋本明史, 宮下知治, 島崎猛夫, 源利成, 高村博之: バレット食道から発癌過程での微小環境の変化と GSK3 β 阻害による抑制効果, 第 33 回日本消化器癌発生学会総会, 東京, 2022.11.

(産婦人科微生物・がん免疫研究部)

学術論文

原著

- 1 (YU ITO), AI MIYOSHI, YUTAKA UEDA, YUSUKE TANAKA, RURIKO NAKAE, AKIKO MORIMOTO, MAYU SHIOMI, TAKAYUKI ENOMOTO, MASAYUKI SEKINE, TOSHIYUKI SASAGAWA, KIYOSHI YOSHINO, HIROSHI HARADA, TAKAFUMI NAKAMURA, TAKUYA MURATA, KEIZO HIRAMATSU, JUNKO SAITO, JUNKO YAGI, YOSHIKI TANAKA, TADASHI KIMURA: An artificial intelligence-assisted diagnostic system improves the accuracy of image diagnosis of uterine cervical lesions, MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY, 16: 2; 27, 2022.
- 2 Jinichi Sakamoto, Mayumi Saito, Shitai Zhang, Masahiro Takakura, Hiroaki Takagi, Toshiyuki Sasagawa: 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.
- 3 Takeo Shibata, Emi Takata, Jinichi Sakamoto, Akihiro Shioya, Sohsuke Yamada, Masahiro Takakura, Toshiyuki Sasagawa: A retrospective study of immunotherapy using the cell wall skeleton of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin (BCG-CWS) for cervical cancer, Medicine, 101: 52; e32481, 2022.

総説

- 1 柴田健雄, 笹川寿之: HPV ワクチンの副反応問題, 医学のあゆみ, 280: 7; 759-765, 2022.
- 2 笹川寿之, 早川智, 川名敬, 木村正: HPV ワクチンエトセトラレポート HPV ワクチンのすすめ, 性の健康, 21: 2; 13-16, 2022.
- 3 笹川寿之, 斎藤まゆみ, 坂本人一, 柴田健雄: HPV 感染予防ワクチン, 日本産婦人科感染症学会誌, 6: 1; 9-16, 2022.
- 4 笹川寿之, 斎藤まゆみ, 柴田健雄: 【HPV ワクチンのこれまでとこれから - 国際的評価を踏まえた課題 -】 HPV ワクチンをめぐるこれまでの経緯 開発から実用化までの経緯, 産科と婦人科, 89: 6; 581-586, 2022.
- 5 笹川寿之, 斎藤まゆみ, 島田 堇, 三部一輝, 高田 笑, 藤田智子: 【HPV ワクチン勧奨再開 - いま知りたいことのすべて】 HPV と子宮頸がん・HPV 関連疾患 肛門性器疣贅と外陰部前がん病変, 臨床婦人科産科, 76: 8; 738-745, 2022.
- 6 笹川寿之, 斎藤まゆみ, 坂本人一, 柴田健雄: 【ウイルスと皮膚疾患 - 新しい考え方】 (Part2). 治療とワクチン 日常診療での工夫とアップデート HPV ワクチンのこれから, Visual Dermatology, 21: 10; 1002-1005, 2022.

学会・研究会発表

全国学会・研究会（特別講演）

- 1 (大河戸光章), 岡山香里, 野地夏美, 石井保吉, 藤井雅彦, 小田瑞恵, 笹川寿之: Koilocyte は発癌性の高い HPV によって誘発されない, 第 63 回日本臨床細胞学会総会, 東京, 2022.06.
- 2 笹川寿之: HPV 研究の最先端 - 世界の動向から -, 第 61 回日本臨床細胞学会秋期大会, 仙台, 2022.11.

全国学会・研究会（一般演題）

- 1 (岡山香里), 笹川寿之, 石井保吉, 小田瑞恵, 大河戸光章: 細胞診による潜在性陰上皮 HPV 感染または陰上皮内腫瘍 (VaIN) の検索, 第 63 回日本臨床細胞学会総会, 東京, 2022.06.
- 2 佐伯吉彦, 島田 堇, 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: Molecular Mapping 法による VaIN 誘発 HPV タイプの検索, 第 74 回日本産科婦人科学会, 福岡, 2022.08.

- 3 高田笑, 柴田健雄, 高倉正博, 三部一輝, 笹川寿之: 子宮内膜症, 異型子宮内膜症, 類内膜癌を同時に認めた腹膜癌の1例, 第74回日本産科婦人科学会, 福岡, 2022.08.
- 4 柴田健雄, 笹川寿之: HPV ワクチンの副反応の実態, 第74回日本産科婦人科学会, 福岡, 2022.08.
- 5 坂本人一, 佐伯吉彦, 島田堇, 柴田健雄, 山之内僚, 高田笑, 藤田智子, 高木弘明, 高倉正博, 笹川寿之: Molecular mapping 法による HSIL 誘発 HPV 型の同定, 第74回日本産科婦人科学会, 福岡, 2022.08.
- 6 北濱まさみ, 笹川寿之: 家事育児タスクに着目した育児支援プログラム開発 ～step1 調査結果～, 第63回日本母性衛生学会学術集会, 神戸(web参加), 2022.09.

地方学会・研究会（一般演題）

- 1 坂本人一, 佐伯吉彦, 島田堇, 高田笑, 高田さくら子, 柴田健雄, 高木弘明, 高倉正博, 笹川寿之: 日本の子宮頸癌を誘発するハイリスク型 HPV の解明, 第37回石川産科婦人科学会学術集会, 金沢, 2022.03.
- 2 佐伯吉彦, 高田さくら子, 山之内僚, 島田堇, 坂本人一, 柴田健雄, 藤田智子, 高倉正博, 高木弘明, 笹川寿之: 当院にて行っている HPV 感染における疫学研究の経過報告, 第50回北陸産科婦人科学会学術講演会, 福井, 2022.06.
- 3 高田さくら子, 柴田健雄, 藤田智子, 高田笑, 山之内僚, 高木弘明, 笹川寿之: 子宮頸癌、CIN2/3 および尖圭コンジローマ合併妊婦の管理法の検討, 第50回北陸産科婦人科学会学術講演会, 福井, 2022.06.
- 4 高田笑, 柴田健雄, 高倉正博, 山之内僚, 島田堇, 佐伯吉彦, 坂本人一, 藤田智子, 高木弘明, 笹川寿之: 子宮内膜症、異型子宮内膜症(境界悪性類内膜腫瘍)、類内膜癌を同時に認めた腹膜癌の1例, 第69回北日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 盛岡, 2022.10.
- 5 佐伯吉彦, 高田さくら子, 山之内僚, 島田堇, 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: 当院にて行っている HPV 感染と子宮頸部細胞診異常の関連性における疫学研究(J-HERS2020), 第69回北日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 盛岡, 2022.10.
- 6 高田笑, 藤田智子, 佐伯吉彦, 高田さくら子, 山之内僚, 島田堇, 坂本人一, 柴田健雄, 高倉正博, 高木弘明, 笹川寿之: トリクロロ酢酸(TCA)焼灼療法による子宮頸部前がん病変および尖圭コンジローマ妊婦の管理, 第13回日本性感染症学会北陸支部学術講演会, 福井, 2022.11.
- 7 佐伯吉彦, 藤田智子, 高田笑, 高田さくら子, 山之内僚, 島田堇, 坂本人一, 柴田健雄, 高倉正博, 高木弘明, 笹川寿之: 子宮頸部上皮内病変に対するフェノール療法の有効性と課題, 第13回日本性感染症学会北陸支部学術講演会, 福井, 2022.11.
- 8 島田瑤子, 山口礼門, 多賀史晃, 藤井俊樹, 竹田公信, 清水晶, 笹川寿之, 村上学: 子宮頸がん頭蓋骨転移巣に生じた偽性ハエ症の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第476回, 富山, 2022.12.

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 2022年版(中村好一, 佐伯圭吾編集), 第17章 193-205, 第21章 243-254, 南山堂, 東京, 2022.
- 2 新井田要, 酬澄仁, 浦大樹: 次世代シーケンス解析技術を用いた遺伝性疾患の疾患原因遺伝子変異の同定, 患原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用, 23-32, 技術情報協会, 東京, 2022.

学術論文

原著

- 1 (Nogawa K), Watanabe Y, Sakuma S, Sakurai M, Nishijo M, Ishizaki M, Morikawa Y, Kido T, Nakagawa H, Suwazono Y: Renal tubular dysfunction and cancer mortality in the Japanese general population living in cadmium non-contaminated areas, *Journal of Applied Toxicology*, 42: 9; 1458-1466, 2022.
- 2 (Gaziano L), Sun L, Arnold M, Bell S, Cho K, Kaptoge SK, Song RJ, Burgess S, Posner DC, Mosconi K, Robinson-Cohen C, Mason AM, Bolton TR, Tao R, Allara E, Schubert P, Chen L, Staley JR, Staplin N, Altay S, Amiano P, Arndt V, Ärnlöv J, Barr ELM, Björkelund C, Boer JMA, Brenner H, Casiglia E, Chiodini P, Cooper JA, Coresh J, Cushman M, Dankner R, Davidson KW, de Jongh RT, Donfrancesco C, Engström G, Freisling H, de la Cámara AG, Gudnason V, Hankey GJ, Hansson PO, Heath AK, Hoorn EJ, Imano H, Jassal SK, Kaaks R, Katzke V, Kauhanen J, Kiechl S, Koenig W, Kronmal RA, Kyrø C, Lawlor DA, Ljungberg B, MacDonald C, Masala G, Meisinger C, Melander O, Moreno Iribas C, Ninomiya T, Nitsch D, Nordestgaard BG, Onland-Moret C, Palmieri L, Petrova D, Garcia JRQ, Rosengren A, Sacerdote C, Sakurai M, Santiuste C, Schulze MB, Sieri S, Sundström J, Tikhonoff V, Tjønneland A, Tong T, Tumino R, Tzoulaki I, van der Schouw YT, Monique Verschuren WM, Völzke H, Wallace RB, Wannamethee SG, Weiderpass E, Willeit P, Woodward M, Yamagishi K, Zamora-Ros R, Akwo EA, Pyarajan S, Gagnon DR, Tsao PS, Muralidhar S, Edwards TL, Damrauer SM, Joseph J, Pennells L, Wilson PWF, Harrison S, Gaziano TA, Inouye M, Baigent C, Casas JP, Langenberg C, Wareham N, Riboli E, Gaziano JM, Danesh J, Hung AM, Butterworth AS, Wood AM, Di Angelantonio E; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Million Veteran Program: Mild-to-moderate kidney dysfunction and cardiovascular disease: observational and Mendelian randomization analyses, *Circulation*, 146: 20; 1507-1517, 2022.
- 3 (Takeda Y), Sakuma I, Hiramitsu S, Okada M, Ueda S, Sakurai M: Study Protocol of the PROUD48 Study Comparing the Effects of Pemafibrate and Omega-3 Fatty Acid Ethyl Esters on ApoB-48 in Statin-Treated Patients with Dyslipidaemia: A Prospective, Multicentre, Open-Label, Randomised, Parallel Group Trial in Japan, *BMJ Open*, 12: e061360, 2022.
- 4 Nishita Y, Taga M, Sakurai M, Iinuma Y, Masauji T: Prognostic factors in patients with septic disseminated intravascular coagulation treated with thrombomodulin: the effect of reduced thrombomodulin dose; a single-center, retrospective, observational study, *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 8: 1; 32, 2022.
- 5 Atsushi Fuku, Yasuhiko Taki, Yuka Nakamura, Hironori Kitajima, Takashi Takaki, Terutsugu Koya, Ikuhiro Tanida, Kaori Nozaki, Hiroshi Sunami, Hiroaki Hirata, Yoshiyuki Tachi, Togen Masauji, Naoki Yamamoto, Yasuhito Ishigaki, Shigetaka Shimodaira, Yusuke Shimizu, Toru Ichiseki, Ayumi Kaneuji, Satoshi Osawa, Norio Kawahara: Evaluation of the usefulness of human adipose-derived stem cell spheroids formed using SphereRing® and the lethal damage sensitivity to synovial fluid in vitro, *Cells*, 11: 3; 337, 2022.
- 6 Takanobu Takata, Akiko Sakasai-Sakai, Masayoshi Takeuchi: Intracellular Toxic Advanced Glycation End-Products in 1.4E7 Cell Line Induce Death with Reduction of Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3 and p62, *Nutrients*, 14: 2; 332, 2022.
- 7 (Sasaki T), Uda T, Kuki I, Kunihiro N, Okazaki S, Niida Y, Goto T: TSC2 somatic mosaic mutation, including extra-tumor tissue, may be the developmental cause of solitary subependymal giant cell astrocytoma., *Childs Nerv Syst.*, 38: 1; 77, 2022.
- 8 Nakasuji-Togi M, Togi S, Saeki K, Kojima Y, Ozato K: Herbal extracts that induce type I interferons through Toll-like receptor 4 signaling, *Food & Nutrition Research*, 28: 66; 5524, 2022.

- 9 Rika Kobayashi, Ken Kawaura, Tohru Ito, Sadafumi Azukisawa, Hiroaki Kunou, Junji Kamai, Kazu Hamada, Tsuyoshi Mukai, Hidekazu Kitakata, and [Yasuhito Ishigaki](#): Bleeding Risk Factors after Endoscopic Submucosal Dissection in early Gastric Cancer and the Necessity of "Second-Look" Endoscopic Examination on the following Day, *Journal of Clinical Medicine*, 11: 914, 2022.
- 10 Sakasai-Sakai A, [Takata T](#), Takeuchi M: The association between accumulation of toxic advanced glycation end-products and cytotoxic effect in MC3T3-E1 cells., *Nutrients*, 14: 5; 990, 2022.
- 11 [Ryo Sakasai](#), Mitsuo Wakasugi, Tadashi Matsui, Yumi Sunatani, Masafumi Saijo, Tsukasa Matsunaga, Kuniyoshi Iwabuchi: Camptothecin compromises transcription recovery and cell survival against cisplatin and ultraviolet irradiation regardless of transcription-coupled nucleotide excision repair, *DNA Repair*, 113: 103318, 2022.
- 12 (Kato H), Ansh AJ, Lester ER, Kinoshita Y, Hidaka N, Hoshino Y, Koga M, Taniguchi Y, Uchida T, Yamaguchi H, [Niida Y](#), Nakazato M, Nangaku M, Makita N, Takamura T, Saito T, Braddock DT, Ito N: Identification of ENPP1 Haploinsufficiency in Patients With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis and Early-Onset Osteoporosis., *J Bone Miner Res.*, 37: 6; 1125, 2022.
- 13 Tatsuno T, [Ishigaki Y](#): Multiple Phosphorylations of SR Protein SRSF3 and Its Binding to m6A Reader YTHDC1 in Human Cells., *Cells*, 11: 9; 1461, 2022.
- 14 Ura H, [Togi S](#), [Niida Y](#): A comparison of mRNA sequencing (RNA-Seq) library preparation methods for transcriptome analysis., *BMC Genomics*, 23: 1; 303, 2022.
- 15 Jun Fujita, [Makoto Taniguchi](#), Chieko Hshizume, Yoshibumi Ueda, Shota Sakai, Tadakazu Kondo, Mayumi Hashimoto-Nishimura, Kentaro Hanada, Takeo Kosaka, Toshiro Okazaki: Nuclear Ceramide Is Associated with Ataxia Telangiectasia Mutated Activation in the Neocarzinostatin-Induced Apoptosis of Lymphoblastoid Cells, *Molecular Pharmacology*, 101: 5; 322-333, 2022.
- 16 Ura H, [Togi S](#), [Niida Y](#): Poly(A) capture full length cDNA sequencing improves the accuracy and detection ability of transcript quantification and alternative splicing events., *Sci Rep.*, 12: 1; 10599, 2022.
- 17 [Sakamoto T](#), Koya T, Togi M, Yoshida K, [Kato T Jr](#), [Ishigaki Y](#), Shimodaira S: Different in vitro-generated MUTZ-3-derived dendritic cell types secrete dexosomes with distinct phenotypes and antigen presentation potencies., *International Journal of Molecular Sciences*, 11: 8362, 2022.
- 18 [Fujimoto K](#), Haraguchi T, Kumano S, Yamazaki K, Miyatake N, Nomura K, Mukai K, Okino K, Hayashi N, Adachi H, Yokoyama H, Iida Y, Furuichi K: Early, Noninvasive Clinical Indicators of Kidney Prognosis in Primary Nephrotic Syndrome: A Retrospective Exploratory Study., *International Journal of Nephrology*, 2022: Article ID 2718810, 2022.
- 19 Yasuhiko Taki, Atsushi Fuku, [Yuka Nakamura](#), Terutsugu Koya, Hironori Kitajima, Ikuhiro Tanida, Takashi Takaki, Kaori Nozaki, Hiroshi Sunami, Hiroaki Hirata, Yoshiyuki Tachi, [Takeo Shimasaki](#), Togen Masauji, Naoki Yamamoto, [Yasuhito Ishigaki](#), Shigetaka Shimodaira, Yusuke Shimizu, Toru Ichiseki, Ayumi Kaneuji, Satoshi Osawa, Norio Kawahara: A morphological study of adipose-derived stem cell sheets created with temperature-responsive culture dishes using scanning electron microscopy, *Medical Molecular Morphology*, 55: 187-198, 2022.
- 20 [Makoto Taniguchi](#), Shingo Nagaya, Kohei Yuyama, Ai Kotani, Yasuyuki Igarashi, Toshiro Okazaki: Ceramide metabolism regulated by sphingomyelin synthase 2 is associated with acquisition of chemoresistance via exosomes in human leukemia cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 23: 18; 10648, 2022.
- 21 [Togi S](#), Ura H, Hatanaka H, [Niida Y](#): Genotype and Phenotype Landscape of 283 Japanese Patients with Tuberous Sclerosis Complex., *Int J Mol Sci.*, 23: 19; 11175, 2022.
- 22 [Yasuo Iida](#): Bounded subsets of a class of complex sequences, *International Journal of Mathematical Analysis*, 16: 133, 2022.
- 23 Takata S, Sakata-Haga H, Shimada H, Tsukada T, Sakai D, Shoji H, Tomosugi M, [Nakamura Y](#), [Ishigaki Y](#), Iizuka H, Hayashi Y, Hatta T: LIF-IGF Axis Contributes to the Proliferation of Neural Progenitor Cells in Developing Rat Cerebrum., *International Journal of Molecular Sciences*, 30: 23: 21; 13199, 2022.
- 24 Terutsugu Koya, [Yo Niida](#), Misa Togi, Kenichi Yoshida, [Takuya Sakamoto](#), Hiroki Ura, [Sumihito Togi](#), [Tomohisa Kato Jr](#), Sohsuke Yamada, Haruo Sugiyama, Shigeo Koido, Shigetaka Shimodaira: The Detection of Immunity against WT1 and SMAD-4P130L of EpCAM+ Cancer Cells in Malignant Pleural Effusion, *International Journal of Molecular Sciences*, 23: 20; 12177,

2022.

- 25 Koya T, Niida Y, Togi M, Yoshida K, Sakamoto T, Ura H, Togi S, Kato T Jr, Yamada S, Sugiyama H, Koido S, Shimodaira S: Certificate of acceptance for the manuscript (ijms-1913863) titled: Adaptive immunity against WT1 and SMAD4P130L of Ep-CAM+ cancer cells in malignant pleural effusion, *Int J Mol Sci.*, 23: 20; 12177, 2022.
- 26 Masateru Nomura, Joseph George, Chieko Hashizume, Takashi Saito, Yoshimichi Ueda, Yasuhito Ishigaki, Mutsumi Tsuchishima, Mikihiro Tsutsumi: Surgical implantation of human adipose derived stem cells attenuates experimentally induced hepatic fibrosis in rats, *Molecular Medicine*, 28: 143: s10020-022-00566-6, 2022.

総説

- 1 (大庭真梨), 鈴木智子, 村上義孝, EPOCH-JAPAN 研究グループ(櫻井勝): 循環器疫学における経時的曝露情報を用いたデータ解析法, *日本循環器病予防学会誌*, 57: 1; 35-41, 2022.
- 2 新井田要: 結節性硬化症, *周産期医学*, 52: 5; 773, 2022.
- 3 Masayoshi Takeuchi, Akiko Sakasai-Sakai, Takanobu Takata: Effects of Toxic AGEs (TAGE) on Human Health, *Cells*, 11: 14; 2178, 2022.
- 5 新井田要: 結節性硬化症と腎腫瘍, *泌尿器外科*, 35: 4; 313, 2022.
- 6 新井田要: 結節性硬化症の遺伝カウンセリングと遺伝学的検査. , *皮膚病診療*, 44: 11; 957, 2022.
- 7 石倉友子, 志賀英明, 中村有香, 蟹谷貴子, 石垣靖人, 三輪高喜: 脂肪由来幹細胞の経鼻投与によるマウス嗅上皮の再生促進効果, *金沢医科大学雑誌*, 47: 2-3; 32, 2022.

症例報告

- 1 多賀史晃, 望月隆, 村上学, 及川陽三郎: 下腿潰瘍に生じた偽性ハエ症の1例, *皮膚科の臨床*, 64: 1434-1437, 2022.
- 2 Usuda K, Niida Y, Ishikawa M, Iwai S, Yamagata A, Iijima Y, Motono N, Yamada S, Uramoto H: Genomics of Tumor Origin and Characteristics for Adenocarcinoma and Malignant Pleural Mesothelioma: A Case Report., *Frontiers in oncology*, 12: 858094, 2022.
- 3 Miura S, Niida Y, Hashizume C, Fujii A, Takagaki Y, Kusama K, Akazawa S, Minami T, Mukai T, Furuichi K, Tsuchishima M, Ueda N, Takamura H, Koya D, Ito T: Novel PKD2 Missense Mutation p.Ile424Ser in an Individual with Multiple Hepatic Cysts: A Case Report., *Medicines (Basel)*, 9: 4; 25, 2022.
- 4 Yasuto Yamamoto, Takeo Shimasaki, Yasuhito Ishigaki, Shino Fujimoto, Yoshimitsu Takahashi, Shiori Kimura, Keiko Aijo, Mami Takayanagi, Shuichi Mizuta, Togen Masauji, Yasufumi Masaki: A Case Report on Dysgraphia in a Patient Receiving Blinatumomab: Complex Characters Are Easy to Find in a Handwriting Test, *Medicina*, 58(6): 733; 0, 2022.
- 5 (Koshino A), Takaeda C, Matsuno T, Kitajima S, Iwata Y, Sakai N, Nagahama K, Niida Y, Saito T, Yokoyama H, Wada T: Membranous Nephropathy-Like Apolipoprotein E Deposition Disease with Apolipoprotein E Toyonaka and Homozygous Apolipoprotein E2/2 without Dyslipidemia, with Characteristic Electron-Dense Deposits., *Case Rep Nephrol Dial.*, 12: 2; 96, 2022.

短報

- 1 及川陽三郎, 望月恒太, 村上学: 石川県におけるマグニ相の変遷～主に金沢市と能登地方について～, *ダニ研究*, 16号/17号の合本: 17-24, 2022.
- 2 Takanobu Takata, Akiko Sakasai-Sakai, Masayoshi Takeuchi: Intracellular Toxic Advanced Glycation End-Products May Induce Cell Death and Suppress Cardiac Fibroblasts, *Metabolites*, 12: 7; 615, 2022.

その他

- 1 (大久保孝義), 門田文, 原田亜紀子, 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 追跡・分析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)国民代表集団のコホート研究によるウィズ・コロナ時代の健康格差・健康寿命の規程要因の
解明および健康調査のオンライン化の検討：NIPPON DATA 80/90/2010 令和3年度総括・分担研究報告書(研究代表者
三浦克之), 28-45, 2022.

- 2 Ura H, Togi S, Iwata Y, Ozaki M, Niida Y: Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi001-A, from a patient bearing a heterozygous c.772 + 3_772 + 4dup mutation in the ACVRL1 gene leading Telangiectasia, hereditary hemorrhagic, type 2 (HHT2), Stem Cell Res, 61: 102743, 2022.
- 3 Ura H, Togi S, Iwata Y, Ozaki M, Niida Y: Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi002-A, from a patient bearing a heterozygous c.6362_6364del mutation in the NIPBL gene leading Cornelia de Lange syndrome (CdLS), Stem Cell Res, 63: 102860, 2022.
- 4 Ura H, Togi S, Hatanaka H, Niida Y: Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi004-A, from a patient bearing a heterozygous c.1832delG mutation in the APC gene leading familial adenomatous polyposis (FAP), Stem Cell Res, 63: 102867, 2022.
- 5 Ura H, Togi S, Hatanaka H, Niida Y: Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi003-A, from a patient with trichothiodystrophy 1 (TTD1) bearing compound heterozygous missense mutations in the ERCC2 gene., Stem Cell Res, 64: 102885, 2022.
- 6 Ura H, Togi S, Hatanaka H, Niida Y: Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi005-A, from a patient with Epidermodysplasia verruciformis (EV) bearing homozygous splicing donor site mutation in the TMC8 gene., Stem Cell Res, 64: 102926, 2022.

学会・研究会発表

国際学会 (一般演題)

- 1 Matsuba S, Onai N: An optimized small molecule inhibitor cocktail supports maturation of dendritic cells in GM-CSF mouse bone marrow culture, The 28th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, 東京, 2022.06.

全国学会・研究会 (特別講演)

- 1 新井田要: 遺伝子解析の pitfall 遺伝学的検査受託の立場から, 第29回日本遺伝子診療学会大会, 金沢, 2022.07.
- 2 新井田要: 遺伝学的検査に基づく個別化医療の黎明期 ~次世代シーケンサの実臨床への応用~, 日本DNA多型学会第31回学術集会, 金沢, 2022.11.

全国学会・研究会 (シンポジウム)

- 1 西園啓文, 若山照彦: ライフサイエンスイノベーションウェビナー ~最新の生殖工学と宇宙空間(無重力下)研究・最前線~, 一般社団法人日本分析機器工業会ライフサイエンスイノベーションウェビナー, オンライン, 2022.03.
- 2 [Etsuo Susaki], Hirofumi Nishizono: Analysis, reconstruction and synthesis of multicellular systems., 55th Annual Meeting of the Japan Society of Developmental Biologists, 金沢, 2022.04.
- 3 Shintaro Matsuba, Nobuyuki Onai: An optimized small molecule inhibitor cocktail supports maturation of dendritic cells in GM-CSF mouse bone marrow culture., The 28th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, 東京, 2022.06.
- 4 新井田要: 結節性硬化症, 第46回日本小児皮膚科学会学術大会, 東京, 2022.07.
- 5 西園啓文: マウスおよびツパイを用いた生殖補助医療技術の研究, 第62回日本先天異常学会学術集会, 金沢, 2022.07.
- 6 新井田要: 遺伝のお話し, 第10回日本結節性硬化症学会学術総会, 米子, 2022.09.
- 7 新井田要: ゲノム医療における難病の遺伝学的検査, 第62回日本臨床化学会年次学術集会, 富山, 2022.10.
- 8 新井田要: 遺伝性出血性毛細血管拡張症, 第61回日本鼻科学学会総会・学術講演会, 金沢, 2022.10.
- 9 橋本明史, 宮下知治, 島崎猛夫, 源利成, 高村博之: バレット食道から発癌過程での微小環境の変化と GSK3 β 阻害に

よる抑制効果, 第 33 回日本消化器癌発生学会総会, 東京, 2022.11.

全国学会・研究会 (一般演題)

- 1 國井建司郎, 杉木滋, 牛本千春子, 井上慎也, 森田展代, 坂田ひろみ, 八田稔久, 石垣靖人, 宮澤克人: 組織学的アプローチによる CaOx Crystal 形成起源の追及, 第 31 回泌尿器科分子・細胞研究会, Web, 2022.02.
- 2 福淳史, 瀧康彦, 中村有香, 谷田育宏, 野崎香於利, 市堰徹, 石垣靖人, 下平滋隆, 大澤敏, 川原範夫: SphereRing® を用いて脂肪由来幹細胞より形成されたスフェロイドの解析, 第 21 回日本再生医療学会総会, Web 開催, 2022.03.
- 3 瀧康彦, 福淳史, 中村有香, 谷田育宏, 野崎香於利, 市堰徹, 石垣靖人, 下平滋隆, 大澤敏, 川原範夫: 温度応答性培養皿 Cepallet® によって作製された脂肪由来幹細胞シートの走査型電子顕微鏡での形態学的な観察, 第 21 回日本再生医療学会総会, Web 開催, 2022.03.
- 4 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 瀧野純一, 郡山恵樹, 古川絢子, 那須隆斗, 菊池千草, 長嶺憲太郎, 堀隆光, 松永民秀: 生活習慣病における新たな概念 Toxic AGEs (TAGE), 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, 2022.03.
- 5 塩谷晃広, 小豆澤定史, 鄭劍波, 郭シン, 浦大樹, 新井田要, 伊藤透, 山田壮亮: 肝芽腫における perilipin-2 の発現の違いとその予後との関連について, 第 111 回 日本病理学会総会, 兵庫, 2022.04.
- 6 (岡元千明), 中島有紀, 森河裕子, 成瀬優知, 城戸照彦, 石崎昌夫, 櫻井勝, 中川秀昭: ストレスチェック制度 高ストレス者面談に関する活動報告, 第 95 回日本産業衛生学会, 高知, 2022.05.
- 7 (阿部智絵), 竹田安孝, 佐久間一郎, 岡田瑞穂, 佐々木彩華, 別所瞭一, 佐藤茉欧, 橘内博哉, 櫻井勝: 2 型糖尿病におけるアログリプチン/メトホルミン配合錠とビルダグリプチン/メトホルミン配合錠の有効性に関する比較検討, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2022.05.
- 8 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信: 生活習慣病予防における新規ターゲット Toxic AGEs (TAGE), 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2022.05.
- 9 逆井(坂井)亜紀子, 高田尊信, 竹内正義: グリセルアルデヒド(GA)および GA 由来 AGEs(TAGE)による骨芽細胞障害, 第 65 回日本糖尿病学会年次学術集会, 神戸, 2022.05.
- 10 (飯塚真理子), 五十川雅裕, 河野智子, 絹田皆子, 大塚礼, 櫻井勝: 持続可能で健康的な食習慣の実現に向けたヘルスプロモーション戦略, 第 58 回日本循環器病予防学会学術集会, オンライン, 2022.06.
- 11 森河裕子, 櫻井勝, 石崎昌夫, 成瀬優知, 城戸照彦, 中川秀昭, 永山恵美, 寺西 敬子: 若年労働者の生活習慣の変化とヘルスリテラシー, 第 58 回日本循環器病予防学会学術集会, オンライン, 2022.06.
- 12 藤本圭司, 原口貴敏, 熊野奨, 山崎恵大, 野村佳苗, 向井清孝, 沖野一晃, 足立浩樹, 横山仁, 古市賢吾: ステロイド依存性微小変化型ネフローゼ症候群に対する低用量リツキシマブ療法後の再発に関する検討, 第 65 回日本腎臓学会学術総会, 神戸, 2022.06.
- 13 竹内正義, 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 瀧野純一, 郡山恵樹, 松永民秀: 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), 第 22 回日本抗加齢医学会総会, 大阪, 2022.06.
- 14 (相古千加), 山本亮, 小野宗範, 谷口真, 伊藤哲史: マウス下丘の単一細胞トランスクリプトーム解析, 日本音響学会聴覚研究会, 内灘, 2022.06.
- 15 三井善崇, 佐藤仁志, 藤澤麗子, 新井田要, 犀川太: ナトリウムチャンネル阻害剤の有効性を契機に診断に至った SCN8A 関連発達性てんかん性脳症の一例, 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 群馬, 2022.06.
- 16 (竹田安孝), 佐久間一郎, 平光伸也, 岡田瑞穂, 植田真一郎, 櫻井勝: 脂質異常症患者におけるペマフィブラートの有効性に関する検討 アポ B-48 の改善効果に関する検討 多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較試験(PROUD48), 第 54 回日本動脈硬化学会総会, 久留米, 2022.07.
- 17 (相古千加), 山本亮, 小野宗範, 谷口真, 伊藤哲史: マウス下丘の単一細胞トランスクリプトーム解析, NEURO2022, 宜野湾, 2022.07.
- 18 新谷明里, 坂田ひろみ, 盛口敬一, 友杉充宏, 酒井大輔, 塚田剛史, 谷口真, 浅野雅英, 島田ひろき, 大谷浩, 東海林博樹, 八田順子, 八田稔久: マウスの皮膚バリア形成におけるメラノコルチン 5 受容体の役割, 第 62 回日本先天異常学会学

術集会, 金沢, 2022.07.

- 19 逆井良: 53BP1- and BRCA2-dependent biphasic repair of replication-mediated one-ended DNA double-strand breaks, 第9回DNA損傷応答ワークショップ, 唐津, 2022.07.
- 20 高田尊信, 逆井 - 坂井亜紀子, 竹内正義: 毒性終末糖化産物(TAGE)が引き起こす心筋細胞及び心臓線維芽細胞障害, 第70回日本心臓病学会, 京都, 2022.09.
- 21 宇谷公一, 逆井良, 岩淵邦芳, 樋口雅也: Regulation of DNA damage repair pathway by the deubiquitinating enzyme USP10, 第81回日本癌学会学術集会, 横浜, 2022.09.
- 22 逆井良, 砂谷優実, 松井理, 岩淵邦芳: 53BP1- and BRCA2-dependent biphasic repair of replication-mediated one-ended DNA double-strand breaks DNA複製を介した one-end DNA二本鎖切断の53BP1とBRCA2による二相性修復, 日本放射線影響学会第65回大会, 大阪, 2022.09.
- 23 櫻井勝, 中島素子, 平山順, 中田明恵, 池田美智子, 村井裕: 高校生における6時間未満の睡眠と心と体の不調の関連, 第81回日本公衆衛生学会総会, 甲府, 2022.10.
- 24 中島素子, 櫻井勝, 林田光, 平山順, 中田明恵, 池田美智子, 村井裕: 高校生における授業中の居眠りと睡眠習慣・生活習慣との関連, 第81回日本公衆衛生学会総会, 甲府, 2022.10.
- 25 谷口真, 長屋進吾, 湯山耕平, 幸谷愛, 五十嵐靖之, 岡崎俊朗: 血病細胞におけるスフィンゴミエリン合成酵素2によるセラミド代謝を介したエクソソーム放出促進と抗がん剤耐性獲得について, 第15回セラミド研究会学術集会・第16回スフィンゴセラピィ研究会 合同年会, 札幌, 2022.10.
- 26 池田崇之, 吉竹佳乃, 吉富泰央, 高辻英仁, 石垣靖人, 米倉秀人: EPAC2はヒト微小血管内皮細胞の管腔形成において負の制御因子として働く, 第95回日本生化学会大会, 名古屋, 2022.11.
- 27 桂康貴, 熊野奨, 林真理恵, 山之内啓貴, 松田雄斗, 野村和利, 白川智1, 楠野優衣, 矢部友久, 原口貴敏, 宮竹敦彦, 沖野一晃, 林憲史, 藤本圭司, 横山仁, 岡島英明, 古市賢吾: 生体肝移植22年目の腎生検で、糸球体に多彩な免疫グロブリンおよび補体の沈着を認めた一例, 第52回日本腎臓学会西部学術大会, 熊本, 2022.11.
- 28 山之内啓貴, 藤本圭司, 喜多芹菜, 山崎恵大, 熊野奨, 宮竹敦彦, 沖野一晃, 林憲史, 横山仁, 古市賢吾: COVID-19ワクチン接種後に再発した微小変化型ネフローゼ症候群の一例, 第52回日本腎臓学会西部学術大会, 熊本, 2022.11.
- 29 松田雄斗, 佐久間愛美, 野村和利, 熊野奨, 原口貴敏, 宮竹敦彦, 沖野一晃, 林憲史, 藤本圭司, 足立浩樹, 古市賢吾, 藤井愛, 岡田圭一郎: Pembrolizumabによる薬剤性間質性腎炎に対してステロイド治療が有効であった2例, 第52回日本腎臓学会西部学術大会, 熊本, 2022.11.
- 30 Shintaro Matsuba, Nobuyuki Onai: An optimized small molecule inhibitor cocktail supports maturation of dendritic cells in human monocyte derived dendritic cell culture system., The 51th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology., Kumamoto, 2022.12.
- 31 剛澄仁, 浦大樹, 新井田要: 患者末梢単核球由来全長cDNAを用いた新規オンデマンド遺伝子検査法の確立とその評価, 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜, 2022.12.
- 32 尾崎守, 池田敏郎, 遠藤俊明, 新井田要: KMU統合型アプリケーションによる相互転座保因者の解析結果について, 第67回日本人類遺伝学会, 横浜, 2022.12.

地方学会・研究会（一般演題）

- 1 三井善崇, 佐藤仁志, 新井田要, 中村清邦, 森河万莉, 藤澤麗子, 岡島英明, 犀川太: 喉頭軟化症を合併したPelizaeus-Merzbacher病の一例, 第80回日本小児神経学会北陸地方会, WEB, 2022.02.
- 2 和田都, 三井善崇, 佐藤仁志, 新井田要, 犀川太: 長期療養を要する予後不良の患者とその家族に寄り添うということ, 第42回北陸臨床遺伝研究会, WEB, 2022.02.
- 3 伊藤順庸, 犀川太, 新井田要: 保因者診断の対応に苦慮したプロピオン酸血症の1例, 第42回北陸臨床遺伝研究会, WEB, 2022.02.
- 4 山口礼門, 安澤数史, 清水晶, 新井田要, 山田壮亮, 筒井清広, 田中武司: 疣贅状表皮発育異常症の1例, 日本皮膚科学

会北陸地方会 第 473 回例会, 金沢, 2022.02.

- 5 岡田直樹, 小林あずさ, 藤澤麗子, 犀川太, 新井田要: 新生児期に発症したプロテイン C 欠損による電撃性紫斑病, 第 40 回日本血液学会北陸地方会, WEB, 2022.06.
- 6 三井善崇, 佐藤仁志, 藤澤麗子, 犀川太, 新井田要: Na⁺チャネル阻害薬の治療効果が診断の契機となった SCN8A 遺伝子関連発達性てんかん性脳症の 1 例, 第 335 回日本小児科学会北陸地方会, 20220612, 2022.06.
- 7 及川陽三郎, 村上学: 石川県能登地方および金沢市のマダニ刺症とダニ媒介性疾患に関するこれまでの疫学的調査結果, 第 39 回北陸病害動物研究会, 内灘, 2022.07.
- 8 土岐真, 伊藤順庸, 犀川太, 新井田要: 低 K 血症が持続し Gitelman 症候群と診断した女子例, 第 27 回日本小児科学会石川地方会, 金沢, 2022.09.
- 9 桂康貴, 松田雄斗, 熊野奨, 沖野一晃, 國井建司郎, 近沢逸平, 林真理恵, 楠野優衣, 山之内啓貴, 白川智彦, 野村和利, 矢部友久, 原口貴敏, 宮竹敦彦, 林憲史, 藤本圭司, 横山仁, 井口太郎, 田中達朗, 宮澤克人, 古市賢吾: Marginal Donor から提供された献腎移植の 1 例, 第 30 回北陸腎疾患・血液浄化療法研究会, 金沢, 2022.10.
- 10 山之内啓貴, 藤本圭司, 喜多芹菜, 山崎恵大, 熊野奨, 宮竹敦彦, 沖野一晃, 林憲史, 横山仁, 古市賢吾: COVID-19 ワクチン接種後に再発した微小変異型ネフローゼ症候群の一例, 第 30 回北陸腎疾患・血液浄化療法研究会, 金沢, 2022.10.
- 11 小野弘登, 山口礼門, 清水晶, 荒井美奈子, 新井田要: HRAS 遺伝子変異を同定した Schimmelpenning-Feuerstein-Mims 症候群の 1 例, 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 富山, 2022.10.
- 12 及川陽三郎, 望月恒太, 村上学, 小野弘登: 抗紅斑熱群リケッチアモノクローナル抗体 S3 に認められた非特異反応?, 第 77 回日本衛生動物学会西日本支部大会 第 17 回日本衛生動物学会西日本支部例会, Web 開催, 2022.11.
- 13 中島素子, 櫻井勝, 村井裕: 高校生の居眠りとその要因についての検討, 第 78 回北陸学校保健学会, 金沢, 2022.11.
- 14 藤井愛, 喜多芹菜, 佐久間愛美, 岡田圭一郎, 沖野一晃, 林憲史, 藤本圭司, 山崎雅英, 古市賢吾: 血漿交換とリツキシマブ投与が有用であった血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例, 第 43 回日本アフェレシス学会学術大会, 金沢, 2022.11.
- 15 島田瑤子, 山口礼門, 多賀史晃, 藤井俊樹, 竹田公信, 清水晶, 笹川寿之, 村上学: 子宮頸がん頭蓋骨転移巣に生じた偽性ハエ症の 1 例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第 476 回, 富山, 2022.12.
- 16 藤井愛, 砂谷優実, 沖野一晃, 林憲史, 藤本圭司, 岩淵邦芳, 横山仁, 古市賢吾: 糖尿病性腎症と糸球体内 VI 型膠原繊維 (COL6) の蓄積に関する検討, 第 33 回日本糖尿病性腎症研究会, 金沢, 2022.12.
- 17 矢部友久, 野村和利, 藤井愛, 沖野一晃, 林憲史, 藤本圭司, 横山仁, 古市賢吾: 深層学習を用いた糖尿病性腎臓病の腎組織に関する検討, 第 33 回日本糖尿病性腎症研究会, 金沢, 2022.12.
- 18 内山恵理, 野村史絵, 山口礼門, 竹田公信, 清水晶, 新井田要: アトピー性皮膚炎を併発した無汗性外胚葉形成不全症の 1 例, 日本皮膚科学会北陸地方会 第 476 回例会, 富山, 2022.12.

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4年10月15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 新井田 要 教授

（総合医学研究所 先端医療研究領域）

生活習慣病の予防と早期発見のために
～今日からできる健康長寿の秘訣教えます～

【講 演】

蛋白が糖まみれに？見直そう食生活

金沢医科大学 総合医学研究所 先端医療研究領域 准教授 坂井 亜紀子

座長 新井田 要

金沢医科大学 総合医学研究所 先端医療研究領域 教授

【特別講演】

今日聞いておいてよかった！～糖尿病との上手な付き合い方～

金沢医科大学 医学部 糖尿病・内分泌内科学 教授 熊代 尚記 先生

座長 新井田 要

金沢医科大学 総合医学研究所 先端医療研究領域 教授

総合医学研究所市民公開セミナー開催にあたって

本学総合医学研究所の令和4年度市民公開セミナーが標記の通り開催された（主催：金沢医科大学総合医学研究所・北國新聞社、後援：石川県医師会・テレビ金沢・エフエム石川）。

横山仁研究所長の挨拶の後、坂井亜紀子准教授（総合医学研究所先端医療研究領域）から「蛋白が糖まみれに？見直そう食生活」と題する講演があった。糖の摂りすぎが健康に良くないのは周知の事実であるが、何故よくないのか？その本当のところは一般にはあまり知らされていない。本講演では、糖がタンパク質と結びつくことでAGEs（終末糖化産物）が形成され、これが生体の様々な機能を障害することが紹介された。中でも毒性の強いTAGEが問題となり、様々な食生活の工夫が提示された。

続いて熊代尚記教授（金沢医科大学医学部糖尿病・内分泌内科学）より「今日聞いておいてよかった！～糖尿病との上手な付き合い方～」というタイトルで特別講演が行われた。食事のバランス、食べる時間、食品を摂る順番、運動、睡眠など糖尿病に関わる生活習慣の全てが網羅的に解説され、各々の項目で生活改善のヒントが述べられた。講演時間いっぱいの熱弁となったが、熊代教授は講演後も市民からの個別相談に熱心に応じられていた。

当日は学内外より111名の参加者を得、特に一般市民から多くの質問の声が上がったことは、生活習慣病・健康長寿に対する高い関心を示すものであった。

（総合医学研究所 新井田 要 記）

【講演】

蛋白が糖まみれに？見直そう食生活

金沢医科大学 総合医学研究所 先端医療研究領域 准教授 坂井 亜紀子

「糖」は必須の栄養素であり、体を動かすエネルギー源となる。一方、糖の過剰摂取は糖化ストレスを誘発し、生活習慣病を引き起こす危険性を高める。糖化ストレスの原因物質は、糖と蛋白質が非酵素的に反応して生成された終末糖化産物（AGEs）であり、これらは体内における様々な障害を引き起こすことが明らかとなっている。AGEsの中でも、糖代謝中間体であるグリセルアルデヒドに由来するAGEsは細胞毒性が強いのみならず、反応速度が非常に早く、毒性AGEs（Toxic AGEs; TAGE）と呼ばれる。これまでに我々は、細胞内における蛋白質のTAGE化によって、異常構造形成といった糖化ストレスが上昇するのみならず、酸化ストレスまで誘発されていることを明らかにしている。また、健常者と比較して、生活習慣病の一つである非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者、さらに肝がん患者の血液中では、疾患の進行につれてTAGE量が増加していることから、肝疾患の発症・進展とTAGE量が相関していることが示唆された。これらの研究成果などから、TAGEが生活習慣病に深く関与することが予想されるため、TAGEの蓄積を抑制することが生活習慣病の予防に重要であると考えられる。

TAGEの蓄積を抑えるためには食事由来のAGEsの摂取、および体内のAGEs蓄積を促進する過剰な糖の摂取を控えることが重要である。また、体内におけるAGEs蓄積抑制として排出、形成阻害、分解の3つの機構が挙げられるが、これらに関して糖化ストレスによる影響を免れない。一方、糖化ストレスを軽減する効果を持つ素材が報告されつつあるため、それらの有効活用と共に、TAGEに対する理解とその防御機構の解明および応用により生活習慣病の予防や治療に貢献することが期待される。

【特別講演】

今日聞いておいてよかった！～糖尿病との上手な付き合い方～

金沢医科大学 医学部 糖尿病・内分泌内科学 教授 熊代 尚記

糖尿病患者さんは増え続けています。日本では1000万人を超え、成人男性の6人に一人、成人女性の10人に一人が糖尿病と算出されています。糖尿病には様々なタイプがありますが、およそ9割を占める2型糖尿病は生活習慣の乱れが主な原因となっています。従って、生活習慣を良い状態に保つことが、糖尿病、更には高血圧症や脂質異常症を含む生活習慣病を良い状態に保ち、その先の生活を脅かす怖い合併症を予防することにつながります。生活習慣には食事・運動・睡眠の3つの要素があります。どれも難しく考えると生活が嫌になってしまいます。病気についての基本的な知識と治療についての基本的な考え方を身に付け、ご自身の生活の中であと一歩何ができそうか、本講演を聞きながら考えてみて頂ければと思います。

具体的には、普段は殆ど症状のない糖尿病について、なぜ通院や入院をして治療を受けた方が良いのか、診察室では十分に伝えきれない大事なことをお伝えします。何がどのように怖いのか、整理してお伝えします。敵を知れば、例え叶わない敵でも、見えない敵を相手にするより怖くありません。敵を知ったうえで、治療の目標をどのように決めていくのかについても、お話しします。そして、その治療目標に向けて、食事・運動・睡眠をどうしたらよいのか、様々なヒントをわかりやすく解説します。理想と現実のはざままで何ができそうか、一緒に考えていただければと思います。生活習慣を頑張っているのに上手くいかない場合の対処・サポートについてもお話しします。

最後に、糖尿病と上手く付き合うということは、糖尿病であることを中心に置いて生活するのではない、ということを強調しておきます。糖尿病だからこう生活しなきゃではなく、ご自身の人生の目標や日々のささやかな楽しみを大切に続けるために、糖尿病とはこんな感じで付き合おう、という考え方が大事です。

本日の講演が、明日からの皆様の糖尿病との上手な付き合い方の一助となることを心から願っております。

令和4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5年3月24日（金） 13:00～17:50

場所：金沢医科大学 医学教育棟 5階 E 51 講義室

【所員及び研究部等 研究成果発表】

1. 間葉系幹細胞の機能制御に関わる分子メカニズムの解明
堀江 哲寛 細胞機能研究分野
2. ATF6 欠損マウスが示す意外な表現型
岩脇 隆夫 細胞医学研究分野
3. スフィンゴミエリン合成酵素阻害剤の開発と現状
谷口 真 ゲノム損傷応答研究分野
4. 細胞内グリセルアルデヒドにより引き起こされる心血管系細胞障害
高田 尊信 遺伝子機能研究分野
5. 毒性終末糖化産物（TAGE）の毒性と挙動
坂井 亜紀子 糖化制御研究分野
竹田 健史 糖化制御研究分野
6. 次世代シーケンサーを用いた TSC スプライシング解析
浦 大樹 ゲノム疾患研究分野
7. iPS 細胞を用いたヒト神経系の医学生物学研究のための基盤技術の開発
加藤 友久 ヒト幹細胞制御研究分野
8. 哺乳類卵管液中に存在するシグナル分子としてのアミノ酸の機能解析と応用
西園 啓文 動物管理室
本学における実験動物飼育環境の評価および動物実験計画書の申請・審査業務
改善方法の検討
松葉 慎太郎 動物管理室
9. 変形性膝関節症の脂肪由来幹細胞を用いた幹細胞療法における滑液の影響
坂本 卓弥 機器管理室
10. 診療放射線従事者の放射線白内障と水晶体被ばく線量との関係
初坂 奈津子 環境原性視覚病態研究部
11. 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
12. パラダイムシフトとスフェロイド・オルガノイド共培養
島崎 猛夫 アンチエイジング研究分野

総合医学研究所 令和4年度研究セミナーの開催報告

総合医学研究所令和4年度研究セミナーが、令和5年3月24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症対策として、マスク着用、手指消毒、ソーシャルディスタンスの確保を施した上で実施された。総参加人数は38名であった。

開催に先立ち、横山 仁教授（総合医学研究所所長）による開会挨拶が行われ、引き続き、生命科学領域（5分野）、先端医療研究領域（4分野）、共同利用センター（2分野）、プロジェクト研究センター（1分野）の所員から研究発表がなされた。それぞれの分野では基礎・臨床に関連する多岐にわたる研究が進められており、総合医学研究所員として申し分のない質の高い研究内容と、専門分野の異なる聴衆にも興味深く分かりやすい素晴らしい発表がなされた。

今年度は若手研究者の研究活動の励みになるように、特に優れた発表者2名に対し、総合医学研究所 所長賞が授与された。講師以下の受賞歴のない研究者を対象に、発表内容とプレゼンテーションの2項目が評価された。評価者として会場参加者全員が無記名で2項目について5段階評価を行い、これらの合計平均点から上位2名が選出された。堀江 哲寛助教（細胞機能研究分野、演題名：「間葉系幹細胞の機能制御に関わる分子メカニズムの解明」）、西園 啓文講師（動物管理室、演題名：「哺乳類卵管液中に存在するシグナル分子としてのアミノ酸の機能解析と応用」）の両者が受賞となった。2名には横山教授から賞が授与され、激励の言葉をかけられた。

研究セミナー閉会の挨拶は石垣 靖人教授（総合医学研究所副所長）から行われ、盛況のうちに終了した。

（総合医学研究所 糖化制御研究分野 坂井 亜紀子 記）

<2. 広報活動>

細胞機能研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2022.8.2	北國新聞	泉丘高校生が医療実習体験

細胞医学研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2022.10.4	NHK-BS プレミアム	ヒューマニエンス「“疲労” 捉えにくい生体アラーム」にて疲労と細胞ストレスに関する研究の最新知見を紹介

糖化制御研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2022.10.15	北國新聞	北國健康生きがい支援事業

腫瘍制御研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2022.4.3	北國新聞	がん性腹膜炎に新治療
2022.4.4	富山新聞	がん性腹膜炎に新治療

環境原性視覚病態研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2022.4.4	東海テレビ放送 「スイッチ！」	要注意！4月でも強い“紫外線”
2022.7.26	中日新聞	夏の日差し 目にも負担
2022.8.2	北國新聞	エステ超音波で白内障 金沢医科大医師ら論文
2022.8.13	北國新聞	丈夫がいいね 「染み」広がれば白内障リスク
2022.10.18	週刊女性	紫外線を95%以上カット！白内障ケアサングラス
2022.12.20	アクタス	(シリーズ医療・健康特集) 年のせい？白内障と緑内障最新治療
2023.3.30	TBS テレビ 「THE TIME」	「HIFU」で被害に遭った事例

< 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	嘱託 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	8,710
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	5,070
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	4,550
生命科学研究 領域	講師	谷口 真	基盤研究 (B)	スフィンゴミエリン合成酵素2阻害剤による腫瘍免疫亢進を介した新規抗癌剤治療の開発	650 (分担)
プロジェクト 研究センター	教授	佐々木 洋	基盤研究 (B)	頭部 IVR 患者を対象に放射線白内障の線量応答を解明し将来の発症リスクを予測する	650 (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	1,820
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	1,300
生命科学研究 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
生命科学研究 領域	助手	赤井 良子	基盤研究 (C)	動脈硬化症の病態を進行させる小胞体ストレス応答分子 IRE1 が担う新たな役割の解明	1,300

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	新井田 要	基盤研究 (C)	結節性硬化症の超早期治療介入のための神経・精神症状重症度予測バイオマーカーの同定	1,560
先端医療研究領域	特任教授	安本 和生	基盤研究 (C)	スキルス増殖特異活性化シグナルを標的とした胃癌標的治療法の開発	1,430
先端医療研究領域	准教授	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	1,300
先端医療研究領域	助教	竹田 健史	基盤研究 (C)	MuleによるCHK1を介した心筋ストレス応答の制御機序の解明	780
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	390
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)	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	65 (分担)
プロジェクト研究センター	臨床教授	中川 淳	基盤研究 (C)	先端巨大症における成長ホルモン奇異性上昇の生物学的意義；反応振幅の度数分布から	650
プロジェクト研究センター	助教	初坂奈津子	基盤研究 (C)	小児を対象とした眼鏡・サングラスの使用による近視への影響（縦断的調査）	2,470
共同利用センター	特任教授	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	1,170
共同利用センター	特任教授	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－	65 (分担)

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	准教授	村上 学	基盤研究 (C)	蚊媒介感染症に対する水際対策及び予兆検知に必要な基礎データの北陸地方での収集	2,080
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	1,430
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)
生命科学研究領域	教授	石垣 靖人	挑戦的研究 (萌芽)	遺伝的不安定性による変異蓄積量を標的とした新規抗がん剤シーズの開発	1,560
プロジェクト研究センター	嘱託教授	西条 旨子	挑戦的研究 (萌芽)	ダイオキシン高暴露成人男性における脳領域体積と領域間結合の変化についての研究	0 (延長)
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	1,300
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	1,300
共同利用センター	助教	松葉慎太郎	若手研究	低分子化合物を用いたダイレクトリプログラミングによる新たな樹状細胞培養系の樹立	0 (延長)
共同利用センター	助教	坂本 卓弥	若手研究	ネオ抗原由来 mRNA とエクソソームによる個別化医療に資する樹状細胞ワクチンの作製	520
生命科学研究領域	助教	堀江 哲寛	研究活動スタート支援	In silico 解析を活用した EGFR シグナル非依存的な肺がん幹細胞の新規治療標的の探索	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	(公財)喜・榮・ 音興支援財団	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	准教授	逆井亜紀子	北國がん基金	生活習慣病から「がん」 への進展に関わる毒性終 末糖化産物(TAGE)に対 する防御機序の解明	500
先端医療研究 領域	講師	加藤 友久	難治性疾患実 用化研究事業	筋萎縮性側索硬化症 (ALS)に対する遺伝子治 療法の開発	1,300 (分担)
先端医療研究 領域	講師	加藤 友久	北海道大学遺 伝子病制御研 究所 令和4年 度一般共同研 究	ヒト iPS 細胞を用いた樹状 細胞ワクチンの開発	306
先端医療研究 領域	講師	浦 大樹	公益信託 康 本徳丸記念結 節性硬化症関 連神経難病研 究基金	結節性硬化症患者末梢血 由来 iPS 細胞を用いた神 経系分化における TSC2 変異のトランスクリプ トームに与える影響の解 析	2,000
プロジェクト 研究センター	教授	佐々木 洋	総務省	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	15,652
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	23,902 (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	2,250 (分担)

所属名	職名	氏名	種目名	研究課題等	金額(千円)
プロジェクト 研究センター	嘱託 教授	西条 旨子	(公財) 平和中 島財団 2023 (令和5) 年度 国際学術研究 助成	ベトナム枯葉剤散布地域 における胎児期ダイオキ シン暴露指標としての臼 歯エナメル形成度の検討	1,490
共同利用セン ター	特任 教授	櫻井 勝	株式会社オー エムシー(環 境省)	神通川カドミウム汚染流 域の土壌汚染改善後のカ ドミウム体内蓄積量と健 康影響	2,695
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	1,300 (分担)
共同利用セン ター	講師	西園 啓文	医療分野国際 科学技術共同 研究開発推進 事業 Interstellar Initiative	Effect of micro- and nano- plastics on mammalian reproductive systems	3,000
共同利用セン ター	講師	西園 啓文	(公財) 持田 記念医学薬 学振興財団 2022年度 持田記念研究 助成金	神経科学研究におけるよ りヒトに近いモデル動物 作出を目指した遺伝子改 変 Tree Shrew 作製技術の 開発	3,000
共同利用セン ター	講師	西園 啓文	(公財) 武田 科学振興財団	初期発生におけるグリシ ン代謝の機能解明と生殖 補助医療への応用	2,000

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	脂肪由来幹細胞バンクを活用した産学連携および医工連携研究の実施
先端医療研究領域	教授	下平 滋隆	日台健康・医療分野における協力推進に関する覚書(MOU)調印式兼日台国際医療交流シンポジウム(令和4年9月3日、台湾・台北) 主催：Medical Excellence JAPAN (MEJ)、Medical Excellence TAIWAN (METW) 協力：台湾衛生福利部 トピック(Ⅱ)最先端の診断/治療の現状と課題(がん医療、再生医療、細胞治療)コメンテーター日本
先端医療研究領域	教授	下平 滋隆	共同研究契約(日水製薬株式会社) 課題：日水製薬株式会社開発の培地を用いた特定細胞加工物製造方法の構築 1) 血小板抽出物を用いた抗原提示細胞の抗腫瘍作用に関する検証 2) 間葉系幹細胞自動培養システムに用いる培地の検証

< 4. 研究員受け入れ・国際交流 >

研究員受け入れ

対象者	受入期間	受入部門	研究課題
香川あゆみ	2022.4.1 ～ 2023.3.31	生命科学研究領域	脂肪由来幹細胞バンクを活用した産学連携
神田脩一郎	2022.4.1 ～ 2023.3.31	生命科学研究領域	脂肪由来幹細胞バンクを活用した産学連携

国際交流

対象者	受入期間	受入部門	研究課題
台湾・高雄医学大学 楊俊毓学長ら14名	2023.2.1	先端医療研究領域	細胞治療に関する共同研究契約・研究セミナー

編集後記

令和4(2022)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34巻 2023」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ました。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、バイオバンク設立・運用による連携の充実と今後の新棟建設に伴う研究拠点としての更なる発展を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

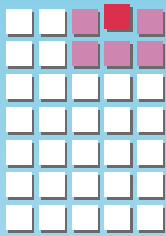
金沢医科大学総合医学研究所年報 第34巻 2023

令和6年3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
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 HAYASHI 株式会社



金沢医科大学

総合医学研究所年報

第34巻 2023

**Annual Report of
Medical Research Institute**

KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

