

脳内神経グルタチオン産生促進作用を持つ 神経変性疾患治療薬の開発



医学部 薬理学講座 主任教授

青山 晃治

AOYAMA, Koji



医学

URL : https://jglobal.jst.go.jp/detail?JGLOBAL_ID=201301074152576786

板橋キャンパス

キーワード：神経変性疾患、グルタチオン、microRNA、EAAC1

研究の概要

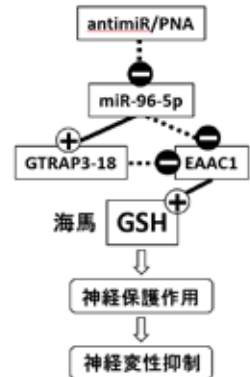
Alzheimer 病や Parkinson 病などの神経変性疾患の発現機序には脳内における酸化ストレスの亢進と抗酸化機構の破綻が深く関わっている。これら神経変性疾患患者の脳内では、発症に先立って抗酸化物質であるグルタチオン（GSH）の低下が起こると考えられている。GSH は中枢神経系において主要な抗酸化物質であることから、神経 GSH 量を増加させて酸化ストレスに抵抗性をもたせることが神経変性疾患の発症や進行を抑制する治療戦略となりうる。

本研究では、神経細胞において GSH 合成を抑制している microRNA（miR-96-5p）に対するアンチセンス（antimiR）として本学薬学部と共同開発した複数のペプチド核酸（PNA）を用いる（図 1）。既存の核酸アナログと比較し、神経細胞の GSH 合成促進作用や神経保護作用について培養細胞や疾患モデルマウスを用いた実験によって検討することが目的である。この研究によって、神経変性疾患の発症及び進行を抑制する新薬開発に繋がることが期待される。

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

図1. 核酸アナログ（antimiR、PNA）の作用機序



医学

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究計画は、既存の神経変性疾患に対する補完療法薬とは異なり、神経細胞選択的に脳内グルタチオンを増加させ神経保護効果を発揮する新たな治療戦略に基づいている。将来的に神経変性疾患の発症予防、および発症後の神経変性抑制のための新たな「疾患修飾薬」の創薬研究へつながることが期待される。

知的財産・論文・学会発表など

- 特願 2020-128453：miR-96-5p インヒビターとそれを含有する医薬組成物。中木敏夫、青山晃治、木下千智、松村暢子、内海計、杉山亨、森谷俊介。PCT/JP2021/28004
- Bhadhprasit W, Kinoshita C, Matsumura N, **Aoyama K**. Erdr1 as a regulator of neuronal GSH synthesis. *Antioxidants*. 13(7): 771, 2024.
- Kinoshita C, Kikuchi-Utsumi K, **Aoyama K**, Suzuki R, Okamoto Y, Matsumura N, Omata D, Maruyama K, Nakaki T. Inhibition of miR-96-5p in the mouse brain increases glutathione levels by altering NOVA1 expression. *Communications Biology*. 4(1):182, 2021.
- Kinoshita C, **Aoyama K**, Matsumura N, Kikuchi-Utsumi K, Watabe M, Nakaki T. Rhythmic oscillations of the microRNA miR-96-5p play a neuroprotective role by indirectly regulating glutathione levels. *Nature Communications*. 5:3823, 2014.
- Aoyama K**, Suh SW, Hamby AM, Liu J, Chan WY, Chen Y, Swanson RA. Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse. *Nature Neuroscience*. 9:119-126, 2006.

炎症性のがん微小環境の改善による 大腸がん悪性進展の抑制



医学部 生化学講座 講師

秋元 美穂

AKIMOTO, Miho

URL : https://www.teikyo.jp/teikyo-med_biochem/

医学

板橋キャンパス

キーワード：がん微小環境、炎症性サイトカイン、大腸がん

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

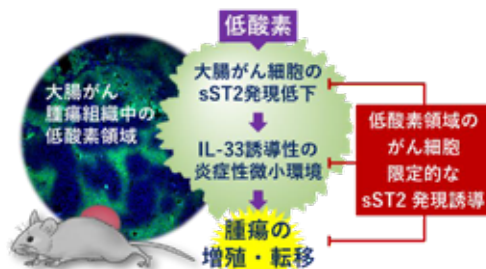
腫瘍内には、がん細胞の他に様々な細胞（間質細胞）や細胞外基質が混在し、相互作用が見られます。また、腫瘍の増大に伴う酸素や栄養の欠乏、炎症などが引き金となり、様々な応答が誘導されます。このような複雑な環境、いわゆる「がん微小環境」が、がんの増殖や転移に及ぼす影響を解明し、それをがん治療に応用することを目指しています。

がん細胞自身や腫瘍組織中の炎症細胞は、ある種の分子の分泌を介して炎症性がん微小環境を構築し、がんの悪性化を促進します。以前我々は、大腸がん細胞が分泌するインターロイキン-33 (IL-33) にこのような作用があることを見出しました。大腸がんを有するマウスに IL-33 のおとり受容体 (sST2) を投与して IL-33 の機能を阻害すると、炎症性のがん微小環境が改善され、腫瘍血管新生やがんの増殖・転移が抑制されることが分かりました (Akimoto *et al.* Nat. Commun., 2016)。

さらに、その後の研究で以下を明らかにしました (Akimoto *et al.* PNAS, 2023)。

- ・大腸がん腫瘍の低酸素領域では sST2 の発現が顕著に低下し、IL-33 誘導性の炎症性がん微小環境が促進されていること
- ・マウス大腸がん腫瘍組織中の低酸素領域のがん細胞限定的に sST2 発現を誘導すると、腫瘍増殖や肺への遠隔転移が効果的に抑制されること

これらの知見は、大腸がん低酸素領域を標的とした IL-33 阻害による治療が、転移を伴う進行性的大腸がんにも有効であることを示唆しており、大腸がんの新たな治療法への応用が期待できます。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

大腸がん治療のための医療は飛躍的に進歩していますが、遠隔転移を伴う進行性的大腸がんの治療は非常に困難です。「大腸がんに対する IL-33 阻害の抗腫瘍効果」は炎症性の腫瘍内微小環境の改善を基盤としており、この点で殺細胞効果を中心とする従来の抗がん剤とは大きく異なります。したがって、本研究で得られた知見を活かして、将来的に新たなアプローチでの大腸がん治療戦略を確立できる可能性があります。その実現のため、特に腫瘍組織中の低酸素領域への sST2 ターゲティングを目指し、「低酸素集積性」、あるいは低酸素に応答して機能する「徐放性のナノパーティクル」などのアイデアが求められます。

知的財産・論文・学会発表など

- ・Akimoto, M. *et al.* Hypoxia induces downregulation of the tumor-suppressive sST2 in colorectal cancer cells via the HIF-nuclear IL-33-GATA3 pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 120, 2017 (2023).
- ・Akimoto, M. *et al.* A novel LncRNA PTH-AS upregulates interferon-related DNA damage resistance signature genes and promotes metastasis in human breast cancer xenografts. *Journal of Biological Chemistry* 298, 102065 (2022).
- ・Akimoto, M. *et al.* Soluble IL-33 receptor sST2 inhibits colorectal cancer malignant growth by modifying the tumour microenvironment. *Nature Communications* 7, 1-15 (2016).

都市部未来型コホート構築論研究



医学部 衛生学公衆衛生学講座 教授

浅山 敬

ASAYAMA, Kei

URL : <https://researchmap.jp/Kei-Asayama>



医学

板橋キャンパス

キーワード：レジリエンス、地域連携、バイタルサイン、持続可能な疫学研究

研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

従来の都市圏コホートの問題点

- ・人口が多い上、世帯当たり人数が少なく調査効率が低い
- ・転居や短期に在住者が多く、追跡情報が途絶しがち
- ・個人情報の提供に慎重な住民が多く、参加率が低い
- ・近隣の情報などの“ロコミ”や支え合いが乏しい“ソーシャルキャピタル”の不足

先進科学・社会環境の改善

- ・IoTによる多彩な情報の一元化
- ・AI技術による強力な情報分析
- ・最新の法令に準拠した良質な研究設計
- ・法整備に伴う個人情報管理の透明化と堅牢化

自治体との強力で持続的な連携

- ・転出入の把握と確実な移動先での情報追跡
- ・自治体、NGO、学校・職域など多方面からのソーシャルキャピタル構築支援
- ・継続的な疫学研究環境の整備

高精度な長期の追跡を実現する都市部未来型コホート

本研究は、『都市部でのコホート研究・臨床疫学研究』を構築するための方法論の確立を主目的としています。研究面での**レジリエンスを確保し、知見・知的財産の長期集積ならびに次世代への確実な継承**を目指しています。これまでに、正しい生体情報（バイタルサイン）の把握によって臨床情報の質を高めるため、**体温・健診時血圧・家庭血圧の測定手技の標準化**を提唱して来しました。

今後、都市部での大規模データ収集が容易な医用・家庭用医療機器の選定や標準化、データ基盤・アウトカム指標の標準化と悉皆的で廉価・安全な収集方法の確立により、長期のコホート・臨床疫学研究の**裾野を広げるとともに質の向上を図ります**。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

我々はこれまで、腋窩式電子体温計による体温測定の手技・知見を整理⁽¹⁾し、家庭血圧測定など他のバイタルサインについても測定条件⁽²⁾や収集方法の標準の確立⁽³⁾に参画するなど、信頼性の高い臨床表現型（phenotype）の収集を可能としました。さらに、特許取得に至った新しい眼底撮影方法⁽⁴⁾や、自動巻き付け式血圧計による血圧測定の標準の提唱など、従来の phenotype の改善にも貢献しています。本研究を通じて得られる知見に基づいて、都市部に限らず様々な対象における新しいコホート研究の立ち上げや既存コホートの質・量的な強化、さらに関連する医療機器の開発研究などに際する科学的見地からの検討・支援や協同が可能です。

知的財産・論文・学会発表など

- (1) 浅山敬、大久保孝義。腋窩体温測定の基本と論点。日本医師会雑誌 第 149 巻 7 号 (2020)
- (2) Imamura M, Asayama K, et al. Effects of measurement intervals on the values of repeated auscultatory blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens* 2020; 105.
- (3) Padwal R, Asayama K, et al. The Accuracy in Measurement of Blood Pressure (AIM-BP) collaborative: background and rationale. *J Clin Hypertens* 2019; 1780.
- (4) 国際特許 (WO/2019/017255) “Ocular fundus imaging system, disease onset risk prediction method, and ocular fundus imaging method”

副腎の老化制御により 健康寿命の延伸を目指す



医学部 生化学講座 主任教授

安達 三美

TAMAMORI-ADACHI, Mimi

URL : https://www.teikyo.jp/teikyo-med_biochem/



医学

板橋キャンパス

キーワード：老化、細胞老化、糖質コルチコイド、Senolytics、SASP

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

(背景) 老化研究—老化現象や老化関連疾患の予防や治療の研究—は、医学研究において最も注目を集めている分野の一つである。老化により、感染症、糖尿病、骨粗鬆症、動脈硬化症、鬱病など多くの疾患が罹患しやすくなる。老化のメカニズムを解明することで、これらの老化関連疾患の予防や、進行の抑制につながる事が期待される。個体の加齢に伴い、様々な組織に老化細胞が蓄積し、その老化細胞が分泌する炎症性サイトカインなどの老化細胞関連分泌物質 (senescence associated secretory phenotype: SASP) 因子が、組織の機能低下や老化関連疾患などの老化の phenotype を促進するメインプレーヤーであることが、近年明らかになった。それに伴い、老化細胞を標的にした抗老化薬が「不老長寿の薬」として期待され、実用化を目指している。

(概要) 我々は、高齢マウスの副腎皮質に蓄積した老化細胞が、主要な老化細胞関連分泌物質 (senescence associated secretory phenotype: SASP) 因子である炎症性サイトカイン IL1 β を介して糖質コルチコイド (Glucocorticoid: GC) 過剰分泌を促進し、本来若齢マウスで見られる日内変動を消失させる新規のメカニズムを発見した (Noriyuki Okudaira *et al. Aging Cell*, 2024, 図 1)。GC は糖代謝を代表とするエネルギー代謝や、免疫能、骨代謝、体内時計など、生存に必要な多くの現象を制御しており、GC 分泌の攪乱により糖・脂質代謝異常、鬱などの精神疾患、感染症、骨粗鬆症などが引き起こされる。これらは老化関連疾患と共通する病態であり、老化副腎皮質における GC 分泌過多は、個体老化を促進すると考えられる。本研究では、副腎皮質への老化細胞蓄積や GC 分泌過多の機序を解析しながら、抑制法を探索し、老化関連疾患の発症の予防および健康寿命の延伸を図り、**副腎を標的にした抗老化薬の開発を行うことを目的とする**。自然加齢マウス、高脂肪食負荷マウスを用い、免疫組織学的解析やマルチオミクスを駆使し、解析を行う。

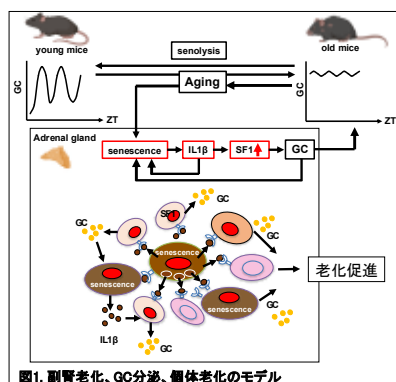


図1. 副腎老化、GC分泌、個体老化のモデル

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

個体の老化のメカニズムが解明され、その制御が可能になれば、老化によって引き起こされる老化関連疾患への積極的な介入が可能になり、健康寿命の延長が確実に視野に入ってくる。炎症・活性酸素・ミトコンドリアの機能・小胞体ストレス以外に、老化の原因に新たな役者として糖質コルチコイド (GC) を登場させた。本研究は、これまでの老化研究を踏まえて、さらに俯瞰的なアプローチを試みるという点で現実的でありながらも未来指向性を強く意識した独創的なものである。

知的財産・論文・学会発表など

- Noriyuki Okudaira, Tamamori-Adachi M *et al.* : *Aging Cell* 23 (9) e14206, 2024
- Tamamori-Adachi M *et al.* : *Sci. Rep.* 8: 9636, 2018
- Fujii H, Tamamori-Adachi M *et al.* : *PLoS ONE* 9 (10) : e110543, 2014
- 安達 (玉盛) 三美, Sedivy JM *et al.*: 個体でみられる細胞老化「実験医学」2013 年 12 月増刊号「老化・寿命研究の最前線」羊土社、vol. 31-No. 20, p155-162, 2013
- De Cecco M, Tamamori-Adachi M *et al.* 10: 955-67, 2011
- Kreiling JA, Tamamori-Adachi M, Sedivy JM *et al.* : *Aging Cell* 10: 292-304, 2011

人体の多様性に関する研究



医学部 解剖学講座 講師

有澤 謙二郎 ARISAWA, Kenjiro

URL : <https://researchmap.jp/read0142599>



医学

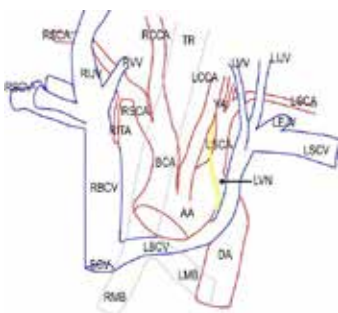
板橋キャンパス

キーワード：肉眼解剖学、解剖学実習、破格、献体

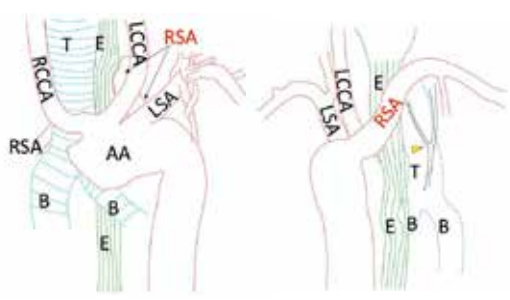
SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

研究の概要

解剖学では、教科書に記載されている正常構造とは異なるが、明らかな機能障害がない場合、それを破格と呼ぶ。破格は、主として、「血管や神経の分岐や走行」、「筋肉の走行や起始・停止」等において観察されることが多い。これら破格は、病気ではないため、生前に本人が自覚することは稀である。しかし、解剖学実習では、全身を系統的かつ仔細に解剖するため、しばしば破格に遭遇することがある。さらに、解剖学実習は、毎年約 30 体のご遺体を解剖するため、個人差（多様性）を調査するのにも適している。過去の解剖学実習で遭遇した「上行大動脈の背側を走行する左腕頭静脈」、および「大動脈弓最終枝として食道背側を走行する右鎖骨下動脈」の二種類の血管の破格例について紹介する。



上行大動脈(AA)の腹側を走行するはずの左腕頭静脈(LBCV)が背側を走行する破格例の模式図。



右鎖骨下動脈(RSA)が、大動脈弓(AA)の最終枝として分岐し、食道(E)の背側を走行し、右上肢に向かう破格例の模式図。左図：腹側から見た図。右図：背側から見た図。

医学

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

安全な外科手術を行なうために、破格存在を事前に把握することは、医師にとって非常に重要である。

また、ご遺体を用いた破格研究によって得られた知見を積み重ねることで、新たな術式開発および安全性確保に寄与することが考えられ、医療質を向上させることが期待される。また人体多様性を理解すること、人類が歴史的に「身体」に向けてきた「眼差し」を理解することにもつながる。これ人体観歴史的変遷を追跡する上で基盤であり、広く人種、性別、文化などを越えた人間相互理解を深める上で貢献することも期待される。この意味で人文社会系と共同研究も可能なテーマである。

知的財産・論文・学会発表など

- ・有澤謙二郎、他 6 名、上行大動脈の背側を走行する左腕頭静脈の破格例 帝京医学雑誌. 2016. 39 巻 (1 号), 43-46.
- ・Kenjiro Arisawa and S n Takeda. Aberrant right subclavian artery: its clinical importance in thoracic surgery. European Journal of Anatomy. 2024. 28 (2), 255-259.
- ・Arisawa K. et al. A rare case of the left brachiocephalic vein running behind the ascending aorta in a cadaver, and potential complications arising. The 19th congress of the International Federation of Associations of Anatomists (IFAA 2019), London
- ・有澤謙二郎、竹田扇 大動脈弓最終枝として食道背側を走行する右鎖骨下動脈の一例 第 128 回日本解剖学会 2022, 仙台
- ・有澤謙二郎、三澤健之、竹田扇 膈輪周辺の結合組織に見られる多様性と臨床的意義 第 129 回日本解剖学会 2023, 那覇

アルツハイマー病における細胞外小胞を介した タウの脳内伝播機構の解明



医学部 生理学講座 講師

磯尾 紀子

ISOO, Noriko

**医学**URL : https://jglobal.jst.go.jp/detail?JGLOBAL_ID=201301017425995872

板橋キャンパス

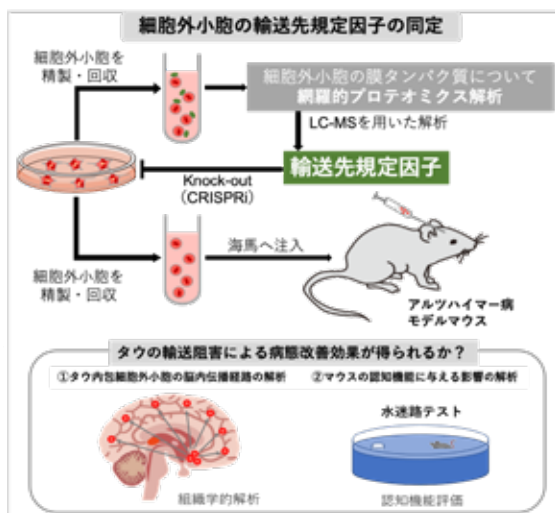
キーワード：細胞外小胞、タウの脳内伝播、アルツハイマー病**SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を**

研究の概要

アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患では、タンパク質の線維化した凝集体が神経細胞内外に蓄積して病原性を獲得し、これらが脳内を伝播することにより、系統変性という特定の神経系のみに限定される機能障害や細胞死が惹起されると考えられている。その伝播の選択性が、疾患ごとの特徴的な系統変性パターンをもたらすことが知られている。

アルツハイマー病脳内では、病原性タンパク質であるタウが経嗅内野から海馬、大脳新皮質へと定型的に進展していく。近年、これらの病原性タンパク質は細胞間輸送され、脳内伝播することによる疾病進展への寄与が示唆され、この脳内伝播に細胞外小胞の一種であるエクソソームが関与することが明らかになり注目されている。

本研究では、アルツハイマー病におけるタウの脳内伝播に着目し、細胞内にタウ凝集体を有する疾患モデル細胞と疾患モデルマウスを用いて細胞外小胞によるタウの脳内伝播機構を明らかにすることを目指す。さらに細胞外小胞の特性に基づく治療法開発へと繋げたいと考えている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

超高齢社会を迎え、その患者数増加が大きな社会問題となっている今、根本治療法が確立していないアルツハイマー病には従来のアミロイドカスケード仮説に立脚しない全く新しい治療戦略が求められている。細胞外小胞によるタウの輸送機構を明らかにすることで、これまで注目されていなかった細胞外小胞を標的とした新しい治療法開発に繋がるのが期待される。

知的財産・論文・学会発表など

論文

- 1) Iso-o N, et al. Front Cell Dev Biol 9: 749153, 2021
- 2) Isoo N, et al. Sci rep. 6: 34196, 2016

学会発表

- 1) Isoo N, et al. The 52th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washinton DC, Nov. 11-15, 2023
- 2) Isoo N, et al. The 99th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Mar. 16-18, 2021

一次繊毛がエナメル芽細胞にどう影響するか



医学部 解剖学講座 助教

井上 卓俊

INOUE, Takutoshi



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.91e0f634b6c02b2a.html>
<https://researchmap.jp/tinoue-teikyo>

板橋キャンパス

キーワード：一次繊毛、エナメル芽細胞

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

一次繊毛の観点からエナメル芽細胞の分化機構を解明することでエナメル質再生の基礎的知見を得ることを目指す。一次繊毛は身体を構成するほとんどの細胞に存在し、体の左右にも関係する重要な細胞小器官である。近年、この一次繊毛が歯の象牙芽細胞の分化にも関係していることが報告されている。一方、エナメル芽細胞は象牙芽細胞のように形成後も残ることはなく、エナメル質形成が終了すれば消失する。しかしながらその分子機構は完全に分かっておらず、この細胞の分化～消失までの過程が一次繊毛の観点から解明することが目標である。



医学

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

エナメル質形成の分子機構が一次繊毛の観点から解明できれば、エナメル質の再生を通じて歯科医療に期待できる。例えば、重度の象牙質知覚過敏に対する治療や、齲蝕治療時の裏層材、無痛治療等に応用できる可能性がある。

知的財産・論文・学会発表など

学会発表

- 井上卓俊, 宮下俊雄, 猫沖陽子, 竹田扇：マウスエナメル芽細胞分化における一次繊毛の免疫組織学的研究, 第6回帝京大学研究交流シンポジウム, 2023年
- 井上卓俊, 宮下俊雄, 猫沖陽子, 竹田扇：エナメル芽細胞分化における一次繊毛の変化, 第13回繊毛研究会, 2023年
- 井上卓俊, 竹田扇：マウスエナメル芽細胞における一次繊毛の定量的解析, 第7回帝京大学研究交流シンポジウム, 2024年
- 井上卓俊, 竹田扇：マウスエナメル芽細胞における一次繊毛の形態変化, 第66回歯科基礎医学学会学術大会, 2024年

医療者の資質・能力の修得とワーク・ライフ



医学部 医学教育学講座 主任教授

大久保 由美子 OKUBO, Yumiko

URL : <https://researchmap.jp/OkuboYumiko>



医学

板橋キャンパス

キーワード：医学教育、学修者志向型教育、市民の求める医療、生涯学習

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標4：質の高い教育をみんなに

橋キャンパスには医学部・薬学部・医療技術学部があり、それぞれの専門職教育を行っています。

医療者は常に社会が求める医療を提供する必要があります。患者、患者家族、健康維持に注力する人、医療者自身、医療者教育を受けている学生、それぞれが考える「医療者に求める（求められる）資質・能力」とは何でしょうか。どうすれば身につくのでしょうか。

社会が求める医療者の資質・能力を調査し、策定し、帝京大学や国内外の医療者教育に生かします。医学教育学では成人学修理論を用いて、どうすればその資質・能力が自然に身につくか、どう評価すれば良いかを研究し、教育法や評価法を開発します。

＜研究の紹介＞

地域の求める医師像をアウトカムとした地域医療とプライマリ・ケア教育の確立と検証

理系アカデミアのパワハラ・アカハラ尺度の開発

「よき医師」を育成するための入学者選抜方法と卒前教育の効果の検証

看護基礎教育における主体性育成教育プログラムの開発と教育効果

臨床推論過程の逆行的学修による臨床教育の開発と検証

PDA 端末を利用する医療技能教育・評価システムの有効性検証

女子医学生および女性医師の職業意識を規定する因子に関する研究

医療人としての基礎力とキャリアプランニングを向上させる教育の開発とその検証



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

医学部附属病院では学部学生、若手医療者のロールモデルが多く働いており、医療を求める市民との触れ合いにも恵まれています。時代に合った医療者としての資質・能力を修得した後は、医療専門職として業務のなかで若い医療者を育てる立場になります。医療者のワーク・ライフも重要なテーマです。

帝京大学女性医師・研究者支援センターとして令和5年「子育て世代の医療職支援事業」に採択されたほか、第56回日本医学教育学会大会を板橋キャンパスで開催することができました。

多くの医療者が学ぶ帝京大学は、教育の質を常に改良するのに最適な場といえます。

知的財産・論文・学会発表など

- Using peer role-playing to improve students' clinical skills for musculoskeletal physical examinations. BMC medical education 2021
- 医学部入試における新たな心理的評価法導入の試み。大学入試研究ジャーナル 2021
- An exploratory intervention to expand the horizon for Japanese neonatal nurses: Acquisition and retention of knowledge and skills related to nursing practice. J Neonatal Nursing 2017
- Team-Based Learning, a Learning Strategy for Clinical Reasoning, in Students with Problem-Based Learning Tutorial Experiences. Tohoku J experimental medicine 2016

大迫 (おおはさま) 研究



医学部 衛生学公衆衛生学講座 主任教授
大久保 孝義 OHKUBO, Takayoshi

URL : <http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~hph/>



医学

板橋キャンパス

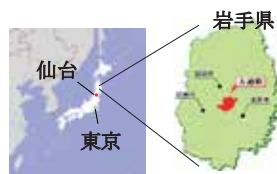
キーワード：地域コホート研究、長期研究、家庭血圧

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

岩手県大迫町（現・花巻市）の一般地域住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関するコホート研究。1986 年開始。

家庭血圧・24 時間血圧を基盤に、様々な生活習慣・環境・遺伝要因・バイオマーカーの脳心血管リスク・健康寿命への寄与を探索する疫学研究として発展中。



大迫研究のあゆみ

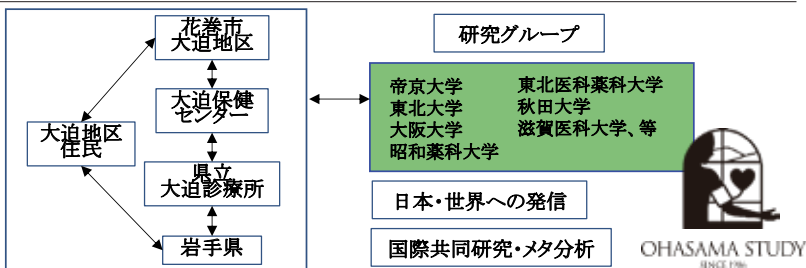
第1期：1986 年～ 第2期：1997 年～ 第3期：2001 年～ 第4期：2005 年～
第5期：2009 年～ 第6期：2013 年～ 第7期：2017 年～ 第8期：2022 年～

家庭血圧測定 7 歳以上

24 時間自由行動下血圧測定 20 歳以上 / 危険因子・臓器障害パラメーター測定(主に高齢者対象)

頭部 MRI	随時血圧	フィブリノーゲン
頸動脈エコー	身長・体重	糖負荷試験・インスリン
ミニメンタルテスト	脈波伝播速度	ヘモグロビン A1c
反応時間	生化学一般	随時血糖
安静時心電図 ホルター心電図	末梢血一般	リポプロテイン A
眼底	血漿レニン	高感度 CRP
うつスケール・社会ネットワーク	歯周病・口腔機能	尿中微量アルブミン
		保存血清・DNA

追跡項目 死因別死亡、脳卒中発症、要介護発生、認知機能・高次生活機能



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

30 年以上にわたって蓄積された様々なデータをもとに、様々な解析が可能です。
新規調査項目の提案も歓迎です。

知的財産・論文・学会発表など

ホームページ <https://ohasama-study.jp/> を参照ください。

神経回路と運動の実行・学習： 細胞生理学的アプローチ (シナプス～運動解析)



医学部 生理学講座 准教授

大野 孝恵

OHNO, Takae



医学

URL : <https://www3.med.teikyo.ac.jp/profile/ja.45f289f1c99940fb.html>

板橋キャンパス

キーワード：神経回路網、全脳透明化、ライトシート顕微鏡、ホールセル記録、光・化学遺伝学的操作、イムノトキシン、DeepLabCut、シナプス可塑性、運動解析

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

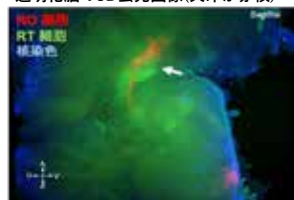
赤核を中心とする神経細胞や神経回路が、どのような原理に基づいて運動情報を形成し、運動を実行させているのかを探る。

- ・赤核細胞新分類の提案：新規発見群を含む投射先による分類
- ・赤核細胞群の電気生理および免疫組織科学的特性の観察
- ・シナプス入力および細胞間相互作用の確認
- ・可塑性（長期増強（LTP））の確認
- ・各細胞および神経回路と運動機能との関連：巧緻運動、歩行

運動学習に伴う大脳皮質-中脳-小脳-脊髄連関の変化を探る。

- ・学習フェイズによる活性部位の観察（電気生理、免疫組織科学）
- ・学習に伴う関連部位の可塑性の観察

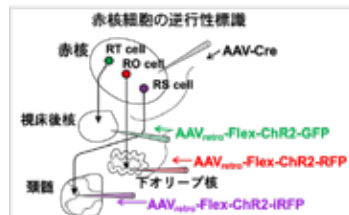
透明化脳の3D蛍光画像(矢印が赤核)



single pellet 記憶運動時の手指運動(3方向同時記録による3次元解析)



全脳透明化



<手法>

全脳透明化による 3D 蛍光画像

ホールセル記録：電気 or 光遺伝学的刺激

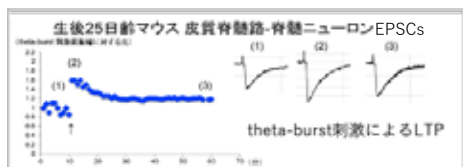
ファイバーフォトメトリー：GCaMP6f

光・化学遺伝学的抑制操作：部位選択的阻害

イムノトキシン局所注入：部位選択的阻害

各種免疫組織科学的評価

運動の 3 次元解析：DeepLabCut



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- 1) 今まで世界的にも殆ど研究されていなかった成体マウスにおける脊髄運動ニューロンからのホールセル記録を独自の手法により可能にし、安定した記録が得られるようになった。
- 2) それに伴い、困難とされていた発達に伴う運動ニューロンや赤核細胞のシナプス結合や可塑性の変化を、詳細に評価する事が可能になった。（大脳皮質以外の領域にも学習に伴う可塑性が見い出せれば、障害経路の回路再編成をより高率に促す最適時期ならびに最適刺激の提案につなげられる可能性が期待できる）
- 3) 局所注入技術による選択的阻害、解析技術の導入により、部位特異的な機能解析が可能になった

知的財産・論文・学会発表など

- 1) Ohno T & Fukuda S et al. *Neurosci* (2021) 478: 89-99.
- 2) Ohno T & Isoo N et al. *Sci Rep* (2016) 6:34196.
- 3) 大野孝恵 皮質脊髄路シナプス除去の分子メカニズム、ブレインサイエンス・レビュー (2013) : pp27-44.
- 4) Ohno T et al. *Proc Natl Acad Sci USA* (2010) 107:15252-15257.
- 5) Ohno T et al. *J Neurosci* (2004) 24: 1377-1384.

LINE-1 のゲノム不安定性機構と副腎の老化制御に関する研究



医学部 生化学講座 講師

奥平 准之

OKUDAIRA, Noriyuki

URL : http://www.teikyo.jp/teikyo-med_biochem/



医学

板橋キャンパス

キーワード：転移因子、細胞老化、副腎機能

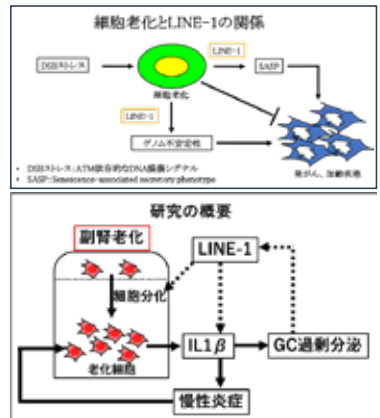
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

内性レトロエレメントの中でも1細胞中に約52万コピー（全ゲノムの約17%）存在するLong Interspersed Element-1（LINE-1以下L1）は特徴的で、80-100コピーは正常細胞中でも転移機能を有している。これまでに私は、L1によるゲノム不安定性は、日常で曝される紫外線、環境物質、食品由来発がん物質によって誘導されることを、細胞とL1トランスジェニックマウス（L1-Tg）で明らかにしてきた（下記論文）。L1の機能は、発生から老化に至るまで多岐に及ぶ。これまでのL1の研究によって、加齢の過程で体内で蓄積される物質には、L1活性化作用を持つ可能性が示唆される。実際、老化細胞では、L1の転写抑制が解除され、IFN- γ 応答やSenescence-Associated Secretory Phenotype（SASP：老化関連分泌表現型）SASPの誘導が報告されている。

一方私は最近、加齢により副腎皮質に蓄積した老化細胞が、SASP因子であるIL1 β を分泌し、糖質コルチコイド（Glucocorticoid: GC）の分泌を促進する新規のメカニズムを発見した（Okudaira et al. *Aging Cell*, 2024）。

GCは、糖代謝、脂質代謝、骨代謝、免疫反応を制御し、生存に必須な副腎皮質ステロイドホルモンであり、分泌過剰により糖尿病、脂質代謝異常、骨粗鬆症、免疫能低下が惹起されるが、これらの病態は、老化関連疾患と共通している。したがって、私は、副腎老化の制御が、老化のコントロールにつながるかと考えている。副腎は老化に伴い、球状帯から束状帯に細胞がtransdifferentiation（細胞分化転換）する。本研究では、副腎の老化に伴うtransdifferentiationにL1の活性化が関与していると仮説を立て、老化と細胞分化に関するL1と、副腎による老化コントロールの関連性を*in vivo*で明らかにしたい。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

超高齢化社会の日本では、健康寿命の延長は大きな課題であり、老化関連疾患研究は、医療分野において重要な位置づけである。L1はヒトで高度に保存された配列であり、体細胞でその機能性を維持している。副腎老化とL1の関連性を明らかにすることで、内分泌系分野の新しい制御機構も確立可能と考える。ゲノム安定性の保持は、健康寿命の延長や老化関連疾患の予防に繋がる。

知的財産・論文・学会発表など

- Okudaira N & Tamamori-Adachi M et al. Accumulation of senescent cells in the adrenal gland induce hypersecretion of corticosterone via IL1 β secretion. *Aging cell* e14206, 2024.
- Okudaira N, Ishizaka Y, Tamamori-Adachi M. Resveratrol blocks retrotransposition of LINE-1 through PPAR α and sirtuin-6. *Sci Rep* 12 (1): 7772, 2022.
- Okudaira N, et al. Morphine and Fentanyl Citrate Induce Retrotransposition of Long Interspersed Element-1. *In Vitro* 30 (2): 113-118, 2016.
- Okudaira N, et al. Retrotransposition of long interspersed element 1 induced by methamphetamine or cocaine. *J Biol Chem* 289 (37): 25476-25485, 2014.
- Okudaira N, et al. Long interspersed element-1 is differentially regulated by food-borne carcinogens via the aryl hydrocarbon receptor. *Oncogene* 32 (41): 4903-4912, 2013.

血圧指標と動脈硬化・予後



医学部 衛生学公衆衛生学講座 教授

菊谷 昌浩

KIKUYA, Masahiro

URL : <http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~hph/>



医学

板橋キャンパス

キーワード：家庭血圧、自由行動化血圧、コホート研究

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

診察室外血圧は、医療機関や検診会場で測定する血圧よりも再現性、予後予測能が高い。診察室外血圧に関する以下のコホート研究、データベースを用いて脳心血管疾患の発症の予防に寄与し、今後の高齢化社会における健康寿命の延伸に貢献する。

① 大迫研究：前向きコホート調査

1986年に開始された岩手県花巻市の旧大迫町（現 大迫地域）の約4000名の住民を対象とした長期間の健康調査

② HOMED-BP 研究*：ランダム化比較試験

40歳以上の外来受診中の未治療本態性高血圧患者3518例の患者を対象とした家庭血圧による降圧治療管理のランダム化比較試験。追跡は既に完了。

*Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure

③ IDACO*：前向きコホート研究の国際共同研究

自由行動下血圧と心血管病リスクに関する前向きコホート研究の国際共同研究・データベース。対象：住民13,654人（2024年現在）

*International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes

④ IDHOCO*：前向きコホート研究の国際共同研究

家庭血圧と心血管病リスクに関するコホート研究の国際データベース
対象：住民8,912人（2024年現在）

*International Database on Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

わが国の高血圧有病者数は約4,300万人。診察室外血圧の各種血圧指標を利用して、脳心血管疾患の発症を予防することが今後の高齢化社会において重要である。本研究は診察室外血圧測定の各種血圧指標、各時間帯の血圧、朝・晩の家庭血圧、昼間・夜間の自由行動化血圧、血圧変動、個人内標準偏差、変動係数、Average real variability、Variability independent of the mean、脈圧Elastic成分、Stiffening成分、Ambulatory Arterial Stiffness Index、Home Arterial Stiffness Indexなどの指標と頭部MRI、認知機能検査、動脈硬化指数、生活習慣調査などのフェノタイプを縦断的、包括的に分析する。

知的財産・論文・学会発表など

- Uchida S, Kikuya M et al. Predictive power of home blood pressure in the evening compared with home blood pressure in the morning and office blood pressure before treatment and in the on-treatment follow-up period: a post hoc analysis of the HOMED-BP study. Hypertens Res. 2022; 45: 722-729.
- Bursztyn M, Kikuya M et al. Do estimated 24-h pulse pressure components affect outcome? The Ohasama study. J Hypertens. 2020; 38: 1286-1292.

高尿酸血症の合併症における尿酸の影響と作用機序の解明



医学部 微生物学講座 講師

木村 佳貴

KIMURA, Yoshitaka

URL : <https://researchmap.jp/yokimura>



医学

板橋キャンパス

キーワード：高尿酸血症、慢性炎症、動脈硬化、乾癬

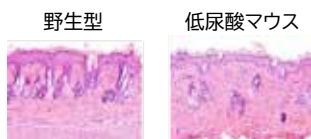
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

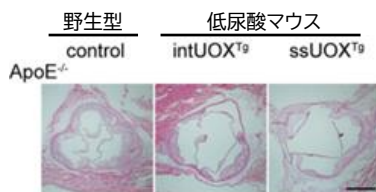
高尿酸血症は、血清尿酸値が 7.0mg/dL を超えた状態を指し、日本の成人男性の約 20% が高尿酸血症を有する。高尿酸血症が長期間持続すると、血中に溶けきれなくなった尿酸が結晶化し、その尿酸結晶が関節内に沈着すると痛風発作を引き起こし、腎臓や尿路に沈着すると腎機能の低下や尿路結石の原因となる。

尿酸結晶によって直接引き起こされる疾患以外に、高尿酸血症患者は、高血圧や糖尿病などの生活習慣病、虚血性心疾患、脳卒中、非アルコール性脂肪性肝疾患、乾癬等の合併が多いことが知られている。これらの疾患の共通した病態として、慢性炎症やインスリン抵抗性が関与している。

尿酸は、inflammasome の活性化や酸化ストレスの誘導を介し炎症惹起性があることが判っている。本研究は、尿酸代謝異常モデルマウスを用いて、高尿酸血症と関連する疾患での、尿酸による炎症惹起性が及ぼす影響とその作用機序を明らかにし、これらの疾患の新たな治療法の発見を目指している。



乾癬モデル



動脈硬化モデル

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- これまでの低尿酸モデルマウスを用いた研究から、尿酸が動脈硬化の進展や乾癬炎症と関与する可能性を示している。
- また、動脈硬化病変においては、尿酸が AMP 活性化キナーゼの活性に影響を及ぼすことを示し、乾癬では表皮でのケモカイン発現に影響を及ぼすことを明らかにしている。
- 高尿酸血症と関連する疾患において、尿酸が病態に作用する分子メカニズムを明らかにすることで、新たな治療ターゲットの発見につながる。

知的財産・論文・学会発表など

- Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Tsukui D, Hosoyamada M, Kono H. Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:570-582.
- Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:12394.
- The 26th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2024). Kimura Y, Takeoka S, Tada Y, Yoshino Y, Kono H. Lowering uric acid levels suppresses psoriatic inflammation in an imiquimod-induced psoriasis model

聴診トレーニングシミュレーターを用いたシミュレーション 実習における医学部学生の学修効果の評価



医学部 医学教育学講座 講師

紺野 久美子

KONNO, Kumiko

URL : <http://www.med.teikyo-u.ac.jp/meded/index.html>



医学

板橋キャンパス

キーワード：シミュレーション教育、聴診トレーニング、診療参加型臨床実習

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

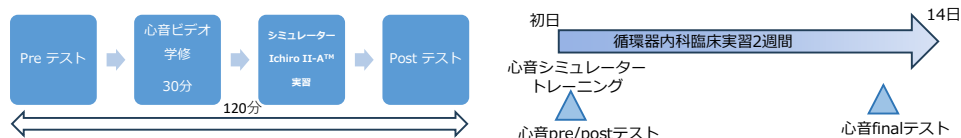
SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

研究の概要

COVID-19 流行期間中は、医学部学生が診療参加型臨床実習で実際の患者を診察する機会が減少していただけて、教員が教育に割く時間を減少せざるを得ない状況でありました。

そのような中でシミュレーター実習は重要な代替ツールとなると考え、聴診トレーニングシミュレーター (Ichiro II-A™) を用い、臨床現場の状況に左右されず全学生に対して平等に心音聴診を学べる実習プログラムを取り入れ、その学修効果を明らかにしました。

医学部 5 年生 229 名を対象に循環器内科実習開始時に心音 pre テストを行った後にビデオ学修、続けて聴診トレーニングを行い、トレーニング終了後に post テストを行いました。さらに、2 週間の循環器内科実習期間終了時に心音 final テストを行い、学修効果の評価を行いました。



全体評価としての平均点は 15 点満点中 pre テストが 9.7 ± 2.3 点、post テストが 11.6 ± 1.9 点、final テストが 11.8 ± 2.1 点であり、トレーニング前の pre テストとトレーニング後の post テストの平均点には有意な差 ($P < 0.001$) を認め、循環器内科実習終了時に実施した final テストの得点は心音トレーニング後の post テストの水準を維持していました ($P = 0.21$)。また、final テストの 8 割 (12 点) を合格と設定した場合での合格 (145 名) 不合格 (84 名) 2 群の検討では、合格群は post テストの平均点が 12.2 ± 1.7 点、final テスト平均点が 13.2 ± 1.0 点と有意に上昇 ($P < 0.001$) していましたが、不合格群では post テスト平均 10.8 ± 1.9 点、final テスト 9.6 ± 1.5 点と有意に低下 ($P < 0.001$) していました。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

学修効果をより高めるためにさらなる検討が必要ではありますが、聴診トレーニングシミュレーターを用いたシミュレーション実習は、ベッドサイドでの学修機会が制限された中で経験の補充だけでなく認知スキルにおいても有効な学修法である可能性が示唆されます。

また、医師の働き方改革で教員数や教員の教育に割く時間制限がある中でも、学生は繰り返しトレーニングを行うことができるため、診察技能を身につける学修方法の一つとなる可能性も考えます。

知的財産・論文・学会発表など

紺野久美子ほか：聴診トレーニングシミュレーターを用いたシミュレーション実習における医学部学生の学修効果の評価第 55 回日本医学教育学会大会 (2023 年)

マウスモデルを用いた 日和見菌の病原性と免疫応答の解析



医学部 微生物学講座 講師

佐藤 義則

SATO, Yoshinori



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.f000fe7b3d7f48e5.html>

板橋キャンパス

キーワード：日和見菌、病原性、免疫応答、高齢者、易感染者

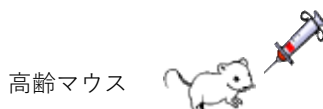
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

アシネトバクターは、主に肺炎や尿路感染症、腹腔内感染症、稀に敗血症を引き起こす院内感染症として、高齢者、重篤な基礎疾患や免疫不全、血管内カテーテル挿入、人工呼吸器装備、長期入院といった危険因子のある患者で問題となる菌である。そこで、高齢者（易感染者）を想定した感染マウスモデルを構築し、日和見菌による感染病態の解明と感染の予防、治療法の開発を目的として研究を行っている。

また菌の病原性の一つであるバイオフィルムに対する抗菌薬の効果についても研究を行っている。

A. baumannii を感染



高齢マウス

A. baumannii 感染高齢マウスモデルの構築

- 接種菌数、感染時間の決定
- 各臓器における細菌数(臓器移行性)の解析
- 誘導された免疫細胞の解析
- 炎症性サイトカイン発現量の比較解析など

日和見菌の感染における高齢（易感染）
宿主の病態重症化メカニズムの解明

予防・治療法の開発

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

アシネトバクターをはじめとする日和見菌を高年齢宿主マウスに感染させ、高齢者（易感染者）を想定した日和見菌による敗血症や感染の重症化を想定したマウスモデルを用いて研究を行っている。また日和見菌の病原性の一つであるバイオフィルムに対する抗菌薬の効果についても研究を行っている。

本研究の成果は、日和見菌感染による病態重症化メカニズムの解明と感染症の予防や治療法の開発につながる有用な情報となることが期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

- Sato Y., et al., *Scientific Reports*, 2024.
- Sato Y., et al., *Microbial Pathogenesis*, 2023.
- Sato Y., et al., *Infection and Drug Resistance*, 2022.
- Sato Y., et al., *Scientific Reports*, 2021.

医学

脛骨粗面の石灰化と メカニカルストレスの感受機構に関する研究



医学部 解剖学講座 助教

水藤 飛来

SUITO, Hirai

URL : <https://researchmap.jp/suito.hirai>



医学

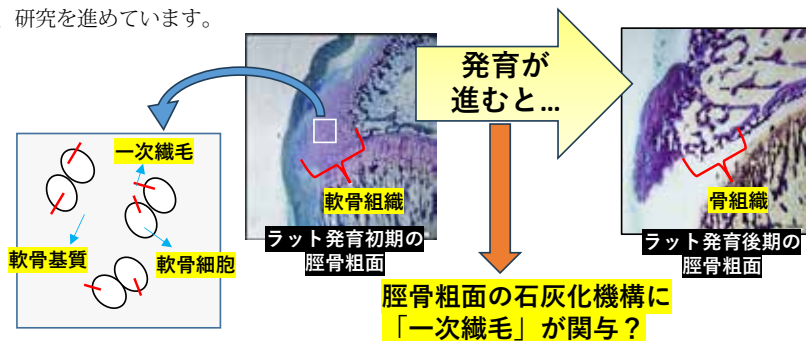
板橋キャンパス

キーワード：Osgood-Schlatter 病、脛骨粗面、一次繊毛、メカノセンサー

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

膝関節の強大な伸筋である大腿四頭筋は、膝蓋靭帯を介して「脛骨粗面」に付着します。また、脛骨粗面が完全に成熟するのは思春期後期であるため、思春期に過剰な運動を行うことで、脛骨粗面が前方へ大きく突出し、その部位に激しい炎症や疼痛が出現することで、運動活動ができなくなることがあります。この病態は「**Osgood-Schlatter 病**」と呼ばれていますが、現在まで治療法は確立されていないだけでなく、その発症要因は解明されていませんでした。ところで、思春期の脛骨粗面には「軟骨組織」が存在しています。私は過剰な運動による機械的刺激に着目し、ラットを用い、**Osgood-Schlatter 病の病態を再現できる運動プロトコルを考案**しました。現在は、**機械的刺激の感受機構の一端として、「一次繊毛」に着目し、研究を進めています。**



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

1. Osgood-Schlatter 病の発症機構の解明を先進的に行っている。
2. Osgood-Schlatter 病のような「機械的刺激」が関与するスポーツ障害を、細胞内小器官のひとつである「一次繊毛」から研究を行っている。
3. 軟骨細胞の繊毛構造や、軟骨基質の石灰化などの解析を行っているため、変形性関節症のような軟骨病変の研究に活かすことができる。
4. 硬組織のメカノセンサーに焦点を当てた研究であるため、骨粗鬆症などの QOL 低下に影響を齎す病態の研究に応用することができる。

知的財産・論文・学会発表など

・知的財産

脂肪組織減少をもたらすベクトルポテンシャルによる通電装置の開発 (特願：2023-66163)

・論文 (すべて筆頭著者)

1. Scientific Reports 13, 2023
2. Scientific Reports 13, 2023
3. Journal of Anatomy 244, 2024
4. 日本柔道整復接骨医学会誌, 2024
5. Journal of Anatomy, 2024

・学会 (すべて筆頭演者)

1. 28th Annual Congress of the European College of Sport Science, 2023
2. 第 32 回日本柔道整復接骨医学会, 2023
3. 第 128 回日本解剖学会, 2023
4. 第 77 回日本体力医学会, 2023
5. 日本柔道整復接骨医学学会, 2024

性特有な糖質コルチコイド産生機構の解析



医学部 生化学講座 講師

諏佐 崇生

SUSA, Takao

URL : https://www.teikyo.jp/teikyo-med_biochem/



医学

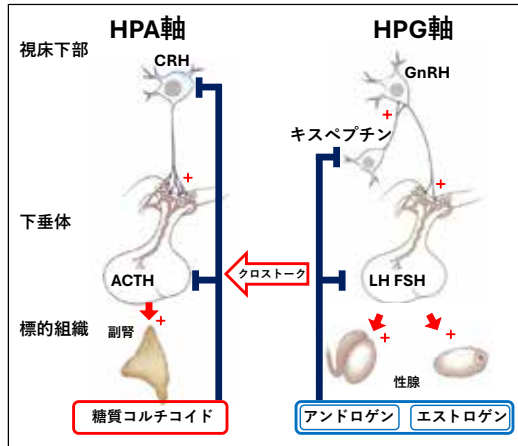
板橋キャンパス

キーワード：糖質コルチコイド、性差、性ホルモン

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

副腎で産生される糖質コルチコイド (GC) は、内分泌制御系である視床下部 - 下垂体 - 副腎 (HPA) 軸により産生が制御されるステロイドホルモンであり、血糖値調節や免疫応答に重要な役割を果たす。GC 産生には日内変動があることが知られている。ヒトでは ACTH と共に GC 分泌は早朝に高値となり、夜間は逆に低値となる。夜行性のマウスでは、ヒトとは逆に明期開始時に低値、暗期開始時に高値となる。共通して、覚醒活動時に GC が高値となって、覚醒時の活動エネルギーを補うための代謝機構と考えられる。最近我々は、オスマウスの副腎老化が GC の日内変動を消失させ、恒常的な高分泌にさせることを見出し、様々な老化関連疾患との関わりに興味を持たれている [Okudaira N. et. al. Aging Cell. 2024 May 20: e14206.]。一方、これはオスに限った老化現象であり、メスマウスでは異なる GC 産生調節機構の存在が考えられた。そこで雌雄マウスにおける GC 産生を詳細に検討したところ、GC 産生機構には視床下部 - 下垂体 - 性腺 (HPG) 軸が深く関与した、明確な性差が存在すると考えられた。今後、その詳細な分子メカニズムの解析を行い、老化に伴った性腺機能の低下と副腎老化との関連も明らかにしていきたい。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

従来では、HPA 軸と HPG 軸はそれぞれ独立した内分泌制御系であると認識されてきた。高齢化社会の現在、老化に伴った性腺機能の低下が引き起こす関連疾患の研究は盛んに進んでいる。本研究により、老化に伴う副腎機能調節の重要性を解明することで、高齢化社会の QOL の改善へと繋げていきたい。また、前立腺がんなどの生殖関連の疾患だけでなく、LGBTQ+ といった性問題からの性適合手術で生殖器を切除する例は増加すると予想され、性的多様性への健康医療が今まで以上に求められる。老化に伴う性腺機能の低下や、性腺切除が生体に及ぼす影響の基礎研究となる本研究の価値は今後更に高まることが予想され、我が国独自の研究として高い価値を創出できると信じている。

知的財産・論文・学会発表など

1. Aging Cell. 2024 May 20: e14206. doi: 10.1111/accel.14206.
2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 May 2; 120(18): e2218033120. doi: 10.1073/pnas.2218033120.
3. J Biol Chem. 2022 Jul; 298(7): 102065. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102065.
4. J Steroid Biochem Mol Biol. 199; 105593, 2020 doi: 10.1016/j.jsmb.2020.105593.
5. Sci Rep. 8:9024. 2018. doi: 10.1038/s41598-018-27441-x
6. Sci Rep. 8:9636. 2018. doi: 10.1038/s41598-018-27938-5.

繊毛：その構造、機能、疾患



医学部 解剖学講座 主任教授

竹田 扇

TAKEDA, Sén

URL : <https://researchmap.jp/drmedsta>

医学

板橋キャンパス

キーワード：一次繊毛、運動、感覚、胸腺、組織形成

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

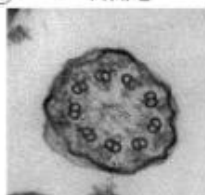
研究の概要

「繊毛（せんもう）」といわれても馴染みのない方が多いと思います。でも例えば鼻腔や気管には運動繊毛があり、その協調運動を介して一定の速度で粘液と共に異物を外に運んでいます。他方で動かないものもあり、これを一次繊毛と呼び、主にセンサーとしての機能をもちます。実は一次繊毛の方が全身の細胞に広く分布しており、長さは2～20 μm、直径は300 nm 弱という極めて小さな構造です。細胞の直径は10～20 μm 程度ですから繊毛の小ささに驚くことでしょう [図①、文献 1]。

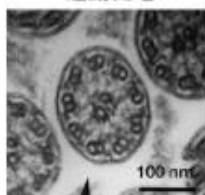
一次繊毛が細胞のセンサーとして様々な生理機能に関係することが21世紀に入ってから続々と明らかになってきました。その代表が私も解明に関わった内臓の非対称性決定機構です。心臓、肺、肝臓、はどれも左右非対称ですが、この肉眼的トポロジーの左右差を一次繊毛が決定します [文献 2]。また多発性嚢胞腎、最近増えている網膜色素変性症、多指症 [図②、文献 3] などとも一次繊毛の異常が原因であることが解明されており、一部疾患に対しては分子標的薬も開発されています。

現在は主に胸腺の一次繊毛に焦点を当てて研究を進めています [文献 4]。胸腺はT細胞の選択と教育に関係しているリンパ組織ですが、免疫学的には未解明の領域が多い臓器です。そこで特に繊毛という独自の観点からT細胞分化や胸腺形成の分子機構に迫りたいと考えています。

① 一次繊毛



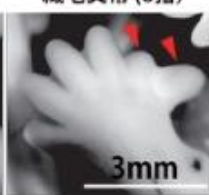
運動繊毛



② 野生型 (5指)



繊毛異常 (6指)



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

繊毛の異常が様々な疾患の原因となっていることが知られており、それらを繊毛病 (Ciliopathy) と呼びます。繊毛の微細構造、構成分子、細胞での機能を知ることにより繊毛の機能異常と疾患の関係が解明できます。また繊毛局在分子に対する分子標的薬を設計することで難治疾患の治療に貢献できる可能性もあります。

知的財産・論文・学会発表など

- [1] **Takeda S**, Narita, K. *Differentiation*. 83: S4-11. 2012.
 - [2] Hirokawa N, Okada Y, Tanaka Y, **Takeda S**. *Cell*. 125: 33-45. 2006.
 - [3] Wang S, Tanaka Y, Xu Y, **Takeda S**, Hirokawa, N. *Dev. Cell*. 57: 2273-89. 2022.
 - [4] Kutomi O, Nonaka S, Hozumi K, **Takeda S**. *Anat. Sci. Int.* 97: 409-422. 2022.
- 邦文の分かりやすい総説を *Clinical Neuroscience* (39-40, 2021～2022)、帝京医学雑誌 (45: 241-258. 2022) に書きました。

平滑筋ミオシン作用物質の効果による細胞内微細形態変化



医学部 解剖学講座 講師

田中 秀幸

TANAKA, Hideyuki

URL : <https://www.e-campus.gr.jp/staffinfo/>



医学

板橋キャンパス

キーワード：アラキドン酸、ミオシン、アクチン

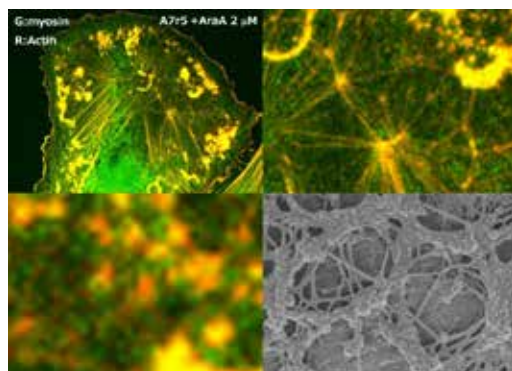
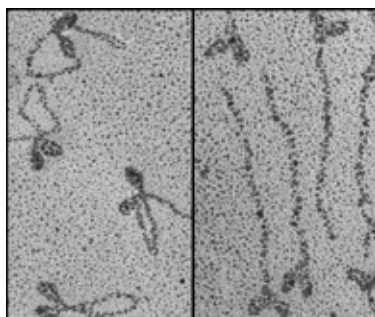
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

アラキドン酸は必須の不飽和脂肪酸であり、一般的には細胞形質膜の構成物質であることが知られている。本研究では、まず *in vitro* の解析において、ATPase 解析や Motility 解析によってアラキドン酸が直接平滑筋ミオシンを活性化させることを突き止めた。In vitro 解析に用いた同状態のミオシン試料を雲母板上に載せ、ロータリーシャドーイング法でミオシン分子形態を解析した。その結果、沈降係数 10S の分子形態がアラキドン酸の作用によって活性化状態の沈降係数 6S の形態に変化していることを確認した。次いで筋生理学的解析においても、脱膜化ラット盲腸ヒモ等張性収縮測定の結果、アラキドン酸を作用させると収縮力が増大することを確認した。蛍光抗体二重染色の観察では、ミオシンとアクチンとの共局在する領域が確認され、生体内でのアラキドン酸によるアクトミオシン賦活化機構の存在が示唆される結果となった。

医学



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

筆者は解剖学講座で医学博士を取得し、長年、筋組織細胞および、細胞骨格・収縮タンパク分子の薬理効果とその分子形態変化を解析している。さらに筆者は高校生物学教育に貢献しており、特に細胞内細線維の蛍光抗体染色画像と電子顕微鏡画像を 61 啓林館・[生物] (302 ISBN 978-4-402-03704-8) に多数提供しており、その美しさが評価されている。

知的財産・論文・学会発表など

筆者は「組み換えミオシン」の特許(特許第 4367825 号)を取得している。(関連論文 Calcium inhibition of Physarum myosin as examined by the recombinant heavy mero-myosin. Kawamichi H, Zhang Y, Hino M, Nakamura A, Tanaka H, Farkas L, Nyitray L, Kohama K. Adv. Exp. Med. Biol. 592; 256-72, 2007) また、ミオシン活性化機構の微細形態変化については Electron microscopic examination of podosomes induced phorbol 12, 13 dibutyrate on the surface of A7r5 cells. (J. Pharmacol Sci. 128, 78-82, 2015) に掲載されている。今回の報告内容も第 96 回日本薬理学会年会 (2022.12.03・横浜) において発表しております。

口腔扁平上皮癌細胞由来エクソソームによる 破骨細胞分化誘導

医学部 病理学講座 助教

土谷 麻衣子 TSUCHIYA, Maiko

URL : <https://researchmap.jp/mai-path>

医学

板橋キャンパス

キーワード：頭頸部癌、口腔癌、エクソソーム、破骨細胞

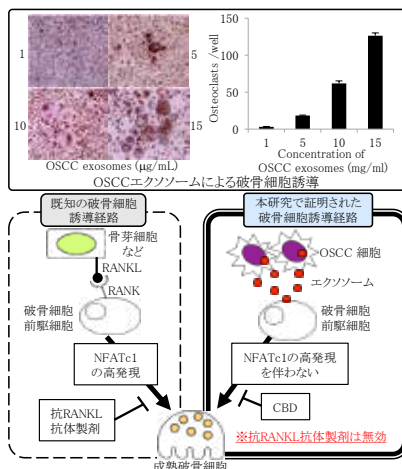
研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

口腔癌による顎骨浸潤は患者の予後を左右する重要な因子であるが、悪性腫瘍による骨吸収機構の詳細なメカニズムについては未だ不明点が多いのが現状である。本研究では口腔癌の顎骨浸潤の機序解明を目的に、口腔扁平上皮癌 (OSCC) 細胞株由来エクソソームが誘導する破骨細胞分化について検討している。

先行研究において、マウスの骨髄細胞より採取した単球系細胞を 24 時間 RANKL で処置した破骨細胞前駆細胞に OSCC 細胞株の培養上清を添加すると破骨細胞分化が誘導されることが証明されている。本研究では、OSCC 細胞株の培養上清から回収したエクソソームを破骨細胞前駆細胞に添加すると、濃度依存性に破骨細胞分化が亢進されることを明らかにした。本研究で誘導された破骨細胞分化は、骨吸収抑制剤である抗 RANKL 抗体製剤で阻害されず、破骨細胞分化においてマスター転写因子とされる NFATc1 の高発現を伴わないという特徴を有していた。また、エクソソーム分泌阻害剤やカンナビジオール (CBD) で破骨細胞分化が抑制されることも明らかになり、既知の破骨細胞分化機構とは異なる機序である可能性が示唆された。

OSCC 細胞由来のエクソソーム内に含まれる破骨細胞分化誘導因子を同定するほか、破骨細胞以外の癌微小環境に対する OSCC 細胞由来エクソソームの影響に関しても今後検討していきたいと考えている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

口腔癌治療は外科的切除が基本とされ、口腔癌の顎骨浸潤は生命予後のみでなく審美面や機能面において患者のQOLを大きく損なう。顎骨浸潤の機序の解明、それに基づく外科的切除以外の治療法の開発は患者のQOLや予後の改善に直結すると考える。また、既存の骨吸収抑制剤には薬剤関連顎骨壊死という重篤な副作用があり、生理的な骨代謝に影響を及ぼさない治療薬の開発が望まれている。本研究の破骨細胞誘導経路は、既存の抗 RANKL 抗体製剤が無効である点や NFATc1 の高発現を伴わない点から、既知の骨代謝機構とは異なる可能性があり、新たなアプローチによる治療法開発の可能性を有している。

知的財産・論文・学会発表など

学術論文

- Maiko, T. et al., A novel tumor-induced osteoclastogenesis pathway insensitive to denosumab but interfered by cannabidiol. Int J Mol Sci. 2019 Dec 9; 20(24): 6211.

学会発表

- 土谷麻衣子他, 第 110 回日本病理学会総会, 2021 年 4 月, 東京
- 土谷麻衣子他, 第 12 回日本口腔検査学会・第 30 回日本臨床口腔病理学会・第 29 回日本口腔内科学会・第 32 回日本口腔診断学会 合同学術大会, 2019 年 9 月, 東京

毛細血管の有窓性調節機序に関する研究



医学部 解剖学講座 准教授

中倉 敬

NAKAKURA, Takashi



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.eac61bfd8e432e5b.html>

板橋キャンパス

キーワード：毛細血管、下垂体、窓

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

生体内における血液－組織間の物質交換の場である毛細血管は、その形状から連続型と有窓型に大別されます。連続型が全身に分布する一般的なタイプである一方、血管壁に無数の“窓”を持つ有窓型は内分泌器官や小腸などの物質交換が盛んな部位に局限して分布してます（図1）。これにより、内分泌器官で合成されるホルモンや小腸で吸収される栄養素は、有窓型毛細血管の窓を通過し、効率よく血中へ移動することができます。現在、窓の形成や調節に関わる分子機序を明らかにすることを目的として、私たちが確立したラット下垂体有窓型内皮細胞の新規培養系を研究モデルにし（学術論文2）、細胞生物学的視点から研究に取り組んでいます（図2）。

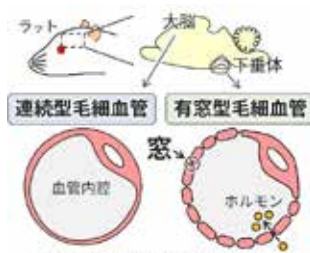


図1. 毛細血管構造の比較

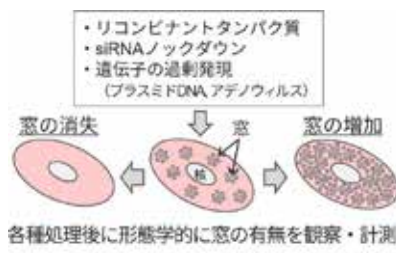


図2. 下垂体有窓型内皮細胞の培養解析



学術論文が雑誌表紙に採用

医学

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

分子機序の解明を進める過程で見つけ出したシグナル分子などを標的にし、以下のような医療応用への展開も視野に入れています。

1. がん組織にも有窓型毛細血管が分布していることから、有窓性の調節に関わる分子を標的にした脱有窓化法を確立することで、がん本体への栄養供給を遮断して死滅させるがん治療法の確立につながると考えています。
2. 血液関門が発達する脳や網膜の連続型毛細血管を有窓化して効率的な投薬治療を行うことを目的とした、新しいタイプのドラッグデリバリーシステムの開発も可能になると考えています。

知的財産・論文・学会発表など

学術論文

1. Nakamura T et al. Regulation of fenestra formation via actin-dynamin2 interaction in rat pituitary endothelial cells. *Cell Tissue Res.*, 390: 441-451. 2022
2. Nakamura T et al. Fibronectin is essential for formation of fenestrae in endothelial cells of the fenestrated capillary. *Cell Tissue Res.*, 383: 823-833. 2021

学会発表

1. 中倉 敬. 日本動物学会 第93回早稲田大会シンポジウム, 2022年9月
2. 中倉 敬. 第94回日本内分泌学会学術総会シンポジウム, 2021年4月
3. 中倉 敬. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会シンポジウム, 2021年3月

精神神経疾患の原因遺伝子変異を導入したモデルマウスの作成・解析



医学部 生理学講座 講師

中島 一夫

NAKAJIMA, Kazuo

URL : <https://researchmap.jp/cen>



医学

板橋キャンパス

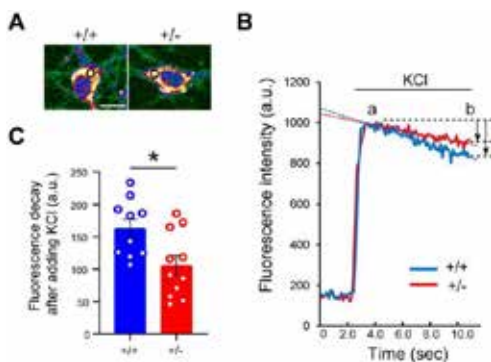
キーワード：神経生物学、精神神経疾患、遺伝子改変マウス

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

精神神経疾患の原因解明・治療法開発のためには、患者の持つ原因遺伝子変異をもつ動物モデルを作成することが出発点であり、とりわけ遺伝子操作をはじめとした技術的基盤の確立しているマウスモデルが強く求められている。

近年のゲノム編集技術を含む最新の分子遺伝学的手法を用いて、精神神経疾患のモデルマウス系統を多く作成し解析してきた。精神疾患では、気分障害（うつ病や躁うつ病）を伴いやすい遺伝性疾患に着目し、その原因遺伝子を導入したモデルマウスを作成した。細胞内の小胞体カルシウムポンプ ATP2A2 の脳特異的ヘテロノックアウトマウスの解析により、その機能欠損によるドーパミン神経伝達の亢進が気分障害のリスク因子となることを明らかにした。また、神経伝達物質受容体 NTRK1 の病理性点変異を脳特異的に導入したコンディショナルノックインマウスの解析により、脳内アセチルコリンシグナリングの亢進が、うつ病様行動の増加をもたらすことを見出した。神経疾患では、細胞内の微小管依存性モーター分子 KIF5A のコンディショナルノックアウトマウスの作成・解析により、細胞内輸送機構の破綻がてんかんを引き起こす、という新しい発症機構を発見した。



精神疾患の原因遺伝子変異である小胞体カルシウムポンプATP2A2のヘテロ機能欠損による細胞内カルシウムシグナリング異常

ATP2A2ヘテロノックアウト神経細胞では、KClによる脱分極刺激後の細胞内カルシウムイオン濃度の低下が緩やかになる

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

これまで遺伝子改変マウスの作成・解析における関連技術の開発にも携わってきました。例えば、上記モデルマウス作成の過程で開発した、Cre リコンビナーゼを利用したエクソンの反転・除去による遺伝子点変異のコンディショナルノックイン技術に関するノウハウは、精神神経疾患以外の他臓器の疾患モデルマウスの作成・解析への活用が期待されます。また、病態モデルマウスの生理学的解析ツールの導入も積極的に行っております。

知的財産・論文・学会発表など

Hum Mol Genet, 30, 1762 (2021) ; Hum Mol Genet, 30, 1851 (2021) ; Transl Psychiatry, 10, 407 (2020) ; J Mol Endocrinol, 64, 133 (2020) ; Sci Rep, 8, 16025 (2018) ; Neuropsychopharmacol Rep, 38, 210 (2018) ; Sci Rep, 6, 34703 (2016) ; Psychiatry Clin Neurosci, 70, 342 (2016) ; Neuroscience, 321, 189 (2016) ; Dev Cell, 23, 1167 (2012) ; Neuron, 76, 945 (2012)

医療の脅威となる耐性菌の解析



医学部 微生物学講座 講師

西田 智

NISHIDA, Satoshi



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.88398a89f4bea872.html>

板橋キャンパス

キーワード：耐性菌、抗菌薬、カルバペネム

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

これまで日和見感染症の病原体は健常者に対して無害であり、多くの抗菌薬に感受性であることから、その保菌は特に問題となることはなかった。しかしながら、近年、日和見感染症病原体が多くの薬剤耐性を獲得することにより、多剤耐性化したこと、また院内環境へ適応していったことで、入院患者などの易感染性宿主に重篤な感染症を引き起こしている。特に、ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*) と呼ばれる菌種において抗菌薬に対する耐性化が生じ問題となっている。このうち *A. baumannii* は乾燥状態でも長時間生存できるため医療機関から除去するのが難しく院内感染を引き起こしやすい特徴を有する。多剤耐性 *A. baumannii* (MDRA) は海外で保菌した患者により日本国内の医療機関に持ち込まれて院内感染を引き起こすことが多く、国際化が進む近年においては今後も監視が必要な菌種である。本研究では、臨床分離された耐性菌をゲノムシーケンス解析、遺伝子クローニング、感染実験により解析している。

WHO重点病原菌リスト

緊急度	耐性菌	薬剤
重大	アシネトバクター パウマニ	カルバペネム
重大	腸内細菌目細菌	カルバペネム、セファロスポリン
高	チフス菌	フルオロキノロン
高	赤痢菌	フルオロキノロン
高	腸球菌	バンコマイシン
高	緑膿菌	カルバペネム
高	サルモネラ属菌	フルオロキノロン
高	淋菌	セファロスポリン、フルオロキノロン
高	黄色ブドウ球菌	メチシリン
中	A群連鎖球菌	マクロライド
中	肺炎球菌	マクロライド
中	インフルエンザ菌	アンピシリン
中	B群連鎖球菌	ペニシリン

医学

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- ・医療現場では耐性菌の検出が続いている。
- ・耐性菌は、感染した患者さんに重篤な感染症を引き起こすだけでなく、院内感染（アウトブレイク）を引き起こす問題がある。
- ・臨床分離された耐性菌の解析にゲノムシーケンス解析、遺伝子合成、代替動物による感染実験といった新しいテクノロジーを取り入れている。
- ・耐性菌は医療現場だけでなく公衆衛生でも問題となっており、全人類で取り組まなければならないグローバルな課題である。

知的財産・論文・学会発表など

- ・ Nishida S, Ono Y. J Infect Public Health. 2024 Feb; 17 (2) : 293-298.
- ・ Nishida S, Ihashi Y, Yoshino Y, Ono Y. Pathology. 2022 Dec; 54 (7) : 917-921.
- ・ Nishida S, et al. Int J Biol Macromol. 2021 Aug 31; 185: 317-323.
- ・ Nishida S, Matsunaga N, Kamimura Y, Ishigaki S, Furukawa T, Ono Y. Microorganisms. 2020 Nov 18; 8 (11) : 1816.
- ・ Nishida S, Ono Y. Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr; 55 (4) : 105854.
- ・ Nishida S, Ono Y. Infect Drug Resist. 2018 Oct 10; 11: 1715-1722.
- ・ Nishida S, Ishigaki S, Asahara M, Furukawa T, Ono Y. Int J Antimicrob Agents. 2018 Oct; 52 (4) : 512-514.

特許 WO2020-148990
6206907
WO2015-056770

胸腺特異的一次線毛欠損マウスを用いた 新規免疫応答制御システムの解明



医学部 解剖学講座 助教

猫沖 陽子

NEKOOKI, Yoko



医学

URL : <https://www3.med.teikyoku-u.ac.jp/profile/ja.a740659781b6a1a6.html>

板橋キャンパス

キーワード：一次線毛、胸腺シナプス、免疫性疾患

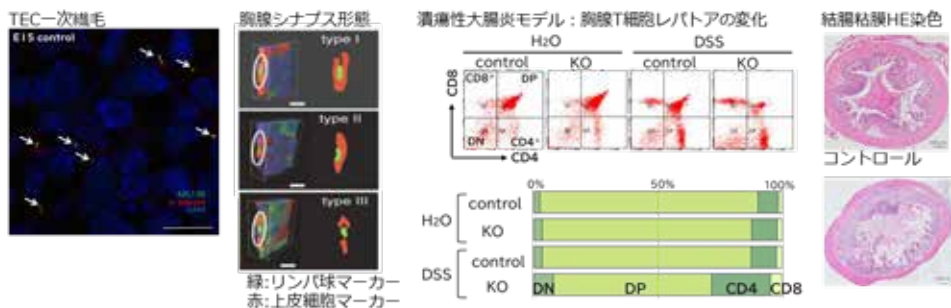
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

一次線毛は細胞表面に形成される小突起で、多様な細胞外シグナルを受容し細胞内へ伝達する役割を果たす細胞小器官である。一次線毛の構造異常および機能障害は、さまざまな器官において多彩な疾患を引き起こすが、免疫系疾患との関連については未解明である。

胸腺上皮細胞（TEC）は細胞性免疫を担う T 細胞の選択・分化・成熟に関わる胸腺の基質（ストローマ）形成細胞であり、一次線毛をもつことが知られている。私たちのグループでは、TEC の一次線毛形成不全マウスが TEC における胸腺シナプスの形態変化を引き起こしていることを発見した。また、胎生および幼若期においては胸腺ストローマの異常を発見しており、胸腺シナプス形成の形態変化はこれと関係することが示唆される。さらに、TEC の一次線毛形成は胎生および幼若期において高頻度で観察され、この時期の一次線毛不全の影響が成獣（8 週齢）における免疫ストレスに対する耐性の低下として表れることがわかった。

本研究では、一次線毛形成が免疫系の制御システムに関与する機構を解明し、免疫系疾患の治療戦略の一角を新たに構築することを目指す。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究は、これまで線毛研究の対象とされてこなかった胸腺に注目しています。一次線毛と免疫疾患の関連についての研究はまだ発展途上です。胸腺上皮細胞の一次線毛欠失が末梢の免疫系に与える影響を解明することは、一次線毛やその関連分子の変異が、免疫細胞形成に関連することを明らかにし、潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患の病態にせまることができます。

知的財産・論文・学会発表など

- Kutomi O, Nonaka S, Hozumi K, Takeda S. Depletion of Ift88 in thymic epithelial cells affects thymic synapse and T-cell differentiation in aged mice. *Anat Sci Int.* 2022 Sep; 97 (4) : 409-422.
- 猫沖 陽子、久富 理、宮下 俊雄、竹田 扇. Ift88 ノックアウトマウスにおける免疫異常の解析. 第 129 回日本解剖学会総会 2024 年 3 月

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌が形成するバイオフィルムに対する抗菌薬の有効性評価



医学部 微生物学講座 助教

畑山 奈美

HATAYAMA, Nami



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.1eda672065d4ae20.html>

板橋キャンパス

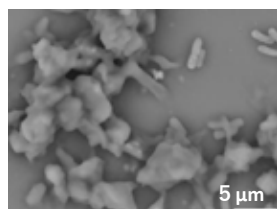
キーワード：薬剤耐性菌、ESBL 産生大腸菌、病原性、バイオフィルム

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

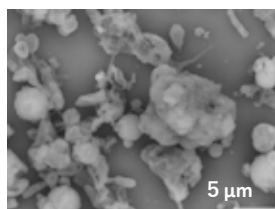
研究の概要

難治性感染症では、抗菌薬の感受性試験が有効であるにも関わらず薬剤効果があり認められず、治療に難渋する症例が見られるが、その理由の一つとして菌の形態の変化を伴う薬剤抵抗性の獲得が推測される。抗菌薬投与時の菌の形態やバイオフィルム形成時の三次元構造体の変化を解析し、菌の形態・構造変化による薬剤抵抗性の獲得機序を明らかにする研究を行っている。さらに既存の抗菌薬を組み合わせた際の菌の形態変化を解析し、最も効果的な治療薬の選択につながる基礎データを得ることを目指している。

抗菌薬の効果が減弱する要因の一つとして、細菌が接着・凝集することで形成するバイオフィルムが挙げられる。今回、当院で分離された基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌のバイオフィルムを評価した。ESBL 産生大腸菌感染症に対する抗菌薬治療での第一選択薬としてメロペネム (MEPM) があげられる。ESBL 産生大腸菌が形成するバイオフィルムに対して MEPM の有効性評価を実施し、MEPM 投与によるバイオフィルムの形態変化を走査電子顕微鏡にて捉えることができた。



ESBL産生大腸菌バイオフィルム
形成像 (MEPM添加なし)



MEPM (0.5 μ g/mL)添加後の
バイオフィルム形成像

走査電子顕微鏡で観察すると、MEPMを添加することでバイオフィルム形成成分のような物質が放散されている像が得られた。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

細菌がバイオフィルムを形成すると抗菌薬の効果が減衰するが、抗菌薬の選択肢が限られる薬剤耐性菌がバイオフィルムを形成すると、さらに治療に難渋する可能性が考えられる。臨床においてバイオフィルム形成能や、バイオフィルム形成部位の検出系が確立されれば治療効果の改善に寄与できる可能性がある。

知的財産・論文・学会発表など

1. 畑山奈美、佐藤義則、吉野友祐. 医学生の大腸便中に含まれる薬剤耐性菌保菌率の解析. 第73回 日本感染症学会東日本地方会学術集会 第71回 日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. (2024)
2. 畑山奈美、佐藤義則、吉野友祐. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌が形成するバイオフィルムに対する抗菌薬の有効性評価. 第98回 日本感染症学会学術講演会 第72回 日本化学療法学会総会 合同学会. (2024)

(参照 URL: <https://researchmap.jp/na-mi>)

高次脳機能の解明と未病を目指す 動物モデル開発



医学部 生理学講座 主任教授

林 俊宏

HAYASHI, Toshihiro

URL : <http://teikyo-physiol.umin.jp>



医学

板橋キャンパス

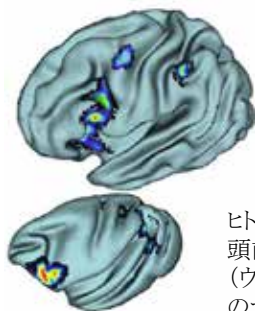
キーワード：神経科学、神経画像、functional MRI、connectivity、組織透明化

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

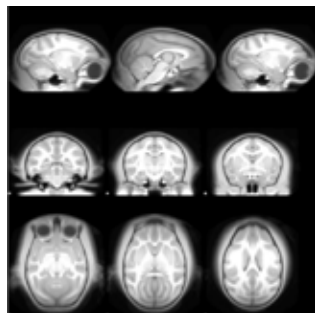
研究の概要

脳の機能構築と動作原理の解明には、構成要素であるニューロン・グリアの分子・細胞レベルの知見、ミクロ・メゾ・マクロスケールの神経回路レベルの知見、個体の行動の知見を、統合的に理解する必要がある。マクロスケール神経回路と行動の連関はヒト・サルの研究に負うところが大きく、functional MRIを代表とする脳機能画像法がこの30年広く用いられてきたが、根本的にある形質と脳画像の相関性を見るにとどまる手法である。脳機能の因果関係・メカニズム、さらにヒトの神経疾患の病態生理を解明するためには、分子から全スケールの神経回路、そして個体まで縦断的に操作・解析しうる研究手法の豊富さから齧歯類モデルに優位性がある。本研究室では、研究目的に適した動物モデルとMRI・広域光学イメージング・ファイバーフォトメトリー・組織透明化などイメージングや電気生理学の方法論開発を行っている。

医学



ヒトとマカクサルにて、腹外側前頭前野の活動は柔軟な思考（ Wisconsinカード分類課題のセットシフト）に関わる



フサオマキザルの標準脳

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

モデル動物研究のほか、脳神経内科臨床医として神経変性疾患の多施設臨床研究や国際多施設共同治験にも携わり、近年のアルツハイマー病疾患修飾薬の創薬の壁を痛感してきました。待ち望んだ疾患修飾薬への扉が開いた今、基礎神経科学の発展のみならず、ヒトの神経疾患におけるtranslational gapを克服するために、より優れた前臨床動物モデルやその評価方法を突き詰めて考え、研究を進めていきたいと考えています。

知的財産・論文・学会発表など

Eur J Neurosci, 11:4451,1999; Curr Opin Neurobiol, 10:187, 2000; Science, 295:1532, 2002; Proc Natl Acad Sci USA, 99:7803, 2002; Neurosci Lett, 356:203, 2004; Proc Int Soc Magn Reson Med, P1410, 2005; Soc Neurosci Abstr, 508.6, 2005; Soc Neurosci Abstr, 81.3, 2007; Soc Neurosci Abstr, 488.18, 2013.

成長に伴う運動神経細胞の応答性の変化 ー運動下行路である皮質脊髓路とのシナプス形成ー



医学部 生理学講座 助教

福田 諭

FUKUDA, Satoshi

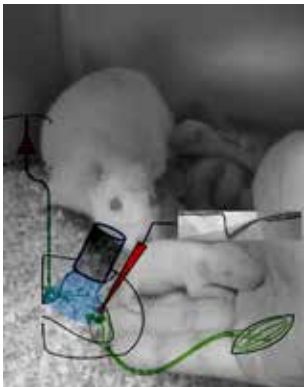
**医学**URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.4cb184e8e7d80f49.html>

板橋キャンパス

キーワード：細胞電気記録、光遺伝学、シナプス**研究の概要****SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を**

大脳皮質から下行し、運動指令を脊髄に伝える皮質脊髓路は、生後発達することが知られています。この皮質脊髓路と脊髄に存在し筋肉を支配する運動神経細胞の間の直接結合回路（シナプス）は、これまで霊長類になって初めて実装され、この直接シナプスが道具の使用につながる手指の巧緻運動を可能にさせたと考えられてきました。しかし、当講座の研究により、齧歯類の幼若期にはこのシナプスが存在しており、進化的に早い段階でこの回路がすでに存在していたことを発見しました。

その後の研究により、この齧歯類の直接シナプスは、生後に発達し、10-12日齢をピークに衰退をはじめ、20日齢ではほぼ無くなることが判明しました。この事実、生後10日齢に、脊髄内回路に非常に大きな変化が起きていることを示唆しています。現在は、この運動回路形成期における運動神経細胞の周囲環境、回路との応答性の変化、形成されるシナプスの神経細胞上の形態・位置、等について調べています。



←奥に見える成体ラットと違い、手前の掌の上の生後10日齢ほどのラットは、皮質脊髓路と運動神経細胞の間に直接結合回路がありました。

急性の脊髄スライスを作成し、前腕筋の筋肉群から逆行性に標識された運動神経細胞（細胞体を緑の丸で示しています）に対し、ガラス電極を押し当て細胞の電気的活動を記録する（図内赤色。ホールセルパッチクランプ法）方法で、皮質脊髓路を刺激した際、後シナプス性の電流応答（中央右の反転しているもの）を記録し、この電流応答を解析することで単（直接結合）シナプス性であることを確認しました。皮質脊髓路のみに光応答性の分子を発現させる光遺伝学的手法（図内青色。ファイバーからの光刺激を表しています）により、皮質脊髓路を選択的に刺激することに成功し、軸索のみの光遺伝学による刺激成功は光遺伝学分野のレビューでも引用されるなど、高く評価されています。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

博士課程より一貫して、成体を含む発達過程での脳細胞の、周囲環境との相互作用を研究して参りました。生理学的に生きた状態で観察することに重点を置いています。再生分野との親和性が高く、実学に繋がるコンテキストでは、例えば、成体において部分的に発達過程での微小環境を再現できれば、その領域の再生につながります。

知的財産・論文・学会発表など

- Ohno and Fukuda et al., "Temporal course of transient direct corticomotoneuronal connections during development in rodents" *Neuroscience*, 478: 89-99, 2021
- Fukuda et al., "Bioelectrical signal associated with sweet taste transduction in humans is a hyperpolarizing potential on the lingual epithelium" *Chemical Senses*, 46, 2021
- Fukuda et al., "Reevaluation of motoneuron morphology: diversity and regularity among motoneurons innervating different arm muscles along a proximal-distal axis" *Scientific Reports*, Aug 4; 10 (1): 13089, 2020
- Fukuda et al., "Corticospinal axons make direct synaptic connections with spinal motoneurons innervating forearm muscles early during postnatal development in the rat" *The Journal of physiology*, 594 (1): 189-205, 2016

Institutional Research で得られるビッグデータの AI 解析を基盤とした教育プログラム開発



医学部 医学教育学講座 講師

堀田 晶子

HORITA, Shoko



医学

URL : <http://www.med.teikyo-u.ac.jp/meded/index.html>

板橋キャンパス

キーワード：学修者支援、IR、教育アウトカム、カリキュラム開発

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

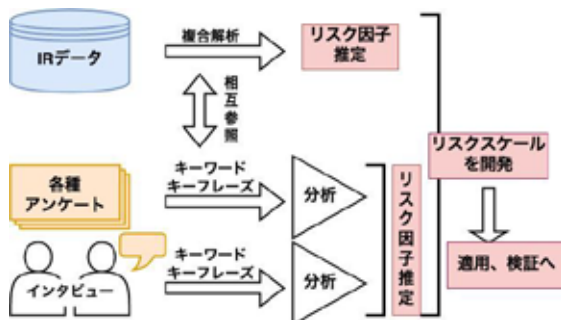
SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

研究の概要

医学教育は国内外の医学・医療の急激な変化への対応を余儀なくされていますが、これは学生、教職員の負担増にもつながっています。対応する教職員の負担も増大する一方で、働き方改革への対応、医師不足解消が求められている状況です。

教学 IR データ・アンケートの統合解析より、学修に苦労される医学生の方々には、生活面、学業面などでその予兆が存在することがこれまでに判明しています。本研究では、教学 IR から得られる量的データと、インタビュー・アンケートなどを解析して得られたキーワード・キーフレーズ等を質的に分析し、修正デルファイ法も併用して、リスクファクターを推定し、その関与度を推定、これに基づきリスクスケールを開発します。このスケールを用いて学生の方々への適切な介入時期を推定、ハイリスク群の学生の方々へ介入し、教育アウトカムを検証します。

具体的な手法としては、得られたデータを統合し、介入すべきポイントを推定、介入ポイントに関し AI で機械学習を行い、解析プログラムを開発、開発したプログラムを利用して、ハイリスク学生へ教職員・学生関係者より介入すべき時点で、自動通知を行い、面談のうえ、学修習慣・生活習慣・健康状態など必要に応じて介入します。経時的に、試験成績、留年数、アンマッチ・留年・国試不合格者数などの IR データ、教職員の労働時間内訳などにて開発プログラムを検証、プログラムを改善します。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究は、学生の方々の学業やキャリア形成に資するのみならず、保護者など関係者・関係教職員・現場医師の皆様の負担軽減、教育リソースの有効利用、さらにはシームレス医学教育を順調に進めることにより、若手医師育成、働き方改革、医師不足解消にも資するものであります。

知的財産・論文・学会発表など

- ・“Computer-based test (CBT) and OSCE scores predict residency matching and National Board assessment results in Japan.”, Horita S, et al., BMC Med Educ. 21, 85 (2021) .
- ・堀田他；『医学生の大学生生活の満足度・悩みの経時的変化及び生活状況・学業との関連：二施設共同研究』第56回日本医学教育学会大会 O-19-2 (2024)
- ・科研費『教学 IR と質的研究の統合による医学部学生の学業に関するリスクスケールの開発』基盤研究 C 24K06092

エスコート実習が医学生の学修に対する意欲、態度ならびに 医学部教育アウトカムに対して及ぼす変化に関する研究



医学部 医学教育学講座 講師

堀田 晶子

HORITA, Shoko



医学

URL : <http://www.med.teikyo-u.ac.jp/meded/index.html>

板橋キャンパス

キーワード：早期臨床参加型実習、教育アウトカム、カリキュラム開発

研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

エスコート実習は本学の早期臨床参加型実習（ECEP）の一環として 2021 年度に開始され、現在医学部 3 年生の学生のなかで希望する方が参加しています。参加者は各学年の 20% から 40% 程度です。本実習に参加した学生の満足度は大変高いにもかかわらず、学生個人に対する実習の教育上効果、すなわち学修意欲への影響、医療人としての基本的な態度の涵養、成績を含めた学業全体への影響、また教育機関側として把握すべき、本実習の医学部全体の教育アウトカムへの効果については未知の部分があります。

加えて、評価においても、信頼性、妥当性の観点において、検討の余地があります。

本研究は、これらエスコート実習の教育上効果の詳細を以下の点において明らかにするものです。

1. 個々の学生における学修上の効果：本実習に参加した学生と参加しなかった学生とを比較し、学修意欲の変化、医療人としての基本的な態度の変化、また学業上の影響などに対して、エスコート実習がもたらす影響について明らかにします。
2. 1. に基づいて、本実習の方略、評価方法についても検討を行い、方略の brush up および評価の基準・規準についても信頼性・妥当性の観点において体系化を試みます。

Early exposure は医療者教育のなかでも近年益々重要性が認識され、各種ガイドライン・評価などにおいても必修化の動きが見られています。本研究により、エスコート実習の教育上の効果及び医学部学生の意識向上に対する教育上の方略・評価のあり方の向上、および医学部カリキュラムにおける位置づけや評価体系の確立などの効果が期待されます。また、early exposure 教育の一環としてのエスコート実習の教育上効果の検証ならびに教育方略・評価の検討、医学部教育アウトカムにおける位置づけの検討を行う上での材料が得られ、今後のカリキュラム開発の基盤となることが期待されます。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究は、学生の方々の学業やキャリア形成に資するのみならず、保護者など関係者・関係教職員・現場医師の皆様の負担軽減、教育リソースの有効利用、さらにはシームレス医学教育を順調に進めることにより、若手医師育成、働き方改革、医師不足解消にも資するものであります。

知的財産・論文・学会発表など

賀来明日美ほか：早期臨床体験実習としてのエスコート実習の意義と学修効果について 第 56 回日本医学教育学会大会 JSME56 特別企画演題 CS-6-4 (2024)

プリン誘導体と尿酸の神経保護作用に関する研究

医学部 薬理学講座 講師

松村 暢子

MATSUMURA, Nobuko



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.fd0aed054057be65.html>

板橋キャンパス

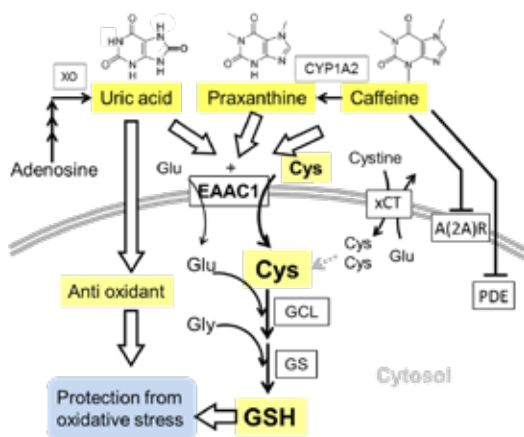
キーワード：プリン誘導体、尿酸、グルタチオン、神経保護効果

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

プリン誘導体のカフェインと尿酸には神経保護効果があることが知られています。それぞれ、カフェインのアデノシン受容体阻害作用と尿酸の抗酸化作用が神経保護の要因であると考えられていますが、我々はカフェインと尿酸の共通の作用として神経細胞内へのシステイン (Cys) 取り込みを促進することを見いだしました。Cys を原料として作られる細胞内抗酸化物質のグルタチオン (GSH) の上昇が神経保護に関与するもう一つの要因と考えられました。

神経細胞における Cys の取り込みにはアミノ酸トランスポーターの EAAC1 が関与することから、本研究では新規創薬標的として EAAC1 に着目し、プリン誘導体および尿酸による Cys の取り込み促進作用メカニズムの解明を行っています。



プリン誘導体と細胞内GSH調節機構

研究の背景

神経変性疾患であるパーキンソン病 (PD) やアルツハイマー病 (AD) では初期の GSH の減少が病気の進行に関与することが報告されています。その一方で、疫学調査では 1 日に数杯のコーヒーの摂取と PD および AD の発症率の低下に相関が示されています。また、血中尿酸値が低いことと AD および血管性認知症の発症率上昇の間にも相関が示されています。そこで、コーヒーに含まれるカフェインやプリン代謝物の尿酸が神経細胞内の GSH を増加することによって神経保護効果を示し、神経変性疾患の発症抑制に重要な役割を担っているのではないかと考えました。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

カフェインはアデノシン受容体阻害作用やホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用を持つことにより、用量依存的に痙攣などの副作用が発症するリスクがありますが、神経保護に関わる EAAC1 を標的とした特異的な薬は副作用の少ない神経変性疾患治療薬として期待されます。また、尿酸はプリン体の最終代謝物でもあることから、プリン体やカフェインの適切な日常摂取による神経変性疾患予防法の開発の糸口となる基礎研究であると考えます。

知的財産・論文・学会発表など

- Matsumura N. and Aoyama K. Glutathione-Mediated Neuroprotective Effect of Purine Derivatives Int. J. Mol. Sci. 24, 13067. (2023) , doi: 10.3390/ijms241713067
- Matsumura N. et al. A purine derivative, paraxanthine, promotes cysteine uptake for glutathione synthesis J. Pharmacol. Sci. 151, 37-45 (2023) , doi: 10.1016/j.jphs. 2022. 11. 001
- Aoyama K., Matsumura N. et al. Caffeine and uric acid mediate glutathione synthesis for neuroprotection. Neuroscience, 181, 206-15. (2011) , doi: 10.1016/j.neuroscience. 2011. 02. 047

機能的な神経回路形成に関わる分子メカニズム



医学部 解剖学講座 講師

宮下 俊雄

MIYASHITA, Toshio

医学

板橋キャンパス

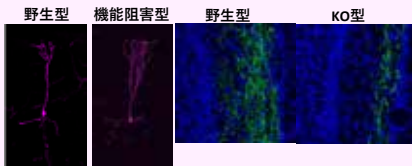
キーワード：神経回路、大脳皮質、海馬、神経解剖学、行動解析

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

ヒトを含む動物の行動は、脳を含む神経系により制御されています。神経系は神経細胞を機能素子として働き、細胞体から出る突起により精緻な回路網を形成しています。この神経回路網が、高次脳機能を含む動物の行動を制御する機構の実態であるという立場から研究を行っています。特定の運動や行動、記憶や意思決定に関わる機能的な神経回路について、シナプス結合を含む構造の詳細を明らかにすることを目指します。また、回路形成に関わる分子メカニズムの解明も目指します。回路形成に関わる分子機構の破綻や、発達期の経験依存的な回路発達への影響によって形成不全が引き起こされた神経回路を解析することで、機能的な神経回路の形成には何が必要なのかを明らかにすることを目指しています。

神経回路形成に関わる分子メカニズム



神経回路形成に関わる遺伝子の機能を阻害することで引き起こされる神経回路の構造異常を精査しています。

大脳皮質において神経細胞の樹状突起（左図）の分枝様式や、軸索（右図）の分布様式の違いなどを形態的に明らかにします。

行動実験による神経回路の機能評価



行動実験を行い、感覚情報処理や記憶に関連する行動が神経回路形成に異常が生じた動物でどの様に影響が起きるかを調査します。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

多くの行動異常は脳神経系の構造異常などと関連があると考えられます。特定の環境下や胎児期を含む発達期における薬剤への曝露などで引き起こされる行動異常と関連する神経回路形成異常を明らかにすることで、労働環境の改善や薬害を防ぐことの手助けになると考えています。

各種モデル動物において、行動異常と関連する神経回路の異常を解析します。行動異常の原因となる障害の解明に役立つと考えられます。神経細胞の形態異常や神経回路の形成異常の詳細を明らかにすることで、電気生理的な脳機能評価に役立ちます。

これらにより脳機能の解明への手助けが可能と考えています。

知的財産・論文・学会発表など

- BMC biology 14 (1) 103 2016
- PLoS biology 14 (8) e1002549 2016
- Neuron 80 (1) 210-222 2013
- Cerebral cortex 23 (7) 1655-1662 2013
- Brain stru & func 218 (1) 239-254 2013
- Frontiers in neural circuits 7 8 2013

- Cerebral cortex 20 (1) 229-240 2010
- Europ J neuro 26 (5) 1193-1204 2007
- J comp neurology 502 (2) 309-324 2007
- Current biology 15 (3) 238-243 2005
- Neuroscience 136 (2) 487-496 2005
- Development 131 (15) 3705-3715 2000

- Mech of develop 121 (4) 315-324 2004
- Neuroscience 129 (1) 179-185 2004
- Neuron 30 (2) 423-436 2001
- Development biology 230 (1) 1-17 2001
- Mech of develop 67 (1) 83-96 1997
- etc.

皮質脊髄回路形成の機序と機構



医学部 生理学講座 講師

村部 直之

MURABE, Naoyuki

URL : <http://teikyo-physiol.umin.jp/>



医学

板橋キャンパス

キーワード：神経回路の遺伝学的標識・操作、神経回路形成

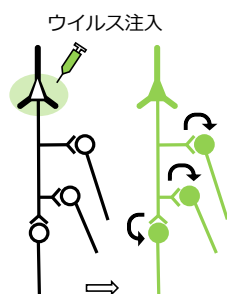
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

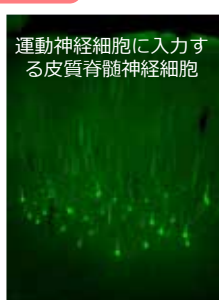
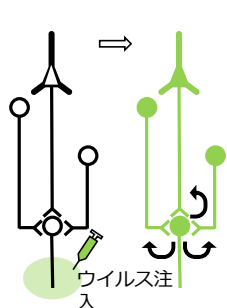
研究の概要

大脳皮質から脊髄に直接軸索を伸ばして脊髄ニューロンを制御する皮質脊髄路は、随意運動の要をなす神経回路と考えられています。系統進化的には、皮質脊髄路は最も新しい大脳皮質から最も古い脊髄神経系に神経接続するバイパス経路であり、神経回路の進化的発達を考えるモデルとなります。また、運動野のみならず体性感覚野の皮質ニューロンも脊髄へ投射しており、運動制御を越えた様々な機能を担っている可能性があります。その神経回路の構築・発達・可塑性をウイルストレージングを起点として明らかにしてゆきます。神経回路の情報と同じ方向に軸索を輸送され、かつシナプスを越える順行性越シナプスウイルスや神経回路の情報と逆方向にシナプスを越えて輸送される逆行性越シナプスウイルスを用いて、神経回路、神経細胞の活動を可視化します。また、細胞特異的な神経活動の操作、遺伝子ノックアウトをおこない、回路形成における神経活動の役割を分子レベルで調べます。

シナプス後細胞の網羅的標識



シナプス前細胞の網羅的標識



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

皮質脊髄神経回路の発達の機序および機構の解明は随意運動の神経機構、その個体発生および系統発生、および脊髄損傷等の皮質脊髄路の傷害からの回復治療に大きく貢献する研究になります。

知的財産・論文・学会発表など

- Murabe N et al. (2018) Higher primate-like direct corticomotoneuronal connections are transiently formed in a juvenile subprimate mammal. Sci. Rep. 8 16536
- 村部直之、桜井 正樹 (2024) 発達期に運動ニューロンと一過性結合するマウス皮質脊髄細胞の成体での投射パターン Neuro 2024 (第 47 回日本神経科学大会)

広域カルシウムイメージングによる 機能的感覚統合メカニズムの解明



医学部 生理学講座 助教

吉田 崇将

YOSHIDA, Takamasa



医学

URL : <https://www3.med.teikyoku-u.ac.jp/profile/ja.fd671236d928302d.html>

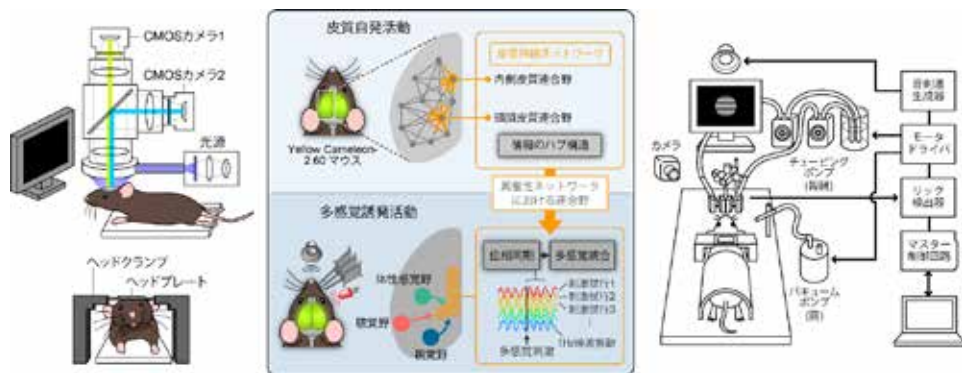
板橋キャンパス

キーワード：大脳皮質、機能的結合性、連合野、多感覚統合

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

脳は視覚や聴覚などの固有の感覚刺激を受けて外界を知覚している。異なる種類の感覚が同時に入力され、それらを統合することによって外界の情報をより早くより正確に知覚することが可能になると考えられる。このような脳内プロセスを多感覚統合といい、多様な動物種で高度に保存された重要な脳機能のひとつであるが、脳のどこでどのようになされているかは解明されていない。本研究では、この感覚統合の神経メカニズムを解明するために、内的な「感覚統合状態」を誘起するようなオペラント条件付けタスク（視聴覚連合課題）をマウスに学習させ、タスク実行中の大脳皮質における神経活動を広域カルシウムイメージングを用いて計測することで、感覚統合の成立を知らせる行動とともに特異的に出現する神経活動とその発現部位を明らかにすることを目的としている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- これまで、多感覚刺激の際に大脳皮質の連合野において徐波振動の位相同期が生じることを発見した
- このことは、脳活動のゆっくりしたリズムの位相が揃うことが多感覚統合の基盤であることを示唆している
- マウスに視聴覚連合課題を学習させ、視聴覚統合が生じた際に正しく反応するように覚えさせる
- 課題遂行中、感覚統合が生じている瞬間に位相同期が脳のどこでどのように生じるか調べる
- 感覚統合の異常が生じるような神経精神疾患の早期発見や治療法の開発への展開が期待される

知的財産・論文・学会発表など

論文

- Michikawa T, Yoshida T, Kuroki S, et al. (2021) Distributed sensory coding by cerebellar complex spikes in units of cortical segments. *Cell Rep.*, 37(6): 109966.
- Kuroki S, Yoshida T, et al. (2018) Excitatory neuronal hubs configure multisensory integration of slow waves in association cortex. *Cell Rep.*, 22(11): 2809-2817.

AI を用いたマウスの微小振戦の検出



医学部 生理学講座 助教

吉田 崇将

YOSHIDA, Takamasa



URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.f6d71236d928302d.html>

医学

板橋キャンパス

キーワード：振戦、行動解析、AI

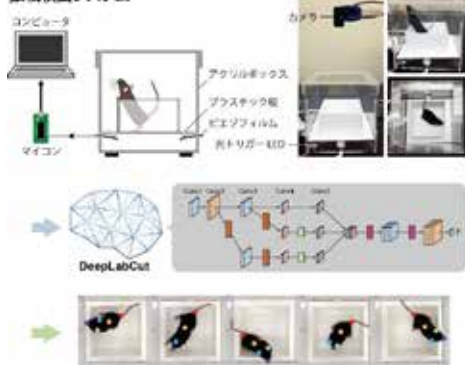
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

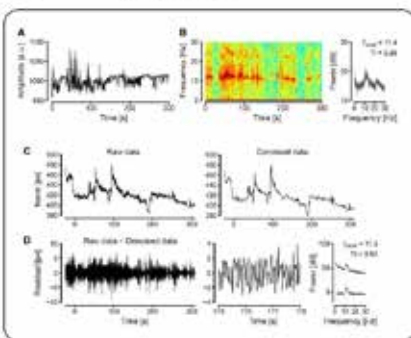
本態性振戦は運動障害の一つであり、小脳系の異常によって引き起こされると考えられているが、そのメカニズムは十分に分かっていない。そのため、本態性振戦モデル動物の振戦を検出・定量し、詳細に評価することで、振戦のメカニズムを理解することが求められている。本研究では、モノアミン酸化酵素阻害薬であるハルマリンによる誘発振戦モデルマウスを用い、その振戦の様子を撮影した動画をAI（深層学習）によって解析して、動画から振戦成分を抽出することに成功した。これにより、本態性振戦モデルマウスの微小振戦を評価する新しい手法を手に入れることができ、パーキンソン病などその他の疾患を含む振戦疾患のメカニズムの解明への発展が見込まれる。さらに、振戦疾患に対する創薬や早期診断補助、患者のQOLの向上など幅広く社会に貢献することが期待される。

医学

振戦検出システム



結果：ハルマリン誘発振戦の検出



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- ・今まで検出不可能だった遺伝学的振戦モデルマウスの微小な振戦を検出・定量可能にする
- ・パーキンソン病や他の小脳性疾患の振戦モデルマウスの微小振戦の検出にも応用可能
- ・今まで不明だった振戦疾患の神経生理学的メカニズムに迫ることができる
- ・疾患モデルマウスの振戦を高精度に定量評価することで振戦疾患に対する創薬研究に展開可能
- ・高精度な振戦検出技術やノウハウはヒト患者の振戦検出・定量評価へも応用可能

知的財産・論文・学会発表など

知的財産

- ・特許 6495731 「行動解析方法」

論文

- ・Ajima A, Yoshida T, Yaguchi K, Itohara S. (2021) Objective detection of microtremors in netrin-G2 knockout mice. *J. Neurosci. Methods*, 351:109074.

細胞診検体を活用した臨床病理学的研究



医学部 病理学講座 助教

渡部 朱織

WATABE, Shiori

URL : <https://researchmap.jp/shiori-watabe>



医学

板橋キャンパス

キーワード：播種性転移、がん微小環境、細胞診、希少がん

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

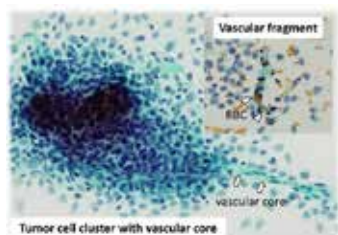
1. 細胞診検体を用いた転移予測因子の探索

液状検体（胸腹水、胸腔・腹腔の洗浄液）の細胞診断では、遠心処理を行った後の沈渣（細胞成分）を診断に用いて、上清部分は廃液としている。我々は、この上清中にも診断学的または予後予測において意義のある因子が含まれていることを明らかにした（下図：文献3より）。現在、播種予測因子の同定を目的として解析を進めている。



2. 希少がんの細胞診標本における形態学的特徴の検討

希少がんは、遭遇する頻度が低く経験する機会が少ないため、診断に難渋することが多い。骨軟部腫瘍では、新たな融合遺伝子の発見に伴って腫瘍の細分類化が進んでいる。例えば、従来Ewing様肉腫とされていた腫瘍は、*EWSR1*-non *ETS* 融合を伴う円形細胞肉腫、*CIC* 遺伝子再構成肉腫、*BCOR* 遺伝子異常肉腫に分けられた。我々は、*BCOR-CCNB3* 肉腫の細胞診標本では、細い血管を伴う腫瘍細胞集塊および血管片が観察されることを明らかにした（右図：文献2より）。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

1. 細胞診検査において通常の標本作製工程では破棄される遠心上清を有効的に活用し、播種予測因子を探索する。播種の予防と治療につながる標的因子を同定することは、細胞診検体の活用の幅を広げ、リキッドバイオプシーに応用可能な新たな検査法となる可能性がある。
2. 遺伝子学的な解析技術の進歩に伴って腫瘍の細分類化が進められており、今後も新たな疾患概念が確立されていくことが予想される。細胞診断学的な形態学的特徴を詳細に検討することは極めて重要であり、この積み重ねにより、希少がんにおいてもより正確な診断につながると考えている。

知的財産・論文・学会発表など

1. Watabe S et al. Cytopathology of Chondromyxoid Fibroma: Report of 2 Cases with Immunocytochemical Expression of GRM1. *Acta Cytol* 2024; 68: 66-72.
2. Watabe S et al. Cytological features of BCOR-CCNB3 sarcoma: Comparison with Ewing sarcoma and synovial sarcoma. *Cytopathology* 2021; 32: 771-778.
3. Watabe S et al. Clinicopathological significance of microRNA-21 in extracellular vesicles of pleural lavage fluid of lung adenocarcinoma and its functions inducing the mesothelial to mesenchymal transition. *Cancer Med* 2020; 9: 2879-2890.

アイトラッキングを用いた X 線透視画像の見やすさを反映する新しい画質評価指標の開発



医学部 脳神経外科学講座 准教授

宇野 健志

UNO, Takeshi

URL : <https://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.html?key=842>



医学

板橋キャンパス

キーワード：アイトラッキング、放射線最適化

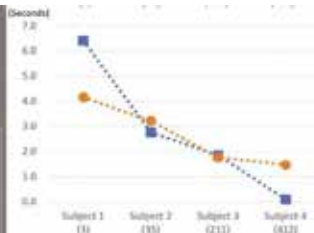
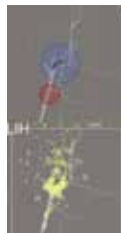
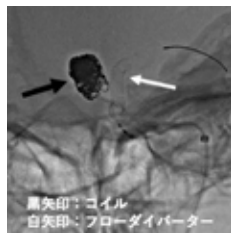
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

カテーテル治療において放射線被ばくの低減は重要な課題だが、放射線量を下げると治療デバイスの視認性が低下し、デバイスの見落としや透視時間の延長につながるリスクがある。放射線量を抑えつつ、デバイスが明確に見える状態を保つことが求められているが、これには視認性と放射線量のバランスを慎重に調整する必要がある。本研究では、透視画像における放射線量と血管内治療器具の視認性との関係を数値的に明らかにし、両者の最適なバランスを探る。

従来、放射線画像の評価にはノイズなどの物理的な指標が使われてきたが、これらが臨床的な「見やすさ」を十分に表しているとは言い難い。そこで、視認性の客観的評価として、アイトラッキングを用いた認知負荷の計測に着目した。視線の動きを追跡することで、医師が関心対象をどの程度の負荷で認知できているかを測定し、その値を画像の視認性の指標として活用する。

さらに、この認知負荷量は観察者の技量や経験によって変動することが考えられ、医師ごとに最適化された放射線量を設定できる可能性があり、治療の精度と安全性の向上が期待される。



Shojima M, et al. Surg Neurol Int. 2020 Oct 21;11:351

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

カテーテル治療の放射線被ばく低減と視認性の最適化は、医療精度の向上と医療従事者の安全確保に直結し、医療機器メーカーや画像技術開発企業にとっても重要な課題である。本研究で導入するアイトラッキングを用いた視認性評価手法は、画像の見やすさを定量化し、放射線量と視認性の最適バランスを科学的に示す。この新たな指標は、医療機器の設計や装置設定の改善に応用可能で、個別化医療の促進と産業界における競争力強化にも寄与しうる。

知的財産・論文・学会発表など

- Uno T, Shojima M, Oyama Y, Yamane F, Shin M, Matsuno A. Anatomical Factors That Impede Using the Radial Artery Approach for Carotid Artery Revascularization. World Neurosurgery, 160: e398-e403. 2022
- Uno T, Shojima M, Oyama Y, Yamane F, Matsuno A. Retrograde endovascular revascularization for chronic total occlusion of the internal carotid artery: a case report. Acta Neurochirurgica, 164: 1015-1019. 2022
- Hirano Y, Shojima M, Uno T, Koizumi S, Oyama Y, Indo M, Saito A, Oya S, Saito N, and Shin M. Custom shaping of distal access catheter for navigation of microcatheter into inferolateral and meningohypophyseal trunk feeders. Journal of Neurosurgery, 16: 1-7. 2023.

新規開発した胎動計による胎児行動学の研究



医学部 産婦人科学講座 講師

鎌田 英男

KAMATA, Hideo

URL : <https://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.ht>



医学

板橋キャンパス

キーワード：胎動、周産期、胎児、胎動計

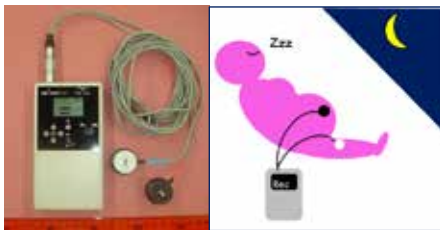
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

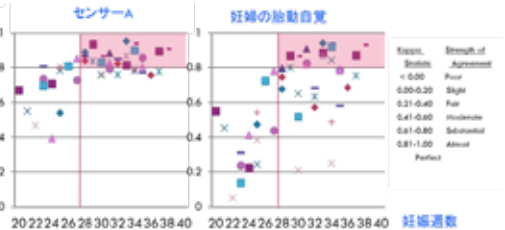
胎動は胎児 well-being や神経学的発達を反映する重要な指標であるが、現在、自宅での胎動観測は妊婦の自覚に頼ってる。しかし、胎動自覚は主観的な計測であることや、夜間睡眠中の胎動を観測することができないため、客観的に長時間モニターする実用的な機器が求められてきた。そこで我々は、これを可能とするために振動を高感度で検出する静電容量型加速度センサーを利用した胎動計 (Fetal movement acceleration measurement recorder : FMAM recorder) の開発・研究を行っている。

これまで、自宅で妊婦自身がこの胎動計で夜間睡眠中の胎動記録が可能であることを確認した。また、超音波断層法で観測した胎動と、胎動計、妊婦の胎動自覚との一致度をそれぞれ解析したところ、センサーの方が有意に高いことが示された。さらに、FMAM recorder で計測した胎動のうち、一晚あたり4時間以上記録可能であった正常妊娠分娩経過をとった例のデータを集積し、標準曲線を作成した。その他にも胎動の男女差や胎動と出生体重との関係、胎児発育不全児の胎動、胎児しゃっくり様運動などの研究を行なった。

今後も胎動から胎児生理学、周産期予後または長期予後についての研究をおこなっていく。



胎動計：FMAM recorder
特に睡眠中の胎動を、妊婦自身で装着し記録する。



Ryo E, Nishihara K, Matsumoto S, Kamata H. A new method for longterm home monitoring of fetal movement by pregnant women themselves. Med Eng Phys 2012;34:566-72.

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

FMAM recorder は超音波断層法、胎児心拍数計測に続く第3のME機器として、胎児の生理的運動の変化から神経学的発達過程をみすえ、さらには胎内環境を把握するための臨床応用にまで発展していく可能性がある。

これまではデータをSDカードで記録し、そのデータを後に解析していたが、これからはリアルタイムで解析し、胎動減少や一定の無胎動時間があった時にアラームなどで妊婦に知らせ、胎児の状態悪化を早期に発見するシステムの構築が重要と考えている。

知的財産・論文・学会発表など

- Ryo E, Yatsuki K, Kamata H, et al. Gross movement counting of fetuses conceived with assisted reproductive technology using a fetal movement acceleration measurement recorder. Sci Rep 2024; 14, 23539
- Ryo E, Yatsuki K, Seto M, Kamata H, et al. Continuous monitoring of fetal gross movement and maternal glucose level using newly-developed methods. Am J Obstet Gynecol Glob Rep 2023; 3: 100197.

低侵襲食道癌手術への挑戦



医学部 外科学講座 病院准教授

清川 貴志

KIYOKAWA, Takashi



URL : <https://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.html?key=594>

医学

板橋キャンパス

キーワード：腹腔鏡手術、低侵襲、ロボット手術

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

内視鏡手術支援ロボット（da Vinci Surgical System：下図）を使用し行うロボット支援下手術は、3D 立体下の拡大視効果、手振れ防止機能、多関節機能などにより術後の合併症を減らすことができると言われている。特に体の深部の狭い空間での手術操作に優れている。

食道癌の手術は解剖学的に開胸術と開腹術の両方を行う必要があり、高度侵襲手術である。特に開胸手術では肺を虚脱させ、圧排する必要があるため肺に高度の侵襲が加わるため死亡につながる術後肺炎のリスクが高い。



ロボット手術が導入されたことにより腹腔内から縦隔内の手術を行うことが可能になり、非開胸で肺に侵襲を加えずに食道癌の手術が行われるようになったが高度な技術が要求されるためごく一部の施設でしか行われていない。当院では胃癌手術に対してロボット手術の導入が成功し技術的に向上したためロボット支援下非開胸食道癌手術の導入を試みる。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

従来の食道癌手術は消化器癌の手術でも1, 2を争うような高度侵襲手術であり、死亡率も高い。このロボット手術での報告されている成績では患者のQOLが上昇している。

近年ロボット手術は急速に普及している。当院でも次世代の外科医の教育としても最先端の手術導入は必須である。

知的財産・論文・学会発表など

- Mori K., Yamagata Y., Aikou S., Nishida M., **Kiyokawa T.**, Yagi K., Yamashita H., Nomura S., Seto Y. Short-term outcomes of robotic radical esophagectomy for esophageal cancer by a nontransthoracic approach compared with conventional transthoracic surgery. Diseases of the Esophagus. 2016; 29:429-34
- 2024 年 日本外科学会定期学術集会
- 2023 年 日本消化器外科学会総会

高度な手術シミュレーションを可能にする 高精細 3D computer graphics model の開発



医学部 脳神経外科学講座 講師

後藤 芳明

GOTO, Yoshiaki



医学

URL : <https://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.html?key=1263>

板橋キャンパス

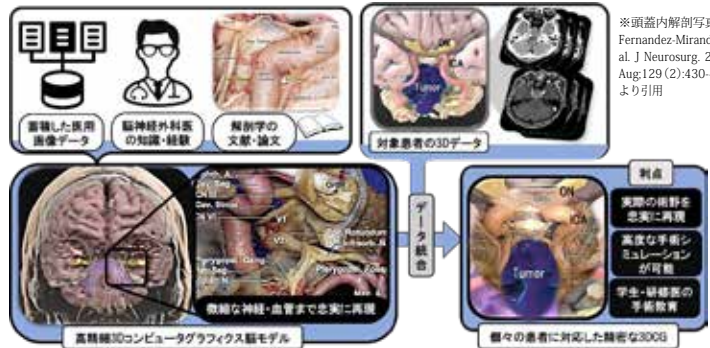
キーワード：手術シミュレーション、3DCG、脳神経外科手術

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

頭蓋内の最深部に発生する、頭蓋底腫瘍（髄膜腫、神経鞘腫、脊索腫など）や間脳下垂体腫瘍（下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫など）に対する脳神経外科手術では、病変へのアプローチルート及び病変近傍に、MRI や CT などの画像上では確認するのが困難な、微細な細動脈・静脈や神経組織が存在し、これらの解剖構造を損傷することで、視機能の悪化や下垂体機能不全、意識障害など、重度の後遺症を呈することとなる。現時点では、最新の画像技術を以てしても、こうした重要な微細解剖構造と病変の位置関係を術前に正確に把握することは不可能である。このため外科医はしばしば、手術時に初めて微細重要解剖構造と病変の関係を認識し、瞬時の判断を迫られる状況を経験する。

本研究では、新たな高精細の 3D computer graphics (3DCG) 脳モデルを作成し、患者画像情報 (CT/MRI/Angiography) と統合することで、個々の患者病変と周囲構造の関係性を精密に再現した、テーラード高精細 3DCG を作成するシステムを開発することを目的とする。このシステムにより、外科医は今まで以上に、実際の術野の情報を詳細に再現した、高度な手術シミュレーションを行うことができ、更にチーム内で情報共有・検討することで、手術の安全性の向上、手術成績の改善が期待され、チーム医療の向上や若手医師の教育にも貢献できることが期待される。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究で開発を目指す高精細 3DCG により、術野の解剖構造を正確かつ三次元的に把握することが可能となる。これは術者の術前・術中支援となる臨床的意義に加え、学生・研修医に対する教育としても有用性が高い。またこのシステムは頭頸部のみならず、体幹部等の全身に応用することが可能であり、新たな人体解剖モデルとして様々な分野に応用できる可能性がある。

知的財産・論文・学会発表など

- Goto Y, Higuchi F, Hiwatari M, Sasajima Y, Shin M: Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Intracellular Mixed Germ Cell Tumors. *World Neurosurg* 2024, 186:165.
- Goto Y, Kawaguchi A, Inoue Y, Nakamura Y, Oyama Y, Tomioka A, Higuchi F, Uno T, Shojima M, Kin T, Shin M. Efficacy of a novel augmented reality navigation system using 3D computer graphic modeling in endoscopic transsphenoidal surgery for sellar and parasellar tumors. *Cancers (Basel)* 2023;4:15(7): 2148

デバイスを用いた運動特徴の抽出と臨床応用



医学部 脳神経内科学講座 教授

小林 俊輔

KOBAYASHI, Shunsuke



URL : <https://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.html?key=1076>

医学

板橋キャンパス

キーワード：機械学習、時系列データ解析、パーキンソン病、失語症、音響解析

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

神経疾患では病巣によって特徴的な運動パターンや固有の周期をもつ異常運動がみられ、医師はそれを経験と知識に基づき分類評価し診断を考える。すなわちエキスパートブレインが動きのパターン認識と疾患分類を行っているわけである。その内在化されたプロセスをセンサデータや画像の数理解析により客観化・定量することは情報工学的手法の開発の観点からも疾患理解や臨床応用のためにも重要であるが、そのような試みはほとんどなされていない。

私たちはパーキンソン病などの神経疾患の患者の書字やジェスチャー動作や、脳損傷により失語症や構音障害を持つ患者の発語データを音響解析し、その特徴量をバイオマーカーとして臨床症状の定量的指標として活用することを目標に研究を行っている。



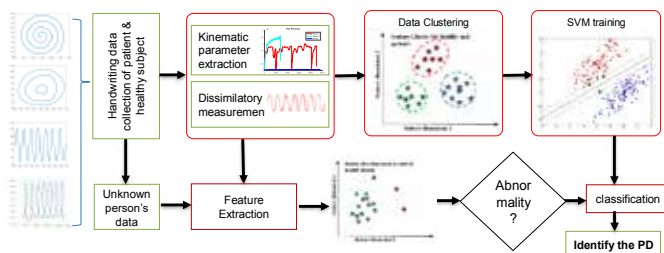
タブレットを用いた
書字動作の記録



前頭葉機能検出の
ための手の運動



ジェスチャー記録
センサーを用いた
動作のデータ化



ペンタブレットで記録した書字データを機械学習で評価分類しパーキンソン病の診断をするアルゴリズム

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

人口の高齢化と共に、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中など神経疾患の患者数は増加の一途である。それらの神経疾患の症状である動作、行動の異常を定量的に測定しデータを集積することは、昨今飛躍的に進歩するデータサイエンス、人工知能を用いた診断評価への道につながる。特に症状の正確な定量化は臨床試験の評価において今後重要になると考える。

知的財産・論文・学会発表など

- Shin JP, Kobayashi S et al. Classification of hand-movement disabilities in Parkinson's disease using a motion-capture device and machine learning. IEEE Access 12, 52466-79, 2022
- Wiratman W, Kobayashi S, et al. Assessment of cognitive and motor skills in Parkinson's disease by a robotic object hitting game. Front Neurol, 2019; 28;10:19.
- Kobayashi S, et al. Dopaminergic influences on risk preferences of Parkinson's disease patients. Cogn Affect Behav Neurosci, 2019; 19(1):88-97.
- Ounjai K, Kobayashi S, Takahashi M, et al. Active Confirmation Bias in the Evaluative Processing of Food Images. Sci Rep, 2018; 8(1):1684

エビデンスプラクティスギャップの縮小に関する研究



医学部 整形外科学講座／臨床研究センター 講師

坂 なつみ

SAKA, Natsumi



医学

URL : <https://researchmap.jp/natsumi613>

板橋キャンパス

キーワード：ガイドライン、メタアナリシス、女性医師問題

SDGs 目標 10：人や国の不平等をなくそう

研究の概要

エビデンスプラクティスギャップの縮小に関する研究

・ガイドライン作成

日本において質の高いエビデンスに基づき、日常診療に容易に反映できるガイドラインの作成を目指しています。このガイドラインは、整形外科および感染症分野で、医療現場における診療の標準化と治療の質の向上に貢献することを目指しています。医師が迅速かつ適切な判断を下せるようサポートし、患者の治療成績の向上や医療の効率化にも寄与することを期待しています。

・エビデンスプラクティスギャップを明らかにする研究

日本の整形外科領域で、保険データを用いて質の高いエビデンスと実際の日常診療の差異を明らかにする研究を行っています。これにより、診療の改善と標準化を目指しています。



女性外科医の就労や勤務環境に関する研究

・女性外科医による手術成績の比較に関する研究

・日本において女性整形外科医の学術的なキャリア形成が難しいことを明らかにした研究

これらを通じて、いまだ数が少ない女性外科医を取り巻く構造的問題を明らかにし、女性外科医が働きやすい環境の構築を目指しています。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

私の研究は、整形外科領域と感染症領域における診療ガイドラインの作成に貢献し、医療現場における診断や治療の標準化と改善を目指しています。エビデンスに基づくガイドラインを提供することで、医師が迅速かつ的確な判断を下せる環境を整え、患者の治療成績向上や感染予防に貢献します。また、医療費の削減や治療の質の向上にも寄与し、実学として医療全体の発展に貢献することを目指しています。

知的財産・論文・学会発表など

- Saka N et al. Comparison of Postoperative Outcomes Among Patients Treated by Male Versus Female Surgeons: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg. 2024 Dec 1; 280(6): 945-953.
- Saka N et al. Effect of topical vancomycin powder on surgical site infection prevention in major orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. J Hosp Infect. 2024 Aug; 150: 105-113.
- MRSA 感染症の診療ガイドライン 2024 (日本化学療法学会、日本感染症学会)

高血圧と腎臓病の個別化医療に向けた尿エクソソームの活用



医学部 内科学講座 教授

柴田 茂

SHIBATA, Shigeru

URL : <http://www.2.med.teikyo-u.ac.jp/nephrology>



医学

板橋キャンパス

キーワード：生活習慣病、エクソソーム、個別化治療

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

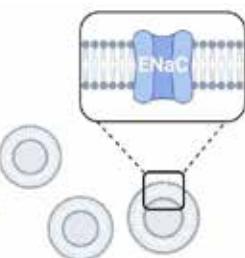
研究の概要

- 高血圧や慢性腎臓病は心血管病・腎不全等の発症を介して日本人の健康に重大な影響を及ぼしており、その対策は喫緊の課題となっています。

高血圧・腎臓病患者

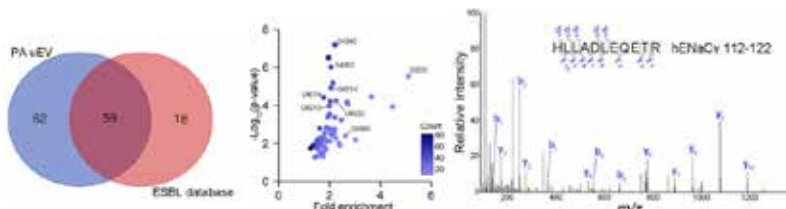


尿検体



エクソソームの単離・解析

- 日本における高血圧患者は約4300万人、慢性腎臓病患者は約2000万人と推計されていますが、背景にある病態は多様であり、個々人の状態にあわせた個別化医療の実践が望まれています。
- 内科学講座腎臓研究室では、横浜労災病院や中央RI教育・研究施設との共同研究のもと、高血圧患者尿からエクソソーム画分を単離し、質量分析装置を用いて網羅的なタンパク質の解析を実施しました。その結果、1940ものタンパク質が同定され、既存のデータベースとの比較等のバイオインフォマティクス解析を経て、患者尿に選択的に認められた62のpathwayを明らかにし、ナトリウム輸送を担うタンパク質(ENaC)が病勢を反映することを報告しました(Hypertension 2024)。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

今回用いた手法は、理論的には全ての腎臓病疾患に適用することが可能であり、研究の進展により新しいバイオマーカの開発や、個別化医療の実践に資することが期待できます。

知的財産・論文・学会発表など

- (特許出願中) 出願番号：特願 2024-146017「高血圧の診断を支援する方法、及び尿由来細胞外小胞中のENaC γ 断片を検出するためのキット」
- 論文：Hayama Y, Kuribayashi-Okuma E, Fujii N, Ochiai-Homma F, Yamazaki O, Tsurutani Y, Nishikawa T, Shibata S. ENaC γ in Urinary Extracellular Vesicles as an Indicator of MR Signaling in Primary Aldosteronism. Hypertension. 2024 Dec; 81(12): 2457-2467

術者の“4 次元的思考”をサポートする 人工知能搭載脳神経外科手術支援システムの開発



医学部 脳神経外科学講座 教授

辛 正廣

SHIN, Masahiro



医学

URL : <https://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.html?key=1262>

板橋キャンパス

キーワード：仮想現実、人工知能、頭蓋底腫瘍、脳神経外科手術

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

脳神経外科の手術では、脳深部に存在する血管病変（脳動脈瘤）や腫瘍性病変（頭蓋底腫瘍）に対し、周辺の重要解剖である脳・神経組織、血管構造を損傷しないよう、細心の注意を払って病変に到達し、処置を行うことが必須条件となる。手術中の術野認識能力に基づいた臨床的判断を行うには、3 次元的に術野全体を捉えて、視認できる部分を超えた解剖情報を俯瞰的に認識し、次の手順による結果を予測し、瞬時に決定する「4 次元的思考」が必要であり、治療成績を大きく左右する。一方で、教育においても、医学生や研修医にとって、教科書的な解剖の理解を基に、脳神経外科手術の限られた範囲の術野解剖を把握することが困難な場合が多く、術前に行った 2D 検査画像や簡易的な 3D 画像から術野の状態を予測できるようになることが、術者教育の中で最も時間のかかるステップとなっている。

本研究は、術前画像データを入力して、患者頭部の 3D virtual reality simulation model (3D VRS model) を作成する深層学習装置の機能をさらに向上させ、得られた 3D VRS model を手術中の術野映像に real time に投影・搭載できる新たな画像認識技術を開発することにある。



医学

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究で開発を目指す、新たな画像認識技術により、術者の経験に関わらず、術野の状態を包括的に把握することが可能となり、現行の脳神経外科手術が抱える、根本的な問題を解決する術前検討・術中支援システムの開発を目指すものである。さらには学生教育、研修医教育から高難度手術の修得を目指す専門医の術者教育、さらに、術者の real time 遠隔指導にも応用可能となる。

知的財産・論文・学会発表など

1. Kawaguchi A, **Shin M**, Hasegawa H, Shinya Y, Shojima M, Kondo K. Endoscopic extended transclival approach for lower clival meningioma. World Neurosurg. 2022 May 2;164:117.
2. Yoshida S, **Shin M**, Kin T, Saito N. 3-dimensional computer graphics model elucidating involvement of intraparenchymal venous malformation in trigeminal nucleus of brachium pontis with intractable trigeminal neuralgia. J Clin Neurosci. 76:205-207, 2020

乾癬モデルマウスにおける 表皮 resident memory T cell (TRM) の解析



医学部 皮膚科学講座 主任教授
多田 弥生 TADA, Yayo

URL : <https://moderma.wixsite.com/derma/doctors>



医学

板橋キャンパス

キーワード：乾癬、表皮、resident memory T cell (TRM)、IL-17A

研究の概要

乾癬は皮膚の紅斑・表皮肥厚・隣屑を特徴とする慢性炎症疾患で、その病態形成にはIL-17/IL-23 サイトカインネットワークが重要である。(Fig.1) 近年、マウスの皮膚にTLR7/8のリガンドであるイミキモドの連日塗布によって乾癬様皮膚炎を誘導できることが判明し、乾癬モデルマウスとして広く使われている。また、乾癬には様々なメモリー細胞も関与しており、最近乾癬患者で特徴的な resident memory T cell (T_{RM}) の存在が報告されて注目を集めている。表皮内で確認されたこの T_{RM} は、治療後の寛解病変部においてもIL-17A産生能を持ったまま残存している (Fig.2)。我々は、乾癬モデルマウスの表皮においても同様の特徴を持った T_{RM} を検出することに成功したため (Fig.3)、この細胞が乾癬の病態にどのように関与しているの明らかにしたいと考えている。

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

< 乾癬の免疫学的病態 >

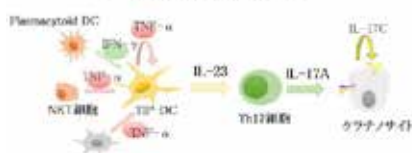


Fig.1 < 乾癬患者で報告された T_{RM} >



Fig.2

⇒ 表皮の T_{RM} はCD49aにより2種類に大別され、
乾癬の病変部ではCD49a陽性細胞が多く存在する

< IMQ塗布後4週間経過したマウス表皮で認められた T_{RM} >

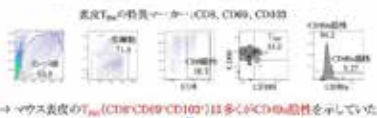


Fig.3
⇒ マウス表皮の T_{RM} (CD8⁺CD69⁺CD103⁺) は多くがCD49a陽性をしていて、
乾癬患者において報告された T_{RM} の特徴と一致した

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

乾癬は皮膚の再燃を繰り返すことが多い慢性の炎症性皮膚疾患だが、いまだにその原因は解明されていない。最近乾癬患者において報告された T_{RM} は、寛解した病変部でもIL-17A産生能をもったまま残存していることから、皮膚の再燃に関与していると考えられる。本実験系において、 T_{RM} の特性を明らかにし、皮膚再燃への関与を調べることで、皮膚の再燃抑制へと繋がるのではないかと期待している。

知的財産・論文・学会発表など

- 1) Uchida H, Kamata M, Tada Y et al. Apremilast downregulates interleukin-17 production and induces splenic regulatory B cells and regulatory T cells in imiquimod-induced psoriasiform dermatitis. J Dermatol Sci. 104: 55-62, 2021
- 2) Shibata S, Tada Y et al. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells. Nat Commun. 15: 6: 7687, 2015

NLRP3 インフラマソームの制御機構の解明



医学部 内科学講座 助手

津久井 大輔 TSUKUI, Daisuke

(共同研究者) 医学部 内科学講座 教授 河野肇

URL: <https://researchmap.jp/TR2>



医学

板橋キャンパス

キーワード：慢性炎症、膠原病、動脈硬化症、NLRP3 インフラマソーム

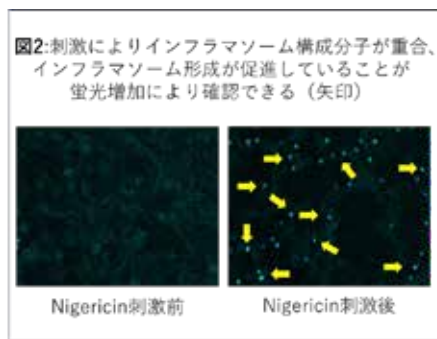
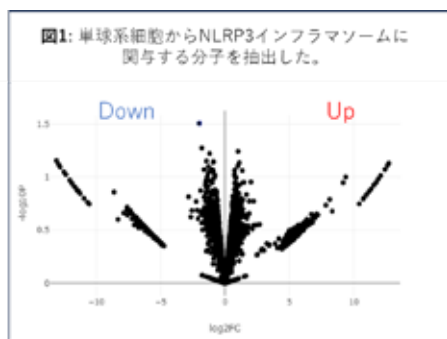
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

- ・関節リウマチに代表される膠原病は動脈硬化が合併症・死因の1つとなり、両者は慢性炎症を共通の病態としている。中でもIL-1 β 等の様々な炎症性メディエーターを産生するNLRP3 インフラマソームに注目している。NLRP3 インフラマソームを標的とした治療には不応例が存在するため、そのメカニズムを解明することで新規治療標的を探索する。
- ・本研究では、*in vitro* でNLRP3 インフラマソームに関与する分子を同定し(図1)、同定した分子をNLRP3 インフラマソーム形成レポーター細胞に発現させ、その影響を観察する(図2)。最終的に、動脈硬化モデルマウスや膠原病患者血清を用いて同定した分子が病因・疾患活動性マーカーになりえるか、*in vivo* で評価する。

1. NLRP3インフラマソーム 制御因子を抽出

2. 抽出した因子の影響を レポーター細胞で評価



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

新たな治療法に加え、NLRP3 インフラマソームは、膠原病や動脈硬化だけでなく、認知症における神経炎症の進行、糖尿病におけるインスリン抵抗性の形成、慢性腎疾患における線維化促進など、幅広い疾患に関与しており、これらの分野への波及効果も期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

- ・ D Tsukui, Y Kimura, H Kono. GM-CSF receptor/SYK/JNK/FOXO1/CD11c signaling promotes atherosclerosis. *iScience*. 2023 Jul 11; 26 (8): 107293.
- ・ D Tsukui, Y Kimura, H Kono. Suppression of atherosclerosis by inhibiting the transcription factor FOXO1. PCT application filed in 2023 (PCT/JP2023/025687).

iPS 技術で心臓老化に迫る



医学部 内科学講座 准教授

筒井 健太

TSUTSUI, Kenta

URL : https://researchmap.jp/tsutsui_kenta



医学

板橋キャンパス

キーワード：心臓老化、早期診断・早期治療、iPS 細胞

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

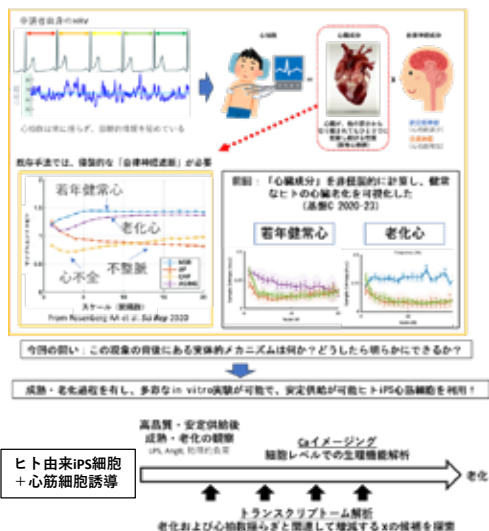
研究の概要

近年急増している心不全など心疾患の予後を改善するため、根本的原因である「心臓老化」を診断する手法が求められる。私たちは、「心臓老化」を一つの疾患概念として確立し、診断と治療の対象となる未来を見据えて、その診断手法の確立について一貫して研究している。

近年、動物実験での知見に立脚し、明らかな心疾患を有さない 2 - 80 歳の患者のデータから、心拍数の揺らぎ情報の詳細な解析が、心臓老化の非侵襲的診断手法になりうることを見出した。今後、その診断精度を高め、実体的なメカニズムについての洞察を得るため、分子生物学的アプローチが必要である。しかし、心臓老化を研究するための実用的でかつ臨床応用に際して解釈が容易なプラットフォームが欠けている。

本研究では、

1. ヒト iPS 細胞誘導心筋細胞を用いた心臓老化研究モデルの確立と、
2. 同モデルを用いた心筋老化と強く関連する物質 X の同定とその機能解析 を行う。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ヒト線維芽細胞より iPS 細胞を誘導し、成熟ヒト心筋細胞を安定供給することで、現実的な時間軸で心筋細胞の経時的劣化のメカニズムを明らかにする。他の選択肢として、HL-1 など不死化細胞が用いられるが、不死化細胞ラインを健康心筋細胞の老化性変化をどの程度とらえることができるかという点で問題がある。iPS 心筋細胞はヒト心筋細胞と似ており、また基本的に幼若で、これを成熟させる技術は同分野での基幹技術といえる。この中で心筋細胞の老化を確認することは現実的であると考え。このモデルであれば、現実的な時間軸の中で、かつ人の心臓老化を考えるうえで解釈可能な探索的研究ができるのではないかと考える。

知的財産・論文・学会発表など

- ・令和 5-8 年 文部科学省研究科研費 代表 基盤研究 (C) ヒト iPS 細胞由来成熟心筋細胞を用いた CNP 動態の解明 R5-R7 年度、23K08261 (研究分担者)
- ・令和 3-5 年 文部科学省研究科研費 代表 基盤研究 (C) 心拍揺らぎを用いたヒト心臓老化の診断確立 R3-R5 年度、21K08847 (研究代表者)
- ・Weiser I, Tsutsui K, et al. (corresponding) Sci Rep 2023 Nov 1; 13 (1) : 18875.

マイクロ流体デバイス技術を用いた自動化オンチップ 細胞診断システムの開発



医学部 産婦人科学講座 主任教授

長阪 一憲

NAGASAKA, Kazunori



医学

URL : <http://teikyo-obgyn.com/laboratory/index.html>

板橋キャンパス

キーワード：マイクロ流体デバイス、一細胞診断、子宮頸がん、機械学習

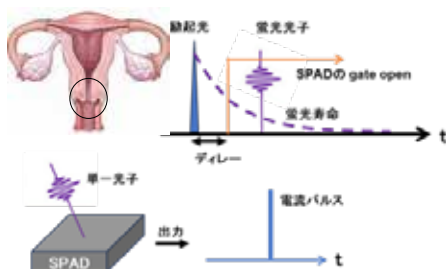
研究の概要

本研究では、子宮頸がん検診の精密検査を自動化することを目的とし、2次元フローサイトメトリーを活用した次世代細胞診断システムを開発することを目指している。

我々がこれまでの研究にて開発した高感度な蛍光検出・フロー制御の並列化をすることが可能なシリコン集積回路技術および、一細胞解析レベルでの高精度操作ができる Electroactive Microwell Array (EMA) を癒合させた新規かつ革新的なマイクロ流体デバイス装置を用いて、臨床応用を進めている。

患者より擦過採取された子宮頸部細胞検体を用いてデバイス装置内で処理、解析を行うことで、発癌への進展リスクを数値化し、細胞診断の補完的検査として利用が可能である。自動的な評価による子宮頸がん検診システムは、子宮頸癌の早期発見・進展リスクの評価といった予防戦略に多大な貢献ができる。本デバイスの実現化によって、子宮頸部細胞検体による発癌進展リスクを数値化し、機械学習により自動的な評価が可能になる。

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本手法の普及により、毎年約 10 万人以上が受ける侵襲性の高いコルポスコピー下狙い組織診を代替し、より低侵襲で簡便な子宮頸がん検診が実現する。デバイス機器により、子宮頸がん検診の自動化および子宮頸癌への進展リスク評価が可能となれば、国内外の子宮頸がん検診精度管理の地域差を是正できる可能性がある。特に子宮頸癌罹患率・死亡率が高いアジア、アフリカ諸国では、検査体制、予防プログラムが整備されていない国が多い。本機器が診断の現場に実用化されることで、世界の子宮頸癌予防戦略に多大な貢献が期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

- Hashimoto K, Kumagai T, Nomura K, Miyagawa Y, Tago S, Takasaki K, Takahashi Y, Nishida H, Ichinose T, Hirano M, Hiraike H, Wada-Hiraike O, Sasajima Y, Kim SH, **Nagasaka K**. Validation of an on-chip p16ink4a/Ki-67 dual immunostaining cervical cytology system using microfluidic device technology. Sci Rep. 2023 Oct 10; 13 (1) : 17052. doi: 10.1038/s41598-023-44273-6.
- Hashimoto K, Miyagawa Y, Watanabe S, Takasaki K, Nishizawa M, Yatsuki K, Takahashi Y, Kamata H, Kihira C, Hiraike H, Sasamori Y, Kido K, Ryo E, **Nagasaka K**. The TGF- β /UCLH5/Smad2 Axis Contributes to the Pathogenesis of Placenta Accreta. Int J Mol Sci. 2023 Sep 5; 24 (18) : 13706. doi: 10.3390/ijms241813706.
- Takeuchi M, **Nagasaka K**, Yoshida M, Miyagawa Y, Kawata Y, Hiraike H, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Kim SH, Fujii T On-chip immunofluorescence analysis of single-cervical cells using an electroactive microwell array with barrier for cervical screening Biomicrofluidics 2019 Jul 30;13 (4) : 044107. doi: 10.1063/1.5089796. eCollection 2019.

悪性神経膠腫における TMZ 治療による細胞老化機構の解明と新治療の開発



医学部 脳神経外科学講座 講師

樋口 芙未

HIGUCHI, Fumi

URL : <http://neuros-teikyo.com/kenkyu/index.html>



医学

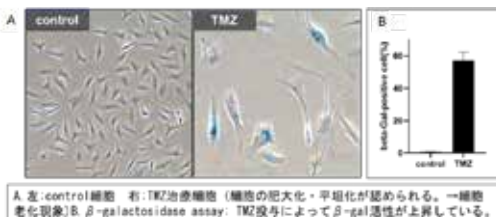
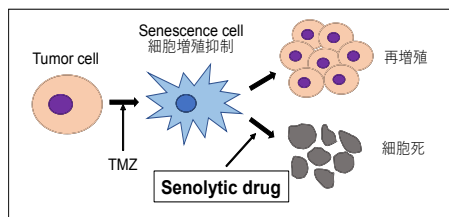
板橋キャンパス

キーワード：細胞老化、神経膠腫、化学療法

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

神経膠腫は治癒困難な脳悪性腫瘍であり、摘出術に加えてアルキル化剤テモゾロミド (TMZ) による化学療法と放射線治療を追加する集学的治療が標準治療である。しかし、ほぼすべての症例で再発を免れず、高い有効性を有する治療法は未だない。患者の予後改善のためには、**革新的な化学療法の開発が重要な課題であるが、現標準治療薬である TMZ の効果を効率的に高めることは、早期に臨床応用可能で、最も現実的な治療戦略といえる。**我々はこれまで、DNA 損傷反応や修復機構への介入により TMZ の治療効果を高める基礎研究を行ってきた。その過程で、細胞形態の変化に注目することで、TMZ により神経膠腫細胞に細胞老化が引き起こされていることを見出した。しかしながら、細胞増殖抑制効果を認めるものの、細胞老化状態から細胞死に至らず、経時的に再増殖に転じていた。そこで**本研究では、TMZ 治療によって神経膠腫細胞にみられる細胞老化の分子生物学的機序を解明する。さらに、細胞老化が誘導された神経膠腫細胞を選択的かつ効率的に細胞死へと誘導する、新たなアプローチを創出する。**これにより、TMZ 治療の効果を飛躍的改善させる、早期実行可能な併用治療の開発を行う。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

細胞老化現象は近年、加齢性疾患を中心にそのメカニズムの解明がすすみつつある。老化細胞と正常細胞の細胞生物学的特性の違いを標的として老化細胞に選択的に細胞死を誘導する 'senolysis' という新しい治療概念が提唱され、がん治療領域においても注目されている。本研究の成果は、神経膠腫に対する治療効果の高いあらたな化学療法を提供するだけでなく、多くの悪性腫瘍に対する新しい治療概念を提供することができる。

知的財産・論文・学会発表など

- Higuchi F, Nagashima H, Ning J, Koerner MVA, Wakimoto H, Cahill DP. Restoration of Temozolomide Sensitivity by PARP Inhibitors in Mismatch Repair Deficient Glioblastoma is Independent of Base Excision Repair. Clin Cancer Res. 2020; 26 (7) : 1690-9.
- 樋口芙未、宇塚岳夫、角拓真、岩田佳代子、秋元一三、阿久津博義、辛正廣「Temozolomide は細胞老化を誘導して膠芽腫細胞の増殖を抑制する」第 41 回日本脳腫瘍学会学術集会 2023 年 12 月 3 日～5 日

二酸化炭素送気胸腔内陽圧による胸腔鏡手術の片肺換気と血行動態に与える影響



医学部 麻酔科学講座 病院教授

安田 篤史

YASUDA, Atsushi

URL : <http://www.teikyo-masui.jp/ikyokuin.html>



医学

板橋キャンパス

キーワード：呼吸器外科麻酔、胸腔内陽圧、呼吸循環

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

【背景】

二酸化炭素 (CO₂) 送気胸腔内陽圧による胸腔鏡手術時の術野確保は、胸腔鏡補助下食道切除、ロボット支援下内胸動脈剥離、ロボット支援下縦隔腫瘍切除などで行われるが、片肺換気と血行動態に与える影響について検討が必要であり、データを収集し解析を行う。

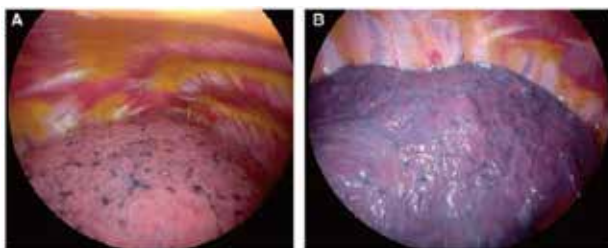
【方法】

対象は肺小型結節に対する胸腔鏡下肺部分切除に際し CO₂ 送気胸腔内陽圧によって術側肺を完全脱気させ、肺エコー検査で病変の描出を試みた症例である。

全身麻酔、ダブルルーメンチューブ挿管、麻酔維持はセボフルラン 1 MAC 相当、レミフェンタニル持続静注 0.2 µg/kg/min、片肺換気設定は FiO₂ 100%、一回換気量 6 ml/kg、呼吸回数 12 回 / 分、PEEP 5 mmHg で行った。

【測定項目】

ピーク胸腔内陽圧
胸腔内陽圧時間
平均血圧
心拍数
SpO₂
EtCO₂
気道内圧



(A) Before use of CO₂ insufflation. (B) After the use of CO₂ insufflation, complete lung collapse and a dark red tissue are noted.

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery (2017) 1–3

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

今後ロボット支援下胸腔鏡手術が増えてくる可能性があり、二酸化炭素 (CO₂) 送気胸腔内陽圧による胸腔鏡手術時の術野確保の使用頻度も増えてくると予想される。

麻酔科医としては、二酸化炭素 (CO₂) 送気胸腔内陽圧による胸腔鏡手術時の呼吸循環生理の理解とトラブルシューティングが必要となってくる。

この研究を通じて、安全に二酸化炭素 (CO₂) 送気胸腔内陽圧胸腔鏡下手術・麻酔が遂行できるようにしていきたい。

知的財産・論文・学会発表など

- ・安田篤史、白井俊、上原浩文、川村雅文、近藤浩史、澤村成史：二酸化炭素送気胸腔内陽圧胸腔鏡の分離肺換気と血行動態に与える影響。日本麻酔科学会 第 65 回学術集会 ポスター発表 (2018)
- ・安田篤史、本庄鷹浩、原田真依、山内良兼、上原浩文、白井俊、川村雅文、澤村成史：胸腔鏡下肺手術中の二酸化炭素による胸腔内陽圧が片肺換気と血行動態に及ぼす影響。帝京医学雑誌 第 46 巻 4 号 171-8 頁 (2023)

臨床応用に向けた力学シミュレーションモデルの構築



医学部 外科学講座 准教授

山内 良兼

YAMAUCHI, Yoshikane

URL : <https://researchmap.jp/yoshikaney>

医学

板橋キャンパス

キーワード：構造解析、流体解析、肺虚脱、呼吸器外科手術

研究の概要

背景と目的

呼吸器外科手術において分離肺換気や胸腔陽圧使用時に十分な肺虚脱が得られないケースがあり、これが手術の安全性を脅かす要因となっていた。本研究では、呼吸器外科手術における重要な課題である肺虚脱の問題に対して、バイオメカニクスを応用した新しいアプローチを検討している。

ブタ肺を用いた基礎的研究

工業用 CT を用いて精密な 3 次元モデルを作成した。この過程で、気管支壁の胸腔陽圧への脆弱性や、20% ひずみ付近での線形弾性体に近い特性、筋繊維パネ剛性が軟骨の 1/8.26 であることなど、重要な力学的特性が明らかになった（右上図）。

実際の手術症例の CT データを用いた研究

肺虚脱良好例と不良例の比較分析を実施した。その結果、肺虚脱不良例では中樞気道付近に特徴的な局所的陰圧領域が存在すること、気道分枝の位置や気流の干渉パターンが肺虚脱の成否に影響を与える可能性があること、などが明らかになった（右下図）。

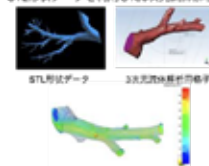
今後の展開

術前 CT データから理論力学モデルを構築し、適切な肺虚脱を得るための条件設定を複数症例で検討することで、肺虚脱最適化プロトコルの確立を目指している。

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

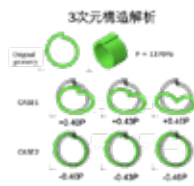
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

5L形状データを用いた3次元流体解析



3次元構造解析

3次元構造解析：気管支および気道
流体力学シミュレーションにより、流速が上がって局所的陰圧領域が広がる場所（赤色）を特定できた。この部位が実際の気管支開通を内視鏡で確認した。

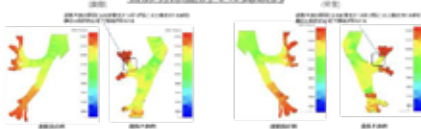


上記のように精密な力学モデルを作成し、気管支内圧を上げ気管支開通（Case 1）と気管支内圧を下げた場合（Case 2）のシミュレーションを行った。気管支内圧が上がると、気管支が拡張し開通が促進してしまいう一方、気管支内圧が上がると、気管支開通がほとんど変化しないことを示した。

ヒトデータを用いたモデル作成とCFD流体解析

- ・肺動脈下に肺動脈を付けたモデルでの血流解析と肺動脈不良例の比較を実施
- ・上記結果から流体力学解析をメインに検討すべきと考え、後述CTデータから流体力学モデルを構築した。
- ・中樞気道が太く、末梢部に10cm程度の気道開通を特定して解析した
- ・流体力学シミュレーションにより、局所的な静圧低下の部位を特定でき、結果の気管支開通率に一致していると考えられた。

右肺切除症例での比較例



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

新たに開発された気管支理論モデルは、呼吸器医療に画期的な可能性をもたらします。呼吸器外科の分野では、手術中に必要となる肺の拡張・虚脱をより効果的に行うための理論的予測が可能となります。特に、これまで肺虚脱が困難とされてきた COPD 患者などの症例でも、このモデルを活用することで最適な手術環境を整えることができるようになります。このモデルの応用範囲は呼吸器外科にとどまらず、呼吸器内科領域への展開も期待されています。特に COPD や気管支喘息などの気道閉塞性疾患において、閉塞部位の正確な特定や周囲の流体力学的解析が可能となります。これにより、より効果的な局所治療法の開発につながる可能性があります。

知的財産・論文・学会発表など

論文発表：Yamauchi Y, et al. Biomed Mater Eng. 2021; 32(6): 333-345.

学会発表：第 36 回日本呼吸器外科学会 定期学術集会 (2019 年 5 月 大阪)
第 120 回日本外科学会 定期学術集会 (2020 年 8 月 横浜)
第 121 回日本外科学会 定期学術集会 (2021 年 4 月 千葉)
第 122 回日本外科学会 定期学術集会 (2022 年 4 月 熊本)
第 76 回日本胸部外科学会 定期学術集会 (2023 年 10 月 仙台)

軟骨再生技術を活用した気管支吻合部 創傷治癒システムの開発



医学部 外科学講座 准教授

山内 良兼

YAMAUCHI, Yoshikane

URL : <https://researchmap.jp/yoshikaney>



医学

板橋キャンパス

キーワード：再生軟骨、創傷治癒、bFGF、気管支吻合

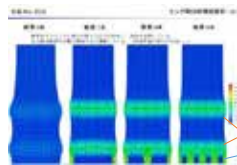
研究の概要

研究の背景

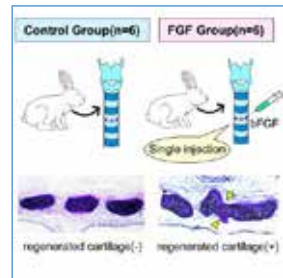
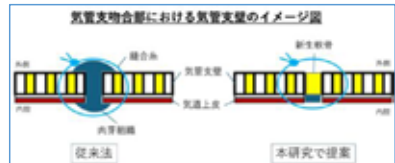
肺癌治療において、化学療法後のダウンステージにより気管支形成を伴う肺切除術が増加している中、術後気管支瘻は重要な合併症の一つとなっている。従来は生体組織による断端部/吻合部の被覆が行われてきたが、これは直接的な創傷治癒ではなく、また新たな手術侵襲を伴うという問題があった。この課題に対し、軟骨再生技術を用いた新しいアプローチとして、無血管組織である軟骨の再生による吻合部補強を目指している(右図参照)。

これまでの成果

- 動物モデルにおいて、気管第10軟骨輪で切断して気管軟骨輪を1リング切除し接合面にb-FGFの投与後に端々縫合を行ったところ、4週後の接合面に軟骨形成が得られ架構構造が形成されたことを組織学的に確認した。さらに、軟骨形成により力学的に補強されていることも確認した(右図参照)。
- 吻合部の力学的な安定性の変化について、気管を半割後に平面状にしたモデルを設計し、新生軟骨の本数を変化させて吻合部への力学的影響を解析したところ、軟骨本数に関わらず軟骨の存在で最大引張り主応力が作用し、気管を支持していた(右図：主応力 σ_1 の結果)。



SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標9：産業と技術革新の基盤をつくろう



本法の強み

このアプローチの特徴は、血流依存性の生体組織被覆ではなく、無血管組織である軟骨の再生による吻合部補強を目指す点にある。これにより、術前治療の影響を受けにくい、より安定した補強効果が期待できる。

今後の目標

臨床応用に向けて、軟骨再生に4週間を要する点や、強い張力環境下での軟骨再生能力の検証が必要といった課題が残されている。本研究では、これらの課題解決に向けて、成長因子による軟骨再生の作用機序を解明し、革新的な気管支吻合部創傷治癒システムの開発を目指している。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

創傷治癒過程で新生軟骨による軟骨断端の接合が可能となれば、気管支吻合を伴う手術において最も重要な合併症の一つである術後気管支瘻を高確率で回避できるようになることが期待されます。気管支瘻予防のための従来の生体組織被覆法は侵襲性が高く、近年の低侵襲手術の流れと矛盾しています。本研究では、成長因子の単回投与により軟骨再生を促し、軟骨断端を自律的に接合させる新しい手法を提案しています。この方法は、basic FGFの半減期が非常に短いことを考えると悪性腫瘍の手術にも応用可能ではないかと考えており、将来的に広く利用できる技術として期待できます。

知的財産・論文・学会発表など

- 論文発表： Yokote F, Yamauchi Y, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2022 Mar 24; 61(4): 917-924.
- 学会発表： 第21回日本再生医療学会総会 (2024年3月 オンライン開催)
第122回日本外科学会 定期学術集会 (2022年4月 熊本)
第23回日本再生医療学会総会 (2024年3月 新潟)
第41回日本呼吸器外科学会 学術集会 (2024年6月 軽井沢)

医学

光音響イメージングの医療応用：閉塞性動脈硬化症患者における末梢血管描出の有用性の検討



医学部 内科学講座 教授

横山 直之

YOKOYAMA, Naoyuki

URL : <https://researchmap.jp/nao-ykym/>



医学

板橋キャンパス

キーワード：末梢血管疾患、光音響イメージング、画像解析

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

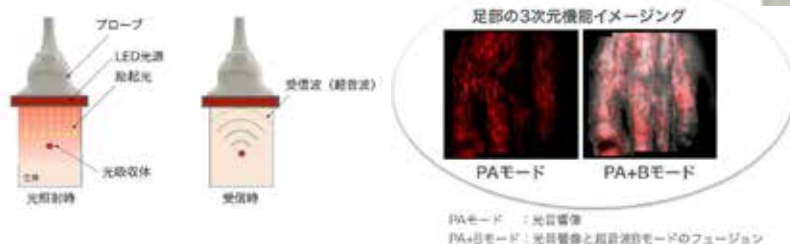
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

LED 光源方式を用いた光音響イメージング法は、パルス光を照射し、発生した音響波を超音波センサーで受信することで血流情報を画像化することができる。安全・簡便で高精細な末梢血管の画像検査が可能な光音響画像検査装置の開発・事業化を行う。

LED 光源方式を用いた光音響イメージング法は、薬学部薬学部薬物送達学研究室が所有している CYBERDYNE 社製の Acoustic X でのみ実用化されている。

本研究は、CYBERDYNE 社との共同研究であり、製品開発を目指している。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本装置により、造影剤を使用しなくても高精細に表在末梢血管の描出を行うことが可能となる。

さらに、自動化されたスキャンシステム（ロボット化・非接触による 3D 自動スキャンシステム）を構築し、足部形状に応じた末梢血管の 3D イメージングを行うことを目指している。

従来にはなかった新しい血流画像診断が可能になり、下肢閉塞性動脈硬化症患者に対する治療戦略立案や治療効果判定に寄与する。

知的財産・論文・学会発表など

- 令和 3、4 年度 AMED「医工連携イノベーション推進事業（開発・事業化事業）」採択。
- 日本超音波医学会第 94 回学術集会 LED 光源方式光音響イメージングによる足部の末梢血行動態の評価手法（2021）
- 日本超音波医学会第 96 回学術集会 光超音波イメージングの医療応用（2023）

DPC データベースを用いたビッグデータ解析



医学部 附属溝口病院 泌尿器科 教授
横山 みなと YOKOYAMA, Minato

URL : <https://teikyo-mizonokuchi-urol.jp/team/>



医学

溝口病院

キーワード：ビッグデータ解析、DPC データベース

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

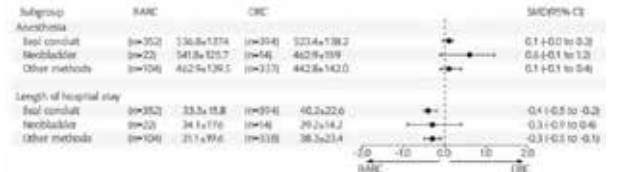
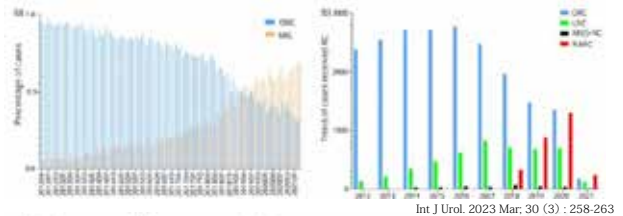
DPC (Diagnosis Procedure Combination) データベースは、日本の医療制度において、入院患者の診断や治療に関する情報を集約したものである。このデータベースを用いたビッグデータ解析には、以下のようなポイントが挙げられる。

DPC データベースは、患者の基本情報、診断名、治療内容、入院日数、医療費などの情報を含んでおり、患者の治療経過や医療資源の使用状況を詳細に分析できる。

したがって、有病率の高い疾患や広く行われている治療法の大規模な検討が可能であり（下図上段は日本における膀胱全摘除数の推移、下段は膀胱全摘除における尿路変更ごとの麻酔時間と入院期間の比較）、治療の効果や安全性を評価し、医療の質を向上させるための指標を提供する、あるいは、医療費の分析を通じて、効率的な資源配分やコスト削減の方策を立案するといったことが可能になる。

一方で、これまで困難であった希少疾患のエビデンス構築にも本研究の有用性が期待される。

DPC データベースは細分化された国際疾病分類 (ICD-10) に基づき分類されているため、その中に登録されている疾患であれば、希少なものであっても全国規模のデータを収集することができ、治療成績の検討や危険因子の抽出などが可能になる。



Int J Urol. 2023 Nov; 30 (11) : 1014-1019.

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- これまで複数の泌尿器疾患について、世界あるいは日本で最大級のリアルワールドデータとして研究結果を論文などで発表してきた。
- 2024 年度の診療報酬改定では、そのデータを基にコスト削減の方策を立案したことで、ロボット支援膀胱全摘除の施設基準の緩和を勝ち取った実績もある。
- この DPC データベースを用いた研究では、急性期病院での入院医療において、保険区分によらない膨大なデータが得られるため、common disease から rare disease まで、多くの clinical question に対する回答が得られるであろう。

知的財産・論文・学会発表など

- 論文
1. Yokoyama M, Ishioka J, Toba M, et al. Int J Urol. 2021 Dec; 28 (12) : 1268-1272.
 2. Chen W, Yokoyama M, Kobayashi M, et al. Int J Urol. 2023 Mar; 30 (3) : 258-263.
 3. Chen W, Yokoyama M, Waseda Y, et al. Int J Urol. 2023 Nov; 30 (11) : 1014-1019.
 4. Yokoyama M, Chen W, Waseda Y, et al. Jpn J Clin Oncol. 2024 Jul 7; 54 (7) : 822-826.
- 学会
1. Shirakawa T, Yokoyama M, Kato Y, et al. 111th Annual Meeting of the JUA, 2024 Apr, Yokohama, Japan

生活習慣病に関連する骨代謝異常



医学部 ちば総合医療センター 第三内科学講座 講師

井上 玲子 INOUE, Reiko

URL : <https://www.teikyonaibun3.jp>



医学

ちば総合医療センター

キーワード：骨粗鬆症、生活習慣病、ビタミン D、糖尿病、COPD、ニコチン

研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

人生 100 年時代の超高齢社会の現在、骨粗鬆症による骨折は健康寿命を妨げる要因のひとつとして社会全体の大きな課題です。骨粗鬆症の多くはサルコペニアと併存し、オステオサルコペニアとして高齢者のフレイルをもたらします。年齢とともに増加する 2 型糖尿病や慢性閉塞性肺疾患 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease)、慢性腎臓病などの生活習慣病は、続発性骨粗鬆症の原因となるため、早期からの適切な対策が求められています (「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド 2019 年度版」)。一方で、このような生活習慣病における骨折リスク上昇の病態については不明な部分が多く残されています。そこで我々は、2 型糖尿病や COPD、動脈硬化症に関連した骨代謝異常の病態に注目し、研究活動を継続してきました。

< 2 型糖尿病 >

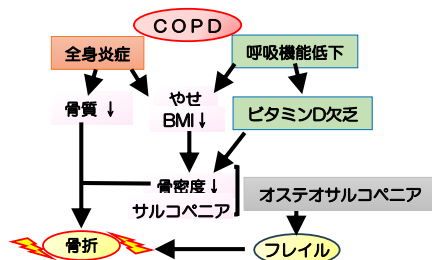
- ◆ 肥満を背景に比較的骨密度は維持される
- ◆ ビタミン D 不足は骨密度を低下させる
- ◆ 骨質劣化が主病態
- ◆ 全身性炎症が骨質劣化をもたらす
- ◆ 血糖改善とともに血清スクレロステチン値が低下

< COPD >

- ◆ “やせ”が多く、低骨密度が特徴的
- ◆ ビタミン D 不足は低骨密度やサルコペニアに関連
- ◆ 主因となる喫煙が可逆的な骨代謝異常をもたらす

注目 POINT ★スクレロステチン★

Wnt シグナルを遮断して骨形成を阻害する生理活性物質。主に骨細胞から分泌される。糖尿病では血清スクレロステチン高値を示すが、骨代謝異常への関与は不明。抗スクレロステチン抗体 (ロモズマブ) は骨折の危険性の高い骨粗鬆症に対する治療薬として使用可能である。



D. Inoue and R. Inoue, J Bone Miner Metab 2024;42(4)から引用

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- ・ 2 型糖尿病の骨代謝異常における慢性炎症やスクレロステチンの長期的な影響について臨床研究を継続しています。
- ・ タバコの主成分であるニコチンの骨形成抑制作用およびビタミン D 代謝への影響について、ラットを用いた動物実験を実施中です。
- ・ SGLT2 阻害薬は心・腎保護効果を有することが知られており、骨代謝への有効性も示唆されます。このような臓器保護効果の指標となりうる抗炎症および線維化マーカーの特定を進めています。

知的財産・論文・学会発表など

- ・ D. Inoue and R. Inoue, Mechanisms of osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease J Bone Miner Metab 2024; 42 (4): 428-37.
- ・ 井上玲子 第 26 回日本骨粗鬆症学会シンポジウム 生活習慣病合併骨粗鬆症の病態と骨脆弱性「生活習慣病とビタミン D」
- ・ Watanabe R, et al. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Osteoporos Int, 2018, 29 (3): 615-23.
- ・ Watanabe R, et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. J Bone Miner Metab 2015; 33 (4): 392-400. (2018 年 JBMM 論文賞)

次世代シーケンサーによる HLA 領域の遺伝子における日本人自己免疫性 甲状腺疾患 (AITD) の一塩基置換多型 (SNP) の同定



ちば総合医療センター 第三内科学講座 講師
伴 良行 BAN, Yoshiyuki



医学

URL : <https://www.e-campus.gr.jp/staffinfo/public/staff/detail/2238/147>

ちば総合医療センター

キーワード：甲状腺、遺伝子多型、ゲノム解析

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

バセドウ病 (GD)、橋本病 (HT) をはじめとする自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) は、遺伝的要因と環境的要因の相互作用による発症する多因子疾患である。これまで、HLA をはじめとする候補遺伝子 (candidate gene) 解析やゲノムワイドな関連解析 (GWAS) により、種々の疾患感受性遺伝子 (TSNR, Tg, CTLA-4, CD40, PTPN22 遺伝子など) が同定されてきた。しかしながら、HLA 領域に関しては、252 の遺伝子を含む極めて高度な多型性を示すため、未だ詳細なゲノム配列の解析がなされていない。そのため、疾患特異的な HLA アレルは、同定されているが、遺伝子多型は同定されていない。

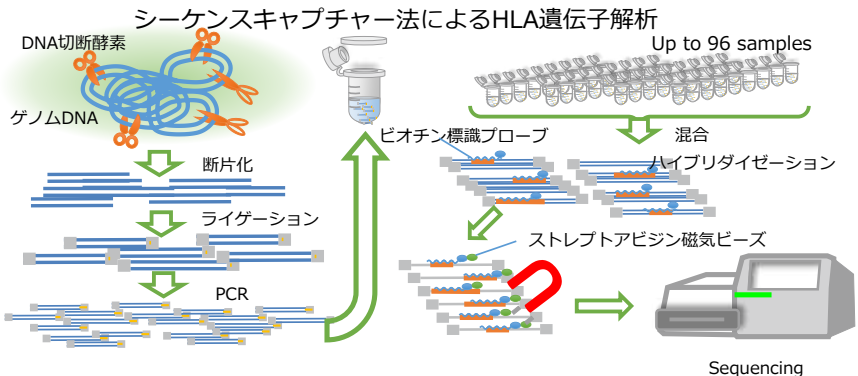
<研究の目的>

次世代シーケンサーを用いて、HLA 領域の遺伝子の塩基配列を網羅的日本人 AITD の疾患特異的に関連する一塩基置換多型 (SNP) 及びそのハプロタイプを同定することを目的とする。

<研究方法>

AITD 患者 300 例及び健康者 300 例の DNA に対し、*HLA-A*、*B*、*C*、*DRB1*、*DQB1* および *DPB1* を含む HLA 領域の 34 遺伝子全長をシーケンスキャプチャー法 (SeqCap EZ choice, Roche 社) にて濃縮し次世代シーケンサー (MiSeq, Illumina 社) を用いて、網羅的に解析する。

本研究は、東京薬科大学生命科学部の細道 一善教授との共同研究である。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究により真の原因遺伝子が同定されれば、なぜ AITD では特定の HLA アレルと関連するのか、という疑問の解明のみならず、その発症機序についての知見も期待され、惹起因子をターゲットとした創薬など、その後の大きな発展が期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

右記ページをご参照ください <https://www.e-campus.gr.jp/staffinfo/public/staff/detail/2238/147>

発達障害の神経病態の解明



理工学部 総合理工学科 環境バイオテクノロジーコース 教授

内野 茂夫

UCHINO, Shigeo



URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.9981fdec34f003e1.html>

医学

宇都宮キャンパス

キーワード：脳発達、発達障害、環境因子、遺伝子改変マウス

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

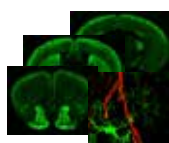
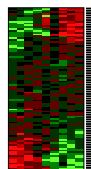
外部環境要因（食品、化学物質、リラクゼーション、運動、ストレスなど）が、生後1カ月齢以内の新生児・幼若マウスの脳発達に対する影響、さらに、「個性」の形成メカニズムについて、分子生物学、脳組織学、行動学など多岐にわたる技法を用いて解析しています。また、独自に開発した発達障害（自閉スペクトラム症）病態モデルマウスを用いた研究から、発達障害の神経病態の解明および新規治療法の開発を目指しています。

病態モデルマウスを用いた総合的研究

分子発現解析

脳組織解析

個体を用いた行動解析



遺伝子改変技術を用いて開発した病態モデルマウスを用いて、分子・細胞・組織・個体から病態脳を理解

幼若期の外部環境がもたらす脳発達

リラクゼーション

栄養

化学物質

ストレス

運動



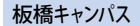
健やかな脳発達とは？
発達障害の新規治療法の開発に挑戦！

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

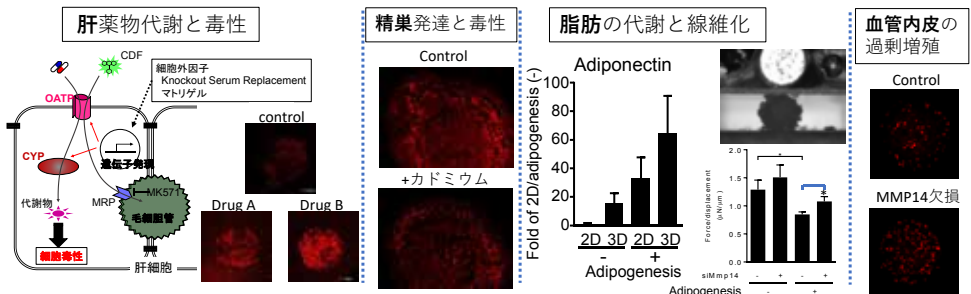
現代社会の様々な外部環境要因が、脳発達に及ぼす影響はまだよくわかっていません。お母さんのお腹のなかで育っているマウス（胎児）、生後授乳によって育っている仔マウス（新生児・幼若マウス）を通して、健やかな脳発達の分子基盤の解明を目指しています。さらに、哺育期の仔マウスのソーシャルネットワークを明らかにすることで、個性形成のメカニズムの解明も目指しています。また、発達障害（自閉スペクトラム症：ASD）のモデルマウスを用いた総合的研究を通して、ASDの神経病態の解明、新規治療法の開発に挑戦しています。

知的財産・論文・学会発表など

- ・内野茂夫：ミクログリアによるシナプスの形成・刈り込みと自閉スペクトラム症．生体の科学 Vol.72, 426-429, 2021.
- ・内野茂夫：神経免疫から見えてきた自閉スペクトラム症克服への新たな展開．実験医学 Vol.36, 384-388, 2018.
- ・Uchino S, Waga C. Novel therapeutic approach for autism spectrum disorder: Focus on SHANK3. *Curr Neuropsychopharmacol.* 13, 786-792, 2015.
- ・ConBio2017 ワークショップオーガナイザー「病態モデル動物からアプローチする発達障害の分子病態理解」
内野茂夫、和賀丈子：SHANK3 から見た自閉スペクトラム症の神経病態の解明と克服に向けて



内分泌・代謝を担う組織は生体内では連携してホメオスタシス（恒常性維持）を行っています。その分子メカニズムなどの解析にあたって、個体解析では介在する多様な調節因子のどこが重要か絞り込むことが困難であり、また実験操作の煩雑さが課題となります。一方で単層細胞培養系では単純化された実験系であるため生体内の現象を再現できないことがあります。これらの問題点を解消するために、三次元化を含む培養技術の高度化を進めています。既に肝臓、脂肪、精巣、血管内皮、小腸を対象に独自の応用例があり、その技術を活用して、疾患や発生などの生命現象の解明や、薬剤・毒物などのアッセイ系の確立に取り組んでいます。将来的には代謝系臓器連携のインビトロでの再現を目標にしています。



培養技術の高度化はいわゆるバイオ産業の発展の基盤にあたります。医学における代謝性疾患のメカニズム解明と治療法の探索、薬学における薬効や毒性のスクリーニング、工学におけるバイオセンサ技術、さらに機能性食品のように幅広い分野での応用を目指しています。

また、これらの技術革新は動物実験への依存度を減らす(3R)ことにもつながります。

知的財産・論文・学会発表など

- ・赤畠 剛. Tcf21 の IL-6 誘導及び細胞外基質リモデリングによる脂肪細胞機能の制御. 第 46 回日本分子生物学会. 2023 年.
- ・Akama T. and Kojima N. Development of testis structure *in vitro* and its application to toxic assays. 第 92 回日本組織培養学会. 2019 年. (oral presentation) (English presentation award)
- ・Akama T., Tao F, and Kojima N. High-performance iPS-derived hepatocytes by fabricating 3D Culture. Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) European Chapter Meeting 2019.
- ・Akama T and Chun TH. *Transcription factor 21* (Tcf21) promotes proinflammatory interleukin 6 expression and extracellular matrix remodeling in visceral adipose stem cells. *J Biol Chem* 2018 293 (17) : 6603-6610.
- ・Akama T., Leung BM, Labuz J, Takayama S, Chun TH. Designing 3-D Adipospheres for Quantitative Metabolic Study. *Methods Mol Biol*. 2017; 1566: 177-183.

運動機能が社会性と運動知覚に及ぼす調節効果に関する研究～自閉症スペクトラム障害児について～



医療技術学部 臨床検査学科 准教授

崎原 ことえ SAKIHARA, Kotoe

URL : <https://researchmap.jp/sakihara>



医学

板橋キャンパス

キーワード：自閉症スペクトラム障害、発達性協調運動障害、事象関連脳電位

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

自閉症スペクトラム障害児は社会性、運動機能と運動知覚に障害を示すが、これらの障害間の関係性は不明であった。本研究では、運動機能が社会性と運動知覚に与える影響について検討した。健常児と自閉症スペクトラム障害児を対象とし、視覚刺激（ランダムドットキネマトグラム：80%または100%コヒーレント条件）を提示したときの頭皮上脳波を記録し、誘発脳波（N200成分）について解析した。

自閉症スペクトラム障害児では右頭頂後頭部（P8）に陰性の事象関連脳電位が認められ（図1）、定型発達児と比べると潜時が遅れていた（図2）。また自閉症スペクトラム障害児では、運動機能が社会性と運動知覚（N200成分潜時）に影響を与え（図3）、運動機能によって社会性と運動知覚との関係性が予測できることが示唆された。

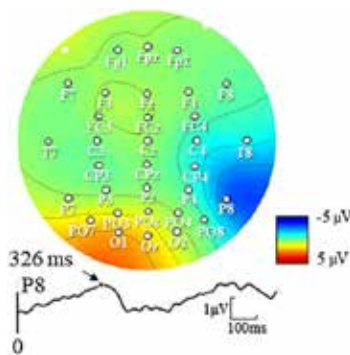


図1 事象関連脳電位（N200成分）の振幅マップ（自閉症スペクトラム障害児での100%コヒーレント条件）。右頭頂後頭部（P8）に陰性の事象関連脳電位が認められる。

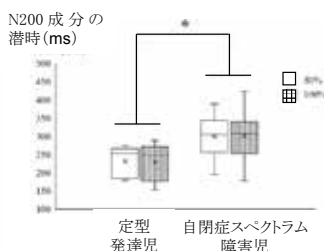


図2 N200成分の潜時。自閉症スペクトラム障害児は定型発達児よりも潜時が遅れる。二元配置分散分析* $p < 0.05$ 。

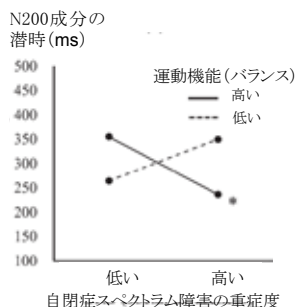


図3 運動機能、社会性と運動知覚（N200）との関係性。運動機能が社会性と運動知覚（N200）に影響を与える。単純傾斜分析* $p < 0.05$ 。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究では、自閉症スペクトラム障害児における運動機能の客観的検査から、彼らの社会性と運動知覚の関係性が予測できることが明らかになった。本知見は、医療機関における診断および予後推測、さらに学校教育、療育における介入支援や就労支援への応用が期待される。

知的財産・論文・学会発表など

- Modulation effects of the intact motor skills on the relationship between social skills and motion perceptions in children with autism spectrum disorder: A pilot study. [Sakihara K](#), Kita Y, Suzuki K, Inagaki M. Brain and Development, 45: 39-48, 2023.

視覚情報の変化に対する歩行適応機能についての研究 ～感覚情報の視覚情報への優位性～



医療技術学部 臨床検査学科 准教授

崎原 ことえ SAKIHARA, Kotoe

URL : <https://researchmap.jp/sakihara>

医学

板橋キャンパス

キーワード：自閉症スペクトラム障害、発達性協調運動障害、歩行、3D 動作分析

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

自閉症スペクトラム障害児は発達性協調運動障害を併存することが多く、これは不器用または運動の苦しさとして彼らの学校生活や社会生活を困難とする一因である。発達性協調運動障害は、動作を環境中の視覚情報や感覚情報などの知覚情報の変化に合わせられない適応機能低下が指摘されているが、その詳細な機序は不明である。本研究では健康成人を対象に視覚情報と感覚情報のいずれが優先して歩行動作を調節しているか検討した。

健康成人を対象として、両下肢にワイヤレス慣性センサーを装着後(図 1a)、アバターを作成(図 1b)、被験者が任意速度で歩行する際の歩行動作を3D計測し(図 1c)、歩行比(歩幅/歩行率)(図 2)を解析した。歩行中に視覚刺激と感覚刺激を実施し、視覚刺激は明暗条件とランダム条件に分けた。明暗条件は照度が高照度から低照度へ10段階で変化し、ランダム条件は照度が10段階でランダムに変化した。感覚刺激は左足親指の炎症前(痛みなし)、左足親指の炎症直後(痛みあり)と左足親指の炎症2週間後(痛みなし)を設定した。それぞれの感覚刺激条件下で視覚刺激の明暗条件、ランダム条件を実施し、視覚刺激量と歩行比の関係は回帰分析を行った。

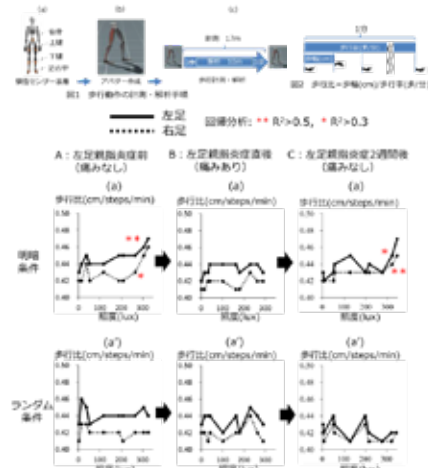


図3 感覚情報量の変化が歩行の適応機能へ与える影響

- 1) 左足親指炎症前(痛みなし)は明暗条件で照度低下によって歩行比が減少する順番効果を両足でみとめたが(※)(図 3-A-a)、ランダム条件は順番効果をみとめず(図 3-A-a'),歩行比は視覚刺激量の変化(照度変化)に適応していた。
- 2) 左足親指炎症直後は明暗条件およびランダム条件で順番効果をみとめず(図 3-B-a)、左足親指炎症によって足への感覚情報量(痛み)が大きくなると、歩行比は視覚刺激量の変化(照度変化)に適応せず、感覚情報(痛み)が優先して歩行比を調節していた。
- 3) 左足親指炎症2週間後は明暗条件にて順番効果をみとめ(※)、対側(非炎症側)で特に順番効果が強く(図 3-C-a)、ランダム条件は順番効果をみとめなかった(図 3-C-a')。左足親指炎症が回復し感覚情報量が減る(痛みがなくなる)と、再度、歩行比が視覚刺激量の変化(照度変化)に適応するようになった。また、対側(非炎症側)の足が視覚刺激量の変化への適応機能を補完していた。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究では、歩行の調節は視覚情報よりも感覚情報が優先して担っていることが健康成人で明らかになった。自閉症スペクトラム障害児にて同様の調節機能が働いているかを検索する基礎的知見が得られた。

知的財産・論文・学会発表など

- Modulation effects of the intact motor skills on the relationship between social skills and motion perceptions in children with autism spectrum disorder: A pilot study. [Sakihara K](#), Kita Y, Suzuki K, Inagaki M. Brain and Development, 45: 39-48, 2023.

[illegible]

Opsonized particle-labeled PLTs

Cyt-dependent engulfment of PLTs

Lysosome fusion

Extracellular space

Cytosol

– 60 –

遺伝子導入細胞を用いた 抗 HPA 抗体検査試薬の開発



医療技術学部 臨床検査学科 教授

藤原 孝記

FUJIWARA, Koki

URL : <https://researchmap.jp/0406fuji>



医学

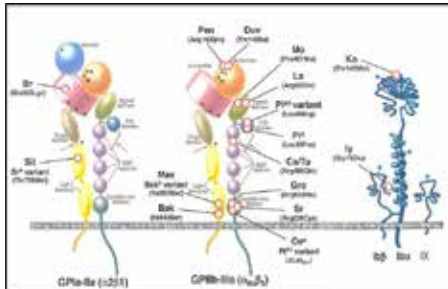
板橋キャンパス

キーワード：抗 HPA 抗体、遺伝子導入細胞、Luminex システム

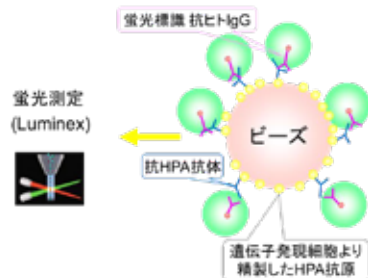
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

ヒト血小板特異抗原 (human platelet antigen; HPA) に対する同種抗体は、新生児血小板減少症や血小板輸血時の副反応である血小板輸血不応に関与する。新生児血小板減少症は重篤な場合、血小板減少により紫斑を呈し、時に脳内出血といった重篤な合併症をおこすため原因抗体の同定が必須である。我々は、インテグリン α IIb β 3 full-length cDNA をもとに、目的とする変異を入れて 293 細胞に導入し、血小板抗原 HPA-4a および HPA-4b を発現する細胞を作製し、抗 HPA 抗体の解析が可能であることを報告した。本研究では、発現ベクター：pcDNA-IRES-Puromycin-WPRE (pcDNA_IPW) を用いて Expi293F 細胞に HPA 抗原を強制発現させた HPA 遺伝子導入細胞を樹立する。樹立した HPA 遺伝子導入細胞を用いて抗原を精製し、Luminex システム蛍光ビーズ法に応用する。蛍光ビーズに結合する精製抗原の検討を進め、従来の方法における検出感度・解像度・カバーされていない抗原などの問題を解決し、安定的な抗 HPA 抗体検査試薬の開発を目的とする。



血小板抗原 (血小板膜糖タンパク多型)



精製 HPA 抗原を用いた高感度抗 HPA 抗体検査法

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究は、実際の臨床において必要とされている抗 HPA 抗体検査試薬の開発に関する研究である。現在は、ヒトの血小板から抗原を精製した製品が市販されているが、検出感度・解像度ともに不足しているため、いくつかの方法を併用する必要がある。我々は、高感度に抗 HPA 抗体を検出し、血小板膜糖蛋白ごとに抗血小板同種抗体の特異性を解析する蛍光ビーズを用いた免疫複合体検出による抗体解析法 (ICFA) を開発しているが、ソースになる抗原を安定的に手に入れることは不可能である。本研究では、HPA 抗原を強制発現させた HPA 遺伝子導入細胞を樹立することで安定的に抗 HPA 抗体検査試薬を確保することを想定している。この研究は湧永製薬との共同研究である。

知的財産・論文・学会発表など

論文

- Fujiwara K, Shimano K, Tanaka H: Application of bead array technology to simultaneous detection of human leucocyte antigen and human platelet antigen antibodies. Vox sang 96: 244-251, 2009
- Fujiwara K. The 22nd HLA-QC Workshop Report. - HLA cross-matching - MHC. 26(1) 35 - 36 2019

その他

- インテグリン α IIb β 3 遺伝子発現細胞を用いた血小板抗体の解析. 藤原孝記：日本輸血学会雑誌 49(2) 321 2003
- 前島 理恵子, 藤原 孝記 等：ICFA および MMA による抗血小板自己抗体の解析. 日本輸血細胞治療学会誌 69(2) 305 2023

MALDI-TOF MS による薬剤耐性菌産生 多種 β -lactamase の解析



医療技術学部 臨床検査学科 准教授

松村 充

MATSUMURA, Mitsuru



医学

URL : <https://www.ecampus.gr.jp/staffinfo/public/staff/detail/307/36>

板橋キャンパス

キーワード: β -lactamase、MALDI-TOF MS、薬剤耐性菌

SDGs 目標3: すべての人に健康と福祉を

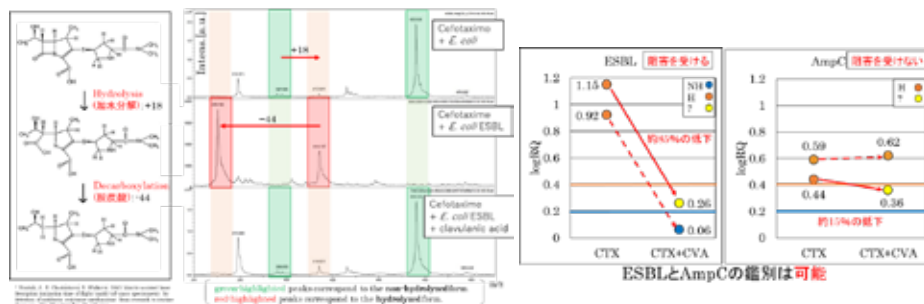
研究の概要

基質拡張型 β -lactamase (ESBL) をはじめとする薬剤耐性菌の産生する β -lactamase は多種にわたり、臨床検査分野においても検出のみならず、分析も困難を極めるようになってきた。

そのような中で、迅速かつ正確に分類できる検査ツールが求められている。

今回、我々が取り組んだ研究は、MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization) と、TOF MS (Time of Flight Mass Spectrometry) を組合せた装置を利用して、薬剤耐性菌が産生する β -lactamase を解析できないか検討した。本研究では MALDI Biotyper を使用したところ、ESBL やメタロ β -lactamase などを正確に分類することができた。

本研究は様々な種類の β -lactamase を検出することが可能であり、CRE などの β -lactamase 非産生の薬剤耐性菌は検知しないことが分かった。また、腸内細菌科細菌以外の菌種が産生する β -lactamase も正確に検出できることが分かってきた。今後は波形などに注目することで、薬剤耐性遺伝子の鑑別が可能か検討していきたいと考えている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

MALDI-TOF MS 法による臨床微生物分野への応用は、ここ数年で多分野にわたって飛躍的に進化している。菌名同定だけでなく、薬剤耐性菌の解明にも役立つ可能性を秘めている。本研究は、この分野に特化したもので、分析化学分野や薬理学などと手を組んでいけば、さらに臨床検査医学および予防医学への発展に寄与できるものである。すなわち、医療への貢献が、薬剤耐性菌をさらに減少させることで、医療費削減、健康寿命を延ばすことができると考えている。

知的財産・論文・学会発表など

- MALDI Biotyper を用いた耐性菌産生各種 β -lactamase の解析 山下 晃司、石垣 しのぶ、厚川 喜子、松村 充 東京都医学検査学会 (2017)
- Matrix assisted laser desorption/ionization (MALDI) biotyping of β -lactamases produced by various species of drug-resistant bacteria M.MATSUMURA, S.Ishigaki, Y.Ono, K.Kawasugi ASM Microbe 2019 June 20-24 SAN FRANCISCO
- 新たな MALDI Biotyper STAR-BL による耐性菌産生各種 β -lactamase の解析 松村 充
- 第 31 回日本臨床微生物学会総会・学術集会パネeldisカッション 3 TOF-MS を極める (同定以上の活用) (2021)

核医学検査における 集積経過時間に関する研究



福岡医療技術学部 診療放射線学科 准教授

高木 昭浩

TAKAKI, Akihiro



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.1fc4c1cd1b090c45.html>

福岡キャンパス

キーワード：核医学、機能画像解析

SDGs 目標 12：つくる責任、つかう責任

研究の概要

核医学検査に使用される多くの放射性医薬品は、静脈内に投与して撮像を行い、臓器の機能解析を行っている。現在、その投与後撮像までの時間に関する検討は多くされておらず、経験的な時間設定により、検査を遂行されている。我々は、多くの認知症評価にて使用されている ^{123}I -MIBG (Meta-iodo benzyl guanidine) を用いた心臓交感神経を評価する検査について、その投与後からの心筋内集積の程度を時系列に評価し、新たな、認知症の評価のマーカーになりえないかを検討している。また、通常後期像として4時間目を収集されているため、これを短時間での結果から推定し、検査拘束時間の短縮を検討することを実施している。

^{123}I -MIBG は、神経伝達物質であるノルエピネフリンに類似した構造を有した、核医学検査における心筋交感神経機能イメージング製剤である。 ^{123}I -MIBG の心筋への集積は、心筋交感神経終末機能を反映し、その集積の程度により心筋の除神経などの交感神経機能異常を評価することが可能である。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィの有用性として、当初、虚血性心疾患における心不全の病態評価に用いられてきた。認知症の領域として、パーキンソン病の病理学的な変化が中枢神経系のみならず末梢自律神経系にもおよんでいることから、パーキンソン病は全身病であり、病早期から始まる心筋交感神経の変性が脱神経に起因する¹⁾ため、 ^{123}I -MIBG が心筋への集積低下をきたすことが報告^{2,3)}されている。また、レビー小体型認知症においても ^{123}I -MIBG の集積低下をきたすことが報告されている。しかし、パーキンソニズム、遺伝性パーキンソン病、アルツハイマー病は、 ^{123}I -MIBG の心筋集積低下を示さない。このことから、パーキンソン病およびレビー小体型認知症などの鑑別診断に対する有用性が高いことされている^{4,5,6)}。

1. Orimo S, Takahashi A, et al: Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. Brain Pathol 2007; 17: 24-30
2. Orimo S, Ozawa E, et al: Different histopathology accounting for a decrease in myocardial MIBG uptake in PD and MSA. Neurology 2001; 57: 1140-1141
3. Amino T, Orimo S, et al: Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. Brain Pathol 2005; 15: 29-34
4. Orimo S, Ozawa E, et al: ^{123}I -metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 189-194
5. Orimo S, Ozawa E, et al: [^{123}I]MIBG myocardial scintigraphy differentiates corticobasal degeneration from Parkinson's disease. Intern Med 2003; 42: 127-128
6. 織茂智之：MIBG 心筋シンチグラフィ。内科 2007；99：836-839

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

この研究の成果は、日常臨床において、被験者の拘束時間の短縮につながり、また、新しいマーカーとして経過観察や、治療薬の効果判定に有用となることが期待される。

知的財産・論文・学会発表など

1. 大倉千怜、本村侑里佳、天野友菜、伊藤拓真、福田真那、相馬諒、沖川隆志、岩永拓己、高木昭浩： ^{123}I -MIBG におけるダイナミック収集を用いた HM 比の経過評価におけるファントムを用いた検討：第 39 回日本診療放射線技師学術大会、2023/9/30-10/1 熊本市
2. 田中 丹琉、中村 航、坂井 敦、平田 瑛介、佐野 功之介、丸山 大志郎、沖川 隆志、岩永 拓己、高木 昭浩： ^{123}I -MIBG 検査における HM 比算出のための縦隔 ROI の検討：第 38 回日本核医学技術学会九州地方会 長崎・沖縄大会 2024/9/6-7 長崎市 学生賞

高血圧の病態と治療



福岡医療技術学部 医療技術学科 学科長・教授

河野 雄平

KAWANO, Yuhei



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.cff61f8c38c5f7ad.html>

福岡キャンパス

キーワード：高血圧、循環器病、生活習慣、食塩

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

循環器病は癌に次ぐ日本人の主要な死因で、要介護の原因として最も多い。また、高血圧は有病率が極めて高く、循環器病死亡の最大の危険因子である。高血圧には食塩や過食、運動不足などの生活習慣が関係し、食塩の過剰摂取は血圧を通して、またそれ自体が心血管系に悪影響を及ぼす。

私は高血圧を専門とし、高血圧と神経系の関係や血圧モニタリング、高血圧の薬物、非薬物治療などについて、九州大学や Cleveland Clinic、国立循環器病研究センターにおいて研究をしてきた。現在も国立循環器病研究センターや九州歯科大学と共同研究を続けている。食塩については、日本高血圧学会の減塩委員会委員長や国立循環器病研究センターの生活習慣病部門長として、臨床的研究とともに食塩制限や美味しい減塩食の普及のための社会的活動を行ってきた。また、民間企業とのコラボも行っている。これまでの研究成果は1,000編を超える出版物（うち英語論文300編以上、共著を含む）となっており、その一部を右に示す。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

高血圧の予防と治療は循環器病の予防やそれによる死亡の抑制に寄与するところが大きく、極めて重要である。薬物治療の進歩と普及により日本人の血圧値は下がってきたが、コントロール不十分な患者はまだ多く、生活習慣の修正は実行と継続が難しいことが限界となっている。食塩制限による利得は医療経済上も非常に大きく考えられ、美味しい減塩食のさらなる普及が望まれる。また、現在の24時間血圧モニタリング装置は行動制限や夜間覚醒などの問題があり、真の自由行動下で正確な血圧測定が可能な革新的な装置の開発が望まれる。

知的財産・論文・学会発表など

- ・高血圧：無理なく自分で下げる。別冊 NHK きょうの健康, NHK 出版, 2015 (執筆、総監修)。
- ・高血圧治療ガイドライン 2019。日本高血圧学会, 2019 (執筆委員)。
- ・減塩のすべて：理論から実践まで。日本高血圧学会減塩委員会編集。南江堂, 2019 (執筆、編集)。
- ・Time-lagged amelioration of vascular endothelial function in malignant hypertension. Lancet 2024 (共著)。

真菌症診断・検査法の開発



医真菌研究センター (TIMM) 副センター長 教授
楨村 浩一 MAKIMURA, Koichi



医学

URL : <https://researchmap.jp/makimurak/>

八王子キャンパス

キーワード：真菌、検出、培養、同定、感受性、遺伝子診断

研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

医真菌による健康障害は一般に真菌症と呼ばれる。医真菌は臨床検体からの培養陽性率が低く、菌体の発育に時間を要する。また、医真菌の取り扱いに習熟した技師や専門の研究者が不足していることから、菌種の同定・診断が難しく、適切な抗真菌薬化学療法等による有効な早期治療の機会が妨げられている。

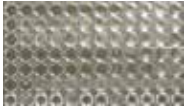
楨村研究室では医真菌の培養、感受性測定、同定、および顕微鏡的ならびに分子生物学的非培養検査系におよび各種検査診断系を開発してきた。これら検査法の一部は特許を取得し製品化されており、臨床検査等の医療現場で活用されている。

特殊培地の開発



1. *M. pachydermatis*, 2. *M. symposiumis*, 3. *M. gilvaceus*, 4. *M. furfur*, 5. *M. abouffae*, 6. *M. otitidis*, 7. *M. restricta*, 8. *M. dermatitis*, 9. *M. japonica*.

抗真菌薬感受性測定法の開発



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

生前診断が困難である深在性真菌症に対する遺伝子診断系は特許を取得し、1995年に商業化、改良の後2003年からは研究用試薬として商品化された。またこのほかにニューモシスチス肺炎の遺伝子診断法を研究・報告し、広く利用されている。遺伝子同定法ならびに菌株識別法の研究開発としては、信頼性の高い遺伝子同定法を開発し、2004年に商業化された。

また、難培養性真菌に対する発育支持培地の開発として *Malassezia* 属酵母の分離および条件を報告した。本技術は、2004年から商品化されている。病原真菌の抗真菌薬感受性測定法としては、マイクロ液体希釈法による抗真菌薬感受性測定法を研究開発した。本技術は1996年から商品化されている。

これらの研究開発過程において各大学および企業との共同研究開発を行うと共に、若手人材の育成に努めているが、各連携・成果共にまだ不足している。

知的財産・論文・学会発表など

- ・白癬菌の遺伝子を LAMP 法により検出するためのプライマーセット及びそれを含むキット並びにそれらを含むキット並びにそれらを用いて白癬菌を検出する方法 登録番号：第 7176682 号 日米国特許庁 登録許可通知 特許料納付済
- ・カンジダ・アウリスの検出方法プライマーセット、カンジダ・アウリス検出キットおよびカンジダ・アウリスの検出 特許第 7126191 号
- ・カンジダ・アウリス鑑別用発色培地 登録番号：第 7515848 号日米国特許庁 登録許可通知 特許料納付済
- ・クリプトコックス症起因菌の検出法と検出キット、特許第 5835702 号
- ・スクリーニング用培地及びスクリーニング方法、特許第 7515848 号

他多数

病原真菌の表現形質解析



医真菌研究センター (TIMM) 副センター長 教授

楨村 浩一

MAKIMURA, Koichi



URL : <https://researchmap.jp/makimurak/>

医学

八王子キャンパス

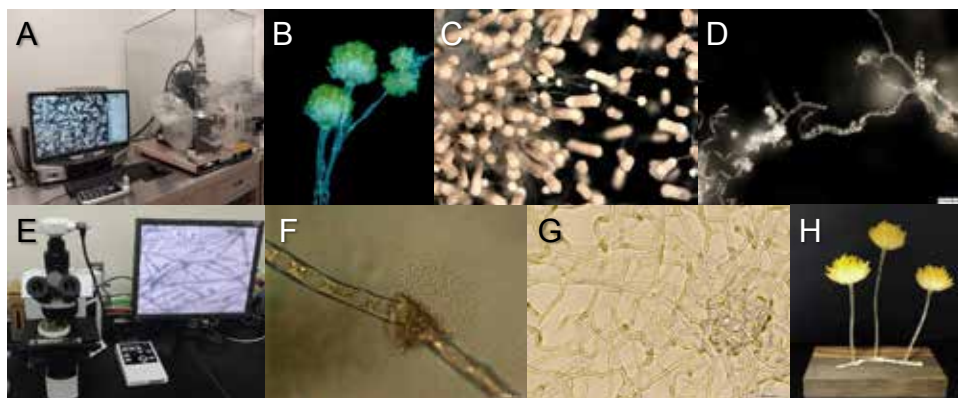
キーワード：真菌、形態、表現形質・性状、生育条件

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

医真菌学研究上の問題の一つとして、ガラス板培養法に代表される従来の表現形質の観察方法が専門性の高い特殊な技術や観察眼、および相応の作業時間を要していた点が挙げられる。この問題の解決策として、我々は生きた培養菌体をシャーレの上部から直接観察することができる「真菌用デジタル顕微鏡」(A；観察例 B,C,D)を開発した。さらに、寒天平板表面に発育する医真菌をシャーレ裏面から直接観察できる「真菌用生物顕微鏡」(E；観察例 F,G)も開発した。これらの顕微鏡を活用することによって、従来の医真菌学において知られていなかった生育下における形態、成長過程、原形質流動等の細胞内挙動等の観察記録が可能となった。また、これらの画像データから精密な医真菌形態模型 (H) の作製も可能となった。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

上に示した医真菌像は本研究によって初めて明確に示されたものである。本観察法を用いることによって、従来知られていなかった真菌の動的・静的発育形態を観察記録することが可能となり、生物学的意義のみならず、医真菌の病原性および抗真菌薬等による治療法の研究開発上、強力な推進力となる。

また、通常イメージする（または供覧する）ことが困難であった多様な真菌の構造と機能との関連を明らかにするツールとして、斯界の教育・研究上の活用も期待される。

知的財産・論文・学会発表など

- ・楨村浩一：医真菌 100 種 臨床で見逃していたカビたち、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2019 年 2 月
- ・ワークショップ楨村浩一とゆかいな仲間たち、第 35 回日本臨床微生物学会学術総会、横浜、2024 年 2 月
- ・ワークショップ医真菌の部屋、第 98 回日本感染症学会第 72 回日本化学療法学会合同総会、神戸、2024 年 6 月

他多数

TIMM カルチャーコレクションによる 医真菌の系統解析と新種の探索



医真菌研究センター (TIMM) 副センター長 教授
楨村 浩一 MAKIMURA, Koichi

URL : <https://researchmap.jp/makimurak/>



医学

八王子キャンパス

キーワード：真菌、系統進化、分子型別、病原性、新種記載

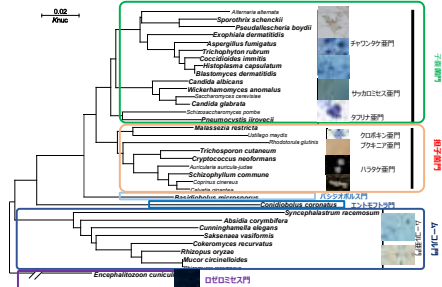
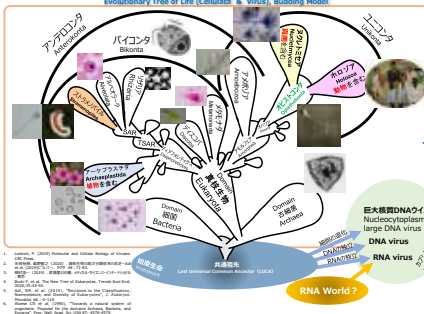
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

ヒトに病原性を示すカビ・酵母・キノコ等の真菌ならびにその関連生物を、医真菌と呼ぶ。

医真菌はヒトに病気を引き起こすこともあると同時に、自然界の環境の維持を担う分解者であり、醸造、食品、および製薬等に不可欠な有用微生物として我々に生活ときわめて密接な関係にある生物である。しかし、医真菌を専門とする研究者は少なく、動物界とともにオピストコンタ巨大分類群に帰属する極めて近縁の生物群であることも充分認識されていない。楨村研究室では TIMM カルチャーコレクションを活用し、1992 年以降分子系統解析による医真菌の進化・分類研究と、病原遺伝形質ならびに分子型別法の解析を行っている。見出された新種は国際誌にて報告され、現在も多くの引用を得ている。

生命(細胞生物+ウイルス)の出芽式進化模式図



医真菌の進化系統樹 (SSUrDNA塩基配列に基づく)

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

系統分類と新種の記載は生物学の基盤であり、微生物関連の科学と医学ならびに産業との関連を考えると、そのインフラに違いない。楨村研究室では他施設等のレファレンスに応じて共同研究または委託研究等として医真菌の同定解析を行うと共に未記載種の新種命名・記載を行っている。

我々の新種記載が具体的にインパクトを与えた顕著な例の一つは、現在真菌初の汎世界流行 (パンデミック) を生じ欧米で「日本発の恐怖の真菌」と呼ばれ、2023 年 5 月からは厚生省より全都道府県衛生主管部へ注意喚起が行われている *Candidoizyma auris* : カンジドチーマ・アウリス (synonym *Candida auris* : カンジダ・アウリス) である。

分類と系統解析を始めたとした博物学的アプローチは、その医学的・産業的業績を増し続けている。

知的財産・論文・学会発表など

- *Begeromyces aurantium* sp. nov., a novel yeast isolated from koalas' habitat in a Japanese zoological park. *J. Vet. Med. Sci.*, Jan 18; 85(3): 271-278, 2023
- *Cryptococcus laticolor* sp. nov. and *Rhodotorula oligophaga* sp. nov., novel yeasts isolated from the nasal smear microbiota of Queensland koalas kept in Japanese zoological parks. *Antonie Van Leeuwenhoek*, Jul; 104(1): 83-93, 2013
- *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol. Immunol.*, Jan; 53(1): 41-4, 2009

他、*Malassezia nana* 2004, *Prototheca cutis* 2010, など多数

脳性麻痺モデル動物への骨髄単核球大量髄腔内移植時の細胞動態と分化メカニズムの解明



医療共通教育研究センター／アジア国際感染症制御研究所 助教

伊藤 吹夕 ITO, Fuyu

URL : https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/adc_lab0



医学

板橋キャンパス

キーワード：脳性麻痺モデル動物、骨髄単核球

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

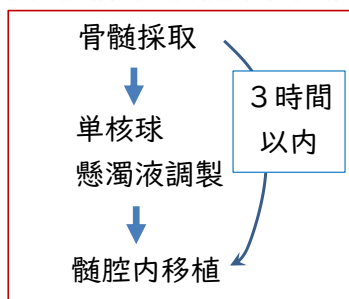
研究の概要

本研究は、小児脳性麻痺、特に慢性期の患児に焦点をあて再生医療の実用化を目指し研究を行っている。既に報告がある、自家骨髄単核球 即時大量髄腔内移植法による有効性の確認とそのメカニズムの解明を目的とする。

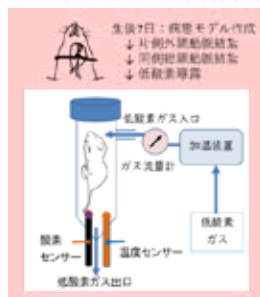
脳性麻痺モデル動物に GFP 発現骨髄単核球の髄腔内自家骨髄単核球の大量移植を行い、その移植細胞の動態解析から、幹細胞の分化による直接効果をもつ特異的細胞群の同定、およびその治癒機構（新生、再生か？修復か？）、さらには成長因子などの治癒への関与因子を明らかにしたい。

この成果は、中枢神経疾患に対する骨髄幹細胞の作用機序や再生医療による回復機序を示すとともに、新たな治療薬開発の基礎的知見を得ることができる可能性があり、脳中枢系神経疾患における運動機能障害の根本的治療法の突破口となりうると考えている。

自家骨髄単核球 即時大量髄腔内移植法



脳性麻痺モデル動物作成法



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

周産期医療は大きく発展しているが、脳性麻痺数はまだ減少していない。さらに再生医療に関する研究はさまざま行われているが、投与時期が慢性期の脳血管疾患に対する基礎研究は、これまでほとんどなく、さらに投与ルートが髄腔内移植による報告例も少ない。また脳性麻痺モデル動物の作成は、病態の再現性得づらく、長期生存も難しい。そこで慢性期脳血管疾患のモデル動物の安定的な作成は、他の疾患への応用研究にも利用できる。

学問的にも臨床的にも非常に有用性の高い研究であると考えている。

知的財産・論文・学会発表など

<https://researchmap.jp/fufuyou> をご参照ください。

流体及び構造解析の医学・歯学への応用



医療共通教育研究センター 教授

田沼 唯士 TANUMA, Tadashi



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.2b54238044afc32f.html>

板橋キャンパス

キーワード：流体力学、流体及び構造解析、医学・歯学分野への応用

研究の概要

機械工学の解析・設計技術を生体に応用して、医学・歯学分野の検査、診断、手術等に役立てる研究と教育を行っています。胸腔鏡手術時の肺の空気排除（肺虚脱）不良のメカニズム解明のための流体解析¹（図1, 2）、睡眠時無呼吸症手術支援のための鼻腔咽喉頭気流解析^{2,3,4}（図3, 4, 5）、脳動脈瘤の流体・構造解析等の医学・歯学応用の研究を医師、歯科医師と協力して進めています。

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標9：産業と技術革新の基盤をつくろう

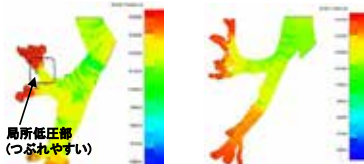


図1 気管支静圧：虚脱不良 図2 気管支静圧：虚脱良好

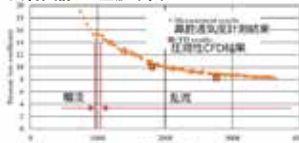


図5 鼻腔気流CFD解析結果と計測結果の比較

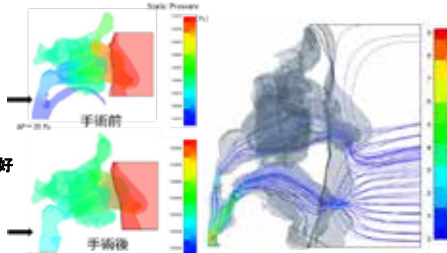


図3 上下顎前方移動術前後の鼻腔咽喉頭静圧解析結果の比較(手術で矢印部の気道を拡張)

図4 鼻と口の同時呼吸時の鼻腔咽喉頭気流線と速度分布(m/s) 口呼吸で咽喉頭気流抵抗が増大部の気道を拡張

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

機械工学に立脚する力学系モデリング及びシミュレーション技術を医学・歯学分野の課題解決に役立てるために、学内外の医学・歯学系研究室と共同研究を進めています。更に、主に若手研究者を対象に、数値シミュレーションを医学・歯学分野に応用するための大学院博士後期課程レベルの教育を行っています。本研究室での流体及び構造解析の医学・歯学応用研究の成果により、これまでに4名の医師・歯科医師が母校にて博士（医学2名、歯学2名）の学位を取得しています。

知的財産・論文・学会発表など

- Yoshikane Yamauchi, Yuichi Saito, Atsushi Yasuda, Suguru Shirai, Hiroshi Kondo, Hirofumi Uehara, Yukinori Sakao, Masafumi Kawamura, Toshimitsu Yokobori, Tadashi Tanuma, Construction of a computational mechanical model of bronchi for practical simulation of the optimal positive intrathoracic pressure conditions during general thoracic surgery, Bio-Medical Materials and Engineering 32 (6) 333-345 2021 年 11 月 3 日
- Kanako Yamagata, Keiji Shinozuka, Shouhei Ogasawa, Akio Himejima, Hiroaki Azaki, Shuichi Nishikubo, Takako Sato, Masaaki Suzuki, Tadashi Tanuma, Morio Tonogi, A preoperative predictive study of advantages of airway changes after maxillomandibular advancement surgery using computational fluid dynamics analysis, PLOS ONE 16(8) e0255973 2021 年 8 月 11 日
- Masaaki Suzuki, Tadashi Tanuma, The effect of nasal and oral breathing on airway collapsibility in patients with obstructive sleep apnea: Computational fluid dynamics analyses, PLOS ONE 15 (4) e0231262 2020 年 4 月 13 日
- Shouhei Ogasawa, Keiji Shinozuka, Junya Aoki, Keiichi Yanagawa, Akio Himejima, Ryota Nakamura, Kanako Yamagata, Takako Sato, Masaaki Suzuki, Tadashi Tanuma, Morio Tonogi, Computational fluid dynamics analysis for the preoperative prediction of airway changes after maxillomandibular advancement surgery, Journal of Oral Science 61 (3) 398-405 2019 年

神経組織内での細胞の挙動を捉える ライブイメージング



医療共通教育研究センター 准教授

吉岡 昇

YOSHIOKA, Noboru



URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.c8ff725a60d6d317.html?mode=pc>

医学

板橋キャンパス

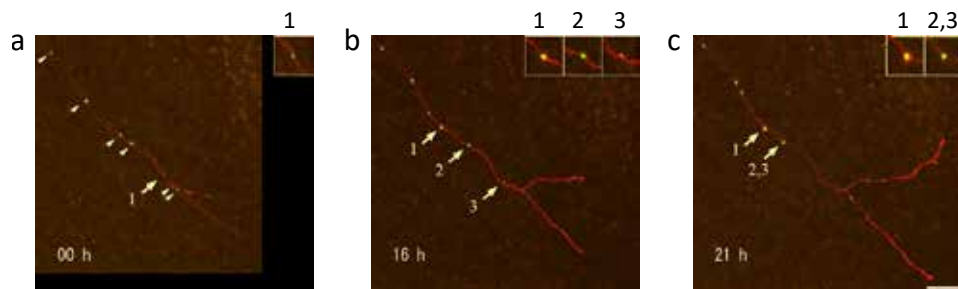
キーワード：蛍光タンパク質、ライブイメージング

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

私たちは長年、*in vivo* および *in vitro* の実験系を用いて、皮質脊髄路の発達について研究してきた。今後は、そこで培った技術を神経系再生の研究へと活用して行きたい。特に私たちは、神経組織中の軸索および細胞の動きを、生きた状態で長時間観察・記録する独自の技術を持っている。再生に働く細胞の挙動を視覚的に捉え、その挙動を指標にして移植用生体材料を最適化することで、移植による神経系再生の成功率を飛躍的に向上させることが、研究の究極的目的である。

医学



上は、*in vitro* スライス培養系、脊髄組織内での皮質錐体細胞軸索（DsRed2 での標識）と、その中で発現し集積・移動するシナプトフィジン-EGFPの挙動を経時的に追跡した結果である。20 時間以上に渡ってのライブイメージングが可能であり、軸索およびシナプス再生過程のモニターに、あるいは移植に用いる細胞の、組織内での挙動の解析に応用することができると考え、研究を進めている。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

現在、嗅神経鞘細胞、骨髄単核細胞、骨髄間質細胞、iPS 細胞などが、機能回復のための様々な再生医療に使われはじめている。一方、これらの細胞移植による組織再生のメカニズムはまだ良く解っておらず、その解明は今後の課題である。上に示した *in vitro* の実験系では、機能の回復を見ることができない代わりに、組織中での細胞の詳細な挙動を可視化し解析できる。この系は、再生のメカニズムを解明する上で有望と言える。これをひとつのツールとして用いながら、メカニズムに基づいた細胞移植技術の最適化を目指す。

知的財産・論文・学会発表など

論文・Yoshioka N, Murabe N, Sakurai M. Regressive events in rat corticospinal axons during development in *in vitro* slice cocultures: retraction, amputation, and degeneration. J Comp Neurol 513: 164-72. 2009
Kakenhi: 18K08980

タンパク質中のアスパラギン酸残基の異性化に関する研究



板橋キャンパス 中央 RI 教育・研究施設 講師

藤井 智彦

FUJII, Norihiko



医学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.0312f77e9b5be938.html>

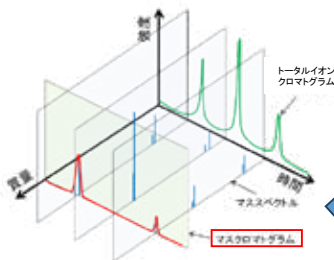
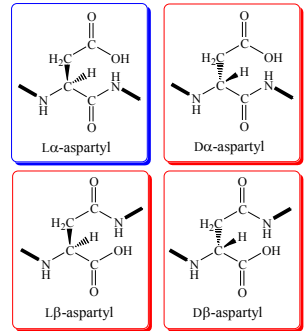
板橋キャンパス

キーワード：老化、水晶体、タンパク質、D- アミノ酸

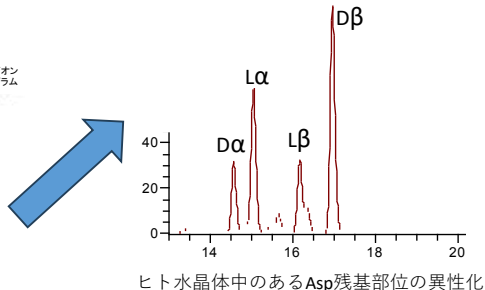
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

加齢性白内障の水晶体の構成タンパク質には通常のアスパラギン酸残基 (L α -Asp) 以外に3つの異性体 (L β -, D α -, D β -Asp) が存在している。これらの異性体は生理条件下で可逆的に生成し、加齢性黄斑変性症やアルツハイマー病に関係するタンパク質に存在していることから、加齢性疾患の原因の一つと考えられている。これまでタンパク質中の Asp 残基の異性体を分析する方法は手間がかかっていたが、LC-MS/MS を用いることで少量のサンプルで短時間かつ簡便な分析方法を確立した。現在はこの分析方法を用いて様々な組織に Asp 残基の異性化が起きているかを調べている。また、異性化 Asp 残基の形成と疾患との繋がりを解明している。



LC-MSにより得られるデータ



ヒト水晶体中のあるAsp残基部位の異性化

LC-MS/MSを用いた異性体分析

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- ・アスパラギン酸残基の異性化を加齢指標（バイオマーカー）として利用する抗加齢研究
- ・異性化の進行抑制を研究することで加齢性疾患発症を遅延させ、QOL (quality of life) の向上および医療費削減ができる
- ・一般的な LC-MS/MS を用いたプロテオミクス解析も可能

知的財産・論文・学会発表など

論文

1. D-Amino acids in protein: The mirror of life as a molecular index of aging. Fujii N, Takata T, Fujii N, Aki K, Sakaue H. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2018 Jul; 1866 (7) :840-847
2. A rapid, comprehensive liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) -based survey of the Asp isomers in crystallins from human cataract lenses. Fujii N, Sakaue H, Sasaki H, Fujii N. *J Biol Chem.* 2012 Nov 16; 287 (47) :39992-40002

脂質代謝と核内転写のクロストーク



医学教育センター 教授

飯塚 真由

IIZUKA, Masayoshi

医学

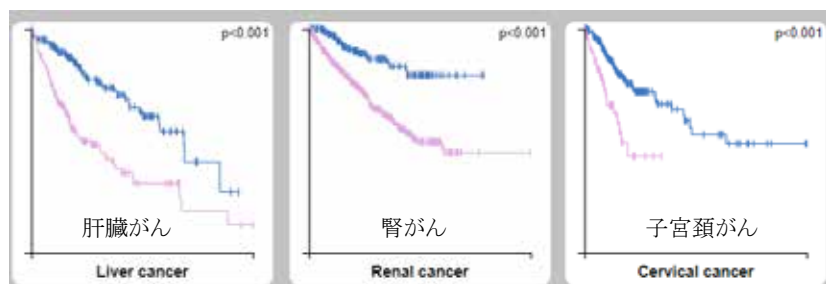
板橋キャンパス

キーワード：クロマチン、ヒストン翻訳後修飾、がん

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

リポソスファチジルコリンアシル転移酵素 1 (LPCAT1) は、生体膜を構成するリン脂質に脂肪酸を転移する酵素です。LPCAT1 は多くのがんで過剰発現しかつ発現過剰が悪い予後と関係しています(下図)。しかし、LPCAT1 のがんでの過剰発現の意義については不明なことが多いです。一方、核内コアヒストンはアセチル化やメチル化だけでなくアシル化修飾を受け転写に影響を与えます。アシル転移酵素である LPCAT1 が、本来の小胞体だけでなく核内に存在し、ヒストンへ翻訳後修飾を加えグローバルな転写パターンを変化させることによりがん化へと導く仮説をたて、LPCAT1 が、がんの発生・進展に寄与する分子機構を解明することを目指しています。



<https://www.proteinatlas.org/search/lpcat1>

LPCAT1 が高発現 (ピンク) の場合 LPCAT1 が低発現 (青) に比べて予後が悪くなることを示しています。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

クロマチンに関する新規の核内機能 (DNA 複製、DNA 修復、がん代謝) を発見し、その機能を促進したり阻害することで医療に役立つ薬剤の開発につなげたいです。

知的財産・論文・学会発表など

論文 (査読あり)

- Iizuka M, Susa T, Tamamori-Adachi M, Okinaga H, Okazaki T. Intrinsic ubiquitin E3 ligase activity of histone acetyltransferase Hbo1 for estrogen receptor α . Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017 93: 498-510.
- Iizuka M, Susa T, Takahashi Y, Tamamori-Adachi M, Kajitani T, Okinaga H, Fukusato T, Okazaki T. Histone acetyltransferase Hbo1 destabilizes estrogen receptor α by ubiquitination and modulates proliferation of breast cancers. Cancer Science 2013 104: 1647-1655.
- Iizuka M, Takahashi Y, Mizzen CA, Cook, RG, Fujita, M, Allis, CD, Frierson Jr. HF, Fukusato F, Smith MM. Histone acetyltransferase Hbo1: catalytic activity, cellular abundance, and links to primary cancers. Gene 2009 436: 108-114.
- Iizuka M, Matsui, T, Takisawa H, and Smith MM. Regulation of replication licensing by acetyltransferase Hbo1. Mol Cell Biol 2006 26: 1098-1108.
- Iizuka M, Stillman, B. Histone acetyltransferase HBO1 interacts with the ORC1 subunit of the human initiator protein. J Biol Chem. 1999 274: 23027-23034.

アクチビン・ミオスタチン阻害薬の開発



先端総合研究機構 健康科学研究部門 准教授

森川 真大

MORIKAWA, Masato



医学

URL : <https://www3.med.teikyoku-u.ac.jp/profile/ja.16f1255a060e5b85.html>

板橋キャンパス

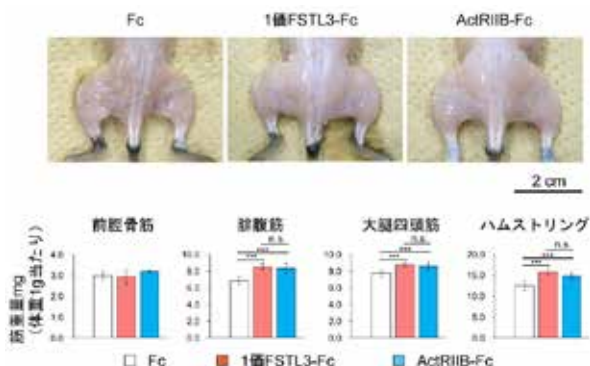
キーワード：サルコペニア、阻害剤、アクチビン、ミオスタチン、TGF- β

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

トランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β) ファミリーは、哺乳類において 30 種類以上の構造が類似したタンパク質を含み、代表的なものとして、TGF- β 、アクチビン、増殖分化因子 (GDF)、ミオスタチン、骨形成因子 (BMP) があります。TGF- β ファミリーは生体内で重要な役割を果たし、このシグナルの異常は発がん、線維化、心血管系異常、自己免疫疾患などの多くの病態に関与することが示されています。これまでに、TGF- β ファミリーを標的とした薬剤の開発が進められ、抗体医薬品や受容体キナーゼ阻害剤 (低分子化合物) が開発されてきました。しかし、類似ファミリー分子の冗長性のため効果が不十分だったり、標的外の分子をも阻害して副作用を生じることがあり、多くの開発が中断されました。

このような背景から、TGF- β ファミリーに対する新規リガンドトラップ (阻害剤) の開発を進めてきました。その中で、Follistatin-Like-3 (FSTL3) 製剤は、TGF- β ファミリーの中で骨格筋の制御に関与するミオスタチン (GDF8 とも呼ばれる) や、ミオスタチンに類似する GDF11、アクチビンを一括して阻害します。これらの分子は骨格筋成長のブレーキ役を果たすため、FSTL3 製剤がブレーキを解除し、骨格筋の増加・肥大をもたらします。現在、FSTL3 製剤が「アクチビン・ミオスタチン阻害薬」の新規候補として評価を進めています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- FSTL3 製剤は、標的因子を過不足なく阻害できるため、先行製剤の臨床試験で問題となった血管の副作用を回避できることが期待されます。
- 副作用の可能性が低いアクチビン・ミオスタチン阻害薬は、高齢者に見られるサルコペニア (骨格筋減弱症) や進行がんに伴う悪液質などの骨格筋萎縮の治療薬として有望です。
- 既に臨床試験が行われている Bimagrumab 同様、骨格筋の代謝機能を改善することで、肥満や 2 型糖尿病の治療にも役立つことが期待されます。
- 既に臨床試験が行われている Sotatercept 同様、アクチビンを阻害することで、肺高血圧症患者への治療効果が期待されます。

知的財産・論文・学会発表など

- Ozawa T, Miyazono K, Morikawa M*, Preparation of monovalent follistatin-like 3-Fc-fusion protein and evaluation of its effects on muscle mass in mice, *STAR Protoc*, 2 (4), 100839, 2021
- Ozawa T, Morikawa M*, Morishita Y, Ogikubo K, Itoh F, Koinuma D, Nygren PÅ, Miyazono K*, Systemic administration of monovalent follistatin-like 3-Fc-fusion protein increases muscle mass in mice, *iScience*, 24 (5), 102488, 2021