

金沢医科大学

# 総合医学研究所年報

第28巻 2017

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、現在、基礎研究を推進する組織として「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」、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います。

本年報は、総合医学研究所の概要と昨年1年間の活動成果をまとめたものです。ご高覧いただき、忌憚のないご意見やご助言をいただければ幸いです。

研究所の主たるミッションである各研究分野の研究は、本誌に掲載された業績をご覧になっていただければわかるように、新しく迎えたスタッフによる新しい分野への展開も含めて、さらなる成果が生まれつつあります。

研究所の2つ目のミッションである、本学研究推進の支援の面では、グループウェアを用いての共同利用研究機器の管理が軌道に乗り、利用する研究者が、より使いやすいシステムとなりつつあります。

本研究共同利用センターに属する動物研究施設運用の見直しを行いました。昨2016年度に動物研究施設の、動物実験に関する外部検証委員会による初めての外部検証を受検し、これに先立って「動物実験標準操作手順書（SOP）」の作成と、所員自らによる内部検証を行って問題点を洗い出し、改善を実行しました。

「手順書」に「動物実験に関する規則等」を合せて「金沢医科大学動物実験ハンドブック」として一冊にまとめ、学内の全講座・研究部門に配布しました。

また、昨年度分子腫瘍研究分野に加わった大塚 哲講師が中心となって胚操作チームを立ち上げ、学内研究者らから要請のある受精卵凍結保存を開始しています。これは実験動物の系統の維持、クリーン化、効率良い飼育に必須の技術です。

前述の動物研究施設の管理・運営の見直しと、新たに導入したこの技術を併せて、現在計画が進んでいる動物研究施設の建て替えに向けての態勢が整いつつあります。

本誌を通じて、学内外の研究者に総合医学研究所の活動を知っていただき、研究所員との共同研究の活性化、共同利用センターの施設・機器類の活用を通じて、本学の研究活性化に貢献できればと思っています。

2017年10月

金沢医科大学総合医学研究所

所長 西尾 眞友



# 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 .....	7
4. 職員名簿 .....	8

## II. 2016年度 研究活動

研究課題一覧 .....	13
--------------	----

### 生命科学研究領域

分子腫瘍研究分野 .....	19
細胞医学研究分野 .....	24
腫瘍生物研究分野 .....	29
遺伝子機能研究分野 .....	31
遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野 .....	33

### 先端医療研究領域

加齢制御研究分野 .....	37
糖化制御研究分野 .....	40
遺伝子疾患研究分野 .....	44
腫瘍制御研究分野 .....	47

### プロジェクト研究センター

プロジェクト研究センター .....	51
戦略的研究部 .....	53
環境原性視覚病態研究部 .....	54
先制分子食料科学研究部 .....	60
天然変性蛋白質創薬科学研究部 .....	62

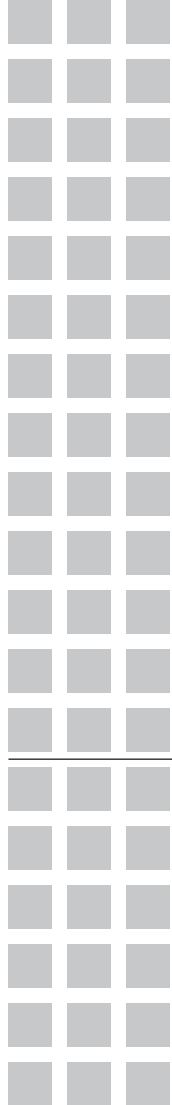
共同利用センター .....	67
----------------	----

### Ⅲ. 2016年 業績

生命科学研究領域 .....	75
(分子腫瘍研究分野、細胞医学研究分野、腫瘍生物研究分野、遺伝子機能研究分野、 遺伝子改変動物(蛋白質制御)研究分野)	
先端医療研究領域 .....	81
(加齢制御研究分野、糖化制御研究分野、遺伝子疾患研究分野、腫瘍制御研究分野)	
プロジェクト研究センター .....	88
(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)	
共同利用センター .....	107

### Ⅳ. 研究広報活動・その他

1. セミナー .....	113
市民公開セミナー .....	113
研究セミナー .....	118
2. 広報活動 .....	122
3. 研究員受け入れ・国際交流 .....	123
4. 外部研究補助金等 .....	124
科学研究費、受託研究費、戦略プロジェクト研究費など	



# 研 究 所 概 要

---



## 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  
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就任（新任）

### 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就任（新任）
- 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 第2代所長に山崎安朗教授就任（再任）、副所長に小田島肅夫教授（併  
任）、木南義男教授就任（再任）
- 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3代所長に森本眞平教授就任(新任)、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 第4代所長に森本眞平教授就任(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 第5代所長に森本眞平教授(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6代所長に木南義男教授(新任)、副所長に勝田省吾教授就任(新任)
- 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7代所長に今西 愿教授就任(新任)、副所長に勝田省吾教授就任(再任)
- 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）が就任
- 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8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）が就任
- 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9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）が就任
- 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10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）が就任
- 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 第11代所長に松井 忍教授就任（再任）、副所長に中川秀昭教授（再任）、竹上 勉教授（新任）が就任
- 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12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）が就任
- 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 第13代所長に伊達孝保教授就任（再任）、副所長に竹上 勉教授（再任）、友杉直久教授（再任）が就任
- 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 「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14代所長に竹上 勉教授（新任）、副所長に友杉直久教授（再任）が就任
- 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 先進医療研究部門に竹内正義教授が就任
- 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）

## 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15代所長に中川秀昭教授（新任）、副所長に友杉直久教授（再任）が就任
- 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 分子腫瘍研究分野に石垣靖人教授が就任
- 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16代所長に西尾眞友教授（新任）、副所長に竹内正義教授（新任）が就任
- 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嘱託教授）
- 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）

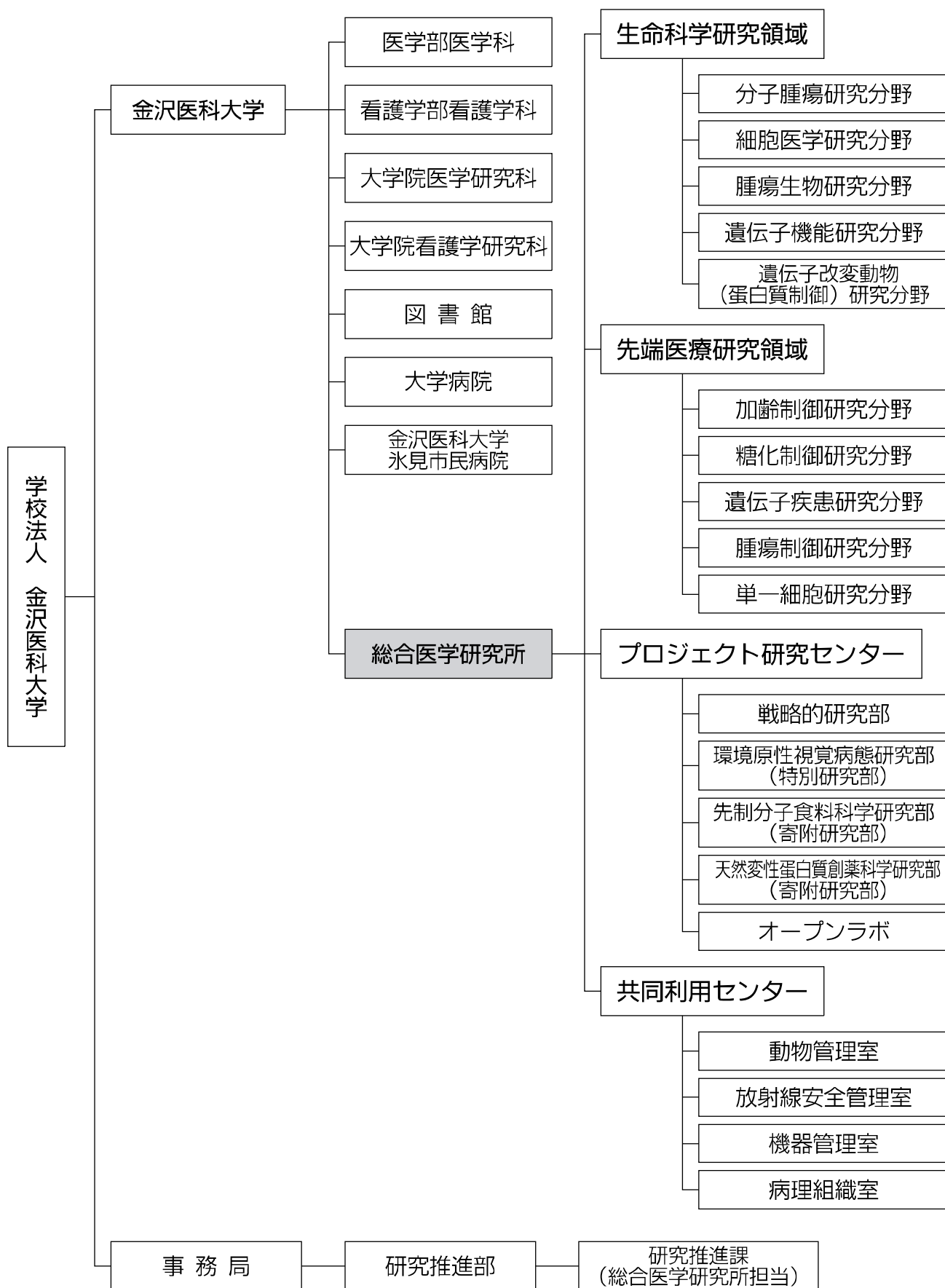
## 平成28年（2016年）

- 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 細胞医学研究分野に岩脇隆夫教授を任命
- 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 第17代所長に西尾眞友嘱託教授（再任）、副所長に竹内正義教授（再任）が就任
- 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）

### 3. 組織図（平成28年度）



#### 4. 職員名簿（平成28年度）

所 長	西尾 眞友
副所長	竹内 正義

##### ■生命科学研究領域 Department of Life Science

領域長・教授	石垣 靖人
嘱託教授	竹上 勉

##### 分子腫瘍研究分野 Division of Molecular Oncology and Virology

教 授	石垣 靖人
講 師	大塚 哲
助 教	辰野 貴則

##### 細胞医学研究分野 Division of Cell Medicine

教 授	岩脇 隆夫
講 師	宮越 稔
講 師	谷口 真
助 教	平松 伸彦

##### 腫瘍生物研究分野 Division of Tumor Biology

准教授	太田 隆英
-----	-------

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

助 手	中村 有香
-----	-------

##### 遺伝子改変動物(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	竹内 正義
嘱託教授	友杉 直久

##### 加齢制御研究分野 Division of Aging Research

特任教授（併※）	岡崎 俊朗
准教授	島崎 猛夫
助 手	山本 聡子

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

教 授	竹内 正義
助 教	上田 忠司
助 教	高田 尊信
特定助教	逆井 亜紀子

**遺伝子疾患研究分野** Division of Genomic Medicine

准教授 新井田 要

講師 尾崎 守

技術員（併※） 高瀬 悦子

**腫瘍制御研究分野** Division of Cancer Therapeutics

教授（併※） 元雄 良治

**単一細胞研究分野** Division of Single Cell Research

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

センター長・教授（併※） 米倉 秀人

**戦略的研究部** Division of Innovative Research

特任教授（併※） 西条 旨子

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

教授（併※） 佐々木 洋

教授（併※） 小島 正美

准教授（併※） 福田 正道

助教（併※） 初坂 奈津子

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

教授（併※） 古家 大祐

准教授（併※） 金崎 啓造

准教授（併※） 北田 宗弘

特定助手 李 宣明

**天然変性蛋白質創薬科学研究部** Division of Systems Bioscience for Drug Discovery

嘱託教授（併） 友杉 直久

教授（併） 石垣 靖人

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

嘱託教授 中川 秀昭

主任技術員 北 美紀子

**動物管理室** Office for Animal Resources

教授（併） 石垣 靖人

准教授（併） 田崎 隆史

講師（併） 大塚 哲



講 師 (併)	谷口 真
主任技術員	荒井 剛志
技術員	村野 秀和
技能員	北野 春樹
技能員	吉本 栄治
技能員	朝山 俊行
技能員	泉 知里

#### 放射線安全管理室 Radiation Safety Office

教 授 (併)	石垣 靖人
准教授 (併)	田崎 隆史
講 師 (併)	谷口 真

#### 機器管理室 Office for Research Equipment and Resources

教 授 (併)	石垣 靖人
准教授 (併)	太田 隆英
准教授 (併)	田崎 隆史
准教授 (併※)	村上 学
講 師 (併)	宮越 稔
講 師 (併)	谷口 真
助 教 (併)	上田 忠司
助 教 (併)	高田 尊信
助 手 (併)	中村 有香
主任技術員	竹原 照明

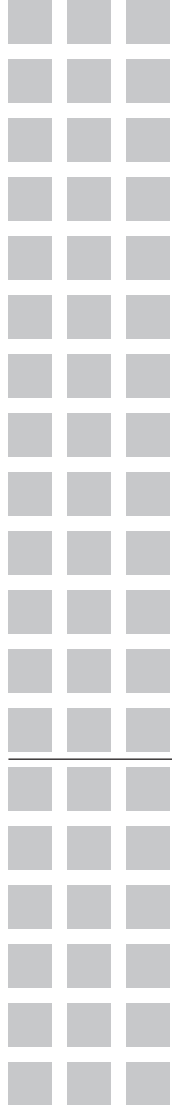
#### 病理組織室 Histology Laboratory

教 授 (併)	石垣 靖人
技能員	二宮 英明

#### ■研究推進課 (総合医学研究所担当)

課 長	坂元 仁志
主 任	武田 久美
事務員	大倉 聡美
事務員	河合 純平

(併※) 医学部・看護学部等が本務で研究所併任



# 2016年度 研究活動

---



## 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	細胞治療イノベーションの基盤形成研究
竹上 勉	再興感染症フラビウイルス感染における対応と問題点
大塚 哲	哺乳類に由来する多能性幹細胞の自己複製を支える共通原理の解明
辰野 貴則	Y14C 末端配列の細胞内局在における役割の解析

#### 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
宮越 稔	4倍体 XP 細胞の紫外線感受性
谷口 真	動物モデルを用いたスフィンゴミエリン合成酵素の役割の解明
平松 伸彦	加齢性オルガネラ異常による生物老化機構の解明

#### 腫瘍生物研究分野

太田 隆英	真核生物における RhoGDI の役割
-------	---------------------

#### 遺伝子機能研究分野

中村 有香	ヒト腫瘍における RNA 結合因子の発現解析
-------	------------------------

#### 遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野

田崎 隆史	1. p62/SQSTM1によるフラビウイルス複製調節 2. 超高周波の電波ばく露による眼部等の人体への影響に関する定量的調査
-------	--

### 【先端医療研究領域】

#### 加齢制御研究分野

岡崎 俊朗	SMS（スフィンゴミエリン合成酵素）によるセラミド・SM バランス制御の生理的、病態的意義の解明
島崎 猛夫	癌幹細胞と細胞初期化に共通する分子機構の解明と細胞外小胞の果たす役割の解明

### 糖化制御研究分野

- |       |  |
|-------|--|
| 竹内 正義 | 生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与とその阻止 |
| 上田 忠司 | Toxic AGEs (TAGE) がもたらす心筋及び肝細胞への影響         |
| 高田 尊信 | ヒト株化膵管上皮癌培養細胞における TAGE 生成／蓄積及び膵癌促進の可能性     |

### 遺伝子疾患研究分野

- |       |  |
|-------|--|
| 新井田 要 | 1. 遺伝学的検査（遺伝子検査、染色体検査）の開発と普及<br>2. ヒト遺伝性疾患をモデルとした生体レベルにおけるヒトゲノム機能の解明と診断・治療への応用 |
| 尾崎 守  | 1. 臨床細胞遺伝学の諸技術の映像化および後継者養成教育プログラムの確立<br>2. 相互転座保因者のリスク評価および健常児拳児の可能性評価の研究      |

### 腫瘍制御研究分野

- |       |                                       |
|-------|---------------------------------------|
| 元雄 良治 | オキサリプラチンの神経・血液毒性に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構 |
|-------|---------------------------------------|

### 単一細胞研究分野

— —

### **【プロジェクト研究センター】**

- |       |                    |
|-------|--------------------|
| 米倉 秀人 | 血管ネットワーク形成の制御機構の解明 |
|-------|--------------------|

### 戦略的研究部

- |       |  |
|-------|--|
| 西条 旨子 | 1. 胎児期ダイオキシン環境曝露の小児の健康影響についての研究<br>2. カドミウムの生命予後に与える影響 |
|-------|--|

### 環境原性視覚病態研究部

- |        |   |
|--------|---|
| 佐々木 洋  | 1. 眼部紫外線被ばくと白内障リスクに関する研究<br>2. バス運転席での眼部紫外線被ばく量の左右差 |
| 小島 正美  | 超高周波の電波ばく露による眼部等の人体への影響に関する定量的調査                    |
| 福田 正道  | 角膜抵抗測定装置によるヒト角膜疾患の診断法の応用                            |
| 初坂 奈津子 | 眼鏡および紫外線カットコンタクトレンズによる瞼裂斑予防効果                       |

### 先制分子食料科学研究部

- |       |                           |
|-------|---------------------------|
| 古家 大祐 | 糖尿病腎症の発症進展分子機構の解明と治療戦略の開発 |
| 金崎 啓造 | 糖尿病腎症の発症進展分子機構の解明と治療戦略の開発 |
| 北田 宗弘 | 糖尿病腎症の発症進展分子機構の解明と治療戦略の開発 |

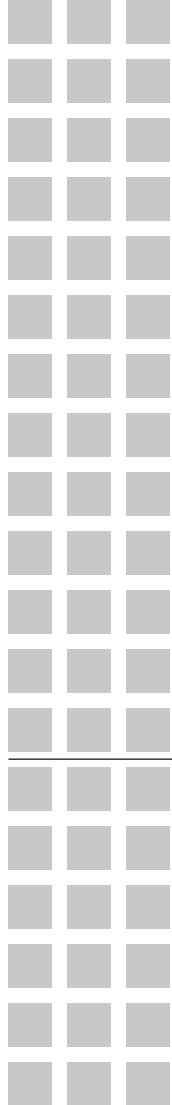
### 天然変性蛋白質創薬科学研究部

- |       |  |
|-------|--|
| 友杉 直久 | 1. 健康食品活性炭による腸内細菌叢の改善<br>2. Hecidin-25関係 |
|-------|--|

### **【共同利用センター】**

- |       |            |
|-------|------------|
| 中川 秀昭 | 循環器疾患の疫学研究 |
|-------|------------|





# 生命科学研究領域

---





## <分子腫瘍研究分野>

### 1. 人事

2016年度から大塚 哲講師が理化学研究所より本分野へ着任して、マウス等実験動物を材料として多能性幹細胞の研究を開始した。マウス発生工学のスペシャリストでもあり、今後の活躍に大いに期待したい。

### 2. 研究

石垣靖人教授と辰野貴則助教は、特に RNA 結合モチーフを持つタンパク質の新規機能探索を目指し、新しい解析技術や研究手法に取り組んでいる。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エキソンジャンクション複合体の修飾や局在に関心をもって研究を進めている。データベースを活用した疾患マーカー遺伝子の検索やゲノム編集による遺伝子改変などを取り入れ、主にマウスと培養細胞を用いた実験系を利用してきた。特に RS ドメインをもつタンパク質が細胞内で局在する機構について人工的に配列を変えた変異体の解析からアプローチしている。このテーマでの発表 (*Mol. Med. Rep.* **14**: 655, 2016) に加えて、電顕技術を活かした共同研究 (*Aging* **8**: 427, 2016) や遺伝子解析 (*Brain Res.* **1637**: 56, 2016 など) により合計8編の英語論文を発表してきた。大塚講師は多能性幹細胞の研究を開始した。

### 3. 教育

石垣教授は、医学部で「生命の科学」、「総合人間科学 (医療と ATGC)」、「医学英語Ⅲ」などの講義を行い、医学研究科にて「分子生物学入門」を担当した。また医学研究科分子腫瘍学講座の大学院生として、馬清峰君と研究を進めている。

### 4. 管理・運営

石垣教授は、放射線取扱主任者、組換え DNA 安全主任者として各種申請の助言、審査を行い、衛生委員会および研究推進会議をはじめとする各種研究系委員会にも委員として参画してきた。大塚講師は動物管理室へ併任しマウス発生工学的手法を利用した管理業務を担った。

### 5. 臨床部門との連携

石垣教授は、主に遺伝子解析実験について、基礎だけでなく臨床各部門の研究支援を行ってきた。実験前後のコンサルティングを重視することと可能な限り迅速にデータを返すことにより、研究所に設置された機器を有効に活用することを目指してきた。また、2016年に竣工した再生医療センター副センター長を石垣教授が併任したため、遺伝子機能研究分野の中村有香助手と共に、金沢工業大学の学生や、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業務を行ってきた。さらに「文部科学省私立大学研究ブランディング事業」の申請が採択され、細胞治療の高度化や新規治療法開発に取り組んでいる。このような研究支援活動の中で、最近見いだされてきた TAFRO 症候群の診断基準作成に寄与した正木教授らの論文 (*Int. J. Hematol.* **103**: 686, 2016) や、マイクロ RNA と腎繊維化との関連を報告した論文 (*Sci. Rep.* **6**: 29884, 2016) などについて貢献することができた。また、石垣教授は遺伝子医療センターの勉強会に参加して、2016年度研究推進セミナーの内容とリンクさせた「遺伝子治療について」と題したセミナーを行った。

### 6. 社会活動

石垣教授は、医学生物学電子顕微鏡技術学会の理事等を務めてきた。

(文責 石垣 靖人)

石垣 靖人（教授）

研究課題：細胞治療イノベーションの基盤形成研究

## 研究概要

2016年度には文部科学省私立大学研究ブランディング事業に本学の申請した「北陸における細胞治療イノベーションの戦略展開」が採択され、細胞治療を根幹とした研究が5年間の予定で開始されることになった。2016年度に稼働し始めた再生医療センターの施設・設備をフルに活かして、実際の治療法開発へ向けた研究を推進する。ブランディング事業で展開される細胞治療研究は、大きく分けて（1）がん免疫療法と（2）脂肪組織由来幹細胞を利用した再生医療に分けられる。

ブランディング事業の中では、特に脂肪組織由来幹細胞に関する研究・開発を担当し、マイクロフラグメンテーションと呼ばれる組織処理法を中心として検討を行ってきた。これは吸引などで得られた脂肪組織を破碎することで生体内への投与を可能とする手法である。破碎することで関節腔内等への細胞投与が可能となり、破碎された組織から放出される因子や組織に含まれる幹細胞の働きで治療効果が現れると考えられている。なかでもイタリアで開発、製品化された Lipogems と呼ばれる破碎キットの評価が高く、このキットにより生成される破碎組織について幹細胞の観点から解析を行った。この研究のために、共立美容外科・久次米秋人先生の御協力により定期的にヒト由来吸引脂肪組織のサンプルを入手できるようになった。

Lipogems で得られた脂肪破碎組織が生きた幹細胞を含有しているのか、また治療の観点から凍結保存が可能か、といった点について解析した。そのためにハイドロキシアパタイトコートされた不織布を利用して幹細胞を選択的に分離する方法を導入し、得られた細胞の解析を進めた。その結果、Lipogems で破碎された組織から得られた細胞は、FACS 解析にて脂肪組織由来幹細胞の代表的な表面抗原マーカーを発現しており、培養条件下で脂肪細胞への分化能を示した。この結果は、Lipogems により破碎された脂肪組織は幹細胞を生きのまま保持しており、これまで報告されてきたヒトでの治療効果は、少なくとも部分的には幹細胞によるものであることを示唆すると思われる。また、幹細胞の保存や、繰り返し投与を可能にするために得られた脂肪組織を凍結できるプロトコルを確立した。また、得られた脂肪組織由来幹細胞は増殖能もよく、凍結アンプルにて液体窒素中に保管することで他の研究者にも提供できるようにバンク化を目指している。

このようにして潤沢な培養幹細胞系を確立しつつあるので、今後は品質管理を進めるとともに、遺伝子発現解析を含む多能性の解析、分泌因子の網羅的な解析、中小動物モデルでの新規治療法開発等に取り組んでいきたいと考えている。

## 竹上 勉（嘱託教授）

研究課題：再興感染症フラビウイルス感染における対応と問題点

### 研究概要

歴史に学び、将来のリスクを予測する、という事は人間社会のあらゆる場面に言えるものであり、またいつの時代にも通ずる重要原理といえる。2014年の東京でのデング熱流行そして2016年のブラジルでの Zika ウイルス感染流行はフラビウイルス感染の実例として新興再興感染症の危険性を示している。本稿では改めてフラビウイルス感染がもたらすリスク、病原性について考察し、継続して警鐘を鳴らしていく必要性を述べる。

フラビウイルス科に属する日本脳炎ウイルス（JEV）はその名称に「日本」が付いている数少ない「生き物」である。それは何も日本独自である、のではなく、1930年代に南アジア地域から入ってきたウイルスによる日本脳炎大流行に対して我々の先人科学者が積極的に研究に取り組んだために付いたものである。現在のウイルス（JEV）は5つの遺伝子型に分かれるが、いずれの起源もアジア熱帯地域と考えられている。長い間日本で大流行（1930～1970）を繰り返していた JEV は遺伝子型3型であった。歴史的には1970年前後から有効ワクチンの定期接種が行われ、日本脳炎流行は激減した。それは大変画期的であり、日本が世界に誇るワクチンによる感染症対策であったが、流行の下火はウイルス研究特に病原性解析の面では頓挫する要因となった。

JEV にあってはウイルス株間における病原性の差異は大きい。例えば同じ遺伝子型3型であるウイルス株の JaGAr01株は中山株（以前のワクチン株）とは異なり、中枢神経侵襲性が強い。遺伝子型の異なるウイルス間での差異は更に大きい。我々が日本で初めて分離した遺伝子型1型の石川株（1994、2005、2010）は、神経組織におけるウイルス増殖性が低かった。こうした病原性の差異がどこに起因するのかについては不明な点が多い。

E タンパク質のアミノ酸配列の差などのウイルス自体の病原性強弱と並んでインターフェロン等の宿主側の応答差異にあると考えられている。まだ解明が不十分である課題について着々と解析が進んでいる。我々の最近の研究では、JEV 感染初期の細胞膜へのウイルス吸着 (*Sci. Rep.* **6**: 37829, 2016)、細胞内における小胞体 ER でのウイルス RNA やタンパク合成過程、粒子形成等 (*Microbiol. Immunol.* **60**: 708, 2016) についての研究成果は大きい、まだまだ未解明である。JEV を含めフラビウイルス感染・複製の分子機構の解析は、より有効なワクチン開発（遺伝子型5型 JEV に対しての現行ワクチンの効果が低いとされる）、抗ウイルス剤の開発にもつながる重要な研究課題である。

他方、ウイルスはどのように日本に侵入してくるのか古くて新しい謎がある。地球温暖化との関連性の中で生態学的研究、野外蚊からのウイルス分離研究は重要であろう。ウイルス感染症対策として、有効な JEV ワクチン接種・開発は継続して行われるべき事業であるが、同時にウイルス病原性の分子細胞生物学的解析も活発に行われていく事、言わば「ミクロとマクロ」からの基礎研究の持続的展開が極めて重要といえる。

大塚 哲（講師）

研究課題：哺乳類に由来する多能性幹細胞の自己複製を支える共通原理の解明

#### 研究概要

ES 細胞や iPS 細胞に代表される多能性幹細胞は、どのようにして樹立され、そして維持されているのだろうか？

これまでに、我々はマウス ES 細胞を用いた解析から、その自己複製に必須なサイトカイン LIF に対する応答性にマウス系統差があること、そして129系統に由来する ES 細胞の LIF 応答性パターンが、ES 細胞の安定な自己複製に必須であることを報告してきた。(BMC Evol. Biol. 16: 173, 2016) また、招待講演者として第54回北陸実験動物研究会や十全医学会幹細胞セミナーにて報告した。

この129系統 ES 細胞に特有の LIF 応答性パターンを賦与する因子の同定を進め、転写因子 Tfc2l1を見出した。2016年度は、この Tfc2l1遺伝子のコンディショナルノックアウト ES 細胞を樹立し、現在、129系統 ES 型の LIF 応答性は、Tfc2l1によってどのようにして支えられているのかを解析している。また、このような増殖因子への応答性がマウス系統によって異なる原因について、次世代シーケンス技術を用いた ChiP-Seq および mRNA-Seq 解析を駆使し、ゲノム領域のエピゲノム修飾の網羅的な解析を行った。この結果、未分化特異的遺伝子の制御領域におけるヒストン修飾がマウス系統によって大きく異なっていることが明らかとなった。

上記の研究に加えて、発生・生殖工学技術をもとにした研究支援活動も遂行している。受精卵凍結による系統保存と個体復元により、研究者の労力と飼育スペースの大幅な削減が可能となることに加えて、国内外の研究機関からの凍結受精卵での導入が可能となる。本学の研究者にこれらの技術支援を利用してもらうことで、不慮の事故による研究遅延を回避することができる。また、学内外の研究者との共同研究として遺伝子改変マウスの作製も行なっている。

## 辰野 貴則 (助教)

研究課題：Y14C 末端配列の細胞内局在における役割の解析

### 研究概要

これまで、我々の研究室では RNA 結合タンパク質 Y14 について、その機能解析を行ってきた。Y14 は、MAGOH とヘテロ二量体を形成するタンパク質であり、スプライシング時に mRNA のエクソンのつなぎ目付近で eIF4A3、CASC3 と共に Exon Junction Complex (EJC) と呼ばれる複合体のコアを形成する。EJC は RNA の輸送、発現調節や分解等の代謝経路に関与し、また、RNPS1 等の EJC 因子を介して一部の RNA のスプライシングに必要であることが示唆されており、細胞内の種々の機能に影響を及ぼすと考えられる。さらに、ヒトにおいて Y14 遺伝子の変異・欠失は橈骨欠損及び血小板の減少を伴う TAR 症候群を引き起こすことが知られている。

近年は、神経細胞の機能、骨形成や血小板産生細胞である巨核球の成熟が中心体の形成と深くかかわることに着目して研究を行い、Y14・MAGOH が中心体に局在することを明らかにしてきた。さらに、Y14・MAGOH・eIF4A3 のノックダウンにより中心体の単極または多極形成が引き起こされることから、中心体形成における EJC の関与を示唆してきた。2015 年度においては、CRISPR/Cas9 法により、CASC3 のノックアウト細胞を作成し、CASC3 非存在下での中心体機能の解析を進めた。CASC3 ノックアウト細胞においてもこれまでと同様に、Y14・MAGOH・eIF4A3 の中心体における局在が認められたことから、pre-EJC 形成が中心体複製および EJC 因子の中心体局在に必要であることが示唆された。しかし、Y14 の細胞内局在機構については未だ明らかでなかったことから、2016 年度においては、Y14 の C 末端の RS (アルギニン・セリン) 繰り返し配列に着目し、細胞内の局在に与える影響について研究を進めた。RS 繰り返し配列は多くのスプライシングに関わる RNA 結合タンパク質に見られる配列であり、タンパク質間結合や核スペックルへの局在に関して補助的に働くことが知られている。Y14 も SR タンパク質同様に核スペックルに局在するタンパク質であることから、RS 繰り返し配列が核スペックルへの局在に寄与することが考えられた。しかし、予想に反し、これまでに報告されている SR タンパク質等における RS 繰り返し配列の補助的な働きとは異なり、Y14 の RS 繰り返し配列に関しては RS 繰り返し配列のみで核小体に局在することが明らかとなった。また、RS 繰り返し配列のみでは核小体に局在する一方で、Y14 が MAGOH との結合を維持することで核小体から脱離し、核質における局在が強くなることが示唆された。加えて、この核質への局在は Y14C 末端におけるリン酸化によって厳密に制御を受けることを明らかにした。

## <細胞医学研究分野>

細胞医学研究分野は、2016年度から新たに岩脇隆夫教授、平松伸彦助教、赤井良子研究補助員が加わり、以前からの宮越 稔講師、谷口 真講師を含めて、5人で構成されている。上半期は実験室などの整備に時間と労力を取られたものの、学内の多くの教職員ならびに事務職員から支援をいただけたこともあり、下半期は研究活動に専念できた。その研究活動について本分野の構成メンバーは個々に対象となるテーマを持ち、独自に仕事を進めている。

岩脇教授は小胞体ストレス応答を中心に広く生体防御機構を遺伝子・細胞・動物のレベルで研究しており、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。また特定分子（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貢献しながら、国内外の相手との共同研究および産学連携を積極的に展開して、一人では成し得ない課題にも挑戦している。

宮越講師は、染色体の多倍体化に関する研究を行っている。特に多倍体細胞の作製および特性解析は主軸テーマであり、これまで困難であったヒト線維芽細胞の多倍体化にもテロメラーゼ逆転写酵素を巧みに利用することで成功している。また、そうして作製した4倍体細胞と通常の2倍体細胞を比較解析することにより紫外線感受性に関する重要な知見を得ている。

谷口講師は、スフィンゴ脂質に関する研究を重点的に行っている。スフィンゴ脂質は細胞膜成分の一種であり、生体を構成する細胞の様々な機能に大きく関わると考えており、その合成および分解を担う酵素に備わる必須の役割について多くの共同研究を展開しながら解析を進めている。これに加えてRIセンターの実務責任者や各種共同利用機器の管理責任者としての業務にも従事している。

平松助教は、8年間の米国留学から2016年に帰国して、同年10月より本分野で新たな研究プロジェクトを始動させている。これまでは一貫して小胞体ストレス応答の研究に携わってきたが、現在はそれを発展させて老化の分子メカニズムにも迫ろうとしている。老化や寿命はオルガネラ（特に核やミトコンドリア）異常と深く関わるとの知見に基づき、研究の第一歩としてオルガネラ異常の解析準備を進めている。

赤井研究補助員は、岩脇教授が開発したモデルマウスに関する実験を中心に研究補助を行っている。約30種類にもなるマウス系統を維持・管理しながら、遺伝子やタンパク質の単離・精製および組織学的サンプルの作成など、その表現型解析に必要な多くの業務を担当している。また、頼まれた業務を受身的に行うだけでなく、自身で文献を調査したり他研究室から情報を得たりして、新しい技術の習得にも積極的に取り組んでいる。

(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

2016年度は細胞ストレスの中でも特に「小胞体ストレス」と「酸化ストレス」に着眼して研究を行った。両ストレスに対する応答反応は今日まで盛んに研究されて、関与する分子の同定および単一細胞レベルでの機能解析について急速に進んできた。たとえば ATF6、IRE1、および PERK とよばれる分子が小胞体ストレスを感知することや Keap1 および Nrf 2 とよばれる分子が酸化ストレスによって機能制御されることは広く知られるようになってきた。しかしながら、これらストレス応答が生体レベルで果たしている機能については未知の部分が多く、近年では疾患や老化との関係性に興味を持たれている。

動脈硬化は以前より小胞体ストレスとの関連性が疑われており、過去に病変部位のマクロファージで IRE1 が活性化されることを報告したが、この IRE1 の活性化を介した動脈硬化の進行に Mincle とよばれる病原体センサー分子が作用することを実験マウスの解析から新たに見出した (*Circulation* **134**: 1039, 2016)。また、炎症性腸疾患に分類されるクローン病でも小胞体ストレスとの関連性が疑われており、過去にパネート細胞における IRE1 の細胞毒性を報告したが、オートファジー関連分子である Optineurin が直接作用して過剰な IRE1 の選択的分解除去に働くことをマウス由来小腸上皮細胞株の解析から新たに突き止めた (*J. Exp. Med.* **214**: 401, 2017)。

紫外線は皮膚組織に対して酸化ストレスを引き起こし、老化を促進すると考えられている。紫外線照射で実際に皮膚組織が酸化ストレスに曝されることは Keap1 および Nrf 2 の機能を可視化する独自開発したマウスの解析から予め確認できていたが、この紫外線により生じる酸化ストレスがカロテノイドの一種である Crocetin の投与により軽減できることが同じマウスを用いることで新たに分かった (*Eur. J. Pharmacol.* **789**: 244, 2016)。

未発表ではあるが、新たなストレス可視化マウスの開発および IRE1 とは異なる分子の機能解析も進めつつある。2017年度以降は、これらについても成果報告ができるよう迅速かつ丁寧な実験を行い、ストレスに関する有益な研究ツールおよび科学的知見の創出を目指す。



宮越 稔（講師）

研究課題：4倍体 XP 細胞の紫外線感受性

#### 研究概要

我々は、これまで多くの細胞で多倍体細胞を作製し、多倍体細胞の性質を探求してきた。ところが、ヒト線維芽細胞の多倍体細胞作製は困難を要した。これは、ヒト線維芽細胞は有限増殖能を持つ細胞であるため、長期培養による経過観察、あるいはクローニングによる単離培養は老化を伴い多倍体細胞の樹立は困難であることが理由とされる。そこで、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子により不死化されたヒト線維芽細胞を用いることにより4倍体細胞の作製を成功させ報告した。

今回、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子により不死化された XP 細胞を用い4倍体細胞作製と4倍体細胞における性質を検討した。

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum; XP) は、日光過敏による色素沈着や乾皮、皮膚癌を生じ、紫外線 (UV) によって形成される DNA 損傷を修復するヌクレオチド除去修復に異常をもつ常染色体劣性遺伝病である。この UV による DNA 損傷の修復能は一定ではなく、ほとんど修復できない細胞から正常に近いものまで存在する。現在、これらの XP 細胞は細胞融合による不定期 DNA 合成 (unscheduled DNA synthesis: UDS) 能を指標とした相補性テストで、XP-A ~G 群の7群と variant 群に分類されている。これまで、UV 照射後の XP 細胞について UDS、生存率、ピリミジンダイマー除去能、DNA 合成の抑制などの研究が多数報告されているが、いずれも1対の相同染色体を基本とする細胞での報告であり、複数対を持つ多倍体細胞の UV 感受性は不明である。

実験に用いた XP 細胞は C 群に分類され、UV に対して高感受性を示す細胞である。しかし、4倍体 XP 細胞の UV 感受性 (UV 生存率) は2倍体 XP 細胞と比較し、低感受性を示す結果が得られた。この結果より4倍体 XP 細胞の UV 照射後の DNA 修復機構、特に UV 照射により形成されるシクロブタン型ピリミジンダイマー (CPD) および6-4光産物の除去修復能が2倍体 XP 細胞と4倍体 XP 細胞で相違があると考え研究を進めたところ、CPD は2倍体 XP 細胞、4倍体 XP 細胞ではほとんど修復されなかった。しかし、6-4光産物は4倍体 XP 細胞では6時間でほとんど修復され、2倍体 XP 細胞では24時間においてもまだ損傷として残っている状態であった。6-4光産物の突然変異誘発能は CPD に比べ格段に強く、生成量は少ないものの、紫外線の生物に与える影響を考えるうえで重要な損傷であると考えられている。このことより、4倍体 XP 細胞の紫外線に対する生存率の向上につながっているのではないかと推察する。

谷口 真（講師）

研究課題：動物モデルを用いたスフィンゴミエリン合成酵素の役割の解明

#### 研究概要

スフィンゴ脂質はスフィンゴ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。セラミドや S1P は細胞内シグナル伝達分子として知られており、セラミドは細胞死、細胞老化、細胞周期停止やオートファジー誘導、S1P は細胞増殖や細胞遊走に関与する。他方、SM は細胞膜構成脂質としても様々な細胞生理活性に対しての機能を有しており、コレステロールと共に細胞膜上の脂質マイクロドメイン（脂質ラフト）を構成し、増殖因子等の細胞外因子に対する応答やウイルス感染を起こす場として機能している。これまでに、SM/脂質ラフトを介した様々な細胞応答やセラミドによる細胞死やオートファジー等の細胞生理活性の分子メカニズムを解明してきた。

2016年度においては、日本脳炎ウイルス（JEV）の標的細胞への接着・感染において、SM 合成酵素（SMS）が産生する SM が関与していることを明らかにし、論文として発表した（*Sci. Rep.* **6**: 37829, 2016）。JEV はフラビ科に属し、蚊を媒介して感染する。JEV が脳神経細胞で感染・増殖することで日本脳炎を引き起こすが、その接着-感染メカニズムは分かっていない。本論文では、SMS ノックアウト（KO）マウスより樹立した SMS KO 細胞株における JEV 感染の検討から SMS1 が産生する SM が重要であることが示唆されたので、SMS1 欠損マウスを用いた生体での JEV 感染を行った。SMS1-KO マウスでは野生型マウスに比べ、脳内への JEV 感染および脳炎が抑制されることを示した。また、造血器腫瘍における SMS の役割を解明するために、急性骨髄性白血病モデルやリンパ腫肝臓転移モデルを作製し、SMS 欠損マウスにおいて検討中である。

また、2016年度は、セラミド代謝と造血器腫瘍の関与について総説にまとめた（*血液内科* **73**: 478, 2016）。

平松 伸彦（助教）

研究課題：加齢性オルガネラ異常による生物老化機構の解明

#### 研究概要

2016年10月1日付けで細胞医学研究分野の助教として着任した。これまで一貫して小胞体ストレス応答のシグナル伝達研究に従事してきたが、新天地ということで新たな研究テーマにこれまで興味を持ち続けてきた生物老化についての基礎研究に取り組むことにした。

老化した細胞では DNA 損傷の蓄積、エピジェネティックな変動、テロメア短小化、酸化ストレス、ミトコンドリア異常、タンパク質恒常性の破綻といったイベントが発生することが観察されている。このように多様な老化関連イベントがなぜ引き起こされるのかは良く分かっていないが、核、ミトコンドリア、小胞体などのオルガネラ異常が起点となっている可能性が示唆されてきている。中でもミトコンドリア異常についてはこれまでに最も支持されてきた老化関連イベントであり、またミトコンドリア機能異常は酸化ストレス惹起へと波及することが知られており、この酸化ストレスも老化の進展や寿命と密に関係するイベントとされている。

そこで老化イベントの代表格ともいえるミトコンドリア異常が加齢に伴い、いつ、どこで、どのような変遷を辿り生物老化へと寄与するのかを理解することを目指した研究に現在取り組んでいる。まずはミトコンドリアと老化についての研究に必要なマテリアルの整備および研究ツールの開発を行っている。また、本研究プロジェクトは2017年度の東北大学加齢医学研究所共同研究事業に採択されている。

ミトコンドリア以外のオルガネラについての解析にも着手しており、特に核については、典型的な早老症である Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) や Werner Syndrome (WS) では原因遺伝子の変異によって核形態の異常やヘテロクロマチン構造の変化が報告されていることから、それがどういったメカニズムで老化を促進しているのか、また核の異常がどのような生物機構へと影響するのかについて検討を行っている。

## <腫瘍生物研究分野>

腫瘍生物研究分野の構成員は太田隆英准教授1人である。腫瘍は組織としても細胞としても一つの生きもののように振るまい、様々な環境に臨機応変に対応する。そのような生物学的特性に基づく腫瘍細胞の悪性化進展の機構の解明を研究テーマとしている。「がん」の既成概念にとらわれずに、単細胞真核生物も含めた真核生物全体を視野に入れて悪性化進展の研究を行なっている。この数年は単細胞真核生物のモデル生物であるテトラヒメナを主に用いて研究を進めている。

(文責 太田 隆英)

太田 隆英 (准教授)

研究課題：真核生物における RhoGDI の役割

## 研究概要

### 1. $\Delta 19$ -RhoGDI $\beta$ は単球細胞からマクロファージへの分化過程に関わる

我々はこれまでに、RhoGDI $\beta$  が癌の悪性化進展に関わっていること、centrosome に局在し、上皮細胞の極性や M 期の制御に関わっていることを明らかにした。さらに、Rho スイッチ制御機構モデルを用いた RhoGDI の役割の *in silico* 解析により、RhoGDI はこれまで知られていたような Rho 活性化抑制機能だけでなく、Rho 活性維持機能も持つ可能性があることを示してきた。

今年度我々は、phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 処理によりヒト単球細胞株 (THP-1) がマクロファージへ分化する過程で RhoGDI $\beta$  の発現は変化しないが  $\Delta 19$ -RhoGDI $\beta$  の発現が増加することを明らかにした (*Mol. Med. Rep.* **15**: 1722, 2017)。RhoGDI $\beta$  はアポトーシス過程で caspase-3 により切断され  $\Delta 19$ -RhoGDI $\beta$  となり、これがアポトーシスに促進的に機能するとされているが、我々の結果はヒト単球細胞株において  $\Delta 19$ -RhoGDI $\beta$  は、アポトーシス過程とは別に、マクロファージへの分化過程にも関わることを示唆した。

### 2. テトラヒメナにおける K 抗原は Granule lattice protein 1 (Gr1) か？

抗ヒト RhoGDI 抗体 (sc-33201) がテトラヒメナにおいて K 抗原と呼ばれる未同定のタンパク質を認識することを偶然に見だし、この抗体により認識されるタンパク質がテトラヒメナの RhoGDI ではなく Granule lattice protein 1 (Gr1) であることを示唆してきた。

今年度はこれをさらに検証したが、このテトラヒメナのタンパク質が Gr1 であるという確証を得るには至らなかった。しかし、アミノ酸配列に基づく構造予測により、Gr1 の構造がスペクトリン様タンパク質と類似することが推測された。K 抗原が Gr1 であるか、さらに種々の観点から検証を続けている。

## <遺伝子機能研究分野>

現在の構成員は引き続き中村有香助手1名のみとなっている。中村助手は研究者としては独立せずに、主として分子腫瘍研究分野と共同で研究を行ってきた。研究分野の名称にふさわしく遺伝子のもつ機能を解き明かしていくことをテーマとしている。

主要なテーマである RNA 結合因子の解析を網羅的な遺伝子解析に結びつけて、新規の疾患予後マーカーを開発できるような研究テーマに挑戦している。最近さまざまな RNA 結合因子ががん化や発生異常などに関わることが相次いで報告されており、次第にトピックになりつつあるため研究の推進をできるだけ急ぎたいと考えている。

また、電子顕微鏡等による形態観察手法の開発についても、息の長い仕事ではあるが、分子生物学への応用を目指して改良を重ねてきた。とりわけ近年急速に普及してきた新規コーティング剤による走査型電子顕微鏡観察について、イオン液体や導電性ポリマーを活用したサンプル調製技術に注力している。イオン液体を用いた観察法は染色体標本の観察までが精一杯と考え、今後はより安価で取扱が容易な新規導電ポリマーによる観察に挑戦して行く予定である。より精細に物体を観察できるよう試行錯誤を重ね、エキソソームのような近年注目を集めている構造体の解析に役立てていきたいと考えている。

中村助手は共同利用センター助手を併任しているので、機器やソフトウェアの管理業務を行うとともに、技術を活かして学内外との共同研究も行ってきた。今後は、さらに遺伝子解析技術などの習得に努め、研究のはばも広げていきたいと考えている。

(文責 石垣 靖人)

中村 有香 (助手)

研究課題：ヒト腫瘍における RNA 結合因子の発現解析

## 研究概要

遺伝子機能研究分野ではヒト RNA 分解経路に関わる因子の機能や細胞内局在解析を中心として研究を進めてきた。(Mol. Med. Rep. 14: 655, 2016) 特に、既存の遺伝子データベースを活用して悪性脳腫瘍の予後マーカーの検索を行なった。これらの結果を活用し、臨床医と共同研究を開始した。ヒト腫瘍組織にて候補遺伝子の発現解析を行い、予後マーカーとしての有用性を検討してきた。予備的な結果ではあるが、培養細胞内で観察されたタンパク質の安定性に関する知見がヒト脳腫瘍組織においても確認できた。この結果は、RNA 結合因子の安定性に関する機構が普遍的なものであることを示唆する。現在、検体数を増やして発現差異の確認を行なっている。今後は、発現変動の統計学的な解析を進めて、RNA 結合因子が悪性脳腫瘍の予後マーカーとなりうる可能性を検討していく予定である。

一方、走査型電子顕微鏡 (Scanning electron microscope, SEM) による生物試料の観察手法の開発にも取り組んできた。SEM のサンプル作製には固定、脱水、コーティングによる導電処理等のさまざまな操作が必要であった。しかし、近年報告が相次いだイオン液体による SEM 観察法は、極めて簡便な操作により観察が可能であり、さまざまな生物試料の観察に応用され始めている。イオン液体が電子顕微鏡観察に使用されるようになってきた理由は、電子顕微鏡内の高真空状態でも蒸発せずサンプル表面に導電性を持たせることができるからである。多くのイオン液体は多少の粘性があるために、そのまま使用するとサンプル上に残存してしまい、像の観察が難しくなるため、水などで希釈して表面のコーティング剤として使われることも多く、希釈してもサンプル表面の導電性は保たれていると考えられている。したがって、イオン液体の利用時には、粘性を下げるために適当な溶媒による希釈と加温が有効だが、希釈しすぎるとチャージアップを招くために、予備実験による条件設定が必要となる。

最近では、従来のイオン液体に代わる導電性ポリマーが数多く開発されており、コーティング剤として有用なものも見つかった。2015年度からは、それらを利用して培養細胞よりも微細なエキソソームの迅速な SEM 標本作製法の開発を試みてきた。その中でイオン液体法による SEM 観察において無視できないアーチファクトが生じることが判明し、これまで細胞、染色体、孢子、昆虫などの生体試料の観察に成功してきたイオン液体法に限界があることが明らかになった。また、この現象は、複数の異なる種類のイオン液体において確認された。

また、遺伝子発現の解析技術を生かして共同研究を行なうことで、以下の論文を発表した。  
(Ann. Nucl. Med. 30: 708, 2016; Sci. Rep. 6: 29884, 2016)

## <遺伝子改変動物（蛋白質制御）研究分野>

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のメカニズム（ユビキチンシステム、オートファジーシステム）の視点から研究することを主とし、生体内およびウイルスタンパク質を研究対象としている。研究体制は田崎隆史准教授および協力研究員奴久妻聡一氏（神戸環境保健研究所微生物部副部長）である。2016年度からは、総務省の委託研究事業（3年間）にも参加している。また、田崎准教授は共同利用センター動物管理室責任者（兼任）として、施設の運用、教育訓練等の管理業務を行っている。

【研究】2016年度は、①「p62/SQSTM1によるフラビウイルス複製調節」、②「超高周波の電波ばく露による眼部等の人体への影響に関する定量的調査」、③「JC ウイルスの複製メカニズムに関する研究」に取り組んだ。①は金沢医科大学奨励研究（S2016-13）として行った。②は総務省生体電磁環境研究委託事業（研究代表者 佐々木 洋教授）で、首都大学東京、福井大学、北海道大学との共同研究である。③は奴久妻協力研究員との共同研究である。

【業績】2016年度は、原著論文4編（*Microbiol. Immunol.* **60**: 253, 2016; *Microbiol. Immunol.* **60**: 708, 2016; *Adv Microbiol.* **6**: 462, 2016; *Sci. Rep.* **6**: 37829, 2016）を発表した。学会発表は、第64回日本ウイルス学会学術集会（2件）、第159回日本獣医学会学術集会、第30回近畿エイズ研究会学術集会、第57回日本熱帯医学学会大会において、計5回行った。

【学会活動その他】所属学会は、日本分子生物学会、日本獣医学会、日本実験動物学会、日本実験動物医学会、日本ウイルス学会、北陸実験動物研究会である。北陸3県の動物実験施設関係者で構成される北陸実験動物研究会の研究会役員として、第54回北陸実験動物研究会（2016年10月8日、金沢医科大学病院新館12階大会議室）を主宰した。

（文責 田崎 隆史）



田崎 隆史 (准教授)

研究課題：1. p62/SQSTM1によるフラビウイルス複製調節

2. 超高周波の電波ばく露による眼部等の人体への影響に関する定量的調査

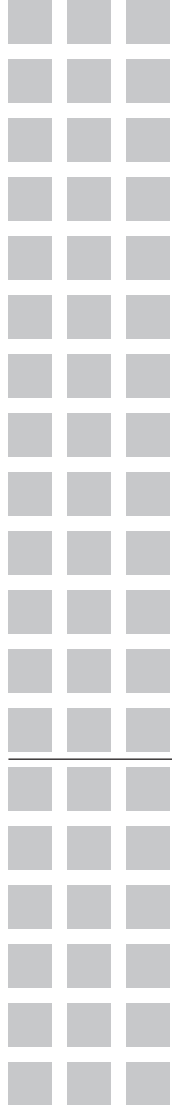
研究概要

1. p62/SQSTM1によるフラビウイルス複製調節

p62/SQSTM1 (以下 p62) はオートファジーをはじめ様々な細胞機能に関わっているタンパク質である。ウイルス複製過程において、p62が正にも負にも働いている事が知られているが、日本脳炎ウイルス (以下 JEV) における p62の役割は分かっていない。本研究ではマウス胚由来繊維芽細胞 (以下 MEFs) を用いて JEV 複製における p62の役割を解明する事を目的とした。JEV 感染2時間後では、p62欠損 MEFs と野生型 MEFs を比較して、細胞内の JEV RNA 量には差が無かったが、感染24時間後では p62欠損 MEFs において、細胞内の JEV E protein 及び JEV RNA 量が有意に減少していた。また、培養液中においても、JEV RNA 量、JEV タイターが有意に減少していた。感染2時間後では JEV 量に差が無かったことから、ウイルス侵入過程において p62の有無は影響しない事が分かった。一方、24時間後では、複製された JEV 量が減少していたことから、JEV 複製過程において p62が何らかの役割を持っている事が示唆された。p62は様々な細胞内タンパク質と結合する事が知られている。自然免疫にも関係しウイルス複製に影響を及ぼすという報告もある。これらの事も踏まえ、今後の研究を勧める必要がある。なお、この研究は、「Impaired Japanese encephalitis virus replication in p62/SQSTM1 deficient mouse embryonic fibroblasts」として2名の共著者とともに発表した (*Microbiol. Immunol.* **60**: 708, 2016)。

2. 超高周波の電波ばく露による眼部等の人体への影響に関する定量的調査

超高周波数帯 (30-300 GHz) の利用はすでに拡大し始めており、「無線通信」や「セキュリティ検査」等は既に実用化が進んでいる。一方で、100-300 GHz の超高周波の生体影響に関する研究知見は大幅に不足している。本研究では、家兎眼部への生体影響を指標に、人体への電波曝露の閾値を外挿することを目標としている。2016年度 (初年度) 遠赤外領域開発研究センター (以下、遠赤センター) 内に家兎用の仮設飼養保管施設を作成し、ジャイロトロンを用いた家兎眼部曝露実験環境を整えた。家兎は輸送ストレスの影響を受けやすいため、ばく露装置のある遠赤センター内の実験室にレンタカーを利用した仮設飼育室を設置し、飼養保管施設とした。温度・湿度、二酸化炭素濃度、アンモニア濃度、照度、風速、騒音、落下細菌数等の環境値を測定し、日本および国際的な基準内に収まっている事を確認した。



## 先端医療研究領域

---



## <加齢制御研究分野>

本分野では、最近特に注目されてきている細胞外小胞、中でもエクソソームが関与している分子機序の解明を目的に、癌幹細胞、抗がん剤耐性、リプログラミング、再生医療への応用という視点から研究を行っている。

細胞分泌小胞であるエクソソームは細胞から分泌される大きさ50-200 nm 程度の脂質二重膜構造をもつ細胞外小胞である。近年の研究により、エクソソームは microRNA 移送による情報伝達機構として重要な役割を担っていることが明らかになり、細胞外に放出される分泌型 microRNA の解析や、エクソソームの放出取り込みに関する基礎的な分子機構の解明は、発生、免疫、幹細胞、細胞初期化等、幅広い生命現象の制御に関する詳細なメカニズムを明らかにすると期待されている。

分野責任者の島崎猛夫准教授は、これらの研究に必要な新しい共培養容器（NICO-1：New Intercellular Communication Observation plate ver1：特願2013-164907や、スクリーニング向け共培養容器 NICO-48）を開発し、学内及び国内の研究者と共同研究を行っている。

2016年度は、日本癌学会にて学会発表を行い、日本膵臓学会誌及び日本癌学会誌に論文2編、商業誌1編を発表した。また、バイオテクノロジーセミナーでの招聘特別講演にて、製薬メーカー研究者、企業関係者向けに講演を行い、我々の研究内容について広く公開した。

研究費関連では、島崎准教授が研究代表者で、山本聡子助手が分担研究者である科研費(C)「抗がん剤による膵がん細胞の浸潤形質獲得の分子機構の解明とがん治療への応用」が継続採択されており、継続して研究を行っている。

特許関連では、2013年に出願した「膵臓癌治療剤」（特願2013-93072）に関する審査請求が行われ、特許査定の見込みとなった。また、2014年に出願した培養容器に関する特許（PCT/JP2014/070209）も、本年シンガポール国の特許査定となった。

（文責 島崎 猛夫）

岡崎 俊朗 (特任教授)

研究課題: SMS (スフィンゴミエリン合成酵素) によるセラミド・SM バランス制御の生理的、病態的意義の解明

#### 研究概要

SMS はセラミドに PC (フォスファチジルコリン) のフォスフォコリンを転移しスフィンゴミエリン (SM) を産生すると同時に DAG (ディアシルグリセロール) を産生する脂質代謝酵素である。我々は、これまで SMS によるセラミド/SM バランスの細胞機能および生体での機能における重要性を研究してきた。

卵巣腫瘍は、臨床的に化学療法によって寛解導入されるが、その後再発するために予後不良となることが多い腫瘍性疾患である。即ち腫瘍細胞の転移を阻止することで生命予後の改善を期待できるがんである。患者由来の卵巣癌細胞から樹立された細胞株において、motility の増加した株を選択し、そのスフィンゴ脂質組成を検討すると、セラミドの産生が低下していることが明らかになった。そこで、セラミドを含むリポソームを細胞に添加して、その motility の変化を解析すると、PI3 kinase を阻害する事で、卵巣癌細胞の遊走性を抑制する事がわかり、セラミド・SM バランスの増加が卵巣癌の転移阻止に寄与する治療法の開発に重要である事が判明した (*Oncogene* 35: 2801, 2016)。

SMS1欠損マウスでは、高音領域の聴力が減少することが明らかになり、その原因としてイオンチャンネルである KCNQ1/KCNE1 が関与することが判明した (*Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 311: C15, 2016)。この結果、聴神経での形態異常が引き起こされ、難聴の症状が引き起こされることが想定され、SM リポソームの補充療法によって、難聴が回復する事を検討中である。

オートファジーは、細胞飢餓時に細胞内オルガネラを取り囲むオートファゴソームが形成され、ライソソームと融合することで、枯渇するタンパク質や核酸を確保する仕組みであるが、その細胞死への意義は明らかになっていない。実際、どのような手法でオートファジーを研究するかについては異論が多く、その実験方法の標準化が必要であったため、多くのオートファジー研究者によって均一化が図られている (*Autophagy* 12: 1, 2016)。セラミドはオートファジーを促進することが知られているが、その分子メカニズムは不明である。従って、我々は、オートファジーの成熟化に必須である LC3 の PE 化にセラミド、SM がどのように関わるかを、生化学的手法で検討して、物理的な原理によってセラミドがオートファジーを促進し、SM が抑制する事を見出した。

スフィンゴ糖脂質の代謝異常疾患由来の血液細胞では、細胞分裂の異常によって多核細胞が発生するが、生理的現象としては骨髄巨核球の多核は血小板産生に必須であり、多核化の分子メカニズムの解明は生理的にも病理的にも非常に重要な課題である。サイコシンはリゾガラクトシル・セラミドであるが、B 細胞に処理すると多核化が促進された。この際にグルコシルセラミド合成酵素やスフィンゴミエリナーゼの過剰発現によって、細胞分裂溝での PIP2 の産生が抑制され、核の分裂は進行するが細胞分裂は抑制される状態となり、多核細胞が増加する事が明らかになった (*Mol. Biol. Cell* 27: 2037, 2016)。

島崎 猛夫 (准教授)

研究課題：癌幹細胞と細胞初期化に共通する分子機構の解明と細胞外小胞の果たす役割の解明

#### 研究概要

細胞分泌小胞であるエクソソームは細胞から分泌される大きさ50-200 nm 程度の脂質二重膜構造をもつ細胞外小胞である。近年の研究により、エクソソームは microRNA 移送による情報伝達機構として重要な役割を担っていることが明らかになっている。細胞外に放出される分泌型 microRNA の解析や、エクソソームの放出取り込みに関する基礎的な分子機構の解明は、生命の発生、免疫、幹細胞、細胞初期化等、幅広い生命現象の制御に関する詳細なメカニズムを明らかにすると期待されている。この研究分野はまだ初期～中期段階にあり、未だ十分に解明されているとは言い難い。癌転移においてもエクソソームが癌の転移しやすい微小環境構築に働いている可能性が示唆されており、正常細胞と比較して数多くのエクソソームを分泌することや、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。しかし、Tim4 (T-cell immunoglobulin-and-mucin-domain-containing molecule) など一部の分子の関与以外には、エクソソームの取り込み機序に関する分子機構は不明なままとなっている。我々は、これまでの研究として、抗がん剤耐性に関する研究を出発点として、抗がん剤の影響を受けた癌細胞から分泌される液性因子が抗がん剤耐性や転移などの生物学的現象に関与していることを明らかにし、液性因子の一つが HSP90 (Heat Shock Protein 90) であることを明らかにしてきた (日本膵臓学会誌 **31**: 76, 2016)。HSP90は、エクソソームに多く含まれていることから、つぎにこれら癌細胞の抗がん剤耐性メカニズムにエクソソームが関与している可能性に着目し、エクソソームの評価系の構築、薬剤によるエクソソーム量の変化、エクソソーム分泌や取り込みに関する機序の解明に取り組んでいる。

また我々はこれまでに、glycogen synthase kinase (GSK) 3 $\beta$ が膵癌を含む多くの消化器癌に共通する治療標的であることを明らかにしてきている (*Cancer Sci.* **107**: 1363, 2016)。特に膵癌については、これらの成果を応用した臨床研究としてドラッグリポジショニングによる臨床試験 (医師主導臨床試験第 I 相) を行い、その成果として「膵臓癌治療剤」(特願2013-93072) を出願していたが、2016年特許査定となった。

## <糖化制御研究分野>

本分野では、生体内で生成される各種終末糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs) の中でも、糖代謝中間体の glyceraldehyde に由来する Glycer-AGEs (toxic AGEs, TAGE と命名) に特化した研究を遂行しており、「生活習慣病の発症・進展における TAGE 病因説」を世界に先駆けて提唱している。2016年度は、日本未病システム学会企画「循環器病・介護予防に向けた未病システムガイドライン」に当研究室から公表した論文が採用された。また、日本未病システム学会からの依頼により、「非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与」と題した総説を学会誌に公表した。さらに、*Diagnostics* (Basel) からの執筆依頼により、「Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker for the onset/progression of lifestyle-related diseases」と題した総説を公表した。その他、2016年度内に英文論文が6編受諾され、学会発表は8回行った。

助成金関連では、新たに竹内正義教授が研究代表者で基盤研究 (A)「研究課題名：現代の飲食物が関与する細胞内毒性終末糖化産物の生成／蓄積と各種細胞障害機序の解明」に、また、上田忠司助教が研究代表者で挑戦的萌芽研究「研究課題名：糖分の過剰摂取が小胞体異常を惹起し非アルコール性脂肪肝炎を引き起こす」に採択された。さらに、逆井亜紀子特定助教が研究代表者で若手研究 (B)「研究課題名：生活習慣病を予見する新しい糖化蛋白質の同定、および疾患予防食品成分の探索」に、竹内教授が研究代表者 (逆井特定助教が招聘研究者) で北陸ライフサイエンスクラスター事業「研究課題名：生活習慣病の発症・進展における新規ターゲットとしての TAGE の関与とその阻止」に継続採択され、広く TAGE 研究を展開した。

社会活動関連では、竹内教授が北國健康生きがい支援事業の金沢医科大学総合医学研究所市民公開セミナーにおいて、「悪玉糖化物をへらして健康寿命をのばそう！」と題した特別講演を行い、糖化制御の重要性を一般市民向けに分かり易く紹介した (なお、講演の内容はテレビ金沢のケーブル TV にて放映された)。また、バイオ産業におけるアジア最大級のパートナーリングイベント BioJapan 2016において「生活習慣病の発症・進展因子としての新規ターゲットーToxic AGEs (TAGE)ー」と題した講演及びブース展示、企業等とのマッチング商談により TAGE 研究の事業化への可能性を広く紹介した。

教育関連では、竹内教授が大学院医学研究科生命医科学専攻 (生体分子解析学) 研究指導教員ならびに研究科運営委員として、大学院講義や学位審査、大学院の入試業務に携わった他、北陸大学及び広島国際大学において特別講義を担当した。また、上田助教と高田尊信助教は医学部の入試業務を担った。

委員会関連では、竹内教授が各種委員会の委員や学会の評議員として委員会及び学会活動に携わった他、上田助教と高田助教が共同利用センターの機器管理室の一員として、研究機器の管理運営業務等を担った。

(文責 竹内 正義)

竹内 正義（教授）

研究課題：生活習慣病の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与とその阻止

#### 研究概要

生体内で生成される各種終末糖化産物（advanced glycation end-products, AGEs）の中でも、糖代謝中間体の glyceraldehyde に由来する Glycer-AGEs (toxic AGEs, TAGE と命名) が、RAGE (receptor for AGEs) を介して生活習慣病の発症・進展に強く関わっていることを解明してきた。最近では、細胞内 TAGE の生成・蓄積が細胞障害を引き起し、それに伴う TAGE の血中への逸脱が生活習慣病の発症・進展に関与していることが示されてきており、新たな研究を展開している。

2016年度の特記すべき業績は、日本未病システム学会が企画・編集した「循環器病・介護予防に向けた未病ガイドライン-その根拠となる論文集-」に、「糖化制御と未病～AGEs-RAGE 系から見た未病対策～未病における Toxic AGEs (TAGE) の関与とその阻止」と題した論文が採用され、掲載されたことである。また、*Diagnostics* (open access medical diagnosis journal) に「Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker for the onset/progression of lifestyle-related diseases」と題した総説が公表 (*Diagnostics* 6: E23, 2016) されて以来、血中 TAGE 量測定の有用性に関して海外からも注目が集まってきている。これまでの研究により、血中 TAGE 量の変動は現代の生活習慣の特徴である過食、運動不足、糖類（果糖ブドウ糖液糖や砂糖）及び食事性 AGEs の過剰摂取が引き金となって生じるメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性、食後高血糖、非アルコール性脂肪肝炎等と強く関連していることが明らかになっている。私達が提唱している「TAGE 病因説」は、種々の疾患の予防から病気の発症・進展に強く関わっていることが示されており、また、血中 TAGE 量の評価は生活習慣病の予防／早期診断／治療の有効性を評価する有用なバイオマーカーとしての可能性も秘めていることが明らかになってきた。

さらに、現代の食生活習慣の特徴である果糖ブドウ糖液糖や砂糖、食事性 AGEs の習慣的な過剰摂取が肝細胞内の糖代謝系を乱し、過剰に産生された glyceraldehyde から TAGE が生成・蓄積して肝細胞障害を引き起こすメカニズムも明らかになってきている（論文投稿中）。このような現代の食習慣の特徴が体内での TAGE の生成・蓄積を促進し、生活習慣病の発症・進展に強く関与することから、本研究成果は未病も含めた生活習慣病予防対策の新たな概念を提示するものと思われる。



上田 忠司 (助教)

研究課題：Toxic AGEs (TAGE) がもたらす心筋及び肝細胞への影響

#### 研究概要

糖尿病合併症の中で、終末糖化産物 (Advanced glycation end-products, AGEs) と心血管病変との関連性については多くの報告はあるものの、心臓病と AGEs との関連性についてはあまり研究がされていないのが実情である。そこで AGEs の中でも毒性が強いとされる glyceraldehyde (GA) 由来の AGEs (toxic AGEs, TAGE と命名) と心筋との関連性について私たちは研究を重ねてきた。今回の報告は、今までの総括と培養肝細胞及び動物実験をふまえての TAGE 毒性の考察を行った。

培養心筋細胞を用いて、TAGE の前駆体である GA を培地に添加して、細胞の変化を観察すると、心筋細胞は GA の濃度依存的、経時的にその影響を受けることが分かった。すなわち心拍数の減少、細胞生存率の低下、AGEs 形成阻害剤であるアミノグアニジ (AG) による60%以上の回復、Slot blot (SB) 法により細胞内の TAGE の蓄積、電子顕微鏡により GA 添加で、障害を受ける最初の細胞内小器官は小胞体であること、LC-3抗体によりオートファジーの抑制などが明らかになった。肝細胞においては、心筋細胞と同様に GA により濃度依存的、経時的に変化を受け、細胞生存率が減少することが分かった。抗 TAGE 抗体による免疫染色では、心筋細胞同様、濃度依存的、経時的に染色強度は増し、陽性細胞の数も増加していた。肝細胞の超微形態の変化はやはり最初に障害を受けるのが小胞体であり、膨化して空胞化していく様子が多く見られ、続いてミトコンドリアに変化が生じた。培養肝細胞に30 mM のブドウ糖や果糖を添加して培養し、抗 TAGE 抗体で免疫染色した場合、陽性細胞が観察され、TAGE が蓄積されているのが分かった。また、陽性細胞は果糖の方が多く見られた。

培養細胞だけの実験では生体内の TAGE の影響を把握するのに限りがあるので、動物実験を行って、その影響を検討した。ラットに通常の水道水を飲ませた対照群と高果糖ブドウ糖液糖を飲ませて、3ヶ月間飼育した投与群の心筋、肝臓の TAGE 蓄積を SB 法で比較解析した結果、投与群の TAGE 量の方が増加傾向にあった。また、抗 TAGE 抗体による免疫染色の結果、対照群の心筋、肝細胞に比べ陽性細胞が多かった。脳や腎臓には陽性細胞は少なく、対照群と比べ、顕著な差は見られなかった。

以上の結果から、培養心筋細胞や肝細胞と同様に動物組織においても TAGE が生成、蓄積されることが明らかとなった。日常的に摂取されている食物の中で、糖分の過剰摂取は生体にとって TAGE が蓄積され、多くの疾病を引き起こすことが示唆された。

高田 尊信 (助教)

研究課題：ヒト株化膵管上皮癌培養細胞における TAGE 生成／蓄積及び膵癌促進の可能性

#### 研究概要

高血糖状態で膵癌が進行するメカニズムを解明することを目的とし、糖代謝中間体のグリセルアルデヒド (GA) に由来する Glycer-AGEs (Toxic AGEs, TAGE と命名) に着目して、高ブドウ糖培地で培養したヒト株化膵管上皮癌培養細胞 PANC-1 に TAGE を生成／蓄積させて、細胞内に生じる現象について研究を重ねてきた。これまでに、WST-8 試薬を用いて GA 濃度依存的な細胞生存率の低下を、抗 TAGE 抗体を用いた Western blot (WB) 分析や細胞免疫染色により、GA 濃度依存的な細胞内 TAGE 生成／蓄積を明らかにした。また WB 分析により細胞死関連蛋白質 Aminopeptidase N (APN)、HSP90 $\beta$ 、HSP70、HSP27 及び pro-caspase-3 の高分子複合体が形成されることを見出した。

2016年度は、Slot blot (SB) 法による PANC-1細胞内に蓄積された TAGE の微量定量法を確立した。測定の結果、0-4 mM GA を添加した PANC-1細胞内の TAGE 量は、GA 濃度依存的に増加しており、WB 分析や細胞免疫染色の結果とも一致した。当該 SB 法は、WB 法で汎用される細胞溶解液を SB 法に使用すると「蛋白質のメンブレン膜への吸着が弱い」という問題を解決した点に特色があり、これまで SB 法に使用した報告例のない組成の細胞溶解液を初めて採用し、新たに構築した TAGE 微量測定法である。

また、WB 分析の結果、APN、HSP90 $\beta$ 、HSP70、HSP27 及び pro-caspase-3 の高分子複合体は GA 濃度依存的に増加し、その推定分子量が、TAGE 化蛋白質の推定分子量と一致した。これらの蛋白質群については、過去に TAGE 化の報告例はなく、同定に成功すれば新規 TAGE 化蛋白質の発見となる。Cleaved caspase-3 の WB 分析では、コントロール及び TAGE 蓄積 PANC-1 細胞から cleaved caspase-3 が検出されなかったことから、TAGE が誘導する細胞死に、アポトーシスが関与する可能性が低いことが示唆された。次に、TAGE を蓄積した細胞から、細胞外へ逸脱・放出された TAGE が膵癌を促進させる可能性を検討した。細胞外 TAGE のモデルとして、TAGE 化ウシ血清アルブミン (TAGE-BSA) を調製し、PANC-1 に添加して24時間培養すると、低濃度の TAGE-BSA は細胞増殖を誘導することを見出した。

以上の研究成果をまとめて、3月に *World J. Gastroenterol.* に投稿した。

## <遺伝子疾患研究分野>

遺伝子疾患研究分野では、先天性・遺伝性疾患に対する遺伝医療（遺伝学的診察、遺伝カウンセリング、分子細胞遺伝学的解析）の普及と、遺伝性疾患をモデルとした生体レベルにおけるヒトゲノム機能の理解、すなわちゲノム構造の変化（染色体異常や遺伝子変異）が人間の表現型に与える影響をゲノムシステムに即して分類し、疾患発生機序を解明することをテーマに研究を遂行している。

前者に関しては、1) 金沢医科大学病院集学的医療部遺伝子医療センターにおける遺伝医療の実践、2) 他施設の希少遺伝性疾患に対する診断支援、3) 臨床応用可能な簡便かつ効率的な新規遺伝学的検査法の開発を3本柱としている。後者に関しては個々の症例の詳細解析に担うところが大きい。

近年、メンデル遺伝病に対する遺伝子検査の社会的ニーズは急激に上昇している。2016年度（H28）、遺伝学的検査の保険収載は72項目に拡大された。指定難病は306疾患となったが、このうち150疾患で遺伝子検査が診断の必須条件又は参考所見に挙げられている。しかし、これらの遺伝子検査の殆ど（95%以上）は検査会社で実施されていないのが現状である。金沢医科大学病院遺伝子医療センターでは、これらを含めた検査をオンデマンドで患者さんに供給することが可能であり、自費診療による場合でも、検査料は保険による検査の自己負担分と同額に設定してある。しかし全国的にはこれに類する動きは皆無であり、遺伝子検査の普及は阻まれている。新井田 要准教授は科研費基盤（C）「メンデル遺伝病の補完遺伝子検査システムの構築と遺伝医療における社会実装」を獲得し、また国立研究開発法人日本医療研究開発機構「ゲノム医療の実装に資する臨床ゲノム情報統合データベースの整備と我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構築」の研究分担者として、本邦での臨床現場における遺伝子検査体制作りの一翼を担っている。

また、染色体検査に関する様相も変化してきている。欧米では DNA マイクロアレイ法が first line の検査となり、G 分染法は廃れつつある。確かに DNA マイクロアレイは遺伝子コピー数の増減を網羅的に測定する優れた方法ではあるが、空間的位置情報は得られない。このため過不足を起こしている染色体 DNA 成分がゲノム上のどこに位置するのかを最終的に決定するためには、G 分染法と FISH 法の併用が必要となる。当研究分野では、これら3つの方法を組み合わせた総合的な染色体構造解析を実施している。また、DNA マイクロアレイ法としては SNP アレイを採用することで、片親性ダイソミーも同時に検出可能となっている。これらを駆使した個別症例の詳細解析から得られる知見は大きく、染色体構造異常に伴う先天性疾患の発生機序の解明に新たな一石を投じている。

（文責 新井田 要）

## 新井田 要 (准教授)

- 研究課題：1. 遺伝学的検査（遺伝子検査、染色体検査）の開発と普及  
2. ヒト遺伝性疾患をモデルとした生体レベルにおけるヒトゲノム機能の解明と診断・治療への応用

### 研究概要

我々はこれまでに、様々な遺伝性疾患の解析を通じて、ゲノム構造変化（染色体異常や遺伝子変異）が表現型にどのような影響を与えるかを研究してきたが、2016年度は奇しくも、ゲノム刷り込み現象と片親性ダイソミーに関わる症例に相次いで巡り合い、この領域におけるヒトの先天性疾患を、その発症機序に基づき分類する機会を得た。

Angelman 症候群は母由来15番染色体 q11q13 (*UBE3A* 遺伝子) の機能欠損により生じる神経発達症候群である。患者さんの約7割は母由来15番染色体のこの領域の微細欠失により発症する。残りの多くは15番染色体の父性片親性ダイソミーまたは母由来 *UBE3A* 遺伝子の点変異によるが、一部に様々なパターンの染色体転座が原因となるものがある。今回、我々は母親の均衡型転座保因により生じた Angelman 症候群の女兒46,XX,+der(13)t(13;15)(q14.1;q12)mat,-15 を経験した。本症例の解析を通じて、過去の類似症例の報告をレビューし、これら染色体転座に伴う Angelman 症候群は細胞遺伝学的発生機序より4つのパターンに分類できることを明らかにした (*Cytogenet. Genome Res.* **149**: 247, 2016)。

また、2015年度我々は、父性1番染色体イソダイソミーにより発症した乳児型神経セロイドリポフスチノーシス症例を *Brain & Development* 誌に報告したが、2016年度イタリアのグループから同様の症例が同誌に投稿された際に編集者よりコメントを求められた。片親性イソダイソミーでは、片親の相同染色体の一方（全体または部分）が倍加して子供に伝わる。他方の親からはその染色体成分は伝わらない。このため常染色体劣性遺伝病において、片親のみが保因者であるにもかかわらず子供が発症するという現象が起きうる。ただしその分子細胞遺伝学的機序は一樣ではなく、我々は過去の経験により3つのパターンに分類できることを知っていた。このことは検査結果を理解し、正確に診断するために必須の知識であり、注意を喚起する目的で同誌にレターを掲載した (*Brain Develop.* **39**: 184, 2017)。

このように個々の症例は、ヒトにおけるゲノム構造変化が表現型へ如何に影響を及ぼすかを示す特異点であり、その詳細な解析と過去の報告データの分析から、特定の領域に生じている遺伝現象の全体像を演繹的に導き出すことが可能となる。

## 尾崎 守（講師）

- 研究課題：1. 臨床細胞遺伝学の諸技術の映像化および後継者養成教育プログラムの確立  
2. 相互転座保因者のリスク評価および健常児挙児の可能性評価の研究

### 研究概要

#### 1. 臨床細胞遺伝学の諸技術の映像化および後継者養成教育プログラムの確立

形態分類学的側面を持つ臨床細胞遺伝学における技術保有者が減少している昨今、その技術の要点=コツを映像化しておき、後継者の養成に役立てようとしている。既に、染色体標本作製については2本の動画をインターネット上にアップした（ホームページ均衡型染色体異常 <http://www.g-band.com> より閲覧可能）染色体標本作製では施設特有の方法があり、標準化の試みはあるものの環境要因に大きく影響をうけるため、標準化はかなり困難かと考える。出来上がった標本の質的評価法を確立して、これをもってGバンドの品質評価を実施し、標準化の議論を積み重ねている途中である。また染色体標本作製以外の FISH 法なども同様な動画・映像化し、YouTubeなどのインターネット媒体で発信していく予定である。

#### 2. 相互転座保因者のリスク評価および健常児挙児の可能性評価の研究

Stengel-Rutkowski らのリスク評価法（SR 評価法と略）を利用して相互転座保因者のリスク評価を10年以上実施している。この評価法は、八重樫信生先生（東北大学産婦人科教授）が日本臨床遺伝学会（現・日本遺伝カウンセリング学会）で発表されたものである。相互転座保因者の減数第一分裂・四価染色体形成から起こる分離様式によって不均衡型転座配偶子と正常配偶子との受精によって、不均衡型転座が出生したり妊娠初期に流産したりする。この可能性を評価するものであり、転座保因者カップルの遺伝カウンセリングでは来談者から必ず尋ねられる案件で、この種の遺伝カウンセリングでは準備しておかなければならないデータの一つである。このような重要なデータであるため、世界的名著として高く評価されている「Chromosome Abnormalities And Genetic Counseling」（Gardner R.J.ら Oxford）や日本における臨床細胞遺伝学の至宝とも評される故・梶井 正先生（山口大学名誉教授）が編纂された「染色体異常を見つけたら」（<http://www.cytogen.jp/index.html> 日本人類遺伝学会 臨床遺伝学認定士制度委員会管理・運営）がこの評価法を取り上げ解説している。我々（尾崎・池田敏郎（鹿児島大学）は、2005年4月26日よりホームページ「均衡型染色体異常」を開設し、リスク算出のサービスをボランティアで行い、現在に至っている。しかし、SR 評価法は解析技術の進歩により、時代遅れになってきている。基本的コンセプトである Single Segment Imbalance と Double Segment Imbalance の境界が曖昧となってきているからである。相互転座保因者に対する新しいリスク評価法の構築を課題としていきたい。

## <腫瘍制御研究分野>

本分野では、元雄良治教授が、がんサポーターケアとしての医療用漢方製剤の臨床効果とその分子機構の解明をテーマの一つとしている。とくに難治性のオキサリプラチン (L-OHP) による末梢神経障害および血液毒性に対する人参養栄湯 (ninjin'yoeito: NYT) を用いたランダム化比較試験の実施、マウスモデルを用いた実験、血液学的 *in vitro* 実験を遂行中である。動物実験は名古屋市立大学薬学部の牧野利明教授との共同研究で、以下の研究成果を得ている。L-OHP による神経障害性疼痛に対する NYT の効果の検証とその有効成分の同定をめざした。NYT は冷覚アロディニアと機械的痛覚過敏を指標にした。NYT は冷覚アロディニアと機械的痛覚過敏の両者を有意に改善した。L-OHP は神経後角グングリオン細胞から神経突起伸展を *in vitro* で抑制するが、NYT がこの抑制を濃度依存性に抑制する。NYT の構成生薬のうち、ニンジンのエキスが L-OHP による神経突起障害を予防する効果を解明し、ニンジンの有効構成成分の一つをジンセノシド Rg3 であると同定できた。ニンジンエキスはマウスにおける L-OHP による神経障害性疼痛を部分的に軽減した (*in vivo*)。これらの成果により、NYT は L-OHP による神経障害性疼痛の有効な治療薬になり得ること、そしてその主な有効成分はニンジンであることが示唆された。がんサポーターケアにおける漢方製剤の応用は、産官学の支援を受け、元雄教授は日本がんサポーターケア学会 (JASCC) 漢方部会長として、また、科研費の他、AMED 統合医療分野の研究代表者を務めている。

安本和生教授 (腫瘍内科学教授) と葛西 傑助教 (腫瘍内科学助教) は、スキルス胃癌の腹膜播種の分子病態と新規治療法の開発を研究中 (科研費研究代表者) である。スキルス胃癌では、①癌間質における特異的肝細胞増殖因子 (HGF) 高産生ならびにヘパリン結合性上皮増殖因子 (HB-EGF) 高産生性マクロファージ (Mφ) の存在、②間質活性化因子 HB-EGF による線維芽細胞からの著明な HGF 産生誘導、③ノックアウトマウスの検討から、筋線維芽細胞や周皮細胞形成に深く関与する血小板由来増殖因子 (PDGF) がスキルス胃癌より産生誘導され、Mφ からの HB-EGF 産生誘導を促進、④スキルス胃癌の癌間質の主体は、筋線維芽細胞とは異なる  $\alpha$  平滑筋アクチン ( $\alpha$ -SMA) 発現陰性の活性化線維芽細胞集団からなる、等の予備的結果を得ている。現在、スキルス胃癌特異的な癌間質の性状・活性化因子の同定・癌細胞との相互作用から、スキルス胃癌特異的癌間質の成り立ちと増生、その真の役割の解明をめざしている。

久村和穂講師 (腫瘍内科学講師) は、がん患者が抱える社会的問題尺度の開発 (科研費研究代表者)、子育て中のがん患者とその子どもへの支援、がん患者の就労継続および職場復帰に資する研究 (厚労科研分担者)、がん化学療法サバイバーが就労する「働きづらさ」の支障程度の枠組みの開発 (厚労科研分担者) などに取り組んでいる。

(文責 元雄 良治)

元雄 良治（教授）

研究課題：オキサリプラチンの神経・血液毒性に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構

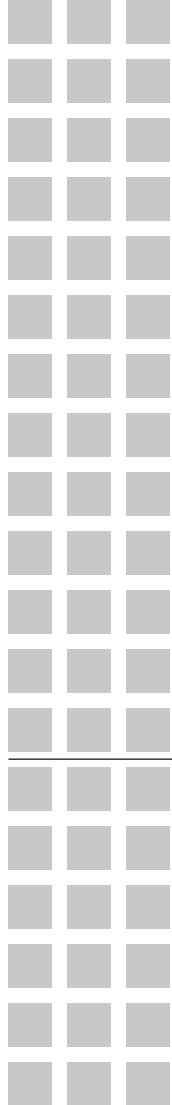
#### 研究概要

本研究は、大腸癌の標準的治療薬であるオキサリプラチン（L-OHP）の種々の有害事象のうち、とくに神経毒性と血液毒性に対する漢方製剤人参養栄湯（Ninjin'yoeito: NYT）の多面的な効果を臨床試験ならびに分子生物学的・実験薬理的に解明することを目的とした。

臨床的には、ランダム化比較試験（RCT）として人参養栄湯投与群と非投与群の2群を比較するHOPE-2を実施中である。2017年6月21日現在で45名が登録されている。神経毒性・血液毒性さらに皮膚毒性についても解析可能である。

動物モデルにおける解析では、名古屋市立大学大学院薬学研究科と共同研究を行っている。L-OHPの末梢神経障害である冷痛覚過敏および機械的アロディニアに対するNYTの作用をddy系雄性マウスで解析し、またその有効性を*in vitro*でも評価した。L-OHPの腹腔内投与により、マウスの冷痛覚および機械的刺激に対する痛覚閾値はそれぞれ投与から3～5日目で低下し、L-OHPによる神経障害性疼痛が観察された。それに対して、NYTエキスはヒト常用量の5倍量の投与でそれぞれ有意に改善した。PC12細胞をnerve growth factorとともに24時間培養した時に伸展する神経突起は、0.3 μMのL-OHPの添加により有意に阻害され、生存細胞数も有意に減少した。L-OHPと同時にNYTエキスを培地に添加すると、300 μg/mLの濃度で有意に神経突起進展抑制の回復が認められたが、生存細胞数には影響はなかった。L-OHPで処理したマウス脊髄後根節（DRG）に対する神経突起進展抑制作用を確認できた。L-OHPがPC12細胞の神経突起の伸長を抑制するが、人参養栄湯・人参・ginsenoside F2がそれを予防した。

血液毒性に対するNYTの効果は九州大学大学院医学研究院次世代医療研究開発分野との共同研究により、L-OHPによる骨髄抑制に対してNYTエキスがそれを軽減させることを、マウスの末梢血細胞数解析、骨髄細胞のflow cytometry解析および関連遺伝子のreal-time PCR解析にて確認した。現在、臨床血液検体の解析中である。



# プロジェクト研究センター

---





## <プロジェクト研究センター>

プロジェクト研究センターは、世界レベルを目指す先端研究や臨床と直結したプロジェクト研究および産学共同研究を推進する目的で本学総合医学研究所に設置されている。

### 1. 戦略的研究部設置の経緯

標記の目的の推進を図るため、総合医学研究所を中心として文部科学省のハイテク・リサーチ・センター整備事業への積極的な応募が進められ、1997年から3件のプロジェクトが採択された。さらに1999年にはダイオキシン等の環境汚染に関する研究プロジェクトが、2002年には動物実験を主体とする研究プロジェクトがそれぞれ採択された。このハイテク・リサーチ・センターが現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。2005年には1999年採択のダイオキシンプロジェクトが継続採択され、さらに2007年からは新たな3件のプロジェクトが採択され、各種高度先端機器が導入されるとともに成果を上げた。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継続となり、本学からはうつに関するプロジェクトが2008年からの3年計画で採択され成果を上げた。2011年6月の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ている。また、2012年には2件の戦略的研究基盤形成支援事業プロジェクト（脂質ワールドの臨床応用を目指す研究拠点形成：研究代表者 岡崎俊朗特任教授、②高齢化の進む過疎地域におけるライフ・イノベーション創出：研究代表者 川崎康弘教授）が採択され、2017年3月までの5年間の研究計画を完遂し、大きな成果を上げた。

### 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2016年度時点で、以下の3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。各研究部の詳しい研究内容については、各部の報告を参照されたい。

- (1) 環境原性視覚病態研究部（研究部責任者 佐々木 洋教授）
- (2) 先制分子食料科学研究部（研究部責任者 古家大祐教授）
- (3) 天然変性蛋白質創薬科学研究部（研究部責任者 友杉直久嘱託教授）

### 3. オープンラボ

プロジェクト研究センターではオープンラボを設置し、自由度を持った創造的な萌芽研究、共同研究を推進する場として、学内研究者が短期間（2ヵ月～1年）使用できる実験室を提供している。

（文責 米倉 秀人）

米倉 秀人（教授）

研究課題：血管ネットワーク形成の制御機構の解明

## 研究概要

血管形成・新生は組織の発生・維持に必須であるだけでなく、がん増殖・転移、糖尿病血管合併症など多くの疾患の発生や進展に深く関わっている。したがって、血管形成の制御機構の解明は、成人病の克服という世界的医学課題を解決するうえで極めて重要である。また近年、うつ病と認知症の患者数増加が社会問題となっており、高齢化の進む地域においては特に深刻である。これまでの研究から、ストレスがうつ状態の重要なトリガーであることが示されているが、ストレスが脳の遺伝子発現にどのような影響を及ぼし、それが神経機能にどのような影響を与えるのかについては研究が進んでいない。我々は上記2課題について以下の研究を行っている。

### 1. 神経－血管相互作用による血管形成の制御機構

神経との相互作用により血管内皮細胞で活性化される遺伝子の探索を、ヒト初代培養毛細血管内皮細胞とマウス後根神経節初代培養細胞の共培養系を用いて行い、転写因子である JunB を見出した。マウス胎児皮膚における JunB の発現を解析した結果、JunB は神経と近接した一部の血管内皮細胞に発現していた。JunB を血管内皮細胞で強制発現および発現抑制系を用いて、血管内皮細胞の3次元コラーゲンゲルへの血管新生能を解析した結果、JunB が血管新生に対して促進的に機能することが明らかとなった。また、マウス胎児皮膚に shRNA を発現するレンチウイルスを注入し、発生期の血管内皮細胞の JunB の発現を抑制すると、血管の走行性、神経との並走性に変化が観察された。以上の結果から、末梢神経からのシグナル伝達により血管内皮細胞に JunB の発現が誘導され、血管新生や血管のリモデリングが促進されることが示された。以上の成果は *J. Cell Sci.* **130**: 916, 2017 に掲載された。

### 2. ストレス負荷うつモデルマウス脳での遺伝子発現変化

我々は、強制水泳によるストレスを負荷した「うつモデルマウス」を作製し、脳海馬における遺伝子発現を解析した。その結果、うつ状態のマウスすべてで発現上昇した遺伝子が4種、発現低下した遺伝子が3種見出された。ウエスタン解析により、これら遺伝子の産物が海馬または脳で産生されていることを確認した。また、免疫組織化学的解析により発現細胞の解析を行った。

## <戦略的研究部>

西条 旨子 (特任教授)

研究課題：1. 胎児期ダイオキシン環境曝露の小児の健康影響についての研究  
2. カドミウムの生命予後に与える影響

### 研究概要

課題1： ベトナム・ダナン市のダイオキシン汚染地域において、出生児コホートを立ち上げ、出生後、成長と脳神経発達に関する追跡調査を行って、4か月、1歳、3歳、5歳の各時点におけるダイオキシンの心身の発達への影響について報告してきた。本研究では、4か月から3歳までの3回の健診身体計測値とバーリー発達尺度をミックスモデルを用いて縦断的に解析し、母乳中ダイオキシンを指標とした周産期ダイオキシン曝露の影響を検討した。その結果、男児では4塩化ダイオキシン (TCDD) 曝露が多くなるに従って、3年間の運動尺度、特に粗大運動のスコアが有意に低くなっていた。また、総ダイオキシン高曝露群 (男児) では表出言語のスコアが低かった。しかし、女児ではダイオキシン曝露と脳神経発達尺度との関連性は認められなかった。一方、身体測定値は、男児では TCDD および総ダイオキシン高曝露群では全ての指標で低曝露群に比べ有意に低く、成長に負の影響を及ぼしていた。しかし女児では、TCDD および総ダイオキシン高曝露群の頭囲や腹囲が低曝露群に比べ高く、男児と異なる影響が認められた (*J. Pediatr.* **175**: 159, 2016)。

ベトナムにおいては、ダイオキシン汚染地域の上記ダナン小児コホートとビエンホア小児コホートを追跡調査継続中であり、2016年度においてはダナンでは8歳児健診、ビエンホアでは3歳児健診を行い、ダイオキシンの成長・発達への影響を視線検査や脳波等を用いて検討している。

課題2： 石川県梯川流域カドミウム (Cd) 汚染地域住民の生命予後の検討を行い、昭和56-7年の石川県が行った健康影響調査をベースラインとして22年間の追跡を行い、尿中 Cd を曝露指標とした時に、尿中 Cd が高い群の死亡率が上昇することや、腎疾患死亡や循環器疾患死亡が多いことを報告してきた。そのデータの一部である、肺がんと前立腺がんの死亡に関するデータをアメリカのインディアナ大学の Chen らに提供したところ、全世界のコホート研究やケース・コントロール研究の結果を合わせたメタ解析の結果が論文発表された。最も曝露が高い群の肺がんのリスクは、最も低い群のリスクを1とすると1.42であったが、統計的に有意な上昇ではなかった。しかし、曝露群と非曝露群の比較では、曝露群のリスクが有意に高くなり、肺がんと Cd 曝露の関連性は否定できなかった (*J. Exp. Sci. Environ. Epidemiol.* **26**: 437, 2016)。同様な解析を前立腺がんについて行ったところ、コホート研究においても職業集団についても、リスクの有意な上昇は得られず、Cd 曝露と前立腺がんとの関連性を支持する結果は得られなかった (*Sci. Rep.* **6**: 25814, 2016)。

富山県神通川 Cd 汚染地域およびイタイイタイ病の生命予後についても研究を継続中であり、特にがんを含めた死因についての検討を行っている。

## <環境原性視覚病態研究部>

本部門の主テーマは、①眼部への電波ばく露の定量的調査に関する研究、②眼部紫外線被ばく量の測定、③気象条件、人種の異なる地域における眼疫学調査、④小児の紫外線関連眼疾患に関する疫学調査、⑤東京電力福島第一原子力発電所における緊急作業従事者の放射線被ばく量と水晶体混濁発症に関する研究である。

課題①：本研究は総務省委託研究として行っており、ミリ波ばく露による眼障害と入射電力密度および照射時間依存性の関係についてガイドライン策定の根拠となる定量的なデータを示すことを目標とし行っている。2016年度から「超高周波の電波ばく露による眼部等の人体への影響に関する定量的調査」（2018年度まで）を首都大学東京および福井大学との共同研究として行っている（詳細は小島正美教授の報告を参照）。これまでほとんど研究がなされてなく安全性の根拠が不十分である超高周波領域の眼部電波ばく露について、精度の高い研究でグローバルにもガイドラインのエビデンスになるよう貢献したいと考えている。

課題②：職業ドライバーにおける眼部 UV 被ばくについて研究を行った（詳細は、佐々木 洋教授の報告を参照）。

課題③：石川県門前町（現輪島市）をフィールドとする縦断的疫学調査である Monzen Eye Study、アイスランドでの縦断的疫学調査の Reykjavik Eye Study は継続中である。Reykjavik Eye Study に関しては12年での縦断的調査の結果について、屈折、角膜疾患、白内障、落屑症候群、緑内障、加齢黄斑変性症などの疾患についてのデータ解析を継続して行っている。Monzen Eye Study は2016年11月に15年目となる対象について縦断的調査を行った。2014年度から15年目の調査が開始されており、15年での白内障の発症率、進行率について解析中である。タンザニア、中国、台湾での調査結果も含め、眼部紫外線被ばく量と各種白内障病型の関連について検討した。人種の影響を除くため中国3地域の漢民族について解析した結果では、紫外線被ばくと核、Retrodots に有意な相関を認めた（詳細は、佐々木教授の報告を参照）。

課題④：瞼裂斑は眼部紫外線被ばく量の指標となるため、戸外活動の指標としても有用である。2016年度は石川県内の大学に所属しスポーツ関連の部活動を行っている学生223名（屋外対象者167名、屋内対象者56名、平均年齢19.7±0.9歳）を対象とし、屋外スポーツおよび紫外線カットコンタクトレンズ（UVCL）と瞼裂斑の関連について検討し、紫外線被ばくが多い屋外部活動の学生では瞼裂斑有病率が高く、UVCL の長期使用が瞼裂斑発症予防に有効であることを初めて明らかにした（詳細は、初坂奈津子助教の報告を参照）。

課題⑤：東日本大震災による東京電力（東電）福島第一原子力発電所での緊急作業従事者にお

ける放射線累積被ばく量と水晶体混濁の関係について調査を行っている。50mSV以上の高度被ばく者のうち東電職員（約700名）に関しては、2013年度から年1回の眼科検診を行っている。2016年度からは全国の緊急作業従事者約2万人を対象とした調査班に加わり、白内障と被ばく量の関係についてもできるだけ多くの作業従事者の検診ができる体制作りを開始し、調査を行うための準備をしているところである。2016年度は水晶体撮影徹照カメラについて、混濁面積が測定できるソフトの開発も行った。

（文責 佐々木 洋）

佐々木 洋（教授）

研究課題：1. 眼部紫外線被ばくと白内障リスクに関する研究

2. バス運転席での眼部紫外線被ばく量の左右差

## 研究概要

### 1. 眼部紫外線被ばくと白内障リスクに関する研究

眼部紫外線総被ばく量（Cumulative ocular UV exposure：COUV）と白内障の関係について検討した。40歳以上の一般住民について行った眼疫学調査（台湾台中市、中国三亜市・太原市、石川県輪島市門前町、アイスランドレイキャビク市）の参加者3,477名を対象として検討を行った。COUVは対象者へのアンケートにより累積戸外生活時間、天空紫外線強度、眼鏡および帽子の使用頻度から算出した。白内障は皮質、核、後囊下白内障（WHO分類）および Waterclefts（WC）、Retrodots（RD）（金沢医大分類）について判定し解析した。COUVは日本人（門前）70歳の平均被ばく量を基準に、平均被ばく量以下の低被ばく群と平均の2倍以上の高被ばく群で比較した。低被ばく群に対する高被ばく群の白内障5病型リスクをロジスティック回帰分析により年齢、性別、糖尿病の有無、眼軸長を調整し検討した。低被ばく群に対する高被ばく群の白内障リスクのオッズ比は、核白内障が5.59（95%信頼区間：4.45-7.03）、RDが1.67（1.35-2.06）、皮質白内障・瞳孔領混濁なしが1.32（1.04-1.68）、瞳孔領混濁ありが1.42（1.05-1.94）であり、紫外線との関連があることが示された。一方、WC中心型は0.63（0.43-0.94）であり、紫外線被ばく量の低い場合リスクが上昇した。近見作業による調節付加が水晶体Y字縫合に物理的なストレスを与えることでWCが発症する可能性は否定できず、そのため戸外活動の少ない群でWCのリスクが上昇したのかもしれない。今後、さらなる検討を要する。

### 2. バス運転席での眼部紫外線被ばく量の左右差

翼状片や白内障の紫外線関連眼疾患では左右差を認めることがある。特にバス等の運転手は1日の大半を右側からの日差しを浴びているため、眼部UV被ばくの左右差が要因である可能性がある。2016年度はマネキン型UV計測装置を用いて、中型バス運転席での眼部UV被ばくの検討を行った。東洋人40歳の標準的な顔面骨格をもつマネキンを使用し、左右眼各3部位（鼻側・中央・耳側）にUVセンサー（UV-AB：280-400nm）を取り付け、中型バス運転席で朝6時から12時（UVインデックス（UVI）：1から7）の時間帯に計測を行った。運転席側に太陽光の直射が入るようにバスを停車し、運転席側の窓の開け・閉めそれぞれを計測した。また車外でのUV計測も行い、車内被ばく量との比較を行った。眼部UV被ばく量は太陽光の直射の入る7～8時が高く、窓を開けた状態で約0.5 mW/cm<sup>2</sup>、閉めた状態でも約0.4 mW/cm<sup>2</sup>と大きな差はなかった。全時間帯で窓に近い右眼耳側と中央の被ばく量が高く、3部位平均値での左右差はUVIが低い時間帯は約2倍、UVI3から5では約5倍、UVIが高い時間帯で約8倍となった。バス車内の右眼中央被ばく量は全時間帯で0.2-0.5 mW/cm<sup>2</sup>であり、車外（運転席と同方向を向いた状態）の0.6-1.4 mW/cm<sup>2</sup>と比べて、屋外の3分の1程度の被ばく量であった。バスの運転席では1日を通して左眼に比べて右眼が数倍以上の被ばくを受けており、これらが紫外線関連眼疾患罹患率の左右差につながる可能性がある。

## 小島 正美（教授）

研究課題：超高周波の電波ばく露による眼部等の人体への影響に関する定量的調査

### 研究概要

30-300 GHz の超高周波の利用は確実に拡大しており、「無線通信」や「セキュリティ検査」、皮膚癌検査等の「医療アプリケーション」などは既に実用化が進んでいる。一方で、100-300 GHz の超高周波での研究は、曝露装置の開発費が数千万円単位と高額であることより、研究データは大幅に不足している。

福井大学遠赤外領域研究センター（以下、遠赤センターと略す）が保有するジャイロトロンは、核融合の加熱装置として利用されるが、その出力は、煉瓦を溶解するほどのパワーを発生する。2016年度の研究目標は、1) ジャイロトロンの高強度パワーを眼部曝露実験に使用できるように制御することと（本邦初の試み）、2) 遠赤センターには実験動物飼養保管施設がないために、レンタカーを利用した仮設の実験動物飼養施設を設置する。本研究結果を論文化する際に仮設実験動物飼養施設使用の妥当性を日本動物学会および米国実験動物学会で報告するデータの採取である。

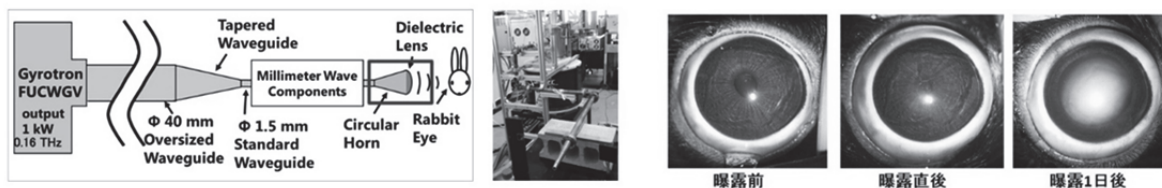
2016年度の研究成果は以下の通りである。

#### 1) 仮設実験動物飼養施設の設定

- ① レンタカー内をアルコール消毒し、窓用クーラーと除湿機を運転している状態で、一般細菌数および真菌数を測定した。その結果、平均一般細菌数は0、平均真菌数は6.3個であった。
- ② 飼養保管施設内温度は夏季、冬季を通して平均20.2℃（17.1～22.6℃）と安定制御出来た。湿度は外環境に左右され易いため、夏季には除湿機を、冬季には加湿器を設置した。その結果、夏季平均54.8%（41.6～66.1%）、冬季平均46.5%（33.1～70.8%）に安定制御出来た。
- ③ 光触媒脱臭装置運転下でのアンモニア濃度は検出限界以下（0.5 ppm 以下）で、動物臭はほとんどしなかった。

#### 2) ジャイロトロン（162 GHz）を利用した眼部曝露装置の開発

- ① ジャイロトロンは、パルスモードで平均パワー：約1.1 W（Duty 比：99.9%、繰り返し周波数1 Hz）で制御可能であった（下図）。本曝露装置を使用し、家兎眼に162 GHz を曝露した結果、再現性良く家兎眼部に眼障害を惹起することが可能であった。





## 福田 正道 (准教授)

研究課題：角膜抵抗測定装置によるヒト角膜疾患の診断法の応用

### 研究概要

これまで、電気生理学的手法による角膜抵抗測定装置（以下 CRD 法）の開発に関わり、本装置で動物眼での角膜バリアー機能を定量化し、角膜障害の評価法としてその有用性を確認し、様々な点眼剤などによる角膜上皮障害を定量的に評価してきた。本年度の成果は以下の通りである。

研究目的は CRD 法を用いて、日本人健常者における角膜抵抗値 ( $\Omega$ ) (以下 CR 値と略) を測定した。対象者は2014年1月～2015年1月に金沢医科大学病院眼科で白内障手術の予定している患者およびボランティアで正常な角膜を有する50名 (男性33名50眼)、(女性17名32眼) 平均年齢 ( $50.1 \pm 23.3$ ) 22～87歳である。対象者の CR 値を測定し、年代別、性別、および左右別で比較検討した。その結果、① 健常成人の CR 値は  $273.2 \pm 78.2 \Omega$  (82眼) (男性；50眼、女性；32眼) であること。② 各年代間による有意の差がないこと。③ CR 値は男性では  $270.0 \pm 83.0 \Omega$  (50眼)、女性では  $278 \pm 71.0 \Omega$  (32眼) であり、性別による有意の差はないこと。④ 左右眼による CR 値は右眼では  $265.9 \pm 71.3 \Omega$  (44眼)、左眼では  $282.9 \pm 83.4 \Omega$  (41眼) であり、左右眼の間には有意差はないことなどを明らかにした。これらの成績から、CRD 法がヒト角膜疾患の診断法として、有用性が高いことが示唆された (*Cornea* **35**: 1305, 2016)。また、今後の課題点としては、本装置の感度の向上のため角膜金電極の再検討、データの再現性を更に高めるために更なる実験の手法を再検討すべき点も明らかとなった。

2016年度のもう一つの研究テーマは、「点眼薬の角膜上皮細胞への影響 (金沢大学眼科との共同研究)」である。プロスタグランジン関連薬 (PG 薬) と他剤併用における角膜上皮細胞に対する安全性を CRD 法で評価した結果、PG 関連薬との併用ではチモプトール (防腐剤含有)、エイゾプト (防腐剤含有) の角膜上皮に対する影響は単剤点眼より大きく、防腐剤 (ベンザルコニウム塩化物、BAK) を含有する点眼治療薬を併用点眼することで、角膜上皮障害が発症/増悪することを確認した (*Eur. J. Pharmacol.* **787**: 43, 2016)。

初坂 奈津子 (助教)

研究課題：眼鏡および紫外線カットコンタクトレンズによる瞼裂斑予防効果

#### 研究概要

子供は大人に比べ屋外で過ごす時間が長く、特に屋外での部活動ではきわめて長時間となる。また、成人の水晶体は紫外線の透過率が低く、網膜まで到達する紫外線 (UV-B) は2%未満であるのに対し、小児の水晶体は紫外線透過率が高く、8歳で35%、17歳でも20%と報告されている。瞼裂斑は紫外線被ばくが関与していることが報告されており、若年者の小児期からの紫外線被ばくが評価可能である。一方で眼鏡や紫外線カット機能付きのコンタクトレンズを使用することで、眼部紫外線被ばくを抑制することが可能であり、瞼裂斑発症の予防にもつながる可能性がある。

著者らは大学生を対象に、眼鏡および UV カットコンタクトレンズ (UVCL) による瞼裂斑予防効果について検討した。対象は石川県内の大学に所属しスポーツ関連の部活動を行っている学生223名 (屋外対象者167名、屋内対象者56名、平均年齢 $19.7 \pm 0.9$ 歳) の右眼とした。瞼裂斑は紫外線蛍光撮影 (Ultraviolet fluorescence photography : UVFP) により初期の瞼裂斑を検出した。瞼裂斑面積は IOL マスター (ZEISS) による角膜横径を10等分した格子により算出した。小学生から現在までの戸外活動時間およびアイテム (眼鏡、UV カット無 CL (CL)、UV カット有 CL (UVCL)) の使用については問診とアンケートにより聴取した。屋外対象者の瞼裂斑有病率は耳側69.5%、鼻側70.7%と屋内の耳側37.5%、鼻側48.2%に比べて有意に高かった ( $p < 0.01$ )。屋外対象者のうち各種アイテムの5年以上使用者での有病率は眼鏡使用 (45.5%) と UVCL 使用 (58.6%) は裸眼 (76.1%) に比べて有意に低くなった ( $p < 0.05$ ) が、CL 使用 (79.3%) は裸眼と差はなかった。鼻側面積は裸眼 $10.5 \pm 6.0 \text{ mm}^2$ 、眼鏡使用 $7.8 \pm 4.9 \text{ mm}^2$ 、UVCL 使用 $7.6 \pm 4.7 \text{ mm}^2$ 、CL 使用 $9.04 \pm 5.7 \text{ mm}^2$ であり UVCL 使用者のみ裸眼に比べて有意に小さかった ( $p < 0.05$ )。紫外線被ばくが多い屋外部活動の学生では瞼裂斑有病率が高くなる事が明らかとなり、眼鏡および UVCL の長期使用により瞼裂斑発症を予防できる可能性が示唆された。

## <先制分子食料科学研究部>

本研究部では、糖尿病合併症、特に腎症の発症・進展機序の解明と新たな治療法の開発を目指している。主な基礎研究テーマとして、糖尿病による腎線維化機序と DPP4阻害薬あるいは内因性抗線維化ペプチド AcSDKP の有効性に関する研究、内皮細胞恒常性破綻と腎臓の線維化、カロリー制限およびたんぱく質制限のオートファジーの活性化、ミトコンドリアの恒常性の維持を介した腎保護効果に関する研究に取り組んでおり、糖尿病腎症の発症進展機序の解明と新規治療戦略の開発に多方面からのアプローチを行っている。

2016年度も当該テーマと関連して、英文原著論文4編、症例報告1編、英文総説7編を発表した。日本糖尿病学会、日本腎臓学会、日本透析学会、日本糖尿病合併症学会、抗加齢医学会、日本病態生理学会、など当該分野の中心的学術集会において、古家大祐教授、金崎啓造准教授、北田宗弘准教授ともシンポジウム、教育講演、招待講演、及び一般演題の発表を行った。また、海外学会では、アメリカ糖尿病学会、欧州糖尿病学会、アメリカ腎臓学会で一般演題を、古家教授は XVIII International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease で、金崎准教授が 2017 Asia Islet Biology and Incretin Symposium でそれぞれ招待講演を行った。また、金崎准教授は2016年度糖尿病学会学術総会において内皮細胞 DPP-4活性の病理学的意義とその制御機構に関する業績に対して、若手研究者の学会賞であるリリー賞を授与された。

研究費関連では、2016年度は「内皮細胞オートファジー不全が糖尿病腎線維化において演じる分子機構の解明」が日本学術振興会科学研究費補助金に新規採択された（古家大祐教授、金崎啓造准教授：2016-2018）。金崎准教授の基盤研究（C）は2017年3月31日まで継続中である。

（文責 古家 大祐）

古家 大祐（教授）、金崎 啓造（准教授）、北田 宗弘（准教授）

研究課題：糖尿病腎症の発症進展分子機構の解明と治療戦略の開発

#### 研究概要

本研究部では、糖尿病合併症、特に腎症の発症・進展機序の解明と新たな治療法の開発を目指している。主な基礎研究テーマとして、糖尿病による腎線維化機序と内皮細胞恒常性破綻、またカロリー制限およびたんぱく質制限のオートファジーの活性化、ミトコンドリアの恒常性の維持を介した腎保護効果に関する研究に取り組んでいる。

2016年度の代表的業績は、分野研究者3名が共著になり、「超低タンパク食は2型糖尿病モデル Wister fatty rat における腎障害を mTORC1経路抑制を介して改善する」を *Diabetologia* **59**: 1307, 2016に、「内因性抗線維化ペプチド N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl- proline は経口投与にて1型及び2型糖尿病マウスの腎病変を改善する」を *Biomed. Res. Int.* **2016**: 9172157, 2016に、「N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl- proline の抗線維化機序における抗線維化 microRNA のクロストーク」を *Sci. Rep.* **6**: 29884, 2016に原著論文として発表したことである。また、関連論文として、糖尿病腎症の線維化や動物モデルなどに関する総説やコメントリーを *Kidney Int.* **89**: 269, 2016; *Fibrogenesis Tissue Repair* **9**: 1, 2016などに発表した。

## <天然変性蛋白質創薬科学研究部>

本研究部では、薬物全般及び機能的健康食品にわたって、新規および既存薬の薬物代謝解析及び薬物機能解析から、新規の効能を見出し、臨床研究（観察研究）及び臨床試験（介入研究）を通して、治療方法の開発研究を進めている。

一方、hepcidin-25を指標とした薬剤評価法の開発も行っており、病状や血液検査データに薬歴のデータを照らし合わせ、最適な医薬品を最適な量と間隔で処方し、効果を最大限に発揮させる治療法を提供する人工知能の開発も視野に入れ臨床応用を図っている。

（文責 友杉 直久）

友杉 直久（嘱託教授）

研究課題：1. 健康食品活性炭による腸内細菌叢の改善

2. Hecidin-25関係

研究概要

1. 健康食品活性炭による腸内細菌叢の改善

透析患者では、一般に善玉菌と呼ばれるような腸内細菌種の著明な減少が見られることが多く、腸内細菌叢の乱れに伴ってアンモニアなどの腐敗産物が異常に産生されていることが明らかになっている。本研究では、アンモニアを吸着することにより腸管の pH を下げることが期待される活性炭を服用することにより、腸内細菌叢の環境が変わりビフィズス菌類が増加するなど菌叢組成が改善することを、便のメタゲノム解析で明らかにし、透析患者の便秘治療法を確立した。健康食品としての活性炭が期待される。

2. Hecidin-25関係

(1) 冠動脈プラーク形成における Hecidin-25 の関与を52人の心筋梗塞患者で調べたところ、Hecidin-25 と IL-6 が心筋梗塞の急性期には上昇しており、Hecidin-25 が plaque macrophages から放出され、plaque instability に関与していることが明らかになった。(Int. J. Cardiol. **227**: 114, 2017)

(2) Hecidin Assay 法には、ELISA、MS など数種類あるが、今回世界中の測定施設でスタンダードを共有することにより、測定値の比較が可能になった。(Clin. Chem. **62**: 993, 2016)

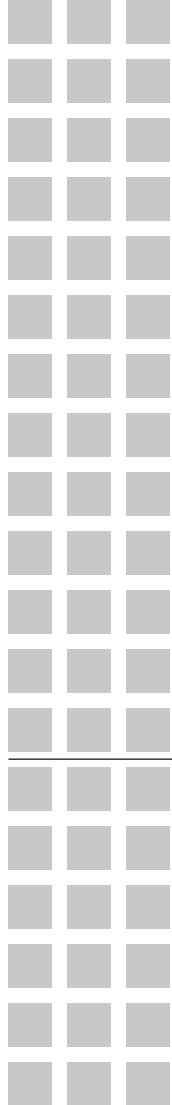
(3) 遺伝性 Hemochromatosis (HH) は欧州に多い疾患であるが、日本でもまれに経験される。今回発熱、関節炎、肝機能障害、高 Ferritine 血症を呈した Type 4 HH.を報告した。Juvenile cataracts と Hyperferritinemia を持つ最初の報告である。(Intern. Med. **55**: 2697, 2016)

(4) Iron/heme は、赤芽球の成熟過程に大きな影響を与えている。今回、その成熟過程での遺伝子発現に鉄が主要な働きを演じており、鉄欠乏に対して赤芽球が適応していく際に、Iron/heme/Bach1軸が、Non-heme globin の凝集を避けることが重要であることが明らかになった。

(Haematologica **102**: 454, 2017)

(5) クエン酸第二鉄の腸管吸収条件の臨床研究を始めた。(R-OIAT 研究)





# 共同利用センター

---





## <共同利用センター>

本センターでは、共同利用研究機器、動物実験施設、RIセンター、病理組織室での研究支援業務を担当している。支援といえども、法律の改正をはじめとする社会情勢や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な改善を続けていく必要がある。なお、2016年度から、大塚 哲講師、北美紀子主任技術員、村野秀和技術員が新たにメンバーとして加わった。

### 1. 動物管理室

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、基礎研究棟別棟に飼育室及び実験室を有している（総床面積1563.2㎡）。動物実験委員会（12名、石垣靖人委員長）のもと、獣医師の田崎隆史准教授が一般飼育管理を、同じく獣医師の大塚講師が胚操作業務を担当している。業務が多岐にわたるため、管理室には石垣靖人教授、谷口 真講師も併任してサポートを行っている。さらに、荒井剛志主任技術員、村野技術員、北野春樹、吉本栄治、朝山俊行、泉 知里各技能員が動物飼育に関する各種業務を分担している。

2016年度動物実験計画の承認数は122件あり、所属部門は基礎系10、臨床系15、看護3、一般教育機構1、総合医学研究所5であった。飼育動物匹数（2017年3月20日時点）は、マウス 4,172匹、ラット 437匹、ウサギ 132匹、モルモット 4匹、イヌ 3匹であった。特定病原体に対する微生物検査を4回（5、8、12、3月）実施した。2016年5月から7月にかけて、動物実験実施者に対する教育訓練を計6回（日本語講義1回、英語講義1回、録画上映会4回）行い、8月以降はビデオ・オン・デマンドによる講義を行った。受講者数は計225名で、田崎准教授が実験動物福祉と動物実験計画書、施設利用法などについて説明した。

また、2016年12月に、国立大学動物実験施設協議会・公私立大学実験動物施設協議会による「動物実験に関する外部検証」を受検した。これに対応するために、従来実施されてきた本学の内部検証プロセスでは不十分であったため、看護学部の甲野裕之教授を責任者として2016年7月に動物実験委員会による内部検証を改めて実施し、書面審査、施設立ち入りも含めた自己点検・評価を行った。この中で、施設修繕、規程整備、作業手順書作成、管理委員会設置等の多数の課題が共有され、研究推進課の支援を受けてようやく改善を図った。さらに、管理室でのミーティングを毎週実施して情報の共有や意見の交換を図る等、日常業務の運用においても改善を試みた。また、規程をはじめとする規則、作業の標準的な手順書（SOP）等を新たに整備した上で、利便性を考慮して「動物実験ハンドブック」として1冊にまとめたものを2017年2月に学内各講座等へ配布した。なお、2015年度の自己点検評価、動物実験に関する情報公開、外部検証結果に関しては、金沢医科大学ホームページの情報公開欄で閲覧することができる。

一方、遺伝子組み換えマウス使用数の増加に対応するため、あるいは自前での遺伝子改変動物の作製やクリーンアップ、システムの導入等行うために中核となる胚操作業務の確立が必須であったため、動物用の胚操作室を設置し運用を開始した。この新業務については新任の大塚講

師が担当し、受精卵凍結業務によるマウス系統保存サービスを開始した。大塚講師は泉技能員に胚操作のトレーニングを行い技術の普及にも努めている。以上より、マウスについては、系統の保存、分与、受け取りなどが容易になるだけでなく、飼育スペースの節約、感染対策、遺伝子改変モデル動物の作製等が可能になることが期待される。

今後は技術員、技能員の資質向上を図るとともに、胚操作室の役割を強化して行く予定である。また内部検証とその対応についても順次進めて行くとともに、動物実験ハンドブック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

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通常の研究活動に十分な量の保管と使用が可能な体制となっている。本学における教育研究のための放射線安全管理は金沢医科大学放射線障害予防規程に基づいて神田享勉学長が放射線安全委員会委員長として統括されており、放射線施設責任者に西尾眞友嘱託教授、安全管理責任者に小坂健夫教授（一般・消化器外科学教授）、施設管理責任者に松田久夫部長が任命されている。放射線取扱主任者は石垣教授が担当し、現場の実務は谷口講師が RI 取扱責任者として担当し、また、2016年度より北主任技術員が加わり、定期汚染検査などの実務に携わっている。また、各種申請を含めた事務手続きは研究推進課が担当している。

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。この管理体制を充実させるため、田崎准教授が放射線安全管理室に併任している。

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。

2016年度の使用状況は、RI 使用及び施設立入許可者が38名であり、臨床研究棟9、10階 RI 実験施設においては約6名/月（立入総数76名）、基礎研究棟4階 RI 実験施設では約7名/月（立入総数90名）のペースで使用されていた。臨床研究棟 RI 施設では非密封線源の使用は無いが、施設に設置されてある機器などを非 RI 実験に利用するための立入があったが、前年度に比べ、大幅に減少した。基礎研究棟 RI 実験施設では、使用立入数は昨年度に比べ少し減少し、非密封線源の購入数が1件も無く、昨今の RI 離れを象徴している。また、立入数自体が激減しなかったのは、臨床研究棟と同様に超遠心機などの設置機器利用の立入がある為である。昨今の非密封線源の利用減少にともない、RI 施設の利用についても考えなければならない状況にあるが、設置

機器を非 RI 実験へ利用するための立入は、施設の有効利用の点でも有意義である。しかし、立入者の管理区域内での作業に対する教育や機器の汚染状況の確認などの徹底が必要である。その対策の一環として、北主任技術員の RI 管理室への参加がある。これまでは、実質業務は谷口講師のみで担当されており、月毎の定期点検等は千代田テクノル株式会社に委託していたが、2016年10月より、谷口講師と北主任技術員により、スミア拭き取り試験、空間線量測定を行うこととし、より RI 実験施設の RI 以外の利用にも対応できる体制を整えつつある。また、委託費を節約することで、埋設配管点検や排水槽掃除など、老朽化した RI 施設の安全管理に必要な業務への経費へと有効利用が可能となる。

他方、2016年3月より小動物用エックス線照射装置も新規導入され、既存の装置も含めエックス線発生装置が約3回/月（利用総数37回）で利用され増加傾向にあるため、今後の放射線安全管理室の役割としてのウエイトが大きくなっていくことが考えられる。そのため、エックス線の管理も徹底していきたい。

### 3. 機器管理室

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 石垣教授）の下、研究所スタッフが中心となり管理・運営を行っている。共同利用研究機器や研究ツールは総数180を超えているが、その大部分はイントラネット内のグループウェアに掲載しており、機器リストに入れば、それぞれの機器の写真、管理者、使用にあたっての注意事項等が閲覧できる。予約が必要な機器については、学内イントラネットを介してグループウェア上から予約の設定や使用履歴が残せるようになっており、利便性は飛躍的に向上している。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整備されている。利用者だけでなく、予約や使用の履歴等も一括して集計できるために、管理者の負担も軽減できると考えられる。今後は更に機能を活用して、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。

竹原照明主任技術員は、臨床研究棟地下1階に設置されているデジタル透過型電子顕微鏡 H-78650（日立ハイテク）を始めとして、走査型電子顕微鏡 S-3400N（日立ハイテク）および周辺機器の管理のみならず、本学研究者の電顕試料作製を行っている。さらにメッサーCによるガラスナイフの作製、LKB-2008を使用した超薄切片作製の技術指導や支援も行っている。

今後は、有償受託業務の拡大を検討しており、技術員のトレーニング等を開始した。2016年度からシーケンサーやフローサイトメーター等については、順次受託あるいは課金制度を設けていく予定である。

### 4. 病理組織室

病理組織室は本学各講座からの依頼による研究用病理組織標本作製の支援を行っている。二宮英明技能員は本学の多数の講座・分野からの依頼をうけ、研究組織標本、①パラフィンブロッ

クの作製、②パラフィンブロックによる HE 染色標本の作製、希望すれば PAS、Azan、EVG などの特殊染色標本の他、未染色標本の作製、③酵素免疫染色標本の作製、④凍結標本の作製、⑤電顕標本の作製等を行っている。さらに大学院生など初心者を対象にした、染色法のアドバイスも行っており、大学院生を対象とした研究支援も行った。

(文責 石垣 靖人)

中川 秀昭（嘱託教授）

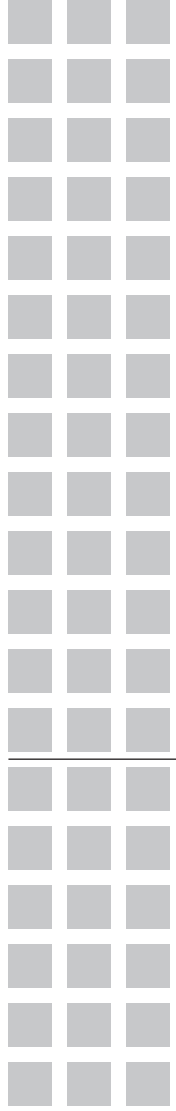
研究課題：循環器疾患の疫学研究

## 研究概要

1985年より富山県にある企業の従業員約7,000人を追跡する職域コホート研究を立ち上げ研究を続けている。就労中の男女、特に地域ではコホート設定が困難な働き盛りの中高年男性における循環器疾患のリスクの評価やリスクと就業状態の関連を明らかにすることを目的としている。2016年度は循環器疾患の疫学に関連する7編の論文を報告したが、本コホートからの報告は2編である。今回 *J. Diabetes Investig.* **7**: 343, 2016に発表した「肥満の有無別に見た炭水化物摂取量と糖尿病発症との関連」を紹介する。

低炭水化物ダイエットが肥満・糖尿病の治療に有用である可能性が報告されているが、日本人の適正な炭水化物摂取量については、まだ十分検討されていない。そこで日本人の職域集団を対象に炭水化物摂取量と10年間の糖尿病発症について検討した。対象は職域従業員男性2,006名。2003年に自記式食事歴法質問票（DHQ）を用いて、炭水化物摂取量を測定した。10年間の健康診断の結果を追跡し、糖尿病発症を確認した。空腹時血糖126 mg/dl 以上、HbA1c（NGSP）6.5%以上、または新規糖尿病薬物治療の開始を糖尿病の発症とした。10年間で232名の新規糖尿病発症を確認した。炭水化物摂取量を50%エネルギー（E）未満、50.0-57.4%E、57.5-65.0%E、65.0%E より多い、の4群に分類した。肥満の有無別に検討を行ったところ、肥満の有無と炭水化物摂取量とのあいだには糖尿病発症に対して有意な交互作用を認めた（ $p$  for interaction = 0.024）。肥満者では、糖尿病発症率は17.5、22.4、23.3、34.0、多変量調整ハザード比は0.91（0.47-1.75）、1.00（基準）、1.17（0.68-2.00）、1.86（1.02-3.41）と炭水化物摂取量と糖尿病発症に有意な正の関連を認めた（ $p$  for trend = 0.046）。一方、非肥満者ではこの傾向は認められなかった。このことから、炭水化物過剰摂取は、食後高血糖をもたらし、肥満者ではインスリン抵抗性が加わることで高インスリン血症による膵への負担が増加し、このことが将来的に膵疲弊、糖尿病発症につながる可能性が考えられた。近年、日本人の炭水化物摂取量は減っているものの糖尿病は増加しており、このことは炭水化物に対する糖尿病発症リスクの高い肥満者が増加していることが一因として考えられた。日本人の食事摂取基準における炭水化物摂取量の目標量50-65%Eは、日本人のこれまでの習慣的な食事から慣習的に得られた値であり科学的な根拠には乏しい。今回の検討では、肥満者で上記目標値を超える炭水化物摂取が糖尿病発症リスクを有意に高めており、目標値上限は概ね妥当な値と考えられた。一方で、炭水化物摂取量と糖尿病発症の関連は直線的で、目標値を下回る炭水化物摂取制限は肥満者では糖尿病リスクを低減させる可能性がある。しかし、現在の低炭水化物食、炭水化物制限食に関する多くの報告では炭水化物摂取量の設定値は様々であり炭水化物制限における適正な炭水化物摂取量はまだ十分明らかではない。





# 2016年 業 績

---





## 生命科学研究領域

### 学術論文

#### 原著

1. (M. Fujiwara), M. Okamoto, M. Hori, H. Suga, Hi. Jikihara, Y. Sugihara, F. Shimamoto, T.Mori, K. Nakaoji, K. Hamada, T. Ota, R. Wiedemuth, A. Temme, M. Tatsuka:Radiation-Induced RhoGDI $\beta$  Cleavage Leads to Perturbation of Cell Polarity: A Possible Link to Cancer Spreading., *Journal of cellular physiology*, 231:11;2493-2505, 2016.
2. T.Tatsuno, Y.Nakamura, Ma Shaofu, N.Tomosugi, Y.Ishigaki:Nonsense-mediated mRNA decay factor Upf2 exists in both the nucleoplasm and the cytoplasm., *Molecular medicine reports*, 14:1;655-660, 2016.
3. (Y.Omata), Tharasegaran Suganya, Lim Young-Mi, Y.Yamasaki, Y.Ishigaki, T.Tatsuno, M.Maruyama, L.Tsuda:Expression of amyloid- $\beta$  in mouse cochlear hair cells causes an early-onset auditory defect in high-frequency sound perception., *Aging(Albany NY)*, 8:3;1-14, 2016.
4. J.Zou, M.Wang, O.Uchiumi, Y.Shui, Y.Ishigaki, X.Liu, N.Tajima, T.Akai, H.Iizuka, N.Kato:Learning impairment by minimal cortical injury in a mouse model of Alzheimer's disease.,*Brain research*,1637::56,56-63,2016.
5. S.P.Srivastava, S.Shi, M.Kanasaki, T.Nagai, M.Kitada, J.He, Y.Nakamura, Y.Ishigaki, K.Kanasaki, D.Koya:Effect of Antifibrotic MicroRNAs Crosstalk on the Action of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in Diabetes-related Kidney Fibrosis.,*Scientific reports*,6::29884,2016.
6. (K.Higashi), T.Yamagishi, Y.Ueda, Y.Ishigaki, M.Shimasaki, Y.Nakamura, M.Oguchi, T.Takegami, M.Sagawa, H.Tonami:Correlation of HIF-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$  expression with FDG uptake in lung adenocarcinoma.,*Annals of nuclear medicine*,30:10;708,708-715,2016.
7. M.Murakami, T.Tasaki, S.Nukuzuma, H.Minato, T.Nojima, Y.Ishigaki, T.Takegami:Japanese encephalitis virus replication and inhibitory effect of shRNA in mice,*Advances in Microbiology*,6:6;462,462-470,2016.
8. T.Ikeda, Y.Yoshitomi, H.Saito, T.Shimasaki, H.Yamaya, T.Kobata, Y.Ishigaki, N.Tomosugi, Y.Yoshitake, H.Yonekura:Regulation of soluble Flt-1(VEGFR-1) production by hnRNP D and protein arginine methylation,*Molecular and Cellular Biochemistry*,413:1-2;155,155-164,2016.
9. (田崎和江), 田崎史江, 奥野正幸, 竹原照明, 石垣靖人, 中川秀昭:イタリア・トスカーナ州・サトゥルニア天然温泉における豆石の形成,*地質学雑誌*,122:2;45,45-60,2016.
10. (Y.Omata), Tharasegaran Suganya, Lim Young-Mi, Y.Yamasaki, Y.Ishigaki, T.Tatsuno, M.Maruyama, L.Tsuda:Expression of amyloid- $\beta$  in mouse cochlear hair cells causes an early-onset auditory defect in high-frequency sound perception.,*Aging(Albany NY)*,8:3;1,1-14,2016.
11. T.Tatsuno, Y.Nakamura, Ma Shaofu, N.Tomosugi, Y.Ishigaki:Nonsense-mediated mRNA decay factor Upf2 exists in both the nucleoplasm and the cytoplasm.,*Molecular medicine reports*,14:1;655,655-660,2016.

12. 正木康史, 川端 浩, 高井和江, 塚本憲史, 藤本信乃, 石垣靖人, 黒瀬 望, 小島 勝, 中村栄男, 木下朝博, 青木定夫, TAFRO 症候群研究班:新規疾患—TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針—,臨床血液,57:10;195,195-203,2016.
13. Y.Masaki, H.Kawabata, K.Takai, M.Kojima, N.Tsukamoto, Y.Ishigaki , N.Kurose, M.Ide, J.Murakami, K.Nara, H.Yamamoto, Y.Ozawa, H.Takahashi, K.Miura, T.Miyauchi, S.Yoshida, A.Momoi, N.Awano, S.Ikushima, Y.Ohta, N.Furuta, S.Fujimoto, H.Kawanami, T.Sakai, T.Kawanami, Y.Fujita, T.Fukushima, S.Nakamura, T.Kinoshita, S.Aoki:Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version.,International journal of hematology,103:6;686,686-692,2016.
14. Y.Masaki, H.Kawabata, K.Takai, N.Tsukamoto, S.Fujimoto, Y.Ishigaki, N.Kurose, M.Kojima, S.Nakamura, T.Kinoshita, S.Aoki:Proposed diagnostic criteria, disease severity classification, and treatment strategy for a novel disorder; TAFRO syndrome.,[Rinshō ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology,57:10;2029,2029-2037,2016.
15. (K.Higashi), T.Yamagishi, Y.Ueda, Y.Ishigaki, M.Shimasaki, Y.Nakamura, M.Oguchi, T.Takegami, M.Sagawa, H.Tonami:Correlation of HIF-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$  expression with FDG uptake in lung adenocarcinoma.,Annals of nuclear medicine,30:10;708,708-715,2016.
16. M.Murakami, T.Tasaki, S.Nukuzuma, H.Minato, T.Nojima, Y.Ishigaki, T.Takegami:Japanese encephalitis virus replication and inhibitory effect of shRNA in mice,Advances in Microbiology,6:6;462,462-470,2016.
17. M.Taniguchi, T.Tasaki, H.Ninomiya, Y.Ueda, K.Kuremoto, S.Mitsutake, Y.Igarashi, T.Okazaki, T.Takegami:Sphingomyelin generated by sphingomyelin synthase 1 is involved in attachment and infection with Japanese encephalitis virus,Scientific Reports,6::37829,2016.
18. (S.Nukuzuma), K.Nakamichi, M.Kameoka, S.Sugiura, C.Nukuzuma, T.Tasaki, T.Takegami:Suppressive effect of topoisomerase inhibitors on JC polyomavirus propagation in human neuroblastoma cells,Microbiology and Immunology,60:4;253,253-260,2016.
19. S.P.Srivastava, S.Shi, M.Kanasaki, T.Nagai, M.Kitada, J.He, Y.Nakamura, Y.Ishigaki, K.Kanasaki, D.Koya:Effect of Antifibrotic MicroRNAs Crosstalk on the Action of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in Diabetes-related Kidney Fibrosis.,Scientific reports,6::29884, 2016.
20. (K.Higashi), T.Yamagishi, Y.Ueda, Y.Ishigaki, M.Shimasaki, Y.Nakamura, M.Oguchi, T.Takegami, M.Sagawa, H.Tonami:Correlation of HIF-1 $\alpha$ /HIF-2 $\alpha$  expression with FDG uptake in lung adenocarcinoma.,Annals of nuclear medicine,30:10;708,708-715,2016.
21. T.Tatsuno, Y.Nakamura, Ma Shaofu, N.Tomosugi, Y.Ishigaki:Nonsense-mediated mRNA decay factor Upf2 exists in both the nucleoplasm and the cytoplasm.,Molecular medicine reports,14:1;655,655-660,2016.
22. (S.Nukuzuma), K.Nakamichi, M.Kameoka, S.Sugiura, C.Nukuzuma, T.Tasaki, T.Takegami:Suppressive effect of topoisomerase inhibitors on JC polyomavirus propagation in human neuroblastoma cells,Microbiology and Immunology,60:4;253,253-260,2016.
23. M.Murakami, T.Tasaki, S.Nukuzuma, H.Minato, T.Nojima, Y.Ishigaki, T.Takegami:Japanese encephalitis virus replication and inhibitory effect of shRNA in mice,Advances in Microbiology,6:6;462,462-470,2016.

24. M.Taniguchi, T.Tasaki, H.Ninomiya, Y.Ueda, K.Kuremoto, S.Mitsutake, Y.Igarashi, T.Okazaki, T.Takegami:Sphingomyelin generated by sphingomyelin synthase 1 is involved in attachment and infection with Japanese encephalitis virus,Scientific Reports,6::37829, 2016.
25. (M.Wu), M.Takemoto, M.Taniguchi, T.Takumi, T.Okazaki, W.J.Song:Regulation of membrane KCNQ1/KCNE1 channel density by sphingomyelin synthase 1,American Journal of Physiology Cell Physiology,311::C15,C15-C23,2016.
26. (H.Niwa), A.Nakamura, M.Urata, M.Shirae-Kurabayashi, S.Kuraku, Russell Steven, S.Ohtsuka:The evolutionally-conserved function of group B1 Sox family members confers the unique role of Sox2 in mouse ES cells,BMC evolutionary biology,16::1,1-12,2016.
27. M.Clément, G.Basatemur, L.Masters, L.Baker, P.Bruneval, T.Iwawaki, M.Kneilling, S.Yamasaki, J.Goodall, Z.Mallat:Necrotic Cell Sensor Clec4e Promotes a Pro-Atherogenic Macrophage Phenotype Through Activation of the Unfolded Protein Response., Circulation, 134:14;1039-1051, 2016.
28. T.Ohba, M.Ishisaka, S.Tsujii, K.Tsuruma, M.Shimazawa, K.Kubo, N.Umigai, T.Iwawaki, H.Hara:Crocetin protects ultraviolet A-induced oxidative stress and cell death in skin in vitro and in vivo., European Journal of Pharmacology, 789:244-253, 2016.
29. MM.Robblee, CC.Kim, J.Porter Abate, M.Valdearcos , KL.Sandlund, MK.Shenoy, R.Volmer, T.Iwawaki, SK.Koliwad:Saturated Fatty Acids Engage an IRE1 $\alpha$ -Dependent Pathway to Activate the NLRP3 Inflammasome in Myeloid Cells., Cell reports, 14:11;2611-2623, 2016.

## 総 説

1. 岩脇隆夫:炎症可視化モデルマウスの開発, 生化学, 88:2;225-228, 2016.
2. 島崎猛夫, 山本聡子, 石垣靖人, 高田尊信, 有沢富康, 元雄良治, 友杉直久, 源 利成:抗がん剤により膀胱癌細胞に誘導される EMT 促進因子の同定と機能解析, 膀胱臓,31:1;76,76-84,2016.
3. 谷口 真, 岡崎俊朗:セラミド代謝と造血器腫瘍,血液内科,73:4;478,478-485,2016.

## 短 報

1. (T.Kiba), Y.Ishigaki:Ventromedial hypothalamic lesions Down-Regulate the Expression of adora1 genes in rat pancreatic islets,LETTERS TO THE EDITOR,45:1;e1,e1-e2,2016.
2. T.Tasaki, S. Nukuzuma, T.Takegami:Impaired Japanese encephalitis virus replication in p62/SQSTM1 deficient mouse embryonic fibroblasts,Microbiology and Immunology,60:10;708, 708-711,2016.

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

1. D.Nakai, S.Inoue, Y.Nakazawa, N.Morita, K.Miyazawa, Y.Ishigaki:Febuxostat reduces calcium oxalate monohydrate crystal-induced upregulation of MCP-1 in MDCK cells, 13th International Symposium on Urolithiasis, Makuhari, 2016.07.
2. (L.Liu), M.Zhao, X.Jin, K.Yang, G.Ney, JD.Valle, T.Iwawaki, Q.Li:N-rasG12D/+-mediated

dysregulation of IRE1alpha-Xbp1 UPR pathway promotes pre-leukemic hematopoietic stem cell expansion, The 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2016.12.

#### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 大西敏雄, 藤井頼孝, 小坂健夫, 橋爪智恵子, 小木曾英夫, 古元秀洋, 岡崎俊朗, 谷口真:スフィンゴミエリン合成酵素(SMS)2 ノックアウト(KO)マウスでは炎症性大腸発癌、及び、急性大腸炎症が抑制される, 第 27 回日本消化器癌発生学会総会, 鹿児島, 2016.09.
2. T.Tasaki, S.Nukuzuma, T.Takegami:The role of p62/SQSTM1 in Japanese encephalitis virus replication, The 64th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Sapporo, 2016.10.
3. 石垣靖人, 辰野貴則, 中村有香, 馬 清峰:Phos-tag を利用した腫瘍細胞における核内タンパク質群のリン酸化制御機構の解明, 第 67 回日本電気泳動学会総会, 釧路, 2016.08.

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 石垣靖人, 清川悦子, 伊川正人, 佐々木 洋, 久保江理:CRISPR-Cas9 システムを用いた Tpm2 ノックアウトマウスの白内障, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
2. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 竹原照明:イオン液体処理が固定培養細胞内部構造に与える影響, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第 32 回学術講演会および総会, 東京, 2016.05.
3. 岩井邦充, 奥野太寿生, 森田卓朗, 矢野 浩, 入谷 敦, 大黒正志, 森本茂人, 辰野貴則, 中村有香, 石垣靖人:血管平滑筋細胞における Nucleostemin は癌関連遺伝子の発現を惹起し動脈硬化巣形成に積極的に関与する, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 2016.06.
4. 岩井邦充, 山崎愛大, 渡邊啓介, 姫野太郎, 入谷 敦, 大黒正志, 森本茂人, 辰野貴則, 中村有香, 石垣靖人:血管平滑筋細胞の老化過程における核移行担体 Importin $\alpha$ 1 発現抑制の意義について, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 2016.06.
5. 大西敏雄, 橋爪智恵子, 韓 佳, L.Oka Wardhan, R.Gao, 古元秀洋, 小木曾英夫, 谷口 真, 小坂健夫, 岡崎俊朗:スフィンゴミエリン合成酵素(SMS)2 ノックアウト(KO)マウスでは炎症性大腸発癌、及び、急性大腸炎症が抑制される, 第 58 回日本脂質生化学会, 秋田, 2016.06.
6. (藤原 守), 太田隆英, 達家雅明:3 型カスパーゼ切断型 RhoGDIbeta 研究:アポトーシス誘導代償性増殖との関連, 第 25 回日本がん転移学会, 米子, 2016.07.
7. 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 石垣靖人, 清川悦子, 伊川正人, 佐々木 洋, 久保江理:Tpm2KO マウスによる水晶体の蛋白発現と組織変化, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
8. 正木康史, 川端 浩, 高井和江, 佐藤康晴, 小島 勝, 岩城慶子, 青木定夫, 塚本憲史, 石垣靖人, 黒瀬 望, 藤本信乃, 三浦勝浩, 中村栄男, 木下朝博:TAFRO 症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成, 第 56 回日本リンパ網内系学会総会, 熊本, 2016.09.
9. 田崎隆史, YT.Kwon, 奴久妻聡一:ユビキチンリガーゼ UBR4 とヒトパピローウイルス E7 タンパク質の相互作用, 第 159 回日本獣医学会学術集会, 藤沢, 2016.09.

10. (藤原 守), 太田隆英, 達家雅明:3型カスパーゼによる腫瘍再増殖機構:電離放射線誘導性変様 RhoGDI $\beta$  の関与, 第75回日本癌学会, 横浜, 2016.10.
11. 太田隆英:Gr11 (Granule lattice protein 1)はテトラヒメナのK抗原の候補タンパク質である, 第49回日本原生生物学会, 岡山, 2016.10.
12. 砂谷優実, 辰野貴則, 中村有香, 逆井 良, 松井 理, 橋本光正, 石垣靖人, 岩淵邦芳:DNA二本鎖切断修復タンパク質 53BP1を介した神経前駆細胞の分化抑制効果, 日本放射線影響学会第59回大会, 広島, 2016.10.
13. 竹上 勉:本邦における日本脳炎ウイルスの病原性と動向, 第57回日本熱帯医学会大会, 東京, 2016.11.
14. N.Hiramatsu, JH.Lin, T.Iwawaki:Translational and post-translational regulation of XIAP by eIF2 $\alpha$  and ATF4 promotes ER stress-induced cell death during the unfolded protein response, 第11回臨床ストレス応答学会大会, Ube, 2016.11.
15. 辰野貴則, 馬 清峰, 中村有香, 石垣靖人:RNA結合タンパク Y14の細胞内局在機構の解析, 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016.12.
16. 岩脇隆夫, 赤井良子:ATF4の翻訳活性化機構を利用した統合ストレス可視化モデルマウス開発, 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016.12.
17. (土屋雄一), 齊藤美知子, 門倉 広, 芝 陽子, 宮崎純一, 岩脇隆夫, 河野憲二:膵臓 $\beta$ 細胞におけるIRE1 $\alpha$ 経路の生理的活性化はプロインスリンの酸化的折りたたみ酵素の発現維持に働く, 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016.12.

#### 地方学会・研究会 (特別講演)

1. 岩脇隆夫:細胞ストレスおよび炎症可視化モデルマウスの開発とその性能, 第54回北陸実験動物研究会, 内灘, 2016.10.
2. 大塚 哲:増殖因子シグナルによるES細胞の未分化性維持.肝細胞生物学セミナー, 金沢, 2016.5
3. 大塚 哲:129系統由来ES細胞における血清条件での安定的な自己複製の遺伝的要因.第54回北陸実験動物研究会, 内灘, 2016.10.

#### 地方学会・研究会 (一般演題)

1. 中井 暖, 井上慎也, 中澤佑介, 森田展代, 宮澤克人, 石垣靖人:Febuxostatはシュウ酸カルシウム結晶によるMCP-1アップレギュレーションを抑制する, 第20回北陸泌尿器科 Basic Research Meeting, 金沢, 2016.03.
2. (奴久妻聡一), 中道一生, 亀岡正典, 杉浦重樹, 奴久妻智代子, 田崎隆史, 竹上 勉:トポイソメラーゼI阻害剤のJCウイルス増殖抑制効果について, 第30回近畿エイズ研究会・学術集会, 神戸, 2016.06.

#### その他 (シンポジウム)

1. (藤原 守), 土井捺実, 牛衛 夢, 有留和輝, 太田隆英, 達家雅明:RhoGDI $\beta$ による放射線応答シグナルの解明, 第13回ワイン城シンポジウム, 神戸, 2016.12.
2. (土井捺実), 藤原 守, 牛衛 夢, 有留和輝, 太田隆英, 達家雅明:3型カスパーゼ依存的

代償性増殖誘導シグナル分子としての RhoGDI $\beta$  機能の解析, 第 13 回ワイン城シンポジウム, 神戸, 2016.12.

3. (有留和輝), 藤原 守, 牛衛夢宇, 土井捺実, 野下俊朗, 嶋本文雄, 太田隆英, 達家雅明: 紅茶による発がん抑制効果の機構解析, 第 13 回ワイン城シンポジウム, 神戸, 2016.12.

#### その他 (一般演題)

1. 廖 生俊, 有川智博, 島田ひろき, 坂田ひろみ, 八田稔久, 石垣靖人, 東海林博樹 :Significance of autophagy and down-regulation of Galectin-4 expression during differentiation of rat trophoblast cells, 金沢医科大学医学会第 42 回総会・第 52 回学術集会, 内灘, 2016.07.
2. 岩脇隆夫:炎症可視化モデルマウスの開発, 金沢医科大学医学会第 42 回総会・第 52 回学術集会, 内灘, 2016.07

## 先端医療研究領域

### 著 書

1. 元雄良治:漢方薬, 治療薬ハンドブック 薬剤選択と処方のポイント 2016(堀 正二, 菅野健太郎, 門脇 孝, 乾 賢一, 林 昌洋), 1462-1505, じほう, 東京, 2016.
2. 元雄良治:緩和医療と代替療法: 2. 代替療法, これだけは知っておきたい: 胃がん外来化学療法へのアプローチ(寺島 雅典), 100-106, 医薬ジャーナル社, 東京, 2016.
3. 新井田 要:結節性硬化症の遺伝子検査, 結節性硬化症の診断と治療最前線 (日本結節性硬化症学会), 8-14, 診断と治療社, 東京, 2016.

### 学術論文

#### 原 著

1. T.Ikeda, Y.Yoshitomi, H.Saito, T.Shimasaki, H.Yamaya, T.Kobata, Y.Ishigaki, N.Tomosugi, Y.Yoshitake, H.Yonekura:Regulation of soluble Flt-1(VEGFR-1) production by hnRNP D and protein arginine methylation,Molecular and Cellular Biochemistry,413:1-2;155,155-164,2016.
2. T.Tatsuno, Y.Nakamura, Ma Shaofu, N.Tomosugi, Y.Ishigaki:Nonsense-mediated mRNA decay factor Upf2 exists in both the nucleoplasm and the cytoplasm.,Molecular medicine reports,14:1;655,655-660,2016.
3. Y.Fujita, T.Fujii, H.Shimizu, T.Sato, T.Nakamura, H.Iwao, A.Nakajima, M.Miki, T.Sakai, T.Kawanami, M.Tanaka, Y.Masaki, T.Fukushima, T.Okazaki, H.Umehara, T.Mimori:Isolation of vascular smooth muscle antigen-reactive CD4(+)αβTh1 clones that induce pulmonary vasculitis in MRL/Mp-Fas(+/+) mice.,Cellular immunology,303::50,50-54,2016.
4. (K.Kitatani), T.Usui, SK.Sriraman, M.Toyoshima, M.Ishibashi, S.Shigeta, S.Nagase, M.Sakamoto, H.Ogiso, T.Okazaki, YA.Hannun, VP.Torchilin, N.Yaegashi:Ceramide limits phosphatidylinositol-3-kinase C2β-controlled cell motility in ovarian cancer: potential of ceramide as a metastasis-suppressor lipid,Oncogene,35:21;2801,2801-2812,2016.
5. (H.Watanabe), K.Okahara, Y.Naito-Matsui, M.Abe, S.Go, J.Inokuchi, T.Okazaki, T.Kobayashi, Y.Kozutsumi, S.Oka, H.Takematsu:Psychosine-triggered endomitosis is modulated by membrane sphingolipids through regulation of phosphoinositide 4,5-bisphosphate production at the cleavage furrow.,Molecular biology of the cell,27:13;2037,2037-2050,2016.
6. M.Taniguchi, T.Tasaki, H.Ninomiya, Y.Ueda, K.Kuremoto, S.Mitsutake, Y.Igarashi, T.Okazaki, T.Takegami:Sphingomyelin generated by sphingomyelin synthase 1 is involved in attachment and infection with Japanese encephalitis virus,Scientific Reports,6::37829,2016.
7. (M.Wu), M.Takemoto, M.Taniguchi, T.Takumi, T.Okazaki, W.J.Song:Regulation of membrane KCNQ1/KCNE1 channel density by sphingomyelin synthase 1,American Journal of Physiology Cell Physiology,311::C15,C15-C23,2016.
8. H.Yoshizaki, H.Ogiso, T.Okazaki, E.Kiyokawa:Comparative lipid analysis in the normal and cancerous organoids of MDCK cells.,Journal of Biochemistry,159:6;573,573-584,2016.
9. M.Shimomura, J.Oyana, M.Takeuchi, Y.Shibata, Y.yamamoto, T.Kawasaki, H.Komoda, K.Kodama, M.Sakuma, S.Toyoda, Y.Inoue, D.Mine, M.Natsuaki, A.Komatsu, Y.Hikichi,



S.Yamagishi, T.Inoue, K.Node, Acute effects of statin on reduction of angiopoietin-like 2 and glyceraldehyde-derived advanced glycation end-product levels in patients with acute myocardial infarction: a message from SAMIT (Statin for Acute Myocardial Infarction Trial). *Heart Vessels* 31:1583-1589 (2016)

10. Y.Niida, H.Sato, M.Ozaki, M.Itoh, K.Ikeno, E.Takase: Angelman Syndrome Caused by Chromosomal Rearrangements: A Case Report of 46,XX,+der(13)t(13;15)(q14.1;q12)mat,-15 with an Atypical Phenotype and Review of the Literature, Cytogenetic and genome research, 149:247-257, 2016.
11. (T.Munesue), H.Nakamura, M.Kikuchi, Y.Miura, N.Takeuchi, T.Anme, E.Nanba, K.Adachi, K.Tsubouchi, Y.Sai, K.Miyamoto, S.Horike, S.Yokoyama, H.Nakatani, Y.Niida, H.Kosaka, Y.Minabe, H.Higashida: Oxytocin for male subjects with autism spectrum disorder and comorbid intellectual disabilities: A randomized pilot study, *Frontiers in psychiatry*, 7:1, 1-11, 2016.
12. M.Itoh, Y.Kittaka, Y.Niida, Y.Saikawa: A novel frameshift mutation in the TRPS1 gene caused Tricho-rhino-phalangeal syndrome type I and III in a Japanese family, *Clinical pediatric endocrinology : case reports and clinical investigations : official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology*, 25:3;115, 115-118, 2016.

## 総 説

1. 島崎猛夫, 山本聡子, 石垣靖人, 高田尊信, 有沢富康, 元雄良治, 友杉直久, 源 利成: 抗がん剤により膀胱癌細胞に誘導される EMT 促進因子の同定と機能解析, *膀胱*, 31:1;76-84, 2016.
2. (T.Domoto), Pyko Ilya V, T.Furuta, K.Miyashita, M.Uehara, T.Shimasaki, M.Nakada, T.Minamoto: Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  is a pivotal mediator of cancer invasion and resistance to therapy., *Cancer science*, 107:10;1363-1372, 2016.
3. 谷口 真, 岡崎俊朗: セラミド代謝と造血器腫瘍, *血液内科*, 73:4;478, 478-485, 2016.
4. M.Takeuchi: Serum levels of toxic AGEs (TAGE) may be a promising novel biomarker for the onset/progression of lifestyle-related diseases. *Diagnostics* 6: E23 (2016)
5. 竹内正義: 糖化制御と未病～AGEs – RAGE 系からみた未病対策～未病における Toxic ages (tage) の関与とその阻止 (TAGE), *循環器病・介護予防に向けた未病ガイドライン IV*:;68, 68-78, 2016.
6. 元雄良治: 特集：がん治療に漢方を効果的に使う がん治療と漢方総論, *Mebio*, 33:2;4-8, 2016.
7. 元雄良治: 漢方のエビデンス：EKAT と KCPG, 別冊・医学のあゆみ：補完代替医療とエビデンス, suppl:87-90, 2016.
8. 元雄良治: 補完代替医療の診療ガイドライン, 別冊・医学のあゆみ：補完代替医療とエビデンス, 14:28-32, 2016.
9. 元雄良治, 湯川慶子, 津谷喜一郎: EU の医師向けの補完代替医療モデルガイドライン, *薬理と治療*, 44:3;313-319, 2016.
10. (湯川慶子), 新井一郎, 鶴岡浩樹, 元雄良治, 津谷喜一郎: EU の補完代替医療研究プロジェクト (CAMbrella) とロードマップー日本への示唆ー, *薬理と治療*, 44:3;333-343, 2016.

11. 元雄良治:漢方治療エビデンスレポート (EKAT) と漢方製剤の記載を含む診療ガイドライン (KCPG), 女性健康科学研究会誌女性健康科学研究会誌, 5:1;10-14, 2016.
12. 元雄良治:がん化学療法をいつまで続けるか: 分子標的薬の効果持続の観点から, 癌と化学療法, 43:7;819-823, 2016.

## 症例報告

1. Y.Niida, A.Yokoi, M.Kuroda, Y.Mitani, H.Nakagawa, M.Ozaki:A girl with infantile neuronal ceroid lipofuscinosis caused by novel PPT1 mutation and paternal uniparental isodisomy of chromosome 1., Brain & development, 38:7;674-677, 2016.
2. Y.Niida, Y.Mitani, M.Kuroda, A.Yokoi, H.Nakagawa, A.Kato:A Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson variant of Ohdo syndrome with a KAT6B 10-base pair palindromic duplication: a recurrent mutation causing a severe phenotype mixed with genitopatellar syndrome,Congenital anomalies,1:1;1-9,2016.
3. Y.Yasui, M.Kohno, S.Nishida, T.Shironomae, M.Satomi, T.Kuwahara, S.Takahashi, Y.Niida:Cartilage-hair hypoplasia associated with isolated hypoganglionosis: A case report.,Congenital anomalies,52:32;32-34,2016.
4. (木谷佐央理), 島 孝佑, 竹下有美枝, 御簾博文, 新井田 要, 篁 俊成:新規 PHEX 遺伝子変異による X 連鎖性低リン血症性くる病,日本内分泌学会雑誌,92:65;65-67,2016.

## 短 報

1. Y.Niida, A.Yokoi, M.Kuroda, Y.Mitani, H.Nakagawa, M.Ozaki:Reply to: Uniparental disomy of chromosome 1 unmasks recessive mutations of PPT1 in a boy with neuronal ceroid lipofuscinosis type 1,Brain & development,39:2;184,184-185,2016.

## その他

1. 竹内正義, 瀧野純一, 堤幹宏:NAFLD と ALD の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与,アルコールと医学生物学 35:20-22 (2016)
2. 元雄良治:がん医療の進歩と就労支援, がんサバイバーシップオープンセミナー「公民館カフェ」「ご当地カフェ」平成 27 年度活動報告, 1:171-176, 2016.
3. 元雄良治:がん治療サポート外来と化学療法サポートチーム (CST), 石川医報, 1-2:1603;33-34, 2016.
4. (新井一郎), 川添和義, 篠原久仁子, 元雄良治:漢方薬ききめのめきき 特別座談会: 漢方製剤のエビデンスを使いこなす, 月刊薬事, 58:5;843-848, 2016.
5. 元雄良治:臨床試験の ABC (II) : CONSORT 声明, ドクターサロン, 60:454-457, 2016.
6. 元雄良治:第 1 回日独漢方・鍼灸シンポジウム報告, 漢方の臨床, 63:6;955-957, 2016.

## 学会・研究会発表

### 国際学会 (一般演題)

1. Y.Niida, M.Ozaki, A.Wakisaka, T.Tsuji, M.Kuroda, Y.Mitani, A.Yokoi:Mutational Analysis of TSC1 and TSC2 in Japanese Patients with Tuberous Sclerosis Complex Revealed Higher

Incidence of TSC1 Patients than Previously Reported and unique TSC1 mutational pool, 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.04.

2. M.Ozaki, Y.Niida, E.Takase, Y.Ito, H.Sato, T.Ikeda: Visualization of Cytogenetic Testing in Clinical Genetics, 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.04.
3. T.Arisawa, M.Ota, T.Tahara, J.Wu, T.Nomura, R.Hayashi, T.Otsuka, T.Shimasaki, M.Nakamura, T.Shibata: A polymorphisms of DNMT3A gene is closely associated with the severity of gastric mucosal atrophy, APDW2016KOBE, Japan, Kobe, 2016.11.
4. J.Wu, T.Arisawa, T.Tahara, M.Ota, T.Nomura, R.Hayashi, T.Otsuka, T.Shimasaki, M.Nakamura, T.Shibata: The association between genetic polymorphisms of DNMT3A (rs6733868 and rs13428812) and the susceptibility to the gastric cancer in Japan, APDW2016, Kobe, 2016.11

#### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 高瀬悦子, 新井田 要, 石田美幸, 東 雅代, 和田 都, 竹下幸子, 佐藤仁志, 伊藤順庸, 尾崎 守: 金沢医科大学病院におけるダウン症児の赤ちゃん体操教室のこれまでとこれから, 第 20 回ダウン症療育研究会, 大阪, 2016.02.
2. 安本和生, 川島篤弘, 葛西 傑, 矢野聖二, 元雄良治: スキルス胃癌発育環境調和を形成する間質形質の特徴とその意義, 第 25 回日本癌病態治療研究会, 千葉, 2016.06.
3. 元雄良治: がんと漢方 化学療法サポートチーム (CST) と漢方, 第 67 回日本東洋医学会学術総会, 高松, 2016.06.
4. 元雄良治, 浅井 紫, 久野真知子, 矢崎未来, 我妻孝則, 伊藤理奈, 高橋喜統, 葛西 傑, 安本和生: がんの支持療法を支えるチームづくりー多職種連携と地域への広がりー. 化学療法サポートチーム(CST)と多職種連携, 第 1 回日本がんサポーターブケア学会学術集会, 東京, 2016.09.
5. 大西敏雄, 藤井頼孝, 小坂健夫, 橋爪智恵子, 小木曾英夫, 古元秀洋, 岡崎俊朗, 谷口真: スフィンゴミエリン合成酵素(SMS)2 ノックアウト(KO)マウスでは炎症性大腸発癌、及び、急性大腸炎症が抑制される, 第 27 回日本消化器癌発生学会総会, 鹿児島, 2016.09.

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 竹内正義, 瀧野純一, 堤 幹宏: NAFLD と ALD の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与, 第 35 回アルコール医学生物学研究会学術集会, 東京, 2016.01.
2. 松井優子, 紺家千津子, 村山稜子, 田邊秀憲, 大江真琴, 元雄良治, 我妻孝則, 道淵路子, 木下幸子, 坂井恵子, 須釜淳子, 真田弘美: 外来化学療法における抗がん剤の血管外漏出の発生要因の抽出, 第 30 回日本がん看護学会学術集会, 幕張, 2016.02.
3. 松井優子, 紺家千津子, 村山稜子, 田邊秀憲, 大江真琴, 元雄良治, 我妻孝則, 道淵路子, 木下幸子, 坂井恵子, 須釜淳子, 真田弘美: 抗がん剤の点滴静脈内注射における適切な再穿刺部位の検討 赤外線サーモグラフィを用いた観察による考察, 第 30 回日本がん看護学会学術集会, 幕張, 2016.02.
4. 我妻孝則, 松井優子, 浅井 紫, 宮下あき子, 河口幸子, 蛸島智子, 森高真由美, 山下敬吾, 才田悦子, 直井千津子, 元雄良治: がん診療連携拠点病院の外来における抗がん剤投与時の血管穿刺者と教育の実態, 第 30 回日本がん看護学会学術集会, 幕張, 2016.02.

5. 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 上田忠司, 竹内正義:ヒト膵管癌培養細胞における細胞内 TAGE 蓄積と細胞障害関連蛋白質の探索, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016.03.
6. 上田忠司, 高田尊信, 竹内正義:培養心筋細胞における細胞内 TAGE 生成/蓄積と心筋細胞障害, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016.03.
7. (郡山恵樹), 古川絢子, 瀧野純一, 竹内正義:Glycer-AGEs による神経細胞障害とアルツハイマー病バイオマーカー変化, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016.03.
8. (鈴木啓太), 古川絢子, 竹内正義, 郡山恵樹:Glycer-AGE 化タンパク質からのアルツハイマー病バイオマーカー探索変化, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016.03.
9. (瀧野純一), 長嶺憲太郎, 堀 隆光, 堤 幹宏, 竹内正義:NAFLD と ALD の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016.03.
10. (長峰憲太郎), 瀧野純一, 永井真也, 山根 惇, 平石 勇, 竹内正義, 堀 隆光:糖化 hnRNP による遺伝子発現変化の解析, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016.03.
11. (関田真理絵), 横田真美, 竹内正義, 徳留嘉寛:グリセルアルデヒド誘導糖化皮膚モデルにおける化合物皮膚透過性の評価, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016.03.
12. (西川功征), 水谷多恵子, 岡野由利, 竹内正義, 正木 仁:Toxic AGEs はヒト真皮線維芽細胞の ECM 合成のバランスを崩す, 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016.03.
13. 近沢逸平, 鎌先晋平, 井上慎也, 中澤佑介, 中井 暖, 橘 宏典, 森田展代, 田中達朗, 宮澤克人, 元雄良治, 菅 幸大, 喜久山明, 石井健夫:去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法との投与継続期間に対する検討, 第 104 回日本泌尿器科学会総会, 仙台, 2016.04.
14. 竹内正義, 瀧野純一, 堤 幹宏:NASH の発症・進展における毒性終末糖化産物 (Toxic AGEs, TAGE) の関与, 第 52 回日本肝臓学会総会, 幕張, 2016.05.
15. 久村和穂, 我妻孝則, 道渕路子, 橋本玲子, 北本福美, 内村恵理子, 土田英昭, 元雄良治:がん診療連携拠点病院における子育て中のがん患者とその子供への支援の実態と困難感に関する探索的研究, 第 21 回日本緩和医療学会学術集会, 京都, 2016.06.
16. 大西敏雄, 橋爪智恵子, 韓 佳, L.Oka Wardhan, R.Gao, 古元秀洋, 小木曾英夫, 谷口 真, 小坂健夫, 岡崎俊朗:スフィンゴミエリン合成酵素(SMS)2 ノックアウト(KO)マウスでは炎症性大腸発癌、及び、急性大腸炎症が抑制される, 第 58 回日本脂質生化学会, 秋田, 2016.06.
17. 新井田 要:日本人結節性硬化症患者の TSC 遺伝子解析, 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016.06.
18. (加藤明子), 黒田文人, 中川裕康, 横井彩乃, 三谷裕介, 新井田 要:てんかん性スパズムのコントロールに難渋した非ケトン性高グリシン血症の一例, 第58回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016.06.
19. (中川裕康), 黒田文人, 加藤明子, 池野 郁, 横井彩乃, 三谷裕介, 新井田 要:睡眠時無呼吸発作や心因性発作として長期フォローされた夜間前頭葉てんかんの一例, 第58回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016.06.
20. 佐藤仁志, 安井良僚, 新井田 要, 真田 充, 秋田千里, 小林あずさ, 池野観寿, 河野美幸, 犀川 太:IGHMBP2 遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた spinal muscular atrophy with

- respiratory distress type 1 の一例, 第 58 回日本小児神経学会, 東京, 2016.06.
21. 安本和生, 川島篤弘, 葛西 傑, 元雄良治, 矢野聖二:胃癌転移様式による癌間質形質の特性とその意義, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会・総会, 東京, 2016.07.
  22. 竹内正義, 逆井(坂井)亜紀子, 瀧野純一:NASH の発症・進展予防における Toxic AGEs (TAGE) の関与, 第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会, 金沢, 2016.07.
  23. T.Onishi, C.Hashizume, T.Kosaka, T.Okazaki:Effects of colonic tumorigenesis in sphingomyelin synthase knockout mice, SphingoTherapy Conference, Kaga, 2016.07.
  24. 城之前翼, 安井良僚, 西田翔一, 里見美和, 桑原 強, 高橋貞佳, 新井田 要, 岡島英明, 鹿毛政義, 谷川 健, 草野弘宣, 河野美幸:ABCB11 遺伝子に新たな変異を認めた BRIC type2 の 1 例, 第 33 回日本小児肝臓研究会, 岐阜, 2016.07.
  25. 久村和穂, 北村佳子, 北本福美, 元雄 良治:医療機関におけるがん患者の就労と治療の両立支援モデルの開発:混合研究法を用いた探索的研究, 第 29 回日本サイコオンコロジー学会総会, 札幌, 2016.09.
  26. 高田尊信, 逆井(坂井)亜紀子, 上田忠司, 竹内正義:PANC-1 細胞における TAGE 蓄積と TAGE 化蛋白質の探索, 第 31 回日本糖尿病合併症学会, 仙台, 2016.10.
  27. 安本和生, 川島篤弘, 葛西 傑, 矢野聖二, 元雄良治:胃癌転移様式からみた癌間質の特徴と生物学的意義の検討, 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016.10.
  28. T.Sakai, S.Fujimoto, H.Iwao, T.Kawanami, Y.Fujita, T.Okazaki, T.Fukushima, Y.Masaki:A case of lymphoid blastic crisis of the minor bcr/abl-positive CML, The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Yokohama, 2016.10.
  29. T.Shimasaki, S.Yamamoto, T.Domoto, E.Kiyokawa, T.Arisawa, T.Minamoto:Investigation of factors affecting exosome dynamics in pancreatic cancer cells, Secretariat of the 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2016.10.
  30. 尾崎 守, 曾根美智子, 高瀬悦子, 伊藤順庸, 佐藤仁志, 池田敏郎:G バンドの品質維持の要点とバンドレベル評価法の提言, 日本染色体遺伝子検査学会 第 34 回学術集会, 静岡, 2016.11.
  31. 竹内正義, 逆井亜紀子, 高田尊信, 上田忠司, 瀧野純一:非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) の発症・進展における Toxic AGEs (TAGE) の関与, 第 23 回日本未病システム学会総会学術総会, 福岡, 2016.11.
  32. (湯川慶子), 三澤仁平, 津谷喜一郎, 佐藤洋子, 水島 洋, 元雄良治, 新井一郎:パーキンソン病患者の補完代替医療の利用状況, 第 4 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会, 名古屋, 2016.11.
  33. 伊藤順庸, 佐藤仁志, 岡田直樹, 小栗真人, 犀川 太, 新井田 要:長期管理に苦慮する多発性内分泌腫瘍症 2 型の 1 男児例, 第 50 回日本小児内分泌学会学術集会, 東京, 2016.11.

#### 地方学会・研究会 (特別講演)

1. 高田尊信:皮膚線維芽細胞の早期老化に対する柴胡桂枝湯の抑制作用, 第 42 回日本東洋医学会北陸支部例会, 富山, 2016.10.

## 地方学会・研究会（一般演題）

1. 尾崎 守, 新井田 要, 高瀬悦子, 伊藤順庸, 佐藤仁志:隣接II型分離による不均衡型転座が認められた1症例, 第36回北陸臨床遺伝研究会, 内灘, 2016.02.
2. 高瀬悦子, 新井田 要, 石田美幸, 東 雅代, 和田 都, 竹下幸子, 佐藤仁志, 伊藤順庸, 尾崎 守, 高尾昌明:金沢医科大学病院におけるダウン症児の赤ちゃん体操教室 -12年の経過-, 第36回北陸臨床遺伝研究会, 内灘, 2016.02.
3. 葛西 傑, 石倉祐貴, 多賀史晃, 安本和生, 元雄良治:Trousseau 症候群と癌性髄膜炎を合併した原発不明癌（転移性皮膚腺癌）の1例, 第229回日本内科学会北陸地方会, 金沢, 2016.06.
4. 石倉祐貴, 南部昌之, 竹田公信, 望月 隆, 湊 宏, 葛西 傑, 元雄良治:剖検にて診断が確定した転移性皮膚癌の1例, 日本皮膚科学会北陸地方会第450回例会, 金沢, 2016.06.
5. 新井田 要:先天性ミオパチーで亡くなった子供に対する遺伝子診断の経験, 平成28年度日本小児神経学会北陸地方会夏季セミナー(白山セミナー), 芦原, 2016.07.
6. 岡田隆史, 高橋喜統, 西川美香子, 戸塚弘幸, 長井宏文, 須田真弘, 丹羽 修, 元雄良治:ニボルブマブの適正使用に向けた当院での取組みと評価, 日本病院薬剤師会第27回北陸ブロック学術大会, 金沢, 2016.11.
7. (瀧野純一), 長嶺憲太郎, 永井真也, 山根 惇, 平石 勇, 逆井(坂井)亜紀子, 竹内正義, 堀 隆光:Glycer-AGEsに関連したNASHの非侵襲的バイオマーカー探索, 第55回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 岡山, 2016.11.
8. 葛西 傑, 安本和生, 元雄良治, 岸本和大, 下出祐造, 辻 裕之:腫瘍内科と頭頸部外科との甲状腺癌診療連携例, 日本臨床腫瘍学会北信越地区セミナー, 松本, 2016.12.

# プロジェクト研究センター

(戦略的研究部)

## 著 書

1. 西条 旨子, 中川秀昭:イタイイタイ病とは, 食べもの文化, 60-63, 芽生え社, 東京, 2016.

## 学術論文

### 原 著

1. T.Ikeda, Y.Yoshitomi, H.Saito, T.Shimasaki, H.Yamaya, T.Kobata, Y.Ishigaki, N.Tomosugi, Y.Yoshitake, H.Yonekura:Regulation of soluble Flt-1(VEGFR-1) production by hnRNP D and protein arginine methylation,Molecular and Cellular Biochemistry,413:1-2;155,155-164,2016.
2. N.Tomosugi, S.Yamamoto, M.Takeuchi, H.Yonekura, Y.Ishigaki, N.Numata, S.Katsuda, Y.Sakai:Effect of Collagen Tripeptide on Atherosclerosis in Healthy Humans.,Journal of atherosclerosis and thrombosis,23:;1,1-9,2016.
3. (S.Virani), KM.Rentschler, M.Nishijio, W.Ruangyuttikarn, W.Swaddiwudhipong, N.Basu, LS.Rozek:DNA methylation is differentially associated with environmental cadmium exposure based on sex and smoking status,Chemosphere,145:;284,284-290,2016.
4. (D.Van Tung), T.Kido, S.Honma, HD.Manh, DD.Nhu, R.Okamoto, S.Maruzeni, M.Nishijio, H.Nakagawa, PT.Ngoc, N.Van Toan, NN.Hung, NH.Minh, K.Son Le:Low birth weight of Vietnamese infants is related to their mother's dioxin and glucocorticoid levels,Environmental science and pollution research international,23:11;10922,10922-10929,2016.
5. (XL.Sun), T.Kido, S.Honma, R.Okamoto, HD.Manh, S.Maruzeni, M.Nishijio, H.Nakagawa, T.Nakano, E.Koh, T.Takasuga, DD.Nhu, NN.Hung, K.Son Le:Influence of dioxin exposure upon levels of prostate-specific antigen and steroid hormones in Vietnamese men,Environmental science and pollution research international,23:8;7807,7807-7813,2016.
6. Tran Nghi Ngoc, Pham Tai The, K.Ozawa, M.Nishijio, Nguyen Anh Thi Nguyet; Tran Tuong Quy, Hoang Luong Van, Tran Anh Hai, Phan Vu Huy Anh, A.Nakai, Y.Nishino, H.Nishijio:Impacts of Perinatal Dioxin Exposure on Motor Coordination and Higher Cognitive Development in Vietnamese Preschool Children: A Five-Year Follow-Up.,PLOS ONE,11:1;e0147655,2016.
7. PT.Tai, M.Nishijio, TN.Nghi, H.Nakagawa. H.Van Luong, TH.Anh, H.Nishijio:Effects of Perinatal Dioxin Exposure on Development of Children during the First 3 Years of Life.,The Journal of pediatrics,175:;159,159-166,2016.
8. C.Chen, P.Xun, M.Nishijio, S.Carter, K.He:Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations,Scientific reports,6:;25814,2016.
9. (K.Nogawa), Y.Suwazono, M.Ishizaki, K.Aoshima, R.Okamoto, M.Nishijio, H.Nakagawa, T.Kido:Attenuation of urinary cadmium in inhabitants of the environmentally exposed Jinzu River Basin determined by applying a mixed linear model,Bulletin of environmental contamination and toxicology,96:5;699,699-703,2016.

## 総 説

1. (C.Chen), P.Xun, M.Nishijo, K.He: Cadmium exposure and risk of lung cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among general and occupational populations, *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 26:5;437-444, 2016.

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

1. M.Nishijo, PN.Nghi, PT.Tai, H.Nishijo, Y.Nishino: Role of AHR signaling in effects on neurodevelopment in Vietnamese children perinatally exposed to Agent Orange, *AHR2016 The aryl hydrocarbon Receptor as a Central Mediator of Health and Disease*, Rochester, 2016.08.

### 国際学会（一般演題）

1. M.Nishijo, PN.Thao, PT.Tai, T.Anh, H.Boda, S.Nagasawa, Y.Nishino, H.Nishijo: Neurotoxic effects of perinatal dioxin exposure on children in Vietnam: Two birth cohort studies in hot spots of dioxin contamination from Agent Orange, *pptoxV*, Kitakyusyu, 2016.11.
2. PN.Thao, M.Nishijo, PT.Tai, H.Nishijo, S.Nagasawa, Y.Nishino: A case control study of neurotoxic effects of perinatal dioxin exposure on children of 2 years of age in Vietnam, *pptoxV*, Kitakyusyu, 2016.11.

### 全国学会・研究会（特別講演）

1. 保田ひとみ, 西条旨子, 的場知恵子, 荒木洋美, 柳原真知子, 笹川寿之: 妊娠末期の妊婦の食行動と身体計測値との関連, 第 57 回日本母性衛生学会総会, 東京, 2016.10.

### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 西条旨子, TN.Nghi, PN.Thao, 森河裕子, 西条寿夫, 中川秀昭, 西野善一: ベトナムにおけるダイオキシン胎内暴露の出生児の性差に与える影響, 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 2016.05.
2. TN.Nghi, PN.Thao, 西条旨子, 森河裕子, 西条寿夫, 中川秀昭, 西野善一: ベトナムの汚染地域における母乳中ダイオキシン濃度と臍帯血中ダイオキシン濃度の関連, 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 2016.05.
3. 齋藤英仁, 吉富泰央, 池田崇之, 加藤伸郎, 米倉秀人: 強制水泳ストレスを負荷したうつモデルマウスの脳海馬で発現変動する遺伝子の探索, 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, 2016.09.

## （環境原性視覚病態研究部）

## 学術論文

### 原 著

1. M.Fukuda, H.Sasaki: In vivo measurement of human corneal impedance value, *Cornea*, 35:;1305, 1305-1307, 2016.
2. M.Fukuda, N.Takeda, S.Shibata, N.Shibata, T.Shibata, K.Sugiyama, H.Sasaki: In vitro and in



vivo corneal effects of latanoprost combined with brimonidine, timolol, dorzolamide, or brinzolamide, *European Journal of Pharmacology*, 787:43,43-46,2016.

3. T.Shibata, Y.Takahashi, A.Okamoto, H.Sasaki, K.Kitagawa: An adult case of fulminant mumps keratitis with positive viral RNA in aqueous humor detected by RT-PCR, *Cornea*, 35:569,569-571,2016.
4. S.Shibata, N.Shibata, T.Shibata, H.Sasaki, DP.Singh, E.Kubo: The role of Prdx6 in the protection of cell of the crystalline lens from oxidative stress induced by UV exposure, *Japanese Journal of Ophthalmology*, 60:408,408-418,2016.

## 総 説

1. 柴田奈央子, 佐々木 洋: トーリック眼内レンズ, *臨床眼科*, 70:1;32,32-39,2016.
2. 福田正道: 眼感染症の傾向と対策—完全マニュアル II. 薬剤別: 上手な使い方のポイント β-ラクタム系抗菌薬の使い方, *臨床眼科*, 70:11;72,72-75,2016.
3. 福田正道: 眼感染症の傾向と対策—完全マニュアル II. 薬剤別: 上手な使い方のポイント ニューキノロン系抗菌薬の使い方, *臨床眼科*, 70:11;68,68-71,2016.

## その他

1. 佐々木 洋: 東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究, 厚生労働省労災疾病臨床研究事業費補助金 東電福島第一原発金融作業従事者に対する疫学調査的研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, 1:87,87-89,2016.
2. 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 清川悦子, 伊川正人, 佐々木 洋, 久保江理: CRISPR-Cas9 システムを用いた Tpm 2 ノックアウトマウスによる後発白内障研究, *日本眼科学会雑誌*, 120:1;50,50-51,2016.
3. 佐々木 洋: 白内障発症の危険因子と予防, *Medical View Point*, 37:9;2,2-3,2016.
4. 福田正道: 眼感染症 View Point 硝子体における pharmacokinetics, *Core-Network of Ocular Infection*, 18:6,6-7,2016.
5. 初坂奈津子: 紫外線から小児の眼を守る, *小児科*, 57:8;997,997-1002,2016.

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

1. (Y.Suzuki), M.Kojima, J.Chakarothai, K.Sasaki, M.Taki, H.Sasaki: Investigation on corneal epithelium damage thresholds by CEM43°C criterion due to millimeter-wave electromagnetic field exposure, The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, 2016.05.
2. S.Shibata, N.Shibata, T.Shibata, N.Tanimura, H.Sasaki, E.Kubo: Age-related cataract and expression level of decorin in human eye: association with opacity severity, The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, 2016.05.
3. H.Sasaki, M.Kita, H.Miyashita, N.Tanimura, H.Osada, T.Shibata, Y.Takahashi, S.Shibata, E.Kubo: Influence of age on visual function of eyes with cataract, The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, 2016.05.

4. E.Kubo, T.Shibata, S.Shibata, H.Sasaki, E.Kiyokawa, M.Ikawa, DP.Singh:Knock-down of Tropomyosin 2 created by CRISPR-CAS9 in mouse induces age-related-cataract, The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, 2016.05.
5. N.Tanimura, E.Shibuya, M.Kita, A.Okamoto, N.Mita, N.Hatsusaka, T.Shibata, S.Shibata, E.Kubo, H.Sasaki:Visual function of eyes with waterclefts, The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, 2016.05.
6. H.Miyashita, H.Osada, E.Shibuya, N.Tanimura, T.Shibata, S.Shibata, K.Sasaki, E.Kubo, H.Sasaki:Evaluation of waterclefts by anterior segment OCT, The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2016, Seattle, 2016.05.
7. H.Sasaki, E.Shibuya, M.Sasaki, M.Kita, H.Osada, N.Shibata, E.Kubo:Posterior capsular wrinkles in eyes with 1-piece intraocular lens, ESCRS Annual Congress 2016, Copenhagen, 2016.09.

#### 全国学会・研究会（特別講演）

1. 佐々木 洋:高齢者白内障診療の最前線, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 2016.06.
2. (鈴木敬久), 小島正美, 今井 稜, A.Kik, 多氣昌生:感温液晶マイクロカプセルによる温度計測とミリ波帯ばく露評価への応用, 2016 年電子情報通信学会サテライト大会, 北海道, 2016.09.

#### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 佐々木 洋:紫外線から眼を守る, 太陽紫外線防御研究委員会 第 26 回シンポジウム, 大阪, 2016.03.
2. 佐々木 洋:白内障疫学研究の臨床応用, 第 31 回 JSCRS 学術総会, 京都, 2016.06.
3. 初坂奈津子:環境因子（紫外線・放射線）と白内障, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
4. 佐々木 洋:加齢水書体の視機能, 第 52 回日本眼光学学会総会, 東京, 2016.09.
5. 佐々木 洋:福島第一原子力発電所における緊急作業従事者の水晶体混濁発症調査について, 日本保健物理学会シンポジウム, 東京, 2016.11.

#### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 福田正道, 有本 淳, 萩原健太, 三田哲大, 関 祐介, 柴田奈央子, 柴田伸亮, 柴田哲平, 久保江理, 佐々木 洋:角膜電気抵抗装置によるヒト眼の角膜機能評価, 角膜カンファレンス 2016, 相模原, 2016.02.
2. 谷村直紀, 萩原健太, 柴田伸亮, 正木康史, 黒瀬 望, 佐々木 洋, 北川和子:ドライアイ憎悪を契機に診断された IgG 4 関連疾患の 1 例, 角膜カンファレンス 2016, 相模原, 2016.02.
3. 佐々木 洋:AcrySof の現状とこれから, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
4. 柴田伸亮, 柴田奈央子, 柴田哲平, 谷村直樹, 佐々木 洋, 久保江理:プロテオグリカン decorin のヒト房水と水晶体上皮細胞における発現と白内障との関係, 第 120 回日本眼科

学会総会, 仙台, 2016.04.

5. 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 石垣靖人, 清川悦子, 伊川正人, 佐々木 洋, 久保江理:CRISPR-Cas9 システムを用いた Tpm2 ノックアウトマウスの白内障, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
6. 柴田奈央子, 柴田伸亮, 柴田哲平, 清川悦子, 佐々木 洋, 久保江理:培養角膜上皮細胞と結膜線維芽細胞の紫外線照射における翼状片関連遺伝子の発現変化, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
7. 福田正道, 有本 淳, 三田哲大, 萩原健太, 高橋依子, 柴田奈央子, 渋谷恵理, 久保江理, 佐々木 洋:角膜電気抵抗装置によるヒト角膜機能の定量的評価, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
8. (浅野宏規), 平岡孝浩, 長田ひろみ, 柴田哲平, 田畑賀章, 佐々木麻衣, 関 祐介, 猿田貴紀, 藤掛福美, 大鹿哲郎, 佐々木 洋:タンザニア農村部の失明原因, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
9. 谷村直紀, 渋谷恵理, 三田哲大, 岡本綾子, 北 舞, 初坂奈津子, 柴田伸亮, 柴田哲平, 久保江理, 佐々木 洋:Watercleft 単独混濁眼の視機能低下要因, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
10. 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 三田哲大, 岡本綾子, 北 舞, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 高橋依子, 久保江理, 佐々木 洋:ワンピース眼内レンズ挿入眼における後囊のシワの臨床的意義, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
11. 三田哲大, 佐々木麻衣, 高橋依子, 関 祐介, 北 舞, 岡本綾子, 柴田哲平, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木 洋:眼軸長別の日本人健常眼高次収差, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
12. 初坂奈津子, 柴田伸亮, 関 祐介, 中野 彩, 柴田哲平, 長田ひろみ, 佐々木麻衣, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:太陽光被ばくの指標としての瞼裂斑の有無と眼屈折値, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
13. 北 舞, 岡本綾子, 佐々木麻衣, 中野 彩, 久保江理, 佐々木 洋:白内障手術眼における術前後視機能と年齢の関係, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
14. 関 祐介, 三田哲大, 北 舞, 岡本綾子, 中野 彩, 佐々木麻衣, 宮下久範, 久保江理, 佐々木 洋:眼内レンズ挿入眼の球面度数と距離別視力シミュレーション, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
15. 佐々木麻衣, 岡本綾子, 三田哲大, 関 祐介, 北 舞, 中野 彩, 高橋依子, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:軽度近視の眼内レンズ挿入眼における乱視と裸眼明視域, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
16. 岡本綾子, 佐々木麻衣, 北 舞, 中野 彩, 久保江理, 佐々木 洋:単層点眼内レンズ眼と単焦点トーリック眼内レンズ眼の高次収差と視機能比較, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
17. 渋谷恵理, 岡本綾子, 北 舞, 佐々木麻衣, 長田ひろみ, 下崎彩加, 久保江理, 佐々木 洋:3種のワンピース眼内レンズの支持部と後囊の皺の関係, 第 31 回 JSCRS 学術総会, 京都, 2016.06.
18. 初坂奈津子, 宮下久範, 柴田哲平, 長田ひろみ, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 小島正美, 久保

- 江理, 佐々木 洋:Waterclgts の有所見率とその要因として眼軸長と前房深度, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
19. 宮下久範, 初坂奈津子, 柴田哲平, 長田ひろみ, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 高橋依子, 小島正美, 久保江理, 佐々木 洋:人類・気象環境の異なる 6 地域での水晶体屈折力, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
  20. 高橋依子, 石田秀俊, 萩原健太, 柴田奈央子, 安澤数史, 佐々木 洋, 北川和子:細菌および真菌の混合感染による角膜炎の 1 例, 第 53 回日本眼感染症学会, 東京, 2016.07.
  21. 柴田伸亮, 柴田奈央子, 柴田哲平, 谷村直紀, 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のプロテオグリカン Decorin 発現変化, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
  22. 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 石垣靖人, 清川悦子, 伊川正人, 佐々木 洋, 久保江理:Tpm2KO マウスによる水晶体の蛋白発現と組織変化, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
  23. 渋谷恵理, 岡本綾子, 北 舞, 柴田奈央子, 柴田哲平, 高橋依子, 石田秀俊, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木 洋:後囊のシワの有無によるワンピーストーリック眼内レンズ挿入眼の軸回旋への影響, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
  24. 三田哲大, 佐々木麻衣, 高橋依子, 関 祐介, 岡本弥子, 柴田哲平, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木 洋:アクリソフ眼内レンズ挿入眼の長期経過観察, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
  25. 佐々木麻衣, 岡本綾子, 三田哲大, 関 祐介, 北 舞, 中野 彩, 高橋依子, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:正視と軽度近視の眼内レンズ挿入眼における乱視と両眼裸眼明視域, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
  26. 中野 彩, 三田哲大, 関 祐介, 北 舞, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 岡本綾子, 久保江理, 佐々木 洋:眼内レンズ挿入眼と有水晶体眼の距離別実瞳孔径, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
  27. 谷村直紀, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 岡本綾子, 北 舞, 宮下久範, 柴田哲平, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木 洋:Waterclefts と Retrodots 合併眼の視機能と水晶体屈折力, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
  28. 三田哲大, 長田ひろみ, 佐々木麻衣, 高橋依子, 関 祐介, 岡本綾子, 柴田哲平, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木 洋:日本人・アイスランド人・タンザニア人の眼球形状の比較, 第 52 回日本眼光学学会総会, 東京, 2016.09.
  29. 谷村直紀, 宮下久範, 柴田奈央子, 福田正道, 佐々木 洋, 北川和子:白内障術後に角膜上皮障害の著明な増悪を認めた原発性シェーグレン症候群ドライアイの 1 例, 第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会, 東京, 2016.09.
  30. 福田正道, 有本 淳, 高橋依子, 長田ひろみ, 藤田信之, 久保江理, 佐々木 洋:リパシジル塩酸塩水和物点眼液の角膜消費細胞への影響, 第 27 回日本緑内障学会, 横浜, 2016.09.
  31. 柴田哲平, 田畑賀章, 佐々木麻衣, 関 祐介, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 猿田貴紀, 藤掛福美, 浅野宏規, 久保江理, 佐々木 洋:タンザニアの農村部在住成人の翼状片有病率, 第 70 回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  32. 関 祐介, 中野 彩, 佐々木麻衣, 三田哲大, 北 舞, 渋谷恵理, 柴田奈央子, 高橋依子,

- 久保江理, 佐々木 洋:光学シミュレーションによるモノビジョン全距離両眼視力予測, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
33. 渋谷恵理, 岡本綾子, 佐々木麻衣, 北 舞, 三田哲大, 関 祐介, 中野 彩, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:ワンピース眼内レンズ挿入眼における後囊のシワと視機能, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  34. 宮下久範, 長田ひろみ, 三田哲大, 北 舞, 渋谷恵理, 谷村直紀, 柴田哲平, 佐々木一之, 久保江理, 佐々木 洋:前眼部OCTによるWatercleftsの判定, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  35. 谷村直紀, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 岡本綾子, 北 舞, 柴田伸亮, 柴田哲平, 宮下久範, 久保江理, 佐々木 洋:核白内障とRetrodot合併の水晶体屈折力への影響, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  36. 三田哲大, 渋谷恵理, 岡本綾子, 北 舞, 関 祐介, 佐々木麻衣, 中野 彩, 板倉章太郎, 影山敦久, 佐々木 洋:中高齢者および白内障患者に適したテレビモニター画質の検討, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  37. 初坂奈津子, 宮下久範, 藤田信之, 柴田哲平, 柴田伸亮, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:バス運転席での眼部紫外線被ばく量と左右差, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  38. 福田正道, 高橋依子, 三田哲大, 渋谷恵理, 北 舞, 佐々木麻衣, 久保江理, 佐々木 洋:角膜電気抵抗( $\Omega$ )による健常人の角膜機能評価, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  39. 石田秀俊, 渋谷恵理, 平田由紀, 三田哲大, 佐々木麻衣, 高橋依子, 久保江理, 佐々木 洋:白内障手術前後の眼鏡使用状況からみた術後満足度の比較, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  40. 柴田奈央子, 渋谷恵理, 岡本綾子, 高橋依子, 石田秀俊, 宮下久範, 谷村直紀, 柴田哲平, 久保江理, 佐々木 洋:VERIONを使用して測定した角膜径(WTW)と白内障術後惹起乱視(SIA)の関係, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  41. 佐々木麻衣, 岡本綾子, 三田哲大, 関 祐介, 北 舞, 中野 彩, 高橋依子, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:単焦点眼内レンズ挿入眼における等価球面值および乱視と裸眼明域, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  42. 北 舞, 渋谷恵理, 岡本綾子, 三田哲大, 高橋依子, 長田ひろみ, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:表面性状を改良したAcrysof IQの術後早期前面後方散乱および内部散乱, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.
  43. 岡本綾子, 柴田奈央子, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 北 舞, 関 祐介, 中野 彩, 柴田哲平, 長田ひろみ, 久保江理, 佐々木 洋:切開位置のずれがTORIC固定軸に与える影響, 第70回日本臨床眼科学会, 京都, 2016.11.

#### その他(一般演題)

1. 初坂奈津子, 柴田伸亮, 関 祐介, 中野 彩, 柴田哲平, 長田ひろみ, 佐々木麻衣, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:太陽光被ばくの指標としての瞼裂斑の有無と眼屈折値, 第74回富山眼科集談会, 富山, 2016.05.
2. 渋谷恵理, 三田哲大, 岡本綾子, 佐々木麻衣, 北 舞, 中野 彩, 関 祐介, 柴田奈央子,

高橋依子, 宮下久範, 石田秀俊, 久保江理, 佐々木 洋:三重焦点眼内レンズ挿入眼の視機能, 第 63 回福井県眼科集談会, 福井, 2016.09.

3. 初坂奈津子, 宮下久範, 関 祐介, 柴田哲平, 長田ひろみ, 河上 裕, 小島正美, 久保江理, 佐々木 洋:日本・台湾・中国・アイスランド・タンザニアにおける糖尿病による白内障リスク, 第 36 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2016.11.
4. 宮下久範, 初坂奈津子, 関 祐介, 中野 彩, 小島正美, 河上 裕, 久保江理, 佐々木 洋:中国農村部における COUV (生涯眼部紫外線被ばく量) 対する白内障リスク, 第 36 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2016.11.
5. 北 舞, 渋谷恵理, 佐々木麻衣, 岡本綾子, 石田秀俊, 高橋依子, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:当院における近方加入度数の異なる多焦点眼内レンズ両眼挿入例の臨床成績, 第 36 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2016.11.
6. 石田秀俊, 渋谷恵理, 平田由紀, 北 舞, 佐々木麻衣, 三田哲大, 高橋依子, 柴田奈央子, 久保江理, 佐々木 洋:単焦点眼内レンズ挿入眼の術後満足度, 第 36 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2016.11.
7. 谷村直紀, 初坂奈津子, 渋谷恵理, 三田哲大, 岡本綾子, 北 舞, 柴田伸亮, 柴田哲平, 久保江理, 佐々木 洋:核白内障と Retrodot 合併の水晶体屈折力への影響, 第 36 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2016.11.
8. 高橋依子, 石田秀俊, 萩原健太, 柴田奈央子, 安澤数史, 佐々木 洋, 北川和子:細菌と真菌の混合感染による角膜炎の 1 例, 第 36 回金沢医科大学眼科研究会, 金沢, 2016.11.
9. 三田哲大, 佐々木麻衣, 高橋依子, 関 祐介, 岡本綾子, 柴田哲平, 柴田伸亮, 久保江理, 佐々木 洋:アクリル眼内レンズにおける 5 年成績, 第 338 回金沢眼科集談会, 金沢, 2016.12.

## (先制分子食料科学研究部)

### 著 書

1. 金崎啓造:II. Clinical nephrology B. 尿細管・間質障害 2. 腎線維化と内皮細胞間葉細胞分化, Annual Review 腎臓 2016 (富野康日己, 柏原直樹, 成田一衛編集), 120-126, 中外医学社, 東京, 2016.
2. 北田宗弘, 古家大祐:VIII 糖尿病腎症 2. 早期腎症期, 糖尿病最新の治療 2016-2018 (羽田勝計, 門脇 孝, 荒木栄一編集), 186-188, 南江堂, 東京, 2016.
3. 北田宗弘, 古家大祐:第 2 章 糖尿病性腎症の治療はどうするの? B 腎症の個別治療はどうするか? 4 血糖コントロール, あなたも名医! 糖尿病性腎症をどう治療する? 外来でここまでやろう! (海津嘉蔵編集), 97-103, 日本医事新報社, 東京, 2016.
4. 金崎啓造, 古家大祐:第 2 章 糖尿病のリスク・合併症の患者説明シート 16 6 透析になったら何がどうなる? ~生活・症状~, 糖尿病ケア 2016 年春季増刊(通巻 161 号) ダウンロードでそのまま使える! 患者さんがみるみる変わる! 魔法の糖尿病患者説明シート 50+α 唱えて変身! 魔法の言葉つき♪ (細井雅之編集), 80-83, メディカ出版, 大阪, 2016.
5. 古家大祐:第 1 章 糖尿病性腎症診療のロードマップ ①糖尿病・CKD と糖尿病性腎症の経過・疫学・予後, 糖尿病性腎症エキスパートブック—State of the Art (前川 聡, 古家

大祐, 牧野雄一編集), 2-9, 南江堂, 東京, 2016.

6. 北田宗弘:第1章 糖尿病性腎症診療のロードマップ ③糖尿病性腎症の治療フローチャート, 糖尿病性腎症エキスパートブック—State of the Art (前川 聡, 古家大祐, 牧野雄一編集), 17-24, 南江堂, 東京, 2016.
7. 北田宗弘:第12章 代謝疾患 12. 糖尿病腎症, 内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第4版 (成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津 章編集), 402-408, 診断と治療社, 東京, 2016.
8. 古家大祐:セミナーIII 糖尿病合併症と危険因子対策は如何にあるべきか 発言 (1) 高血圧—降圧薬の選択と効果的な併用療法, 糖尿病 UP・DATE 賢島セミナー32 糖尿病治療薬によるシームレスな血糖コントロール—治療薬の選択と併用療法のすすめ方— (堀田 饒, 清野 裕, 門脇 孝, 羽田勝計, 中村二郎編集), 180-187, メディカル・ジャーナル社, 東京, 2016.
9. 北田宗弘, 古家大祐:第II章 腎症の成因・評価・診断 4. 腎症の新規バイオマーカー, 糖尿病腎症の治療のポイント～早期腎症から透析療法まで～ (稲葉雅章監修, 絵本正憲, 森克仁編者), 47-55, 医薬ジャーナル, 大阪, 2016.
10. 北田宗弘, 古家大祐:Chapter3 女性の健康を阻害する common disease 4. 慢性腎臓病, 女性医療のすべて (太田博明編集), 186-189, メディカルレビュー社, 東京, 2016.
11. 古家大祐:II. 機能性関与成分データ集 代謝・内分泌領域 コーヒー由来クロロゲン酸, 機能性表示食品 DATE BOOK 第2版 (日本抗加齢協会監修), 104-108, メディカルレビュー社, 東京, 2016.
12. 金崎啓造, 古家大祐:7 合併症 ②腎症および水・電解質代謝 尿酸 (尿酸クリアランスを含む), 別冊プラクティス 糖尿病を診る ポケット検査事典 (島田 朗, 黒瀬 健, 三浦義孝), 83, 医歯薬出版株式会社, 83, 2016.
13. 金崎啓造, 古家大祐:7 合併症 ②腎症および水・電解質代謝 電解質, 別冊プラクティス 糖尿病を診る ポケット検査事典 (島田 朗, 黒瀬 健, 三浦義孝), 84, 医歯薬出版株式会社, 86, 2016.

## 学術論文

### 原著

1. S.Shi, K.Kanasaki, D.Koya:Linagliptin but not Sitagliptin inhibited transforming growth factor- $\beta$ 2-induced endothelial DPP-4 activity and the endothelial-mesenchymal transition., Biochemical and biophysical research communications, 471:1;184-190, 2016.
2. (A.Tagawa), M.Yasuda, S.Kume, K.Yamahara, J.Nakazawa, M.Chin-Kanasaki, H.Araki, S.Araki, D.Koya, K.Asanuma, EH.Kim, M.Haneda, N.Kajiwara, K.Hayashi, H.Ohashi, S.Ugi, H.Maegawa, T.Uzu:Impaired Podocyte Autophagy Exacerbates Proteinuria in Diabetic Nephropathy., Diabetes, 65:3;755-767, 2016.
3. K.Nitta, S.Shi, T.Nagai, M.Kanasaki, M.Kitada, S.P.Srivastava, M.Haneda, K.Kanasaki, D.Koya:Oral Administration of N-Acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline Ameliorates Kidney Disease in Both Type 1 and Type 2 Diabetic Mice via a Therapeutic Regimen., BioMed research international, 2016:9172157, 2016.
4. M.Kitada, Y.Ogura, T.Suzuki, S.Sen, S.M.Lee, K.Kanasaki, S.Kume, D.Koya:A very-low-protein diet ameliorates advanced diabetic nephropathy through autophagy induction

by suppression of the mTORC1 pathway in Wistar fatty rats, an animal model of type 2 diabetes and obesity., *Diabetologia*, 59:6;1307-1317, 2016.

5. S.P.Srivastava, S.Shi, M.Kanasaki, T.Nagai, M.Kitada, J.He, Y.Nakamura, Y.Ishigaki, K.Kanasaki, D.Koya:Effect of Antifibrotic MicroRNAs Crosstalk on the Action of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in Diabetes-related Kidney Fibrosis., *Scientific reports*, 6:29884, 2016.
6. (K.Ueshima), H.Itoh, N.Kanazawa, I.Komuro, R.Nagai, M.Takeuchi, T.Yamazaki; EMPATHY study group: D.Koya, A.Nakagawa, M.Nishizawa, M.Kitada, S.Tsuda, K.Konishi:Rationale and design of the standard versus intensive statin therapy for hypercholesterolemic patients with diabetic retinopathy (EMPATHY) study: a randomized controlled trial, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 23:8;976-990, 2016.
7. (S.Kume), M.Kondo, S.Maeda, Y.Nishio, T.Yanagimachi, Y.Fujita, M.Haneda, K.Kondo, A.Sekine, S.Araki, H.Araki, M.Chin-Kanasaki, S.Ugi, D.Koya, S.Kitahara, K.Maeda, A.Kashiwagi, T.Uzu, H.Maegawa:Hypothalamic AMP-Activated protein kinase regulates biphasic insulin secretion from pancreatic  $\beta$  cells during fasting and in type 2 diabetes, *EBioMedicine*, 13:168-180, 2016.
8. (S.Kuwagata), S.Kume, M.Chin-Kanasaki, H.Araki, S.Araki, J.Nakazawa, T.Sugaya, D.Koya, M.Haneda, H.Maegawa, T.Uzu:MicroRNA148b-3p inhibits mTORC1-dependent apoptosis in diabetes by repressing TNFR2 in proximal tubular cells., *Kidney international*, 90:6;1211-1225, 2016.
9. (T.Uzu), S.Araki, A.Kashiwagi, M.Haneda, D.Koya, H.Yokoyama, Y.Kida, M.Ikebuchi, T.Nakamura, M.Nishimura, N.Takahara, T.Obata, N.Omichi, K.Sakamoto, R.Shingu, H.Taki, Y.Nagai, H.Tokuda, M.Kitada, M.Misawa, A.Nishiyama, H.Kobori, H.Maegawa, The Shiga Committee for Preventing Diabetic Nephropathy:Comparative effects of direct renin inhibitor and angiotensin receptor blocker on albuminuria in hypertensive patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial, *PLoS ONE*, 11:e0164936, 2016.
10. 立花 修, 笹川泰生, 正島弘隆, 鳥越 恵一朗, 白神俊祐, 岡本一也, 赤井卓也, 中川 淳, 古家大祐, 中田聡子, 黒瀬 望, 野島孝之, 林 康彦, 中田光俊, 飯塚秀明:巨大下垂体腺腫に対するハイブリッド二期的手術を考慮した有効性の検討, *日本内分泌学会雑誌*, 92:Suppl.HPT;57,57-59,2016.

## 総 説

1. K.Kanasaki:The pathological significance of dipeptidyl peptidase-4 in endothelial cell homeostasis and kidney fibrosis, *Diabetology International*, 7:3;212-220, 2016.
2. (A.Takagi), S.Kume, M.Kondo, J.Nakazawa, M.Chin-Kanasaki, H.Araki, S.Araki, D.Koya, M.Haneda, T.Chano, T.Matsusaka, K.Nagao, Y.Adachi, L.Chan, H.Maegawa, T.Uzu: Mammalian autophagy is essential for hepatic and renal ketogenesis during starvation., *Scientific reports*, 6:18944, 2016.
3. 金崎啓造:特集 インクレチン薬による糖尿病治療の革新—基礎と臨床の架け橋— 基礎研究 インクレチンの腎臓への作用, *最新医学*, 71:1;28-36, 2016.
4. 北田宗弘, 古家大祐:特集 腎と多血管病 (Polyvascular disease) 【対策】 血糖管理 (保存期・透析期を含む) , 腎と透析, 80:1;119-124, 2016.



5. S.Shi, D.Koya, K.Kanasaki:Dipeptidyl peptidase-4 and kidney fibrosis in diabetes., *Fibrogenesis & tissue repair*, 9:1-1, 2016.
6. 金崎啓造, 古家大祐:特集 SGLT2 阻害薬を再評価する—明らかになってきた効果と副作用— 6. SGLT2 阻害薬の問題点, *Progress in Medicine*, 36:2;229-233, 2016.
7. 北田宗弘:特集 腎臓とアンチエイジング たんぱく質摂取と寿命・メタボリックヘルス, *アンチ・エイジング医学*, 12:1;49-54, 2016.
8. 金崎啓造:特集 腎機能を悪化させない日常診療 糖尿病における腎機能のみかたと対策, *成人病と生活習慣病*, 46:3;339-343, 2016.
9. 金崎啓造:糖尿病腎線維化分子機構を標的とした治療戦略, *Nephrology Frontier*, 15:1;45-50, 2016.
10. 金崎啓造, 古家大祐:特集 腎保護薬 update 腎保護が期待される薬剤 SGLT2 阻害薬, *腎と透析*, 80:4;481-485, 2016.
11. 北田宗弘, 古家大祐:X 糖尿病合併症—発症・進展の分子機序— 3. プロテインキナーゼ C 経路, *日本臨牀 新時代の臨床糖尿病学 (下) —より良い血糖管理をめざして—*, 74:増刊号 2;61-66, 2016.
12. 金崎啓造:特集 糖尿病性腎症の克服を目指して～up to date～ SGLT2 阻害薬と腎機能, *Pharma Medica*, 34:6;55-59, 2016.
13. 北田宗弘:特集 糖尿病性腎症の克服を目指して～up to date～ 腎症の食事療法, *Pharma Medica*, 34:6;31-35, 2016.
14. 北田宗弘, 古家大祐:特集 糖尿病と腎泌尿器疾患 糖尿病性腎症のアンチエイジング—オートファジーを中心に—, *腎臓内科・泌尿器科*, 3:6;550-556, 2016.
15. 北田宗弘, 古家大祐:Sirtuin family と糖尿病—Sirt1,3,6 を中心に—, *Diabetes Frontier*, 27:3;271-280, 2016.
16. (植木典和), 金崎啓造:妊娠高血圧腎症の発症機序において COMT 不全が演じる役割, *医学のあゆみ*, 258:4;327-329, 2016.
17. 金崎啓造:受賞講演 Young Investigator Award 2) 糖尿病腎の線維化分子機構とそれを標的とした治療戦略の開発, *糖尿病合併症*, 30:2;138-144, 2016.
18. 金崎啓造, 古家大祐:SGLT2 阻害薬 5.腎機能保護の観点からの有用性, *糖尿病*, 59:9;641-644, 2016.
19. M.Kitada, Y.Ogura, D.Koya:The protective role of Sirt1 in vascular tissue: its relationship to vascular aging and atherosclerosis., *Aging(Albany NY)*, 8:10;2290-2307, 2016.
20. 北田宗弘, 古家大祐:第 4 章 管理・治療 糖尿病細小血管合併症を伴う症例に対する血糖管理の注意点, *最新醫學別冊 診断と治療の ABC*, -:162-171, 2016.
21. M.Kitada, Y.Ogura, D.Koya:Rodent models of diabetic nephropathy: their utility and limitations., *International journal of nephrology and renovascular disease*, 9:279-290, 2016.
22. 金崎啓造, 古家大祐:特集 腎と糖・エネルギー代謝 腎におけるエネルギー代謝と慢性腎臓病, *Medical Science Digest*, 42:12;571-574, 2016.

23. 北田宗弘, 古家大祐:糖尿病治療薬の新たな展開-SGLT2 阻害薬を中心に- 6.SGLT2 阻害薬の腎保護作用(臨床的観点から) , Bio Clinica, 31:12;1255-1259, 2016.
24. 金崎啓造:受賞講演 Young Investigator Award 2) 糖尿病腎の線維化分子機構とそれを標的とした治療戦略の開発,糖尿病合併症,30:2;138,138-144,2016.

## 症例報告

1. (Y.Sasagawa), O.Tachibana, A.Nakagawa, S.Nakada, T.Noijima, D.Koya, H.Iizuka:Rapid enlargement of an intracranial germ cell tumor after gonadotropin hormone therapy,JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE,31::185,185-188,2016.
2. S.Tsuda, K.Konishi, T.Otoda, T.Nagai, A.Takeda-Watanabe, M.Kanasaki, M.Kitada, A.Nakagawa, M.Nishizawa, K.Kanasaki, D.Koya:Restoration of the Hypothalamic-pituitary-adrenal Response to Hypoglycemia in Type 2 Diabetes by Avoiding Chronic Hypoglycemia., Internal medicine,55:23;3471,3471-3473,2016.

## 短 報

1. K.Kanasaki:Concerted efforts to combat diabetic complications., Kidney international, 89:2;269-271, 2016.
2. M.Kitada, Y.Ogura, D.Koya:The protective effect of a low-protein diet against tubulo-interstitial damage in diabetic kidneys, Cellular & Molecular Medicine: Open access, 2:2;6-7, 2016.

## その他

1. 北田宗弘, 古家大祐:コラム サーチュインと CKD, 最新醫學別冊 診断と治療の ABC, 111:110-111, 2016.
2. 金崎啓造:特集 糖尿病と腎症 慢性高血糖と腎症発症メカニズム, メディカル・ビューポイント, 37:6;2-3, 2016.
3. 北田宗弘:シンポジウム 3: 糖尿病合併症の治療～基礎から臨床へのアプローチ～ 糖尿病腎症の治療 (食事療法を中心に) , 糖尿病合併症, 30:1;60-63, 2016.
4. 古家大祐, 北田宗弘, 金崎啓造:シンポジウム 2: 糖尿病合併症の疫学と最新の診断法について 糖尿病腎症の疫学と診断—最近の話題—, 糖尿病合併症, 30:1;39-41, 2016.
5. 金崎啓造:特集 透析導入を防ぐ 図解でわかる!糖尿病腎症の病態生理と患者指導 1 病態生理からセルフケアまで 糖尿病腎症のすべて Q7 腎臓が悪くならないためには、運動をがんばったらよいの?, 糖尿病ケア, 13:7;612-614, 2016.
6. 金崎啓造:特集 透析導入を防ぐ 図解でわかる!糖尿病腎症の病態生理と患者指導 1 病態生理からセルフケアまで 糖尿病腎症のすべて Q8 腎臓を悪くしないための薬はあるの?, 糖尿病ケア, 13:7;615-617, 2016.
7. 古家大祐:糖尿病薬物療法の現状と展望, 茅ヶ崎医師会報, 104:17-18, 2016.
8. 金崎啓造:内皮細胞 dipeptidyl Peptidase-4 が演じる病理学的意義と腎線維化, 糖尿病, 59:10;703-705, 2016.

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

1. O.Tachibana, Y.Sasagawa, A.Nakagawa, D.Koya, Y.Hayashi, M.Nakada, H.Iizuka: Expression of proinflammatory cytokines and receptors in symptomatic Rathke cleft cysts - a possible mediator of secondary hypophysitis with Rathke cleft cyst -, Euro-pit and 14th IPPC meeting in Annecy, Lyon, 2016.11.
2. (N.Ueki), S.Takeda, D.Koya, K.Kanasaki: Catechol-O-methyltransferase deficiency leads to hypersensitivity on the pressor response against angiotensin II, American Society of Nephrology (KIDNEY WEEK 2016), Chicago, 2016.11.
3. (N.Ueki), A.Itakura, S.Takeda, K.Kanasaki: Catechol-O-methyltransferase deficiency leads to hypersensitivity on the pressor response against angiotensin II, 19th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS 2016), Taipei, Taiwan, 2016.12.

### 全国学会・研究会（特別講演）

1. 北田宗弘, 小倉慶雄, 鈴木妙子, 古家大祐: ノバルティス老化および老年病基金 2014 受賞講演 血管内皮 Sirt1 は高脂肪負荷に対する血管内皮障害の軽減ならびにインスリン抵抗性改善効果を示す, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 2016.06.

### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 立花 修, 笹川泰生, 正島弘隆, 鳥越恵一郎, 白神俊祐, 岡本一也, 赤井卓也, 中川 淳, 古家大祐, 中田聡子, 黒瀬 望, 野島孝之, 林 康彦, 中田光俊, 飯塚秀明: 巨大下垂体腺腫に対する、ハイブリッド二期的手術を考慮した有効性の検討, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016.02.
2. 古家大祐, 北田宗弘, 金崎啓造: 糖尿病における食事療法の意義と課題 たんぱく質と糖尿病腎症, 第 70 回日本栄養・食糧学会大会, 神戸, 2016.05.
3. 古家大祐: ディベート (D3) 糖尿病腎症にタンパク質制限は必要か? 不要の立場から, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
4. 金崎啓造: シンポジウム 29 創薬を目指した糖尿病性腎症研究の展望 糖尿病における腎線維化への取り組み 抗 TGF $\beta$  エフェクター分子を中心に (Drug discovery and development for diabetic nephropathy Combat kidney fibrosis in diabetes: Focusing on anti-TGF-beta effector molecules), 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
5. 古家大祐, 北田宗弘, 金崎啓造: シンポジウム 5 長寿遺伝子を活性化するメソッド 健康長寿を目指した食事療法, 第 16 回日本抗加齢医学会総会, 横浜, 2016.06.
6. 北田宗弘: シンポジウム 3 腎泌尿器疾患と酸化ストレス 糖尿病腎症と酸化ストレス, 第 16 回日本抗加齢医学会総会, 横浜, 2016.06.
7. 金崎啓造: シンポジウム 11 透析患者とエピジェネティクス 糖尿病腎における microRNA の役割, 第 61 回日本透析医学会学術集会・総会, 大阪, 2016.06.
8. 金崎啓造: メタボリックシンドロームの病態生理学 カテコール代謝異常とメタボリックシンドローム, 第 26 回日本病態生理学会大会, 内灘, 2016.08.
9. 古家大祐: セッション 1 糖質制限の実際 あなたはどう考える～桐山秀樹氏追悼企画～

健康寿命の延伸には糖質制限かたんぱく質制限か, 第16回抗加齢医学の実際2016, 東京, 2016.09.

10. (桑形尚吾), 久米真司, 武田尚子, 金崎雅美, 荒木久澄, 荒木信一, 古家大祐, 羽田勝計, 宇津 貴, 前川 聡:ワークショップ 24 腎症 糖尿病に伴う糖・脂質代謝異常に起因する細胞内低酸素応答の破綻に着目した近位尿細管障害の病態解析, 第31回日本糖尿病合併症学会・第22回日本糖尿病眼学会総会, 仙台, 2016.10.
11. (植木典和), 板倉敦夫, 竹田 省, 金崎めぐみ, 古家大祐, 金崎啓造:妊娠高血圧症候群の病因論—ブラックボックスにいどむ— COMT 不全は angiotensin II に対する昇圧感受性亢進の原因となる, 第37回日本妊娠高血圧学会学術集会, さいたま, 2016.10.
12. 小西一典, 中野 茂, 古家大祐:ワークショップ 11 その他の問題 糖尿病患者における歯周病の臨床的意義:地域連携による多施設共同研究(第2報), 第31回日本糖尿病合併症学会・第22回日本糖尿病眼学会総会, 京都, 2016.10.
13. 高垣雄太, 高木 晋, 加藤 誠, 金崎啓造, 古家大祐:ワークショップ 26 薬物療法 2 糖尿病尿細管障害モデルにおける DPP-4 の病理学的意義の検討, 第31回日本糖尿病合併症学会・第22回日本糖尿病眼学会総会, 仙台, 2016.10.
14. 北田宗弘, 古家大祐:シンポジウム 6 糖尿病合併症の臓器連関 摂取栄養素バランスとメタボリックヘルスの観点から糖尿病腎症に対する食事療法を考える, 第31回日本糖尿病合併症学会・第22回日本糖尿病眼学会総会, 仙台, 2016.10.
15. 小倉慶雄, 北田宗弘, 鈴木妙子, 渡邊 愛, 金崎啓造, 中川 淳, 古家大祐:ワークショップ 10 実験 糖尿病腎症の発症・進展には Sirt3 の活性低下に関連したミトコンドリア酸化ストレスが関与する, 第31回日本糖尿病合併症学会・第22回日本糖尿病眼学会総会, 仙台, 2016.10.
16. 北田宗弘:ディベートセッション 1 腎症に対する蛋白制限は有効? 蛋白質制限はより積極的に—肯定的立場から—, 第31回日本糖尿病合併症学会・第22回日本糖尿病眼学会総会, 仙台, 2016.10.

#### 全国学会・研究会(一般演題)

1. 佐古ひとみ, 金森恵佑, 猪口一也, 気谷恵理子, 任田和子, 木村律子, 河原美智代, 中川明彦, 古家大祐:循環器疾患領域における当院約束食事箋の紹介とその活用について, 第19回日本病態栄養学会年次学術集会, 横浜, 2016.01.
2. 中川 淳, 小倉慶雄, 新田恭子, 高垣雄太, 島田圭司, 高木 晋, 西澤 誠, 古家大祐:健常者において魚油の急性単回摂取はインクレチンホルモン分泌に影響を及ぼさない, 第19回日本病態栄養学会年次学術集会, 横浜, 2016.01.
3. 中川 淳, 立花 修, 笹川泰生, 正島弘隆, 藤井瑞枝, 飯塚秀明, 古家大祐:摘出組織培養でのホルモン分泌と腫瘍組織ゴナドトロピン放出ホルモン受容体遺伝子発現に見る silent gonadotroph adenoma の多様性, 第26回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016.02.
4. (植木典和), 金崎めぐみ, 板倉敦夫, 竹田 省, 古家大祐, 金崎啓造:COMT 不全は angiotensin II に対する昇圧感受性亢進の原因となる, 第53回日本臨床分子医学会学術集会, 東京, 2016.04.
5. 小倉慶雄, 中川 淳, 藤井 愛, 久保田佳子, 平田寛明, 中村彰伸, 利國信行, 高垣雄太, 小西一典, 北田宗弘, 金崎啓造, 西澤 誠, 古家大祐:異所性 ACTH 症候群を呈し多発転

- 移と考えられる原発不明肝内神経内分泌癌の1例, 第89回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016.04.
6. 中川 淳, 立花 修, 笹川泰生, 正島弘隆, 藤井瑞枝, 飯塚秀明, 古家大祐:摘出組織培養での“非機能性”下垂体腺腫ホルモン分泌能, 第89回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2016.04.
  7. 高垣雄太, 小倉慶雄, 尾崎一晶, 小山由希子, 加賀谷侑, 小西一典, 金崎啓造, 古家大祐:急激な転帰をたどったガス産生化膿性多発肝膿瘍破裂を発症した肝硬変合併糖尿病の一症例, 第113回日本内科学会総会・講演会 医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ2016 東京, 東京, 2016.04.
  8. (桑形尚吾), 久米真司, 中澤 純, 金崎雅美, 荒木久澄, 荒木信一, 古家大祐, 羽田勝計, 宇津 貴, 前川 聡:細胞内低酸素応答機構の破綻に伴う近位尿細管障害に着目した新規糖尿病性腎症治療標的の同定, 第59回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
  9. 山本香代, 中川明彦, 浅地孝能, 古家大祐:健康管理センター受診者における、食事調査内容及び食習慣の分析, 第59回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
  10. (北出優華子), 小西一典, 中川 淳, 古家大祐, 河北地区糖尿病発症・重症化予防ネットワーク協議会:糖尿病重症化予防に向けた糖尿病非専門コメディカルを対象とした体験型講習会の試みと実際:第2報, 第59回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
  11. 高木 晋, 新田恭子, 永井貴子, 金崎啓造, 古家大祐:Ipragliflozin は高脂肪食による腎尿細管ミトコンドリアの形態異常を改善し、腎障害の進展を抑制する, 第59回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
  12. 北田宗弘, 鈴木妙子, 小倉慶雄, 金崎啓造, 西澤 誠, 中川 淳, 古家大祐:高度低たんぱく質食は進展した2型糖尿病腎症において腎保護効果を発揮する, 第59回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
  13. 小倉慶雄, 北田宗弘, 鈴木妙子, 金崎啓造, 西澤 誠, 中川 淳, 古家大祐:カロリー制限は2型糖尿病ラット腎症において、抗酸化作用と腎保護効果を発揮する, 第59回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
  14. 小西一典, 中野 茂, 古家大祐:糖尿病患者における歯周病の臨床的意義:地域連携による多施設共同研究, 第59回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
  15. 高垣雄太, 高木 晋, 加藤 誠, 金崎啓造, 古家大祐:糖尿病尿細管障害モデルにおいてTeneligliptin は腎障害分子機構—細胞外基質過剰産生プログラムを抑制する, 第59回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.
  16. (植木典和), 金崎めぐみ, 板倉敦夫, 竹田 省, 古家大祐, 金崎啓造:COMT 不全はangiotensin IIに対する昇圧感受性亢進の原因となる, 第59回(平成28年度)日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2016.06.
  17. (桑形尚吾), 久米真司, 中澤 純, 金崎雅美, 荒木久澄, 荒木信一, 古家大祐, 羽田勝計, 宇津 貴, 前川 聡:低酸素ストレス応答の破綻に伴う近位尿細管障害に着目した新規糖尿病性腎症治療標的の同定, 第59回(平成28年度)日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2016.06.
  18. 金崎啓造, 植木典和, 古家大祐:COMT 不全はangiotensin IIに対する昇圧感受性亢進の原因となる, 第16回日本抗加齢医学会総会, 横浜, 2016.06.

19. 高木 晋, 島田圭司, 高垣雄太, 新田恭子, 小倉慶雄, 金崎啓造, 古家大祐:1 型糖尿病 CD-1 マウスにおける Empagliflozin の腎保護効果の検討, 第 59 回 (平成 28 年度) 日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2016.06.
20. 小倉慶雄, 北田宗弘, 鈴木妙子, 古家大祐:2 型糖尿病ラットにおける、カロリー制限の抗酸化作用と腎保護効果の検証, 第 16 回日本抗加齢医学会総会, 横浜, 2016.06.
21. 金森恵佑, 下出祐造, 辻 裕之, 中川明彦, 古家大祐:栄養管理と支持療法によって高度肥満と糖尿病が改善した中咽頭がん化学放射線療法の症例, 第 40 回日本頭頸部癌学会, さいたま, 2016.06.
22. 中川明彦, 北田宗弘, 古家大祐:ビタミン栄養補助飲料(VCRESC)を摂取した場合の血清ビタミン値、ホモシステイン値、抗酸化能に及ぼす有用性, 第 16 回日本抗加齢医学会総会, 横浜, 2016.06.
23. 山本千勢, 山本香代, 中川明彦, 古家大祐, 小林淳二:栄養指導を含む生活習慣の改善が奏功した肥満症治療の一症例, 第 34 回日本肥満症治療学会学術集会, 東京, 2016.07.
24. 立花 修, 林 康彦, 笹川泰生, 正島弘隆, 白神俊祐, 岡本一也, 中川 淳, 古家大祐, 中田光俊, 飯塚秀明:症候性ラトケ嚢胞の再発予防に対するデキサメタゾン局所投与の有効性, 一般社団法人日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 福岡, 2016.09.
25. 山本香代, 山本千勢, 中川明彦, 浅地孝能, 古家大祐, 小林淳二:健康管理センター受診者における、食習慣及び HbA1c 値の分析, 第 37 回日本肥満学会, 東京, 2016.10.
26. 山本千勢, 山本香代, 中川明彦, 古家大祐, 小林淳二:栄養指導を含む生活習慣の改善が奏功した肥満治療の一症例, 第 37 回日本肥満学会, 東京, 2016.10.
27. 高木 晋, 中川 淳, 平井太郎, 島田圭司, 高垣雄太, 藤井 愛, 津田真一, 北田宗弘, 金崎啓造, 古家大祐:医原性に高 Ca クリーゼをきたした原発性副甲状腺機能亢進症の 1 例, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, さいたま, 2016.11.

#### 地方学会・研究会 (特別講演)

1. 古家大祐:糖尿病腎症に対する新たな治療戦略～心・腎連鎖の克服を目指して～, 第 163 回日本循環器学会東北地方会, 金沢, 2016.12.

#### 地方学会・研究会 (シンポジウム)

1. 金崎啓造:ワークショップ 1 糖尿病性腎症の臨床の新たな展開 新たな糖尿病治療薬による腎保護の可能性, 第 46 回日本腎臓学会西部学術大会, 宮崎, 2016.10.

#### 地方学会・研究会 (一般演題)

1. 島田圭司, 中川 淳, 寺山敦之, 畠野夏輝, 赤井卓也, 鳥越恵一郎, 正島弘隆, 由雄裕之, 飯塚秀明, 古家大祐:尿崩症・汎下垂体機能低下症で発症した頭蓋内 germinoma の 1 例, 日本内科学会北陸支部主催第 229 回北陸地方会, 金沢, 2016.06.
2. 中川 淳, 立花 修, 笹川泰生, 正島弘隆, 藤井瑞枝, 飯塚秀明, 古家大祐:臨床的“非機能性”下垂体腺腫のホルモン分泌能—第 2 報 ; 臨床像との関連—, 第 22 回北陸間脳下垂体腫瘍研究会, 金沢, 2016.08.
3. 新田恭子, 中川 淳, 永田勝宏, 宮澤克人, 高木 晋, 渡邊 愛, 足立浩樹, 北田宗弘, 金

崎啓造, 古家大祐:糖尿病腎症診療中に APRT (adenine phosphoribosyltransferase) 欠損症と診断された 1 例, 日本内科学会北陸支部主催第 230 回北陸地方会, 福井, 2016.09.

4. 門野 至, 中川 淳, 加藤 諒, 高木 晋, 高垣雄太, 島田圭司, 平井太郎, 小倉慶雄, 新田恭子, 水沼有威子, 金崎啓造, 古家大祐:ARDS を伴った糖尿病ケトアシドーシス回復後に甲状腺機能低下症とゴナドトロピン欠損症が見いだされた 1 例, 第 16 回日本内分泌学会北陸支部学術集会, 金沢, 2016.10.
5. 水沼有威子, 金崎啓造, 平井太郎, 島田圭司, 高垣雄太, 小倉慶雄, 津田真一, 北田宗弘, 中川 淳, 古家大祐:タクロリムス使用によりインスリン依存状態となった 1 例, 第 90 回日本糖尿病学会中部地方会, 名古屋, 2016.10.
6. 平井太郎, 金崎啓造, 矢部友久, 水沼有威子, 高垣雄太, 津田真一, 北田宗弘, 中川 淳, 古家大祐:HHS に横紋筋融解症を合併し AKI を呈した 1 例, 第 93 回北陸糖尿病集談会, 金沢, 2016.11.

### その他 (シンポジウム)

1. 古家大祐:ICRNM2016 CKD の食事療法セミナー エネルギー摂取と CKD, 第 18 回国際腎と栄養代謝学会 (第 1 回世界腎と栄養週間), 宜野湾, 2016.04.
2. 古家大祐:糖尿病性腎症の食事療法, 第 3 回腎と栄養研究会, 横浜, 2016.09.

### その他 (一般演題)

1. 中川 淳, 小西一典, 古家大祐:巨大甲状腺腫に block-replacement 療法が有用であった Basedow 病の 2 例, 第 7 回金沢甲状腺研究会, 金沢, 2016.03.
2. 中川 淳, 小西一典, 古家大祐:巨大甲状腺腫に LT<sub>4</sub>併用 MMI 高用量維持療法が有用であった Basedow 病の 2 例, 内分泌カンファランス in TOYAMA2016, 富山, 2016.04.
3. (藤井瑞枝), 中川 淳, 西澤 誠, 赤井卓也, 山本治郎, 笹川泰生, 立花 修, 飯塚秀明, 古家大祐:下垂体機能低下症および SIADH を呈した視床下部腫瘍が 5 年後、中枢神経系原発悪性リンパ腫と診断された一例, 第 4 回下垂体スキルアップカンファレンス, 金沢, 2016.07.

## (天然変性蛋白質創薬科学研究部)

### 学術論文

#### 総 説

1. 島崎猛夫, 山本聡子, 石垣靖人, 高田尊信, 有沢富康, 元雄良治, 友杉直久, 源 利成:抗がん剤により膀胱癌細胞に誘導される EMT 促進因子の同定と機能解析, 膀胱, 31:1;76-84, 2016.
2. (T.Domoto), Pyko Ilya V, T.Furuta, K.Miyashita, M.Uehara, T.Shimasaki, M.Nakada, T.Minamoto:Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  is a pivotal mediator of cancer invasion and resistance to therapy., Cancer science, 107:10;1363-1372, 2016

## 学会・研究会発表

### 国際学会（一般演題）

1. D.Nakai, S.Inoue, Y.Nakazawa, N.Morita, K.Miyazawa, Y.Ishigaki:Febuxostat reduces calcium oxalate monohydrate crystal-induced upregulation of MCP-1 in MDCK cells, 13th International Symposium on Urolithiasis, Makuhari, 2016.07.
2. T.Arisawa, M.Ota, T.Tahara, J.Wu, T.Nomura, R.Hayashi, T.Otsuka, T.Shimasaki, M.Nakamura, T.Shibata:A polymorphisms of DNMT3A gene is closely associated with the severity of gastric mucosal atrophy, APDW2016KOBE,Japan, Kobe, 2016.11.
3. J.Wu, T.Arisawa, T.Tahara, M.Ota, T.Nomura, R.Hayashi, T.Otsuka, T.Shimasaki, M.Nakamura, T.Shibata:The association between genetic polymorphisms of DNMT3A (rs6733868 and rs13428812) and the susceptibility to the gastric cancer in japan, APDW2016, Kobe, 2016.11.

### 全国学会・研究会（シンポジウム）

1. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 竹原照明:イオン液体処理が固定培養細胞内部構造に与える影響, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第 32 回学術講演会および総会, 東京, 2016.05.

### 全国学会・研究会（一般演題）

1. 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 石垣靖人, 清川悦子, 伊川正人, 佐々木 洋, 久保江理:CRISPR-Cas9 システムを用いた Tpm2 ノックアウトマウスの白内障, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
2. 岩井邦充, 奥野太寿生, 森田卓朗, 矢野 浩, 入谷 敦, 大黒正志, 森本茂人, 辰野貴則, 中村有香, 石垣靖人:血管平滑筋細胞における Nucleostemin は癌関連遺伝子の発現を惹起し動脈硬化巣形成に積極的に関与する, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 2016.06.
3. 岩井邦充, 山崎愛大, 渡邊啓介, 姫野太郎, 入谷 敦, 大黒正志, 森本茂人, 辰野貴則, 中村有香, 石垣靖人:血管平滑筋細胞の老化過程における核移行担体 Importin $\alpha$ 1 発現抑制の意義について, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 2016.06.
4. 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 石垣靖人, 清川悦子, 伊川正人, 佐々木 洋, 久保江理:Tpm2KO マウスによる水晶体の蛋白発現と組織変化, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
5. 石垣靖人, 辰野貴則, 中村有香, 馬 清峰:Phos-tag を利用した腫瘍細胞における核内タンパク質群のリン酸化制御機構の解明, 第 67 回日本電気泳動学会総会, 釧路, 2016.08.
6. 正木康史, 川端 浩, 高井和江, 佐藤康晴, 小島 勝, 岩城慶子, 青木定夫, 塚本憲史, 石垣靖人, 黒瀬 望, 藤本信乃, 三浦勝浩, 中村栄男, 木下朝博:TAFRO 症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成, 第 56 回日本リンパ網内系学会総会, 熊本, 2016.09.
7. 砂谷優実, 辰野貴則, 中村有香, 逆井 良, 松井 理, 橋本光正, 石垣靖人, 岩淵邦芳:DNA 二本鎖切断修復タンパク質 53BP1 を介した神経前駆細胞の分化抑制効果, 日本放射線影響学会第 59 回大会, 広島, 2016.10.
8. 辰野貴則, 馬 清峰, 中村有香, 石垣靖人:RNA 結合タンパク Y14 の細胞内局在機構の解析, 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016.12.



#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. 中井 暖, 井上慎也, 中澤佑介, 森田展代, 宮澤克人, 石垣靖人:Febuxostat はシュウ酸カルシウム結晶による MCP-1 アップレギュレーションを抑制する, 第 20 回北陸泌尿器科 Basic Research Meeting, 金沢, 2016.03.

#### その他（一般演題）

1. 廖 生俊, 有川智博, 島田ひろき, 坂田ひろみ, 八田稔久, 石垣靖人, 東海林博樹 :Significance of autophagy and down-regulation of Galectin-4 expression during differentiation of rat trophoblast cells, 金沢医科大学医学会第 42 回総会・第 52 回学術集会, 内灘, 2016.07

## 共同利用センター

### 著 書

1. 西条旨子, 中川秀昭:イタイイタイ病とは, 食べもの文化, 60-63, 芽生え社, 東京, 2016.

### 学術論文

#### 原 著

1. (K.Nogawa), Y.Suwazono, M.Ishizaki, K.Aoshima, R.Okamoto, M.Nishijo, H.Nakagawa, T.Kido:Attenuation of urinary cadmium in inhabitants of the environmentally exposed Jinzu River Basin determined by applying a mixed linear model, Bulletin of environmental contamination and toxicology, 96:5;699-703, 2016.
2. (T.Koyama), K.Yoshita, M.Sakurai, K.Miura, Y.Naruse, N.Okuda, A.Okayama, STAMLER Jeremiah, H.Ueshima, H.Nakagawa:Relationship of Consumption of Meals Including Grain, Fish and Meat, and Vegetable Dishes to the Prevention of Nutrient Deficiency: The INTERMAP Toyama Study, Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 62:2;101-107, 2016.
3. M.Sakurai, J.Kobayashi, Y.Takeda, S.Nagasawa, J.Yamakawa, J.Moriya, H.Mabuchi, H.Nakagawa:Sex Differences in Associations Among Obesity, Metabolic Abnormalities, and Chronic Kidney Disease in Japanese Men and Women, Journal of Epidemiology, 26:8;440-446, 2016.
4. M.Sakurai, K.Nakamura, K.Miura, T.Takamura, K.Yoshita, S.Nagasawa, Y.Morikawa, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, M.Nakashima, K.Nogawa, Y.Suwazono, S.Sasaki, H.Nakagawa:Dietary carbohydrate intake, presence of obesity and the incident risk of type 2 diabetes in Japanese men., Journal of diabetes investigation, 7:3;343-351, 2016.
5. (D.Van Tung), T.Kido, S.Honma, HD.Manh, DD.Nhu, R.Okamoto, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, PT.Ngoc, N.Van Toan, NN.Hung, NH.Minh, K.Son Le:Low birth weight of Vietnamese infants is related to their mother's dioxin and glucocorticoid levels, Environmental science and pollution research international, 23:11;10922-10929, 2016.
6. (XL.Sun), T.Kido, S.Honma, R.Okamoto, HD.Manh, S.Maruzeni, M.Nishijo, H.Nakagawa, T.Nakano, E.Koh, T.Takasuga, DD.Nhu, NN.Hung, K.Son Le:Influence of dioxin exposure upon levels of prostate-specific antigen and steroid hormones in Vietnamese men, Environmental science and pollution research international, 23:8;7807-7813, 2016.
7. PT.Tai, M.Nishijo, TN.Nghi, H.Nakagawa, H.Van Luong, TH.Anh, H.Nishijo:Effects of Perinatal Dioxin Exposure on Development of Children during the First 3 Years of Life., The Journal of pediatrics, 175:159-166, 2016.
8. (田崎和江), 田崎史江, 奥野正幸, 竹原照明, 石垣靖人, 中川秀昭:イタリア・トスカーナ州・サトゥルニア天然温泉における豆石の形成, 地質学雑誌, 122:2;45-60, 2016.
9. Y.Hamazaki, Y.Morikawa, S.Morimoto, H.Nakagawa:Difference in the impact of homebound status on functional decline between independent older men and women: A 2 year follow-up study.,Japan journal of nursing science,13:2;265,265-272,2016.
10. (K.Nakamura), M.Sakurai, Y.Morikawa, S.Nagasawa, K.Miura, M.Ishizaki, T.Kido, Y.Naruse, M.Nakashima, K.Nogawa, Y.Suwazono, H.Nakagawa:Serum Ferritin, Insulin Resistance, and

$\beta$ -cell Dysfunction: A Prospective Study in Normoglycemic Japanese Men, Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association, 25:1;12,12-20,2016.

11. M.Murakami, T.Tasaki, S.Nukuzuma, H.Minato, T.Nojima, Y.Ishigaki, T.Takegami: Japanese encephalitis virus replication and inhibitory effect of shRNA in mice, Advances in Microbiology, 6:6;462,462-470,2016.

## 症例報告

1. 三浦聖子, 及川陽三郎, 上田順彦, 村上 学, 坂田則昭: 石川県能登地方におけるマムシ咬傷のうち入院治療された症例について, Clinical Parasitology, 27:1;75,75-77,2016.

## その他

1. 櫻井 勝, 中川秀昭: 特発性心筋症の予後予測に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究, 平成 27 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 中村好一): 69-74, 2016.
2. 中川秀昭, 櫻井 勝, 長澤晋哉, 森河裕子, 中村幸志, 三浦克之: 富山職域コホート研究, 厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業: 「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究, 平成 27 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 岡村智教): 107-111, 2016.

## 学会・研究会発表

### 国際学会 (一般演題)

1. D.Nakai, S.Inoue, Y.Nakazawa, N.Morita, K.Miyazawa, Y.Ishigaki: Febuxostat reduces calcium oxalate monohydrate crystal-induced upregulation of MCP-1 in MDCK cells, 13th International Symposium on Urolithiasis, Makuhari, 2016.07.

### 全国学会・研究会 (特別講演)

1. 櫻井 勝, 由田克士, 三浦克之, 長澤晋哉, 森河裕子, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 能川和浩, 諏訪園靖, 中川秀昭: 職域男性の朝食の欠食状況と体重, 腹囲, HbA1c の 4 年間の変化, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 京都, 2016.05.

### 全国学会・研究会 (シンポジウム)

1. 石垣靖人, 中村有香, 辰野貴則, 竹原照明: イオン液体処理が固定培養細胞内部構造に与える影響, 医学生物学電子顕微鏡技術学会 第 32 回学術講演会および総会, 東京, 2016.05

### 全国学会・研究会 (一般演題)

1. 村上 学, 及川陽三郎, 上村 清: 石川県北部豚舎周辺での蚊発生状況調査と日本脳炎ウイルス分布 (2010-2015 年度), 第 68 回日本衛生動物学会大会, 宇都宮, 2016.04.
2. 及川陽三郎, 村上 学, 矢野泰弘, 高田伸弘: 「北陸地方で初めて SFTS 患者」の発生が認められた石川県能登半島志賀町におけるマダニ相の特徴, 第 68 回日本衛生動物学会大会, 壬生, 2016.04.

3. 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 石垣靖人, 清川悦子, 伊川正人, 佐々木 洋, 久保江理:CRISPR-Cas9 システムを用いた Tpm2 ノックアウトマウスの白内障, 第 120 回日本眼科学会総会, 仙台, 2016.04.
4. 森河裕子, 櫻井 勝, 長澤晋哉, 石崎昌夫, 城戸照彦, 成瀬優知, 中川秀昭:副腎アンドロゲンの加齢による変化と夜勤交替勤務の関連, 日本産業衛生学会第 89 回総会, 福島, 2016.05.
5. 西条旨子, TN.Nghi, PN.Thao, 森河裕子, 西条寿夫, 中川秀昭, 西野善一:ベトナムにおけるダイオキシン胎内暴露の出生児の性差に与える影響, 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 2016.05.
6. TN.Nghi, PN.Thao, 西条旨子, 森河裕子, 西条寿夫, 中川秀昭, 西野善一:ベトナムの汚染地域における母乳中ダイオキシン濃度と臍帯血中ダイオキシン濃度の関連, 第86回日本衛生学会学術総会, 旭川, 2016.05.
7. 三浦聖子, 及川陽三郎, 村上 学, 坂田則昭:石川県能登地方におけるマムシ咬傷のうち入院治療された症例について, 第 27 回日本臨床寄生虫学会大会, 金沢, 2016.06.
8. 岩井邦充, 奥野太寿生, 森田卓朗, 矢野 浩, 入谷 敦, 大黒正志, 森本茂人, 辰野貴則, 中村有香, 石垣靖人:血管平滑筋細胞における Nucleostemin は癌関連遺伝子の発現を惹起し動脈硬化巣形成に積極的に関与する, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 2016.06.
9. 岩井邦充, 山崎愛大, 渡邊啓介, 姫野太郎, 入谷 敦, 大黒正志, 森本茂人, 辰野貴則, 中村有香, 石垣靖人:血管平滑筋細胞の老化過程における核移行担体 Importin $\alpha$ 1 発現抑制の意義について, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 金沢, 2016.06.
10. 柴田哲平, 柴田伸亮, 柴田奈央子, 石垣靖人, 清川悦子, 伊川正人, 佐々木 洋, 久保江理:Tpm2KO マウスによる水晶体の蛋白発現と組織変化, 第 55 回日本白内障学会総会・第 42 回水晶体研究会, 盛岡, 2016.07.
11. 石垣靖人, 辰野貴則, 中村有香, 馬 清峰:Phos-tag を利用した腫瘍細胞における核内タンパク質群のリン酸化制御機構の解明, 第 67 回日本電気泳動学会総会, 釧路, 2016.08.
12. 正木康史, 川端 浩, 高井和江, 佐藤康晴, 小島 勝, 岩城慶子, 青木定夫, 塚本憲史, 石垣靖人, 黒瀬 望, 藤本信乃, 三浦勝浩, 中村栄男, 木下朝博:TAFRO 症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成, 第 56 回日本リンパ網内系学会総会, 熊本, 2016.09.
13. 砂谷優実, 辰野貴則, 中村有香, 逆井 良, 松井 理, 橋本光正, 石垣靖人, 岩淵邦芳:DNA 二本鎖切断修復タンパク質 53BP1 を介した神経前駆細胞の分化抑制効果, 日本放射線影響学会第 59 回大会, 広島, 2016.10.
14. 辰野貴則, 馬 清峰, 中村有香, 石垣靖人:RNA 結合タンパク Y14 の細胞内局在機構の解析, 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016.12.

#### 地方学会・研究会（特別講演）

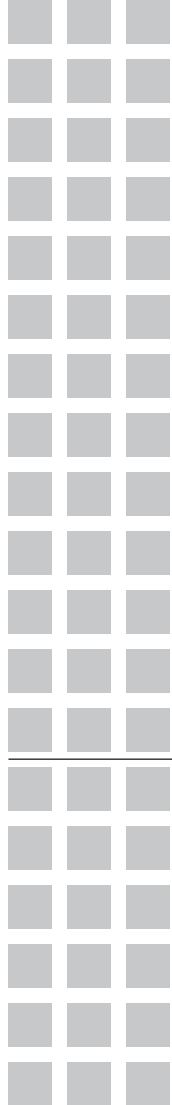
1. 及川陽三郎, 村上 学, 上村 清:佐々学生誕 100 年を記念して, 第 34 回北陸病害動物研究会, 永平寺, 2016.07.
2. (上村 清), 及川陽三郎, 村上 学:佐々学生誕 100 年記念行事を終えて, 第 71 回日本衛生動物学会西日本支部大会, 松江, 2016.10.

#### 地方学会・研究会（一般演題）

1. 中井 暖, 井上慎也, 中澤佑介, 森田展代, 宮澤克人, 石垣靖人:Febuxostat はシュウ酸カルシウム結晶による MCP-1 アップレギュレーションを抑制する, 第 20 回北陸泌尿器科 Basic Research Meeting, 金沢, 2016.03.
2. 及川陽三郎, 村上 学:金沢市の遊歩道におけるマダニの採集記録から野生動物の生息状況を推測する, 第 71 回日本衛生動物学会西日本支部大会, 松江, 2016.10.

#### その他（一般演題）

1. 廖 生俊, 有川智博, 島田ひろき, 坂田ひろみ, 八田稔久, 石垣靖人, 東海林博樹 :Significance of autophagy and down-regulation of Galectin-4 expression during differentiation of rat trophoblast cells, 金沢医科大学医学会第 42 回総会・第 52 回学術集会, 内灘, 2016.07.



## 研究広報活動・その他

---



## <1. セミナー>

### 総合医学研究所市民公開セミナー

日 時：平成28年10月15日（土）13:30～16:15

場所：北國新聞20階ホール

コーディネーター 竹内 正義 教授

（総合医学研究所 先端医療研究領域）

その習慣、大丈夫ですか？

糖化／酸化を防いで、生活習慣病予防

～糖尿病、認知症、癌から不妊まで～

#### 【講 演1】

栄養力から始めるアンチエイジング食～「いただきます」その食事を見直す力～

金沢医科大学病院 栄養部 栄養課長 中川 明彦

座長 竹内 正義 総合医学研究所 先端医療研究領域 教授

#### 【講 演2】

からだの不調と血流の関係～より良い人生のための生活習慣病対策～

金沢医科大学医学部 総合内科学 准教授 赤澤 純代

座長 竹内 正義 総合医学研究所 先端医療研究領域 教授

#### 【特別講演】

悪玉糖化物をへらして健康寿命をのばそう！

総合医学研究所 先端医療研究領域 教授 竹内 正義

座長 赤澤 純代 金沢医科大学病院 女性総合医療センター 副センター長



## 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第28回市民公開セミナーが、「その習慣、大丈夫ですか？糖化／酸化を防いで、生活習慣病予防～糖尿病、認知症、癌から不妊まで～」をテーマに平成28年10月15日（土）に開催された。今回は、近年、雑誌やTVなどのメディアで話題になっている「糖化／酸化」がテーマと言うこともあり、希望に応えられない数の参加申込みが寄せられた。

はじめに、本学病院栄養部の中川明彦課長が、「栄養力から始めるアンチエイジング食」と題し、自分の身体指標に見合った食事が判断できる栄養力を身につけ、食事ごとのバランスを考えて継続することが糖化／酸化を防ぐアンチエイジングの実践につながる重要性について紹介した。

続いて、本学総合内科学赤澤純代准教授が「体の不調と血流の関係」と題して、不健康な食事や運動不足、喫煙、過度の飲酒などが毛細血管障害の共通原因であり、これらの生活習慣の改善により毛細血管障害の予防が可能であることから、未病段階からの介入が重要な役割を果たすことについて紹介した。

最後に、本学総合医学研究所副所長である先端医療研究領域教授の竹内正義が「悪玉糖化物をへらして健康寿命をのばそう！」と題し、砂糖や果糖ぶどう糖液糖などの過剰摂取により体内で作られる悪玉糖化物と生活習慣病との身近な関連性について説明した後、悪玉糖化物をへらすことによって、生活習慣病の発症・進展を予防して健康寿命の延伸につなげる新たな戦略について紹介した。

この3氏の講演を通して、日頃の生活習慣のひずみについて理解を深め、生活習慣病予防の具体的な改善策について学ぶことのできた有意義なセミナーであった。

なお、当日は一般市民や医療関係者を合わせて200名近い参加があり、講演終了後も一般市民からの質問が寄せられる盛況振りであった。

(先端医療研究領域 竹内 正義)

## 講演1 「栄養力から始めるアンチエイジング食

～「いただきます」その食事を見直す力～

金沢医科大学病院 栄養部 栄養課長 中川 明彦

国家施策は、国民が健康になることを責務として「健康増進法」を制定（平成14年8月2日法律第103号）した。そして、国民が食に関する適切な判断力を養い、健全な食生活を実現するための「食育基本法」を、平成17年7月15日に施行し、「食生活指針」を具体的な食行動に結びつけるための食事バランスガイド（平成17年6月）を策定した。

「1に運動 2に食事 しっかり禁煙 最後にクスリ」を標語として啓発しているが、国民健康・栄養調査の結果からは過体重、運動不足、食生活等は顕著な改善には至っていない。

アンチエイジング医学（抗加齢医学）は、加齢という生物学的機能の低下プロセスに介入し、加齢関連疾患の発症確率を下げ、健康長寿をめざす学問である。2001年日本抗加齢医学会が設立され、近年、カロリーリストラクション（適正な食事のエネルギー量の管理）をしたサルの研究により長寿遺伝子 Sir2/Sir1が関与し、加齢のメカニズムである分子機構が解明されるなど、多くの抗加齢の研究が発表されている。

身体に必要な抗酸化物（栄養素）が不足すると体内の抗酸化能が低下し、酸化ストレスや食品の糖質の過酸化などにより発生した活性酸素が遺伝子、細胞膜、タンパク質、核酸、脂質などを傷つけ、生物学的機能の低下となる。野菜（植物）は、活性酸素消去能力成分（ビタミン、ミネラルなど）を保持し、それを摂取することにより抗酸化力を獲得している。

国民の野菜の摂取不足で、ビタミンやミネラルが不足することにより、さらに葉酸も不足し、そのことが、胎児の神経管閉鎖障害の発症、ビタミンの不足による骨代謝の異化亢進、ビタミンCの不足による抗酸化能の低下といった事態を招いていることが、未だ報告されている。

食育に基づく知識の習得による個々の食事バランスの是正を踏まえ、ビタミン、ミネラル、DHA などの栄養補助食品を正しく摂取することにより潜在的欠乏のリスクの軽減が可能となる。自分の身体指標に見合った食事が判断できる栄養力を身につけ、1日3食、365日1095食、1食々のバランスを考え、継続することが糖化／酸化を防ぐアンチエイジングの実践である。

## 講演2 からだの不調と血流の関係～より良い人生のための生活習慣病対策～

金沢医科大学医学部 総合内科学 准教授 赤澤 純代

2002年3月13日に石川県初の女性外来を開設し、早や14年が経過して様々な実績ができました。健康の概念が、時代背景と財政の変化により大きく変わる中、大学病院では、「病気になった人を待つ医療」のみでしたが、女性外来は、健康と病気の中の「未病」即ち何となく調子が悪い状態を治療し病気を予防する活動や診断して専門の科への橋渡しなどをしてまいりました。

2012年 WHO は、不健康な食事や運動不足、喫煙、過度の飲酒などの原因が共通しており、生活習慣の改善により予防可能な疾患をまとめて「非感染性疾患 (NCD)」と位置付けました。心血管疾患、がん、糖尿病、慢性呼吸器疾患などが主な NCD です。先制医療がいわゆる昨今、未病からの病気の発症・進行を予防することが重要な役割となってきています。

日本においても、医学会総会に先制医療の演題が多くあり日本の向かう医療の方向が示されました。

NCD の基盤病態が慢性炎症であり、間質における炎症を防ぐには、微小循環である毛細血管の安定・強化が重要な鍵を握ります。血管の約9割を占める毛細血管（微小循環として毛細血管・リンパ・神経ネットワーク）が新しい治療のターゲットになりえます。

安定な毛細血管を作るには、血管内皮細胞に存在する Tie2の活性化が重要で壁細胞から分泌するアンジオポエチン1 (Ang1) が Tie2を活性化することがわかっています。Tie2を活性化すると内皮細胞と内皮細胞の接着、壁細胞と内皮細胞の接着が密になり漏れない血管を作ることによって環境がよくなり、本来の組織、臓器機能などの改善が期待されます。この Ang1の作用を代替出来るものとしてシナモン（桂皮）、ルイボス、サンザシ、かりん、ピパーツ（ヒハツ：ナガコショウ）、月桃葉・ウコン等があります。

日常診療で悩んだ不定愁訴克服のための学んだ漢方のお血に効く処方よりヒントを得ました。

一般の方に対して病気の発症の予防に大切である養生としてのライフスタイル（食事・運動・睡眠・思考・漢方・マッサージ）などを地域包括的ケアの自助努力の知識として本日の講演などを活用して頂ければ幸いです。

## 特別講演 悪玉糖化物をへらして健康寿命をのばそう!

総合医学研究所 先端医療研究領域 教授 竹内 正義

糖化蛋白質に関する私達のこれまでの研究により、体内では色々な経路から様々な終末糖化産物 (advanced glycation end-products, AGEs) が生成してくることが明らかになってきた。なかでも、ブドウ糖や果糖代謝中間体のグリセルアルデヒドに由来する AGEs は、他の経路から生成してくる AGEs と異なって、非常に強い細胞障害性を示すことから、他の AGEs と区別する意味合いで、toxic AGEs (TAGE) という概念を提唱している。

この悪玉糖化物の TAGE が体内で生成・蓄積してくると様々な生活習慣病 (糖尿病やその合併症、心疾患、非アルコール性脂肪肝炎、認知症、癌、不妊症等) を発症・進展することが明らかになってきているが、体内での TAGE の生成・蓄積は私達の日々の食生活に密接に関連していることが分かってきた。すなわち、私達が毎日食べているご飯やパン等の主食の他、飲み物やお菓子等に沢山含まれている砂糖や果糖ブドウ糖液糖の過剰摂取や、飲食品の加熱調理加工の過程で産生される食事性 AGEs (大部分は、ブドウ糖あるいは果糖由来 AGEs) の摂取過多によって、体内で TAGE が生成・蓄積されることが明らかになりつつある。

私達は、これまで世界に先駆けて TAGE が生活習慣病の発症・進展に強く関与していることを解明し、また、血液中での TAGE の増加は糖尿病／非糖尿病を問わず、生活習慣病の発症・進展の危険因子であることを明らかにしてきた。

本セミナーでは、TAGE と生活習慣病との関連性について説明した後、悪玉糖化物の TAGE をへらすことによって、生活習慣病の発症・進展を予防し、健康寿命の延伸につなげる新たな戦略について紹介する。

## 平成28年度 金沢医科大学総合医学研究所 研究セミナー

日時：平成29年2月10日（金）13:00～18:05

場所：金沢医科大学 基礎研究棟2階 会議室

### 【特別講演】

「動物個体レベルでみる小胞体ストレス応答分子 IRE1 $\alpha$  の役割」

生命科学研究領域 教授 岩脇 隆夫

座長 西尾 眞友 総合医学研究所 所長

### 【所員及び研究部等 研究成果発表】

#### <生命科学研究領域>

1. RNA 結合因子 Y14 の C 末端配列の修飾及びその意義の解析  
石垣 靖人 分子腫瘍研究分野
2. 脳腫瘍における RNA 結合因子の発現解析  
中村 有香 遺伝子機能研究分野
3. スプライシング因子 SRSF ファミリーのドメイン解析  
辰野 貴則 分子腫瘍研究分野
4. 胚性幹 (ES) 細胞の安定的な自己複製を支える分子機構  
大塚 哲 分子腫瘍研究分野
5. 多倍体細胞について —4倍体 XP 細胞の紫外線感受性—  
宮越 稔 細胞医学研究分野
6. スフィンゴミエリン合成酵素2欠損マウスにおける造血器腫瘍抑制  
谷口 真 細胞医学研究分野
7. 小胞体ストレス応答分子 PERK による多様な細胞死誘導機構  
平松 伸彦 細胞医学研究分野
8. 単細胞真核生物テトラヒメナの Gr1 タンパク質に予想される新たな機能  
太田 隆英 腫瘍生物研究分野
9. 日本脳炎ウイルス複製における p62/SQSTM1 の役割  
田崎 隆史 遺伝子改変生物 (蛋白質制御) 研究分野

#### <先端医療研究領域>

10. 膵癌細胞のエクソソーム動態に影響する因子の検討  
島崎 猛夫 加齢制御研究分野

11. SMS2 links inflammation and cancer in colitis-associated colon cancer  
岡崎 俊朗 加齢制御研究分野
12. Toxic AGEs (TAGE) 研究 2016  
竹内 正義 糖化制御研究分野
13. Toxic AGEs (TAGE) がもたらす心筋および肝細胞への影響  
上田 忠司 糖化制御研究分野
14. ヒト株化膵管癌培養細胞内での toxic AGEs (TAGE) 生成と細胞外 TAGE による膵癌促進の可能性  
高田 尊信 糖化制御研究分野
15. 低頻度モザイク変異の検出に対するアプローチ  
新井田 要 遺伝子疾患研究分野
16. Gバンドの品質維持の要点とバンド評価法の必要性  
尾崎 守 遺伝子疾患研究分野

＜プロジェクト研究センター＞

17. ジャイロトロンを利用したテラヘルツ波曝露による眼障害発生閾値探索の試み  
小島 正美 環境原性視覚病態研究部
18. 糖尿病腎症に対する食事介入の効果  
北田 宗弘 先制分子食料科学研究部
19. Activated Charcoal による腸内細菌叢の改善  
友杉 直久 天然変性蛋白質創薬科学研究部

## 総合医学研究所 平成28年度研究セミナー開催にあたって

平成28年度総合医学研究所研究セミナーが、平成29年2月10日（金）午後1時から、基礎研究棟2階会議室において開催された。学内外より67名と多くの参加者が訪れて盛況であった。

西尾眞友総合医学研究所長の挨拶に続き、研究所員による1年間の研究成果発表が主として分野単位でまとめて行われた。生命科学研究領域より9題、先端医療研究領域より7題、プロジェクト研究センターより3題、計19題の発表が順次行われた。研究テーマは基礎研究から臨床応用まで幅広く、個々の演題に関し活発な議論が展開され、参加者にとっても大変有意義なセミナーとなった。なお、今年度にて定年退職される先生方2名も研究成果発表にて発表を行った。

また、特別講演として今年度から生命科学研究領域の細胞医学研究分野に教授として赴任した岩脇隆夫先生により、「動物個体レベルでみる小胞体ストレス応答因子 IRE1 $\alpha$  の役割」と題して講演が行われた。IRE1は小胞体ストレス応答の重要なシグナル伝達因子であり、ストレスから細胞を守っていると考えられている。小胞体ストレス応答の研究は、酵母や細胞から創始されているために、個体レベルでどのような役割を担っているのか当初なかなか明らかにはされていなかった。この個体レベルでの解析にアプローチしたのが岩脇教授であり、遺伝子改変マウスを初めて作出し、さまざまな観点から IRE1 $\alpha$  の役割を解き明かすことに成功してきた経緯が懇切に解説された。ここでもフロアーから多数の質問があり、小胞体ストレス応答全般に関して活発な討論が行われた。

研究セミナーは、竹内正義総合医学研究所副所長からの挨拶をもって盛会のうちに幕を閉じた。総合医学研究所も世代交代が進み、新世代の研究展開を予想させるに十分な内容のセミナーであった。なお、抄録集は各講座に事前配布されたが、金沢医科大学雑誌にも掲載される予定である。

（生命科学研究領域 石垣 靖人）

## 特別講演:「動物個体レベルでみる小胞体ストレス応答分子 IRE1 $\alpha$ の役割」

生命科学研究領域 教授 岩脇 隆夫

酵母からヒトに至る真核生物で高度に保存されている IRE1は I 型膜貫通タンパク質として小胞体膜に存在し、小胞体ストレスから細胞を守るためのシグナル伝達（小胞体ストレスの感知から特異的転写因子の活性化、それに続く小胞体タンパク質の品質管理で機能する分子の発現制御まで）で重要な役割を担っている。その IRE1について哺乳動物では2つの相同分子が存在し、その1つである IRE1  $\alpha$  の欠損はマウスを胎生致死に追いやることが研究の比較的早い段階で分かった。しかしながら生体レベルにおける IRE1  $\alpha$  の詳細な生理機能はまだ十分には解析されていないのが現状であり、私たちは IRE1  $\alpha$  活性のイメージング解析やノックアウトマウス解析を通じて IRE1  $\alpha$  の生体機能を解明することを目指してきた。本セミナーでは主に今日までに開発してきた小胞体ストレスの可視化技術と IRE1  $\alpha$  ノックアウトマウスの様々な表現型について紹介し、哺乳動物における小胞体ストレス応答や小胞体タンパク質の品質管理の役割を考えたいと思う。また、発表時間に余裕があれば、IRE1による小胞体ストレス感知機構や IRE1  $\alpha$  と共に働く分子の機能についても話したい。



## <2.広報活動>

### 糖化制御研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2016.10.16	北國新聞社	北國健康生きがい支援事業（第2回金沢医科大プログラム）
2016.12.11	北國新聞社	北國健康生きがい支援事業（第2回金沢医科大プログラム）

### 腫瘍制御研究分野

年・月・日	報道機関	タイトル
2016. 9. 3	テレビ金沢 「カラダ大辞典」	教えてドクター：どこから発症したか分からない 原発不明がん
2016. 10. 3	がんナビ	第1回日本がんサポーターシップケア学会学術集会 Vol.3 外来化学療法を受ける患者と家族を多職種サポートチームで支える

### 環境原性視覚病態研究部

年・月・日	報道機関	タイトル
2016.4.16	BS フジ	目にも深刻ダメージ 紫外線対策
2016.6.17	北陸中日新聞社	少年野球 サングラス OK イメージより目の保護
2016.7.1	日本テレビ	気温上昇、子供の紫外線対策について（仮）
2016.7.9	北國新聞社	連載企画 「丈夫がいいね」 白内障「目も「日焼け」対策を 喫煙で発症しやすく」
2016.7.10	北國新聞社	連載企画 「丈夫がいいね」 白内障「80代の8割に手術必要 眼内レンズに選択肢」
2016.7.20	北國新聞社	50代からのかがやき人生～誰もがかかる白内障 早めの手術がオススメ
2016.9.1	小学館	目の日焼けで白内障になる！
2016.9.10	株式会社 医事出版社	白内障-最近の話題-「白内障発症の危険因子と予防」
2016.9.16	株式会社 主婦と生活社	「目の老化」に向き合う知恵 ～「白内障」編～
2016.9.21	株式会社 日経ラジオ社	白内障と診断されたら～第3回「注目される多焦点眼内レンズ」、第4回「多焦点眼内レンズの適応と注意点」
2016.9.29	NHK 総合テレビ	白内障の意外な原因 秋もご用心！“目の日焼け”（午後6:10～午後6:52）
2016.10.1	北國新聞社	連載企画「丈夫がいいね」第56部・目の健康 眼鏡が合わない

他 WEB サイト22件

### <3.研究員受け入れ・国際交流>

#### 国際交流

対象者	出身国	受入期間	受入部門	研究課題
馬 清峰 (大学院生)	中国	2015.4.1～ 2019.3.31	生命科学研究 領域	Analysis of phosphorylation of RNA binding proteins in human cells.
王 威 (短期研究員)	中国	2016.4.24～ 2017.4.13	生命科学研究 領域	Role of RNA binding proteins in gene expression
廖 生俊 (短期研究員)	中国	2016.4.25～ 2017.4.24	生命科学研究 領域	ガレクチン4とガレクチン9の機能解析

#### <4.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

種目名	所属名	職名	氏名	研究課題等	金額(千円)
基盤研究(A)	先端医療研究領域	教授	竹内 正義	現代の飲食物が関与する細胞内毒性終末糖化産物の生成／蓄積と各種細胞障害機序の解明	11,310
基盤研究(C)	生命科学研究領域	講師	大塚 哲	転写因子 Tfcp2l1を介した129系統マウス ES 細胞の安定な自己複製機構	1,690
基盤研究(C)	先端医療研究領域	准教授	島崎 猛夫	抗がん剤による膵がん細胞の浸潤形質獲得の分子機構の解明とがん治療への応用	1,950
基盤研究(C)	先端医療研究領域	准教授	新井田 要	メンデル遺伝病の補完遺伝子検査システムの構築と遺伝医療における社会実装	1,950
基盤研究(C)	先端医療研究領域	教授	元雄 良治	オキサリプラチンの血液・神経毒性に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構	2,340
基盤研究(C)	プロジェクト研究センター	教授	佐々木 洋	太陽光被ばく指標としての初期瞼裂斑による近視発症リスク評価	1,560
基盤研究(C)	プロジェクト研究センター	助教	初坂奈津子	眼部紫外線被ばく量指標としての瞼裂斑程度と老視発症との関係	1,820
基盤研究(C)	プロジェクト研究センター	准教授	金崎 啓造	COMT 不全がもたらす健康被害の分子機構解明	1,560
挑戦的萌芽研究	生命科学研究領域	助手	中村 有香	RNA 結合因子を標的とした神経膠腫予後マーカー開発	1,950
挑戦的萌芽研究	生命科学研究領域	教授	岩脇 隆夫	細胞ストレス応答反応の解析から挑む「過食」の分子メカニズム	1,820
挑戦的萌芽研究	先端医療研究領域	助教	上田 忠司	糖分の過剰摂取が小胞体異常を惹起し非アルコール性脂肪肝炎を引き起こす	2,210
挑戦的萌芽研究	プロジェクト研究センター	特任教授	西条 旨子	ダイオキシンによる自閉症スペクトラム障害とミラーニューロン系活動との関連	780

種目名	所属名	職名	氏名	研究課題等	金額(千円)
挑戦的萌芽研究	プロジェクト研究センター	教授	小島 正美	コンタクトレンズの装用はミリ波ばく露誘発眼障害を増悪させるか	910
挑戦的萌芽研究	プロジェクト研究センター	教授	古家 大祐	内皮細胞オートファジー不全が糖尿病腎線維化において演じる分子機構の解明	1,430
若手研究(B)	先端医療研究領域	特定助教	逆井亜紀子	生活習慣病を予見する新しい糖化蛋白質の同定、および疾患予防食品成分の探索	1,170

## 2) 厚生労働省等補助金及びその他公的機関等

種目名	氏名	所属名	職名	研究課題等	金額(千円)
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)	石垣 靖人	生命科学研究領域	教授	新規疾患;TAFRO 症候群の確立のための研究	代表者一括管理
光科学技術研究振興財団研究助成金継続	岩脇 隆夫	生命科学研究領域	教授	生体マウスにおいて局所微小領域の炎症を捉える光レポーターの開発	600
公益財団法人東レ科学振興会第56回東レ科学技術研究助成金	岩脇 隆夫	生命科学研究領域	教授	小胞体ストレス応答関連分子が制御する高次神経系機能の探索と分子基盤の解明	11,000
公益財団法人食生活研究会研究助成金	岩脇 隆夫	生命科学研究領域	教授	細胞ストレス応答反応の解析から挑む「やけ食い」の分子メカニズム	1,000
(公財)大和証券ヘルス財団第43回調査研究助成	岩脇 隆夫	生命科学研究領域	教授	小胞体ストレス応答から迫る炎症性腸疾患の病態解析と臨床応用	1,000
(公財)大山健康財団第43回学術研究助成金	岩脇 隆夫	生命科学研究領域	教授	サルモネラ菌感染が引き起こす宿主細胞内における小胞体ストレス応答の意義	1,000
金沢大学がん進展制御研究所平成28年度共同研究	島崎 猛夫	先端医療研究領域	准教授	癌細胞エクソソームの分子病態解明によるがん治療法の開発	500

種目名	氏名	所属名	職名	研究課題等	金額(千円)
文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム事業(国際競争力強化地域)	竹内 正義	先端医療研究領域	教授	生活習慣病の発症・進展における新規ターゲットとしての Toxic AGEs (TAGE) の関与とその阻止	5,789
「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業	元雄 良治	先端医療研究領域	教授	統合医療情報発信サイトに関する客観的評価および統合医療に関するシステムティック・レビューの実施	9,500
「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業	元雄 良治	先端医療研究領域	教授	国内外における統合医療の利用提供実態および健康被害の調査と社会的決定要因分析	代表者一括管理
臨床ゲノム情報統合データベース整備事業	新井田 要	先端医療研究領域	准教授	ゲノム医療の実装に向けた統合 DB の最適化とゲノム医療従事者の育成	2,000(分担)
2016年度ノバルティスファーマ研究助成	新井田 要	先端医療研究領域	准教授	結節性硬化症における体細胞モザイク変異の同定を含めた包括的遺伝子診断システムの開発と、新たな高次脳機能予測マーカーとしての TSC1 non-functional splicing variant 多型の意義の決定	500
総務省委託事業	佐々木 洋	プロジェクト研究センター	教授	超高周波の電波ばく露による眼部等の人体への影響に関する定量的調査	13,018
労災疾病臨床研究事業	佐々木 洋	プロジェクト研究センター	教授	東電福島第一原発緊急作業従事者に対する疫学的研究	7,000(分担)
ノバルティスファーマ眼疾患研究助成	佐々木 洋	プロジェクト研究センター	教授	太陽光被ばくの指標としての瞼裂斑と近視の関係	2,000
ノバルティスファーマ眼疾患研究助成	初坂奈津子	プロジェクト研究センター	助教	眼部紫外線被ばく量指標としての瞼裂斑程度と老視発症との関係	1,000
二国間交流事業	古家 大祐	プロジェクト研究センター	教授	第15回日韓糖尿病性腎症セミナー	1,248

種目名	氏名	所属名	職名	研究課題等	金額(千円)
学術研究振興 資金	古家 大祐	プロジェクト 研究センター	教授	糖尿病合併症の病態形 成におけるオートファ ジーの意義（オート ファジーと糖尿病合併 症）	1,200
2016年度ノバル ティスファーマ 研究助成	古家 大祐	プロジェクト 研究センター	教授	栄養応答シグナルの制 御による2型糖尿病発 症に対する治療手段の 確立	500
平成28年度日 本医師会医学 研究奨励賞	金崎 啓造	プロジェクト 研究センター	准教授	血管内皮の恒常性維持 機構破綻がもたらす臓 器線維化機構の解明	1,500
2016年度ノバル ティスファーマ 研究助成	金崎 啓造	プロジェクト 研究センター	准教授	カテコール代謝不全が もたらす糖代謝異常の 統合的理解	500
2016年度ノバル ティスファーマ 研究助成	北田 宗弘	プロジェクト 研究センター	准教授	たんぱく質制限の2型 糖尿病腎症抑制効果の 機序の解明～メチオニ ン制限と抗老化の観点 から～	500
環境省委託事 業	中川 秀昭	共同利用セン ター	嘱託 教授	カドミウム汚染地域 （神通川流域、梯川流 域）住民の追跡研究— カドミウム曝露に伴う 生命予後と健康影響—	2,000
循環器疾患・ 糖尿病等生活 習慣病対策総 合研究事業	中川 秀昭	共同利用セン ター	嘱託 教授	循環器疾患における集 団間の健康格差の実態 把握とその対策を目的 とした大規模コホート 共同研究	1,550 (分担)
循環器疾患糖 尿病等生活習 慣病対策総合 研究事業	中川 秀昭	共同利用セン ター	嘱託 教授	社会的要因を含む生活 習慣病リスク要因の解 明を目指した国民代表 集団の大規模コホート 研究	450 (分担)

### 3) 戦略プロジェクト研究

#### 平成28年度 戦略的研究基盤形成支援事業（平成24年度採択：文部科学省）

##### 戦略15 脂質ワールドの臨床応用を目指す研究拠点形成

所 属	職名	氏名	研究課題
先端医療研究領域	特任教授	岡崎 俊朗 (研究代表者)	疾患特異的細胞群の分離精製、脂質分子種分析、スフィンゴ脂質による白血病幹細胞の増殖制御
生命科学研究領域	講師	谷口 真	スフィンゴ脂質による血液腫瘍細胞の増殖抑制機構の解明

##### 戦略16 高齢化の進む過疎地域におけるライフ・イノベーション創出

所 属	職名	氏名	研究課題
プロジェクト研究センター	教授	米倉 秀人	精神疾患モデル動物における血管関連因子および RAGE の関与の解明
生命科学研究領域	教授	石垣 靖人	網羅的遺伝子解析手法による疾患マーカー探索

### 4) 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	第8回医工連携フォーラム（平成29年2月25日）にて、研究成果報告「a-C:H DLC 被膜を施した人工足場材の高骨伝導化についての一考察」（小林卓也、新谷一博（金沢工大）、川原範夫、兼氏歩、石垣靖人、中村有香（金沢医科大））
生命科学研究領域	教授	石垣 靖人	第8回医工連携フォーラム（平成29年2月25日）にて新規シーズ提案 「細胞培養加工施設から産まれるシーズ、ニーズ」
生命科学研究領域	教授	石垣 靖人	経済産業省中部経済産業局電力・ガス事業北陸支局委託事業主催 ライフサイエンスセミナー in 金沢（平成29年3月3日）にて講演「細胞培養技術と金沢医科大学再生医療センターの紹介」
生命科学研究領域	教授	岩脇 隆夫	平成28年4月15日より株式会社トランスジェニックと「新規ストレス可視化マウス開発」で共同研究を開始。平成29年2月9日に同研究成果有体物の使用許諾契約締結
先端医療研究領域	教授	竹内 正義	BioJapan 2016（平成28年10月12～14日 パシフィコ横浜）において講演及びブース展示、企業等とのマッチング商談「生活習慣病の発症・進展因子としての新規ターゲット－Toxic AGEs (TAGE)－」

所属名	職名	氏名	研究課題等
先端医療研究領域	特任教授	岡崎 俊朗	株式会社シャローム(平成27年10月～平成28年9月)
先端医療研究領域	特任教授	岡崎 俊朗	小野薬品工業株式会社(平成28年2月～8月)
先端医療研究領域	准教授	島崎 猛夫	株式会社ギンレイラボ
先端医療研究領域	准教授	島崎 猛夫	伸晃化学株式会社
プロジェクト研究センター	教授	古家 大祐	アステラス製薬研究本部との共同研究(a-cube)にて、ヒトサンプルを用い、食事制限やタンパク質制限にて変動する microRNA を同定し、機能解析を行った。





# 編 集 後 記

2016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28巻 2017」をお届けします。

当研究所は、専任研究員が20人に満たない小所帯ですが、自らの研究に、そして学内外の研究の支援に全力を尽しています。これまでの研究をより進めてゆくと共に、新しい発想、手法の研究に取り組むべく今後のさらなる努力と研究所の発展に、ご期待いただければ幸いです。

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

終わりに、本年報の作成にご協力いただいた所員、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。

年報編集委員会委員長 西尾 眞友

金沢医科大学総合医学研究所年報 第28巻 2017

---

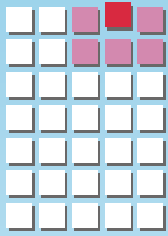
平成29年10月発行

編 集 金沢医科大学総合医学研究所年報編集委員会  
西尾 眞友 竹内 正義 石垣 靖人  
岩脇 隆夫 太田 隆英 田崎 隆史  
新井田 要 島崎 猛夫

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 前田印刷株式会社

---



金沢医科大学

# 総合医学研究所年報

第28巻 2017

**Annual Report of  
Medical Research Institute**

KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY

