

金沢医科大学

総合医学研究所年報

第35巻 2024

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5（2023）年5月に漸く終息宣言がなされたCOVID-19パンデミック下においても研究を継続・革新するとともに臨床医学との連携強化を視野に入れて、生命科学研究領域の新たな分野としてトランスレーショナルリサーチ分野（市堰徹教授）を準備し、令和6年4月に開設しました。

また、研究支援の要として各分野における研究とともに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活用の際しての教育、学内外の研究者や学生への支援により、幅広い研究の推進に寄与しています。

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、この5年間に着々と実績を積み上げています。

令和5（2023）年からの新たな取り組みとして、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Medical Research Center（MRC）の建設が着工され、令和6（2024）年8月末に竣工しました。このMRCの利活用において、中心的な役割を果たす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進んでいます。

また、臨床データ・試料の更なる利活用において「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学内外の研究拠点施設として益々の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。

2024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 . 2023 年度 研究活動報告

研究課題一覧	14
--------------	----

生命科学研究領域

分子腫瘍研究分野	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	33

先端医療研究領域

バイオ・デジタル応用研究分野	36
糖化制御研究分野	38
ゲノム疾患研究分野	43
腫瘍制御研究分野	49
iPS 細胞応用医学研究分野	50

プロジェクト研究センター

プロジェクト研究センター	55
戦略的研究部	56
環境原性視覚病態研究部	57
天然変性蛋白質創薬科学研究部	64

共同利用センター	66
----------------	----

Ⅲ . 2023 年 研究業績

生命科学研究領域	78
(分子腫瘍研究分野、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	78
(バイオ・デジタル研究分野、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、iPS 細胞応用医学研究分野)	
プロジェクト研究センター	78
(戦略的研究部、環境原性視覚病態研究部、天然変性蛋白質創薬科学研究部)	
共同利用センター	78

Ⅳ . 研究広報活動・その他

1. セミナー	
市民公開セミナー	80
研究セミナー	85
2. 広報活動	87
3. 外部研究補助金等 (科学研究費、受託研究費等)	88

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、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)
- 3月31日 寄附研究部門「タキサス研究部門(紅豆杉)」を閉設
- 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)

3月31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)」を閉設

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)
- 4月 1日 横山 仁所長再任、副所長に石垣 靖人教授(再任)、新井田 要教授(再任)就任
- 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)

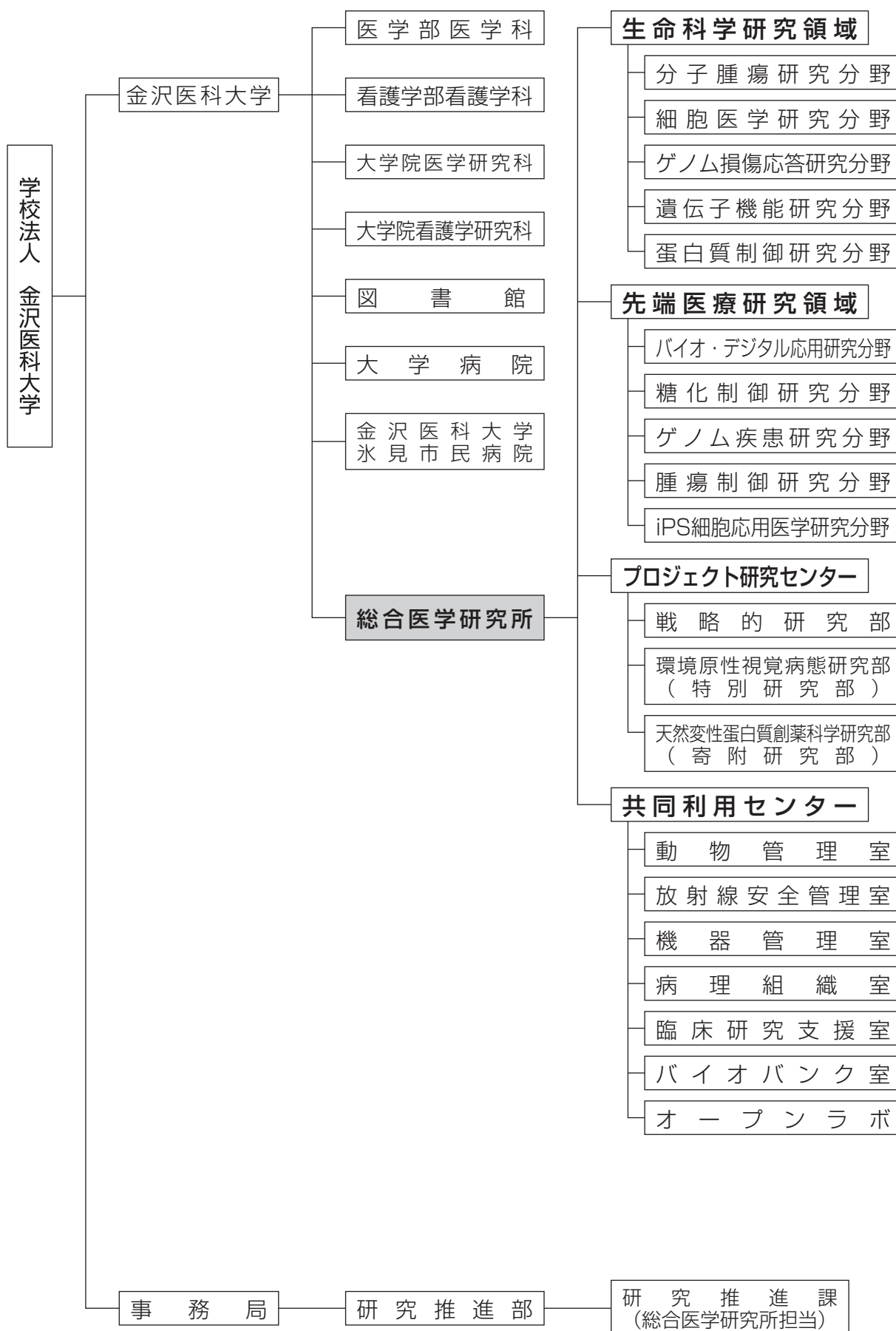
令和5年(2023年)

- 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)
- 3月31日 寄附研究部「先制分子食料科学研究部」を閉設
- 3月31日 寄附研究部「産婦人科微生物・がん免疫研究部」を閉設
- 4月 1日 横山 仁所長再任、副所長に石垣 靖人教授(再任)、新井田 要教授(再任)就任
- 4月 1日 組織の改編
- 10月21日 第35回市民公開セミナー実施(北國新聞20階ホール)

令和6年(2024年)

- 3月 5日～ 8日 第34回研究セミナー実施(金沢医科大学医学教育棟4階E41講義室および病院中央棟4階ホワイエ)

3. 組織図(2024年3月31日現在)



4. 職員名簿 (2024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
--------	-------

分子腫瘍研究分野 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
--------	-------

バイオ・デジタル応用研究分野 Division of Biodigital Technology

准教授	島崎 猛夫
-----	-------

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

嘱託教授	竹内 正義
准教授	坂井 亜紀子
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	碓 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
-----------	-------

iPS 細胞応用医学研究分野 Division of iPS Cell Applied Medicine

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

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

■ 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
特定助手	風間 晃輔
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
准教授（併※）	逆井 良
講師（併）	谷口 真
講師（併）	高田 尊信
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
准教授（併※）	逆井 良
臨床准教授（併※）	藤本 圭司
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
准教授（併※）	逆井 良
講師（併）	礪 澄仁

■ 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

2023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】

分子腫瘍研究分野

石垣 靖人	ナンセンス変異依存 mRNA 分解経路を標的とした抗がん剤シーズの開発
堀江 哲寛	幹細胞性維持機構の解明研究
中村 有香	RNA 結合因子 Y14 のリン酸化が構造に与える影響

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	DNA 損傷修復機構に関する研究
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	漢方製剤のエビデンス研究のスタートアップ～糖毒性への効果を中心に

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 ミリ波・テラヘルツ波による眼部及び皮膚の障害閾値の研究
-------	---

【先端医療研究領域】

バイオ・デジタル応用研究分野

島崎 猛夫	バイオ技術と AI 等のデジタル技術の融合による応用研究 生体模倣システムによる動物実験代替法の開発 細胞リモデリング技術の開発 後天的癌幹細胞仮説の検証
-------	--

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

坂井 亜紀子	毒性終末糖化産物（TAGE）蓄積が及ぼす肝細胞障害への影響解析
竹田 健史	毒性終末糖化産物（TAGE）の細胞内分解経路の解析
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

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
浦 大樹	遺伝学的検査（遺伝子検査、染色体検査）の開発と普及
圃 澄仁	次世代シーケンサーを用いた基礎研究技術の臨床応用
圃 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

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
-------	--

iPS細胞応用医学研究分野

下平 滋隆	ネオアンチゲンおよび WT1 応答 TCR-T 療法に関する研究
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
	再生・細胞医療、遺伝子治療に関する基盤研究

【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	放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究（NEWS）
福田 正道	各種点眼薬の家兎眼の角膜上皮細胞に対する安全性の検討
	—ジクロフェナク Na 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—
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）

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

【共同利用センター】

動物管理室

西園 啓文 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

松葉 慎太郎 微酸性次亜塩素酸水の飲用水としての基礎的検討および動物実験計画書の申請・審査業務改善方法の検討

風間 晃輔 MeCP2 改変スナネズミ及びツパイの生産と遺伝子治療効果の検討

機器管理室

坂本 卓弥 ラミニン E8 断片によるヒト脂肪由来幹細胞への影響

生命科学研究領域 Department of Life Science

分子腫瘍研究分野

Division of Cell and Tissue Biology

1. 研究課題

教 授 石垣 靖人

ナンセンス変異依存 mRNA 分解経路を標的とした抗がん剤シーズの開発

助 教 堀江 哲寛

幹細胞性維持機構の解明研究

助 手 中村 有香

RNA 結合因子 Y14 のリン酸化が構造に与える影響

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 Exon Junction 複合体 (EJC) 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、共同利用センター動物管理室長の西園講師との共同研究を実施する中で、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おり、ようやく成果が出てくるようになった。

堀江助教は wet な実験から in silico の解析までを幅広くこなし、データサイエンス分野に果敢に取り組んでいる。具体的には腫瘍組織内および脂肪由来の幹細胞の研究で成果を上げてきている (堀江哲寛, 石垣靖人: mRNA の異常と抗がん剤シーズ. 月刊「細胞」ニューサイエンス社 10月号 53-54 (2023))。

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) バンクおよび変形性膝関節症患者由来の滑液バンクを活用し、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。本研究テーマには共同利用センター機器管理室の坂本助教も参画してくれており、チームとして各自の得意なところを活かして研究を進めている。

ADSC は間葉系幹細胞の一種であり、変形性膝関節症をはじめとする整形外科領域や乳房再建などの形成外科あるいは美容外科領域での治療用細胞ソースとして広く用いられている。従来汎用されてきた骨髄由来幹細胞と比較すると、採取時の侵襲が軽く大量調製が可能であることや細胞老化の影響が比較的軽微であることなどの利点から上記以外の領域でも大いに利用されてきている。また、ES あるいは iPS 細胞と比較しても、倫理的な問題が少ない、培養にかかる手間や費用が少なく済む、自家移植系が主であるために免疫原性の配慮が少ない、分化さ

せずに投与して治療効果を発揮するといった利点が多く、万能とは言えないまでも疾患や投与方法をしっかりと選べば有効な細胞ソースと考えられている。実際我が国で届出された第二種再生医療等提供計画を集計すると、治療においても研究においても届出数では ADSC が最上位に位置する（令和6年3月時点）。

治療に用いられている ADSC の作用機序としては、大きく2つの作用が知られている。1つは分化能を持つ幹細胞としての作用であり、生体内で欠損した組織や細胞の修復や補填に働いていると考えられている。その根拠としては、試験管内で多様な分化能を示すことが挙げられる。一方で、ADSC は様々なサイトカインやエクソソーム（細胞外小胞、Extracellular Vesicles; EVs）を分泌することが知られており、投与先で分泌することで、免疫抑制効果をはじめとする様々な作用を周辺の組織や細胞に及ぼすことが知られている。

このような ADSC の投与方法としては、大きく分けて2つのやり方がある。1つは脂肪組織を破碎あるいは酵素処理することで、注射針を通過できるフラグメントとし、これを注入する方法がある。破碎方法の代表例が Lipogems 社の Lipogems kit であり、酵素処理法の代表例は Cytori Therapeutics 社のセリューションシステムである。前者の投与形態は Microfragment と呼ばれ、後者は ADRCs（Adipose-Derived Regenerative Cells）と呼ばれて世界的に普及している。総称して間質血管細胞群（Stromal Vascular Fraction：SVF）などと呼ばれることもある。

一方で、ADSC を脂肪組織から酵素処理などによって分離し培養条件下で増殖させたものを投与する場合もある。この過程では Cell Processing Center（CPC）あるいは細胞培養加工施設などと呼ばれる培養室を用いて拡大培養を行う。細胞自体を投与するプロトコルに加えて、細胞から分泌されるエクソソームを精製して投与するプロトコルも研究が進んでいる。そこから出荷された細胞製品が治療用に投与されることになる。このプロセスは法令などに従って、高度に管理された施設とトレーニングされた技術者、医師、コメディカルの連携に加え、工学系のスタッフの参加が必須であり、医工連携による運用が欠かせない。このため、プロセス全体に、多種多様な研究開発課題が山積しており、今後の研究の進展が期待されている。

このような状況のもと、ADSC による治療が広く行われて、研究も進められているが、ADSC のライバルとして注目されてきたのが多血小板血漿（PRP）による治療である。

以上のような背景において、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、疾患や重症度に応じた治療用細胞ソースの選択を可能にしている。

特に培養形態は治療成績に直結する重要な因子であり、ADSC は付着した状態で細胞活性が高いために、マイクロビーズなどの固形物に付着させて培養する方式を研究してきた。中でも、アテロコラーゲンビーズ上での培養方法が有望であり、様々な面から検証実験を実施している。

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く（Matsuba S, Yamamoto R, Ishigaki Y, Nishizono H. Survey of the review process for approved animal protocols and feedback

to education and training. *Journal of Kanazawa Medical University*. 48:81-84 (2023) https://www.kanazawa-med.ac.jp/kenkyu/assets/journal_2023vol48no2.pdf DOI:), 中国での招待公演にも招かれ国際共同研究も進めている (石垣靖人: Biobanks in Japan and at Kanazawa Medical University (KMU). 人類遺伝資源保存職場訓練育成会、天津 (2024.3.15-16)). 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、企業あるいは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。一部は金沢工業大学のテレビCMの中で紹介されている。

なお、石垣教授は日本生化学会評議員や石川県放射線測定技術委員、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きた。昨今の病院職員の英語論文数の減少は大きな課題であり、併任先などで積極的に研究サポートを行ってきた。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間性の糧となる経験になる。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大切と考えている。これは論文を執筆するときも同様であり、事情の許す限り本人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。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、我々が共同研究に参画した企業の培養液が上市される運びとなり、社会貢献を果たすこととなった。

幸いにも、耳鼻咽喉科学の石倉友子先生も2022年度に *Cells* 誌に論文発表して昨年度学位取得に漕ぎ着けたが (*cells*, 27;12 (5) : 765, 2023)、本学の学長賞をはじめとする複数の受賞に輝いており (第59回日本鼻科学会 プラチナ賞 (2020年)、第61回日本鼻科学会 若手優秀発表賞 (2022年)、北辰同窓会研究奨励賞 (2023年))、今後の研究の進展が待たれる。石倉先生が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。

最後になりましたが、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)

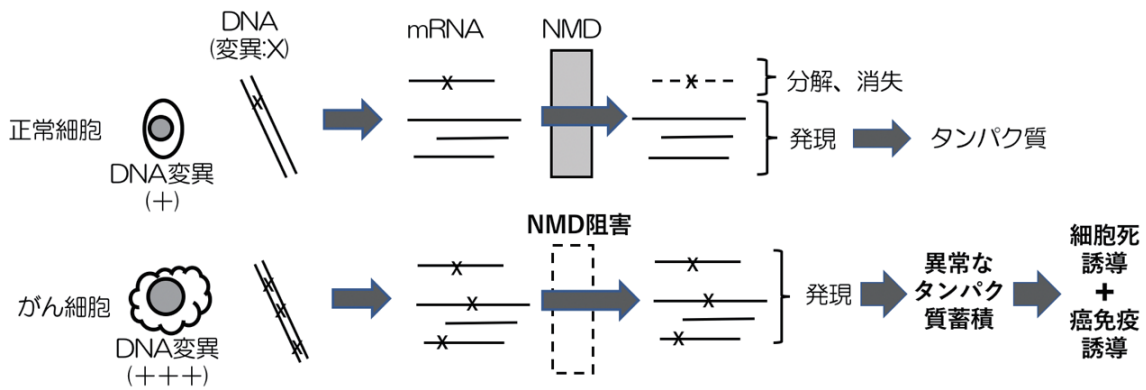
石垣 靖人（教授）

研究課題：ナンセンス変異依存 mRNA 分解経路を標的とした抗がん剤シーズの開発

研究概要

腫瘍における突然変異の蓄積量は肺がんや悪性黒色腫にて高値を示し、ネオアンチゲンとして大量に発現することで、免疫チェックポイント阻害薬が奏功しやすくなる。このような免疫療法の標的は蓄積した変異由来のタンパク質であるが、ゲノムに変異が蓄積すれば翻訳の鋳型となる mRNA の配列にも変異が蓄積している。

特にナンセンス変異を持つ mRNA は細胞内で NMD（nonsense mediated mRNA decay）と呼ばれる経路により選択的に分解されるために、通常変異タンパク質は発現しない。一方で、NMD を人為的に阻害すると多種多様な変異タンパク質を生じることが知られている。このため、腫瘍細胞において NMD を阻害することは、異常なタンパク質の生成を引き起こし、細胞内恒常性を破綻させると共に免疫系に捕捉されて排除されて腫瘍細胞の死滅を誘導できる（下図参照）。



本研究では、特定の変異遺伝子を狙った分子標的薬とは全く別の原理に基づき、ゲノム全体に蓄積した変異量を標的とした非特異的な抗がん剤シーズの開発を目指している。NMD の阻害剤、化合物ライブラリーおよび siRNA ライブラリーを利用して、さまざまなプロトコールを試した結果、培養腫瘍細胞への阻害を効率よく誘導できる系を確立できた。

これまで NMD 関連因子を標的としたノックアウトマウスなどは生まれてこない事から、その阻害薬はかなり毒性が強いことが見込まれてきた。しかし、本申請で標的とする NMD 因子は Y14 遺伝子で、その欠損は血小板減少・橈骨欠損を特徴とする TAR 症候群を発症するが、無事に生育して成人できる。今後は、NMD の阻害における遺伝子発現の変動を網羅的に解析することにより、阻害効果が及ぼす影響と細胞致死効果のメカニズムについて解析していく予定である。

堀江 哲寛（助教）

研究課題：幹細胞性維持機構の解明研究

研究概要

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などに存在し、骨芽細胞・軟骨細胞・脂肪細胞へと分化することで組織の再生が可能である。近年では、強力な免疫調節機能を有していることが明らかとなっており、変形性関節症などの炎症性疾患に対する新たな治療ソースとして臨床現場での応用が広まりつつある。昨年度に引き続き、2023年度は本学整形外科学講座や金沢工業大学、藤田医科大学などと共同で、脂肪由来間葉系幹細胞（Adipose-derived stem cells, ADSCs）に関する研究を行った。ADSCsによる免疫抑制機構は、主に抗炎症性サイトカインや細胞外小胞によって担われていると考えられてきた。一方で最近の研究から、ある種の細胞では低分子代謝産物（メタボライト）が様々な生理活性を発揮していることが示されている。しかし、ADSCs由来のメタボライトが抗炎症作用を有しているかは明らかとなっていなかった。そこで、本学独自のADSCsバンクを活用し、ADSCsの培養上清に対してメタボローム解析を行ったところ、メタボライト X が高濃度で含まれていた。Xによる抗炎症作用を検討するため、ヒト単球由来細胞株 THP-1 細胞から調製した M1-like マクロファージに ADSCs 培養上清あるいは X を曝露し、RNA-seq を実施した。その結果、いずれの処理でも炎症反応に関わる遺伝子の発現が抑制されていた。最後に、既知の X トランスポーター阻害剤適用下で ADSCs 培養上清を曝露したところ、抗炎症効果が顕著にキャンセルされていた。以上の結果は、X を含むメタボライトが ADSCs による「第3の治療因子」であることを示唆する結果であり、X の分泌能を指標とした投与用 ADSCs の品質評価、あるいは X を追加投与することによる治療成績の向上などにつながることを期待される（論文投稿中）。なお、本研究成果の一部は日本生化学会北陸支部第 41 回大会、および本年度の総合医学研究所研究セミナー（ベストポスター賞受賞）で発表した。

生体内には、がん細胞を生み出すがん幹細胞も存在しており、再発や転移の原因のひとつであることが指摘されている。がん幹細胞は既存の治療法に耐性を持つことが知られており、がんの根治にはがん幹細胞を標的とする新たな治療薬の開発が重要である。昨年度から、肺がん幹細胞の機能制御に関わる因子の探索を行っており、既存のデータベースを用いた *in silico* 解析によって、遺伝子 Y が肺がん幹細胞で高発現していることを見出した。そこで、肺がん細胞株 A549 細胞から調製した肺がん幹細胞を用いた *in vitro* 実験を行ったところ、実際に肺がん幹細胞で Y が mRNA およびタンパク質レベルで発現が有意に上昇していることが明らかとなった（論文投稿中）。今後は、Y が肺がん幹細胞の機能にどのような影響を与えているかを検討していく予定である。

中村 有香 (助手)

研究課題：RNA 結合因子 Y14 のリン酸化が構造に与える影響

研究概要

真核生物における mRNA の品質管理機構の一つである Nonsense mediated mRNA decay (NMD) は、エキソン - エキソン ジャンクション複合体 (EJC) や多数の因子が関与している (Ma et al., 2019)。ヒト EJC の構成因子である Y14 においては、PhosTag ゲルによる変異体の解析から、C 末端に位置する Ser166 及び Ser168 の 2 カ所において大部分がリン酸化される。さらに、Ser166 のリン酸化には Ser168 リン酸化が必須であることが明らかにされている (Ishigaki et al., 2015)。リン酸化を引き起こすキナーゼとしては GSK-3 などが提案されている。細胞においては、これらのリン酸化が mRNA の代謝や修飾あるいは mRNA の局在化に影響を及ぼすことが明らかにされている (Hsu et al., 2005, Tastuno & Ishigaki, 2018)。しかし、これらのリン酸化の、生体内における生理学的な意義や分子レベルでの役割については未だに明らかにされていない。

リン酸化される Ser166 及び Ser168 は、いずれも serine/arginine (RS) repeat-containing region (RS 領域) に位置している。RS 領域は特定の立体構造を形成しない天然変性領域 (Intrinsically Disordered Region, IDR) と考えられている。これまでに、ヒト Y14 の立体構造は X 線結晶構造解析や Cryo 電子顕微鏡解析により構造が決定されているが、いずれの解析手法においても Ser166, Ser168 を含む RS 領域の立体構造は決定されていない。本解析では、ヒト Y14 の Ser166 及び Ser168 のリン酸化による C 末端の RS 領域の立体構造への影響を推察するため、解析ソフトウェアを活用して、ヒト Y14 の C 末端の RS 領域 (アミノ酸残基番号 151 ~ 174) について理論的な立体構造の予測を試みた。

まず、リン酸化されていない状態のヒト Y14 の C 末端の RS 領域の理論的な立体構造の予測を試みた。5 回のシミュレーションの結果、得られた 5 種類の立体構造モデルはいずれも α -ヘリックスや β -ストランドといった二次構造を形成していないコイル状の立体構造であった。本領域が IDR であることから予想されるように、特定の立体構造を形成しないフレキシブルな立体構造をとると考えられる。

一方、リン酸化された状態の立体構造モデルは、pSer166 のリン酸基、pSer168 のリン酸基ともに、Ser 残基のリン酸基が RS 領域内の Arg 残基あるいは Lys 残基と salt-bridge を形成することが推察された。さらに、Ser166 と Ser168 のリン酸化に伴い、RS 領域内の salt-bridge を含む水素結合の数は大きく増大し、安定化することが推察された。また、リン酸化されていない状態の RS 領域は N 末端から C 末端にかけて比較的伸びた形状をとるのに対し、リン酸化された状態の RS 領域はコンパクトな形状になる傾向が推察された。

今後は、さらに Y14 の 2 つのリン酸化の生物学的な意義について更に検討していきたいと考えている。

細胞医学研究分野

Division of Cell Medicine

1. 研究課題

教 授 岩脇 隆夫

動物個体レベルで生じる細胞ストレスとその応答機構の実態解明

助 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み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。

2023年度に当分野の室員が著者として発表した論文等は6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の欠損が視細胞の老化と網膜変性に有害であることを示した研究 ([Invest Ophthalmol Vis Sci, 64, 30, 2023](#))、炎症性のIRE1活性で全身性カンジダ症における免疫病原性の進行が規定されていることを示した研究 ([J Clin Invest, 133, e167359, 2023](#))、抗腫瘍免疫の制御機構において樹状細胞で発揮される繊細なIRE1の機能に関する研究 ([Front Immunol, 14, 1209588, 2023](#))、および樹状細胞のウイルス刺激による活性化がIRE1によって制御されていることを示した研究 ([Int J Mol Sci, 24, 10205, 2023](#)) である。

別の1報は小胞体分子シャペロンの役割に関するものである。具体的には炎症性の小胞体ストレス細胞死に対してERdj5が杯細胞で保護的に働くことを示した研究 ([Exp Mol Med, 55, 401-412, 2023](#)) である。残りの1報は2019年度から進めてきた泌尿器科学教室との共同研究に関するものである。具体的には腎結晶形成におけるKeap1およびNrf2など酸化ストレス応答分子の動的変化と予防的役割を示した研究 ([Free Radic Biol Med, 207, 120-132, 2023](#)) である。なお筆頭著者である牛本助教（泌尿器科学）には優秀な学位論文であることが評価されて2023年度の学長賞が贈られた。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

牛本助教の学位審査に必要な論文の掲載決定後には特定機能病院卒の奨励研究へ採択されたため、新たな課題について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、さらに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や遺伝子クローニングおよびタンパク質実験の支援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

2023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以前に見出している。その成果の一部は2022年にNHK-BSプレミアムのテレビ番組で紹介されたが、本年度は論文発表へ向けてデータの質を上げるためにn数を増やした実験が進められた。ただし必ずしも安定した結果が得られる訳でなく、次年度も引き続きデータを積み重ねていく必要があると判断している。また新規採択された科研費・挑戦的研究（萌芽）の提案課題に沿って、ミトコンドリア機能ストレスを可視化すべくDELE1分子の活性化機構を応用したレポーターの開発に取り組んだ。構築したレポーターは約100種類を数え、その性能評価は途中段階にあり次年度へ持ち越す。以上の研究代表者としての課題の他に分担者として新規採択された科研費・基盤研究（B）では胎生期母体炎症暴露と小胞体ストレスの関連性に迫る解析をマウス生体イメージング技術の面から支援している。

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条件的欠損マウスおよび小胞体ストレス可視化技術を用いた研究である。Gould研究室（UCSF）との研究ではIRE1が網膜の老化や光受容体の変性に対して保護的に機能することを明らかにした（*Invest Ophthalmol Vis Sci*, **64**, 30, 2023）。Osorio研究室（Chile大学）との研究では腫瘍に関連した樹状細胞のIRE1機能をXBP1機能と比較しながら解析した（*Front Immunol*, **14**, 1209588, 2023）。またウイルス刺激による樹状細胞の活性化を制御するIRE1の機能が明らかになった（*Int J Mol Sci*, **64**, 30, 2023）。Cubillos-Ruiz研究室（Cornell大学）との研究ではIRE1の炎症性機能が全身性カンジダ症の免疫原性に影響することを明らかにした（*J Clin Invest*, **133**, e167359, 2023）。

また小胞体分子シャペロンのひとつであるERdj5についても韓国のKo研究室（江原大学）と共同研究を進めた。その研究では自身が独自に開発したERdj5欠損マウスが利用され、ERdj5がモデル腸炎において小胞体ストレスを解消することで杯細胞の生存と機能に役立っていることを明らかにした（*Exp Mol Med*, **55**, 401-412, 2023）。

以上に加えてATF6の機能解析や腎臓疾患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

2023年度も前年度に引き続き「ATF6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」について研究を進めた。加えて本年度は「運動後急性腎不全」についても研究の範囲を広げた。

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。前年度は ATF6 α と ATF6 β の二重欠損マウスについて Cre/loxP 技術を駆使しながら解析を行ったが、本年度は ATF6 α 欠損マウスに見られない ATF6 β 欠損マウスで特徴的な表現型を重点的に解析した。ATF6 β 欠損マウスはケージ内を「走り回る」と説明できるような多動的表現型を示すが、その運動量や脳内ドーパミン量などを新たに測定した。さらに同マウスは解剖学的にも意外な特徴も示す。成体の ATF6 β 欠損マウスでは肝臓の一部が横隔膜を貫いて胸腔側へ突出していることを発見した。これらの研究内容は第46回日本分子生物学会年会において発表している。

腎結石形成において前年度までに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できた。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る。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てきた。本年度は Keap1 阻害剤を予めマウスに投与することで GOX の連日投与により形成される腎結石が顕著に減少することを明らかにした。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110回日本泌尿器科学会総会や第33回日本尿路結石症学会・学術集会などにおいて発表され、論文としても公表している (*Free Radic Biol Med*, **207**, 120-132, 2023)。

運動後急性腎不全については低酸素ストレス可視化マウスの解析で技術的な協力をを行い、運動負荷またはバソプレッシン投与により腎臓での低酸素状態を明らかにした。この研究は本学の腎臓内科学教室と共同で行われ、その成果は第66回日本腎臓学会学術総会において発表された。

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

DNA 損傷修復機構に関する研究

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爆量を、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ーター、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

p53 結合タンパク質として私が見出した 53BP1 は、もともとクロマチンと結合し核内に広く分布しているが、DNA 二重鎖切断が発生すると速やかにクロマチンから離れ DNA 切断部位に集積する。この 53BP1 の集積物は光学顕微鏡で点状に観察できるほど大きく、点の一つひとつが DNA 二重鎖切断端であると考えられている。53BP1 には、切断端に結合することで切断端を DNA 分解酵素から守り、切断端どうしを直接結合させる非相同末端結合修復機構での DNA 損傷修復に向かわせる働きがある。近年、53BP1 欠損細胞でミトコンドリア障害が発生し、細胞内の活性酸素種（ROS）が増加するとの報告がなされた。すなわち DNA 損傷修復機能とは関連のない、ミトコンドリアの保護という新たな 53BP1 の機能が見いだされた。神経幹細胞では細胞内 ROS が上昇すると自己複製能が低下することが知られている。そこで、今年度は、本学生化学 I 砂谷優実講師との共同で、神経幹細胞における 53BP1 の働きを調べた。

ヒト神経幹細胞株 ReNcell VM（以後 NSCs）において、siRNA で 53BP1 を欠損させると、neurosphere サイズが低下し、幹細胞としての増殖能、すなわち自己複製能が低下することが分かった。この時、神経細胞、グリア細胞への分化も亢進していた。さらに、53BP1 欠損 NSCs では、ミトコンドリアの形態異常や膜電位異常がみられ、細胞内の ROS が上昇していた。53BP1 欠損 NSCs を ROS スカベンジャーである NAC の存在下で培養すると、neurosphere サイズの低下は見られず、コントロール NSCs と変わらぬサイズの neurosphere が形成された。即ち、53BP1 欠損による自己複製能の低下は細胞内 ROS の上昇が原因であることがわかった。欠損させることで NSCs 内の ROS を上昇させ、自己複製能を低下させるタンパク質として、ATM、FOXO3a などが知られている。そこで、53BP1 欠損に ATM 活性抑制を加える、あるいは 53BP1 欠損に FOXO3a 欠損を加えることで、自己複製能を比較した。その結果、いずれの二重欠損においても、自己複製能の低下は、それぞれ単独欠損による低下と同程度であり、相加的な低下はみられなかった。このことから、53BP1 と ATM、および 53BP1 と FOXO3a は、それぞれ同一経路で協働してミトコンドリアの保護に働き、結果的に NSCs の自己複製能の維持に寄与していることが示唆された。

谷口 真（講師）

研究課題：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

研究概要

スフィンゴ脂質はスフィンゴイド塩基を基本骨格にもつ脂質であり、スフィンゴシン、セラミドやスフィンゴミエリン（SM）などがある。セラミドは細胞内シグナル伝達分子として、細胞死、細胞老化、細胞周期停止やオートファジーに関与する。他方、SMは細胞膜構成脂質として、細胞膜上の脂質マイクロドメイン（脂質ラフト）に多く局在し、増殖因子等の細胞外因子に対する応答を起こす場として機能している。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。

2023年度においては、事務局長を務めるスフィンゴセラピー研究会とセラミド研究会との合同年会（第16回セラミド研究会・第17回スフィンゴセラピー研究会 合同年会）を加賀市のホテルアローレで主催し（2023年11月15日～17日）、現在進行中のSMS-KOマウスを利用したがんモデルとSMS阻害剤開発研究について発表を行うとともに80名を超える参加者による大変盛況な会となった。また、2024年2月29日に開催されたビタミンB研究会2023年度シンポジウムではSMS-KOマウスを利用した疾患モデル確立と病態機序解明について講演を行った。他方、他大学との共同研究において、ゼブラフィッシュ腎臓における造血ニッチにNotchシグナルの介したJam1aが重要であることを示した論文を発表した（iScience, 26: 106508, 2023）。また、現在就任している日本アイソトープ協会放射線安全取扱部 企画専門委員会委員として、日本アイソトープ協会主催の教育訓練講習会アンケートについて、令和5年度実施分をまとめ、令和5年度放射線安全取扱部会年次大会（第64回放射線管理研修会、於：富山国際会議場）においてポスター発表を行った。

遺伝子機能研究分野

Division of Molecular and Genetic Biology

1. 研究課題

教授 岩淵 邦芳

DNA 損傷修復機構に関する研究

講師 高田 尊信

漢方製剤のエビデンス研究のスタートアップ～糖毒性への効果を中心に

2. 研究概要

当分野では、本年度から「終末糖化産物（AGEs）が引き起こす生活習慣病を漢方製剤により予防・緩和する研究」を立ち上げた。AGEs と生活習慣病との関連をテーマとする研究および漢方製剤により生活習慣病の緩和や予防を目的とする研究は、すでに世界中の多くの研究機関で行われている。それに対して、新たな視点をもって研究を立ち上げるために、既知の研究成果をもとに、AGEs の解析を行う上での新たな視点として、（1）1 種類の糖代謝物や非酵素的反応物から、複数の遊離型 AGEs 構造が生成すること、（2）さらにそれらがタンパク質に修飾することにより多種多様な AGEs が生成しうる点に着目した (*Metabolites*, **14**: 3, 2024)。これらの研究には、「質量分析による解析」と「抗体を用いる複数の解析」とを組み合わせることで、同定・定量できる AGEs が広がると予想された (*Metabolites*, **13**: 564, 2023)。一方で、生活習慣病に対する漢方製剤研究の効果を検証するには、原則的には消化・吸収・代謝の過程を考慮する必要がある。しかし当分野では、研究対象とする生活習慣病として、口腔粘膜障害を選んだ。これにより、「あえて消化・吸収・代謝を除外して、細胞に直接引き起こす作用」に限定すれば、合理的な *in vitro* の実験が可能であると考えた (*Metabolites*, **13**: 878, 2023)。一方で、漢方製剤に含まれる低分子化合物の解析に比べて、タンパク質の解析はあまり進んでいない。その点に着目し、従来、細胞内 AGEs の定量に用いた技術を転用して、漢方製剤エキス中のタンパク質を同定・定量する方法を考案した (*Membranes*, **13**: 896, 2023)。なお、高田講師が、上記の着想をもとに令和 6 年度科研費基盤 C への申請を行い、採択が内定した。

3. 共同研究及び臨床医学との連携について

当分野では、薬剤部と連携して、AGEs および漢方製剤に関する論文を 2 報発表した。また当分野、埼玉医科大学、北里大学薬学部および福井県済生会病院との四者による、半夏瀉心湯エキス（日本薬局方収録）の「うがい薬」に関する共同研究を準備中である。

（文責 岩淵 邦芳）

高田 尊信（講師）

研究課題：漢方製剤のエビデンス研究のスタートアップ～糖毒性への効果を中心に

研究概要

2023年度は、当該研究室において、「漢方製剤のエビデンス研究」を軸にした新テーマを開始すること、とくに次年度から3年計画で応募する科研費申請（本年度9月に申請）を視野に入れて、新テーマによる研究のスタートアップをすることが最重要の目標となった。同時に、研究のもうひとつの軸である終末糖化産物（AGEs）について、昨年度以前の研究成果を整理し、同時に新たな視点をもつこととなった。まず、「自らが考案・開発した Slot blotting を用いた AGEs の定量法」に関して、従来の Slot blotting 法および Immunostaining、Western blotting、ELISA、Gas Chromatography-mass spectrum（GC-MS）、Electrospray ionization-MS（ESI-MS）、Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-MS（MALDI-MS）による AGEs 定量と長所・短所を比較し、総説論文として発表した（*Metabolites*, **13**: 564, 2023）。新テーマを立ち上げるにあたり、(1) 細胞内の AGEs の種類は膨大であり、すべての種を同時に解析することが不可能に近いという技術的な問題点、(2) 漢方製剤は、本来は経口投与され、消化・吸収・代謝のステップを経るため、薬効のメカニズムの証明が困難である点が、大きな障害であった。これらの問題点を解決しつつ、生活習慣病を改善する漢方製剤のエビデンス研究を立ち上げるため、口腔・食道・胃粘膜障害に着目した。(1) 口腔および胃粘膜上皮細胞はターンオーバーが7～14日であるため、速成型の AGEs（1～2日）が生成・蓄積する可能性が高いこと、(2) 上記の3種の細胞では、食事性 AGEs および漢方製剤が、直接的に細胞と接触しうることから「あえて消化・吸収・代謝を除外して、細胞に直接引き起こす作用」に限定すれば、合理的な *in vitro* の実験が可能であるとの着想を得た（*Metabolites*, **13**: 878, 2023）。同時に、口腔粘膜上皮細胞 T3-M1 と半夏瀉心湯を用いた予備実験をスタートし、2023年9月には、上記の着想をもとに科研費基盤C（課題名「終末糖化産物に着目した口腔粘膜障害の機序解明と予防・緩和効果をもつ漢方製剤の探索」）の申請を行い、2024年2月29日づけで採択が内定した。また、漢方製剤の成分のうち、タンパク質を解析するための新たな方法を発表した（*Membranes*, **13**: 896, 2023）。一方、今後の AGEs 解析のために、GC-MS、ESI-MS および MALDI-MS を重要視し、これらの技術により解析が可能となる AGEs 修飾タンパク質を、構造ごとに分類・整理し、発表した（*Metabolites*, **14**: 3, 2024）。

その他、10月より薬剤部兼任となったことに伴い、薬剤部において開催される研究推進委員会に定期的に参画し、薬剤部職員による臨床あるいは基礎研究の計画について討議をした。3月末には、薬剤部職員と共同でプロトコル論文を執筆した（投稿中）。

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
- ・ミリ・テラヘルツ波による眼部及び皮膚の障害閾値の研究

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-recogin 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。2023 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、「ユビキチンリガーゼ UBR4 欠損マウスは AOM/DSS 誘導大腸がんを誘発する」(第 70 回日本実験動物学会、つくば) 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

2023 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「ミリ波・テラヘルツ波による眼部及び皮膚の障害閾値の究明」(研究代表者：環境原生視覚病態研究部 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。環境原性視覚病態研究部、東京都立大学、鉄道総合技術研究所との共同研究成果として下記の国際学会に発表した。

Evaluation of biological effects by exposure to 60 GHz millimeter wave in reconstructed human tissue model, Masateru Ikehata, Yukihiisa Suzuki, Toshio Kamijyo, Alfred Kik, Sachiko Yoshie, Takafumi Tasaki, Masami Kojima, Hiroshi Sasaki, 2023 XXXVth General Assembly and Scientific Symposium of the International Union of Radio Science (URSI GASS), Sapporo

(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。

2023 年度は、UBR4 依存性大腸炎関連大腸がんモデルマウスを用いて UBR4 依存性変動タンパク質の検索を主に行った。まず、タモキシフェン投与により腸上皮細胞特異的 UBR4 欠損マウスを用意し、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) により大腸炎および大腸がんを誘導した。次に、AOM 投与後 10 週間後の UBR4 欠損群 (3 検体) および対照群 (3 検体) の大腸上皮タンパク質を用いてプロテオーム解析を行ったところ、各検体から約 8000 種類のタンパク質を得た。同定できたタンパク質定量値を \log_2 変換、欠損値処理をした後、有意差検定を行い、データの多重性の問題を考慮して Permutation-based FDR を実施した。その結果から、 $q < 0.05$ の差異のあったタンパク質 (約 700 種) を得た。これらの中から、候補タンパク質を大腸炎および大腸がんに関連の深いタンパク質を文献調査等から選出し検証を行った。

先端医療研究領域 Department of Advanced Medicine

バイオ・デジタル応用研究分野

Division of Biodigital Technology

1. 研究課題

准教授 島崎 猛夫

- ① バイオ技術と AI 等のデジタル技術の融合による応用研究
- ② 生体模倣システムによる動物実験代替法の開発
- ③ 細胞リモデリング技術の開発
- ④ 後天的癌幹細胞仮説の検証
- 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 機械学習やディープラーニングの登場により、バイオ分野と AI 研究の融合が始まり、世界中で AI 医療や AI 創薬等の概念で研究が活発化している。当研究室では、基礎研究にて発見したわずか数種の重要物質からデジタル技術を活用することで、さらなる候補物質の抽出を行い、それらを再度基礎研究で確認する手法を用いている。具体的には、python 言語を利用した各種機械学習アルゴリズムや畳み込みニューラルネットワーク (CNN) によるプログラムを作成し、バイオ研究で得られたデータを解析することで新たなメカニズムの発見や技術開発を行っている。
- ② 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。これまでに産学連携の結果、本学と企業で共培養容器を開発し、社会実装した。この共培養容器をベースにした新たな生体模倣システムによる動物実験代替法研究を行っている。
- ③ 細胞の主機能は、遺伝子操作なしには分化後は変化しないと思われているが、細胞の本来の機能として、特定の条件下では変化することを見出したことから、細胞がリモデリングする条件とそのメカニズムに関する研究を行っている。
上記①～③の技術を組み合わせることで、将来的にはバイオデジタルツインを実現するための研究となる。デジタルツインとは、現実世界の情報をまるで双子であるかのようにコンピュータ上で再現する技術であり、種々のシミュレーションが可能となるとされている。
- ④ 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するという、いわば「先天的癌幹細胞仮説」が一般的である。しかし、我々は「後天的癌幹細胞説」を支持する現象を発見したため、癌細胞の幹細胞化に関する研究を行っている。
- ⑤ 新規の抗体医薬治療薬による新たな副作用としての書字障害に関する評価方法について、

現状では、世界標準のツールがない。我々は、書字障害に関する評価方法の規格化のための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障害への影響解析

助教 竹田 健史

毒性終末糖化産物 (TAGE) の細胞内分解経路の解析

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

2. 研究概要

糖化制御研究分野においては、生活習慣病の新規原因物質の一つと考えられる毒性終末糖化産物 (Toxic AGEs, TAGE) に関する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。

当研究分野では坂井亜紀子准教授、竹田健史助教、竹内正義嘱託教授の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。

2023年度の具体的な取り組みに関しては：

1) 坂井准教授は、TAGE 前駆体であるグリセルアルデヒド (GA) が細胞死に影響しない程度の低濃度条件下における細胞内の障害機構について、肝実質細胞を用いた解析を行った。特に細胞老化や細胞骨格蛋白質に対する影響について解明を進めている。

2) 竹田助教は、TAGE の細胞内分解経路の解析に関する研究を実施した。DNA 損傷応答に役割をもつ CHK1 蛋白質の切断体が GA 刺激により分解されること、またその分解現象に GA による糖化が関与、さらにはユビキチン-プロテアソーム経路が重要な役割を果たしている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、糖化ストレス研究会、日本抗加齢医学会、日本分子生物学会、日本薬学会の各学会にて発表した。また、2023年度の成果を以下の論文として発表した。① *Cells*, **12**: 2838, 2023 「A Novel Approach: Investigating the Intracellular Clearance Mechanism of Glyceraldehyde-Derived Advanced Glycation End-Products Using the Artificial Checkpoint Kinase 1 d270KD Mutant as a Substrate Model」、② *金医大誌* **48**: 1-11, 2023 「Toxic AGEs (TAGE) と健康 : I. 細胞障害因子としての TAGE」、③ *金医大誌* **48**: 12-21, 2023 「Toxic AGEs (TAGE) と健康 : II. 生活習慣病予測マーカーとしての TAGE」、④ *Biomolecules* **14**: 202, 2024 「Structures of toxic advanced glycation end-products derived from glyceraldehyde, a sugar metabolite」

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關与する2種の終末糖化産物と生体内抗酸化能に關する検討」及び橋爪智恵子特定助教、基盤研究 (C) 「細胞毒性終末糖化産物蓄積阻害によるアルコール性肝障害予防法の開発」、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」、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。2) 国内共同研究として、ウイメンズクリニック 神野正雄院長と子宮内膜組織における TAGE 蓄積と妊娠率との関連に關する共同研究を開始した。また、名古屋市立大院・薬・松永民秀教授との共同研究 (Effect of anagliptin on vascular injury in the femoral artery of type 2 diabetic rats. *Biol. Pharm. Bull.* **47**: 204, 2024) を実施した。さらに、北陸大・薬・鈴木宏一准教授との共同研究 (Toxic advanced glycation end-products (TAGE) are major structures of cytotoxic AGEs derived from glyceraldehyde. *Med. Hypotheses* **183**: 111248, 2024) を実施した。

加えて、竹内囑託教授は2023年9月、新たに科研費基盤研究 (C) に学内から2件 (2024年4月1日付で2件が採択) 及び学外から2件 (同1件が採択)、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。AGEs 前駆体としての糖のなかでも、糖代謝中間体であるグリセルアルデヒド（GA）は非常に反応速度が早く、生体内において食生活の影響を強く受けることが明らかになってきている。GA と蛋白質の反応は、非常に複雑な過程をたどるが、その結果様々な種類の AGEs が形成され、GA-AGEs と総称される。2023 年度では多様な種類が存在する GA-AGEs に関する知見について、総説として論文発表を行った (*Biomolecules*, **14**, 202, 2024)。

体内に蓄積された GA-AGEs のうち、TAGE 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、特に肝臓に着目し、肝実質細胞内における TAGE による細胞障害性について明らかにすることを目的とし、疾患予防や治療のための研究を行っている。我々はこれまでに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, *金医大誌* **48**: 1-11, 2023「Toxic AGEs (TAGE) と健康：I. 細胞障害因子としての TAGE」)。一方、これらの研究は実験室レベルの高濃度の TAGE 前駆体である GA が短時間で急速に形成される影響を解析しており、生体内においては GA が徐々に産生されることが予想される。そこで、低濃度の GA 処理が引き起こす細胞障害性について明らかにすることも重要であると考え解析を進めた。2023 年度では特に、糖化ストレスにより細胞骨格蛋白質および細胞老化に与える影響に関する研究を行った。

これらの研究成果は、日本薬学会第 144 年会シンポジウム（毒性終末糖化産物（Toxic AGEs, TAGE）と健康）において「TAGE と肝障害」の演題で発表した。

また、研究予算においては、細胞内 TAGE と細胞老化の関連性に関する研究費として基盤研究（C）を申請した（2024 年度 -2026 年度採択決定）。

竹田 健史 (助教)

研究課題：毒性終末糖化産物 (TAGE) の細胞内分解経路の解析

研究概要

終末糖化産物 (AGEs) は、グルコースなどの還元糖と蛋白質との間で起きる非酵素的な糖化反応を経て形成される。我々の研究室では、糖代謝中間産物グリセルアルデヒド (GA) 由来の AGEs (GA-AGEs) の一種である Toxic AGEs (TAGE) に注目し、これまでに糖尿病性心筋症や非アルコール性脂肪肝炎、アルツハイマー病など様々な慢性疾患の発症や進展に TAGE が関連することを報告してきた。TAGE の蓄積と疾患発症との関連性をより深く理解するために、2023 年度は、未知の部分が多い内在性の TAGE 分解経路を明らかにすることを目的として研究を行った。

GA 刺激による細胞内 TAGE レベルの上昇とともに DNA 傷害が起きることが報告されているが、その分子機序は不明なままである。そこで、DNA の異常を感知し細胞周期を停止させ、DNA 修復プロセスに導く重要な役割を果たす Checkpoint kinase 1 (CHK1) に着目し、GA 刺激による CHK1 の構造や安定性への影響を調べた。また、SPRTN メタロプロテアーゼによって CHK1 の N 末端が切断されて形成される構成的活性化体 (CHK1-CPs) の糖化修飾による影響も解析した。さらに、培養細胞で一過性に発現させた CHK1-CPs の模倣体 (d270WT) とその構成的不活性変異体 (d270KD) を用いてキナーゼドメイン変異による糖化修飾の影響を調べた。その結果、CHK1-CPs が GA 投与により時間依存的に減少することが判明した。さらに、d270WT も GA 刺激により分解されたが、d270KD は GA に対してより高い応答性を示し、顕著な分解が観察された。この分解現象は、GA による糖化とユビキチン修飾が関与しており、プロテアソーム阻害剤によりその分解が完全に抑制されることから、主としてユビキチン-プロテアソーム経路が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、d270KD と比較的安定な EGFP やルシフェラーゼ蛋白質との融合体でも、GA 応答性の分解が同様に観察された (*Cells*, **12**: 2838, 2023)。

本研究で作製した d270KD の GA 応答性分解を利用した迅速なスクリーニング系は、TAGE 形成やその分解経路に影響を与える天然化合物や薬剤の探索に応用可能な技術である。このような人工基質モデルを活用した TAGE 分解経路の理解は、TAGE の蓄積と関連した慢性疾患の予防や、新たな治療法の開発に寄与する可能性がある。今後は、内在性の GA 応答性分解蛋白質を探索し、TAGE 分解に働く細胞内経路を詳細に解析し、将来的には、培養細胞系で得られた結果を慢性疾患モデルや臨床検体を用いて検証していきたい。

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））。

2023 年度においては、以下の共同研究を実施した。

【1】神経細胞障害（鈴鹿医療科学大 G）：1) TAGE 前駆体の glyceraldehyde (GA) 処理により軸索伸長に参与する β -tubulin の凝集が軸索形成不全を起こすことを見出した (*Curr. Alzheimer Res.* **20**: 677, 2023)。

【2】血管内皮細胞障害（広島国際大 G）：1) RasGRP2 安定過剰発現 (R) 株と Mock (M) 株を GA 処理すると細胞内 TAGE が生成されたが、R 株では生成量が抑えられた (*YAKUGAKU ZASSHI* **143**: 917, 2023)。2) GA 添加によって TAGE 修飾 eNOS の高分子量バンドが検出された。

【3】小腸上皮細胞障害（名古屋市立大 G）：1) Caco-2 細胞における腸管バリア機能に対する影響が細胞内 TAGE 量と相関する結果が得られ、細胞内に蓄積した TAGE が腸管バリア、タイト Junction の破綻を引き起こす可能性が示された。

【4】その他細胞障害（金沢医科大 G）：1) TAGE 分解モデル CHK1 変異体が GA による TAGE 修飾を受けて、ユビキチン・プロテアソーム系を介して迅速に分解されることを見出した (*Cells* **12**: 2838, 2023)（詳細は、竹田助教の報告書参照）。2) GA 耐性細胞株の獲得を継続して実施した。

【5】血中 TAGE 量測定と TAGE 構造：1) 海外共同研究の「癌と栄養に対する EPIC コホート研究」において、血中 TAGE 量が結腸直腸癌特異的死亡率及び全死因死亡率と相関することを明らかにした (*Int. J. Cancer* **152**: 2257, 2023)。2) TAGE の推定構造を報告した (*Med. Hypotheses* **183**: 111248, 2024)。

以上の成果は、日本薬学会第 144 年会（2024 年 3 月 30 日、横浜）シンポジウム 45「毒性終末糖化産物（Toxic AGEs, TAGE）と健康」のセッションで発表した。

さらに、TAGE を含めた GA 由来 AGEs 構造に関する総説論文「Structures of toxic advanced glycation end-products derived from glyceraldehyde, a sugar metabolite」を *Biomolecules* **14**: 202, 2024 に公表した。

加えて、2023 年 8 月、研究代表者として基盤研究（A）「研究課題名：生活習慣病の新規概念「TAGE 原因説」の検証及び革新的予防策の創出」に新たに前年度応募の申請書を提出した。

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）。

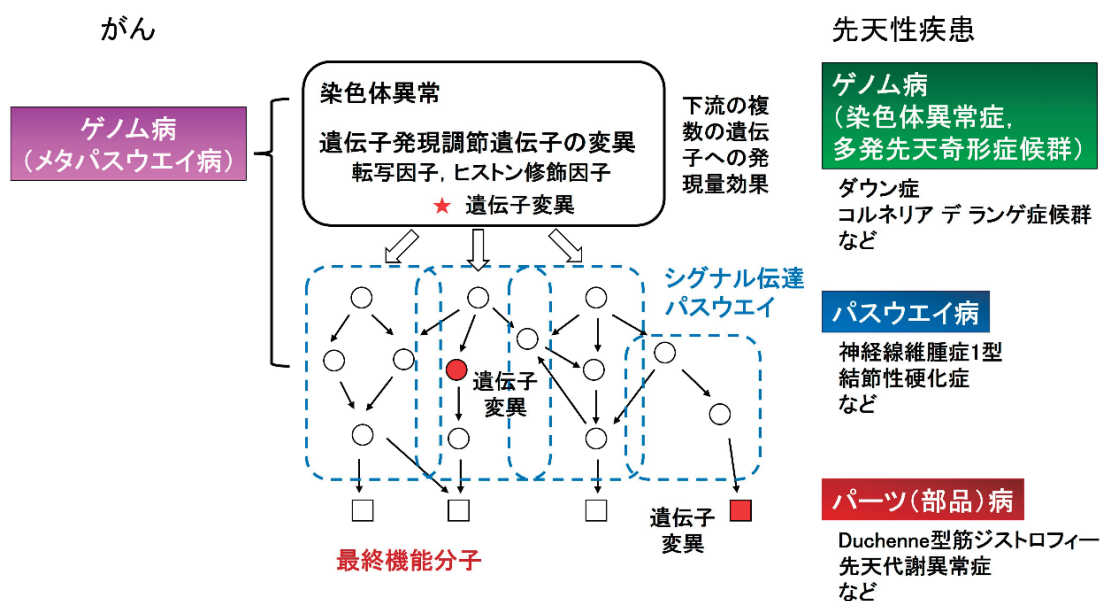
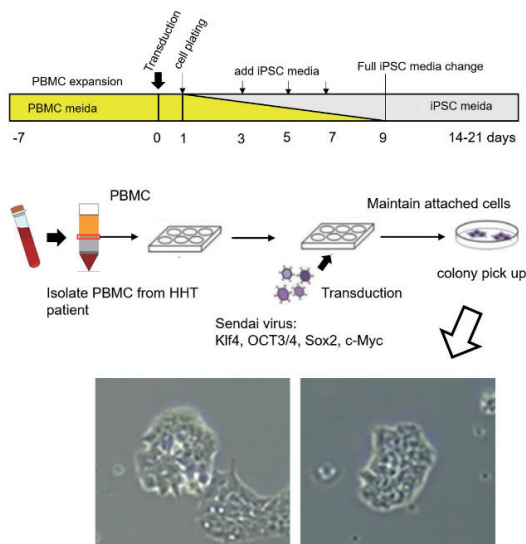


図1 ヒトゲノムのヒエラルキー構造と疾患

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。

Establishment of iPSCs from HHT2 patient



ACVRL1 (full-length cDNA → short read NGS)

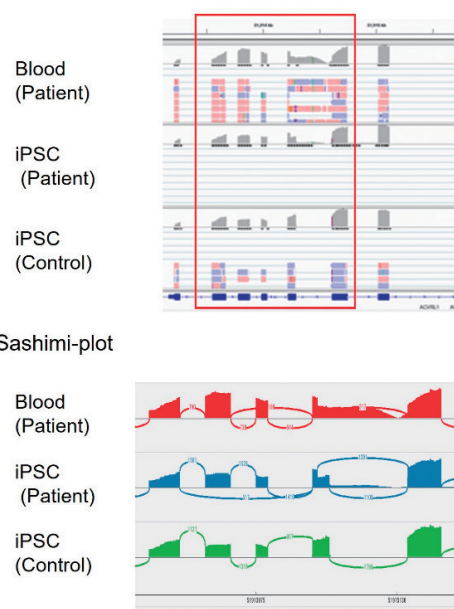


図2 オスラー病患者からの末梢血 iPSC 細胞の樹立と ACVRL1 遺伝子 CoLAS 解析

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提供している。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事業を開始。さらに2023年5月に病院ゲノム医療センターを石川県の衛生検査所に登録し、受託検査の全国展開を開始している。現行の遺伝学的検査には不十分な点があり、通常の解析手法では検出できない病的バリエーションが存在することや、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しており本事業はこれを解決すべく開始されたものである。NGS といえは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。2023 年度は以下の 3 疾患に関して患者由来 iPS 細胞を樹立し公表した。プロリダーゼ欠損症 [Stem Cell Res. 69: 103075, 2023](#), 結節性硬化症 [Stem Cell Res. 70: 103129, 2023](#), X 連鎖 Ohdo 症候群 [Stem Cell Res. 77: 103388, 2024](#)

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、当学内の多くの研究者と共同研究を行い、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 5 年度は [Cancers. 15: 3627, 2023](#), [Front Immunol. 14: 1264609, 2023](#), [Genes. 14: 2079, 2023](#), [Cureus. 15: e50484, 2023](#), [Dermatol. 50: 1213, 2023](#), [Mol Genet Metab. 140: 107691, 2023](#) を含む計 8 報が掲載された。

また、金沢医科大学病院の各診療科 (2023 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、品質管理の上保管している。この試みは今後、金沢医科大学バイオバンクとして完結統合され、当学の研究の礎となる予定である。

(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

遺伝学的検査（遺伝性疾患の診断のための胚細胞系列遺伝子バリエーション検査）は、指定難病を中心に保険収載化が進み、2023年現在190項目が対象となっている。一方で、ヒトのメンデル遺伝形質は約6,500種類が知られており、うち4,500以上で責任遺伝子が同定されている。つまり、現実には頻度が高い遺伝性疾患以外は殆ど遺伝子検査が供給されていない実態がある。また、次世代シーケンサ（NGS）の導入により遺伝学的検査の効率化が図られるようにはなったが、現行で一般的に用いられているキャプチャーシーケンス法ではエクソン部分とその周辺配列しか決定できない。遺伝子の構造異常や、深部イントロンのバリエーションに伴うスプライシング異常は解析対象外となる。このため、臨床診断が確定している患者に遺伝学的検査を行っても、一般的に病的バリエーションを検出できる可能性は70%程度に留まる。裏を返せば3割の患者は検査で見逃している。一方で、遺伝学的検査は、家系内でat riskにある未発症/軽症患者の早期診断/医療介入に役立ち、遺伝カウンセリングを明確にし、遺伝子型-表現型相関がある疾患では、患者の予後推定にも影響を及ぼす。このように遺伝学的検査には一般的な臨床検査にはないメリットがあり、もはや実臨床には必須である。

日本国内における、遺伝学的検査の供給不足問題を解決することは、筆者の長年のテーマでもあった。そして、これを解決するためには2つの課題があった。一つは効率的に特定の遺伝子のあらゆるタイプのバリエーションを網羅的に解析する手法の開発。もう一つは、これを全国規模で供給する事業展開である。前者は2018～2020年にかけて、CoLAS（Combined Long Amplicon sequencing）法として開発した。この手法ではイントロン変異や構造異常、mRNA発現も一度に解析することが可能で、診断率は90%を超えるようになった。後者に関しては2023年5月に病院ゲノム医療センターを石川県の衛生検査所に登録し、遺伝学的検査の受託事業を全国規模で開始した。この事業は好評であり、既に全国40カ所以上の医療機関と病院間契約を結び、様々な遺伝性難病の診断にあたっている。その詳細は病院ホームページ上にも公開されている。長年の問題を一つ解決できた思いである。

<https://www.kanazawa-med.ac.jp/~hospital/specializedoutpatient/post-25.html>

浦 大樹（講師）

研究課題：次世代シーケンサーを用いた基礎研究技術の臨床応用

研究概要

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

2023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を行なった。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。さらにこれまでのショートリードの次世代シーケンサーでは転写産物全体のスプライシングを捉えることができない。そこで、全長2本鎖 cDNA を増幅できる SMARTer 法と遺伝子特異的なプローブを用いたターゲットキャプチャー法を組み合わせ、ロングリードシーケンサー Nanopore で転写産物全体のスプライシングイベントを解析する方法を開発した（Front Genet. 14:1256064. 2023）。この解析によって、結節性硬化症の原因遺伝子である TSC2 に変異を持つ患者でタンパク質をコードしないイントロンリテンションを起こしている転写産物が発現していることが明らかとなった。また皮膚科、小児科、再生医療センター、呼吸器外科、消化器外科、腎臓内科、臨床病理との共同研究により、病院職員筆頭論文の発表をサポートした。

J Dermatol. 50 (9) :1213-1215

Cancers (Basel) 15 (14) :3627

Front Immunol. 14:1264609

Human Genome Var. 10 (1) :29

Cureus. 15 (12) :e50482

Cureus. 15 (12) :e50484

碓 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

現在の遺伝子検査は Exon に絞った gDNA 解析が主流のため、イントロン内の変異によるスプライシング異常や複数の Exon をまたぐ大きな構造異常を検出することができない。我々はこの問題を解決するため、患者血液からの完全長 cDNA 合成と Long-PCR による標的遺伝子 cDNA の増幅を用いた、新規の target RNA-seq 法である rLAS (RNA -Long amplicon Sequence) を開発した。rLAS は患者毎に必要な遺伝子に絞った安価で簡便な RNA 解析法であり、標的遺伝子内の全領域のスプライシング異常や構造異常を網羅的に検出可能である。一方で、mRNA は分解されやすく、また遺伝子毎に発現量が大きく異なるため、検体の品質や検査対象遺伝子の mRNA 発現量により検査の成否は大きく左右されてしまう。そこで我々は rLAS に必要な検体の品質や対象遺伝子の mRNA 発現量を評価し、臨床遺伝子検査としての rLAS の有用性・汎用性を評価した。その結果、rLAS は全長 cDNA だけを増幅し解析するため、mRNA の分解が進んだ低品質の検体であっても、また検体中でほとんど発現していない遺伝子であっても問題なく解析することが可能であることが分かった。これは従来の RNA 解析法に比べて、検体の種類や品質、検査可能対象遺伝子の数などにおいて、非常に優れているものといえる。

現在、我々はこの rLAS を用いた遺伝子解析を、当大学病院ゲノム医療センターの臨床遺伝子検査として実際に提供しており、従来の遺伝子検査では検出できなかったスプライシング異常や構造異常を数多く発見し、これを論文としても報告している^{1),2),3),4)}。

一方、rLAS 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ント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ント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、9 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](#)

4) [Am J Med Genet A. 2024 Apr 24:e63628](#)

腫瘍制御研究分野

Division of Cancer Therapeutics

1. 研究課題

特任教授（併任） 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

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る。なかでも、アンメットニードとして最も知られる「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る。

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する。その真の成因は未だに不明で有効な治療法もない。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ない（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障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る。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の支援のもと、企業連携を軸にわれわれがもつ次世代医療の開発シーズの特許出願・取得ならびに主要学会での報告や企業との産学連携を通して、臨床試験の実施に向け目下交渉中である。

iPS 細胞応用医学研究分野

Division of iPS Cell Applied Medicine

1. 研究課題

教 授 (併任) 下平 滋隆

①ネオアンチゲンおよび WT1 応答 TCR-T 療法に関する研究

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再生・細胞医療、遺伝子治療に関する基盤研究

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、がんゲノム診断から新生がん抗原 (ネオアンチゲン) 解析技術を駆使したネオアンチゲンがんワクチンの臨床研究を実施している [Cancers (Basel) . 2023 Jul 14;15 (14) :3627. doi: 10.3390/cancers15143627.]。また、がん種横断的 WT1 を標的とした遺伝子改変 TCR-T 細胞療法の構築を目指し、がん微小環境モデルから WT1 応答 T 細胞受容体 (TCR) の遺伝子配列を解析している。

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法を開発し、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、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を iPS 細胞から作製する研究を進めている。

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ン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。

台湾において日本に倣った再生医療等法が施行され、薬事法とは別の枠組みで再生医療・細胞治療が実施できるようになった。2023年2月1日、本学と高雄医学大学との国際共同研究契約締結の一連の事業として、高雄医学大学 血液・腫瘍内科（劉 益昌 教授、Prof. Yi-Chang Liu）との国際共同研究を通じて台湾での再生医療等法に対応した技術協力を実践している。2023年10月～12月まで、高雄医学大学 血液・腫瘍内科 葉 宗讓（Tsung-Jang Yeh）医師が短期留学し、ネオアンチゲンがんワクチンの製造、品質に関する研修した。台湾でのネオアンチゲンがんワクチンの非臨床試験から再生医療等法に従った臨床試験の準備を継続している。台湾・高雄医学大学との共同研究を通じて、国際標準レベルの再生医療等の開発に貢献している。

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、国際共同研究として、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 (UCSD) の Alysson Muotri 教授と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ていたが、2023年度も継続課題として共同研究を進めている。UCSD の Martin Marsala 教授とは ALS の再生・細胞医療、遺伝子治療に関する基盤研究を進めている。国内では、京都大学大学院・生命科学研究科・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。尚、加藤講師は再生医療センターの併任となった（10月1日付）。

（文責 下平 滋隆、加藤 友久）

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、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。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）を誘導する技術を開発している [特許出願番号：PCT/JP2021/040505]。こうした開発を臨床応用し、ネオアンチゲンを標的とした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）は想定内であり、安全性が確保された。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。国内外初の 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。本研究では、2023年2月1日、本学と高雄医学大学との国際共同研究契約締結の一連の事業として、ネオアンチゲンがんワクチンの製造および品質に関する研究成果として専門誌に報告した [[Cancers \(Basel\)](#) . 15 (14) :3627, 2023]。

加藤 友久（講師）

研究課題：iPS 細胞技術およびオルガノイド／アセンプ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

疾患特異的 iPS 細胞を用いた早老症のモデル化と発症機序の解明

“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た課題を 2023 年度も継続課題として実施した。色素性乾皮症 (XP) コケイン症候群 (CS) ならびに紫外線高感受性症候群 (UV^SS) はいずれも日光過敏症を呈し、XP と CS は早老症兆候を示す。

本年度は、XP の疾患特異的 iPS 細胞を作製し、神経細胞への分化を行って遺伝子発現改正を行った。その結果、XP の神経細胞ではオートファジー関連遺伝子の発現に異常が見出された。このことは XP の患者の神経変性発症の原因と考えられる。CS と UVSS は DNA 修復機構のヌクレオチド除去修復 (NER) 系の中でも同じ転写共役修復 (transcription-coupled repair; TCR) 経路に異常がありながら、CS は神経異常をきたすのに対して UV^SS では神経異常がみられない。加藤が樹立した UV^SS の疾患特異的 iPS 細胞の性状解析を行い、現在は、加藤が客員研究員を務める理研・BRC・iPS 創薬基盤開発チームで同チームが開発した脳オルガノイド作製法を用いて脳オルガノイドを作製している。同チームでは既に CS の脳オルガノイドの作製を開始しており、両疾患の脳オルガノイドを比較することで同じ分子機能に異常がありながら片や脳に異常がありもう一方には異常がない理由を明らかにできることが期待できる。

ALS の再生・細胞医療、遺伝子治療

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動ニューロンが選択的かつ進行性に変性、消失していき、比較的進展は遅いが死に至る病気である。原因は不明で、治療法も無い難病である。ALS のうち、約 5 % は家族歴を伴い、家族性 ALS とよばれる。沖縄型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) は家族性 ALS の一つで、*TFG* 遺伝子に変異があることが明らかになっている。京都大学 iPS 細胞研究所、カリフォルニア大学サンディエゴ校との国際共同研究でゲノム編集技術を用いた HMSN-P に対する革新的な遺伝子治療法の開発を行っており、令和 2 年度より AMED の支援を受けて実施した研究の成果を論文として投稿した（現在、revise 中）。また、*SOD1* 遺伝子に変異を有する ALS の創薬および遺伝子治療に関する基盤研究に関する課題が AMED に今年度より新たに採択され、研究を推進している。

再生・細胞医療の基盤研究に関して UC San Diego の Martin Marsala 教授との共同研究を実施した (*Cell Transplant.* **32**: 9636897221107009, 2023)。

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5年度（2023）時点で、以下の2つの研究部が設置されており活発に研究を行っている。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) 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

（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

2023年度に掲載された本研究課題の原著論文は1篇あり、それに加え *Toxics* というジャーナルの *Special Issue* に掲載された10篇の論文が eBook として出版されたため、その本についてエディターとして書いた紹介文が論説として掲載されたもの1篇について報告する。

2019年に我々は、ダイオキシンの高濃度曝露地域であるビエンホア旧米軍基地周辺で2015年に立ち上げた小児コホートの父親32名の脳MRI検査を行い、VBM法にて解析した脳領域体積とダイオキシン曝露との関連性を検討した。その結果、周産期曝露群では、情動の理解や言語によるコミュニケーション能力との関連の深い眼窩部下前頭回の体積減少が認められた (Vu HT, et al. *Toxics*, **9**: 353, 2021)。しかし一方で、周産期曝露群の全脳の灰白質体積の増加も認められたため、本論文では、周産期曝露の有無による脳葉や脳回毎の体積の相違について解析した。その結果、前頭葉と側頭葉、特に上前頭回、上側頭回、側頭極の灰白質の体積は周産期曝露群で有意に増加していた。また、これらの脳回の体積の増加と社会不安尺度の点数は相関しており、ダイオキシン周産期曝露は脳の形態学的な変化を引き起こすだけでなく、その変化した脳領域の寄与する脳機能にも影響を及ぼしていると考えられた (*J Psychiatr Res*, **166**:169-177, 2023)。

本論説は、Dioxin and Dioxin-like Compounds and Human Health というテーマで企画された *Toxics* の *Special Issue* に掲載された10篇のダイオキシンあるいはダイオキシンと同様な機序で作用する化合物による健康影響に関する報告論文について解説している。9篇（6篇の原著論文と3篇の総説）は、ベトナムにおける現在あるいは歴史的なダイオキシン曝露による健康影響についての研究成果の報告であり、我々の研究チームの論文も6篇（原著4篇、総説2篇）含まれている。これらは、本研究所で定量分析した母乳中ダイオキシン濃度を指標とした周産期ダイオキシン曝露の脳神経発達への影響を様々な年齢の小児や成人で明らかにした論文であり、15年間の持続的な研究の成果である。残り1篇は、Aryl hydrocarbon receptor (AHR) を介した polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) とダイオキシンの混合汚染を、ゼブラフィッシュの生物学的反応を用いて検出する方法の有用性をアメリカの Portland Harbor Superfund Site で採取されたサンプルを用いて示した論文であり、今後の曝露評価にも示唆を与える研究と考えられた (*Toxics*, **11** (6) :512, 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

ミリ波・テラヘルツ波による眼部および皮膚の障害閾値の究明

気象条件、人種の異なる地域における眼疫学調査

眼の水晶体の放射線防護に資する機材開発推進および被ばく低減のための多角的研究

角膜電気抵抗測定装置による P 各種点眼液・防腐剤の角膜上皮細胞に対する安全性およびレ

バミピド点眼による予防効果の評価

嘱託准教授 福田 正道

ミリ波・テラヘルツ波による眼部および皮膚の障害閾値の究明

角膜電気抵抗測定装置による各種点眼液・防腐剤の角膜上皮細胞に対する安全性およびレバ

ミピド点眼による予防効果の評価

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 クールは NEWS 研究への同意がある 6,999 名中 3 年間で 2,245 名 (2021 年度:587 名、2022 年度:886 名、2023 年度:772 名) の検診が終了した。解析可能であった 2,121 名の結果では、透明水晶体眼 (微小混濁もないもの) は 23.3% であった。微小混濁を含む水晶体変化 (皮質、核、後嚢下、Retrodots、Waterclefts、VC) が確認されたのは 75.7% であり、白内障手術後である眼内レンズ眼は 1.0% であった。対象群が異なるため直接の比較はできないが、第 1 クールの結果と比べても大きな差はなかった。第 2 クールは事故後 10 年以上が経過しているが、対象者の 9 割近くがまだ白内障がない、あるいは水晶体の変化があるが視力良好であるということが確認できた。また第 1 クールの平均年齢 54.2 ± 10.0 歳に対し第 2 クールは 57.7 ± 9.5 歳と年齢の影響も考えられるが、第 1 クールとの大きな結果の違いは認め

られなかった。今後は年齢を考慮した被ばく線量との関連、また糖尿病や喫煙なども含めた解析を行う予定である。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、今年度から4年の予定で「ミリ波・テラヘルツ波による眼部および皮膚の障害閾値の究明」について東京都立大学、福井大学との共同研究を開始した。ヒト眼部および皮膚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。2023年度は100 GHz 超のミリ波・テラヘルツ波ばく露が家兎眼球に与える影響について、その障害発生の経時変化、治癒過程、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を開始した。今年度は研究開始初年度であり、ばく露装置の開発、仮設実験動物飼養施設構築、眼部・皮膚観察、眼手術ができる施術室構築、超高周波電波の眼部ばく露における実験環境の確立などを行った。

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。2023年度は科研費・基盤研究（C）の課題に沿って、前年度に続き沖縄県石垣島（UV強度：208 J/m²）での小児の調査を行った。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、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。2023年11月13～14日に石垣市立真喜良小学校および新川小学校の5、6年生（計178名）の検診を行った。また15～17日の3日間は石垣市教育委員会の協力のもと、石垣中学校の全生徒524名の調査も行った。今回の縦断調査の結果から、沖縄県在住の小児における瞼裂斑発症・進行には眼部UV被ばくの関与が明らかであることが確認された。帽子・眼鏡等を使用した屋外活動時の予防が重要と考える。また、眼鏡使用が近視進行に及ぼす影響についても検討し、石垣島在住小児における眼鏡使用者の4年間の近視進行には眼鏡の使用頻度や屋外活動の影響はないことを明らかにした。眼鏡によるviolet lightカットが近視進行に影響しない可能性を示唆する結果と考える。

佐々木洋教授、福田正道准教授らは、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の一つであるジクロフェナク Na 点眼液（以下DF）の角膜上皮障害性を検討し、その障害に対するドライアイ治療薬であるレバミピド（RBM）の予防効果について検討した。DFNa 点眼液による角膜上皮障害の発症因子を明らかにするため、点眼液の主剤（DFNa）と防腐剤である0.5%クロロブタノール（CB）に分けて角膜上皮細胞への影響を評価し、さらにレバミピド（RBM）の障害予防効果を *in vivo* で評価した。実験では成熟家兎の結膜嚢内にジクロード（標準品）、ジクロフェナク Na・PF 0.1%（後発品）或は0.5%クロロブタノール（以下CB）溶液を点眼したRBM無処置群、2種のDF点眼液（標準品、後発品）或はCB溶液の点眼前後にRBMを点眼したRBM処置群について評価した。RBM無処置群（点眼終了120分）において、ジクロード（標準品）のCR（%）は79.9 ± 19.4%、ジクロフェナク Na・PF 0.1%（後発品）は89.1 ± 17.3%であり両者に有意差がみられ、0.5% CB 溶液では83.8 ± 10.6%と減少した。RBM 処置群ではジクロー

ド（標準品）は $96.2 \pm 3.3\%$ に上昇し、無処置群（ $79.9 \pm 19.4\%$ ）に比べて有意に高値を示した。RBM 点眼液には DF 点眼液による角膜上皮障害発症の予防効果が期待できること、DF 点眼液による角膜上皮障害発症の要因の一つに点眼液中 CB であることが明らかになった。白内障周術期での点眼液による角膜上皮障害の発症予防において極めて有用な知見が得られた。

（文責 佐々木 洋）

佐々木 洋 (教授)

研究課題：放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究 (NEWS)

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。

実効線量が50mSv以上の現東電社員を対象とした白内障調査は、2013年より慶應義塾大学眼科学教室との共同調査として、福島第一・第二、柏崎刈羽、東京本社で毎年眼科検診を行っている。眼科検診は視力検査、眼屈折検査、眼圧検査および散瞳下での医師による白内障診断の他に、前眼部解析装置と簡易型徹照カメラを用いた水晶体撮影も含めた診断を行っている。2013年から2019年までのデータ解析から、放射線白内障の初期変化となる微小混濁 (Vacuoles: VC) の7年間で有病率の推移および被ばく線量との関連について検討した。対象は調査に参加している東電社員のうち、被ばく線量の提供の研究同意がある315名とし、平均年齢は 38.8 ± 9.5 歳 (2011年事故当時) であった。白内障は散瞳下での徹照画像 (EAS-1000) から、VCの解析を行った。画像解析はAI診断を使用し、VCの局在 (後囊下中心) やVCの数について診断した。被ばく線量は実効線量で評価し、統計解析はロジスティック回帰分析により、年齢 (2011)、喫煙、飲酒、糖尿病、高血圧、脂質異常症を調整した後、VC有病率と被ばく線量との関連を検討した。後囊下中心にあるVC有病率は6.0% (2013年) から18.0% (2019年) と年度により増加傾向を示した。しかし同一対象者のVCの経年変化では、発症と消失を繰り返しているものや、局在が変化する (VCの位置が移動する) ものなど様々な変化が起こっている事も確認された。7年間で後囊下中心にあるVCが1回でも確認された対象は全体の49.2%であった。今回の対象者の実効線量は平均 76.8 ± 53.7 mSvであった。ロジスティック回帰分析の結果では、年齢と後囊下中心VCの有病率には有意な関連があったが (オッズ比1.038 (95%CI:1.01-1.07))、被ばく線量との間には有意な関連は見られなかった (オッズ比1.016 (0.97-1.06))。

本研究の主な調査となる全国白内障調査は、日本白内障学会と日本眼科医会の協力を得て2018年から開始し、全国76施設で実施している。簡易型徹照カメラは対象者の多い福島、東京、新潟の施設に計8台設置し、水晶体撮影を含めた検診を行っている。対象者には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1クールは対象者を被ばく線量20mSv以上に制限し検診を行ったが (受診者数497名)、第2クールはNEWS研究への同意がある6,999名中3年間で2,245名 (2021年度:587名、2022年度:886名、2023年度:772名) の検診が終了した。解析可能であった2,121名の結果では、透明水晶体眼 (微小混濁もないもの) は23.3%であった。微小混濁を含む水晶体変化 (皮質、

核、後囊下、Retrodots、Waterclefts、VC) が確認されたのは 75.7% であり、白内障手術後である眼内レンズ眼は 1.0% であった。対象群が異なるため直接の比較はできないが、第 1 クールの結果と比べても大きな差はなかった。第 2 クールは事故後 10 年以上が経過しているが、対象者の 9 割近くがまだ白内障がない、あるいは水晶体の変化があるが視力良好であるということが確認できた。また第 1 クールの平均年齢 54.2 ± 10.0 歳に対し第 2 クールは 57.7 ± 9.5 歳と年齢の影響も考えられるが、第 1 クールとの大きな結果の違いは認められなかった。今後は年齢を考慮した被ばく線量との関連、また糖尿病や喫煙なども含めた解析を行う予定である。

福田 正道（嘱託准教授）

研究課題：各種点眼薬の家兎眼の角膜上皮細胞に対する安全性の検討

—ジクロフェナク Na 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—

研究概要

2023 年度は前年度と同様に、各種点眼薬の家兎眼の角膜上皮細胞に対する安全性を検討した。

近年、白内障手術期での各種点眼液による角膜上皮障害の発症が特に問題視されている。本年度は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の一つであるジクロフェナク Na 点眼液（以下 DF）の角膜上皮障害性を検討し、その障害に対するドライアイ治療薬であるレバミピド（RBM）の予防効果について検討した。NSAID の主な薬理作用は多様で、抗炎症、鎮痛、解熱作用が含まれる。一般的に、NSAID はシクロオキシゲナーゼを阻害し、それによって末梢および中枢のプロスタグランジン産生を減少させ、眼科手術後のステロイド誘発性副作用を回避する理想的な薬剤である。しかし、この薬剤による角膜上皮障害の発現が問題視されている。これまでの臨床報告では、角膜感覚障害、持続性上皮欠損、表層点状角膜炎、角膜浸潤、角膜融解などの副作用発現が確認されている。我々はこれまでに培養ウサギ角膜細胞における角膜上皮障害を確認している。

DFNa 点眼液による角膜上皮障害の発症因子を明らかにするため、点眼液の主剤（DFNa）と防腐剤（CB）に分けて角膜上皮細胞への影響を評価し、さらにレバミピド（RBM）の障害予防効果を *in vivo* で評価した。

成熟家兎の結膜囊内にジクロード（標準品）、ジクロフェナク Na・PF 0.1%（後発品）或は 0.5% クロロブタノール（以下 CB）溶液のいずれかを 5 分毎 10 回を点眼した（RBM 無処置群）。一方、2 種の DF 点眼液（標準品、後発品）或は CB 溶液の点眼 5 分前および 5 分後に RBM を点眼した（RBM 処置群）、点眼終了後 30、60、120 分に角膜電気抵抗値（CR）を測定し、CR（%）を算出した。角膜所見はフルオレセイン（FL）染色法で評価した。

RBM 無処置群（点眼終了 120 分）において、ジクロード（標準品）の CR（%）は $79.9 \pm 19.4\%$ 、ジクロフェナク Na・PF 0.1%（後発品）は $89.1 \pm 17.3\%$ であり両者に有意の差があった（ $P < 0.05$ ）。0.5% CB 溶液では $83.8 \pm 10.6\%$ （点眼 60 分後）と減少した。一方、RBM 処置群ではジクロード（標準品）は $96.2 \pm 3.3\%$ に上昇し、無処置群（ $79.9 \pm 19.4\%$ ）に比べて有意に高値を示した（ $P < 0.05$ ）。FL 染色所見は CRD 法の結果とほぼ一致した。

RBM 点眼液には DF 点眼液による角膜上皮障害発症の予防効果が期待できる。DF 点眼液による角膜上皮障害発症の要因の一つに点眼液中 CB が考えられた。

本研究は *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* に掲載予定。

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

2023年度は科研費・基盤研究（C）の課題に沿って、前年度に続き沖縄県石垣島（UV強度： 208 J/m^2 ）での小児の調査を行った。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、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。11月13～14日に石垣市立真喜良小学校および新川小学校の5、6年生（計178名）の検診を行った。また15～17日の3日間は石垣市教育委員会の協力のもと、石垣中学校の全生徒524名の調査も行った。

今回調査した中学2、3年生は2019年の調査（当時は小学4、5年生）に参加しており、4年間の縦断調査となる。今回は縦断研究として解析可能であった308名を対象とした（初回時年齢 10.1 ± 0.7 歳、男子150名、女子158名）。初期瞼裂斑は紫外線蛍光撮影法を用いて左右眼耳鼻側の撮影を行った。初年度瞼裂斑を認めなかった陰性群（256名）は4年後も陰性（未発症群）と陽性（発症群）、初年度から瞼裂斑を認めた陽性群（52名）は大きさが不変（非進行群）と拡大（進行群）に分類した。問診により平均戸外活動時間、眼鏡や帽子使用の有無・頻度を聴取し、1年間のUV被ばく量（COUV）を推定した。進行程度の評価は角膜横径を基準として瞼裂斑の面積を算出した。初期瞼裂斑の有所見率は初年度16.9%、4年後29.2%であった。4年間での経年変化は未発症群69.2%、発症群14.0%、非進行群6.5%、進行群10.4%であった。4群の戸外活動時間（平日、休日）は、未発症群（ 0.9 ± 1.2 、 3.3 ± 3.9 時間）に比べ発症群（ 1.5 ± 1.3 、 5.4 ± 3.9 時間）、進行群（ 2.0 ± 1.8 、 5.8 ± 4.2 時間）が有意に長く、COUVも未発症群に比べ発症群と進行群で有意に高値であった（ $p < 0.01$ 、ANOVA）。進行群において瞼裂斑の面積は眼鏡および帽子の使用、併用によりその増加量は少なくなる傾向がみられた。今回の縦断調査の結果から、沖縄県在住の小児における瞼裂斑発症・進行には眼部UV被ばくの関与が明らかであり、帽子・眼鏡等を使用した屋外活動時の予防が重要と考える。

天然変性蛋白質創薬科学研究部門

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。終了は2025年3月31日。本研究では、貧血治療が行われている血液透析患者の血液検査項目をデータベース化し、生体数理モデル (シミュレーション) で貧血時の鉄回転を視認性評価するシステムを構築する。このモデルを用いて、鉄回転に与える生体リスク因子 (年齢、性、体重、栄養、感染、EPO、hepcidin-25) 及び治療リスク因子 (ESA、HIF-PHI、鉄剤、ビタミン剤、透析量) の影響を検証する。

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、共同で開発している。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、すでに登録数は80例に至った。研究成果は、2024年11月24日の第4回日本腎・血液浄化AI学会学術集会で報告する。

3. 共同研究および臨床医学との連携について

平成28年7月21日から、全国41透析施設と共同研究<臨床研究 R-OIAT (UMIN 31406) : 試験課題名「クエン酸第二鉄 (リオナ) を用いた鉄吸収に関する臨床研究 —リオナ経口鉄吸収試験 (R-OIAT) —」>を行い、造血機能の変動に応じて分泌される hepcidin-25 に影響され、赤血球ヘモグロビン鉄と体内貯蔵鉄の間の鉄のシフトと同時に、腸管からの鉄吸収が大きく左右されることを明らかにした。研究成果は「Oral Iron Absorption of Ferric Citrate Hydrate and Heparin-25 in Hemodialysis Patients: A Prospective, Multicenter, Observational Riona-Oral Iron Absorption Trial.」として発表した (Int J Mol Sci. 2023 Sep 7;24 (18) :13779.)。

(文責 友杉 直久)

共同利用センター Research Support Center

共同利用センター

Research Support Center

本センターは、全学的に様々な研究支援業務を担当している。共同利用による研究支援といえども、法律の改正をはじめとする社会情勢や倫理的問題、学内の研究環境の変化に柔軟に対応していくために、知識と経験を共有して常に問題点を探しながら合理的に改善を続けていく必要がある。建設が進められている新研究棟の有効な活用と運用について検討していく予定である。

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
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 宮越技術職員 荒井技術職員	動物管理室 (動物実験委員会)	要事前許可 教育訓練必須
RI および X 線 核燃料物質	谷口講師	研究推進課 (放射線安全委員会)	要事前許可 教育訓練および 健診が必須
病原体や毒素の 保管、使用	樋口教授	研究推進課 (バイオセーフティ委員会)	事前申請が必要
毒劇物を含む 化学薬品の 使用・保管	益岡教授 村上准教授	研究推進課 (有害化学物質 安全管理委員会)	記帳、施錠管理が必要
病理標本作製支援	平松技術員	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、 企業などとの共同研究 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	逆井准教授 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ご相談ください。

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、事前の申請と動物実験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（遺伝子改変動物を飼育・使用する場合は、組換え DNA 実験安全委員会への申請・承認も必要）。動物実験委員会（石垣靖人委員長）は 15 名の委員で構成されており、実験計画の審査、承認、全学向けの教育訓練を行っている。教育訓練は全学の動物実験責任者・従事者（学生や技術補助員を含む）を対象に行われ、受講後にテストを行うことで理解度の確認を行っている。

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おり、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。新しくマウスシステム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。これらの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。

動物飼育施設としては、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が（総床面積 1563.2㎡）、施設の老朽化が目立ちはじめたため、2023 年より新研究棟の建築が開始された。2024 年夏以降、動物飼養保管施設は順次新研究棟へ移行する予定である。動物管理室は西園講師を室長として、通常業務としては、松葉助教、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。

2023 年度動物実験計画承認数は 97 件、内訳は基礎系講座 11、臨床系講座 16、看護学講座 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 9,901 匹、ラット 789 匹、ウサギ 99 匹、モルモット 25 匹、スナネズミ 104 匹（合計 10,918 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生体を用いた通常の微生物学的検査は2回（5、11月）実施し、フィルタートラップによる生体を用いないスワブ法での検査は8月と2月に2回実施した。2024年度からは3Rの一つでもあるReduction（使用動物数の削減）の一環として、全面的にスワブ検査に移行し、生体を用いた微生物検査は利用者が希望した場合のみに実施する計画となっている。

本学の動物の飼養保管施設および実験室については、2023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・評価を実施している。また内部検証により指摘された点の改善も実施している。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。

遺伝子改変マウス使用数の増加に対応するため、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胚操作室を設置し、運用している。2023年度の胚操作受託業務は、凍結精子融解が9件、体外受精が46件、凍結が32件、移植が85件、凍結精子作製が40件を実施してきた。2023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50件実施した。実際に学外の依頼として3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後に提供し、うち1系統は海外の研究機関であるMax Planck Florida Institute for Neuroscienceに提供された。このように本学オリジナルで世界的にも注目される遺伝子改変動物の作製、および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動物実験施設運用の実現に近づいている。

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り、本年度もスタッフは学会や研修などに積極的に参加している。施設面においては本年度より建築が開始された新研究棟への動物飼育・実験の移行をスムーズに行うこととともに、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。

なお、以前からの地震対策への取り組みのおかげで、令和6年1月1日に能登沖地震が発生したが、飼育ラックや棚の倒壊や人的被害あるいは機器の破損等はなく、無事に運営を継続できた。ただし、地震発生時にも職員が勤務していた経験から、災害時の避難に関する対応を確認し合い、共同利用センター担当者等に防災ヘルメットを配布した。

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、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設された保管庫に保存し、年 2 回の秤量による在庫確認、使用時における数量確認と廃棄物の保管を行っている。

3. 機器管理室

【初めて利用される方へ】

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

共同利用研究機器や研究ツールは総数 180 を超えているが、その大部分はイントラネット内

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

受託サービスとしてライフテクノロジーズ社の 3500XL を利用したシーケンスの解析を実施しており、北技術員と谷口講師によりシーケンスデータの提供を行ってきた。これは、メールによる申し込みに合わせてシーケンス用サンプルを臨床研究棟または基礎研究棟に設置された冷蔵庫に入れておくだけで、担当者がきちんとシーケンス解析を行って結果を依頼者へメールなどにて返信するサービスである。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。

令和6年1月1日に能登沖地震が発生したが、前年度から取り組んだ共同利用機器の耐震化により人的被害および機器の破損等はなかった。また、天井からの水漏れによる共同利用機器の破損を防ぐために、水漏れ対策キットを全学的に配置した。

現在、研究支援体制のDX化の一貫として、電子実験ノートの導入を進めている。これにより、研究データの管理や共有が効率化され、リアルタイムでの情報共有が可能となる。また、紙ベースのノートと比較して検索機能が充実しており、過去の実験データの追跡が容易になる。電子実験ノートの導入は、研究プロセス全体の透明性と信頼性を向上させることが期待されており、研究の質とスピードを向上させる一助となる。

さらに、130点を超える研究用素材集を機器管理室のホームページにて提供しており、現在までに20名以上の教員や医師の方々がこれらの素材をダウンロードし、実際に利用している。学术论文の図の作製依頼も増加しており、すでに4件の依頼に対応している。今後もユーザーからの要望に応じて、さらに充実した素材の提供を継続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・分野からの依頼を受け、研究組織標本、(1)パラフィンブロックの作製、(2)パラフィンブロックによるHE染色標本の作製、希望すればPAS、Azanなどの特殊染色標本その他、未染色標本の作製、(3)酵素・蛍光免疫染色の条件検討から標本の作製、(4)

凍結標本の作製等を行っている。また、連続切片や硬組織切片の作製、検出方法に応じた検体作製等、研究者からの細かい要望に対応できるよう積極的に取り組んでいる。

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。利用状況について、5年前までは年平均 2830 枚の標本作製であったが、2019 年からは 8000 枚を超え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。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、飯田安保准教授、島崎猛夫准教授、逆井良准教授、藤本圭司臨床准教授）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 階フリーザー室については、逆井准教授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バイオバンク室を共同利用センター内に設置してある。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およびグリシントランスポーターを介した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。

2023年度は、グリシンレセプター α 4サブユニットの欠損が社会的行動や驚愕行動、不安様行動に影響を与えることを報告した (*Mol Brain*, 16:44, 2023)。またこの際にゲノム編集にて作製したグリシンレセプター α 4サブユニットノックアウトマウスを国際的横断研究に提供し、脳内の乳酸の量とpHの変化が精神疾患に関連していることを示した (*Elife*, 12:RP89376, 2024)。また動物管理室の助教である松葉とともに、本学における動物実験計画の審査についての論文も発表した (*J Kanazawa Med Univ*, 48:81-84, 2023)。このように、論文投稿も積極的に行っている。

また2023年度は、国際学会である Tree Shrew Discovery 2023 をはじめ、日本技術士会生物工学会部会例会、第22回生殖バイオロジー東京シンポジウムなどで、招待講演として発表を行った。さらに、学部学生および大学院生向けの講演として、広島大学、高知工科大学、奈良県立医科大学でゲノム編集に関する特別講義を行っている。

これらの基礎研究の産業応用に関しては、新たに民間企業1社と共同研究を実施した。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に関する共同研究では、2023年度は海外研究機関への遺伝子改変マウスの提供を実施した。

2024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、2023年度に採択されたJST・CRESTおよびAMED・再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラムのなかで、新しいゲノム編集技術の開発を行う予定である。

松葉 慎太郎（助教）

研究課題：微酸性次亜塩素酸水の飲用水としての基礎的検討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。一般的に用いられ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与える可能性が考えられる。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与える影響を検討した。今回我々は、微酸性次亜塩素酸水あるいは水道水を同時にマウスに提示する Two bottle test によりマウスの忌避行動を解析した。その結果、一定濃度以上の微酸性次亜塩素酸水を忌避する傾向が見られた。その一方、微酸性次亜塩素酸水を嗜好する系統も見出され、系統により差があることも明らかとなった。これらの結果をもとに、さらに詳細な解析を進めている（論文投稿準備中）。

【動物実験計画書の審査過程に関する調査・解析】

生命科学において、疾病の原因や治療法の研究および薬剤の安全性試験などに実験動物を用いた試験は広く使用されている。多くの国では、動物実験の倫理的妥当性を確保するための法律やガイドラインが定められ、各大学および研究機関において、動物実験の倫理審査を実施するための動物実験委員会（IACUC）が設置されている。金沢医科大学動物実験委員会（KMU-IACUC）もまた、大学全体の適切な動物実験実施を目指し、動物計画の審査や動物実験実施者の教育を担当している。これらの業務は最新の研究・基準に即した内容とするため、適宜更新することも求められている。今回我々は、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。その結果、多くの申請書に共通する指摘事項が存在することが明らかとなった。この結果をもとに、新たな教育訓練カリキュラムを構築し、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期待される（*J. Kanazawa. Med.*, 48 (2) , 81-84, 2023）。

風間 晃輔（特定助手）

研究課題：MeCP2 改変スナネズミ及びツパイの生産と遺伝子治療効果の検討

研究概要

昨年 11 月に着任し、Rett 症候群の新規モデル動物作製のため、スナネズミを用いたゲノム編集を行っている。Rett 症候群は主に女兒に発症する神経発達障害で、正常に発達していた乳幼児が生後 6 ヶ月から 18 ヶ月頃に発達の停滞や後退を示す疾患である。主な症状には、言語能力の喪失、運動機能の低下、手をもむような動作などがあり、重度の知的障害や自閉症スペクトラム障害の特徴を伴う。現在、その病因として MeCP2 の機能喪失が特定され、マウスを用いてモデル動物が作られているが、その症状はヒトを十分に再現できておらず、よりヒトに近い病態を再現するモデル動物の開発が必要である。

着任後、スナネズミの繁殖法や過排卵による採卵法といった基礎的な検討を行い、現在は iGONAD 法（体内でのゲノム編集）を用いたゲノム編集動物の作製を行っている。iGONAD 法は簡便かつ効率的なゲノム編集技術として注目されており、マウスをはじめとする複数の動物種で実績がある。この方法を用いて、現在少ないながらも 3 匹の産仔を得ることに成功している。産仔を得られることが確定したため、今後は、スナネズミを用いたゲノム編集技術のさらなる最適化と、得られたモデル動物

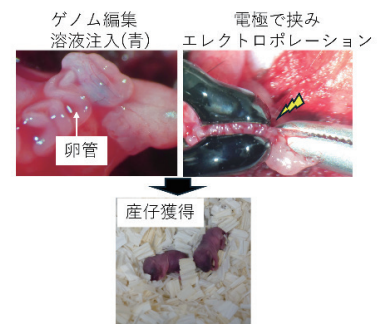


図 1. スナネズミ iGONAD 概要

の詳細な表現型解析を進め、Rett 症候群の病態理解と治療戦略の開発に貢献していく予定である。また、理研の脳神経科学研究チームの石田綾先生の指導のもと、簡易的なオペラント解析装置の作製法を習得したため、今後スナネズミの解析に応用することも計画している。

iGONAD 法によりスナネズミの産仔を獲得できたことは、ゲノム編集スナネズミの作製において重要な一歩でとなる。本研究の進展により、スナネズミを用いたゲノム編集技術が確立されれば、モデル動物作製の基盤技術として活用される可能性がある。この技術により、Rett 症候群だけでなく、さまざまな疾患のよりヒトに近い疾患モデル動物が効率的に作製され、疾患のメカニズム解明や治療法開発が加速されることが期待される。

また、2024 年度にはより霊長類に近いとされるツパイの導入も予定している。ツパイはかつて霊長類に分類されたこともあるほど、げっ歯類よりもヒトに近い動物である。霊長類ではないため、実験動物として扱いやすく、研究の進展が期待される。ツパイを用いたゲノム編集技術の確立も目指しており、これによりさらにヒトに近い病態モデル動物の作製が可能になる計画である。

坂本 卓弥（助教）

研究課題：「ラミニン E8 断片によるヒト脂肪由来幹細胞への影響」

研究概要

[背景]

変形性膝関節症（Knee OA）は、関節軟骨の変性や骨の変形が慢性疼痛と四肢の運動障害を誘発する不可逆的な疾患である。治療法として対症療法が原則であり、改善が認められない場合は人工関節置換術が行われる。しかし、人工関節の耐用年数から再手術の必要性があり患者負担が大きい。したがって非侵襲的治療法が求められており、近年では脂肪由来幹細胞（ADSC）を応用した細胞治療が発展している。

ADSC を用いた細胞治療において培養法や投与方法の改変を行うことが、Knee OA に対する ADSC の治療効果増大に繋がることが期待されている。細胞外マトリックスのラミニンは、細胞表面の受容体であるインテグリンに結合することで、細胞の生存と分化に重要な役割を果たしている。ラミニンとインテグリンの相互作用は、多能性幹細胞の培養時においても重要な働きをしており、再生医療分野にも貢献することが期待される。ラミニンは α 、 β 、 γ という 3 つの鎖から構成されており、断片のラミニン E8 は 5 種類存在する。

本研究では 5 種のラミニン E8（111E8, 221E8, 332E8, 411E8, 511E8）を用いて、ADSC に与える影響を細胞増殖能、細胞形態、軟骨分化能、エクソソーム分泌能から評価を行った。

[結果と考察]

ラミニン 111E8, 221E8, 332E8, 411E8 を ADSC に添加して 4 日間培養することで、細胞増殖率には差が認められなかったが、511E8 では一定の濃度で有意に細胞増殖率の増加が認められた。また、培養上清を採取してエクソソーム放出能を評価したところ、非添加群と比較して有意に細胞からの分泌能の増加が認められた。さらに、ラミニン 511E8 を添加した ADSC は軟骨分化能を持つことが認められた。

[結語]

ラミニン 511E8 は、ADSC の細胞治療において細胞増殖能およびエクソソーム分泌能を増加させることから、変形性膝関節症の細胞治療における投与細胞の機能性向上に重要な要素の一つであることが示唆される。

2023年 研究業績

Annual Report of Medical Research Institute
KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

■金沢医科大学 業績集

<https://www.kanazawa-med.ac.jp/kenkyu/research/publication.html#scr-gyouseki>

■金沢医科大学 教育学術情報管理システム (KRIMS)

- ・生命科学研究領域

<http://nkrims.kanazawa-med.ac.jp/search/result.html?affilicd=1050071000&lang=ja&pn=>

- ・先端医療研究領域

<http://nkrims.kanazawa-med.ac.jp/search/result.html?affilicd=1050072000&lang=ja&pn=>

- ・プロジェクト研究センター

戦略的研究部

<http://nkrims.kanazawa-med.ac.jp/search/result.html?affilicd=1050073000&lang=ja&pn=>

環境原性視覚病態研究部

<http://nkrims.kanazawa-med.ac.jp/search/result.html?affilicd=1050074000&lang=ja&pn=>

天然変性蛋白質創薬科学研究部

<http://nkrims.kanazawa-med.ac.jp/search/result.html?affilicd=1050078000&lang=ja&pn=>

- ・共同利用センター

<http://nkrims.kanazawa-med.ac.jp/search/result.html?affilicd=1050071000&lang=ja&pn=>

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5年10月21日（土）14:00～16:15

場 所：北國新聞20階ホール

コーディネーター 岩脇 隆夫 教授

（総合医学研究所 生命科学研究領域）

今からできるアンチエイジング
～若さを保つために必要なことは？～

【講 演】

人生100年時代 血管から健康を考える

金沢医科大学 医学部 総合内科学 臨床教授

金沢医科大学病院 女性総合医療センター センター長

赤澤 純代 先生

座長 岩脇 隆夫

金沢医科大学 総合医学研究所 生命科学研究領域 教授

【特別講演】

腸内細菌から若返る ケトン体の不思議

東京工科大学 応用生物学部 アンチエイジングフード研究室 教授 佐藤 拓己 先生

座長 岩脇 隆夫

金沢医科大学 総合医学研究所 生命科学研究領域 教授

総合医学研究所市民公開セミナー開催にあたって

かなり冷え込む天候のなか、今年も標記の通り市民公開セミナーが開催された。今回はアンチエイジングをテーマとして血管と腸内細菌から若さを保つ健康について考えることを趣旨とし、その分野で活躍する研究者から講演いただいた。

まず赤澤純代臨床教授（金沢医科大学 総合内科学）の講演では近年の血管機能および血流改善に関する知見が紹介された。その中では血液循環の悪化により患う疾患や健康問題などについて具体的な症例を挙げながら示された。また一方で適度な運動や特定の食品が血管や血流を良い状態に保つのに効果的だと改めて理解できた。

続いて佐藤拓己教授（東京工科大学 応用生物学部）の特別講演では腸内細菌とケトン体に関する画期的な研究成果が紹介された。例えば、善玉の腸内細菌として乳酸菌よりも酪酸菌の方がヒトの健康および寿命に貢献する可能性が語られ、その酪酸菌の働きはケトン体によって活性化されることが示された。またケトン体は体内の糖質が不足した際に産生されることから、糖質制限の効果についても再認識できた。

講演内容には難しい用語が含まれたが、なるべく分かり易く説明いただいた。そのことに加えてテーマ自体が一般市民の方々にも関心の高いものであったため、予定終了時間を過ぎても聴講者から質問の手が挙がった。聴講者数は99名に上り、セミナーは盛況のうちに終了となった。

（総合医学研究所 生命科学研究領域 岩脇 隆夫 記）

【講演】

人生 100 年時代 血管から健康を考える

金沢医科大学 医学部 総合内科学 臨床教授
金沢医科大学病院 女性総合医療センター センター長
赤澤 純代

10月20日が「ゴースト血管対策の日」に決まりました。ゴースト血管とは、血流が途絶えて機能を果たさなくなった毛細血管のことです。酸素や栄養分を対組織に運ぶ血液と血管の健やかさは、健康の鍵。血液の循環が滞った状態は、東洋医学でも「瘀血^{おけつ}」と呼ばれ、昔より危険視されています。不健康な血管は、脳卒中や心筋梗塞、認知症、睡眠障害、骨粗しょう症と関係するほか、「見た目」にも影響します。80歳を過ぎても血管が健やかな人は、肌がつるつるしているものです。

さて、血管は一層の内皮細胞と、それを覆う壁細胞の二重構造をしています。壁細胞から分泌されるアンジオポエチン1 (Ang1) という糖タンパク質が、血管の透過性（漏れやすさ）や安定化を維持しています。老化やストレスで壁細胞がダメージを受けてはがれると、内皮細胞にも隙間が広がり、酸素や栄養分、水分が漏れ出てしまいます。これを「浮腫」といい、ゴースト血管の原因となります。

壁細胞の脱落は、運動で防ぐことができます。脱落は毎日起こるので、有効な血流を維持して血管の安定化を保つためには、継続的な取り組みが大事です。運動と並んで大切なのが、食べ物です。免疫力アップに重要なビタミンDや、体内では生産できないビタミンCを含む物を食べましょう。体内酵素の活性化や遺伝子発現に大事な、亜鉛の多い食品（牡蠣、牛・肩ロース、納豆、豚・鶏レバー、青のりなど）も効果的です。さらに、漢方の構成生薬である朝鮮人参や桂ケイ皮ヒ、桂ケイ枝シ、シナモン、ヒハツ（ナガコショウ）は、Ang1に替わる植物エキスであることが分かっています。暦の上での年齢に関わらず、「生物学的年齢」を若く保つための「抗加齢医学」が注目されています。食べ物や生活習慣について、何を選ぶかはあなた次第。血流美人、循環美人になって、健やかな人生を手に入れてください。

【特別講演】

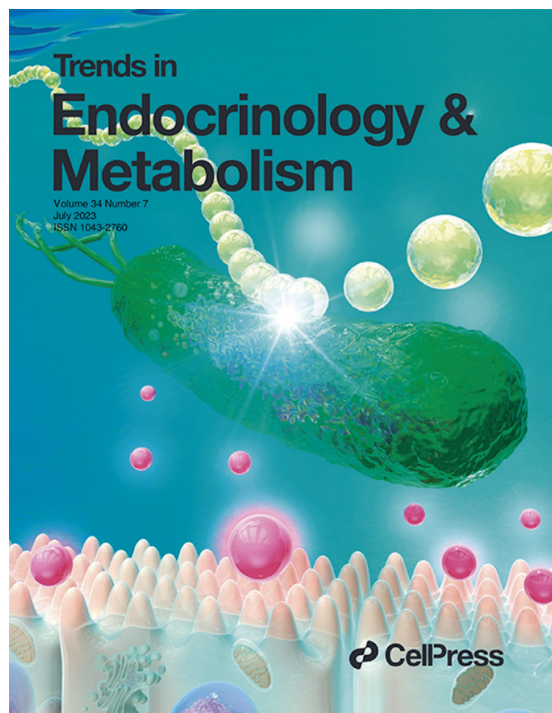
腸内細菌から若返る ケトン体の不思議

東京工科大学 応用生物学部 アンチエイジングフード研究室 教授 佐藤 拓己

腸内細菌が寿命を決めているという学説は100年以上前から繰り返し唱えられてきた。また脳や腎臓の働きが腸内細菌次第でよくなったり、悪くなったりする。幸せで健康な生活は腸内細菌から始まるかといっているかもしれない。現代医学の最大の課題である再生医療のターゲットとして、最も簡単で短期間で変えられるものは、腸内細菌である。マイクロバイオームの研究成果によれば、ヒトの大腸内で実質的に善玉菌として働くのは乳酸菌ではない。酪酸菌である。例えば酪酸菌が腸内細菌の多数を占めると、酪酸やプロピオン酸などの短鎖脂肪酸が大量に産生され、全身で免疫が最適な状態にリセットされる。

この背景から、世界中で必要とされているブレイクスルーは、短時間で酪酸菌優位な腸内細菌叢を実現する方法論に他ならない。筆者は、ケトン体の重合体（ポリエステル）であるポリヒドロキシ酪酸（PHB）が大腸において酪酸菌を効率的に増加させることを見出した。PHBは、小腸では分解されず、大腸で分解されるため、大部分が腸内細菌に届けられる。この結果、腸内細菌のエネルギー産生が増加し、酪酸菌が活性化される。PHBは、酪酸菌が多数を占める腸内細菌叢にする最も簡単な方法だ。現在金沢医大と共同で、慢性腎不全をPHBを用いて治療する方法論の確立を目指している。

「ケトン供与体による新しいプレバイオティクス」

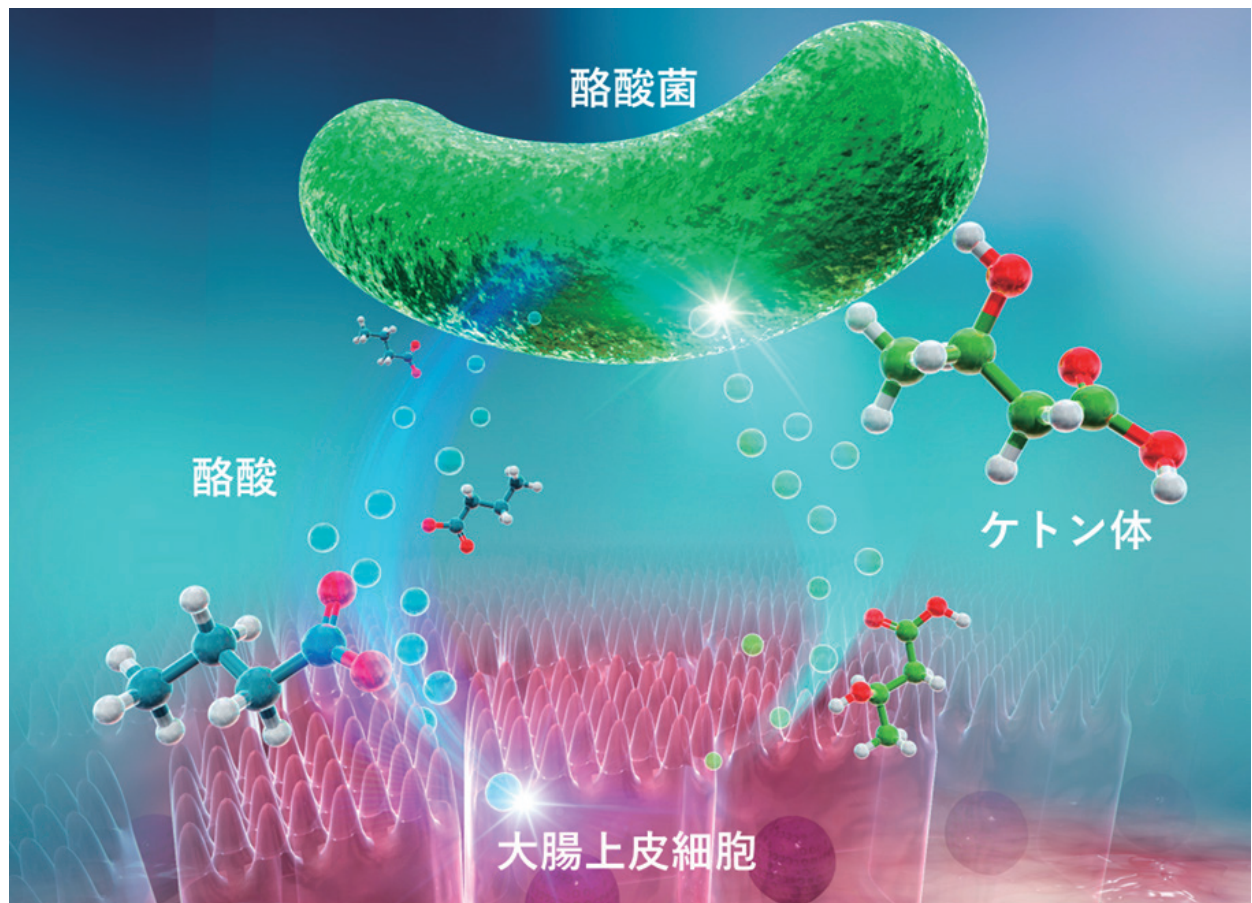


Takumi Satoh, New prebiotics by ketone donation. Trends Endocrinol Metab. 2023 Jul;34 (7) :414-425

ケトン供与体が酪酸菌優位な腸内環境を誘導できる生理的な根拠もわかり始めた。大腸管腔のケトン体濃度は血中の4倍程度も高いが、これは大腸上皮にケトン体を合成する酵素が強く発現しているためだ。大腸管腔内の酪酸菌を育てているのは、大腸上皮細胞から大腸管腔に向かって放出されるケトン体である可能性が高い。その酪酸菌が酪酸を作って大腸上皮を保護して、さらに大腸上皮からケトン体の放出が増加する。演者は、この大腸上皮細胞と酪酸菌の相互作用を「ケトン体—酪酸シャトル」と呼んでいる。

当日は大腸管腔内のケトン体の役割の、生理的な意味まで含めて、ケトン体を用いた新しいプレバイオティクスを展望したい。

「ケトン体—酪酸シャトル」



Takumi Satoh and Kengo Sasaki 3-Hydroxybutyrate could serve as a principal energy substrate for human microbiota. Medical Hypotheses in press.

令和5年度 金沢医科大学総合医学研究所 研究セミナー

①特別講演

日時 令和6年3月7日(木) 17:00～18:00

場所 病院中央棟4階北辰講堂

講師 横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科

小島伸彦 准教授

「臓器設計技術の開発」

②ポスター展示 (A研究成果、B研究シーズ、C技術紹介、D研究支援)

日時 令和6年3月5日(火) 9:00～8日(金) 17:30

場所 病院中央棟4階ホワイエ

③口演発表 (A研究成果、B研究シーズ、C技術紹介)

日時 令和6年3月8日(金) 14:00～16:10

場所 医学教育棟4階E41講義室

④ポスター発表及び懇談会

日時 令和6年3月8日(金) 16:30～17:30

場所 医学教育棟4階ホワイエ

総合医学研究所 令和5年度研究セミナーの開催報告

総合医学研究所令和5年度研究セミナーが、3月5日（火）から3月8日（金）の間行われた。今年度の研究セミナーは新たな試みとして、医学部、看護学部並びに一般教育機構等との共同研究や協力関係の構築の足掛かりとするためのマッチングも目的の一つとした。そのため、これまでと異なり、従来の「研究成果」の発表に加えて、「研究シーズ」・「技術紹介」・「各種支援に関する案内」のポスター展示を4日間にわたり行ない、皆様にゆっくり見ていただけるように配慮した。セミナーサブタイトル名は、“SOY KEN DAYS”とし、命名由来は、研究の豆（SOY）＝種子である研究シーズや技術紹介を行う趣旨と、総医研の発音に似せた名前とした。

特別講演では、「臓器設計技術の開発」をテーマに小島伸彦先生（横浜市立大学准教授）からご講演を賜った。小島先生からは、「臓器設計技術の開発」と題して、臓器機能を体外で再現するための基礎技術であるスフェロイド・オルガノイドの作成技術の紹介及び将来への展望などの内容でご講演いただき、参加者にとって大変有益なご講演であった。

所員発表会では、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、生命科学研究領域（3分野）、先端医療研究領域（4分野）、共同利用センター（1分野）の所員から計8件の口演発表がなされた。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、総合医学研究所として申し分のない質の高い研究内容と興味深く分かりやすい発表がなされた。

今年度は若手研究者の研究活動の励みになるように、特に優れた発表者に対しベストポスター賞を授与することとし、投票の結果、堀江 哲寛 助教（生命科学研究領域 分子腫瘍研究分野）、剛 澄仁 講師（先端医療研究領域 ゲノム疾患研究分野）の2名が同点で受賞した。同2名には横山教授から賞状が授与され、激励の言葉がかけられた。研究セミナーは、盛況のうちに終了した。

（総合医学研究所 先端医療研究分野 島崎 猛夫 記）

<2. 広報活動>

分子腫瘍研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2023.4.13	石川テレビ他	金沢工業大学 物語の始まりへ に出演

環境原性視覚病態研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2023.5.30	Health and well-being	Health and well-being
2023.6.23	読売新聞	なるほど科学&医療「幼少期の紫外線に注意」
2023.7.28	テレビ朝日	ワイドスクランブル内 ANN 昼ニュース
2023.8.4	フジテレビ 「めざまし8」	めざまし8「NewsTag」コーナー
2023.8.8	女性自身	後遺症は白内障「熱中症なら目を冷やせ！」

< 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)
生命科学研究 領域	教授	石垣 靖人	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	700 (分担)
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	7,000
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	3,900
生命科学研究 領域	教授	岩脇 隆夫	基盤研究 (B)	胎生期母体炎症暴露による急性肝細胞壊死の素因形成機構の解明	500 (分担)
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	3,600
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治療の開発	500 (分担)
共同利用セン ター	講師	西園 啓文	基盤研究 (B)	身体不活動による痛みシグナル誘発・変調機構の解明と応用	200 (分担)
共同利用セン ター	准教授	逆井 良	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	100 (分担)
生命科学研究 領域	助手	中村 有香	基盤研究 (C)	高度石灰化冠動脈病変を標的とした新規メタボライトの探索	50 (分担)
生命科学研究 領域	教授	石垣 靖人	基盤研究 (C)	TAFRO 症候群および多中心性 Castleman 病のバイオマーカー探索	10 (分担)

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	基盤研究 (C)	変形性膝関節症に対する Lipogems 処理脂肪組織の 治療効果の解明	100 (分担)
生命科学研究 領域	教授	石垣 靖人	基盤研究 (C)	脂肪幹細胞を用いた唾液 腺機能の回復 - ドライマ ウスに対する細胞治療法 の開発	50 (分担)
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	1,000
生命科学研究 領域	教授	岩淵 邦芳	基盤研究 (C)	ペプチド受容体放射性核 種療法によるリンパ球の 放射性組織障害に関する 研究	100 (分担)
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	600
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?	800
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	800
先端医療研究 領域	准教授	島崎 猛夫	基盤研究 (C)	治療抵抗性膵癌のがん関 連性繊維芽細胞老化を統 御する分子経路の解明	50 (分担)
先端医療研究 領域	准教授	島崎 猛夫	基盤研究 (C)	低濃度抗癌剤による癌細 胞の動態変化とエクソ ソームの変化について	100 (分担)
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	1,000
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	0 (延長)

所属名	職名	氏名	種目名	研究課題等	金額(千円)
先端医療研究領域	講師	浦 大樹	基盤研究 (C)	異なる2つの多能性幹細胞の分化能を制御するエピジェネティックバリアーの解明	1,300
生命科学研究領域	教授	岩淵 邦芳	基盤研究 (C)	I-131 MIBG 治療によるリンパ球の放射線組織障害の研究	100 (分担)
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	1,700
先端医療研究領域	教授	新井田 要	基盤研究 (C)	リンパ脈管筋腫症は神経堤由来間葉系幹細胞が分化制御異常を来した疾患である	400 (分担)
先端医療研究領域	講師	劔 澄仁	基盤研究 (C)	患者血液由来全長 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	700
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	1,100
先端医療研究領域	講師	浦 大樹	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	200 (分担)
先端医療研究領域	講師	浦 大樹	基盤研究 (C)	患者血液由来全長 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	200 (分担)
先端医療研究領域	教授	新井田 要	基盤研究 (C)	TAFRO 症候群および多中心性 Castleman 病のバイオマーカー探索	10 (分担)
先端医療研究領域	講師	劔 澄仁	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	200 (分担)
戦略的研究部	嘱託教授	西条 旨子	挑戦的研究 (萌芽)	周産期ダイオキシン曝露の骨と歯の発達に与える影響に関する出生コホート研究	100 (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	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)	700
共同利用セン ター	助教	坂本 卓弥	基盤研究 (C)	高齢認知障害における孤 立化防止効果のメカニズ ム解明と治療応用	300 (分担)
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	800
共同利用セン ター	准教授	飯田 安保	基盤研究 (C)	コーヒーによる非アル コール性脂肪肝炎関連肝 細胞癌の予防メカニズム	10 (分担)
共同利用セン ター	准教授	飯田 安保	基盤研究 (C)	TAFRO 症候群および多中 心性 Castleman 病のバイ オマーカー探索	10 (分担)
共同利用セン ター	准教授	飯田 安保	基盤研究 (C)	脂肪幹細胞付きシートに よる肝線維化改善の分子 機構の解明	50 (分担)
共同利用セン ター	准教授	飯田 安保	基盤研究 (C)	高度石灰化冠動脈病変を 標的とした新規メタボラ イトの探索	50 (分担)
共同利用セン ター	准教授	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	1,200
共同利用セン ター	准教授	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	100 (分担)
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	400
共同利用セン ター	特任 教授	櫻井 勝	基盤研究 (C)	机うつぶせ寝枕使用の午 睡を取り入れた高校生版 睡眠教育プログラムの開 発と検証	30 (分担)
共同利用セン ター	特任 教授	櫻井 勝	基盤研究 (C)	職業性ストレス変化に伴 う耐糖能への影響	50 (分担)

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	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	1,100
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 (再延長)
共同利用センター	助教	坂本 卓弥	若手研究	心筋虚血再灌流障害時の肥満細胞脱顆粒に対する脂肪由来幹細胞エクソソームの抑制効果	1,400
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	1,400
生命科学研究領域	助手	中村 有香	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	100 (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	2,400
生命科学研究領域	助教	堀江 哲寛	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	80 (分担)
生命科学研究領域	教授	岩脇 隆夫	挑戦的研究(萌芽)	ミトコンドリアで生じる早期の機能的ストレスを可視化するモデルマウス開発	2,000
先端医療研究領域	特任教授	安本 和生	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	120 (分担)
共同利用センター	特任教授	櫻井 勝	挑戦的研究(萌芽)	周産期ダイオキシン曝露の骨と歯の発達に与える影響に関する出生コホート研究	100 (分担)

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)
総合医学研究所	教授	横山 仁	(国研) 科学技術振興機構 大学発新産業創出基金事業(基金)・スタートアップ・エコシステム共創プログラム	Tech Startup HOKURIKU (1)	230
生命科学研究領域	教授	石垣 靖人	厚生労働省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	150 (分担)
先端医療研究領域	講師	加藤 友久	日本医療研究開発機構(AMED) 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム(SOD1)	SOD1 変異 ALS に対する遺伝子編集治療法の開発	1,000 (分担)
先端医療研究領域	講師	加藤 友久	日本医療研究開発機構(AMED) 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム(機能性)	機能性オルガノイドを用いた運動ニューロン疾患遺伝子治療薬スクリーニング系の確立	500 (分担)
プロジェクト研究センター	教授	佐々木 洋	総務省 総務省委託事業	ミリ波・テラヘルツ波による眼部及び皮膚の障害閾値の究明	18,232
プロジェクト研究センター	教授	佐々木 洋	厚生労働省労働災害臨床研究事業費	放射線業務従事者の健康影響に関する疫学研究	27,720 (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	講師	西園 啓文	(国研) 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (CREST)	革新リコンビナーゼを用いたゲノム改変	6,000
共同利用センター	講師	西園 啓文	日本医療研究開発機構 (AMED) 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	1,000 (分担)
共同利用センター	講師	西園 啓文	日本医療研究開発機構 (AMED) 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム	遺伝子発現制御機構の開発による Rett 症候群及び MECP2 重複症候群の遺伝子治療開発	6,000 (分担)
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) 環境省委託事業	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	1,306
共同利用センター	特任教授	櫻井 勝	厚生労働省 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業	循環器疾患及び糖尿病、COPD 等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発と応用のための研究	800 (分担)

3) 産学官連携活動状況

所属名	職名	氏名	研究課題等
生命科学研 究領域	教授	石垣 靖人	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
共同利用セン ター	講師	西園 啓文	民間企業1社（株式会社モルミル）と共同研究を実 施した
共同利用セン ター	助教	松葉慎太郎	東京工科大学 応用生物学部 佐藤拓巳教授、金沢医科 大学 医学部 臨床病理学 山田壮亮教授との共同研究 「ポリヒドロキシ酪酸（PHB）によるプロバイオティ クス製剤の共用作用の解明」を実施

編集後記

令和5(2023)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35巻 2024」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、2024年に設立35年を迎え、COVID-19パンデミック下でも、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新たなMedical Research Center (MRC) 建設により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。

総合医学研究所所長 横山 仁

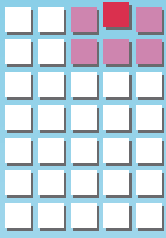
金沢医科大学総合医学研究所年報 第35巻 2024

令和6年12月発行

編集 金沢医科大学総合医学研究所年報編集委員会
横山 仁 石垣 靖人 岩脇 隆夫
新井田 要 市塚 徹 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35巻 2024

**Annual Report of
Medical Research Institute**

KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

