脳内神経グルタチオン産生促進作用を持つ変性神経疾患治療薬の開発

医学部・薬理学講座　教授
青山　晃治　AOYAMA, Koji
URL: https://jglobal.jst.go.jp/detail?JGLOBAL_ID=201301074152576786

医学

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

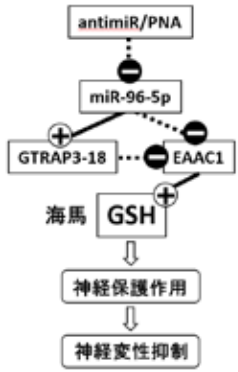
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

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。既存の核酸アナログ（antimiR-96-5p）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。

図1. 核酸アナログ（antimiR、PNA）の作用機序



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充療法薬とは異なり、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
特許 4785919 : グルタチオン増加物質のスクリーニング方法 . 中木敏夫、渡部正彦、青山晃治 . 日本 4785919、US patent 8,551,711, 中国 200780013093.X、EP2011882、国際公開番号 WO07129598.

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, ChanWY, 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　助教
秋元　美穂　AKIMOTO, Miho
URL：http://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

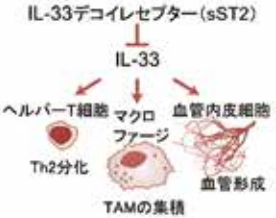
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

がん微小環境の構成と相互作用

腫瘍内には、がん細胞の他に様々な細胞（間質細胞）や細胞外マトリックスが混在し、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、がんの悪性化や転移を促進することが報告されています。こうした腫瘍内の微小環境が、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、ある種の炎症性サイトカインの分泌を介してヘルパーT 細胞の分化や腫瘍随伴マクロファージ（TAM）の集積を誘導し、炎症性のがん微小環境を構築してがんの悪性化を促進します。本研究では、がんとの関連性が報告されていなかったインターロイキン -33（IL-33）にこのような作用があることを見出しました（右図）。大腸がんを移植したマウスに IL-33 のデコイレセプター（sST2）のレコンビナントタンパクを投与して IL-33 の働きを阻害すると、TAM の集積が抑えられて炎症性のがん微小環境が改善され、腫瘍血管新生、がん細胞の増殖・転移が抑制されることを明らかにしました。



sST2によるIL-33誘導性の炎症性微小環境の阻害

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- 今後さらに検討する必要がありますが、IL-33 を標的とした炎症性のがん微小環境の改善は大腸がん悪性進展の抑制に有効であり、将来的に大腸がんの新しい治療戦略として応用できる可能性があります。
- 既存の抗がん剤との併用で大腸がんの増殖や転移をより効果的に抑制できる可能性もあります。
- レコンビナント sST2 に代わり IL-33 抑制に働く低分子化合物を作出できれば、新薬の開発につながることも期待できます。

知的財産・論文・学会発表など

学術論文

- Akimoto M, Maruyama R, Takamaru H, Ochiya T, Takenaga K. Soluble IL-33 receptor sST2 inhibits colorectal cancer malignant growth by modifying the tumour microenvironment. Nat Commun. 2016; 7: 13589.

総説

- Akimoto M, Takenaga K. Role of the IL-33/ST2L axis in colorectal cancer progression. Cell Immunol. 2018; S0008-8749 (17) 30241-1.

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：コホート研究、レジリエンス、地域連携、バイタルサイン

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

従来の都市部コホートの問題点
- 人口が多い上、世帯当たり人数が少なく調査効率が低い
- 転居者や国内外から来た短期在住者が多く、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「口コミ」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
- 次世代情報基盤法に準拠した質の高い研究設計
- 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、NGOs、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、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、健診時アームイン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”；特許第 7144062 号“眼底撮影システム、疾患発症リスク予測方法、および眼底撮影方法”

副腎の老化制御により個体老化のコントロールを目指す

医学部・生化学講座　主任教授
安達　三美　TAMAMORI-ADACHI, Mimi
URL：http://www.teikyo.jp/teikyo-med_biochem/

医学

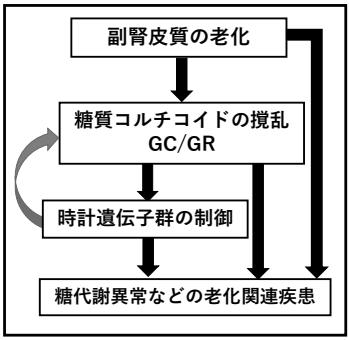
板橋キャンパス

キーワード：老化、細胞老化、糖質コルチコイド、Senolytics

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

（研究目的）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ことが期待される。我々の目的は、新規の老化制御因子を同定し、老化をコントロールすることで老化関連疾患の治療法を開発することである。



（研究概要）細胞や個体の老化の制御因子として、いくつかの因子が近年研究されている。我々も、新規の老化制御因子や老化のバイオマーカーを探索してきた。これまでに、ヒストン H2A のバリアントであり、ヘテロクロマチン化に関与する因子として知られる mH2A が、ユニバーサルな新しい老化のバイオマーカーである可能性を強く示唆する結果を得た（Kreiling, Tamamori-Adachi *et al, Aging Cell* 2011、De Cecco, Tamamori-Adachi *et al, Aging（Albany NY）*2011、安達（玉盛）三美　実験医学増刊号 2013 12 月号）。最近では、老化の制御因子として、糖質コルチコイド（Glucocorticoid: GC）に注目している。GC 過多によって引き起こされる病態の多くが、老化関連疾患と共通しているためである。培養細胞での検証を経て（Tamamori-Adachi *et al, Sci Rep* 2018）、現在、マウスを用いた in vivo 実験を行っているが、これまでに、高齢マウスでは GC 分泌の日内変動が減弱し、一日を通じて GC の血中濃度の高い状態が続くことを見出した。時計遺伝子発現の変化及び副腎そのものの老化（細胞老化）が原因であると考えられる。そこで、GC 分泌の日内変動の減弱の分子メカニズムと、それによる老化関連疾患の発症や老化への影響について解析し、**副腎の老化制御による個体老化のコントロール及び健康寿命の延伸を目指す。**

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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も、老化の原因に新たな役者が現れる可能性は少なくない。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

論文（最新の研究成果）：

・Tamamori-Adachi M *et.al.* : *Sci. Rep*. 8: 9636, 2018（査読　有）
・Fujii H, Tamamori-Adachi M *et.al.* : *PLoS ONE* 9 (10): e110543, 2014（査読　有）
・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（査読　有）
・Kreiling JA, Tamamori-Adachi M, Sedivy JM *et.al.* : *Aging Cell* 10: 292-304,

解剖体における破格に関する研究

医学部・解剖学講座　講師
有澤　謙二郎 ARISAWA, Kenjiro
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.44f96ed914fef5b0.html

医学

板橋キャンパス

キーワード：解剖学、肉眼解剖、破格、献体

SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

研究の概要

【はじめに】

一般に、左腕頭静脈は、左内頸静脈と左鎖骨下静脈の合流により形成され、大動脈弓の三本の枝、左鎖骨下動脈、左総頸動脈、および腕頭動脈の前面を左方に走行し、下降してくる右腕頭静脈と合流し、上大静脈となる。平成 26 年度帝京大学医学部の解剖学実習中、上行大動脈の背側を走行する左腕頭動脈の破格に遭遇した。

【観察所見】

左鎖骨下静脈と左内頸静脈の合流により形成された左腕頭静脈は、左鎖骨下動脈の左側方を下行し、大動脈弓と肺動脈でつくられる間隙を左方から右方に走行していた。さらに、気管分岐部とほぼ同じ高さで、垂直に下りてくる右腕頭動脈と合流し、上大静脈を形成していた。右腕頭静脈の全長は 72 mm、左腕頭静脈の全長は 102 mm であった。他にも、左総頸動脈起始部の腕頭動脈起始部への近接、左肺から出る二本の肺静脈の癒合、卵円孔開存といった複数の変異所見があわせて観察された。

【考察】

発生学的に腕頭静脈は、胎生 6 週頃、頭側の血流を集める左右の前主静脈の交通枝として形成される。通常、この交通枝は、上行大動脈の腹側に形成される。しかし、本例の左腕頭静脈の走行は、この発生中の交通枝が何らかの形で腹側での正常な形成に障害をきたし、上行大動脈の背側に形成されたものと考察される。さらに、左肺静脈の肺根部で上下 2 本の肺静脈が癒合していたこともあわせると、心臓の左上方で何らかの発生異常があったものと考察される。

今回報告した上行大動脈の背側を走る左腕頭静脈は、肺動脈と誤認する可能性があるので、このような破格が存在することを認識しておくことが極めて重要であると思われる。

上行大動脈の背側を走行する左腕頭静脈および周辺の模式図。
AA：ascending aorta（上行動脈）、DA：descending aorta（下行大動脈）、BCA：brachiocephalic artery（腕頭動脈）、LCCA：left common carotid artery（左総頸動脈）、RCCA：right common carotid artery（右総頸動脈）、LSCA：left subclavian artery（左鎖骨下動脈）、RSCA：right subclavian artery（右鎖骨下動脈）、VA：Vertebral artery（椎骨動脈）、RITA：right internal thoracic artery（右内胸動脈）、RBCV：right brachiocephalic vein（右腕頭静脈）、LBCV：left brachiocephalic vein（左腕頭静脈）、SCV：superior vena cava（上大静脈）、LSCV：left subclavian vein（左鎖骨下静脈）、RSCV：right subclavian vein（右鎖骨下静脈）、RIJV：right internal jugular vein（右内頸静脈）、RVV：right vertebral vein（右椎骨静脈）、LVV：left vertebral vein（左椎骨静脈）、LIJV：left internal jugular vein（左内頸静脈）、LEJV：left external jugular vein（左外頸静脈）、TR：trachea（気管）、RMB：right main bronchus（右気管支）、LMB：left main bronches（左気管支）、LVN：left vagus nerve（左迷走神経）

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

解剖学において、教科書に記載されている正常構造と異なるが、機能障害が無い場合は、それを破格という。破格は主に、血管や神経の走行、筋肉の起始停止において観察されることが多い。これら破格は、卒業後、医師として働く際に、必ず必要となる知識である。

知的財産・論文・学会発表など

上行大動脈の背側を走行する左腕頭静脈の破格例 有澤謙二郎、木内克子、浅野 (星野) 安信 、中倉敬、西島良美、田中秀幸、萩原治夫。帝京医学雑誌 . 2016, 39(2) 43-46.
A rare case of the left brachiocephalic vein running behind the ascending aorta in a cadaver, and potential complications arising. Arisawa K. *et al*. The 19th Congress of the International Federation of Associations of Anatomists (IFAA2019, London)

クロマチン構造と機能の理解

医学部・生化学講座・医学教育センター　教授
飯塚　眞由　IIZUKA, Msayoshi
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.841db1ec7148527f.html

医学

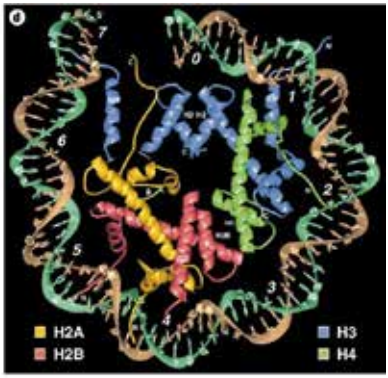
板橋キャンパス

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

われわれの体の遺伝情報を担う DNA は裸のむき出しの二重らせんではありません。真核細胞の DNA はコアヒストンを取り囲み、ヌクレオソームを形成しています。右図は結晶解析にもとづくヌクレオソーム構造を示しています。ヒストン H2A（黄）、ヒストン H2B（赤）、ヒストン H3（青）、ヒストン H4（緑）がそれぞれ 2 コピー集合しコアヒストンを形成し、その周りを、黄緑色と黄土色の二重らせん DNA が取り囲む構造になっています。このヌクレオソーム構造こそが、遺伝情報の基本単位であり、翻訳後修飾（アセチル化、メチル化、リン酸化など）を受けたヒストンはクロマチン（DNA とヒストンの集合体のことです）の凝縮を制御し、転写の活性化・不活化に影響します。クロマチン構造に異常が起きると、がんなどのさまざまな疾患を来たします。クロマチンの構造とその機能の研究はヒトの病気の理解の上で欠かせません。クロマチン構造に重要な影響をあたえるヒストン修飾に注目し、



https://www.researchgate.net/publication/279245752/figure/fig4/AS:273666529296393@1442258593549/Crystal-structure-of-the-nucleosome-core-particle-as-proposed-by-Luger-et-al-1997.png

- ヒストン修飾酵素を新規に発見し機能解析すること
- ヒストン修飾を認識するタンパク質を発見し機能を解析すること

ことにより核内の DNA にまつわる生理現象の理解を深め医学に資することを目標としています。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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結び付けたいです。

知的財産・論文・学会発表など

論文（査読あり）

1. 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.
2. Iizuka M, Susa T, Takahashi Y, Tamamori-Adachi M, Kajitani T, Okinaga H, Fukusato T, Okazaki T. Histone acetyltransferase Hbo1 destabilizes estrogen receptor a by ubiquitination and modulates proliferation of breast cancers. Cancer Science 2013 104: 1647–1655.
3. 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.
4. Iizuka M, Matsui, T, Takisawa H, and Smith MM. Regulation of replication licensing by acetyltransferase Hbo1. Mol Cell Biol 2006 26: 1098-1108.
5. Iizuka M, Stillman, B. Histone acetyltransferase HBO1 interacts with the ORC1 subunit of the human initiator protein. J Biol Chem. 1999 274: 23027-23034.

同一筋を支配する脊髄運動ニューロンの分離同定および選択的回収法の確立

医学部・生理学講座　講師
磯尾　紀子　ISOO, Noriko
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.0239842dd969d2b8.html

医学

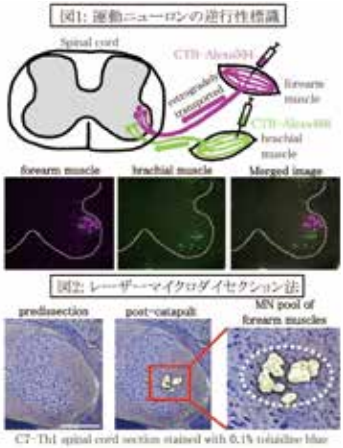
板橋キャンパス

キーワード：逆行性標識、レーザーマイクロダイセクション法

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

随意運動に関与する脊髄運動ニューロンは、支配する筋を同じくするものが脊髄内で吻尾方向にカラム状に局在し、運動ニューロンプールを形成している。プール毎の運動ニューロンの特性の違いは運動機能に影響を与えることが示唆されている。我々はその特性を明らかにするために、以下の 2 つの方法を組み合わせて、特定の筋を支配する、つまり同一の投射先を有する運動ニューロン群を選択的に分離同定し回収する方法を確立した。



①逆行性標識による分離同定（図 1）

逆行性トレーサーであるコレラ毒素サブユニット B（CTB）-Alexa を支配筋内に注入することにより、神経筋接合部より取り込まれた CTB-Alexa で逆行性に脊髄運動ニューロンを蛍光標識した。プールの異なる運動ニューロンは、脊髄灰白質内で完全に分離して局在していた。

②レーザーマイクロダイセクション法による回収（図 2）

脊髄標本をトルイジンブルーにて染色し、実際に顕微鏡下で観察しながら、①で得た脊髄内での運動ニューロンの局在と細胞体の形態や大きさを指標に運動ニューロンをレーザーマイクロダイセクション法で回収した。

回収した細胞に対し、コリン作動性ニューロンマーカー（コリンアセチルトランスフェラーゼ）に対する免疫染色および定量性 real-time PCR を行い、高い適合率と特異性をもって運動ニューロンを回収しえたことを確認した。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ヒトゲノムの解読が終了し、今や生命科学の研究は網羅的な遺伝子発現情報や分子情報を収集・解析するオミックス研究へと移行し、発展を遂げている。オミックス研究には、目的とする均一な細胞集団を分離同定し回収するサンプル調整技術の向上は必要不可欠なものである。本法は、他に汎用されているフローサイトメトリーを用いたセルソーターなどの細胞回収技術とは異なり、組織細胞構築を維持した上で顕微鏡下での詳細な形態解析に基づいた特定の細胞群、特に同一の投射先を有する細胞群を高い適合率と特異性をもって分離同定し、選択的に捕捉することができるという利点を有しており、非常に有用な技術である。

知的財産・論文・学会発表など

論文

1) Murabe N, et al. Sci Rep. 8: 16536, 2018
2) Isoo N, et al. Sci Rep. 6: 34196, 2016
3) Maeda H, et al. J Physiol. 594: 189-205, 2016

国際学会発表

1) Isoo N, et al. The 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, Nov. 11-15, 2017

エクソソームによる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
URL：https://jglobal.jst.go.jp/detail?JGLOBAL_ID=201301017425995872

医学

板橋キャンパス

キーワード：エクソソーム、タウの脳内伝播、アルツハイマー病

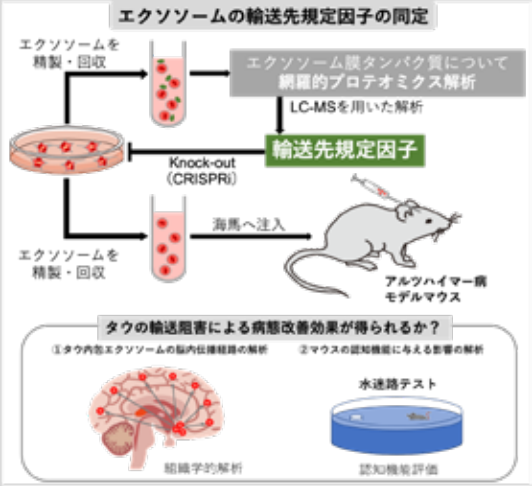
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

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エクソソーム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。さらにエクソソーム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。エクソソーム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エクソソームを標的とした新しい治療法開発に繋がるものと考えている。

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
3）Isoo N, et al. J Biol Chem. 282: 12388-96, 2007

学会発表

1）Isoo N, et al. The 99th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Mar. 16-18, 2021
2）Kawata K, et al. The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, May 18-21, 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
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.91e0f634b6c02b2a.html

医学

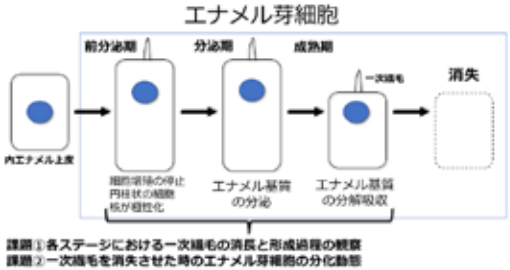
板橋キャンパス

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。



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。

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

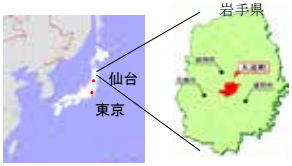
キーワード：地域コホート研究、長期研究、家庭血圧

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

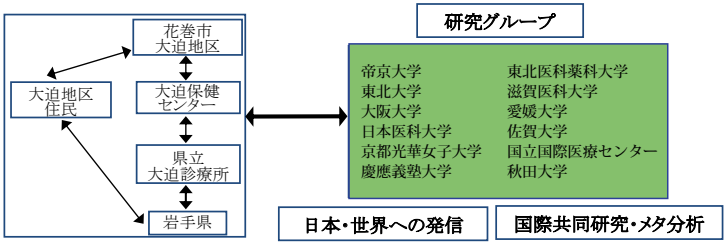
24 時間自由行動下血圧測定　20 歳以上 ／ 危険因子・臓器障害パラメーター測定（主に高齢者対象）

頭部 MRI
頸動脈エコー
ミニメンタルテスト
反応時間
安静時心電図　ホルター心電図
眼底
うつスケール・社会ネットワーク

随時血圧
身長・体重
脈波伝播速度
生化学一般
末梢血一般
血漿レニン等ホルモン
歯周病・口腔機能

フィブリノーゲン
糖負荷試験・インスリン
ヘモグロビン A1c
随時血糖
リポプロテイン A
高感度 CRP
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

http://www.epi-c.jp/e002_1_0001.html;　https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ohasama+study

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
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.45f289f1c99940fb.html

医学
板橋キャンパス

キーワード：神経回路、運動解析、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

SDGs 目標３：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

中脳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。

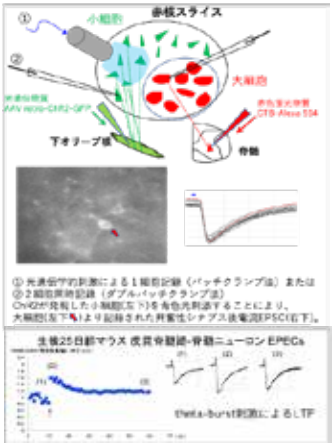
- 赤核細胞群の電気生理および免疫組織科学的特性の観察
- シナプス入力および細胞間相互作用の確認
- 可塑性（長期増強（LTP））の確認
- 赤核細胞の新たな分類の試み：投射先による分類
  （従来の分類法である大細胞・小細胞との対応）
- 各細胞および神経回路と運動機能との関連：巧緻運動、歩行

運動学習に伴う大脳皮質 - 中脳赤核 - 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

皮質脊髄路シナプスの除去メカニズムを明らかにする。

- GluN2B 依存性と LTP, 長期抑制（LTD）の変化
- 量子解析による除去過程の pre/post の変化



＜手法＞
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　助教
奥平　准之　OKUDAIRA, Noriyuki
URL：http://www.teikyo.jp/teikyo-med_biochem/

医学

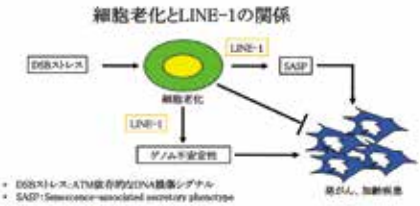
板橋キャンパス

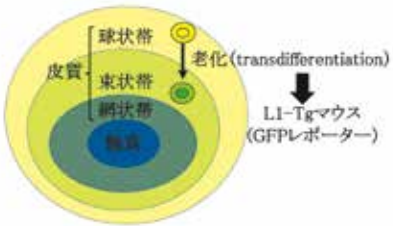
キーワード：転移因子、細胞老化、副腎機能

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

内在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について、日常で曝される紫外線、環境物質、食品由来発がん物質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。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-I 応答や SASP の誘導が報告されている。一方で、ヒトの発生段階では、神経幹細胞の分化に L1 が関与する報告もあり、L1 の機能は、発生から老化に至るまで多岐に及ぶ。





当研究室は、副腎由来の細胞株に細胞老化を惹起させ、ストレス因子として知られている GADD45A を介した（Glucocorticoid: GC）産生の亢進が起こることを見出した（Tamamori-Adachi et al. Sci Rep 2018）。そこで、GC 産生臓器である副腎の老化細胞には、L1 の活性化が関与するのではないかと考え、L1-Tg マウスを用いた実験を計画している。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。従って、副腎の老化に伴う transdifferentiation に L1 の活性化が関与しているかもしれない。老化と細胞分化に関与する 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。副腎に着目した老化制御機構と 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

1. Okudaira N et al. Induction of long interspersed nucleotide element-1 (L1) retrotransposition by 6- formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ), a tryptophan photoproduct Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 107(43):18487-18492, 2010.
2. 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.
3. Okudaira N et al. Resveratrol blocks retrotransposition of LINE-1 through PPAR α andsirtuin-6. Sci Rep 12(1):7772, 2022.

血液一滴を用いた宿主感染防御能の解析とバイオマーカーとしての臨床応用

医学部・微生物学講座　客員教授
斧　康雄　ONO, Yasuo

医学

板橋キャンパス

キーワード：好中球、遊走能、殺菌能、易感染性宿主、敗血症

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

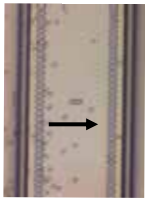
研究の概要

免疫不全宿主（Immunocompromised hosts）の細菌 / 真菌に対する易感染性の評価や敗血症などの重症感染症の重症度評価 / 予後判定のために、好中球機能や血清オプソニン活性を少量の血液で測定可能な装置を用いて簡便・短時間にコンピュータ解析し、臨床応用することを目的にしています。

研究の背景

近年、免疫不全を呈する患者数は、移植医療の進歩、多数の生物学的製剤や免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬の開発や高齢化社会の到来に伴って増加している。このような免疫不全宿主においては、感染リスクの増大だけでなく、敗血症や肺炎などの重篤な感染症の発症率も高くなる。日和見感染症の早期発見や予防、さらには治療に際して、宿主感染防御能を的確に評価する必要がある。１）全血化学発光（CL）法では、0.1ml の検体で、細菌や真菌の食作用に付随する活性酸素産生能を 20 分で評価できる。２）TAXIScan 法では、100 個の好中球を用いて遊走能を評価できるので、患者負担も少なく臨床応用することが可能である。

CCDカメラ撮影動画



1）全血化学発光(CL)測定装置　2）TAXIScanによる好中球遊走能測定装置

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

両検査とも基準値の設定が終わっており、各種細菌感染症、真菌感染症などでデータを得ている。免疫不全宿主では、肝硬変、重症熱傷、糖尿病、AIDS、高齢者などで好中球の活性酸素産生能の低下や血清オプソニン活性の低下を報告している。治療経過をモニターすると CRP などの炎症のマーカーと相関して動き、治療効果の判定や一部の疾患で予後予測に利用できることを報告している。糖尿病患者や重症肺炎や敗血症で好中球遊走活性が低下することや、その低下のメカニズムも受容体、シグナル伝達、遺伝子レベルで明らかにしている。好中球に対する薬剤耐性菌のビルレンス解析や各種薬剤、細菌毒素などの好中球機能に及ぼす影響なども良好な再現性を持って評価できる。

知的財産・論文・学会発表など

本研究に関連し特許は申請していない。機器自体は製造メーカーが特許出願している。主な学会発表：
1）好中球と敗血症（2018）, 日本救急医学会教育講演 .
2）熱傷患者の易感染性と多剤耐性菌対策 (2018), 日本熱傷学会教育講演 .
3）糖尿病と好中球機能 ,(2015) 東日本感染症・化学療法学会シンポジウム .
4) セプシスのバイオマーカー (2012) 東日本感染症・化学療法学会教育セミナー .
関連論文は、https://researchmap.jp/read0044949/ のサイト参照。遊走能に関しては論文執筆準備中。

播種性転移における中皮間葉転換の意義

医学部・病理学講座　准教授
菊地　良直　KIKUCHI, Yoshinao
URL：https://researchmap.jp/Yoshinao_Kikuchi

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

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

播種性転移の機序は未解明な部分が多いが、近年では中皮間葉転換（MMT）という中皮細胞の動態が注目を集めている（図 1）。MMT は、中皮細胞ががん関連線維芽細胞（ CAF）に形質転換する現象で、腫瘍促進的に作用することが知られている（図 2）。我々は、臓器横断的に MMT 誘導の病理組織学的検討を行っている。従来 MMT 誘導は胃癌で着目されてきたが、本研究により胃癌よりも大腸癌で高頻度に観察される現象であることが明らかとなった。また肺癌の胸腔播種では、臓側胸膜よりも壁側胸膜で誘導される傾向にあることがわかった。同じ癌種であっても MMT を誘導しない播種巣が相当数存在することを確認しており、これらは MMT 誘導とは別の機序で腫瘍促進的微小環境を形成している可能性がある。これまで MMT のメカニズムや意義については明らかにされていないため、本研究では播種性転移を MMT 誘導型と非誘導型に分類し、それぞれのがん微小環境の形成メカニズムの違いを明らかにする。近年、膵癌原発巣では MMT により抗原提示型 CAF（apCAF）が誘導され、制御性 T 細胞（Treg）を動員し、腫瘍免疫抑制に働くことが報告された。この現象は播種巣でも起きている可能性があり、現在解析を進めている。既に大腸癌の MMT 誘導型播種巣では、Treg の動員を確認しており、MMT 誘導型播種巣でも免疫抑制性がん微小環境が形成されていると考えている。

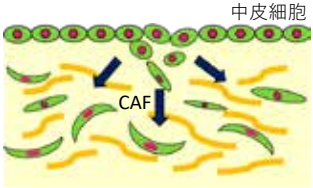


図1：中皮間葉転換(MMT)の誘導.
がんの播種巣では、体腔表面の中皮細胞にMMTが誘導され、がん間質線維芽細胞(CAF)となる。

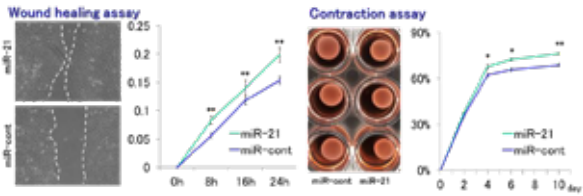


図2：MMTが誘導された中皮細胞ではCAFの形質を発現する.
中皮細胞にMMTを誘導するmicroRNA-21の作用で中皮細胞の遊走能は亢進する(wound healing assay)。中皮細胞にmicroRNA-21を強制発現させると収縮能が亢進する(*, p<0.05; **, p<0.01)。

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、播種性転移を MMT 誘導型と MMT 非誘導型に分類し、それぞれのがん微小環境と形成メカニズムの違いを解明し、各々に応じた播種予測因子および治療標的の探索を行う。従来 MMT 非誘導型播種巣はほとんど注目されてこなかったが、これは低分化腺癌で多く見られる傾向があることから、全く別の転移メカニズムが存在する可能性が考えられる。播種性転移の多様性を検証し、理解することにより、治療戦略の糸口を見出したいと考えている。

知的財産・論文・学会発表など

- Watabe S, Kikuchi Y, 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;9:2879-90.
- 渡部朱織、菊地良直、河村大輔. Induction of mesothelial to mesenchymal transition in colorectal and gastric cancers. 第 81 回日本癌学会学術総会、2022 年 9 月.
- 渡部朱織、菊地良直、藤倉睦生、渡邉雅人、加藤雅弘、宇於崎宏。胃癌と大腸癌の原発巣および播種巣における中皮間葉転換の誘導。第 111 回日本病理学会総会、2022 年 4 月。

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

家庭血圧、自由行動化血圧測定などの診察室外血圧は、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。これらの診察室外血圧測定から得られる各種血圧指標を用いて、高血圧臓器障害、動脈硬化、予後との関連を検証する。

研究フィールド、データベース：

- 大迫研究：岩手県花巻市における高血圧を中心とした生活習慣病のコホート研究
- HOMED-BP 研究：家庭血圧による降圧治療管理のランダム化比較試験
- IDACO：自由行動下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
- IDHOCO：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

診察室外血圧測定の各種血圧指標

- 各時間帯の血圧の平均
  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

血圧	ハザード比	信頼区間
ベースライン		
朝の家庭血圧	1.26	0.98-1.62
晩の家庭血圧	1.75	1.34-2.28
随時血圧	1.21	0.95-1.55
フォローアップ		
朝の家庭血圧	1.45	1.17-1.81
晩の家庭血圧	1.52	1.23-1.89
随時血圧	1.40	1.11-1.77

表：朝・晩の家庭血圧および外来血圧の1標準偏差あたりの主要心血管イベントの相対危険度　Uchida S et al. Hypertens Res. 2022; 45: 722-729.

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。

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.
- Fujita A, Hara A, Kikuya M et al. Blood Pressure Phenotypes Defined by Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Carotid Artery Changes in Community-Dwelling Older Japanese Adults: The Ohasama Study. Tohoku J Exp Med. 2020;252:269-279.

神経変性疾患の新規治療薬開発を目指した microRNA に関する研究

医学部・薬理学講座　講師
木下　千智　KINOSHITA, Chisato
URL：https://www.e-campus.gr.jp/staffinfo/public/staff/detail/1589/78

医学

板橋キャンパス

キーワード：グルタチオン、microRNA、核酸医薬

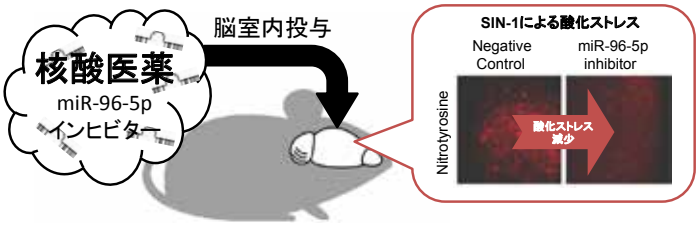
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

アルツハイマー病やパーキンソン病に代表される神経変性疾患の発症には、遺伝的要因や環境要因等様々な因子が関わっているとされるが、酸化ストレスの亢進と抗酸化機構の破綻は共通する発症要因である。中枢神経系において、酸化ストレスに対し特に重要であるのが内因性抗酸化物質グルタチオンであり、神経変性疾患患者においては特定の脳部位においてグルタチオンの低下が観察されている。

神経グルタチオン量の決定に重要な因子に膜輸送体 EAAC1 とその負調節因子 GTRAP3-18 が挙げられる。EAAC1 は、グルタチオンの構成因子のひとつであるシステインの輸送担体であり、神経グルタチオン量は細胞内システイン濃度に依存するため、これらのタンパク質はグルタチオン合成の律速段階を担っている。

本研究では、翻訳後調節因子 microRNA のひとつ miR-96-5p が EAAC1 及び GTRAP3-18 の調節を行っていることを解明した。さらに培養細胞系及びマウスに対する投与実験から、miR-96-5p の機能を抑制する働きを持つインヒビターがグルタチオン量を増加させ神経保護作用を高める効果があることが示された。事実、神経変性疾患のひとつである多系統萎縮症患者では miR-96-5p の発現量が上昇しており、miR-96-5p インヒビターが未だ根治療法のない神経変性疾患において新たな薬物治療法の開発に寄与する核酸医薬とな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

現時点において、神経変性疾患の治療は投薬により一時的に症状を改善させることは可能であるが、病気の進行を抑制することはできない。種々の神経変性疾患に共通して見られるのが酸化ストレスの亢進と抗酸化機構の破綻である。本研究では中枢神経系において特に重要な抗酸化物質である神経グルタチオン量に着目し、その量的決定に関与する翻訳後調節因子 microRNA を発見した。さらにその microRNA インヒビター投与が酸化ストレスの是正に効果的であることを示唆した。このことはこの microRNA インヒビターが核酸医薬品として神経変性疾患の進行を抑制する新規治療薬となり得ることを示している。

知的財産・論文・学会発表など

［特許］特願 2014-207297、特開 2016-73249「miR-96-5p 阻害剤とそのスクリーニング方法」
特願 2020-128453、特開 2022-025558「miR-96-5p インヒビターとそれを含有する医薬組成物」

［論文］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
［招待講演］Kinoshita C, Aoyama K, Nakaki T. “The neuroprotective effect of a miR-96-5p inhibitor delivery to brain using microbubbles and ultrasound technology.” 14th International Conference on Dementia, Alzheimer and Related Diseases

老化マウスモデルを用いた日和見菌に対する免疫応答の解析

医学部・微生物学講座　講師
佐藤　義則　SATO, Yoshinori
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.f000fe7b3d7f48e5.html

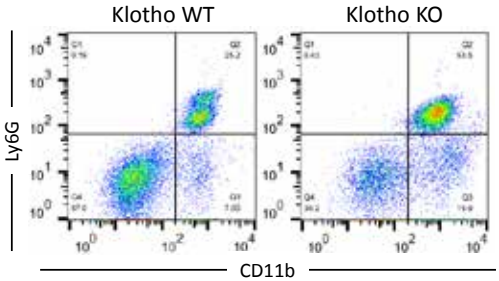
医学
板橋キャンパス

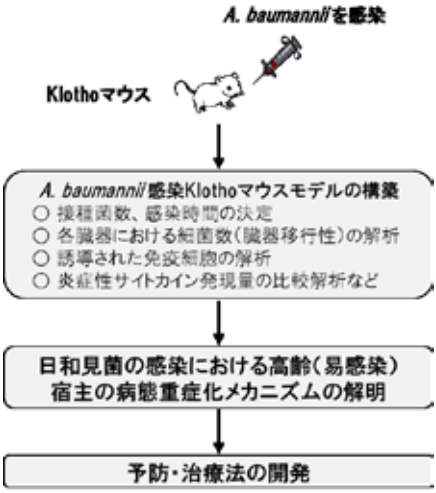
キーワード：*A. baumannii*、日和見菌、病原性、免疫応答

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。





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ヒト早発性老化症候群モデルマウス（Klotho 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。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

論文（査読あり、最新の研究成果）：

1. Sato Y., Hatayama N., Ubagai T., Tansho-Nagakawa S., Ono Y., Yoshino Y. Tigecycline Suppresses the Virulence Factors of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Allowing Human Neutrophils to Act. *Infection and drug resistance*, 2022.
2. Sato Y., Ubagai T., Tansho-Nagakawa S., Yoshino Y., Ono Y. Effects of colistin and tigecycline on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* biofilms: advantages and disadvantages of their combination. *Scientific reports*, 2021.
3. Sato Y., Tansho-Nagakawa S., Ubagai T., Ono Y. Analysis of Immune Responses in *Acinetobacter baumannii*-Infected Klotho Knockout Mice: A Mouse Model of *Acinetobacter baumannii* Infection in Aged Hosts. *Frontiers in immunology*, 2020.
4. Sato Y., Unno Y., Miyazaki C., Ubagai T., Ono Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* resists reactive oxygen species and survives in macrophages. *Scientific reports*, 2019.　（参照 URL; https://researchmap.jp/satoy）

25-ヒドロキシビタミンD3（25（OH）D_3）のビタミンD3活性の検証と有効利用の探索

医学部・生化学講座　講師
諏佐　崇生　SUSA, Takao
URL：https://researchmap.jp/tsusatsusa
URL：http://www.teikyo.jp/teikyo-med_biochem/

医学

板橋キャンパス

キーワード：25（OH）D_3、前立腺癌、腎機能、ビタミン D3

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

ビタミン D3 は生体のカルシウム代謝を担うだけでなく、様々な癌への抗増殖作用を示すなど、その機能は多岐にわたる重要なホルモンである。体内において複数の酵素により、不活型とされる25(OH)D_3（以下25D3）から活性型の1,25（OH)$_2$ D_3（以下1,25D3）が合成されるが、近年、25D3 にもビタミン D3 活性が認められると報告された（図1）。そこで私は、25D3 のビタミン D3 活性の検証と有効利用の探索目的として、①前立腺癌への 25D3 の抗増殖作用の分子機序の解明（図2）②腎細胞における 25D3 のビタミン D3 活性の評価（図3）２つの研究を行っている。①の研究では、25D3 が抗増殖作用を示すのに必須な遺伝子を同定した（図2、原著論文 1)。②では、25D3 がカルシウム輸送 / 代謝関連因子の遺伝子発現調節を行うことを報告した（図 3、原著論文 2)。

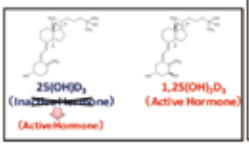


図 1 .25(OH)D_3はビタミンD3活性を示す

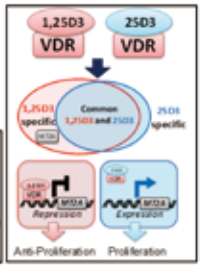


図 2 .前立腺癌の細胞増殖への 1,25D3と 25D3の作用機序

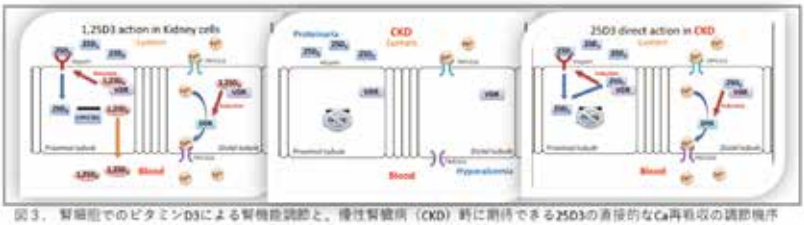


図 3．腎細胞でのビタミンD3による腎機能調節と、慢性腎疾病（CKD）時に期待できる25D3の直接的なCa再吸収の調節機序

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、患者の血中カルシウム濃度の維持には医師の厳重な管理下において 1,25D3 が投与されている。しかし、25D3 は 1,25D3 よりも生理活性は弱く、また半減期も長く安定して体内に存在するため、1,25D3 よりも簡便な生理活性物質として利用することが可能かもしれない。また、患者のビタミン D3 環境を知るためには、1,25D3 でなく 25D3 が測定されている。これは、25D3 は半減期も長く濃度も十分なためであり、体内での 1,25D3 の産生量を反映すると考えられているためである。本研究の成果から、医療現場においても 25D3 濃度そのものがビタミン D3 状況を反映する数値として認識されるようになり、血中カルシウム濃度の調節や抗癌作用として 25D3 が広く利用されることが期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

原著論文

1. Susa T et al. Without 1 α -hydroxylation, the gene expression profile of 25(OH)D3 treatment overlaps deeply with that of 1,25(OH)2D3 in prostate cancer cells. Scientific Reports. 8:9024. 2018. doi:10.1038/s41598-018-27441-x
2. Kikuyama T, Susa T et al. 25(OH)D3 stimulates the expression of vitamin D target genes in renal tubular cells when Cyp27b1 is abrogated. J Steroid Biochem Mol Biol. 199:105593. 2020. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105593.

繊毛の構造と機能、そして疾患

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、微細形態

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

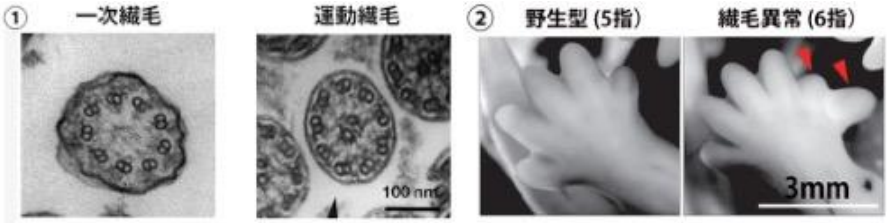
研究の概要

「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。でも精子の鞭毛（べんもう）はご存知でしょう。精子は生殖細胞という特殊な細胞ですが、体細胞にも鞭毛に似た構造があります。

それが繊毛です。繊毛は鞭毛よりも短いですが、その基本構造は鞭毛と同じです。気管の運動繊毛はその代表です。一方で動かないものもあり、これを一次繊毛と呼び、主に感覚機能をもちます。実は一次繊毛の方が身体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 ～ 20μm 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ここ 20 年くらいで次々に明らかになってきました。例えば内臓の非対称性はどうでしょうか。心臓、肺、肝臓、腸管はいずれも左右非対称です。この様な肉眼的トポロジーの左右差が一次繊毛によって決定されています［文献 2］。また多発性嚢胞腎、網膜が変性して失明する網膜色素変性症、多指症［図②、文献 3］なども一次繊毛の異常が原因であることが解明されおり、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組織ですが、免疫学者以外からのアプローチが少なく未解明の領域が多い臓器です。特に繊毛という独自の観点から T 細胞分化の分子機構に迫りたいと考えています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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によりどのような疾患が起こるかが解明できます。また繊毛に局在する分子に対する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: 1184-86, 1320-22, 1456-57, 2021. 40: 4-5, 398-400, 692-94, 2022）、帝京医学雑誌（45: 241-258. 2022）に書きました。

佐久研究

医学部・衛生学公衆衛生学講座　講師
辰巳　友佳子　TATSUMI, Yukako
URL：https://researchmap.jp/ttmykk

医学

板橋キャンパス

キーワード：コホート研究、人間ドック、生活習慣病

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

JA 長野厚生連佐久総合病院人間ドック科の受診データの２次利用によるコホート研究である。１泊２日ドックには毎年約 5,000 名、日帰りドックには毎年約 7,000 名が受診し、定期的に受診する者が多いため、縦断研究のデザインでデータ解析を行っている。追跡データを拡充重ね、現在は 2008 ～ 2018 年度のデータを主に解析している。

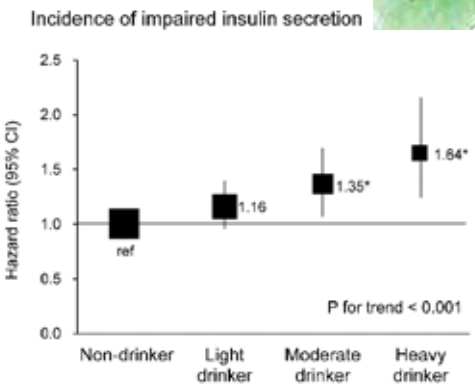
対象者の特徴

地域医療が根付いている土地柄、自治体から補助金がでる、などの背景があり、健康診断として毎年受診している地域住民が多くを占める。

佐久研究の強み

定期健康診断の２次利用はデータの欠測、食後時間の不均一などが欠点となることが多いが、本研究は人間ドックであるため、全員が早朝空腹時採血であることや、丁寧な問診により質問票の欠測がほとんどないことが強みである。

１泊２日人間ドックでは、75g 経口ブドウ糖負荷試験が検査セットに含まれているため、一般集団の糖代謝を調査できる。



図．研究結果例（飲酒量とインスリン分泌障害、抵抗性の発症との関連を検討した結果、両方とも正の関連が認められた。図は分泌障害の結果。）

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

生活習慣や疾病頻度は移り変わっていきます。佐久研究では知見のアップデートとともに現代の生活習慣病予防対策を講じる上で必要な知見を一つ一つ丁寧に明らかにしていきます。

知的財産・論文・学会発表など

- Tatsumi Y, et al. Association between alcohol consumption and incidence of impaired insulin secretion and insulin resistance in Japanese: The Saku study. Diabetes research and clinical practice 135 11-17 2018.
- Sonoda N, et al. A prospective study of the impact of diabetes mellitus on restrictive and obstructive lung function impairment: The Saku study. Metabolism: clinical and experimental 82 58-64 2018.
- Tatsumi Y, et al. Hyperuricemia predicts the risk for deveroping hypertension independent of alcoghol drinking status in men and wemen: the Saku study. Hypertens Res 43 442-449 2020.

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://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.6f1e5b2a7be3d874.html

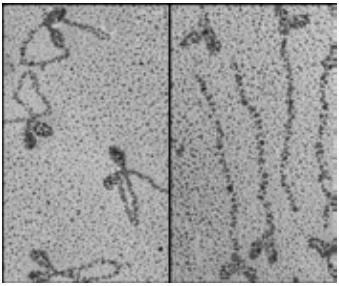
医学
板橋キャンパス

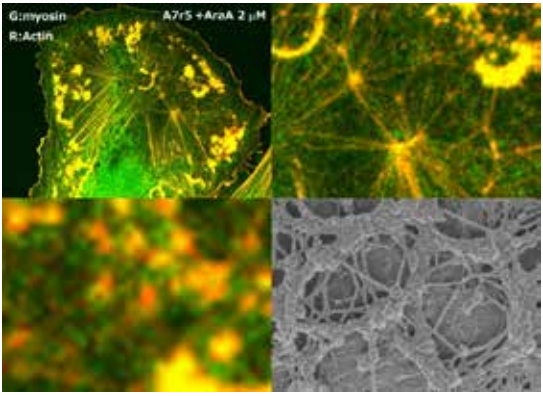
キーワード：アラキドン酸、ミオシン、アクチン

SDGs 目標 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活性化機構の存在が期待される結果となった。





実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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、その美麗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。

肺炎マウスを用いた病態の解析

医学部・微生物学講座　非常勤講師
永川　茂　NAGAKAWA, Shigeru
URL：https://microbio-med-teikyo.localinfo.jp/

医学

板橋キャンパス

キーワード：肺炎・感染免疫・疾患モデル動物実験

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の目的

マウスの肺感染モデルを用いて、感染による治療薬の有効性を評価する。さらに、遺伝子欠損マウスなど、ヒト疾患のモデルを用いて治療の有効性を評価する。

近年では、新しい感染防御機構が解明されていることから、感染組織の病態を解析し治療薬の生体に及ぼす影響を病理・免疫学的手法で解析する。

研究の背景

肺炎は、死亡原因の上位に位置しており重要な問題である。特に、高齢者の肺炎は重症化しやすく難治化している。

近年、薬剤耐性菌は大きな問題で、多くの研究機関が解決する研究課題として取り組んでいる。 しかしながら新規抗菌薬の開発は進まず、未だ解決のめどがたっていないのが現状である。

そこで、抗菌薬による治療方法とは異なった治療法の開発が求められている。現在、新規抗菌薬による治療やワクチンが開発されている。さらに、免疫に影響を与える物質などが治療薬として研究されている。

研究の概要

微生物を気管内接種することで肺感染マウスモデルを確立した。肺組織から接種した微生物の生菌数や、病理組織を作製し病巣の病態を解析している。また、感染組織や採取検体などの免疫担当細胞の変化も解析できる。

新規治療薬やワクチンによる感染防御について、マウスを用いた治療効果・作用機序を解析することが可能である。

（主な研究微生物）

Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa,
Aspergillus fumigatus, Candida albicans

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

新規の治療薬は、臨床試験前に動物を用いた予備試験が行われている。我々は、治療薬の臨床試験前動物実験を行った。新規治療薬は、様々な動物疾患モデルを用いてヒト疾患の有効性を解析できる。

検体の生化学的検査・遺伝子解析や免疫染色なども行うことが可能である。特に、食細胞の各種機能（接着・遊走・貪食・殺菌）を解析する機器を各種備えている。

知的財産・論文・学会発表など

（治験関係）

Efficacy of intravenous itraconazole against invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic mice.
Tansho S, Abe S, Ishibashi H, Torii S, Otani H, Ono Y, Yamaguchi H. J Infect Chemother. 2006; 6 : 355-62.

（最近の研究）

Histopathological analysis of *Acinetobacter baumannii* lung infection in a mouse model
Tansho-Nagakawa S., Sato Y., Ubagai T., et. al. *Pol J Microbiol*. 2021 Dec;70(4):469-477.

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　講師
中倉　敬　NAKAKURA, Takashi
URL: https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.eac61bfd8e432e5b.html

医学
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限局して分布してます（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

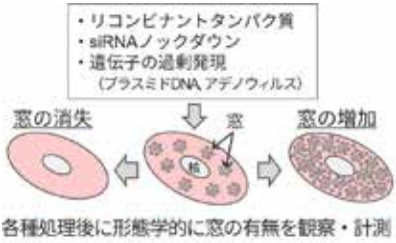


図2. 下垂体有窓型内皮細胞の培養解析

学術論文1が雑誌表紙に採用

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. Nakakura T　et al. Regulation of fenestra formation via actin-dynamin2 interaction in rat pituitary endothelial cells. Cell Tissue Res., 390:441-451. 2022
2. Nakakura 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

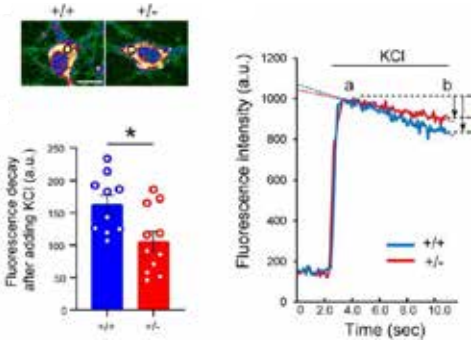
キーワード：神経生物学、精神神経疾患、遺伝子改変マウス

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 の病原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)

有毒ガス中毒の新規マーカー探索

医学部・法医学講座　准教授
西尾　忠　NISHIO, Tadashi

医学

板橋キャンパス

キーワード：法医学、中毒学、分析化学

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

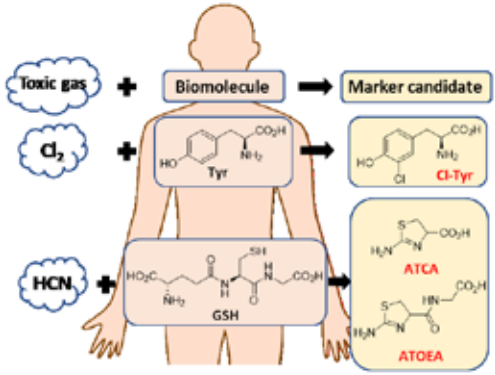
研究の概要

我が国の死因究明制度は世界と比べて遅れており、犯罪や事故の見逃しが危惧されてきた。これを打開するため、2019 年に「死因究明等推進基本法」が公布され、法医学領域における実務業務の重要性が高まっている。一方、薬毒物による中毒死は一貫して増加傾向にあり、自験例においても、抗不安薬などの医薬品類、覚せい剤をはじめとする違法薬物及び有毒ガスなどによる死亡事案が多数みられる。特に有毒ガスによる中毒事例においては、ガス成分の化学的安定性、事例発生後の経過時間又は現場の保存状態により、ガスそのものが捕捉不能となるため、中毒死の直接的な証明は困難であることが多い。

このような背景から、我々は体内に取り込まれたガス成分と生体分子が反応して生じる安定な代謝化合物を検出・定量することが中毒マーカー開発に有用であると考え研究を進めている。

これまでに、塩素ガス中毒のマーカーとして Cl-Tyr、青酸中毒のマーカーとして ATCA を、液体クロマトグラフィー－質量分析計 (LC-MS) により検出できる簡便な分析方法を開発した。さらに実際にこれらによるガス中毒が疑われる剖検試料からマーカー分子を検出・定量し、本法の有用性を示した。

現在、塩素、青酸以外にも法医学上重要な有毒ガスから生じる安定性の高い代謝化合物の探索や検出を試み、それらの中毒マーカーとしての可能性を評価している。



ガス成分と生体分子から生じるマーカー候補を検出する.

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

法医解剖業務では、有毒ガスによる中毒死事例を扱うことが多々あるが、ガスそのものは捕捉不能なことが多く、中毒死の直接的な証明は非常に困難である。そこで我々は、有毒ガスから生じる安定な代謝化合物を検出・定量することにより、これらの中毒マーカーとしての可能性を評価している。

本研究は法医学領域のみならず、救急医療におけるガス中毒患者に対する重症度の判定や治療効果の判定につながることが期待される。

知的財産・論文・学会発表など

学術論文

塩素中毒関連 ; Leg. Med., 47, 101782 (2020), Leg. Med., 53, 101939 (2021), Leg. Med., 56, 102047 (2022).
青酸中毒関連; Leg. Med., 53, 101937 (2021), Leg. Med., 59, 102111 (2022), J. Pharm. Biomed. Anal., 207,114429 (2022).

学会発表

第 89 回日本法医学会学術関東地方集会 (2020), 第 105 次日本法医学会学術全国集会 (2021), 第 47 回日本医用マススペクトル学会年会 (2022) など .

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

医学
板橋キャンパス

キーワード：カルバペネム、多剤耐性、AMR

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の目的

医療現場で問題となる耐性菌の薬剤耐性と病原性の制御メカニズムを明らかにすることを目的とする。

研究の背景

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 feacium, 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。

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・バウマニ	カルバペネム
重大	緑膿菌	カルバペネム
重大	腸内細菌科細菌	カルバペネム、セファロスポリン
高	腸球菌	バンコマイシン
高	黄色ブドウ球菌	メチシリン、バンコマイシン
高	ヘリコバクター・ピロリ	クラリスロマイシン
高	カンピロバクター	フルオロキノロン
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
中	肺炎球菌	ペニシリン
中	インフルエンザ菌	アンピシリン
中	赤痢菌	フルオロキノロン

研究の概要

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。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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す。

知的財産・論文・学会発表など

https://researchmap.jp/snishida

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
URL: https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.a740659781b6a1a6.html

医学
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

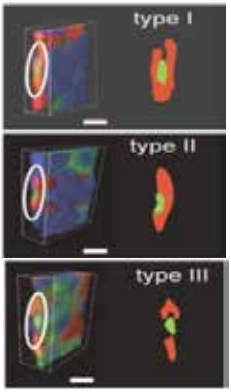
研究の概要

一次線毛は細胞の表面に形成される突起で、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。この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。

胸腺にある胸腺上皮細胞（TEC）はT細胞とクロストークし、T細胞の選択・分化・成熟に関わる。TECは一次線毛を形成するが、このTECの線毛形成を阻害したノックアウトマウス（Ift88 KOマウス）では、胸腺シナプス形態に変化が生じる。胸腺シナプスの形成障害はT細胞の形成に影響を与えることが明らかになっているが、詳細は不明である。

私たちのグループは、胸腺上皮細胞の線毛形成不全が、T細胞の選択や分化・成熟を担う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。そこで本研究では、胸腺上皮細胞特異的な一次線毛形成不全が、T細胞の分化や成熟に及ぼす影響を詳細に調べ、さらに炎症性疾患である潰瘍性大腸炎モデルを用いて、一次線毛欠失が末梢リンパ組織の反応性に与える影響を検証する。これにより、一次線毛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。

胸腺シナプスの形態



緑：リンパ球マーカー
赤：上皮細胞マーカー

大腸炎モデル

結腸粘膜HE染色

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、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.

新型コロナウイルス感染症に関わる ACE2 発現量と年齢の関係

医学部・法医学講座　主任教授
野上　誠　NOGAMI, Makoto

医学

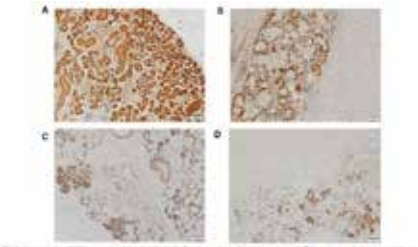
板橋キャンパス

キーワード：COVID-19、ACE2、免疫組織化学

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、原因ウイルスである SARS-CoV-2 表面の spike 蛋白がヒトの細胞表面の ACE2 分子に結合することにより感染が成立する。パンデミック当初は、このウイルスは若年者には感染しにくいといわれ、鼻粘膜の ACE ２のm RNA 発現量が若年者で少ないと言われていた。しかし、オミクロン株の登場により、若年者の感染が多くなったことが指摘されている。そこで、感染の起きる唾液腺と気管腺において ACE ２分子の蛋白レベルでの発現量を剖検症例において免疫組織化学的に評価し、これが年齢によりどう変化するかを明らかにした。その結果、乳児において ACE ２蛋白の発現は高く、年齢とともに低下することが明らかとなった。



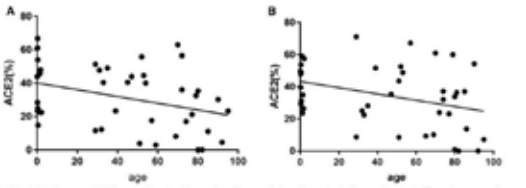


Fig. 2 A Correlation between ACE2 immunohistochemistry and age for mandibular salivary glands. The statistically significant linear regression line is drawn (n = 42, R^2 = 0.1265, p < 0.05). Some dots overlap due to close values. B Correlation between ACE2 immunohistochemistry and age for tracheal glands. The statistically significant linear regression line is drawn (n = 42, R^2 = 0.119, p < 0.05). Some dots overlap due to close values

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

パンデミックを起こした新型コロナウイルス感染症において、ヒトに感染するときに鍵となる ACE2 分子の発現量を、免疫組織化学的に評価することにより、ヒトの組織における易感染性を明らかにすることに貢献する。

知的財産・論文・学会発表など

論文

Makoto Nogami, Tomoaki Hoshi, Yoko Toukairin, Tomomi Arai, and Tadashi Nishio. ACE2 immunohistochemistry in salivary and tracheal glands related to age. BMC Res Notes 15:144, 2022 doi.org/10.1186/s13104-022-06031-1

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　教授
林　俊宏　HAYASHI, Toshihiro
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.79c0b7ef4cad3e6f.html

医学
板橋キャンパス

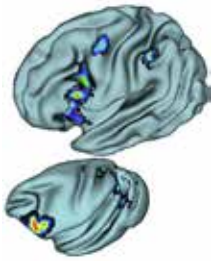
キーワード：神経科学、神経画像、functional MRI、connectivity

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

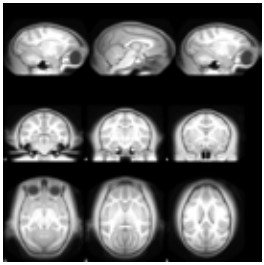
研究の概要

脳の基礎研究・臨床研究のモデル動物としてヒトと同じ霊長類であるサルが古くから用いられてきた。ヒトの脳機能の理解はサルを対象とした侵襲的研究による神経解剖や神経生理の知見に依るところが大きい。

1990 年の小川誠二博士の BOLD 信号発見によりヒトでの非侵襲的な functional MRI が可能となり、従来の伝統的な手法を用いたサルにおける神経科学の知見とのギャップを埋めるべく、1990 年代後半よりサルをモデルとした functional MRI などの神経画像研究法を開発して業界を牽引した。ヒトの functional MRI を代表とする脳機能画像法はこの 30 年弱で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、研究目的に適した、より優れた動物モデルの開発とその継続が不可欠であると考えている。



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（ウィスコンシン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

上述の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、例えば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。

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 を克服するためにも、より優れた動物モデルとはなにかを突き詰めて考え、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
−運動下行路である皮質脊髄路とのシナプス形成−

医学部・生理学講座　助教
福田　諭　FUKUDA, Satoshi
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.4cb184e8e7d80f49.html

医学

板橋キャンパス

キーワード：細胞電気記録、神経活動イメージング、光遺伝学

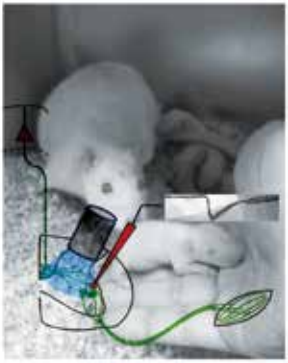
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

医学

研究の概要

大脳皮質から下行し、運動指令を脊髄に伝える皮質脊髄路は、生後発達することが知られています。この皮質脊髄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。 この事実は、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、皮質脊髄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（赤で示す。ホールセルパッチクランプ法）方法で、皮質脊髄路を刺激した際、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。

皮質脊髄路のみを選択的に刺激することが研究のヤマだったのですが、皮質脊髄路のみに光応答性の分子を発現させる光遺伝学的手法（図内青色が、ファイバーからの光刺激を表しています）によりこの問題をクリアしました。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クストでは、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
- Maeda and Fukuda et al., “Corticospinal axons make direct synaptic connections with spinal motoneurons innervating forearm muscles early during postnatal development in the rat” *Journal of Physiology-London*, 594; 1; 189 - 205, 2016

カフェインとキサンチン誘導体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
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.fd0aed054057be65.html

医学

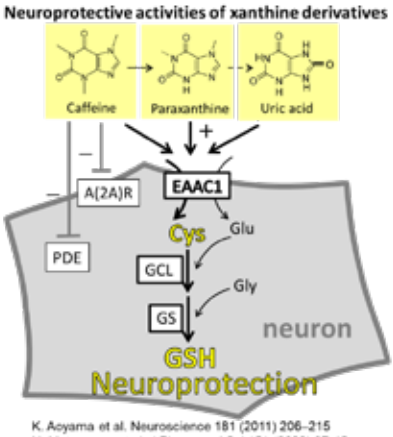
板橋キャンパス

キーワード：カフェイン、キサンチン誘導体、尿酸、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

カフェインとその主代謝物のパラキサンチンおよび最終代謝物の尿酸には神経保護効果があり、神経細胞内へのシステイン（Cys）取り込みを促進する共通の作用があることを見出しました。細胞内の Cys の上昇は Cys を原料として作られる抗酸化物質のグルタチオン（GSH）の上昇を引き起こし、このことが神経保護に関与すると考えられました。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、キサンチン誘導体および尿酸による Cys 取り込み促進作用メカニズムの解明を進めるとともに、キサンチンおよび尿酸類似化合物において、Cys 取り込み促進を介して細胞内 GSH を上昇させる新規神経保護作用薬の探索を行っています。



K. Aoyama et al. Neuroscience 181 (2011) 206–215
N. Matsumura et al. J Pharmacol Sci 151 (2023) 37-45

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）では初期の脳内 GSH レベルの減少が病気の進行に関わ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 の発症率低下に相関が示され、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と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

論文：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.
国際学会発表：Matsumura N., Aoyama K. and Nakaki T. Paraxanthine elevates cysteine uptake in hippocampus slice. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Kyoto, Japan, July 1-6, 2018.

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
URL：http://researchmap.jp/tmiyashita/

医学

板橋キャンパス

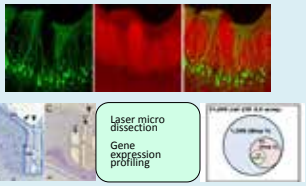
キーワード：大脳皮質、海馬、神経回路、可塑性

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

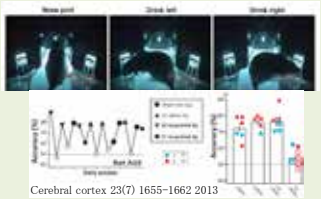
様々な技術を駆使し、機能的な神経回路網の形成や機能発現のメカニズムの解明を目指しています。

分子メカニズムの解析



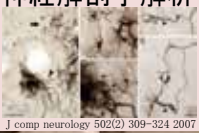
Cerebral cortex20(1) 229-240 2010

動物の行動解析



Cerebral cortex 23(7) 1655-1662 2013

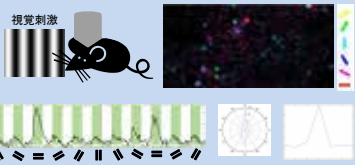
神経解剖学解析



J comp neurology 502(2) 309-324 2007

Europ J neuro 26(5) 1193-1204 2007

神経活動のイメージング解析



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究は神経回路変性や脳機能障害の病態理解や発症機序の解明、さらに新規治療法の開発へつながる。

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 cortex20(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
Development131(15) 3705-3715 200
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：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.4f5e48dbb361a267.html

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

研究の目的

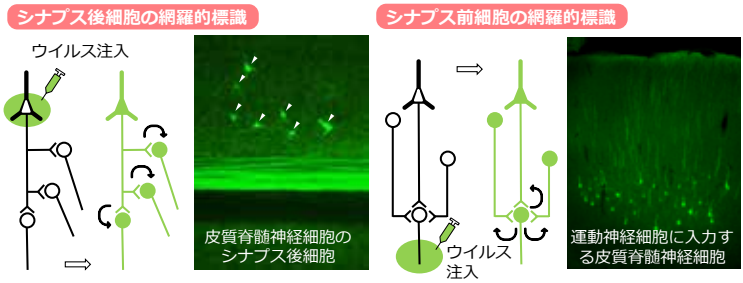
皮質脊髄神経回路形成の機序およびその機構を遺伝学的手法を用いて明らかにすることです。

研究の背景

皮質脊髄路は大脳皮質から脊髄に直接投射する神経回路で、随意運動の要となる回路と考えられています。我々ヒトを含む高等霊長類では、皮質脊髄路は脊髄運動神経細胞と直接シナプス結合しており、指を使った巧緻運動を制御しています。我々の研究室では、子どものネズミに皮質脊髄路と脊髄運動神経細胞の直接結合が一過的に存在することを明らかにしました。ネズミの皮質脊髄回路の発達を調べることで、回路の個体発生の機序・機構を理解するだけでなく、進化発生学的見地から、我々の皮質脊髄路に関する発達機構、その損傷からの回復戦略に関する手がかりを得たいと考えています。

研究の概要

神経細胞は長い軸索を興奮が伝導、神経終末でシナプス伝達して、離れた神経細胞に情報伝達しています。神経細胞がどの神経細胞とシナプス結合しているかは、あみだくじのように容易にはわかりません。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。



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
Murabe N, Fukuda S, Sakurai M (2022) Two modes of the corticospinal axon elimination during development. Society for Neuroscience

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.fd671236d928302d.html

医学

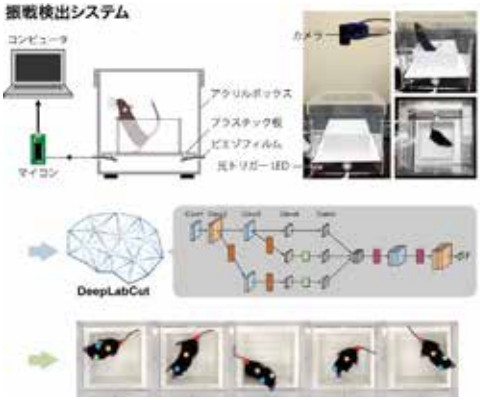
板橋キャンパス

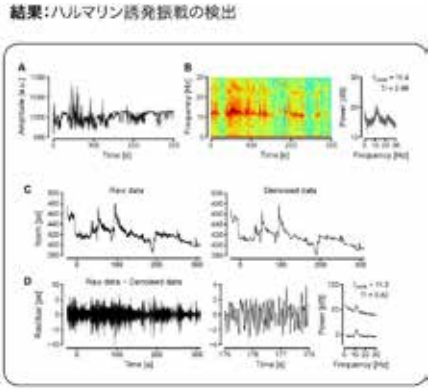
キーワード：振戦、行動解析、AI

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。





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.

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
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.fd671236d928302d.html

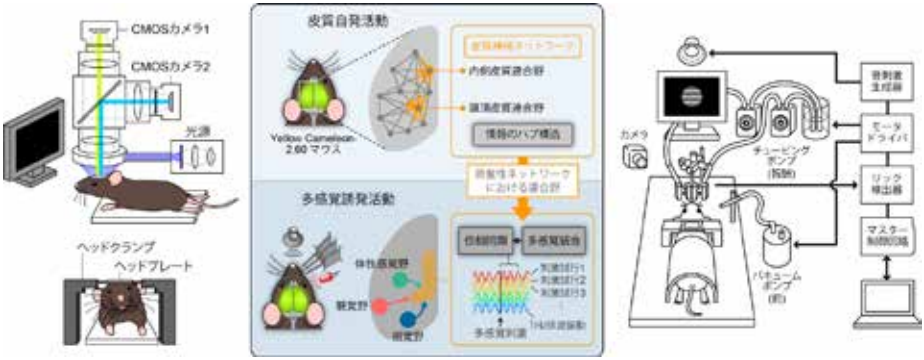
医学
板橋キャンパス

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となると考えられる。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する。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- これまでに、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.

胸腔洗浄液を用いた播種予測因子の探索

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、エクソソーム、細胞診

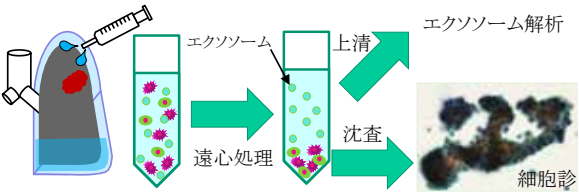
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

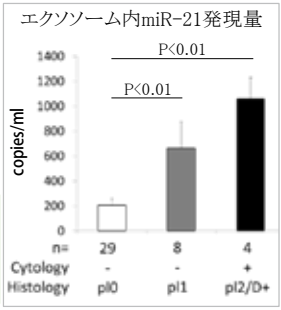
研究の概要

播種巣形成機序については不明な点が多く、未だその予防法や治療法は確立していない。胸腔洗浄液は、手術時に胸腔内を生理食塩水で洗浄することで得られる細胞診検体であり、患者の再発・予後の予測に有用であることが報告されている。近年、エクソソームという細胞外分泌小胞が注目されるようになり、細胞診検体の上清中にも診断学的に有用な因子が含まれている可能性を考えた。

本研究の目的は、細胞診検体の上清部分を有効に活用することで播種予測因子を同定することである。我々は胸腔洗浄液の細胞診標本作製時に通常破棄してしまう上清からエクソソームを回収し、エクソソーム内 microRNA-21（exo-miR-21）の発現解析を行った。exo-miR-21 の発現量は、胸腔内の癌細胞の存在を反映するのみならず、原発巣における胸膜浸潤の程度（病理組織学的 pl 評価）と相関することが明らかとなった。また、培養細胞実験により、exo-miR-21 は播種性転移の転移前ニッチとして知られる中皮 - 間葉転換を誘導することを確認した。したがって、胸腔内の exo-miR-21 は胸腔播種を事前に予測する因子となる可能性が示唆された。

胸腔洗浄液には miR-21 の他にも診断学的意義のある因子が多く含まれている可能性があり、現在解析を進めている。細胞診検体の上清に含まれる播種予測因子の探索は、細胞診検体の活用の幅を広げるとともに、新たな治療標的の発見につながる可能性がある。





実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

これまでにエクソソーム内因子の診断学的バイオマーカーとしての有用性に関する研究報告はあるものの、播種予測因子としての有用性を検討した報告はない。本研究では、細胞診検査で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、細胞診検体をリキッドバイオプシーに応用する新たな検査法となる可能性がある。

知的財産・論文・学会発表など

- Watabe S, Kikuchi Y, Morita S, Komura D, Numakura S, Kumagai-Togashi A, Watanabe M, Matsutani N, Kawamura M, Yasuda M, Uozaki H. 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.
- 渡部朱織、菊地良直、森田茂樹、河村大輔、沼倉里枝、渡邉雅人、松谷哲行、川村雅文、安田政実、宇於崎宏。肺癌における胸腔洗浄液中の細胞外分泌小胞内 miR-21 の臨床病理学的意義と機能。第 78 回日本癌学会学術総会、2019 年 9 月。
- 渡部朱織、菊地良直、森田茂樹、富樫有紗、渡邉雅人、松谷哲行、川村雅文、安田政実、宇於崎宏。肺癌胸腔洗浄液中のエクソソーム内 miR-21 の発現量は細胞診判定と胸膜浸潤を反映する。第 57 回日本臨床細胞学会秋期大会、2018 年 11 月。

個体の栄養素代謝におけるオートファジー・リソソーム経路の生理的役割と病態意義の解明

医学部・内科学講座　准教授
宇野　健司　UNO, Kenji

医学

板橋キャンパス

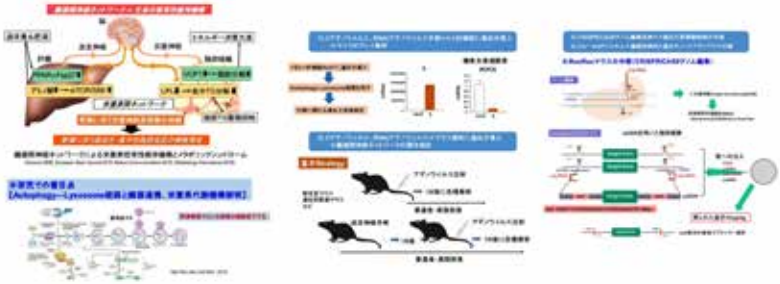
キーワード：臓器間神経ネットワーク、オートファジー、リソソーム、アミノ酸、mTOR

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

本来、哺乳動物の代謝恒常性は、体内で分泌される生理活性物質や神経系を介して壮大なネットワークが構築され、各臓器が連携することで維持される。しかし、豊かな栄養摂取下での肥満を背景として、この恒常性維持機構が破綻することで糖尿病に代表されるメタボリックシンドロームの病態に繋がる。

本研究では、臓器間神経ネットワークによる代謝統御の概念を基盤にして、肝臓におけるオートファジー経路、特に最終段階の加水分解を司るリソソームの機能制御に着目する。具体的には、リソソーム生合成のマスターレギュレーターとされる転写因子 X のアデノウイルスを作製し、マウス肝臓へ過剰発現モデルマウス、また遺伝子工学を用いて欠失モデルマウスを作製する。これらのマウスの表現型解析を通して、肝臓における栄養素代謝の解明と、個体全体あるいは筋肉や脂肪組織の他臓器に及ぼすメカニズム・神経系の制御機構を解明する。このように、新たなネットワーク機構による栄養素代謝調節機構を明らかとし、メタボリックシンドロームの病態に及ぼす影響を解き明かすことで、治療応用へ結び付けることを考えたい。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究の基盤となる臓器間神経ネットワークは、本申請者が世界に先駆けて独自に展開してきた概念であり、今や個体の代謝研究の分野では多様な作用を有する生理活性分泌タンパクとあわせ、代謝をダイナミックに理解する上で非常に重要な役割を果たしている。

また、体内の様々な物質の最終であるオートファジー・リソソーム経路、特に肝臓での働きに着目し、肝臓由来の新規候補因子を探索したい。そして、臓器間神経ネットワークをうまく調節することで、肝臓、脂肪組織と骨格筋との間でそれぞれが必要な栄養素を適切に制御することが可能となれば、病態動物モデルから、メタボリックシンドローム患者への応用を検討することが可能となる。

知的財産・論文・学会発表など

1) Kenji Uno, et al. Neuronal Pathway from the Liver Modulates Energy Expenditure and Systemic Insulin Sensitivity. Science 312:1656-9, 2006.　2) Kenji Uno, et al. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor-g–fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. European Heart Journal 33:1279-89, 2012.　3) Kenji Uno, et al. A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. Nature Communications 6:7940 doi: 10.1038/ncomms8940, 2015.

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.html?key=169

医学

板橋キャンパス

キーワード：胎動、周産期、胎児、胎動計

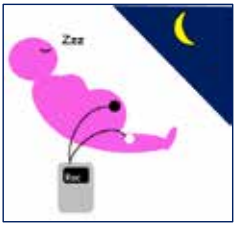
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

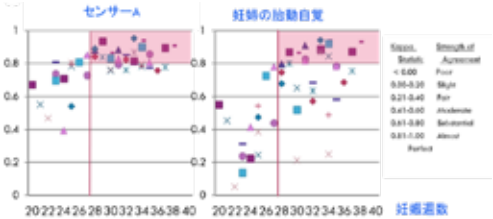
胎動は胎児 well-being や神経学的発達を反映する重要な指標であるが、現在、自宅での胎動観測は妊婦の自覚に頼ってる。しかし、胎動自覚は主観的な計測であることや、夜間睡眠中の胎動を観測することができないため、客観的に長時間モニターする実用的な機器が求められてきた。そこで我々は、これを可能とするために振動を高感度で検出する静電容量型加速度センサーを利用した胎動計（Fetal movement acceleration measurement recorder：FMAM recorder）の開発・研究を行っている。

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とこが示された。さらに、FMAM recorder で計測した胎動のうち、一晩あたり 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

Kamata H, Ryo E, Seto M, Morita M, Nagaya Y. Counting fetal hiccups using a fetal movement acceleration measurement recorder. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017
鎌田 英男 Fetal Movement Acceleration Measurement Recorder（FMAM recorder）で検出された胎動信号と、胎児一過性頻脈の出現との関連性についての研究 帝京医学雑誌 35(2) 89-101 2012 年 3 月

Dual Doppler 法を用いた胎児循環動態の評価

医学部・産婦人科学講座　講師
紀平　力　KIHIRA, Chikara
URL：https://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.html?key=1209

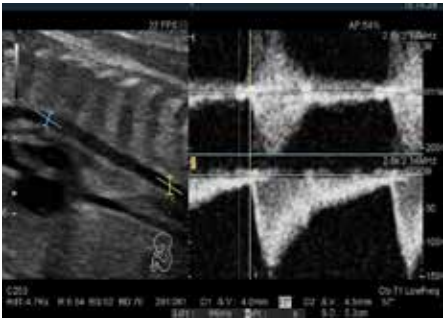
医学
板橋キャンパス

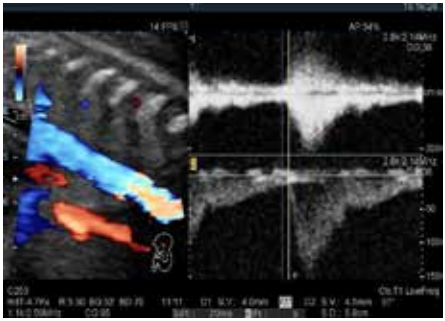
キーワード：dual doppler, fetal cardiac function, intrauterine environment

SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに
SDGs 目標 16：平和と公正をすべての人に

研究の概要

これまでに胎児の循環動態を表す指標に関しては、様々な報告がされてきた。臍帯動脈血流や中大脳動脈、静脈管の血流の測定が一般的に行われている。胎児の心機能を評価する指標としては心胸郭断面積比（cardio-thorax area ratio; CTAR）、前負荷指数（preload index; PLI）、左室駆出分画（ejection fraction; EF）、左室内径短縮率（fractional shortening; %FS）、三尖弁閉鎖不全（tricuspid regurgitation; TR）の有無、僧帽弁、大動脈弁、肺動脈弁、肺静脈、卵円孔の血流測定などが用いられている。近年では Tei index の有用性も示唆されてきている。しかし、胎児の血圧を評価する指標は確立されていない。近年の報告では、位相差トラッキング法により胎児脈波速度を測定し胎児血圧が推定できないか検討されている。しかしながら位相差トラッキング法は現在市販されている超音波機器では使用できない。我々は市販の超音波機器で備わっている Dual Doppler 法を用いて計測し、大動脈から臍帯動脈までの脈波速度が位相差トラッキング法の代用になることを論文として発表した。（文献番号 DOI: 10.1007/s42399-021-00867-7eISSN: 2523-8973）今研究では、Dual Doppler 法を用いて、正常単胎から双胎、母体合併症、胎盤異常、臍帯異常による子宮内環境変化のある胎児、および先天異常胎児の循環動体の評価について検討している。





実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

新たな胎児循環評価法により母体胎児にやさしい妊娠管理を探究しています。

知的財産・論文・学会発表など

Measurement of Pulse Wave Velocity in Fetal Descending Aorta with Dual Doppler Method: a Preliminary Study
Eiji Ryo, etall SN Comprehensive Clinical Medicine volume 3, pages 1133–1136 (2021)

食品成分によるこころの健康の維持・増進

医学部・精神神経科学講座　主任教授
功刀　浩　KUNUGI, Hiroshi

医学

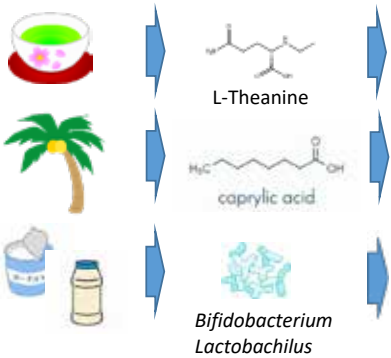
板橋キャンパス

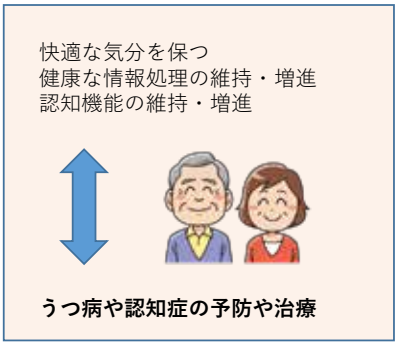
キーワード：食品成分、ケトン食、プロバイオティクス、うつ病、認知症

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

近年、うつ病や認知症といったこころの病気も、食生活、運動、睡眠などのライフスタイルが重要な役割を果たすことが明らかになり、生活習慣病と考えられるようになってきました。私は、精神疾患と栄養学的要因との関連に注目して病態解明や新たな治療法開発を行う「精神栄養学」の研究に熱心に取り組んできました。これまでに緑茶特有の成分であるテアニンが、抗うつ作用や抗精神病作用をもち、認知機能も改善する可能性、カプリン酸などの中鎖脂肪酸を用いたケトン食が認知機能の維持・増進に有用である可能性、うつ病と腸内細菌（プロバイオティクス）との関連などについて明らかにしてきました。食品は概して安全であり、その研究成果は実生活において広く国民の健康増進に役立てることができます。





実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

食品の機能性表示制度の定着によって、精神機能の維持・増進に役立つ食品成分の開発も大きく発展してきております。今や食品業界でも、「こころ」は主要なターゲットとなり、企業はしのぎを削って開発研究にとりくんでいます。そうした開発に我々が培ったノウハウが役立ちます。

知的財産・論文・学会発表など

論文発表

Hidese S, Ogawa S, Ota M, Ishida I, Yasukawa Z, Ozeki M, Kunugi H. Effects of L-Theanine Administration on Stress-Related Symptoms and Cognitive Functions in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2019; 11: 2362.

Yomogida Y, Matsuo J, Ishida I, Ota M, Nakamura K, Ashida K, Kunugi H. An fMRI Investigation into the Effects of Ketogenic Medium-Chain Triglycerides on Cognitive Function in Elderly Adults: A Pilot Study. Nutrients. 2021; 13: 2134.

Otaka M, Kikuchi-Hayakawa H, Ogura J, Ishikawa H, Yomogida Y, Ota M, Hidese S, Ishida I, Aida M, Matsuda K, Kawai M, Yoshida S, Kunugi H. Effect of Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Improvement in Depressive Symptoms, and Its Association with Abundance of Actinobacteria in Gut Microbiota. Microorganisms. 2021; 9: 1026.

動脈硬化における自然炎症の役割

医学部・内科学講座　教授
河野　肇　KONO, Hajime
URL：http://www2.med.teikyo-u.ac.jp/rheum/

医学

板橋キャンパス

キーワード：動脈硬化、自然炎症、尿酸、IL-1、インフラマソーム

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

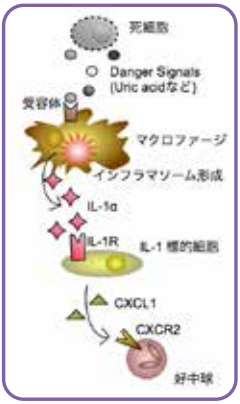
研究の概要

動脈硬化症は心筋梗塞や脳梗塞の原因となる基礎疾患であり、非がん疾患死における生命予後を規定する主要因子である。動脈硬化症のリスク因子としては高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙などが挙げられているが、それらのリスク管理による心血管イベント抑制の効果には天井効果があることが知られており、薬物療法による残余リスク（residual risk）と呼ばれている。この残余リスクの解消には、新規の動脈硬化症のメカニズム解明に基づいた治療の実現が求められている。動脈硬化巣においては細胞死が炎症を惹起するメカニズムが働いており（図左）、我々は動脈硬化をその炎症性病態に注目して解明を進めている。特に、IL-1 活性化の分子機構であるインフラマソーム活性化、尿酸、Syk キナーゼに注目して研究を進めている。

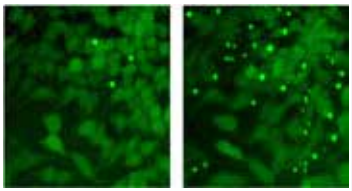
使用中の遺伝子改変マウス：ウリカーゼトランスジェニックマウス（尿酸低値を示す）、Syk 欠失マウス、IL-1 受容体欠失マウス、apoE 欠失マウス、LDL 受容体欠失マウス

当研究室オリジナルアッセイ：IL-1 活性化の分子機構であるインフラマソームの活性化の可視化（図中）

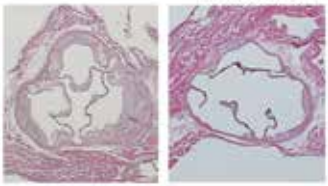
当研究室で得意なアッセイ：マウス動脈硬化の定量（図右）



ASC-CeruleanとNLRP3発現HEK293T細胞におけるインフラマソームの形成
(左untreated、右Nigericin投与)



UOX^{Tg} ApoE$^{-/-}$とマウスにおける大動脈洞の動脈硬化所見



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

近年初めて抗炎症療法（抗 IL-1 β抗体）が動脈硬化に伴う死亡を含む複合エンドポイントを改善することが示され、動脈硬化における抗炎症療法はトピックとなっている。IL-1 や ASC-Cerulean と NLRP3 発現 HEK293T 細胞におけるインフラマソームの形成アッセイはハイスループットに対応しており、遺伝子スクリーニング、薬剤スクリーニングに応用できる。

知的財産・論文・学会発表など

http://www2.med.teikyo-u.ac.jp/rheum/ を参照ください。

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　主任教授
小林　俊輔　KOBAYASHI, Shunsuke

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

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

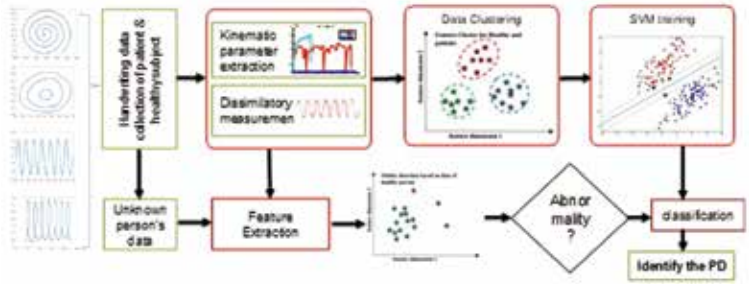
神経疾患では病巣によって特徴的な運動パターンや固有の周期をもつ異常運動がみられ、医師はそれを経験と知識に基づき分類評価し診断を考える。すなわちエキスパートブレインが動きのパターン認識と疾患分類を行っているわけである。その内在化されたプロセスをセンサデータや画像の数理解析により客観化・定量化することは情報工学的手法の開発の観点からも疾患理解や臨床応用のためにも重要であるが、そのような試みはほとんどなされていない。

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. 光学的モーションキャプチャー装置によるパーキンソン病患者の手指運動記録と機械学習による重症度分類 . 第 16 回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス（東京）
- 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

先進的ゲノム編集技術の難治性神経筋疾患治療への応用

医学部・脳神経内科学講座　教授
斉藤　史明　SAITO, Fumiaki
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.e0c5ae719416659f.html

医学

板橋キャンパス

キーワード：ゲノム編集、CRISPR/Cas9、筋ジストロフィー、アルツハイマー病

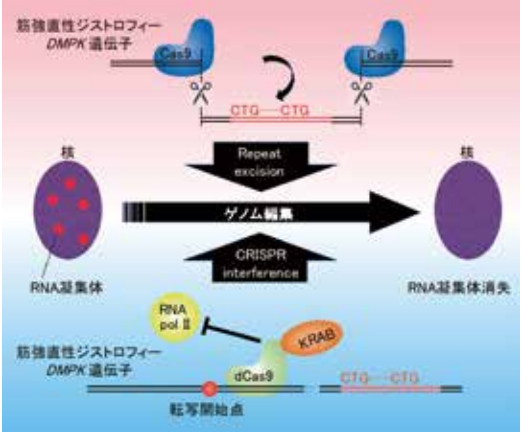
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

近年 CRISPR/Cas9 によるゲノム編集が急速なスピードで進歩を遂げています。この革新的な技術は 2020 年のノーベル化学賞を受賞し、今後の医学研究や疾患治療への応用に大きな期待が寄せられています。

これまでに私達はこの先進的ゲノム編集技術を用いた筋ジストロフィーの治療法開発に取り組んできました。そしてこの技術を用いることにより培養細胞の疾患病態が回復することを明らかにしました（下記論文 1）。

今後はこれを実験動物を用いた in vivo の研究に発展させるとともに、対象を有病率の高いアルツハイマー病などの異常蛋白質蓄積病にも広げて、ゲノム編集による難治性神経筋疾患に対する根本的な治療法の開発を目指します。



図の解説：筋強直性ジストロフィーは *DMPK* 遺伝子の CTG リピートの伸長により核内に RNA 凝集体が生じることが原因で発症する。CRISPR/Cas9 によるリピートの切除ならびに dCas9 を用いた *DMPK* 遺伝子の転写抑制によって RNA 凝集体は消失する（下記論文 1）。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

2012 年に真核細胞への応用が開始された CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術ですが、すでに疾患治療へ向けた治験が始まっています。これらは癌に対する免疫療法、AIDS、サラセミアなど *ex vivo* の治療、つまり血液細胞を取り出し体外でゲノム編集を行い体内へ戻すものです。これに対して神経筋疾患では生体内でゲノム編集を行う *in vivo* の治療が必要となるためハードルは高くなります。しかしこれも早晩技術的に克服されるものと考えます。本研究はこの目標に向けての基礎固めを行うものと位置付けられます。

知的財産・論文・学会発表など

1) Ikeda M et al. Unexpected mutations by CRISPR/Cas9 CTG repeat excision in myotonic dystrophy and use of CRISPR interference as an alternative approach. Mol Ther Methods Clin Dev. 2020; 18: 131-144.
2) IRader EP et al. Role of dystroglycan in limiting contraction-induced injury to the sarcomeric cytoskeleton of mature skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113: 10992-10997.
3) ISaito F et al. Overexpression of LARGE suppresses muscle regeneration via down-regulation of insulin-like growth factor 1 and aggravates muscular dystrophy in mice. Hum Mol Genet. 2014; 23: 4543-4558.
4) IGoddeeris MM et al. LARGE glycans on dystroglycan function as a tunable matrix scaffold to prevent dystrophy. Nature. 2013; 503: 136-140.

LAMP 法を用いたリキッドバイオプシー迅速診断法の開発

医学部・外科学講座　准教授
齋藤　雄一　SAITO, Yuichi
URL：https://www.teikyo-hospital.jp/medical/surgery/surgery05/

医学

板橋キャンパス

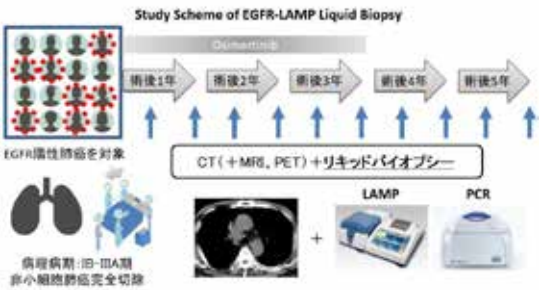
キーワード：がん、迅速診断、リキッドバイオプシー、LAMP

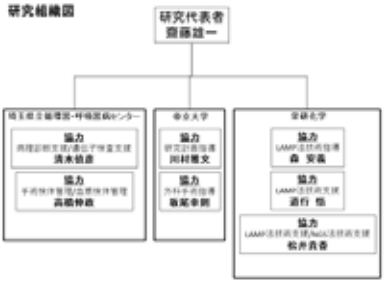
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

リキッドバイオプシーは、血液・尿・唾液などの体液サンプルを用いて、がんの詳細な遺伝子情報の入手が可能となる医療技術である。肺がんでは、2016 年 12 月に血漿検体を対象とした上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異 T790M 検出診断薬が初めて承認された。非侵襲的処置（採血）にサンプルを採取できるため、患者を危険にさらすことなく頻回に行えることが利点であるが、欠点として、1．高度に訓練された検査技師、2．大学研究室レベルの検査施設、3．検査時間が約 4 時間、4．高額といった問題が指摘されている。

Loop-mediated isothermal amplification method（LAMP）は、簡便迅速な遺伝子検査法として主に病原菌の検索に広く世界で用いられている。本研究は、LAMP 法を用いた簡便迅速（検査時間約 1 時間）な EGFR 遺伝子変異検出リキッドバイオプシーシステムを開発し、進行肺癌に対する全身化学療法のモニタリングや肺癌術後再発スクリーニングに活用することが目的である。





実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

現在、臨床で用いられているがん遺伝子検査方法（RT-PCR や NGS）は、結果を入手するまでに数日から数週間かかっている。一方で、感染症領域では数時間で診断可能な遺伝子検査が一般臨床で実用化されている。LAMP 法は約 1 時間で結果を入手可能であるが、すでに COVID-19 や TB（結核症）の標準検査として広く普及している。数時間で検査結果入手可能ながん遺伝子検査が実用化すれば、外来診察で採血から結果説明まで同一日に行うことが可能となり、より早期の治療効果判定や再発診断などが実現できると考えている。有効な治療法を患者毎に見極めることが可能となることで、より正確な個別化治療を推進することが期待される。

知的財産・論文・学会発表など

●論文発表　Saito Y, Matsui A, Michiyuki S, Morooka H, Ibi T, Yamauchi Y, Takahashi N, Shimizu Y, Ikeya T, Hoshi E, Sakao Y, Kawamura M. Loop-Mediated Isothermal Amplification as Point-of-Care Testing for EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma. Micromachines (Basel). 2022 Jun 6;13(6):897. doi: 10.3390/mi13060897.

●本研究に関する取得特許　1. 特許 4560285：核酸沈澱剤を利用した核酸増幅産物のハイブリダイゼーションアッセイ、2. 特開 2003-310265: 核酸抽出法、3. 特開 2002-186481: 光学的特性の測定による核酸増幅産物の検出方法、4. 特許 4683811: 核酸合成反応産物の検出方法、5. 特開 2000-140102: 2 槽式注射器、これを用いた薬液の酸化防止方法および薬液の投与方法、6. 特開平 10-120597: リンパ節高集積性コロイド粒子

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　主任教授
辛　正廣　SHIN, Masahiro
URL：https://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.html?key=1262

医学
板橋キャンパス

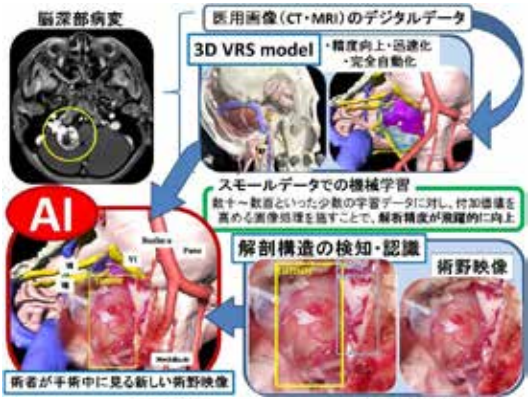
キーワード：仮想現実、人工知能、頭蓋底腫瘍、脳神経外科手術

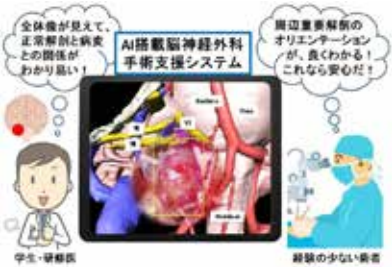
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

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期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。





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

ラット疼痛誘発性睡眠障害モデルにおける睡眠覚醒調節機構の解明

医学部・麻酔科学講座　病院教授
關山　裕詩　SEKIYAMA, Hiroshi
URL：http://www.teikyo-hospital.jp/hospital/section/painclinic/index.html

医学

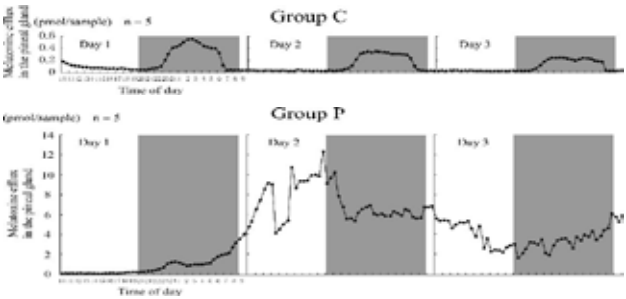
板橋キャンパス

キーワード：慢性疼痛、疼痛誘発性睡眠障害、抑肝散、メラトニン

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

慢性疼痛の随伴症候としての不眠症は患者の QOL を著しく毀損する。慢性疼痛患者の 70% は不眠を訴えるが、その詳細なメカニズムや治療法についての知見は少ない。麻酔科疼痛研究グループでは、神経障害性疼痛を基盤にしたラット疼痛誘発性睡眠障害（pain-induced sleep disorder:PISD）モデルを作成し、その改善に抑肝散が有効であること示した（Deguchi, Sleep Biol Rhythm 2021）。また、同モデルでは概日リズムのメインマーカーであるメラトニンが過剰分泌を示し、その日内変動は消失していた（Anesthiology annual meeting 2019, A2009）。今後は、ラット PISD モデルにおいて、メラトニンのみならず各種睡眠関連神経伝達物質であるセロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン等の液性因子の挙動を測定することにより、より精緻な PISD メカニズム及び睡眠覚醒調節液性ネットワークを解明することが可能と考える。



松果体メラトニン分泌の変化、コントロール群（上段）及びPISD群（下段）
マイクロダイアリシス、脳波電極留置中

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- 当グループでは、マイクロダイアリシス、脳波電極、筋電図電極 (写真) を3～4日連続で比較的安定的に同時モニターが可能であり、本モデルは PISD 治療薬の探索に有用と考える。
- 施術時間以外は free moving となる。running wheel、free running などの運動療法の施行が可能であり、非薬物療法の探索も可能と考える。
- 今回の不眠背景は神経障害性疼痛であるが、炎症性疼痛、術後痛、がん性疼痛または掻痒（末梢性、中枢性）等の各種モデルの作成も可能であり、拡張性があると考える。

知的財産・論文・学会発表など

- Fujimoto M, Sekiyama H, Sawamura S et al, Changes in Melatonin Secretion in a Rat Model of Neuropathic Pain-induced Sleep Disorder, American Society of Anesthesiologists 2019
- Deguchi R, Sekiyama H, Sawamura S et al, DEffect of Yokukansan on sleep disturbance and neuropathic pain in chronic constriction injury using a rat model, Sleep Biol Rhythm 2021

婦人科がんにおける CTC の有用性

医学部・産婦人科学講座　助教
髙﨑　和樹　TAKASAKI, Kazuki
URL：http://teikyo-obgyn.com

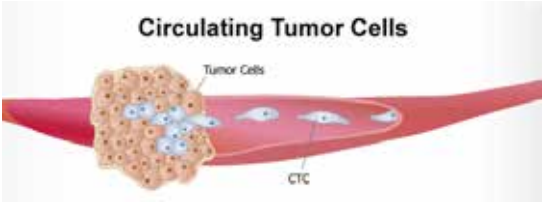
医学

板橋キャンパス

キーワード：卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がん、Circulating tumor cell

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要



血液循環腫瘍細胞（Circulating tumor cell）は末梢血中を循環する腫瘍細胞である

→がんの転移形成などに深く関与する

CTC の存在と予後は密接に関連すると考えられる

血液を採取することで CTC の評価が可能であれば、低侵襲に評価を行うことが可能

→婦人科がんにおける予後や再発などの予測の可能性

ゲノム異常などは、もともとの原発組織の腫瘍細胞と同様に維持されていることから、これらの特徴を利用して診断への応用、新しい治療戦略の開発や標的の同定などが今後期待される

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

婦人科がんにおける診断方法として、血液中の CTC の評価は、患者に対して侵襲が低いのみならず、過剰な検査などの経済的な損失を解消できる可能性も秘めていると考えられる。また、がんの増大や転移に CTC が関与することも踏まえて、治療中のがん患者における予後や再発の可能性、および治療に対する効果判定としても、CTC の評価は有用性が期待できると考えられる。今後の研究により、CTC が婦人科がんにおいてよりよい医療を提供できる可能性が期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

様々ながんにおいて、CTC の臨床的意義が報告されてきたが、婦人科がん領域における CTC の有用性の報告は少ない（Tewari KS, et al., Circulating Tumor Cells In Advanced Cervical Cancer: NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group Study 240 (NCT 00803062). Zhang X, et al., Analysis of Circulating Tumor Cells in Ovarian Cancer and Their Clinical Value as a Biomarker.）今後、婦人科がんにおける CTC の変異解析などが進めば、診断のみならず新たな治療戦略の構築も期待される。

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

医学部・皮膚科学講座　主任教授
多田　弥生　TADA, Yayoi
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 (T_{RM})、IL-17A

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

乾癬は皮膚の紅斑・表皮肥厚・鱗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 TRM 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 TRM 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か明らかにしたいと考えている。

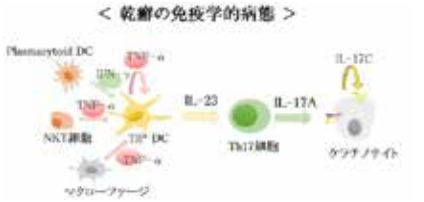


Fig. 1

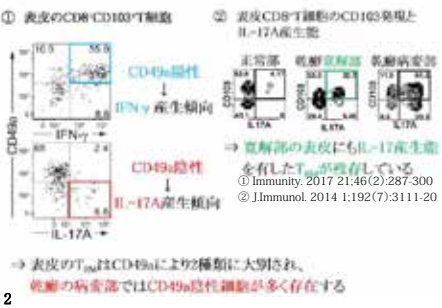


Fig. 2

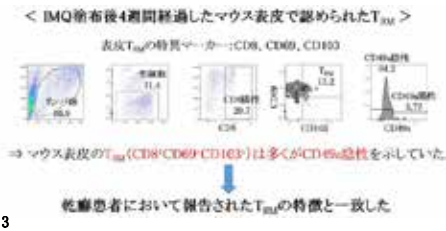


Fig. 3

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

乾癬は皮疹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 TRM は、寛解した病変部で IL-17A 産生能をもったまま残存していることから、皮疹の再燃に関与していると考えられる。本実験系において、TRM の特性を明らかにし、皮疹再燃への関与を調べることで、皮疹の再燃抑制へと繋がるのではないかと期待している。

GWAS にて見出された脂質異常症と関連する新規候補遺伝子の機能解析

医学部・内科学講座　教授
塚本　和久　TSUKAMOTO, Kazuhisa

医学

板橋キャンパス

キーワード：脂質異常症、GWAS、PSRC1、PCSK7、ゲノム編集

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

脂質異常症は動脈硬化性疾患（心疾患、脳血管疾患）の重大な危険因子である。脂質異常症を管理する際には、コレステロールのみならず中性脂肪にも目を向ける必要がある。我々は日本人での GWAS 研究を行い、高 TG 血症と関連する遺伝子として PCSK7（Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 7）を新たに見出した。また、以前の GWAS 研究で脂質との関連性が推測された遺伝子の一つ PSRC1（proline/serine-rich coiled-coil 1）が、日本人においても再現されていることを確認した。そして、その後の検討により、PCSK7 は糖代謝にも関連することを見出している

本研究では、これら PCSK7 と PSRC1 に着目し、ゲノム編集を用いて遺伝子変異を導入した細胞株を樹立した上で、マイクロアレイ等を用い網羅的解析を行う。一方で、両遺伝子のアデノウイルスを用いての過剰発現モデルマウス、Cre-loxP による臓器特異的遺伝子欠失モデルマウスを作製する。これらのマウスの表現型解析を通して、脂質代謝制御・動脈硬化の病態メカニズムを解明し、治療へ結び付けたい。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究で着目した遺伝子群は、GWAS 解析に基いて新たに発見された経緯からわかるとおり、非常に新規性を帯びている。また、これらの遺伝子の機能解析についての詳細な報告は、細胞レベル・動物レベルいずれにおいても乏しく、本研究を発展させることそのものが、世界的に優位性を有すると言える。その中で、新しい脂質代謝調節、あるいは糖・エネルギー代謝調節のメカニズムが解明できれば、脂質異常症患者やメタボリックシンドローム患者、そして合併症としての動脈硬化に対する予防・治療に導けることが期待される。

知的財産・論文・学会発表など

1）Kazuhisa Tsukamoto, et al. Genome-wide association study of serum lipids confirms previously reported associations as well as new associations of common SNPs within PCSK7 gene with triglyceride. Journal of Human Genetics 61, 427–433, 2016.

総合的ながん外科治療

医学部・外科学講座　主任教授
深川　剛生　FUKAGAWA, Takeo

医学

板橋キャンパス

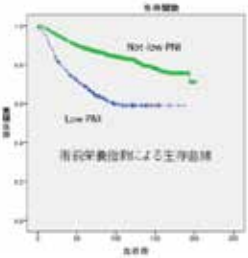
キーワード：胃がん、予後因子、栄養、運動機能障害、術前評価

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

平均寿命の延長とともに日本人の多くが悪性疾患に罹患する時代になりつつある。悪性疾患の治療は、手術・化学療法・内視鏡治療・放射線治療など多岐にわたるが、固形がんでは根治治療としての外科治療の占める重要性はいまだ大きい。がんを治すという意味での生存率向上は、手術手技の確立と標準化、周術期化学療法の開発によって成果が得られており、先進諸国においても我が国の治療成績は目を見張るものがある。しかし忘れてはならないことは、手術による治療の代償として、元来人間にとって必要な臓器のすべて（あるいは一部）が失われ、人間の生命活動に必要な機能の低下が生じるということである。胃がんを例にとると、現在日本で手術を受ける胃がんの半数以上が早期胃がんである。早期胃がんの手術後の予後は良好で 95％以上の患者が治癒することができるが、その後の人生は胃がないか小さくなった状態で過ごすことになる。そのことによって寝たきりになるとかの致命的な不具合は生じないが、食事量が減り、体重が低下し、栄養状態が不良になり、という状況は個人差はあるものの必ず生じる。そういった状況を医師だけではなく、医療に携わる他職種（看護師、栄養士、薬剤師、理学療法士、臨床心理士など）のサポートと介入によって、術後の患者の生活を可能な限り向上させることが、今後の日本にとって重要な課題だと思われる。実際に術前の栄養指数は下に示す通り有意な予後不良因子である。

具体的には、まず術前の評価（併存疾患、栄養状態、消化管運動機能、嚥下機能、循環・呼吸機能、運動機能、骨・内分泌代謝機能、心理状態など）を行い、その項目について術後の経過観察を定時的に行う（観察研究）。次のステップとして各分野における介入を行い、その改善度を評価する（介入研究）。こういったことはこれまで断片的に行われてきたことだが、それをシステム化することに最大の目的がある。このコンセプトは、患者の術後の QOL 向上のため、ととらえられることが多い。しかし、それだけではなくがんの生存率向上（全生存率・がん特異的生存率）を向上させる可能性が大いにある。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

この研究は新しい医療技術を生むものではない。しかし今後のがん医療にとっては重要な課題を包含している。このような術前術後の評価・介入方法のシステムを帝京モデルとして標準化することは個人にフィードバックされるだけではなく我が国の生産性向上に寄与するものと期待する。

知的財産・論文・学会発表など

- Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, Oba K. Does postoperative morbidity worsen the oncological outcome after radical surgery for gastrointestinal cancers . A systematic review of the literature. Annals of Gastroenterological Surgery. 2017; 1:11-23.
- 第 118 回日本外科学会総会「胃癌患者の予後規定因子」胃―手術成績　2018 年 4 月 5 日　東京
- 板橋区医師会医学会「包括的な胃がん外科治療の構築」2019 年 12 月 7 日

安全性と低侵襲性を兼備する近未来手術『単孔式内視鏡手術（SILS）』への挑戦

医学部・外科学講座　肝胆膵グループ　教授
三澤　健之　MISAWA, Takeyuki
URL：https://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.html?key=1085

医学

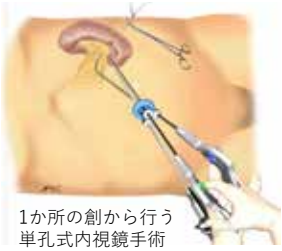
板橋キャンパス

キーワード：単孔式内視鏡手術、低侵襲手術、内視鏡外科手術、膵臓

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 17：パートナーシップで目標を達成しよう

研究の概要

1980 年代にはじめて胆嚢摘出術において応用された内視鏡外科手術（endoscopic surgery, ES）は、その低侵襲性から燎原の火のごとく全世界に広がり、現在ではほぼすべての臓器の手術に利用されるようになった。この間、使用する手術機器の進歩は目覚ましく、細径化、高性能化（止血機能の向上）、多関節化（可変性の向上）が進み、患者への手術侵襲がさらに低減した。その究極的な術式が単孔式内視鏡手術（single-incision laparoscopic surgery, SILS）である（図）。臍に 1 か所（1 インチ程度）の小開腹をおき、ここからビデオスコープほか様々な細径手術機器を挿入して手術を行うもので、術後の傷跡がほとんど残らないことから特に若年女性に人気がある。一方で SILS にはより高い技量が必要であり、用いる手術機器にはさらなる改善の余地が多く残されている。例えば細径（2.5mm 以下）でありながら、①剛性の強い鉗子類、②可動性の高い鉗子類、③十分な光量と画質を備えたスコープ、④三次元（3-D）イメージが得られるスコープ、⑤先端部分の面積が広がる、あるいは膨らむことにより周囲臓器を圧排できる機器（リトラクター）、などが開発されれば手術はより容易となり、安全性の向上に直結する。



1か所の創から行う
単孔式内視鏡手術

術後は傷跡が残らず患者の
満足度が高い

すでにわれわれは、膵臓、胆嚢、脾臓、肝臓領域の難手術に SILS を応用し成功させてきた。この豊富な経験に加え、学内外との研究交流を通して新たに改良された手術機器を使用することによって革新的な安全性と低侵襲性を兼ね備えた SILS を実現したいと考えている。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本術式は腹壁に作られた小開腹孔から長尺・細径の手術器具を挿入して手術を行うものである。術後の患者の整容性に優れるが、器具同士が干渉するために難度が高い。従って、①剛性が強く、②可動性の高い手術機器や、スコープが開発されれば手術が容易となり、安全性が向上する。⇒ 理工学、機械工学、精密機器、金属加工、医療機器など、様々な分野とのコラボレーションが期待される

知的財産・論文・学会発表など

Kawahara H, **Misawa T**, et al: Feasibility of Single-incision Laparoscopic Surgery plus One Assist Port for Anterior Resection. Anticancer Res 2016;36:467-9.
Gocho T, **Misawa T**, et al: Single-incision laparoscopic surgery for giant hepatic cyst. Asian J Endosc Surg 2013;6:237-40.
Misawa T, et al: Single-incision laparoscopic incisional hernia repair :How to do it. Jikeikai Med J 2013;60:9-13.
Misawa T, et a;:Single-incision laparoscopic distal pancreatectomy with or without splenic preservation: how we do it. Asian J Endosc Surg 2012;5:195-199.
Misawa T, et al: Single-incision laparoscopic splenectomy using the "tug-exposure technique" in adults:results of ten initial cases. Surg Endosc 2011;25:3222-7.
Misawa T, et al: Minimizing intraoperative bleeding using a vessel-sealing system and splenic hilum hanging maneuver in laparoscopic splenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009;16:786-91.

アキレス腱断裂縫合術における PRP 療法の有効性と安全性の検討

医学部・整形外科学講座　講師
安井　洋一　YASUI, Youichi
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.75b6ea536c2300a5.html

医学

板橋キャンパス

キーワード：再生医療、スポーツ外傷

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の目的

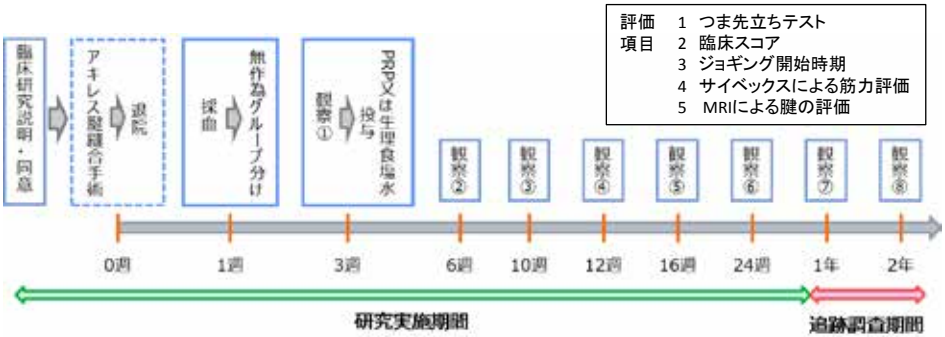
アキレス腱断裂縫合術における多血小板血漿（platelet-rich plasma; PRP）療法の有効性と安全性を明らかにすることです。

研究の背景

アキレス腱は人体で最も強く最も太い腱で、しばしば「強者の急所」と例えられます。この腱を断裂した場合、適切な治療を受けても、スポーツ競技復帰率は 60-80% と決して高くない上、復帰に最短でも 6 か月必要です。こうした背景から、より確実に、より早くスポーツ復帰ができる補助療法の開発が多方面より要望されています。一方、PRP 療法は自己血から精製する PRP を用いた新しい再生医療です。現在、基礎研究では PRP による損傷腱修復促進効果が報告されていますが、臨床研究は非常に少なく、その有用性は不明です。

研究の概要

14 例を対象に、二重盲検無作為化比較試験をおこなっています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

PRP 療法の有用性が証明されれば、スポーツ領域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

http://www.teikyo-orthop.com/internship/specialist/ashinogeka.html

臨床応用に向けた気管支理論モデル構築

医学部・外科学講座　講師
山内　良兼　YAMAUCHI, Yoshikane
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.20addf5578d92182.html

医学

板橋キャンパス

キーワード：呼吸器外科手術、肺虚脱、気管支、流体力学、構造力学

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

呼吸器外科手術において胸腔陽圧を用いることが多くなっているが、胸腔陽圧下に十分な肺虚脱が得られないことを時々経験する。この原因として末梢気管支壁が菲薄化し胸腔内圧と気道内圧の圧較差に気管支壁が支えきれず気道が閉塞してしまうことが考えられ、比較的中枢に近い気管支でも閉塞する症例があることを既に確認している（Figure 1（a），（b））。

気道閉塞を規定している因子を明らかにするため、バイオメカニクスの技術を利用し解析のための気管支理論モデルの作成を試みた。虚脱したブタ肺検体の気管支に空気陽圧を与えた状態でマイクロフォーカス X-CT 撮影を行い、虚脱及び既知の陽圧下での気管支内径、気管支厚み計測を実施した。更に、撮影後にブタ肺を解剖して、気管支要素の弾性係数などの力学特性を計測した。本研究では、これらの結果を用いて、理論解析及び数値解析の知見を加えて、臨床に適用できる気管支理論力学モデルとして流体力学（Figure 2（a））及び構造力学解析用モデル（Figure 2（b））を作成した。

この解析モデルが現実の気管支閉塞を再現しうることを確認した（右図（a））。今後ヒトへの応用を検討中である（右図（b））。

Figure 1

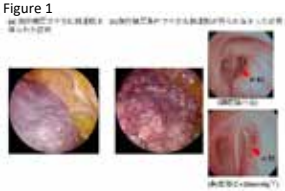


Figure 2

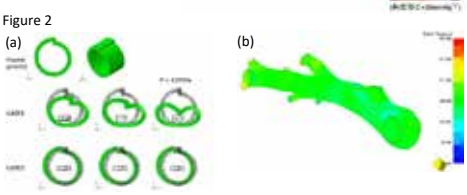
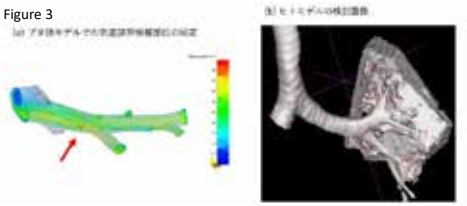


Figure 3



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

呼吸器外科分野においては胸腔陽圧下に肺虚脱が起こりにくい現象を特定しこれを解除する方法が特定できることによって、迅速に肺虚脱状態に到達できる可能性があり、その結果として鏡視下手術の難易度を下げ、安全性の確保や手術時間の短縮につながることが期待される。本研究においてモデルを応用して速やかな肺虚脱のための因子を探索することも可能になる。さらに、呼吸器内科領域においても、COPD や気管支喘息といった疾患において、気道閉塞の原因となる部位を特定したり狭窄部位周囲での流体力学的解析を行うことで、特定部位への局所治療の選択肢を提示できる可能性がある。将来的には、呼吸生理学の研究や教育において、このモデルが臨床の現状を説明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）

第 120 回　日本外科学会　定期学術集会
第 36 回　日本呼吸器外科学会　定期学術集会
第 121 回　日本外科学会　定期学術集会
第 122 回　日本外科学会　定期学術集会

（論文発表）

Yamauchi Y, et al. Construction of a computational mechanical model of bronchi for practical simulation of the optimal positive intrathoracic pressure conditions during general thoracic surgery. Biomed Mater Eng. 2021;32(6):333-345. doi: 10.3233/BME-211228.

恒常性を司る腎尿細管膜タンパクの輸送機能活性解析

医学部・内科学講座　准教授
山崎　修　YAMAZAKI, Osamu

医学

板橋キャンパス

キーワード：Two-electrode voltage clamp 法、Patchclamp 法、トランスポーター / チャネル

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

当科では腎臓尿細管を介した恒常性の維持に深く関わる電解質輸送体の機能解析を行っています。

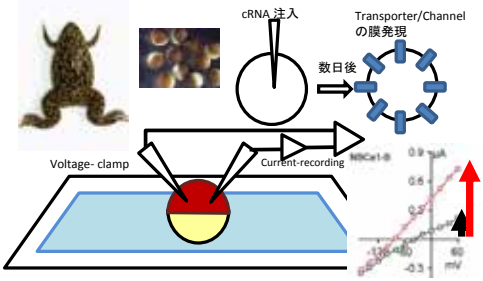
・アフリカツメカエル卵母細胞をもちいた two-electrode voltage clamp 法
・Patchclamp 法（Geneclamp 500, Axopatch 200B）

を保有または共同保有しています。

同測定機器を用いることで、細胞膜トランスポーター / チャネルの輸送機能活性を測定できます。

特定臓器にとどまらない多種多様なトランスポーター / チャネルが測定できるため、他臓器における未知のトランスポーター / チャネルの機能の意義の解明や、腎臓と多臓器との連関関係を調べることが可能となります。

図：アフリカツメカエル卵母細胞発現系を用いた
2本電極膜電位測定法(two-electrode voltage clamp method)



Neurochem Res 2011; 36:1166–74

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

この測定方法は、細胞活動に普遍的な細胞内恒常性の維持に深く関わる膜トランスポーター / チャネルの機能を直接測定できるものです。膜トランスポーター / チャネルは、現在世界的健康問題である高血圧・糖尿病・脂質異常症といったメジャーな生活習慣病や、パーキンソン病・片頭痛といった神経変性疾患などの発症機序の原因となるものです。さらに癌などの悪性腫瘍に対し、膜トランスポーター / チャネルを介した有効な薬剤増強効果・抗悪性腫瘍効果を増強させるなどの治療応用も可能です。

知的財産・論文・学会発表など

・腎尿細管を介した高血圧発症のメカニズム解明（Yamazaki O, Hirohama D, Ishizawa K, Shibata S. Int J Mol Sci 2020, 21: 5358）（Clin Sci 2019, 133: 75–82）
・糖尿病状態における腎ナトリウム輸送と高血圧の相互増悪メカニズム（Sakai K, Yamazaki O, Ishizawa K, Tamura Y, Wang Q, Ueno M, Hayama Y, Fujigaki Y, Shibata S. Biochem Biophys Res Commun 2020, 524: 710-715）
・腎近位尿細管に分布するナトリウム重炭酸共輸送体の機能活性メカニズム（Vachel L, Shcheynikov N, Yamazaki O, Fremder M, Ohana E, Son A, Shin DM, Yamazaki-Nakazawa A, Yang CR, Knepper M, Muallem S. Sci Signal 2018, 554（11）: eaat5018）

医療者に求められる資質・能力を身につける

医学部・医学教育学講座　主任教授　医学教育センター長
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、医療者教育、学修者の気づき、市民の求める医療

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

板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習理論を用いて、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
「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
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
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

医療現場での経験は、毎日医療者として教育を受けていることになります。実務経験のない臨床実習前の医療系学生には、早期から自分のキャリアを多職種で学びます。医学部附属病院では学部学生や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。学修者の段階に合わせた教育内容を定め、一人で考え、グループで考え、アクティブ・ラーニングにより知識だけでなく技能や態度を身につけます。

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.
医学部入試における新たな心理的評価法導入の試み ―非認知領域能力の評価と受験者の適性・心理特性との関係―
An exploratory intervention to expand the horizon for Japanese neonatal nurses: Acquisition and retention of knowledge and skills related to nursing practice.
Team-Based Learning, a Learning Strategy for Clinical Reasoning, in Students with Problem-Based Learning Tutorial Experiences.

ヒューマノイドロボットハンド応用による次世代型泌尿器科ロボット手術の開発

医学部・附属溝口病院　泌尿器科　教授
石坂　和博　ISHIZAKA, Kazuhiro

医学

溝口病院

キーワード：ヒューマノイドロボットハンド、ロボット手術、遠隔操作、手術法

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

da Vinci に代表されるロボット手術の鉗子動作は、手術野の確保や臓器把持という観点で開創手術時代に活躍した熟達外科医の「手」の能力を超えていない。我々は、骨盤内で人の手のように直観的に扱えるヒューマノイドロボットハンドシステムを開発し、術者が da Vinci 手術支援ロボットで施術して助手がロボットハンドを操作して手術補助を行うという新たな術式（図 1）を探求し、現状の泌尿器科領域ロボット支援手術の手術効率を飛躍的に改善しようと試みている。16mm 以下の切開創から挿入可能かつ、狭い骨盤内で助手の動きに合わせて動く乳幼児程度の折り畳み型 3 指ハンドを開発し（図 2）、模擬臓器・動物実験を通じて、現行のロボット手術施行困難症例にも適合可能な術式の 樹立を行う方針である。本研究は、科研費（基盤研究（C）JSPS 22K09511）の助成を受け、横浜国立大学 大学院理工学府サイバーロボティクス研究室（加藤 龍 准教授）との医工連携研究で取り組んでいます。

図 1 助手がロボットハンドを操作する新たな手術の提言
作画　加藤　龍

図 2 左手に装着した外骨格型インターフェース（画面上左）とハンド（下右）．手指の基本動作，摘み，掴み，圧排のうち摘みを示している．

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

助手操作が鉗子型から多機能の手型ロボットになれば、術者が操作する da Vinci の 4th アーム使用もクラッチ操作も不要のまま完遂する術式の標準化が可能となる。これは時短効果と経費節約が見込めるうえ、助手による術野の展開と臓器保持の自由度が改善されるので肥満で内臓脂肪の多い症例や臓器腫大のある「現状のロボット手術困難症例」をもより簡単に克服でき、次世代のロボット手術の幕開けとなる。更に、人の手のように扱えるダイナミックな動きをするヒューマノイドロボットハンドシステムが進化してゆけば、ロボットハンドのみによる遠隔操作手術到来も見えてくる。世界に先駆けた研究である。産学連携による実用化と普及を目指している。

知的財産・論文・学会発表など

Hashira, R. Kato and K. Ishizaka, "Development of a Humanoid Hand System to Support Robotic Urological Surgery," 2022 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), 2022, pp. 4849-4852, doi:10.1109/EMBC48229.2022.9870999.

COPD 関連骨粗鬆症の病態

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：http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~chiba/

医学

ちば総合医療センター

キーワード：COPD、続発性骨粗鬆症

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

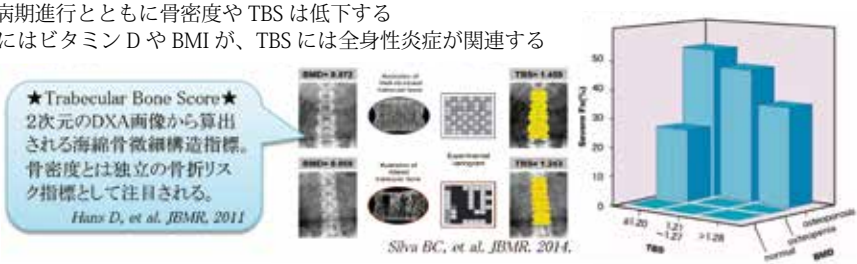
研究の背景

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、主に長期の喫煙が原因となる肺の炎症性疾患ですが、骨粗鬆症や虚血性心疾患など、様々な全身併存症を合併します。一方、COPD は続発性骨粗鬆症の代表的な原疾患としても重要です。しかし、日本人 COPD における骨折有病率や COPD 関連骨粗鬆症の病態については明らかになっていません。

研究の概要

① 日本人 COPD 男性 136 例（71.6 ± 8.9 歳）を対象に、既存椎体について検討しました。呼吸機能指標や在宅酸素療法、ステロイド使用などと椎体骨折との関連についても詳しく検討しました。
- 椎体骨折：79.8%, 重篤な骨折（SQ Grade 2/3）：18.4%, 多発骨折：55.1%
- 骨粗鬆症として治療されていたのは、たった 4 人（3.7%）
- GOLD 病期やステロイド使用と椎体骨折有病率には関連がない

② COPD 男性 61 例（70.4 ± 8.2 歳）を対象に、骨密度および骨質マーカー（Trabecular Bone Score: TBS）、骨代謝マーカーなどを検討しました。
- 重篤な骨折（SQ Grade 2/3）には骨密度低下と TBS 低下が独立に関連する（右下図）
- GOLD 病期進行とともに骨密度や TBS は低下する
- 骨密度にはビタミン D や BMI が、TBS には全身性炎症が関連する



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

過去の高い喫煙を背景に今後 COPD は増加することが見込まれます。「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド 2019 年度版」において、COPD の合併は骨折や骨密度とは独立に薬物治療開始基準に用いる試案も提唱されています。今後の課題としては、COPD 関連骨粗鬆症に対する治療介入が呼吸機能や ADL にどのように影響するかを検討することです。また、COPD 関連骨粗鬆症の病態については、有用な COPD 関連骨粗鬆症の疾患動物モデルなく、基礎研究が進展しないこともしないことも大きな問題です。

知的財産・論文・学会発表など

Watanabe R, Tanaka T, Aita K, et al. J Bone Miner Metab 33: 392-400, 2015（2018 年 JBMM 論文賞）
Watanabe R, Tai N, Hirano J, et al. Osteoporos Int, 29(3): 615-623, 2018
Inoue D, Watanabe R, Okazaki R: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11:637-48.
Okazaki R, Watanabe R, Inoue D: J Bone Metab. 2016; 23:111-20.

タバコと骨

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：http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~chiba/

医学

ちば総合医療センター

キーワード：続発性骨粗鬆症、喫煙、骨形成

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

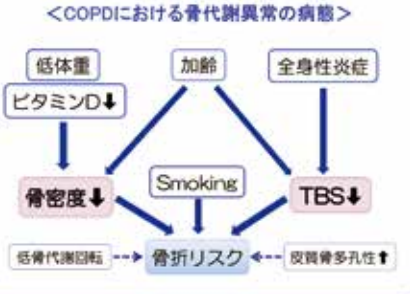
研究の背景

COPD は続発性骨粗鬆症の原疾患のひとつですが、その病態については明らかになっていません。COPD の主因である喫煙そのものも骨折リスクとなり、喫煙は骨密度を低下させることが知られています。一方、禁煙により骨折リスクは低下し、骨密度が改善することも報告されています。しかし、喫煙による骨代謝異常の病態・機序は明らかになっていません。

研究の概要

喫煙中の健常男性 27 人を対象に禁煙前後 0,1,2,4,12 か月で骨代謝マーカーやカルシウム代謝関連マーカーを前向きに検討しました。

- BMI が有意に増加
- 禁煙後早期から骨形成マーカー（OC と P1NP）は増加、骨吸収マーカー（Tracp-5b）は低下
- 骨形成抑制因子であるスクレロスチンが低下



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

喫煙による骨形成抑制作用が明らかになりつつあります。COPD 関連骨粗鬆症の初期の病態形成にも長期の喫煙が強く影響している可能性が示唆されます。現在、ラットに対するニコチン投与により骨代謝動態の変化を観察し、骨へのニコチン作用について検討中です。

知的財産・論文・学会発表など

Watanabe R, Tanaka T, Aita K, et al. J Bone Miner Metab 33: 392-400, 2015（2018 年 JBMM 論文賞）
Watanabe R, Tai N, Hirano J, et al. Osteoporos Int, 29(3): 615-623, 2018
Inoue D, Watanabe R, Okazaki R: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11:637-48.
European Calcified Tissue Society 2016 East-Meets-West Award

糖尿病における骨代謝異常

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：http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~chiba/

医学

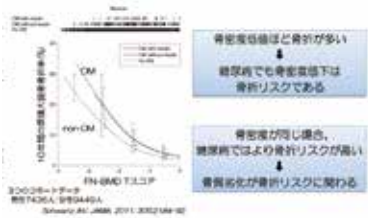
ちば総合医療センター

キーワード：続発性骨粗鬆症、糖尿病、スクレロスチン

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の背景

1 型、2 型糖尿病ともに骨折リスクが高いことが知られています。骨密度低下とともに骨質劣化が重要と考えられていますが、骨脆弱性の機序については明らかになっていません。また、血糖コントロール不良は骨折リスクを高めますが、骨代謝異常に対する血糖コントロールの関与機序については不明です。

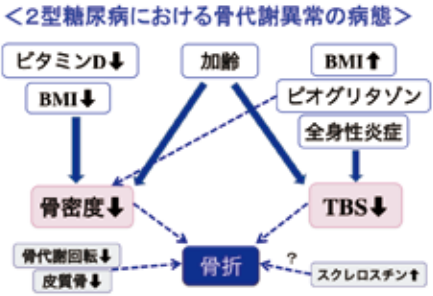


研究の概要

① 当院通院中の 2 型糖尿病男性 91 例（63.7 歳）を対象に骨密度や骨質マーカー（Trabecular Bone Score: TBS）、骨代謝マーカーなどを横断的に検討しました。
- 血糖コントロールと骨代謝関連指標に相関関係なし
- 骨密度にはビタミン D 不足や BMI が関連
- TBS には年齢や骨密度とともにピオグリタゾン使用、BMI、全身性炎症が関連

★スクレロスチン★
Wnt シグナル伝達経路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ます。2型糖尿病では血清スクレロスチン値が高値であることが知られていますが、骨代謝異常との関連については明らかになっていません。

② 2 型糖尿病男性 60 例 (71.7 歳) を対象に血糖コントロールと血清スクレロスチンについて縦断的に検討しました。
- 血糖コントロール改善に伴いスクレロスチンは低下



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

糖尿病関連骨粗鬆症や他の続発性骨粗鬆症における骨質評価として TBS の有用性が注目されています。また、2 型糖尿病における骨代謝異常にはスクレロスチンの増加が関与する可能性が示唆されます。我々はこの糖尿病コホートで 3 年の経過を追い、スクレロスチンと骨折や骨密度、TBS との関連についてさらに明らかにしていきたいと考えています。また、スクレロスチンに対する中和抗体（ロモソズマブ）も骨粗鬆症治療薬として使用可能となり、糖尿病関連骨粗鬆症に対する効果が期待されます。

知的財産・論文・学会発表など

American Society of Bone Mineral Research 2018 Annual Meeting
Asian Federation of osteoporosis 2017 Young Investigator Award
日本骨代謝学会 ASBMR 2018 Travel Award

進行肝細胞癌の研究
特に門脈腫瘍浸潤について

医学部・ちば総合医療センター第三内科学講座　教授
小尾　俊太郎　OBI, Shuntaro
URL：http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~chiba/01_shinryo/0102_syokaki/

医学

ちば総合医療センター

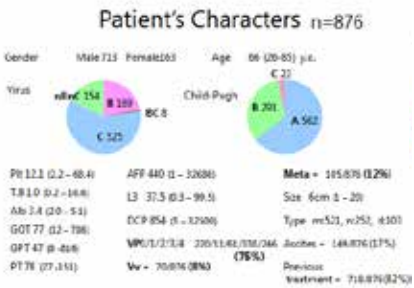
キーワード：進行がん、肝細胞がん、門脈腫瘍浸潤

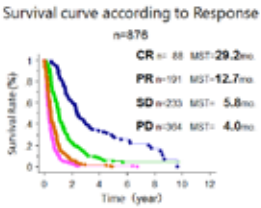
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

未だに死亡率が高い肝細胞癌、特に予後を大きく規定する門脈腫瘍塞栓の治療戦略について、本邦の肝癌治療ガイドラインでは分子標的薬と動注化学療法が併記されている。しかしながら分子標的治療薬の門脈腫瘍塞栓に対する治療効果は限定的であり、Lenvatinib は門脈本幹の腫瘍塞栓には適応外となっている。さらに Child-Pugh B の症例には標準的治療法が存在しない。

この門脈腫瘍塞栓の治療戦略における unmet needs に答えるため、実臨床における多数例の非介入後方視的観察研究を行っている。本研究による動注化学療法の有効性と安全性の再検証は、門脈腫瘍塞栓症例の治療戦略再考の一助になると思われる。





解析対象の約 40% は、標準的治療法がない Child-Pugh B 症例である。これらの症例の治療法研究は、"Unmet needs" に答えられるものである。

奏効率は 32% であり、予後は奏効に依存する。平均的な予後 6 か月以内の進行がんでも、奏効が得られれば、予後を格段に改善できる。効果予測因子の解明を進めていく。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

【実学へのつながり】現在、進行肝細胞癌の治療戦略において、Child-Pugh B の肝機能を有する症例に対する標準的治療法は存在しない。この "Unmet needs" に答えられる研究と思われる。

【産業界へのアピールポイント】リキッドバイオプシーを用いた癌遺伝子検索によって奏効予測因子を明らかにしたい。また放射線治療との併用などで更なる患者の予後改善を目指したい。

知的財産・論文・学会発表など

Obi S et al. Cancer 2006 106(9):1990-7.
Obi S et al. Liver Cancer. 2015 4(3):188-99.
Kudo M, Obi S, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jun;3(6):424-432.
Ueshima K, Obi S et al. Liver Cancer. 2022 May 5; 11(5):407-425.

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

医学部・ちば総合医療センター　第三内科学講座　講師
伴　良行　BAN, Yoshiyuki
URL: http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~chiba/

医学
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 (TSHR, 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

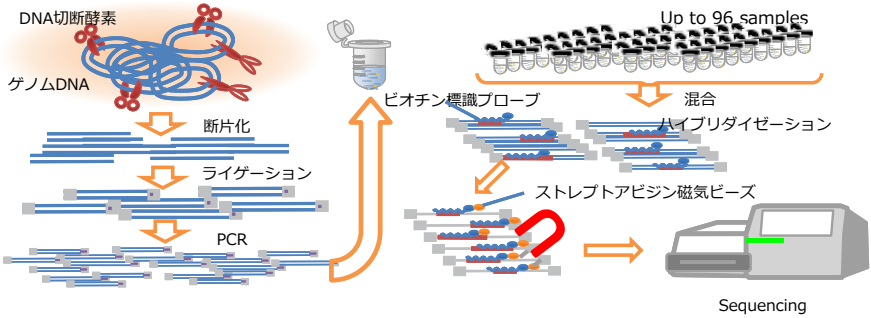
次世代シーケンサーを用いて、HLA 領域の遺伝子の塩基配列を網羅的日本人 AITD の疾患特異的に関連する一塩基置換多型 (SNP) 及びそのハプロタイプを同定することを目的とする。

研究方法

AITD 患者 500 例及び健常者 500 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。

シーケンスキャプチャー法によるHLA遺伝子解析



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

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

難治性がんに対する灌流療法

医学部・ちば総合医療センター　IVR 科　　教授
村田　智　MURATA, Satoru
URL：http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~chiba/01_shinryo/0128_ivr/

医学

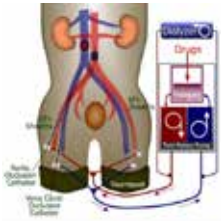
ちば総合医療センター

キーワード：難治性がん、革新的、灌流療法

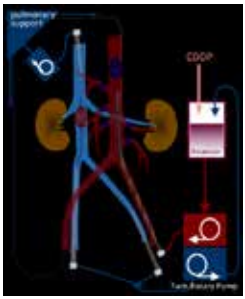
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

研究の概要

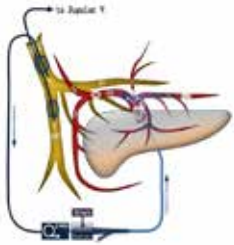
本治療法は、治癒の可能性が極めて低い悪性腫瘍を有する患者さんに対して、体外循環装置を使用して標的臓器に高濃度の化学療法薬を投与、循環、除去する方法であり、閉鎖循環下灌流療法の有効性と安全性を評価し、保険収載に向けて治験を行う予定である。
（対象疾患）子宮頸がん、子宮体がん、膀胱がん、直腸がん、胆管がん、膵がん等。



NIPP:2年前に先進医療Bに承認



Aortic perfusion



膵灌流療法

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

閉鎖循環下灌流療法は既存の医療機器では対処できないので灌流装置システム作成のための回路および抗がん剤除去装置システム等新規医療器具の開発を行ってきましたが、更なる効率化のための新規医療器具の開発に取り組んでいます。

知的財産・論文・学会発表など

- 村田　智、等：骨盤内抗癌剤灌流療法および骨盤内抗癌剤装置。(日本国特許番号：4024506)
- Satoru Murata, et al.: Intrapelvic perfusion therapy with cancer therapeutic agent and apparatus for intrapelvic perfusion with cancer therapeutic agent.（米国特許番号：7914478）
- 村田　智、等：傍大動脈リンパ節腫瘍への薬剤灌流設備。（日本国特許番号：4977340）
- 村田　智：膵灌流装置及びその制御方法。（日本国特許番号：5992385）
- Satoru Murata: Pancreas perfusion apparatus, method for controlling same, and method for pancreas perfusion.（米国特許番号：10029078）

URL:http://www.med.teikyo-u.ac.jp/~chiba/

発達障害の神経病態の解明

理工学部・バイオサイエンス学科　教授
内野　茂夫　UCHINO, Shigeo
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/faculties/science_tech/labo/bio_science_uchino

医学

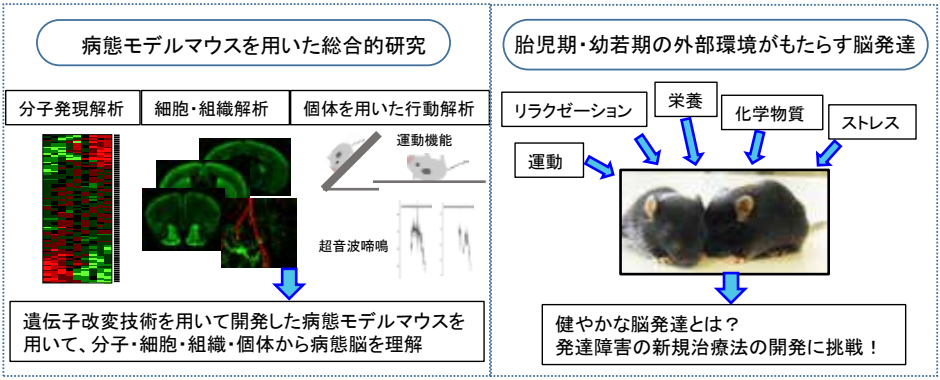
宇都宮キャンパス

キーワード：脳発達、環境因子、発達障害、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 ヵ月齢以内の新生児・幼若マウスの脳発達対にする影響を、分子生物学、機能形態学、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。



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もたら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マウス（新生児・幼若マウス）を用いて、分子発現解析や細胞・組織解析、行動解析を通した総合的解析から、健やかな脳発達の分子基盤の解明を目指しています。内野研では、これまでの研究成果に基づき、農薬系化合物などの生理活性物質等の脳発達に対する化合物評価を行っています。また、遺伝子改変技術を用いて独自で開発した発達障害の病態モデルマウスを用いた神経病態理解の解明、さらには新たな創薬研究も行っています。

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, No.5, 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, No.3, 384-388, 2018.
Uchino S, Waga C. Novel therapeutic approach for autism spectrum disorder: Focus on SHANK3. Curr Neuropharmacol. 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、和賀央子：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

実空間における眼球運動の他覚的定量評価

医療技術学部・視能矯正学科　講師
広田　雅和　HIROTA, Masakazu
URL：https://researchmap.jp/sens_vis_sci

医学

板橋キャンパス

キーワード：眼球運動、両眼視機能、斜視、アイトラッキング、深層学習、人工知能

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

◆ 眼球運動と斜視

眼球運動は物体を見るために必要不可欠な視機能である。
眼球運動に異常をきたす眼疾患「斜視」は乳幼児から大人まで幅広い年齢層で発症し、後天性の斜視は物体が二重に見える「複視」を自覚するため日常生活に大きな支障が生じる。

◆ 斜視の評価と問題点

斜視の診断や治療は眼球運動を評価することで行われている。しかし、現在の眼球運動検査は検者が肉眼的に定性評価するためバイアスがかかることや、検査中の記録が保存されない課題を抱えている。現時点において、実空間で眼球運動を他覚的定量評価できる検査法は確立されていない。

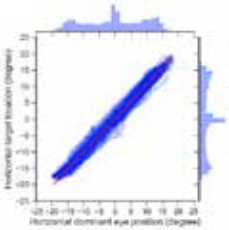
◆ 本研究の目標

アイトラッカー（VOG）と物体認識人工知能（SSD）を組み合わせ（VOG-SSD システム）、実空間において眼球運動を他覚的定量評価し、斜視による眼球運動異常の程度を推定する。

左眼
右眼
SSD が検出した視標

数値は予測値を示している.
眼科外来を模した環境下で指標位置と両眼の眼位を同時計測できた.

図1. 実空間における眼球運動検査



縦軸は SSD が検出した視標の位置.
横軸は VOG が検出した利き眼（左眼）の位置.

視標位置と左眼眼位は有意な正の相関を示した.

図2. 視標位置と眼位の関係

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- **実学への繋がり**
  本研究で開発している VOG-SSD システムは、最終的にエッジデバイスへ搭載し、検査中の眼球運動をリアルタイムに可視化・解析することで眼球運動異常を伴う疾患の理解に繋がる。
- **産業界へのアピールポイント**
  VOG は人が “どこを” 見ているかについて評価できたが、“何を” 見ているかについては、研究者がアノテーションしており、バイアスがかかっていた。VOG-SSD システムは、人が “何を” 見ているかについて、バイアスを排除した状態で評価できる。

知的財産・論文・学会発表など

- Hirota M, et al.: Automatic measurements of smooth pursuit eye movements by video-oculography and deep learning-based object detection. medRxiv. doi: https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20227736. 2020.
- 広田 雅和 , 他 : Single shot multibox detector と eye tracker を組み合わせた滑動性追従眼球運動の自動記録装置の開発 . 第 74 回 日本臨床眼科学会 . 2020 年 11 月 , 東京 .
- 広田 雅和 : 科研費 , 若手研究 (19K20728); 参天製薬 , 公益信託参天製薬創業者記念眼科医学研究基金 ; 武田科学振興財団 , 医学系研究助成 .

三次元化を含む培養技術の高度化と内分泌・代謝組織への応用

医療技術学部・臨床検査学科　准教授
赤間　剛　AKAMA, Takeshi

医学

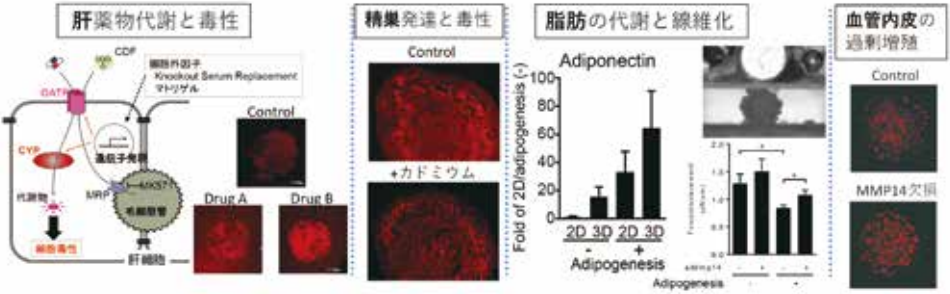
板橋キャンパス

キーワード：内分泌・代謝、細胞工学、臓器連携

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

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。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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

- 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. May 27-31, Rhodes, Greece. (oral presentation)
- 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.

視覚情報の変化に対する歩行適応機能についての研究

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

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発達性協調運動障害を併存することが知られている。発達性協調運動障害は不器用または運動の苦手さとして現れ、学校生活や社会活動を困難とする一因である。発達性協調運動障害は運動視覚認知機能の低下が運動障害の原因となり、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。知覚情報への動作の適応機能について詳細な機序は不明である。そこで本研究では視覚情報の変化に対応する歩行動作の適応機能について検討した。

健常成人に両下肢にワイヤレス慣性センサーを装着し、自由歩行中の歩行動作を3D 計測した（図 1）。慣性センサーの座標データからアバターを作成し歩行比（歩幅／歩行率）を解析した（図 2）。視覚刺激として歩行中の照度を遮光ゴーグルによって 8 段階で設定した。照度を徐々に低下させ（明暗条件）、またランダムに照度を変化させ（ランダム条件）、15 分ごとに実施した（図 3）。照度の低下によって歩行比が減少し、照度がランダムに変化すると歩行比は一定となった（図 4）。歩行動作は視覚情報に応じて歩行比が変化する順番効果と、ランダムな視覚情報に対して歩行比が一定となる 2 種類の適応機能があることが示唆された。

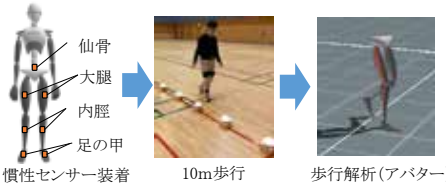


図1　歩行動作の計測および解析手順

図2　歩行比＝歩幅（cm）／歩行率（歩/分）

図3　視覚刺激

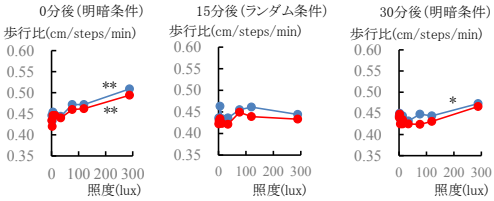


図4　明暗順番効果．照度が徐々に低下すると歩行比が減少し，照度がランダムに変化すると歩行比は一定となった．

歩行比（左足）　決定係数R^2
歩行比（右足）　**R^2>0.8,*R^2>0.5

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の歩行障害に対する客観的検査法を確立する。本知見は、医療機関における診断および予後推測の一助となる。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.

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。

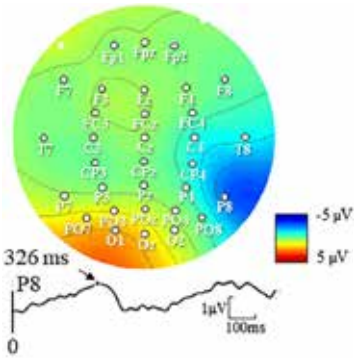


図 1　事象関連脳電位（N200 成分）の振幅マップ（自閉症スペクトラム障害児での 100％コヒーレント条件）．右頭頂後頭部（P8）に陰性の事象関連脳電位が認められる．

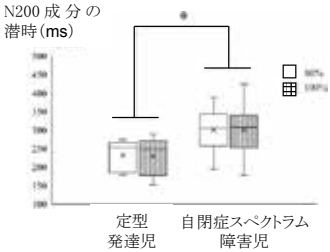


図 2　N200 成分の潜時．自閉症スペクトラム障害児は定型発達児よりも潜時が遅れる．二元配置分散分析 *p<0.05.

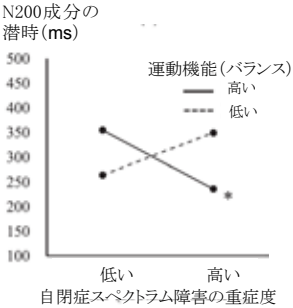


図 3　運動機能，社会性，運動知覚（N200）との関係性．運動機能が社会性と運動知覚（N200）に影響を与える．単純傾斜分析 *p<0.05.

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.

一般高齢者における潜在性レム睡眠行動障害のリスク推定と、低リスク群規定因子の解明

医療技術学部・臨床検査学科　准教授
咲間　妙子　SAKUMA-Sasai, Taeko
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.3076bd3db0a02d6d.html

医学

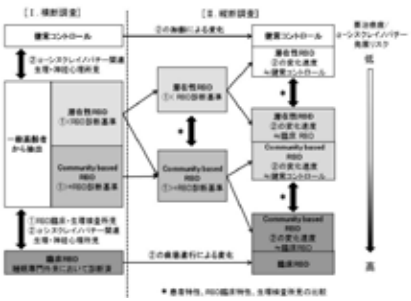
板橋キャンパス

キーワード：レム睡眠行動障害、高齢化社会、認知機能障害、異常筋活動

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

レム睡眠行動障害とは、夜間の異常行動と異常筋活動を呈し、中高齢者に発症する。自他への傷害の危険性のみならず、将来的なαシヌクレイノパチーへの高い発展リスクを有する。臨床 RBD 例での知見は多く集積されているが、一般人での知見に乏しく、症状の進行、将来の転帰についての詳細な情報に乏しいため、RBD 症状を呈する一般人へのリスク宣告の是非が問われている。“ 真に治療を要し、α - シヌクレイノパチーへの発展リスクを有するレム睡眠行動障害 (RBD) が一般人口にどれだけ潜在するのか、また、リスクを有しない者を規定する臨床・生理所見は何か？ ”―本件を明らかにすべく、軽症もしくは診断基準に満たない潜在性 RBD に主眼を置いた大規模横断調査と縦断調査を実施した。現時点で、一般高齢者において既存の質問紙のみに依らないスクリーニング調査を実施し、軽症もしくは亜臨床的な症状を呈する潜在性 RBD ならびに診断基準を満たす Community based RBD を抽出し、その①疫学的特性と② RBD/ α - シヌクレイノパチー関連所見の水準からみた病態進行度を明らかにしている。今後、抽出された Community based/ 潜在性 RBD について、②の各所見の継時的変化を追跡し、その水準や変化速度が臨床 RBD 例に近しい群を高リスク群、健常人の加齢変化速度に近しい群を低リスク群とし、ベースラインにおける臨床特性や生理所見からリスク規定因子を明らかにする。本研究により、一般人口に潜在する RBD の真のリスク推定を行うと同時に、低リスク群の定義を明確にする。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

全く把握されていない community based RBD の臨床的・生理心理検査学的特性が明らかになり、さらに、低リスク群や長期間 α シヌクレイノパチーへ発展しない long-lasting RBD の特性を明らかにすることで、正しい疾患情報とリスクを一般人に伝えることが出来る。健常人でも夜間に少なからずみられる夜間異常行動による専門外来への来院・不必要な不安煽動を抑止し、医療費の削減に繋がると同時に、ハイリスク群には早期に危機管理を促すことが可能になる。Community based RBD の追跡過程における筋電図、脳波、心拍変動などの変化を捉える高精度信号解析は、工学分野との提携を考えている。また、一人暮らしや高齢者入居施設での疾患リスク把握や薬剤効果判定のために、在宅での夜間録画を行い、音声とビデオ画像を用いた症状自動解析システムの開発も検討中である。

知的財産・論文・学会発表など

1. Prevalence and clinical characteristics of REM sleep behavior disorder in Japanese elderly people
Taeko Sasai-Sakuma, Noboru Takeuchi, Yasuhiro Asai, Yuichi Inoue, Yosuke Inoue. Sleep 43(8),2020.
2. Pareidolias in REM Sleep Behavior Disorder: A Possible Predictive Marker of Lewy Body Diseases?
Sasai-Sakuma T, Nishio Y, Yokoi K, Mori E, Inoue Y. Sleep　40(2), 2017.
3. Quantitative assessment of isolated rapid eye movement (REM) sleep without atonia without clinical REM sleep behavior disorder: clinical and research implications.
Sasai-Sakuma T, Frauscher B, Mitterling T, Ehrmann L, Gabelia D, Brandauer E, Inoue Y, Poewe W, Högl B. Sleep medicine　15(9):1009-15, 2014

自律神経活動からみた 睡眠関連運動障害の病態解明

医療技術学部・臨床検査学科　准教授
咲間　妙子　SAKUMA-Sasai, Taeko
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.3076bd3db0a02d6d.html

医学

板橋キャンパス

キーワード：周期性四肢運動障害、心拍変動、睡眠関連運動障害、LF、HF

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

睡眠関連運動障害には、周期性四肢運動障害（PLMS）、交替性四肢活動、excessive fragmentary myoclonus、neck myoclonus などがある。いずれも、夜間の睡眠分断や熟眠感の欠如に繋がるとされているが、単独で出現した場合の臨床的意義に乏しく、その病態も明らかでないことが多い。特に PLMS 以外の運動障害は normal variant とされており、その臨床的意義は全く不明である。我々は、PLMS の単一筋活動だけでなく、連続して出現した場合の長区間においても、その出現区間の数十秒前から LF・VLF 成分の上昇を認め、周期性四肢運動障害が自律神経覚醒に大きく関与することを明らかにした（図1）。本研究では、normal variant とされている他の睡眠関連運動障害（所見）について、臨床症状と終夜睡眠記録データを集積し、同時に、心拍変動解析と脳波周波数解析を行うことによって、同障害のもつ臨床的意義と病態を明らかにすることを目的とする。また、ナルコレプシーやレム睡眠行動障害など、他の睡眠障害に合併した場合の自律神経変化についても検討する。

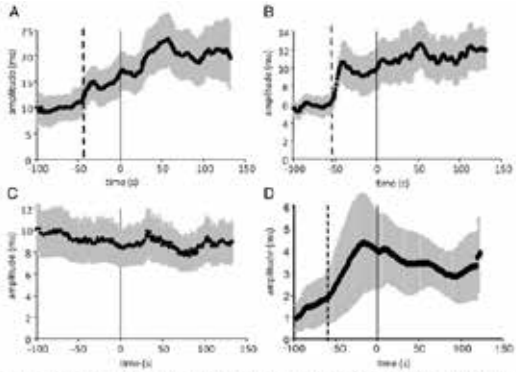


図1　Changes in the HRV-related variables in transition from periods without PLMS to those with PLMS. (A) VLF, very low frequency; (B) LF, low frequency; (C) HF, high frequency; (D) FHFR, fluctuation of a HF band. PLMS, periodic leg movements during sleep. Data are expressed as means ± standard errors. Note "0" on the time axis signifies the beginning of the period with PLMS.

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

睡眠関連運動は、若年、高齢問わず、さまざまな年代に出現するが、出現機序や意義が不明であり全く対処されてこなかった。多くの症例を集積し、臨床特性と病態を解明することで、これまで看過されていた睡眠関連運動が注目され、原因不明の不眠や過眠の原因として適切な治療を受けることが出来、夜間睡眠の改善や日中の QOL の改善に繋がるものと思われる。特に neck myoclonus については、連続して出現することも多いため、簡易型の検出装置と解析システムの開発を検討中である。

知的財産・論文・学会発表など

1. Change in heart rate variability precedes the occurrence of periodic leg movements during sleep: an observational study.
Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. BMC neurology. 2013;13:139.
2. 「睡眠関連運動イベントにおける自律神経変化」第 71 回日本自律神経学会総会　S9
3. Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M. J Neurol. 2011;258(11):1971-8.

大学生の睡眠に関する研究：客観的なエビデンス構築を目指して

医療技術学部・臨床検査学科　准教授
咲間　妙子　SAKUMA-Sasai, Taeko
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.3076bd3db0a02d6d.html

医学

板橋キャンパス

キーワード：大学生、睡眠、クロノタイプ（朝型夜型）、健康

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

大学生の多くが、多忙な生活による睡眠不足や睡眠・覚醒リズムの後退、日中の眠気といった睡眠に関連した問題を有する。大学生を対象とした睡眠調査は国内外で多く行われているものの、多くは主観的な評価指標を用いた横断的な質問紙調査である。本研究では、①複数の大学を対象とした質問紙によるスクリーニング調査、②ハイリスク学生を対象とした自宅での睡眠測定及び実験室での脳波測定、③睡眠習慣と健康や学生生活への影響を追跡する縦断調査を実施する。

現在、スクリーニング調査を実施中であるが、半数近くの学生が睡眠不足であり、病的過眠域といわれる水準を超える眠気を有していること、また、平日の平均就床時刻は 0：50 と遅く、約 17% の学生が夜型のクロノタイプであるという結果が得られている。特に、睡眠・覚醒リズムの後退は、授業への欠席・遅刻状況や主観的な健康状態と関連する。今後、②の測定調査を実施し睡眠習慣や眠気の客観的評価、リズムの評価や健康状態の評価についても深部体温測定や血液採取による客観的評価を実施する予定である。また、睡眠のみならず、リズムの後退による夜間の飲食や朝食欠食といった食習慣の乱れによる身体的影響の客観的評価（血糖動態、体組成、時計遺伝子など）を実施することで、睡眠に関連した肥満や糖尿病などの生活習慣病の予防にもつながるエビデンスの構築を目指す。

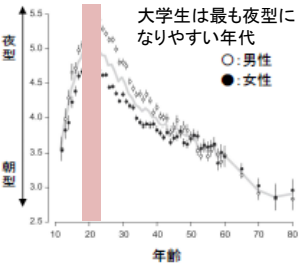
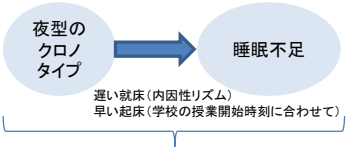


図1．年齢・性別とクロノタイプ（Roenneberg, 2007）



遅い就床（内因性リズム）
早い起床（学校の授業開始時刻に合わせて）

日中の眠気、学業への支障、事故やミスの恐れ、メンタルヘルスの不調、生活習慣病、社会的時差ぼけ（ソーシャルジェットラグ）

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究では一般の大学生に加え、学内外の看護学部とも連携し看護系大学生も対象としている。将来、医療従事者としてシフトワークに従事する者が多いことが見込まれる看護系大学生の睡眠実態を明らかにし、客観的・生理学的なエビデンスを蓄積することは、看護師の心身の健康の維持・増進に寄与し、将来的に離職率の低下や質の高い看護の提供、医療事故防止につながることが期待できる。今後、大学生アスリートの競技力向上を目指した本学のスポーツ医療学科や運動部、トレーニングセンターとの連携、災害時にクロノタイプが異なる様々な年代の人が集まる避難所において望ましい睡眠環境を提案するための自治体の保健担当部門との連携、など様々な分野との連携を図り、幅広い領域で睡眠衛生の向上につながる方策を提言していきたいと考えている。

知的財産・論文・学会発表など

1. Kayaba M, Sasai-Sakuma T, Inoue Y: Clinical significance of social jetlag in patients with excessive daytime sleepiness, Choronobiology International, in press (Epub ahead of print), 2018
2. 萱場（木村）桃子，笹井（咲間）妙子：過眠症状を呈し睡眠専門外来を受診した看護学生の睡眠実態：看護学生への睡眠衛生教育の必要性，厚生の指標，印刷中
3. Kayaba M, Sasai-Sakuma T, Inoue Y: “The impact of behaviorally induced insufficient sleep syndrome and social jetlag caused thereby on daytime function: In comparison to narcolepsy and delayed sleep-wake phase disorder”2nd Congress of Asian Society of Sleep Medicine, 2017.3.24(Seoul, Korea)

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
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.c7749cf32925f6c4.html

医学

板橋キャンパス

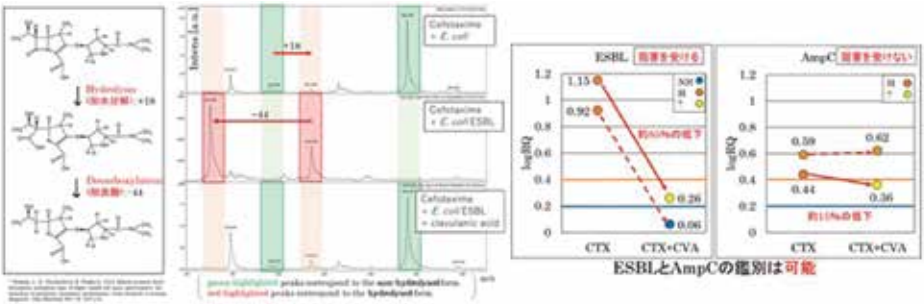
キーワード：β -lactamase、MALDI-TOF MS、薬剤耐性菌

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、腸内細菌目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。よって様々な波形から薬剤耐性遺伝子の鑑別が可能であると考えられた。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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 FRACISCO

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・学術集会パネルディスカッション 3　TOF-MS を極める（同定以上の活用）

移動運動の可視化に関わる研究

医療技術学部・スポーツ医療学科　健康スポーツコース　准教授
浅野（星野）安信 ASANO-HOSHINO, Anshin

医学

八王子キャンパス

キーワード：移動運動の定量化、荷重の可視化、 二関節筋、 解剖教育

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

移動運動（ロコモーション）は、生き物が移動するための方法であり、歩行、ランニング、スイミングなどがあげられます。日本において、ヒト型ロボットやロボットアーム等が開発されています。しかしながら、それらのロボットが走り出す姿はまだ、ヒトの動きと大きく異なると言えます。

①実験動物学的アプローチ

実験動物学的アプローチとして、魚類の上陸過程および四足歩行の獲得や発達過程を、水槽内で再現するためにチョウザメなどを低水位環境で強制的に長期間飼育することで、陸上移動の発達メカニズムを解剖生理学的に研究を行っています。

②二関節筋を中心とした研究アプローチ

我々は、ロボットとヒトの動きの違いの原因は、二関節筋の有無であると考えています。しかしながら、多くの医療関係者、学者やスポーツ科学の専門家は、まだ正確に機能が理解されていると言えません。そこで、二関節筋の機能を理解するための教育教材の開発を行っています。また、スポーツや医療の現場でも素早く簡易的に動作解析を行って、二関節筋を考慮したシミュレーションができるようなシステムの開発を目指しています。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

我々は、移動運動の獲得や発達に関して、解剖学的な知識を基盤として研究を進めています。解析方法は、実験動物の個体レベルだけでなく、細胞から遺伝子レベルまで解析も可能です。また、これまでに工学系の大学（埼玉大学工学部、帝京大学理工学部など）と共同研究も行ってきた経験もあります。現在は、二関節筋の機能に着目したスマートフォンやタブレット端末などのモバイル機器を用いたモーションキャプチャー技術や FEMS（実行筋力評価システム）を用いた研究も進めています。

知的財産・論文・学会発表など

1. Development of locomotion in low water exposure using sturgeon　Anshin. Asano-Hoshino, Hideyuki. Tanaka, Takashi. Nakakura, Toshiaki. Tsuji, Takuo. Mizukami bioRxiv 2020.03.01.972257; doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.01.972257
2. 二関節筋の機能を視覚的、力覚的理解するための Kuma モデルの教育利用について　浅野安信　帝京大学高等教育開発センターフォーラム (8) 2021 年
3. 二関節筋の 3 対 6 筋強調制御に着目した kuma モデルの教育利用　浅野（星野）安信、加田龍也　日本解剖学会関東支部会　2022 年 10 月

スポーツ傷害予防の探求

医療技術学部・スポーツ医療学科　健康スポーツコース　准教授
佐野村　学　SANOMURA, Manabu
URL：https://researchmap.jp/sanomura

医学

八王子キャンパス

キーワード：スポーツ傷害調査、スポーツ傷害発生要因、傷害予防トレーニング

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

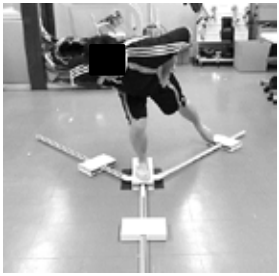
研究の概要

スポーツ活動時において発生する傷害(外傷と障害)の予防をテーマとして研究を進めています。スポーツ傷害予防の取り組みにあたり、初めにスポーツ傷害の実態調査を行い、次に傷害発生要因や傷害メカニズムの解明、そしてスポーツ傷害予防プログラムの考案、実践と介入前後の効果検証といった一連の流れにより包括的な傷害予防策を検証します。現在では、特にスポーツ傷害の実態調査と身体的な要因から起こる傷害発生に関する研究を行っています。

ゼミにおいては、特に下肢のスポーツ傷害とその予防の観点から、身体的要因がスポーツ傷害に及ぼす影響について、下肢のアライメント測定やスクリーニングテストを用いた検証などを行っています。

下肢傷害予防の為のスクリーニングテストの1つ‘Drop vertical jump test’

下肢傷害予防の為のスクリーニングテストの1つ‘Single-leg squat test’



動的バランス能力の評価法の1つ‘Star excursion balance test’

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

スポーツ傷害予防に関連した研究や傷害予防の実践を通じて、アスレティックトレーナー（AT）に必要な知識や技術の研鑽に繋げていきたいと思います。また、種々の研究やトレーナー活動を通じて得られた知見を学生に伝えるとともに、特にゼミにおいてはより実践的な学修が行えるように工夫していきたいと思います。

知的財産・論文・学会発表など

論文

- 佐野村学ら：大学女子アスリートにおける足趾把握力と片脚立位バランス能力との関係．帝京大学医療技術学部紀要 5．11-17．2017.

学会発表

- Manabu Sanomura et al.: Relationship between special judo fitness test and maximum anaerobic power and physical performance among male judo athletes. 23th Annual congress of the European College of Sport Science, Dublin, 2018.
- Manabu Sanomura et al.: Relationships between toe-grip strength and static and dynamic balance during single-leg stance. 62nd Annual Meeting of American College of Sports Medicine, California, 2015.

PTH、PTHrP による骨・軟骨分化の制御機構

医療技術学部・スポーツ医療学科　救急救命士コース　教授
西森　茂樹　NISHIMORI, Shigeki
URL: https://researchmap.jp/2706

医学

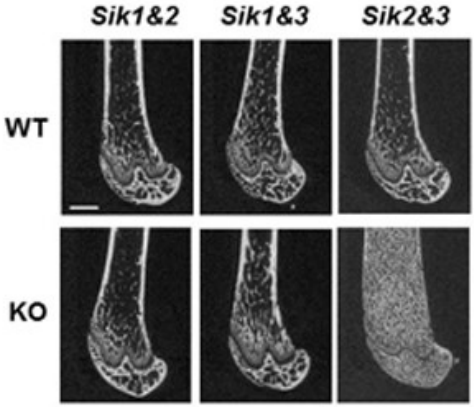
板橋キャンパス

キーワード：PTH、PTHrP、骨・軟骨分化、骨粗鬆症、マウス遺伝学

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

1. 胎児期～乳幼児期～小児期～思春期を経て、成長が止まるまで、頭蓋骨、鎖骨を除く全ての骨は「軟骨内骨化」というプロセスによって作られます。このプロセスを制御する PTHrP（副甲状腺ホルモン関連タンパク）という物質の作用メカニズムを遺伝子改変マウスを用いて、研究しています。
2. PTHrP が細胞膜上の受容体に結合した後、Salt Inducible Kinase（Sik）と HDAC（Histone deacetylase）という分子が細胞内情報伝達系のメッセンジャーとして働くことを解明しました（論文 1, 2, 3）。
3. PTH（副甲状腺ホルモン）は PTHrP と同じ受容体と結合します。PTH は PTHrP は細胞内情報伝達系も共有し、Sik は PTH による骨形成促進作用にも関与していることを発見しました（論文 1, 2）。
4. PTH と PTHrP は Sik の活性を抑制します。Sik のノックアウト（KO）マウスでは、マウスに PTH を投与とした場合と同様、骨形成が著明に増加することを発見しました（右図）。



生後 8 週のオスマウスの大腿骨近位端でのマイクロ CT 画像。Sik2 と Sik3 のダブル KO マウス（右下）では、骨量が著明に増加する（論文 2 より引用）。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

PTH は骨粗鬆症の治療薬として、市販されている唯一の骨形成促進薬ですが、ペプチド製剤を皮下注射しなければならず、経口剤の開発が待たれます。Sik2 と Sik3 のダブル KO マウスで骨形成が顕著に促進されたことから（上図）、Sik 活性を抑える薬剤（Sik 阻害薬）を開発できれば、日本に約 1300 万人もの患者さんがいる骨粗鬆症の治療において、初めての経口の骨形成促進薬となることが期待されます。

知的財産・論文・学会発表など

1. Nishimori S, Wein MN, Kronenberg HM. PTHrP targets salt-inducible kinases, HDAC4 and HDAC5, to repress chondrocyte hypertrophy in the growth plate. Bone (2020); 142:115709
2. Nishimori S, et al. Salt-inducible kinases dictate parathyroid hormone 1 receptor action in bone development and remodeling. J Clin Invest (2019); 129:5187-5203
3. Nishimori S, et al. PTHrP targets HDAC4 and HDAC5 to repress chondrocyte hypertrophy. JCI Insight (2019); 4(5): e97903
4. 競争的研究資金：科研費基盤研究（C）（2020-2023, 2023-2026）
テルモ生命科学振興財団（2021-2022）、内藤記念科学振興財団（2023-2024）

伝統医療からの新たな創薬
（ケニア：マサイの伝統医療の網羅的解析）

医療技術学部・スポーツ医療学科　救急救命士コース　准教授
藤﨑　竜一　FUJISAKI, Ryuichi

医学

板橋キャンパス

キーワード：創薬、アフリカ、伝統医療薬

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 17：パートナーシップで目標を達成しよう

研究の概要

「伝統医療薬（アフリカ：ケニア）から、新薬を作り出す！」これが本研究の目的である。

口承文化圏の伝統医療は一度失われると永遠に失われる。これまでに多くの情報が消えていった。しかしながら、数千年以上その文化を育んだ伝統医療薬の情報は大変価値があるのは自明である。

我々は、数多くの文化の中から人類発祥地であるアフリカの民族を選び研究を行っている。アフリカの文化のほとんどは口承文化のため文書が存在しない。さらに現在、様々な国からアフリカへ多大な医療支援が続いているが、これは逆にアフリカの伝統医療の衰退を促す。消える前に情報を保存する。これが「今」アフリカの伝統医療学を収集、精査しシーズの探求を行う意味である。アフリカの民族の中でケニア：マサイを選択して研究を行っている。マサイでは伝統医療において薬草を使用しているが、前述の通りその種類や活用法は文書として保存されているものが少ない。また、現在までに書籍化された同分野の薬草事典は、薬草の種類、活用法を含めた「図鑑」の役割を果たしてはいるが、その効用を医学的に検証されたものではないため科学的根拠に乏しい。そのため本研究は、マサイの人々と共同生活（研究目的）を行っており強固な信頼関係を築いている高柳氏（医療共通教育センター）（研究論文は Routlege(UK) で出版され国際開発学会で奨励賞）。大塲氏（外国語学部）（JICA で 2 年間、現地（ケニアのキベラスラム）で教師をしており言語だけでなく現地事情にも精通）。と共に、医師（藤崎）、薬剤師（上田氏：医学部）が直接マサイの伝統医療・薬草士から使用患者の臨床症状を聞きだすことによって、より正確な症状診断（病名の決定）を行い、薬草の使用法、使用量、副作用、薬草の採取場所、採取時期、標本等をそろえることにより、あらゆる分野の薬剤に対し『新たなカテゴリー』の新薬のシーズを作る事が出来る。

ケニア：キベラスラムの病院・薬局

マサイの子供たちと

ケニヤッタ大学：チェゲ氏と

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

既に本研究は、現地のケニヤッタ大学副学長：チェゲ氏から共同研究の約束を取っており、JICA ナイロビ事務所十田氏、ケニア保健省ムソニ医師らの**現地協力を得られる体制は整えてある**。実績としても微生物分野では、上田氏（医学部）、忍足氏、山本氏（薬学部）槇村氏、押鐘氏（医療技術学部）の協力の下、当学で植物から抗微生物薬の有効成分の構造決定まで最終研究段階である（この研究は当学より特許申請予定である）。本研究は、『今』遂行することにより、当学、ケニヤッタ大学だけでなく、**人類の『宝』を保存する**ことになる。

そして、得られた知見を当学の各分野のプロフェッショナルと共有することで単なる「図鑑」ではなく**『科学的根拠に基づいた有益な新薬のシーズ』**にすることが出来る。

なお、本研究の方法、知見、コミュニティーはその後、他の地域へも応用する。

知的財産・論文・学会発表など

本研究の性質上、特許申請が優先となるため、現時点で本件にかかわる発表はない。

体表解剖学・解剖学に関する研究
―人体の触察法・構造と機能の追求―

福岡医療技術学部・理学療法学科　講師
壇　順司　DAN, junji
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.af56541a48a108f6.html

医学

福岡キャンパス

キーワード：解剖学（人体解剖）、マッピング（投影）、超音波診断装置

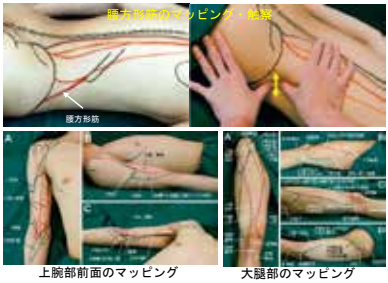
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

研究の概要

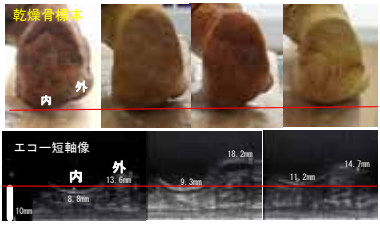
体表解剖学とは、体表から骨、筋、神経、血管、内臓の位置、形状などを知るのに必要な解説を行うものである。体の表面は皮膚におおわれ、皮膚は皮下組織とともに表在性の骨、筋、神経、血管、内臓を覆っており、これらが体表からの検索の対象とする学問である (日本人体解剖学、南山堂)。

体表解剖学は、触察すること目的とし、その理解のために詳細な解剖学的知識と正確なマッピング（投影）技術を要する。そして正確な触察は、病態を把握し、治療を実施する理学療法士（理学療法士を志す者）にとって、必要不可欠となる。技術を開発するための研究内容は、人体解剖を通じて、骨や筋の形状、バリエーションの整理すること。体表上から触察して、表層と深層の筋を触り分けることや、筋と筋の境界を確認して、超音波診断装置を利用して確認することである。

さらに、治療に応用するために、構造と機能の関係を「構造」の視点から、骨・関節・筋などの形態を人体解剖や力学的観点にて調査・整理する研究を実施している。



上腕部前面のマッピング　大腿部のマッピング



踵骨隆起の形態の個体差と骨支持点

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

人体を３次元的に捉え、触察できる医療人を育成することは、理学療法の治療手技の向上のみならず、患者満足度、治療効果の向上に繋がると考えられる。

近年では、超音波診断装置の普及に伴い、自分の触察感を可視化やフィードバックができ、より確実に実践に使える技術になると感じている。

理学療法士には、必要不可欠な技術であり、啓蒙・普及に努めていきたい。

知的財産・論文・学会発表など

最新の研究成果

1 連載 形状と機能 sportsmedicine 238-249 ブックハウス･エイチディ　2022年 3月 -2023年 3月
2 第 9 回日本運動器理学療法学術大会、ミニシンポジウム 4　足関節障害に対する理学療法の標準化、距骨下関節の形態変異と可動性について−可動性の標準化の検討− 2021 年 9 月　オンライン開催
3 靭帯の役割を構造とともに理解する、sportsmedicine 235 ブックハウス･エイチディ　2021年 11月
4 肩挙上時の外旋角度について−三角筋停止腱と上腕骨の形態的特徴− 第 15 回肩の運動機能研究会 2018 年 10 月　大阪

血圧変動、高血圧の薬物・非薬物治療

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

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

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

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による肥満、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、また血圧とは別に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。現在も九州歯科大学などと共同研究を続けている。特に食塩については、日本高血圧学会の減塩委員会委員長、国立循環器病研究センターの生活習慣病部門長や厚生労働省「日本人の食事摂取基準 2015 年版」の検討会構成員として、学術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や企業とのコラボを行ってきた。最近は地元で、冬のヒートショックに対する啓発活動も行っている。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）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、健康寿命の延伸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い。食塩制限などの生活習慣の修正は、実行と継続が難しいことが大きな限界となっている。食塩制限による利得は医療経済上も非常に大きいと考えられ、美味しい減塩食のさらなる普及が望まれる。また、現在の自由行動下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る。真の自由行動下で負担なく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．日本高血圧学会減塩委員会編集，南江堂，2019（執筆、編集）．

病原真菌の薬剤耐性機構の解明

医真菌研究センター　教授
加納　塁　KANO, Rui
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.45a44f7dccfd73bb.html

医学

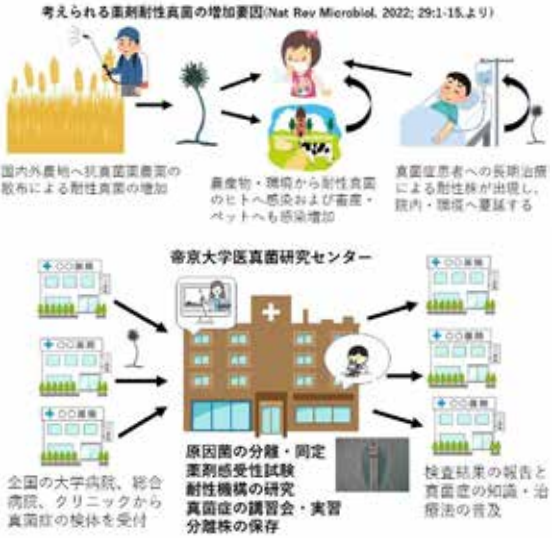
八王子キャンパス

キーワード：医真菌学、人獣共通真菌症、人と動物、薬剤耐性、One Health

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

- 薬剤耐性菌感染症による死亡者数は、2050 年までにガンによる死亡者数を上回ると予測されています。真菌感染症は、まだ社会的に十分認知されていませんが、世界の真菌感染症に起因すると考えられる死亡者数は、毎年約 100 万人を超えると言われています。今後、抗真菌薬耐性菌の増加により、死亡者数が増えるとされています。
- 耐性菌の増える原因の一つとして、食糧の増産に伴って、農薬としてのアゾール抗真菌剤の使用増加があります。自然環境や家畜の飼料中にもアゾール抗真菌剤農薬に汚染されたものがあり、家畜、野生動物、伴侶動物からも耐性真菌が分離されています。これらのことから、医療だけによる感染対策は既に不十分であるため、農業、畜産業、獣医療を含めた One Health アプローチが必要とされています。



- 獣医師の立場から、当センターを中心として人および動物の真菌症例から検体を集め、それらから分離される病原真菌の薬剤耐性について、分子疫学的調査や耐性機構の解明などを研究しています。
- 得られた結果をもとに、新規検査法や治療法の開発を行い、医学・畜産・農学へ還元をしたいと考えています。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

薬剤耐性真菌の検査法の開発や新規治療薬のスクリーニングをなどを研究しています。特に臨床医学・獣医学分野への連携研究を希望します。

知的財産・論文・学会発表など

特許出願中：抗真菌剤（特願 2019-073394）、プロトテカ症の新規治療剤（特願 2019-128864）、白癬菌のスクアレンエポキシダーゼ阻害薬に対する耐性を判定する方法及び検査キット（特願 2021-2373）他 2 件

学術論文：Kano R *et al*.,（2022）Clinical isolate of a multi-antifungal-resistant *Trichophyton rubrum*. Antimicrob Agents Chemother. 28:e0239321. **他英文 252 報**

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
槇村　浩一　MAKIMURA, Koichi
URL：https://researchmap.jp/makimurak/

医学

八王子キャンパス

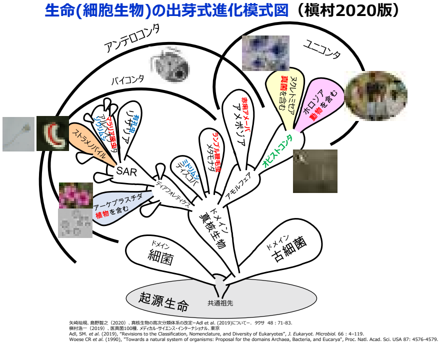
キーワード：真菌、系統進化、分子型別、病原性、新種記載

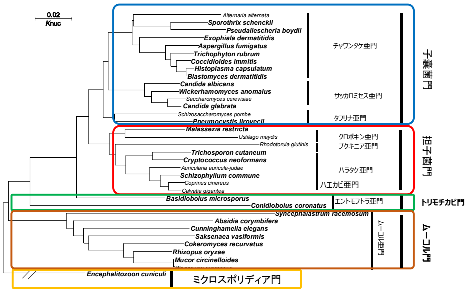
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

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。槇村研究室では 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い、見出された新種は国際誌に報告され、多くの引用を得ている。

生命(細胞生物)の出芽式進化模式図（槇村2020版）





SSUrDNA塩基配列に基づく医真菌の分子系統樹

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。槇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を生じ、欧米で「日本発のパンデミック真菌」と呼ばれているカンジダ・アウリスである。本菌を含めた真菌カルチャーコレクション・レファレンスセンターによる真菌の博物学的アプローチは、その医学的・産業的業績を年々増し続けている。

知的財産・論文・学会発表など

- 【新種記載】*Begerwomyces aurantium* sp. nov., a novel yeast isolated from koalas' habitat in a japanese zoological park. J. Vet. Med. Sci., 2023 in press.
- 【新種記載】*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，*Cryptococcus lacticolor* 2013 等多数

病原真菌の表現形質解析と抗真菌薬前臨床研究開発

医真菌研究センター（TIMM）　副センター長・教授
槇村　浩一　MAKIMURA, Koichi
URL：https://researchmap.jp/makimurak/

医学

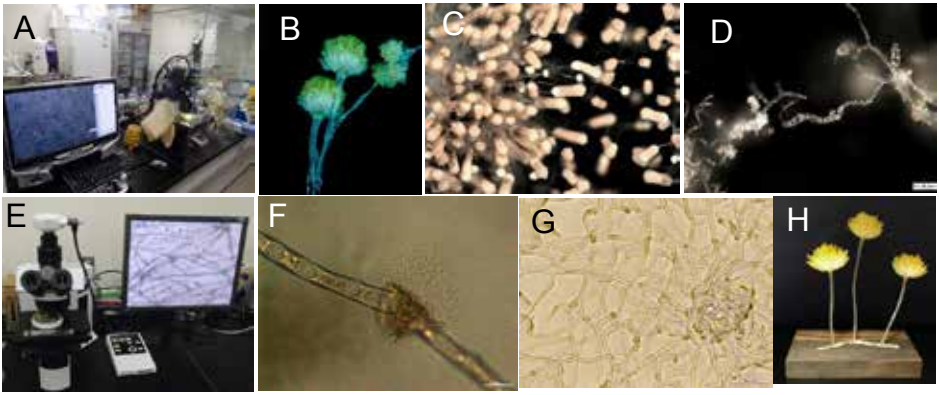
八王子キャンパス

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。我々はさらに、ここでデジタル化した真菌像のデータベース化と、遠隔医療及び AI 解析への適用を進めている。また、これら応用した抗真菌薬前臨床研究開発も行っている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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し、抗真菌薬を開発するツールとして、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

槇村浩一：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

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
槇村　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、検出、培養、同定、感受性、遺伝子診断

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。

槇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ぶ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

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、ミ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、一層の連携が求められている。

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　登録日：2022 年 11 月 14 日　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・アウリスの検出方法　登録日：2022 年 8 月 18 日　登録番号：第 7126191 号
- 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（H27 年 11 月 13 日）
- スクリーニング用培地及びスクリーニング方法、特願 2020-017999　　他多数

XR・メタバース技術による 医療と社会を繋ぐ 持続可能な UX 研究開発

沖永総合研究所・Innovation Lab　教授
杉本　真樹　SUGIMOTO, Maki
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/laboratory_o

医学
霞ヶ関キャンパス

キーワード：Dx, UX, XR, 遠隔医療 , Metaverse, VR Virtual reality, AR Augmented reality, MR Mixed reality

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

研究題目	メタバース技術を活用した医師と患者のコミュニケーション格差解消に向けた UX 研究
研究目的	患者が医師の説明を十分に理解し、最良の選択を可能とするためのメタバース技術を活用した体験型の UX 要素の抽出を行う

医療情報に対する医師と患者の理解後のギャップを解消する UI/UX を開発
1）患者が病態を理解しやすい医療情報の選択・視覚化（VR/AR/MR/XR）
2）患者と医師 / 医療者の最適な相互遠隔コミュニケーション（メタバース）

基礎技術：
zSpace & zView by Fujitsu
Heart Explorer

MRI/CT をベースに解析された 3D 心臓モデルの形態と、拍動や血流動態、電位変化等の機能評価を、スーパーコンピューターによりシミュレーションした結果を、空間的に立体視ビューアで表示。

3D 立体視ディスプレイと 3D メガネ、空間スタイラス入力で、構造と病態をより直感的に理解できる。

さらに HoloLens2 や Azure Kinect にてホログラム遠隔共有。

成果発表（2018 年－富士通株式会社と共同研究を継続中）

- Sugimoto M. Augmented Tangibility Surgical Navigation Using Spatial Interactive 3-D Hologram zSpace with OsiriX and Bio-Texture 3-D Organ Modeling. IEEE 2015 International Conference on Computer Application Technologies (CCATS 2015). 189-194, 2015.
- 杉本真樹 , 志賀淑之 , 安部光洋 , 亀山周二 , 東健 . 自己投射性と双方向性を実現した virtual reality と仮想ホログラフィー拡張現実による没入型手術ナビゲーション . 日本外科学会雑誌 117(5), 387-394, 2016.
- 杉本真樹 , 東健 . 仮想現実 AR, プロジェクションマッピング，ホログラフィーによる肝胆膵手術支援 . 手術 70(2)169-175, 2016.
- 富士通フォーラム 2018」2018 年 5 月発表・成果展示
- 「FUJITSU JOURNAL」2018 年 6 月 21 日 WEB 公開「VR の現在と未来・・・医療現場の活用事例も」https://www.fujitsu.com/downloads/blog/jp/journal/2018-06-21-01.pdf

手術支援ロボット等医療機器・遠隔医療支援に関する研究開発

沖永総合研究所・Innovation Lab　教授
杉本　真樹　SUGIMOTO, Maki
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/laboratory_o

医学

霞ヶ関キャンパス

キーワード：XR（AR/VR/MR）、メタバース、ロボット手術、力覚フィードバック

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

目的：空気圧駆動により術者へ力覚を提示できる遠隔内視鏡手術支援ロボット（リバーフィールド社と共同研究）が開発され、3D 内視鏡と平面3D ディスプレイにより、術野の内視鏡映像の立体視が可能となった。これにより得られる空間認識力をさらに強化する事を目的に、平面3Dディスプレイを XR-HMD(ヘッドマウントディスプレイ)に置き換える3D内視鏡XR-HMDシステムを開発した。

方法：Animal organ model にて3D 内視鏡 XR-HMD システムによるロボット支援腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行。
（Resected porcine liver and gallbladder）

- 手術ロボット：空気圧駆動型力覚提示 遠隔内視鏡手術支援ロボット Saroa（リバーフィールド社）
- HMD：MetaQuest Pro（Meta Platforms, Inc., CA）
- 3D 内視鏡：ENDOEYE FLEX 3D 先端湾曲ビデオスコープ（オリンパス社）

3D 内視鏡の左右 2 眼映像を MetaQuest Pro へ提示し、立体視しながら手術を施行。
（通常の平面ディスプレイは使用せず、全例で胆摘を完遂した）

結果考察:3D 内視鏡 XR–HMD システムにより、立体視効果による臓器触感と、鉗子操作の奥行きの空間認識が従来より改善した。HMD は頭部に装着したままロボット手術操作が可能で、MetaQuest Pro のビデオパススルー機能（フルカラーシースルー）により、ゴーグル越しの現実空間を遅延なく観察できた。3D 内視鏡映像は、ロボット操作の両手の位置へ、リアルタイムに重ねて提示でき、手指視野ー協調運動を改善する直感的な操作ができた。今後更なる機器・精度向上を目指す。

【論文発表】
1. 杉本真樹 , 末吉巧弥 . メタバースと仮想現実・拡張現実がもたらす " 医療 3.0". 医学のあゆみ 283(14) (in press)
2. 杉本真樹 , 末吉巧弥 . XR (VR, AR, MR), Hologram, Metaverse, Tele-surgery, Tele-medicine. J JSCAS 24(3)173-176, 2022.
3. 杉本真樹 , 末吉巧弥 . Metaverse と XR による空間動作追従型遠隔手術支援・手技追体験トレ - ニング・シミュレ - ション・ナビゲ - ション . JSCAS24(2)89-90, 2022.
4. 杉本真樹 , 末吉巧弥 . XR（仮想現実 VR・拡張現実 AR・複合現実 MR) 画像支援と Metaverse による Interventional radiology. 日本 IVR 会誌 36(4) 326-334, 2022.
5. 杉本真樹 , 末吉巧弥 . 胆膵手術を支援する XR (Extended Reality)・Metaverse・空気圧駆動力覚提示遠隔手術ロボット・3D 内視鏡 XR-HMD システム . 胆と膵 43(12) 1657-1662, 2022.
6. 杉本真樹 , 末吉巧弥 . Extended reality(XR): 仮想現実 (VR), 拡張現実 (AR), 複合現実 (MR), メタバース (metaverse) と医療・教育・研究開発 . 小児外科 54(10)956-961, 2022.
7. 杉本真樹, 末吉巧弥. 消化器外科における空間的画像手術支援とナビゲーション:Extended reality(XR:VR,AR,MR), ホログラム, メタバース. 消化器外科 45(9), 1027-1035, 2022.

【学会発表】
1. 杉本真樹 , 末吉巧弥 . VR 空間に患者個別 3DCT と内視鏡術野映像を同時に立体提示する Metaverse 遠隔手術システム . 第 35 回日本内視鏡外科学会総会 , 2022.12
2. 杉本真樹 , 末吉巧弥 . Metaverse and Extended reality (XR:VR/AR/MR) for endoscopic robotic tele-surgery navigation, simulation, and holographic guiding. CARS 国際コンピュータ放射線外科学会 2022
3. Sugimoto M. Spatial immersive tele-surgy support, training, simulation, and navigation that relives skilled techniques using metaverse and XR (Extended reality) technology. 日本コンピュータ外科学会 _ 国際コンピュータ支援放射線・外科学会 Special Joint Session from JSCAS.
4. Sugimoto M, Sueyoshi T. The metaverse and extended reality holography-guided navigation in endoscopic and robotic HPB surgery. 18th World Congress of Endoscopic Surgery WCES2022 Busan Korea 世界内視鏡外科学会総会
5. Sugimoto M, Sueyoshi T. Metaverse tele-surgery and extended reality (XR:VR/AR/MR) in endoscopic robotic surgery. ELSA アジア内視鏡外科学会総会 ELSA2022 Dubai UAE
6. Sugimoto M. Educational Applications of Metaverse and XR Extended Reality (VR, AR, MR) for Radiology and Telemedicine. RSNA Education Exhibits 2022 USA, Illinois, Chicago, from December 2022.

患者個別医用画像とリアルアバターによる VR/AR/MR/ テレプレゼンスを応用した遠隔診療システム

沖永総合研究所・Innovation Lab　教授
杉本　真樹　SUGIMOTO, Maki
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/laboratory_o

医学

霞ヶ関キャンパス

キーワード：低侵襲手術、遠隔医療、Metaverse、VR Virtual reality、AR Augmented reality、MR Mixed reality

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

目的　遠隔診療、オンライン診療と外科医の育成、手術の低侵襲性、安全性、正確性と、効率性の向上を目的に、患者個人の医用画像データに基づく3D臓器モデリングと、仮想現実、拡張現実、複合現実と、テレプレゼンス、手術シミュレーション・ナビゲーションの開発、実用化を行った。

方法　CT,MRIなどの3D医用画像データから特徴点と所見をパターン解析し、3Dモデルを生成した。
ここで
1)臓器や腫瘍の形状の精密な抽出
2)平面モニタでは理解困難な3次元的空間座標のポリゴンデータ化
3)術野の実空間座標の正確な計測
4)これらの現実環境での統合
をより効率化するアルゴリズムを開発し、仮想現実VR/拡張現実AR/複合現実MR・テレプレゼンスの技術と、位置動作センサー技術を活用して、手術シミュレーションやナビゲーション、トレーニングとして実用化し、評価、市販化した。

結果　VRにはヘッドセットと位置センサーによる3D立体視、位置座標補正、立体重畳表示を行い、解剖の三次元空間性、実時間相互作用性、自己投射性の3要素を向上した患者体内への圧倒的没入感を得た。

ARでは現実空間の位置情報を統合し、スマートデバイスで臓器ポリゴンを現実空間に重畳表示できた。

MRによる空間ホログラフィーは、半透明ウェアラブルグラスに、臓器や手術機器、支援ガイドなどを3Dデータとして提示した。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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_labo

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、運動機能障害を直接回復させるための再生医療の実用化を目指し研究を行っている。既に報告されている**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（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する。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。

目指している再生治療法

自家骨髄単核球即時大量髄腔内移植法

中枢神経疾患の患者から骨髄血採取
→ 単核細胞を分離 → 髄腔内に注入

3時間以内で終了

改良Rice-Vannucci のモデル

片側頸動脈結紮、総頸動脈の結紮切断
→ 低酸素負荷

TTC 染色

問題点：梗塞巣の大きさ、部位のばらつきが大きく、再現性を得ることが難しい

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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、さらに投与ルートとして髄腔内移植による報告例も少ない。またモデル動物により病態の再現性が得づらく、長期生存も難しい。慢性期脳血管疾患のモデル動物の開発ができれば、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。

マクロライド系薬剤による抗インフルエンザウイルス活性機序の解析

アジア国際感染症制御研究所（ADC）／医療教育共通研究センター　講師
菅又　龍一　SUGAMATA, Ryuichi
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/adc_labo/researcher.html

医学

板橋キャンパス

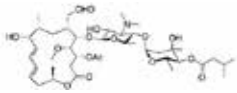
キーワード：インフルエンザ、マクロライド、Leucomycin A_3、国際交流

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

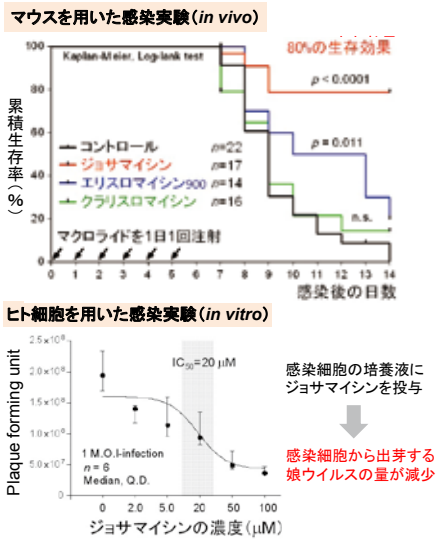
研究の概要

インフルエンザ A ウイルスによる感染が引き起こす肺炎の重症化は死亡率が高い。ウイルス増殖を抑えつつ、肺炎の劇症化を抑制しうる薬剤を探索していたところ、本来は抗菌薬として使用されるマクロライド系薬のいくつかが抗ウイルス活性作用を示した。そのなかでもジョサマイシン Josamycin（Leucomycin A_3）は、マウスモデルを用いた実験系にて、ウイルスの増殖を抑制しつつ、肺炎レベルを軽減することで、感染マウスの生存率を飛躍的に高める効果をもつことを発見した。

マクロライドがもつ抗菌作用とは独立した抗ウイルス作用機序を追究するため、現在はジョサマイシンと、さらに強力な抗ウイルス活性をもつことを明らかにしたジョサマイシン誘導体が、宿主細胞に感染したインフルエンザ A ウイルスの活性を、どのステップで、どのようにして抑制しているのかなど、その詳細なメカニズムを研究している。



Josamycin
(Leucomycin A_3)



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

インフルエンザウイルスなど病原性 RNA ウイルスに対して効果を示すマクロライド独自の薬理作用が新しく注目される。知名度、安全性、信頼性が高いマクロライド系薬をベースとして、全く新しいタイプのインフルエンザ治療薬や抗ウイルス薬へのリポジショニングが期待できる。また、マクロライドが本来もつ抗菌作用は、ウイルス性肺炎に次ぐ細菌性二次感染を抑制し、致死率を低下させられるものと期待される。インフルエンザ重症肺炎による死亡リスクを減らすため、検疫所などの国際的理知のある施設、会合場所に常時配置することで、防疫的な役割を期待できる。

知的財産・論文・学会発表など

劇症型炎症の予防 / または治療剤 特許 5733601 号
FET 型センサを用いたインフルエンザウイルス RNA の検出方法 特願 2011-189768 特開 2013-050426

Sugamata R et al. Leukomycin A_3 (LM-A_3), A 16-membered macrolide antibiotics, inhibits influenza A virus infection and disease progression. J. Antibiot. 67: 213-222, 2014. [査読あり]
Tran DH, Sugamata et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. J. Antibiot. 72: 759-768, 2019〔査読あり〕

RNA ウイルス感染における ラクトペルオキシダーゼの作用

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　准教授
鈴木　章一　SUZUKI, Shoichi
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/adc_labo/

医学

板橋キャンパス

キーワード：ラクトペルオキシダーゼ、呼吸器感染症

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

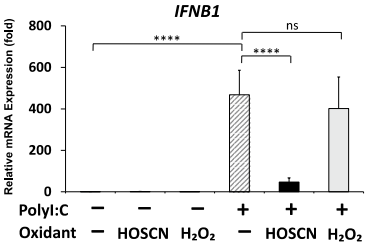
研究の概要

気道管腔側の上皮細胞の表面は airway surface liquid で覆われ、この液体にはラクトペルオキシダーゼ（LPO）とチオシアネートイオン（SCN^-）が含まれている。病原微生物が気道に侵入すると上皮細胞等から過酸化水素（H_2O_2）が産生されて、LPO による次の酵素反応が生じる。

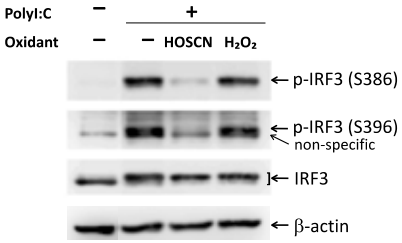
$$SCN^- + H_2O_2 \rightarrow OSCN^- + H_2O \ (OSCN^- + H^+ \rightleftarrows HOSCN)$$

この反応で生成される ヒポチオシアン酸（HOSCN）は、病原微生物を攻撃して宿主を守る働きをもつ。しかし、これが過剰に生成されたり、生成されるタイミングを間違えると感染症の病態を悪化させてしまうと考えられている。

最近、我々は二本鎖 RNA ウイルスの mimic（poly I:C）で誘導される抗ウイルス応答（I 型インターフェロンの産生や感染細胞のアポトーシス誘導）が、HOSCN で顕著に抑制されることを見いだした。さらなる解析により HOSCN は、先に述べた抗ウイルス応答に必須な転写「IRF3」の活性化を抑制することを明らかにした。これらの事実から、HOSCN が RNA ウイルス感染症の増悪因子として働くことが示唆された。我々は、特にインフルエンザウイルス感染により引き起こされる急性呼吸窮迫症候群（ARDS）に着目し、この病態形成における HOSCN の作用について解析を進めている。



Tohoku J Exp Med. 245(2):131-140. 2018, Fig1



Tohoku J Exp Med. 245(2):131-140. 2018, Fig3

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

私は以前、LPO 及び HOSCN が気管支喘息の病態形成に関与していること、並びに、LPO の阻害剤 (メチマゾール) が気管支喘息の治療に有効であることを報告し、特許を取得した。現在おこなっている研究により LPO の阻害剤が ARDS の治療に有効であることが示されれば、ARDS の治療薬の開発は重要課題のひとつであるため、産業界へ大きなインパクトを与え得る。

知的財産・論文・学会発表など

論文：Hypothiocyanous Acid Suppresses PolyI:C-Induced Antiviral Responses by Modulating IRF3 Phosphorylation in Human Airway Epithelial Cells. Nguyen TT, Suzuki S et al Tohoku J Exp Med. 2018 Jun;245(2):131-140. doi: 10.1620/tjem.245.131.

国際学会：Untoward effects of hypothiocyanite on airway epithelial cells. Shoichi Suzuki et al. The 10th International Human Peroxidase Meeting 29–31 August 2017, Breckenridge, CO, USA

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

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 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 10：人や国の不平等をなくそう

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。

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、20 時間以上に渡ってのライブイメージングが可能であった。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

中央 RI 教育・研究施設　講師
藤井　智彦　FUJII, Norihiko
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.0312f77e9b5be938.html

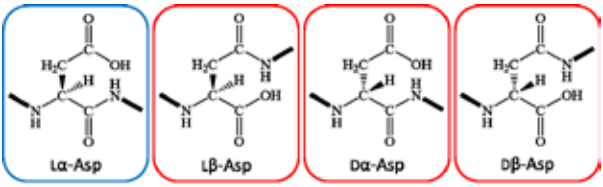
医学
板橋キャンパス

キーワード：老化、水晶体、タンパク質、D-アミノ酸

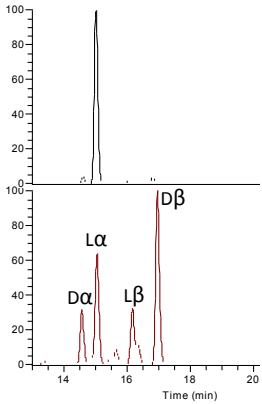
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

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（Lα－Asp) 以外に３つの異性体（Lβ－，Dα－，Dβ－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。



タンパク質中に存在するアスパラギン酸残基の構造



LC-MS/MSを用いた異性体分析

8ヶ月（上段）、84歳（下段）のヒト水晶体中のあるAsp残基部位の異性化

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

知的財産・論文・学会発表など

論文（査読あり、研究成果）：

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

臨床研究データ収集・管理支援

臨床研究センター　准教授
宇野　希世子　UNO, Kiyoko
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/tarc

医学

板橋キャンパス

キーワード：EDC、ePRO、Viedoc、データマネジメント

SDGs 目標 17：パートナーシップで目標を達成しよう

研究の概要

臨床研究におけるデータ収集、記録、集計、管理の方法は、常に進化している。その中において、帝京大学は臨床研究環境整備の一環として、スウェーデンに本社をおくヴィードック・ジャパン株式会社（Viedoc Japan K.K.）との間に Viedoc システム利用に関する包括ライセンス契約を締結した。本学研究者は臨床研究センター（TARC）を通じて、同システムの利用が可能である。これまで TARC では、各診療科からの依頼を受け、下記記載の疾患レジストリ構築や、割付、患者アンケート調査の作成等を Viedoc を用いて行っている。

- （整形外科）脆弱性骨折患者に対する至適包括的管理の基盤確立のための臨床コホート研究
- （呼吸器外科）転移性肺腫瘍に対する部分切除例の再発様式に関する多施設共同研究
- （帝京ちば小児科）若年性バセドウ病の MMI 単独治療、MMI+ 無機ヨウ素併用治療の有効性と安全性に関する多施設共同観察研究
- （整形外科）TARGET: 外傷センターレジストリ研究
- （呼吸器内科）表現型別のぜん息憎悪因子の固定と長期予後の解析研究

Viedoc は、ICH-GCP 等の研究に求められる規制要件を満たしており、全ての情報は暗号化されて送信される。データは随時バックアップがとられ、監査証跡や time stamp が自動で取られる仕様になっており、治験にも対応可能である。ランダム割付機能を用いることで、患者の割付もできる。また、「自己免疫性肝炎と原発性胆汁性胆管炎に対する症例対象研究」で用いた Viedoc Me（右下図）は ePRO（Electronic Patient Reported Outcomes）用のアプリケーションであり、今後も様々な臨床研究において活用ができると考えている。

一方で、臨床研究ごとに EDC に入力するのではなく、研究間でデータを共有できる仕組み作りも大阪大学等で始まっており、積極的に情報収集をしながら、新たなデータマネジメントのオプションも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

各診療科、臨床研究のニーズに合わせて、データ収集・管理システムを構築している。Viedoc を用いた疾患レジストリや、医師主導臨床治験、患者アンケート調査、割付等の対応が可能である。

Viedoc 以外の EDC システム、あるいはそのほかの臨床研究データ抽出、入力方法についても検討している。コラボレーションを希望される企業があれば、是非ご連絡いただきたい。

臨床研究支援体制の強化

臨床研究センター　准教授
宇野　希世子　UNO, Kiyoko
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/tarc

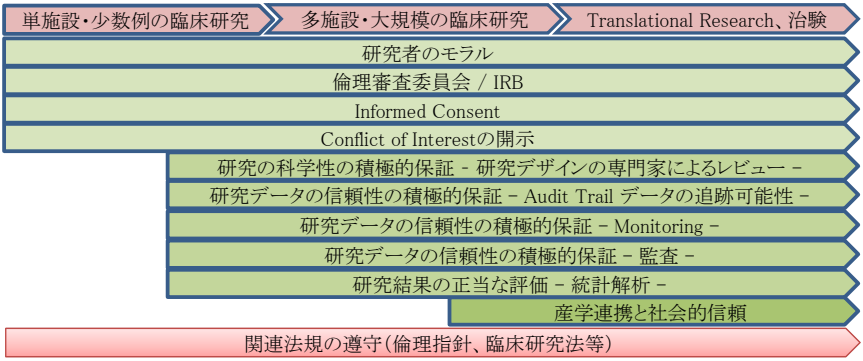
医学
板橋キャンパス

キーワード：ARO、臨床研究支援、研究体制構築

SDGs 目標 17：パートナーシップで目標を達成しよう

研究の概要

2015 年 4 月より施行された「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」（2021 年 3 月「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に改定）、2018 年 4 月より施行された「臨床研究法」の下で、臨床研究の実施にはさらなる科学性と倫理性が求められている。下図に示すように、研究の段階に応じた様々な対応が必要になっており、臨床研究の運営にはチーム体制で臨むことが重要になってきた。帝京大学臨床研究センター（TARC）は、ARO（Academic Research Organization）として、研究の目的に沿った研究体制の提案、支援をしている。関連法規に遵守した研究計画書の作成支援、手続き支援、統計解析、記録保管等に加え、EDC（Electronic Data Capture）を用いたランダム割付、疾患レジストリの構築業務も可能であり、帝京大学の臨床研究、特定臨床研究をさらに活発化させるための支援体制強化を図っている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

臨床研究に関するコンサルテーションや臨床試験業務を行うことで、より多くの臨床研究を、より高い科学レベルで、より効率的に行うことを目指している。また、臨床研究の成功には研究者の目的意識と、それを共有するチームとの息の合ったコラボレーションが必須であり、支援体制強化を図り、チーム力を高めることが、臨床研究の成功に結び付くと考える。

国際研究、企業のニーズにも応じられる臨床研究のデザイン、体制構築ができるように、体制強化を進めている。

知的財産・論文・学会発表など

論文化した支援臨床研究

Matsumoto K, Uno K, Nishitani A, Tanaka A, et al. : Environmental factors, medical and family history, and comorbidities associated with primary biliary cholangitis in Japan: a multicenter case-control study. J Gastroenterol. 2022 Jan;57(1):19-29.

T Nanki, M Kawazoe, K Uno, et al. : Improvement in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis on Switching from Bisphosphonates to Once-Weekly Teriparatide: A Randomized Open-Label Trial. J. Clin. Med. 2023, 12, 292

臨床研究の目標達成に関する研究

臨床研究センター　准教授
宇野　希世子　UNO, Kiyoko
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/tarc

医学

板橋キャンパス

キーワード：臨床研究品質管理、臨床研究結果の公表、PDCA サイクル

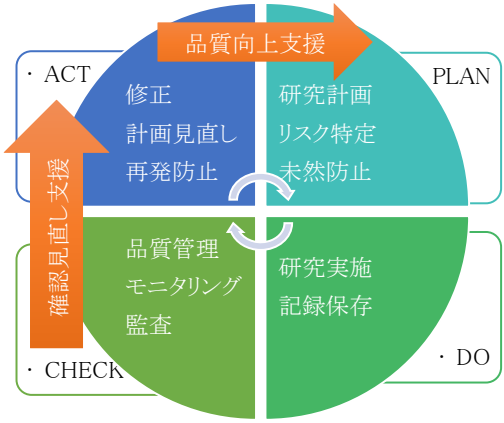
SDGs 目標 12：つくる責任、つかう責任

研究の概要

臨床研究の品質管理の一環として、研究倫理委員会で承認を受けた臨床研究が、実際に倫理指針を遵守し、研究計画書に則った研究の運営や結果の報告を行えているか、施設を抽出しての書面と実地調査を AMED が開始している。帝京大学においては、現時点で AMED による調査は行われておらず、倫理指針の遵守ができているか、については、研究者主体に倫理委員会への報告を行っているのみである。さらに我々が注目している点は、倫理委員会承認後、主要評価項目を変更せざるを得ない臨床研究や論文公表に至らない臨床研究が存在するということであり、臨床研究の運営や研究目的の達成には課題が多いと考えている。

臨床研究は、”国民の健康保持増進、患者の回復と生活の質の向上“を目標として行われる研究であり、臨床研究にはその目標に沿ったデータの品質管理および結果の公表が求められる。研究者にとっても、論文公表によって研究結果が認められ、その成果を臨床現場へと還元できることは非常に重要である。臨床研究品質管理と論文公表という目標達成のための支援を帝京大学臨床研究センター（TARC）では、検討、実施している。

我々はまず、研究実施力を身につけるための教育として、2020 年 11 月に全教職員を対象としたウェブでの臨床研究公開講座を開講した。さらに、右図の臨床研究における PDCA サイクルに示す品質管理（CHECK）から修正（ACT）への支援を行い、臨床研究の品質向上に繋げてきたいと考えている。現在進行中の臨床研究が倫理指針に則って運営できているか、研究の運営にあたってどのような支援を必要としているか、特に論文公表にあたって支援を必要としていないか、調査を行い、今後支援を行う予定である。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

各臨床研究の目標（承認申請、ガイドライン改訂、トップジャーナル投稿等）によって、求められる臨床研究の品質は異なる。研究者が求めるニーズに合わせて、品質管理、目標達成支援を行う体制構築が本研究の目標である。臨床研究の PDCA サイクルが、帝京大学の文化として根付くことにより、より高品質の臨床研究計画、実施が可能になると考える。

知的財産・論文・学会発表など

－「臨床研究学公開講座」LMS 配信 2020 年 11 月～
2023 年度の公開講座は 6 月頃から 3 月末日までの公開を予定

がん組織多様性の解明と治療法開発にむけた研究

先端総合研究機構・健康科学研究部門　教授
岡本　康司　OKAMOTO, Koji
URL：http://www.teikyo.jp/acro/

医学

板橋キャンパス

キーワード：がん組織多様性、抗がん剤抵抗性

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

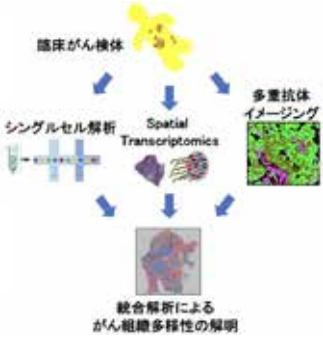
研究の概要

ゲノム医学やがん免疫の発展は、がん治療に飛躍的な進歩をもたらしましたが、大部分の症例でがんの完治には至っていません。多くの場合、抗がん剤治療や分子標的治療は腫瘍の縮小をもたらしますが、一部のがん細胞が生き残り、がんの再発や転移を引き起こします。我々は、その大きな理由の一つはがんを取り巻く微小環境にあると考えています。つまり、がん細胞は周りの非がん細胞と協調して、抗がん剤の存在下でも生存できる環境を作り出していると考えられます。

このようながん細胞の生存を促進する微小環境、細胞間ネットワークを明らかにし、有効な治療法を構築するため、１）臨床がんのシングルセル解析と組織１細胞解析の統合による研究、及び２）臨床がんの三次元培養（オルガノイド、スフェロイド）を用いた研究、を進めています。大腸がん、卵巣がんを主な研究対象としていますが、肺がん、胃がん等の解析も進めています。

臨床がんのシングルセル解析と組織１細胞解析の統合研究（右図）

手術検体やがん性腹水、胸水などの臨床検体のシングルセル解析を行う事により、がん組織の細胞組成及び各細胞群の発現特性を明らかにします。同時に同じ検体の組織1細胞解析（Spatial Transcriptomics、多重抗体イメージング）を行い、シングルセル解析の結果と統合する事により、各細胞群のがん組織内の空間的分布を明らかにし、がん細胞と非がん細胞が形成する治療抵抗性ニッチの本態を明らかにします。



臨床がんの三次元培養を用いた研究

臨床がん検体を用いた三次元培養により、がん細胞特性を維持したままでがん細胞のインビトロ培養、さらにマウス移植によるマウスモデルの構築が可能となります。これらの実験系を用いて、前述した統合研究の機能的検証を行い、実臨床への応用を目指します。またインビトロ培養系を用いて新たな抗がん剤の探索も行います。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

難治がんの完治を目指す上で、がん細胞の生存を担う細胞間ネットワークを理解する事が鍵と考えています。そのためにシングルセル解析と組織１細胞解析を組み合わせ、がん組織の細胞多様性を理解するための研究基盤を構築しています。加えて、臨床がんの三次元培養系を確立しており、移植マウスモデル等で得られた知見の検証を行います。これらの研究を通じて新たながん治療法の確立をめざしており、産学共同研究の機会があればと考えています。

知的財産・論文・学会発表など

Yamawaki et al. Cancer Lett. doi: 10.1016/j.canlet.2021.08.018. (2021)
Shiokawa et al. Cancer Res. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0378. (2020)
Ohata et al. Cell Rep. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.085. (2019)
Shiokawa et al. Cell Rep. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.017. (2017)
Masuda et al. Nature Commun. doi: 10.1038/ncomms12586. (2016)
Ishiguro et al. Cancer Res. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0361.(2016)

流体及び構造解析の医学・歯学への応用

先端総合研究機構　社会連携部門　教授
田沼　唯士　TANUMA, Tadashi
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.2b54238044afc32f.html

医学

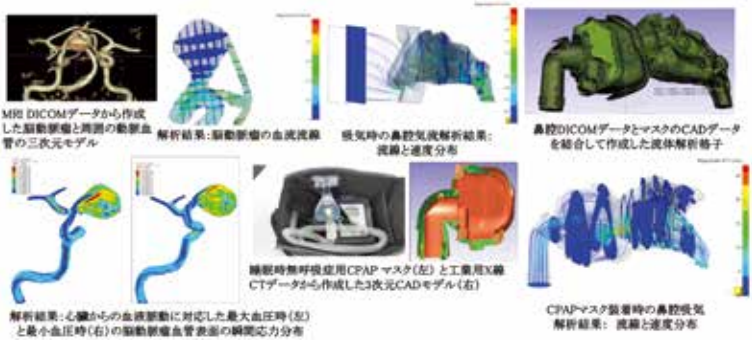
板橋キャンパス

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

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

天然資源の乏しいわが国が今後も産業競争力を維持・強化して行くためには、イノベーションを継続的に創造できる付加価値の高い産業と雇用を生み出すことに貢献できる研究と教育が必要です。産業競争力強化に必要な戦略的イノベーションを生み出すためには解析力と設計力の向上が重要です。帝京大学先端総合研究機構田沼研究室では、機械工学における基盤的な解析技術と設計技術を生体に適用して、医学・歯学分野の検査、診断、診療に役立てる研究と教育を行っています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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、学内及び学外の医学・歯学系学部との共同研究を進めています。更に、受託研究員制度による若手研究者への大学院博士後期課程レベルの教育を行っています。本研究室での流体解析の医学・歯学応用研究の成果により、2020 年度までに 3 名の医師・歯科医師が母校にて博士（医学 1 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

最近の主要論文（査読有り）

- Yokote F, Yamauchi Y, Komura H, Tanuma T, Sakao Y, Kawamura M, Komura M, A novel method of tracheal anastomosis healing using a single submucosal injection of basic fibroblast growth factor: initial report, European Journal of Cardio-thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 16 Dec 2021, DOI: 10.1093/ejcts/ezab542 PMID: 34918104
- Kanako Yamagata, Keiji Shinozuka , Shouhei Ogisawa, 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, August 11 2021, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0 255973.
- Suzuki M, Tanuma T (2020) The efect of nasal and oral breathing on airway collapsibility in patients with obstructive sleep apnea: Computational fluid dynamics analyses. PLoS ONE 15(4): e0231262. https ://doi.org/10.1371/journal.pone.0231262.

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

医学

板橋キャンパス

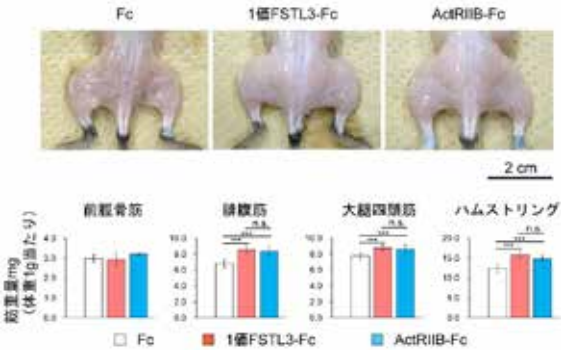
キーワード：サルコペニア、悪液質、阻害剤、ミオスタチン、TGF- β

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、哺乳類では 30 種類以上の構造の類似した蛋白質が含まれ、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機能を果たし、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彩な病態に関与することが示されてきました。これまで 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（低分子化合物など）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たため、開発が中断されたものが多いです。

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）開発を進めてきました。この中で、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係するミオスタチン（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。これら分子は骨格筋成長のブレーキ役となるため、FSTL3 製剤がブレーキを解除して骨格筋の増加・肥大をもたらします。現在、FSTL3 製剤が「ミオスタチン阻害薬」の新規候補になり得ると考え、評価を進めています。



（Ozawa et al., 2021 を一部改変）

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、標的と考えられる因子を過不足なく阻害しうるため、先行製剤の臨床試験で問題となった血管での副作用を回避できることが期待されます。
- 有効でかつ副作用の可能性の低いミオスタチン阻害薬は、高齢者で認められるサルコペニア（骨格筋減弱症）や進行したがんで認められる悪液質などの骨格筋萎縮の治療薬として有望です。
- 骨格筋の持つ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つながることも期待されます。類似薬で臨床試験が実施されています。
- アクチビンを阻害することで、マクロファージを介した炎症を改善する効果も期待されます。類似薬が、肺高血圧症患者に対する治療効果を認めています。

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