

関西医科大学
附属生命医学研究所紀要

第 18 号

2024 年度

関西医科大学附属生命医学研究所

序

附属生命医学研究所は、2006年に旧肝臓研究所を母体として新たに発足して以来、分子遺伝学、生体情報、モデル動物などの基礎領域に加え、神経機能、侵襲反応制御、ゲノム編集・解析、がん生物学といった先端分野へと研究領域を拡充してきました。令和6年度には、新たにテニユアトラック部門を加え、全9部門体制による柔軟で機動的な研究環境を整えています。

本研究所では、免疫、神経、代謝、発生、ゲノム、がん、再生といった広範な分野にわたり、基礎から臨床応用に至るまで多様な研究が展開されています。さらに、総合研究施設や実験動物飼育共同施設、アイソトープ実験施設との連携により、国内外の研究者にとって開かれた研究拠点としての機能も充実させています。

とりわけ近年は、国際共同研究や博士課程におけるダブルディグリープログラムの開始など、グローバル展開も本格化しており、研究の質と幅のさらなる向上が期待されます。

本紀要では、2024年度における各部門の研究成果をご紹介します。本学の研究活動の現状をご理解いただくとともに、今後の連携や新たな発見の一助となれば幸いです。

附属生命医学研究所 所長 日笠幸一郎

研究組織（2025 年 3 月 31 日時点）

〔研究部門〕

○分子遺伝学部門.....4

教授 木梨 達雄 (2005.4～)

学長特命教授 清末 優子 (2023.6～)

准教授 植田 祥啓 (2008.9～)

講師 上岡 裕治 (2016.4～)

講師 近藤 直幸 (2012.9～)

○生体情報部門.....8

准教授 松田 達志 (2007.7～)

助教 住吉 麻美 (2016.4～)

○モデル動物部門.....11

准教授 李 成一 (2007.4～)

講師 村山 正承 (2019.5～)

○神経機能部門.....13

研究所教授 小早川 令子 (2015.4～)

講師 林 勇一郎 (2024.4～)

○侵襲反応制御部門.....16

研究所教授 小早川 高 (2016.4～)

講師 松尾 朋彦 (2024.1～)

○ゲノム解析部門	19
研究所教授 日笠 幸一郎 (2018.4～)	
講師 安河内 彦輝 (2021.8～)	
○ゲノム編集部門	26
学長特命准教授 徳弘 圭造 (2018.4～)	
助教 竹本 一政 (2024.8～)	
○がん生物学部門	29
学長特命教授 坂本 毅治 (2021.7～)	
助教 森 汐莉 (2024.4～)	
○テニユアトラック部門	33
助教 田宮 寛之 (2023.12～)	
〔共同利用研究部門〕	
○総合研究施設	36
講師 松尾 禎之 (2016.9～)	
○実験動物飼育共同施設	41
○アイソトープ実験施設	45

○分子遺伝学部門

<研究概要>

高精度時空間計測にもとづく細胞がん化機構の解明

「格子光シート顕微鏡」による高精度なボリューム（3D）ライブイメージングを中核に、空間統計学および機械学習を応用した特徴抽出技術を発展させることで、発生や疾患に関わる分子・細胞機能の精密な解析を推進した。本年度は特に、腫瘍細胞における染色体再編成が腫瘍進展に与える影響、およびがん遺伝子が細胞構造に及ぼす作用に焦点を当て、これまで見過ごされてきたがん遺伝子の細胞機能変容作用を新たに見出した。また、従来は明確な分子マーカーが存在しなかったために解析が困難だった TA 細胞（transit amplifying cell）について、前年度までの研究により、腸管幹細胞から派生する TA 細胞に特異的に発現する新規遺伝子を同定し（特許出願済）、本年度はこの遺伝子をマーカーとして用いることで、TA 細胞に特有の分裂様式を制御する遺伝子セットの同定に成功した。さらに当該遺伝子群について腫瘍組織における発現解析を行い、がん組織内にも類似の発現パターンを示す細胞集団（がん TA 細胞）が存在することを明らかにし、この知見を反映して既出願の特許に補正を行った。これらの成果を基盤として、がん化を許容・促進する細胞内・細胞間ネットワークの動態的理解をさらに深め、創薬標的や診断指標の開発に向けた応用研究を主導していく。

インテグリン制御分子による新規 T 細胞活性化シグナルの探索

T 細胞は抗原受容体（TCR）刺激によって樹状細胞と強固に接着し増殖してエフェクター細胞に分化する。低分子 GTP アーゼ Rap1 は抗原刺激により活性化され、インテグリン活性化因子 Talin1・kindlin-3 とインテグリンの細胞内領域との結合を促進することでリンパ球の接着分子インテグリン LFA1 を活性化する。活性化した LFA1 は樹状細胞上の ICAM1 と結合し T 細胞と樹状細胞間の接着を誘導する。この LFA1/ICAM1 結合は接着のみならず、outside-in シグナルを誘導して TCR シグナルを促進することが知られている。意外なことに我々は、Rap1 や Talin1 が抗体 TCR 刺激による増殖を促進することを、これらの分子の欠損マウスの T 細胞を用いて明らかにした。LFA1 欠損 T 細胞や Talin1 非結合型変異体ノックインマウス由来の T 細胞は正常型 T 細胞と変化がなかったことから、Rap1 や Talin1 がインテグリン非依存的に T 細胞の増殖を制御することが明らかとなった。現在そのメカニズムを検討中である。

リンパ球接着シグナルにおける力学刺激の可視化

細胞接着制御因子 Rap1 とその下流分子 Kindlin-3、Talin-1 はリンパ球動態を制御する。これまでの研究成果から、LFA1 とそのリガンド ICAM1 の組み合わせでは「outside-in シグナ

ル」と「inside-out シグナル」が同時に起こることで接着制御因子 Rap1 が活性し、インテグリン結合分子 Talin1 がリクルートされローリングから停止接着を誘導し、停止する段階で Kindlin-3 がさらに必要であることがわかった。LFA1 および ICAM1 の分子間接触の後、細胞内では Talin1 とアクチン細胞骨格系とのリンクにおいて張力発生が考えられる。この仮説に基づき、Talin1 の分子内にバネ状に伸び縮みする Tension Sensor を導入した細胞株および遺伝子組換えマウスの作成に着手した。またこの Tension Sensor 導入細胞を蛍光イメージングするための、流路デバイスと光学系の改変も並行して進めた。また一方で、血中を流れる血球細胞が ICAM1 などの基質に触れる瞬間には、細胞表面に存在する微絨毛 (microvilli) にインテグリンやセ렉チン分子が局在することが重要だと考えられる。この microvilli の可視化ツールの作成も開始し、リンパ球接着シグナルにおける力学刺激の時空間可視化研究を進めている。

リンパ球の接着を制御する新たな経路の発見

オートファジーは栄養飢餓状態を助ける細胞生存機構の一つである。その制御因子の一つである LC3 は、オートファジーで分解される物質を包むオートファゴソームの拡大に参与する。白血球特異的接着分子インテグリン LFA1 は免疫応答開始時の T 細胞-抗原提示細胞間の細胞接着などに重要な働きを担う膜タンパク質である。本研究では、一見全く関係のないオートファジー制御経路と、LFA1 活性化経路の 2 種類の経路が機能的につながっていることを発見した。前年度までに同定した、LFA1 の活性化に伴う接着依存的に形成される細胞内 LFA1 クラスターに共局在する因子の探索から LC3 が同定された。そこで、LC3 欠損リンパ球を作製し、LFA1 依存的な接着を調べたところリンパ球の接着は低下した。また、LC3 欠損細胞では LFA1 クラスターの形成が低下し、それに伴い細胞接着面での LFA1 の蓄積も低下した。次にこの LFA1 活性化依存的な LC3 の機能発現と一般的なオートファジーとの関係性を解明する目的で、オートファジーによる細胞内タンパク質の分解量をモニターできるレポーターを用いて実験を行ったところ、LFA 活性化を介した細胞接着によりタンパク質分解量は増加しないことが分かった。以上のことから、LFA1 活性化の下流で LC3 がオートファジー非依存的に LFA1 のクラスター化とリンパ球の接着を制御する新規制御経路が存在することが明らかになった。

① 論文・総説等

(原著)

1. Fukui K, Murakawa T, Hino N, Kondo N, Yano T, ATP binding controls the molecular function of bacterial MutS2 by mediating closure of the dimeric clamp structure., *Structure*. <https://doi.org/10.1016/j.str.2025.03.003>
2. Kondo N, Mimori-Kiyosue Y, Tokuhira K, Pezzotti G, Kinashi T, The autophagy component LC3 regulates lymphocyte adhesion via LFA1 transport in response to outside-in signaling, *Nature*

Communications,16, Article number: 1343. Feb 2025, <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56631-1>.

3. Fukui K, Kondo N, Murakawa T, Baba S, Kumasaka T, Yano T. dUTP pyrophosphatases from hyperthermophilic eubacterium and archaeon: Structural and functional examinations on the suitability for PCR application, *Protein science*, 2024Nov;33(11):e5185 doi: 10.1002/pro.5185.5
4. Tran QTH, Kondo N, Ueda H, Matsuo Y and Tsukaguchi H, Altered Endoplasmic Reticulum Integrity and Organelle Interactions in Living Cells Expressing INF2 Variant, *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25(18), 9783; <https://doi.org/10.3390/ijms25189783Submission> , September 2024
5. Kondo N, Ueda Y, Kinashi T, Low-affinity LFA1-dependent outside-in signaling mediates avidity modulation via the Rabin8-Rab8 axis, *PNAS Nexus*, Volume 3, Issue 8, August 2024, pgae332, <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae332>
6. Nguyen LM, Kanda A, Kamioka Y, Tokuhiko K, Kobayashi Y, Yun Y, Bui DV, Chu HH, Le NKT, Suzuki K, Mitani A, Shimamura A, Fukui K, Dombrowicz D, Iwai H. Mouse eosinophil-associated ribonuclease-2 exacerbates the allergic response. *Allergy*. August 2024 DOI: 10.1111/all.16061
7. Sato K, Teranishi S, Sakaue A, Karuo Y, Tarui A, Kawai K, Takeda H, Kinashi T, Omote M. Rhodium-catalyzed homo-coupling reaction of aryl Grignard reagents and its application for the synthesis of an integrin inhibitor, *Beilstein journal of organic chemistry*, 20:1341-1347, June 2024

(英文総説)

1. Mimori-Kiyosue Y, Journey from Image Acquisition to Biological Insight: Handling and Analyzing Large Volumes of Light-Sheet Imaging Data, *Microscopy*, 2025 Mar 1:dfaf013. Doi: 10.1093/jmicro/dfaf013. Online ahead of print.

(総説)

1. 植田 祥啓, 木梨 達雄、「Rap1 活性化調節によるリンパ球の移動制御」*臨床免疫・アレルギー科*、2024 81(6):628-634

② 学会発表

1. ◎Ueda Y, Kondo N, Kamioka Y, Kinashi T, Small-GTPase Rap1 and downstream integrin activators talin1 and kindlin-3 are required for efficient proliferation of T cells independently of LFA1, The 53st Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, December 5,2024, [WS23-18-P], Nagasaki
2. ◎近藤 直幸, 植田 祥啓, 木梨 達雄, 低親和性型インテグリン LFA1 が誘導する Rabin8-Rab8 シグナル伝達経路の発見, 第 47 回日本分子生物学会、2024 年 11 月 28 日

[2P-399]、福岡

3. ◎近藤直幸, スupra蛋白質工学が目指すものとその確立に向けた共同研究体制の構築、第 47 回日本分子生物学会、2024 年 11 月 28 日 [2F-08]、福岡
4. ◎清末 優子, 五味渕 由貴, 安永 卓生, 鷲尾 隆, 原 聡 細胞の構造的特徴の機械学習による視覚的抽出、2024 年度人工知能学会全国大会 (第 38 回)、2024 年 5 月 28 日、浜松市

③ 著書

1. Yamashita N, Morita M, Yokota H, Mimori-Kiyosue Y, (2025). Spatial Statistics of Three-Dimensional Growth Dynamics of Spindle Microtubules. In: Kiyomitsu, T. (eds) The Mitotic Spindle. *Methods in Molecular Biology*, vol 2872. Humana, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4224-5_4.
2. Mimori-Kiyosue Y, Koizumi T, Washio T, (2024). Potential of High-Spatiotemporal Resolution Live Cell Imaging for Drug Discovery and Development. In: Satoh, H., Funatsu, K., Yamamoto, H. (eds) *Drug Development Supported by Informatics*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4828-0_16.

○生体情報部門

<研究概要>

本部門では、個体レベルの免疫応答のシステムを、個々の免疫担当細胞が持つ細胞内情報伝達の視点から分子レベルで理解することを目指している。具体的には、自然免疫系と獲得免疫系の橋渡的存在である樹状細胞、獲得免疫系の司令塔である T 細胞や獲得免疫系の中でも液性免疫を司る B 細胞、ならびに即時型アレルギー反応のメディエーターとして花粉症やアトピー性皮膚炎のエフェクター細胞として機能するマスト細胞を対象に、代謝調節に関わる mTORC1 経路ならびに小胞輸送制御に関わる Arf 経路の視点から、これら免疫担当細胞の機能制御の分子基盤解明を目指すと共に、mTORC1 経路・Arf 経路を標的とした人為的な免疫制御の可能性を追求している。

Arf ファミリーは Arf1-Arf6 の 6 種類のファミリー分子から構成され、T 細胞では Arf1 と Arf6 が高発現している。興味深いことに、Arf1 や Arf6 を単独で欠損させても T 細胞に目立った表現型が認められなかったのに対し、Arf1 と Arf6 を二重欠損させた場合にのみ活性化に伴うアポトーシスの亢進が確認された。すなわち、Arf1 と Arf6 が協調的に働くことが活性化 T 細胞の生存維持に重要であることが強く示唆された。教科書的に、Arf1 はゴルジ-小胞体 (ER) 間の物質輸送を司るとされる一方、Arf6 は細胞膜近傍の物質輸送を制御すると考えられている。しかし、活性化 T 細胞のモデルとして Jurkat 細胞を用い、Arf1 と Arf6 の細胞内局在を解析したところ、Arf1 が Arf6 を包み込むような形状で細胞内に局在していることが明らかとなった。種々のオルガネラマーカーと共染色をすると、Arf1 はゴルジに局在する一方、Arf6 はリサイクリング・エンドソームに局在していることが明らかとなり、細胞内におけるゴルジ-リサイクリング・エンドソーム間の物質輸送が重要な鍵を握るものと考えられた。

続いて Arf 経路が活性化 T 細胞の恒常性維持に及ぼす影響を様々な観点から調べたところ、Arf 欠損 T 細胞を活性化させた際、コントロール細胞と比較して mTORC1 シグナルの亢進ならびに ER ストレス反応を介したアポトーシス誘導因子 CHOP の発現増大が認められることが明らかとなった。一般に、急激なタンパク質の合成は ER ストレスの増大をもたらすが、同時に ER ストレスの増大は mTORC1 経路の阻害を介してタンパク質合成を抑制することで細胞内の恒常性が保たれる。実際、各種の ER ストレス誘導因子で活性化 T 細胞を処理することで速やかな mTORC1 シグナルの低下が誘導される。この文脈において、Arf 欠損による mTORC1 シグナルと ER ストレスの両者の亢進が細胞の恒常性破綻の原因となっている可能性を考え、まず mTORC1 経路の阻害剤であるラパマイシンで細胞を処理したところ、予想通り CHOP の発現の消失とアポトーシスの抑制が確認された。さらに、化学的シャペロンと呼ばれる Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) で細胞を処理して ER ストレスを抑制した際にも、CHOP の発現低下と mTORC1 シグナルの抑制が観察された。以上の知見は、mTORC1-ER ストレス軸の過剰な亢進が Arf 欠損 T 細胞におけるアポトーシス誘導の背景に存在する

ことを強く示唆する。

興味深いことに、Arf 欠損に伴う活性化 T 細胞のアポトーシス亢進は個体レベルでも観察され、特に Th17 依存性の自己免疫病態モデルとして知られるナイーブ T 細胞誘導性大腸炎では、移入した Arf 欠損 T 細胞の消失とそれに伴う大腸炎の発症抑制が認められる。一方で、Th1 依存性の感染応答であるリーシュマニア感染症や、Th2 依存性の感染応答である感染症のモデルにおいては、エフェクター細胞数の低下は認められるものの野生型マウスと比肩しうるレベルで感染抵抗性が獲得され、特に感染体に対する抗体産生能はほぼ正常に保たれていることが明らかとなった。一般に抗体産生はヘルパー T 細胞の中でも特に Tfh を介した B 細胞へのヘルプが重要とされることから、Arf 欠損マウスの所属リンパ節における Tfh の割合を調べたところ、驚いたことに野生型よりも高い頻度で Tfh が存在していることが明らかとなった。Tfh の分化にはリンパ節で供給される IL-21 が重要な役割を果たすことから、*in vitro* において Arf 欠損活性化 T 細胞を IL-21 で処理したところ、CHOP の発現低下とそれに伴うアポトーシスの抑制が認められた。すなわち、所属リンパ節で IL-21 シグナルを受け取った Arf 欠損 T 細胞は、アポトーシスが抑制されると共に Tfh 細胞へと優先的に分化して機能しているものと考えられる。現在、Arf 欠損に伴う mTORC1-ER ストレス軸亢進の分子機序並びに、IL-21 を介したその抑制の分子機構の解析を進めている。

<List of Publication>

①論文・総説等

該当なし

②学会発表

・第 53 回日本免疫学会学術集会・日本・長崎・2024 年 12 月 4 日・B cell-intrinsic Arf1 plays a pivotal role in germinal center formation. Yui Kotani, Mami Sumiyoshi, Madoka Ozawa, Tomkoya Katakai, and Satoshi Matsuda.

・第 53 回日本免疫学会学術集会・日本・長崎・2024 年 12 月 3 日・The Arf pathway is required for the survival of CD8⁺ T cells stimulated with strong TCR signal. Mami Sumiyoshi, Yoichi Maekawa, and Satoshi Matsuda.

・第 47 回日本分子生物学会年会・日本・福岡・2024 年 11 月 28 日・自然免疫応答における低分子量 G タンパク質 Arf1 の役割・住吉麻実、飯島大貴、伊藤量樹、渡邊利雄、松田達志

・第 33 回 Kyoto T Cell Conference・日本・京都・2024 年 6 月 14 日・B 細胞特異的 Arf1 欠損マウスにおける抗体産生不全の分子基盤・小谷唯、住吉麻実、渡邊利雄、松田達志

③著書

該当なし

<研究概要>

物理的刺激反応型人工プロモーターの開発(李成一)

遺伝子治療は、次世代の医療として注目されているが、課題も少なくない。遺伝子の標的細胞への導入およびベクターの安全性、治療遺伝子の適切性、遺伝子発現の調節などが重要である。遺伝子の導入においては、治療用の遺伝子情報を組み込んだレトロウイルスなどを細胞内に浸入させる手法がとられているが、成功例は少なく、より画期的な DNA 導入法の開発が研究されている。また、治療遺伝子についても多様な遺伝子(細菌毒素など)が研究されている。標的細胞に適切な治療用遺伝子が導入されても、その遺伝子を効率よく場所及び時間での制御調節することで効果が倍増すると考えている。

本研究者たちは、放射線、抗癌剤または超音波の刺激により活性化する複数の転写因子の結合配列をランダムに(繰り返し、変転など)組み合わせた DNA 断片が、その刺激に敏感に反応して下流の遺伝子発現を亢進するプロモーターを構築できることを見いだした。予想可能な配列ではないため、目的の活性が発揮できるかのスクリーニングは必要ではあるが、自然界では存在しないユニークなプロモーターの構築が可能である。さらに、変異導入型 PCR 法(error-prone PCR)により転写因子の結合部位にランダムに変異を入れることにより、反応性が大きく変化されることが *in vitro* 実験において確認できた(J. Gene Med., 10: 316-324 (2008))。変異導入を繰り返すことにより、さらに反応性の高いプロモーターが構築できる。現在、超音波の刺激による酸化ストレスに対するプロモーター活性についても、活性が増強されることを、様々な腫瘍細胞ににおいて検討を重ねている(Ultrasonics Sonochemistry, 16: 379-386(2009))。人工的な刺激に応答するプロモーターを利用した場合、治療用遺伝子を標的領域に一旦導入すれば、刺激を与えた時のみ、刺激を与えた部位でのみ遺伝子の発現が亢進し、従来のものよりも効率的な癌治療に結びつくことを期待している。

補体 C3 は腸内細菌叢非依存的に尋常性乾癬の発症を制御する(村山正承)

補体は病原体の排除にて中心的な役割を果たす免疫システムである。その一方で、補体活性化産物は受容体を介して多様な生理機能を発揮することが知られる。補体 C3 は乾癬患者の皮膚や血中にて高発現する。乾癬モデルを用いた C3 欠損マウスの表現型に関して相反する報告があり、乾癬における補体活性化因子 C3a 及び受容体 C3aR の役割は議論の余地がある。本研究では常在細菌叢制御下において、C3 欠損マウスを用いた乾癬発症機序の解明を試みた。野生型マウスに比べ C3 欠損マウスは乾癬の増悪化が認められたが、野生型マウスと C3 欠損マウスを同居させた同居群及び別居群に加え、抗生物質投与下においても類似の表現型が得られた。これらの結果から C3 欠損により常在細菌叢非依存的に乾癬が悪化することが明らかとなった。このとき C3 欠損マウスでは表皮の過剰な肥厚が認められた。表皮角化細胞の異常増殖は乾癬の主徴の 1 つである。表皮角化細胞の増殖における C3a/C3aR 軸の役割を評価した結果、C3a タンパク質及び C3aR アゴニストにより表皮角化細胞の増殖が抑制され、この抑制活性は C3aR アンタゴニストにより阻害された。これらの結果より C3a/C3aR 軸は表皮角化細胞の増殖を制御することで、常在細菌叢非依存的に乾癬発症を抑制することが明らかとなった(Exp Anim. 2024 Oct 23;73(4):458-467.)。

<List of Publication>

①論文・総説等

1. Murayama MA. Complement C3 deficient mice show more severe imiquimod-induced psoriasiform dermatitis than wild-type mice regardless of the commensal microbiota. *Exp Anim*. 2024 Oct 23;73(4):458-467.
2. Ohashi A, Murayama MA, Miyabe Y, Yudoh K, Miyabe C. Streptococcal infection and autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024 Feb 23;15:1361123.

②学会発表

1. 浅井健宏, 王辰, 藤井渉, チェンバーズ ジェームズ, 内田和幸, 村山正承, 小川修平, 小川道永, 久和茂, 岩倉洋一郎, 小川哲弘, 角田茂. 遺伝子欠損マウスを用いたオートファジー進行過程に果たす RNase T2 の機能の解析. 第 167 回日本獣医学会学術集会, 北海道, 2024 年 9 月 10-13 日. 口頭発表(優秀発表賞候補演題), ポスター発表.
2. 村山正承. 常在細菌叢非依存的に補体 C3 欠損マウスはイミキモド誘導乾癬が増悪化する. 第 71 回日本実験動物学会総会. 京都府, 2024 年 5 月 29-31 日. ポスター発表.

○神経機能部門

<研究概要>

脳は記憶、学習、注意、意識などの高次認知機能に加え、感覚神経が感知した外界と体内の状態をモニターし適切な生理応答を誘導し生命を維持する重要な機能を持つ。神経機能部門ではこの脳と全身を結ぶネットワーク機能に感覚刺激がどのように影響を与えるのかという問題の解明を、先天的恐怖臭刺激が誘導する人工冬眠状態を題材にして進めた。

脳による生理状態の制御機能は生体の恒常性維持の文脈で理解されることが多いが、冬眠状態のような通常からかけ離れた生理状態を誘導する機能もある。冬眠動物は通常では生存が困難な低体温や低循環状態で生命を維持する。このような耐性は冬季で餌が不足する状況ではエネルギー消費を低下させ生命を維持せざるを得ないという状況に適応的に進化することで獲得されたと考えられる。一方で、低体温や低代謝状態はエネルギー消費を抑制するのみではなく細胞や組織に対して保護的に働くという側面も重要である。

低体温療法は体温、特に脳の温度を物理的な方法で低下させることで神経細胞の酸素要求性を抑制し、心筋梗塞や脳梗塞などで発生する低酸素や虚血による神経細胞の破壊を防ぐ医療技術である。炎症は免疫の過剰な活性化により自己組織が破壊され続ける状態である。さらに、持続する炎症は過剰な組織修復の発生による線維化の原因になり臓器の不可逆的な機能不全を引き起こす。低代謝状態では一般的に免疫機能は低下し炎症は抑制される。従って、人工的に冬眠に類似した低体温・低代謝状態を引き起こす感覚刺激法は医療として利用できる可能性がある。

また、人工的に冬眠様状態を誘導する感覚刺激は冬眠のような極端な低体温で生命機能がどのように維持されるのかという問題を解明するためにも有益である。リスやハムスターは冬眠動物であり 15℃以下の体温でも生命を維持できるが、その際には脳の神経活動が大幅に減少か消失することが様々な実験系で示されてきた。脳では神経活動の維持に最も多くの ATP が利用される。極低体温状態では ATP 合成に必須となる酸素やグルコースを供給する血液循環や呼吸が低下し ATP 合成酵素の活性も低下すると考えられる。従って、通常体温と同様の神経活動を維持することは困難と考えられる。一方で、脳は呼吸、循環、体温、代謝などを制御する生命維持に必須の機能も持つことや、冬眠の前後で記憶は保持できることが示されていることを考慮すると、極低体温状態でも生存や記憶を支える何らかの脳活動は維持されている可能性がある。脳には様々な異なる機能を持つ神経細胞が存在するので、極低体温状態では大半の神経活動の活動が低下しているとしても、一部の神経細胞では何らかの活動が残っている可能性は残る。この可能性を検証するためには、多数の神経細胞の活動を同時計測する単一神経細胞イメージングが有効である。しかし、これを極低体温状態で実施した報告例はない。

ハムスターを低温環境に 2 から 3 ヶ月放置することで冬眠状態を誘導できるが、そのタイミングの制御は困難である。私たちは、強力な先天的恐怖行動を誘導する Thiazoline-related

innate fear odors(TFOs)刺激をマウスに行うことで、体温が 25℃程度にまで低下することを発見した。低温環境での TFO 刺激ではさらなる低体温を誘導できる可能性もある。そこで、リス、ハムスター、マウス、ラットを対象にして TFO を利用して極低体温状態が誘導できる可能性を検証し、いずれの動物種でも全ての個体で共通して体温が 15℃以下になる極低体温を誘導できる TFO を発見した。さらに、少なくとも、ハムスターでは極低体温状態を 2 日維持した後に通常の体温状態に正常に回復させられることを確認した。続いて、本技術を利用し極低体温状態にあるマウスとハムスターの海馬を対象にした単一神経細胞イメージングを実施した。その結果、興味深いことに、ハムスターの海馬では体温 15℃以下の極低体温状態であっても一部の神経細胞が通常体温状態に比較してより強力な神経活動を示すこと、また、この極低温活動性神経細胞がクラスターを形成して局在することを初めて解明した。

私たちは、これまでに TFO は低酸素環境での強力な脳保護作用を誘導することを明らかにしていた。しかし、低酸素脳死の原因や TFO が強力な保護効果を与えるメカニズムは未解明であった。そこで、メタボローム解析、*in vivo* 多色蛍光イメージング、薬理解析などを用いて、低酸素脳死と TFO による保護作用を司る鍵となる分子と神経活動を解明した。さらに、脳保護作用を誘導する新たな TFOs の種類を特定した。

<List of Publication>

①論文・総説等

なし

② 学会発表

招待講演

1. 小早川令子 “先天的恐怖臭刺激が誘導する人工冬眠・生命保護状態” 第 77 回日本自律神経学会総会, 2024 年 10 月 25 日~26 日(京都)
2. 小早川 令子 “Artificial hibernation induced by thiazoline-related fear odors and its application to analysis of neural activities during hibernation” 日本時間生物学会第 31 回学術大会, 2024 年 11 月 16 日-17 日(富山)

ポスター発表

1. 松尾朋彦、林勇一郎、小早川高、小早川令子 “アセチルコリン経路を介した中脳腕膀核による低酸素耐性の制御”第 47 回日本神経科学大会 2024 年 7 月 23 日~27 日 福岡
2. 林勇一郎、小早川高、小早川令子 “広大な空間における歯状回細胞の場所細胞特性” 第 47 回日本神経科学大会 2024 年 7 月 23 日~27 日(福岡)
3. 松田烈士、小早川令子、小早川高 “自律神経機能におけるアストロサイトの役割” 第 47 回日本神経科学大会 2024 年 7 月 23 日~27 日(福岡)

③ 著書

なし

④ 特許

1. 「認知症又はせん妄の予防又は治療剤」小早川高、小早川令子，特願 2024-103558
2. 「神経変性疾患の予防又は治療剤」小早川高、小早川令子，特願 2024-103559

○侵襲反応制御部門

<研究概要>

感覚創薬技術による世界初の人工冬眠・生命保護医療の臨床実用化に向けた研究開発を実施した。私たちが提唱している感覚創薬とは感覚刺激を利用して脳が制御する潜在的な保護作用を誘導する革新的な治療技術である。この技術では、様々な種類のヘテロ環状骨格、または、イソチオシアネート骨格を持つ匂い分子であるチアゾリン類恐怖臭(Thiazoline-related fear odors: TFOs)を利用して三叉・迷走神経の TRPA1 を介して脳幹の三叉神経脊椎路核または弧束核から腕傍核へ至る危機応答経路の活性を制御することで、低体温・低代謝を基盤として危機状態に対する保護作用を伴う人工冬眠・生命保護状態を誘導する。非臨床モデルにおいて、低酸素脳症、脳梗塞、心筋梗塞、敗血症性ショックなどの救急疾患、炎症性疾患、精神疾患などの多様な難治性疾患に対して強力な治療効果を発揮できることが明らかになっている。

TFOs は三叉・迷走神経に発現する TRPA1 に直接結合するリガンドである。TRPA1 は温度や痛覚刺激などの侵害性刺激を感知すると、非選択的に陽イオンの細胞外からの流入発生させるイオンチャネルである。TRPA1 を介した細胞外からのカルシウムイオンの流入は疼痛の感覚や炎症を発生させる原因となる。従って、一般的にこれを阻害するアンタゴニストが治療薬の標的として想定されてきた。一方で、複数種類の TFOs は TRPA1 を介したカルシウムイオンの流入を促すにも関わらず、TRPA1 を介して強力な抗炎症作用に加え鎮痛作用も誘導することが明らかになった。しかし、TFOs と同様に匂い分子でありかつ TRPA1 のアゴニストであるシンナムアルデヒドは抗炎症作用や鎮痛作用を全く示さず、同じく匂い分子であり TRPA1 のアゴニストであるアリルイソチオシアネートは鎮痛どころか逆に鋭い痛みを発生させる。これらの事実から、TRPA1 のアゴニストは痛みや炎症を発生させ、そのアゴニストが治療薬であるという従来の想定では、TRPA1 を介した病態や薬効を理解できないことが明らかと考えられるようになった。さらに、TRPA1 を介して薬効を発揮する TFOs は同じ種類の薬効を共通して誘導するのではなく、TFOs の種類に応じて異なる組み合わせの生理応答セットを誘導できることが明らかになった。このことから適切な種類の TFOs を選択することで目標とする疾患毎に最適な生理応答セットを狙って誘導することが可能になる。従って、感覚創薬は TRPA1 に起因する疾患のみを治療するのではなく、TRPA1 に結合するリガンドの種類を設計することで、任意の生理応答セットを脳に誘導させ病態の治癒や健康増進などの目的を達成する感覚・脳・全身を結ぶプラットフォーム技術であることが明らかになった。

炎症と酸化ストレスは多くの疾患の背景となる。感覚創薬で誘導する人工冬眠・生命保護状態では炎症と酸化ストレスが抑制されるため、広範な疾患群の治療が期待できる。感覚創薬のプラットフォーム技術としての性能を評価するために、様々な病態モデルを対象にした治療効果を解明する多数の共同研究体制を構築した。これまでに複数の新たな疾患モデ

ルに対して感覚創薬技術での極めて強力な治療効果が確認され、臨床実用化のために必要となる特許出願などを行った。いくつかの重要な疾患に関して既存薬の効果を明らかに上回る、あるいは、既存薬では克服困難な課題を解決する効果が確認された。これらの研究体制や成果を活用し感覚創薬という新学術領域や新医療技術領域の構築を進めた。

感覚創薬理論を強化するために重要な課題の一つとして、TRPA1 が結合する TFOs の種類を分類して異なる感覚情報を生成するメカニズムの分子レベルでの解明がある。臨床実用化を想定してヒト TRPA1 を対象にして TFO との複合体の構造を実験的に解明した。この結果に基づいて、TRPA1 はリガンドが結合する部位によって全く異なる応答を誘導することを説明するモデルを開発した。このモデルに従うことで望ましい薬効を誘導するリガンド候補を分子レベルで推定することがある程度までは可能になった。

<List of Publication>

①論文・総説等

なし

② 学会発表

招待講演

1. 小早川高 “低酸素脳死を回避する腕傍核の感覚統合” 第 45 回日本炎症・再生医学会, 2024 年 7 月 17 日 (福岡)
2. 小早川高 “感覚創薬による人工冬眠・生命保護状態の誘導と認知症治療法” 第 43 回日本認知症学会学術集会, 2024 年 11 月 21 日(福島)
3. 小早川高“低酸素脳死を司るアセチルコリンシグナルと腕傍核の感覚統合” 日本薬学会第 145 年会, 2025 年 3 月 27 日(福岡)

ポスター発表

1. 松尾朋彦、林勇一郎、小早川高、小早川令子 “アセチルコリン経路を介した中脳腕傍核による低酸素耐性の制御”第 47 回日本神経科学大会 2024 年 7 月 23 日～27 日 福岡
2. 林勇一郎、小早川高、小早川令子 “広大な空間における歯状回細胞の場所細胞特性” 第 47 回日本神経科学大会 2024 年 7 月 23 日～27 日(福岡)
3. 松田烈士、小早川令子、小早川高 “自律神経機能におけるアストロサイトの役割” 第 47 回日本神経科学大会 2024 年 7 月 23 日～27 日(福岡)

セミナー・研究会

1. 小早川高 “感覚医学・創薬による人工冬眠・生命保護医療の世界初の実用化” 関西共創の場・オールスター研究センター, 2024 年 7 月 30 日(Web 開催)
2. 小早川高 “感覚医学・創薬技術で人工冬眠・生命保護医療の世界初の実現” 新化学技

術推進協会（JACA）技術部会脳科学分科会，2024 年 12 月 11 日(東京)

3. 小早川高 “感覚創薬で人工冬眠・生命保護医療の世界初の実現” 第 3 回 STROMA,
2025 年 3 月 20 日(名古屋)

③ 著書
なし

④ 特許

1. 「認知症又はせん妄の予防又は治療剤」小早川高、小早川令子，特願 2024-103558
2. 「神経変性疾患の予防又は治療剤」小早川高、小早川令子，特願 2024-103559

○ゲノム解析部門

<研究概要>

本部門では、ゲノム情報に基づく個別化医療「Precision Medicine」の推進とゲノム医学の発展を目指し、様々な疾患の発症や予後に関連する遺伝的な因子の探索研究を推進している。研究対象は膨大な情報量をもつヒトゲノム全体であり、高度バイオインフォマティクスと統計遺伝学を駆使した包括的な解析アプローチによる疾患の原因解明に取り組んでいる。

I. メンデル型遺伝病の原因変異解析

家族集積性の強い希少難治性疾患を対象に最先端シーケンサーを用いたゲノムシーケンス解析を実施し、遺伝的な原因の解明と遺伝子変異に応じた個別化医療への発展を目指した研究を進めている。

II. ヒトゲノムリファレンスデータベースの構築

厚生労働科学研究費「難病・がん等の疾患分野の医療の実現化研究事業（疾患群毎の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究）」の支援を受けて構築した「日本人の遺伝子変異データベース（Human Genetic Variation Database: HGVD）」（<http://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/>）は、2013年の公開以来、アクセス数720万件、データダウンロード数22,477件と、国内外から幅広い支持を得ている。現在、本データベースを拡張するために、日本人約18万人のSNPタイピング情報に基づく集団遺伝学的解析から、日本人集団の遺伝的背景を網羅する3,000人を抽出し、全ゲノムシーケンス解析を進めている。本データベースに集約されるゲノム配列情報は、難病の原因変異やがんのドライバー変異の絞り込みだけでなく、ゲノムワイド関連解析におけるジェノタイプ推定に有用であり、今後のゲノム医学研究や個別化医療の推進において重要な情報源となることが期待される。

III. 環境適応に寄与する遺伝形質の探索

低圧低酸素・寒冷等の環境ストレスに対する生理応答の分子機序を解明することは、高血圧や肥満・糖尿病などの遺伝的要因と環境的要因の相互作用で発症するとされる多因子疾患の病因病態解明に役立つと考えられる。これまでに全身・局所的寒冷応答や低圧低酸素応答に関する遺伝形質の同定や分子進化学的解析を進めており、近年は特に、低圧低酸素環境への適応・順応に寄与する遺伝因子に注目している。持続的な低圧低酸素環境に対する生理的適応の遺伝的要因を探索するため、標高約3500m～4000mに居住する南米アンデス高地集団およびネパールのチベット高地集団の遺伝多型と生理測定値を用いた関連解析や進化遺伝学的解析を行なっている。また、チベット高地集団の2型糖尿病に関する遺伝リスク予測について、機械学習により精度の高いモデル構築を

目指している。更に、低地に定住する我々日本人でも低酸素応答の機構が備わっていることから、その機能的潜在性の遺伝要因を明らかにするため、エピジェネティクスの観点から研究を推進している。

IV. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の変異獲得・感染・重症化機構の解明

中華人民共和国武漢より発生したと目される新型コロナウイルス感染症は、突然変異を繰り返しながら感染者を増やし、世界的な感染拡大を引き起こした。当部門では、学内の基礎・臨床部門との連携および東京大学との共同研究により、大阪圏内におけるSARS-CoV-2のゲノム解析および進化学的研究を推進してきた。これまでに約1900検体の全ゲノム配列を用いて変異株の時空間分布解析や自然選択圧の推定などをおこない、感染拡大過程におけるウイルス変異蓄積の分子機構の解明を目指している。

英文原著

1. Huong QTT, Truc LTN, Ueda H, Fukui K, **Higasa K**, Sato Y, Takeda S, Hattori M, Tsukaguchi H. Nerve Enlargement in Patients with INF2 Variants Causing Peripheral Neuropathy and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Biomedicines*. 8;13(1):127, 2025
2. Sasa N, Kojima S, Koide R, Hasegawa T, Namkoong H, Hirota T, Watanabe R, Nakamura Y, Oguro-Igashira E, Ogawa K, Yata T, Sonehara K, Yamamoto K, Kishikawa T, Sakaue S, Edahiro R, Shirai Y, Maeda Y, Nii T, Chubachi S, Tanaka H, Yabukami H, Suzuki A, Nakajima K, Arase N, Okamoto T, Nishikawa R, Namba S, Naito T, Miyagawa I, Tanaka H, Ueno M, Ishitsuka Y, Furuta J, Kunimoto K, Kajihara I, Fukushima S, Miyachi H, Matsue H, Kamata M, Momose M, Bito T, Nagai H, Ikeda T, Horikawa T, Adachi A, Matsubara T, Ikumi K, Nishida E, Nakagawa I, Yagita-Sakamaki M, Yoshimura M, Ohshima S, Kinoshita M, Ito S, Arai T, Hirose M, Tanino Y, Nikaido T, Ichiwata T, Ohkouchi S, Hirano T, Takada T, Tazawa R, Morimoto K, Takaki M, Konno S, Suzuki M, Tomii K, Nakagawa A, Handa T, Tanizawa K, Ishii H, Ishida M, Kato T, Takeda N, Yokomura K, Matsui T, Uchida A, Inoue H, Imaizumi K, Goto Y, Kida H, Fujisawa T, Suda T, Yamada T, Satake Y, Iбата H, Saigusa M, Shirai T, Hizawa N, Nakata K; Japan COVID-19 Task Force; Imafuku S, Tada Y, Asano Y, Sato S, Nishigori C, Jinnin M, Ihn H, Asahina A, Saeki H, Kawamura T, Shimada S, Katayama I, Poisner HM, Mack TM, Bick AG, **Higasa K**, Okuno T, Mochizuki H, Ishii M, Koike R, Kimura A, Noguchi E, Sano S, Inohara H, Fujimoto M, Inoue Y, Yamaguchi E, Ogawa S, Kanai T, Morita A, Matsuda F, Tamari M, Kumanogoh A, Tanaka Y, Ohmura K, Fukunaga K, Imoto S, Miyano S, Parrish F N, Okada Y Blood DNA virome associates with autoimmune diseases and COVID-19. *Nat Genet*. 57(1):65-79, 2025
3. Pezzotti G, **Yasukochi Y**, Ohgitani E, Nakashio M, Shin-Ya M, Adachi T, Yamamoto T, Ikegami S, Zhu W, **Higasa K**, Okuma K, Mazda O. Raman signatures of type A and B influenza viruses: molecular origin of the “catch and kill” inactivation mechanism mediated by micrometric silicon nitride powder. *RSC Chem Biol*. 6(2):182-208, 2025
4. Kondo H, Tsukahara-Kawamura T, Matsushita I, Nagata T, Hayashi T, Nishina S, **Higasa K**, Uchio E, Kondo M, Sakamoto T, Kusaka S. Familial exudative vitreoretinopathy with and without pathogenic variants of Norrin/ β -catenin signaling genes. *Ophthalmol Sci* 100514, 2024

5. Fujiwara K, Inoue T, Kimoto A, Zixian J, Tokuhiko K, Yasukochi Y, Akama TO, Cai CL, Shiojima I, Kimura H, Yoshimura SH, Nakamura T, Hirai M. Spatial organizations of heterochromatin underpin nuclear structural integrity of ventricular cardiomyocytes against mechanical stress. *Cell Rep.* 43(12):115048, 2024.
6. Yoshida T, Nakamoto T, Atsumi N, Ohe C, Sano T, Yasukochi Y, Tsuta K, Kinoshita H. Impact of LAG-3/FGL1 pathway on immune evasive contexture and clinical outcomes in advanced urothelial carcinoma. *J Immunother Cancer.* 12(7): e009358, 2024.

学会発表

1. 林真一，関亮平，佐藤勇輝，大江総一，小池太郎，中野洋輔，岩下洸，平原幸恵，伊藤健，安河内彦輝，日笠幸一郎，北田容章．イペリアトゲイモリ脊髄再生における再生遺伝子の探索と機能解析，第 24 回日本再生医療学会総会，O-29-6，横浜，2025 年 03 月 21 日
2. 林真一，関亮平，佐藤勇輝，大江総一，小池太郎，中野洋輔，岩下洸，平原幸恵，伊藤健，安河内彦輝，日笠幸一郎，北田容章．Identification and functional analysis of regeneration genes in the spinal cord in Iberian ribbed newt, APPW2025（第 130 回日本解剖学会/第 102 回日本整理学会/第 98 回日本薬理学会合同大会），1O19e-04，千葉，2025 年 3 月 17 日
3. 森汐莉，Vu Duc Anh，赤松香奈子，安河内彦輝，日笠幸一郎，坂本毅治．Exploring genes involved in anoikis resistance in ovarian cancer using the CRISPR/Cas9 libraries，第 2 回がんプロ研究シンポジウム，大阪，2025 年 2 月 1 日
4. 多田満里奈，池田宗平，中村正孝，埜中正博，日笠幸一郎，安河内彦輝，高橋牧郎，薬師寺祐介．新規 ZFYVE26 遺伝子変異を認めた遺伝性痙性対麻痺 15 型の 1 例，日本神経学会第 129 回近畿地方会，大阪，2024 年 12 月 7 日
5. 渡邊和華，溝上秀明，松下五佳，安河内彦輝，日笠幸一郎，近藤寛之．家族性滲出性硝子体網膜症の眼底画像の深層学習による遺伝子異常保有者の予測，第 5 回日本眼科 AI 学会，福岡，2024 年 12 月 1 日
6. 森汐莉，Vu Duc Anh，赤松香奈子，安河内彦輝，日笠幸一郎，坂本毅治．CRISPR/Cas9 ライブラリーを用いた卵巣癌のアノイキス耐性遺伝子の探索，第 47 回日本分子生物学会年会，福岡，2024 年 11 月 29 日
7. 島本優太郎，安河内彦輝，村瀬雄士，越川陽介，船槻紀也，緒方治彦，吉村玲児，齋藤竹生，岩田仲生，嶽北佳輝，木下利彦，日笠幸一郎，加藤正樹．本邦におけるうつ病発症に関する遺伝的因子の探索，第 43 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会，徳島，2024 年 10 月 25 日
8. 日笠幸一郎．遺伝情報を用いたヘルスケアシステム構築に向けた取り組み，第 69 回日本人類遺伝学会，札幌，2024 年 10 月 10 日

9. 安河内彦輝, 有馬弘晃, Sweta Koirala, Kishor Pandey, Basu Dev Pandey, 山本太郎. ネパール高地集団における2型糖尿病の遺伝的リスク予測モデルの構築, 第78回日本人類学会大会, O-10, 大阪, 2024年10月13日
10. 安河内彦輝, 有馬弘晃, Sweta Koirala, Kishor Pandey, Basu Dev Pandey, 山本太郎. ネパール高地集団における低圧低酸素応答形質のゲノムワイド関連解析, がんとハイポキシア研究会・低酸素研究会合同学術集会 (HypoxJP 2024), 東京新宿区, 2024年9月7日
11. Arima H, Koirala S, Nishimura T, Yasukochi Y, Yamamoto T. Gender difference and polycythemia associated with polymorphism in rs13419896 and rs2790859 among Tibetan highlanders living in Mustang, Nepal. 7th International Leh Symposium 2024, Session 12: Young Investigator Talks, Leh, India (4-7 August 2024)
12. Hayashi S, Seki-Omura R, Sato Y, Oe S, Koike T, Nakano Y, Iwashita H, Ito T, Yasukochi Y, Higasa K, Kitada M. Chromosomal localization of transcription factor during mitosis were conserved between mammalian and amphibians, Salamander Meeting 2024, Poster Session I, Hiroshima, Japan (31 July 2024)
13. 島本優太郎, 安河内彦輝, 村瀬雄士, 越川陽介, 船槻紀也, 緒方治彦, 吉村玲児, 齋藤竹生, 岩田仲生, 嶽北佳輝, 木下利彦, 日笠幸一郎, 加藤正樹. 本邦におけるうつ病発症に関する遺伝的因子の探索-ゲノムワイド関連解析(GWAS)-, 第21回日本うつ病学会総会, 大阪, 2024年7月12日
14. 佐藤芳憲, 塚口裕康, 日笠幸一郎, 安河内彦輝, 松田文彦, 小岩文彦. 全ゲノムシーケンス(WGS)による我が国の孤発性IgA腎症87症例の疾患ゲノム背景の探索, 第67回日本腎臓学会, 横浜, 2024年6月29日
15. 安河内彦輝. 他種とのゲノム比較から視るヒトの進化, 日本生理人類学会第85回大会フロンティアミーティング・シンポジウム「「ヒト」を俯瞰する—古代人とメダカのゲノム解析から視る—」, 東京, 2024年6月14日
16. 安河内彦輝, 有馬弘晃, Sweta Koirala, Kishor Pandey, Basu Dev Pandey, 山本太郎. ネパールのチベット高地集団における低圧低酸素環境への可塑的な適応分子機序に関する研究, 第44回日本登山医学会学術集会, 3-5, 長野, 2024年6月8日

17. 埜中正博, 安河内彦輝, 日笠幸一郎, 小森裕美子, 磯崎春菜, 浅井昭雄. 二分脊椎症における遺伝子変異と形態異常, 第 52 回 日本小児神経外科学会, シンポジウム「二分脊椎」, S4-1, 富山, 2024 年 6 月 7 日
18. 水野文月, 大橋順, 植田信太郎, 日笠幸一郎, 松田文彦, 黒崎久仁彦. 現代人ゲノムデータによる指標をもちいた劣化 DNA の性別判定, 第 108 次日本法医学会, 岡山, 2024 年 6 月 6 日
19. 緒方治彦, 日笠幸一郎, 影山祐紀, 田原栄俊, 嶋本顕, 嶽北佳輝, 越川陽介, 南畝晋平, 加藤忠史, 木下利彦, 加藤正樹. うつ病患者における末梢血中の循環ミトコンドリア DNA のコピー数とマイクロ RNA 発現量の関連, 第 54 回日本神経精神薬理学会 第 34 回日本臨床精神神経薬理学会 合同年会 JSNP/JSCNP joint meeting, JP5-4, 東京都千代田区, 2024 年 5 月 25 日
20. 島本優太郎, 安河内彦輝, 村瀬雄士, 越川陽介, 船槻紀也, 緒方治彦, 吉村 玲児, 齋藤 竹生, 岩田仲生, 嶽北佳輝, 木下利彦, 日笠幸一郎, 加藤正樹. 本邦のうつ病患者サンプルを用いた疾患発症に関するゲノムワイド関連解析 (GWAS) ~薬物治療反応性への応用を目指して~, 第 54 回日本神経精神薬理学会 第 34 回日本臨床精神神経薬理学会 合同年会 JSNP/JSCNP joint meeting, JP5-4, 東京都千代田区, 2024 年 5 月 25 日
21. 石本敦子, 佐々木香る, 由雄祥代, 多鹿三和子, 中山弘基, 宮崎千歌, 日笠幸一郎, 高橋寛二. 涙道閉塞疾患の涙液中サイトカインと結膜囊マイクロバイオーームの特徴, 第 128 回日本眼科学会, 東京, 2024 年 4 月 19 日

著書

1. Kawaguchi S, Higasa K, Yamada R, Matsuda F. Comprehensive HLA Typing from a Current Allele Database Using Next-Generation Sequencing Data. *Methods and Protocols*: HLA Typing, 67-75, 2024

○ゲノム編集部門

<研究概要>

遺伝子改変マウスを用いた哺乳類の受精メカニズムの解明

男性不妊の原因は複雑で多数の遺伝子が関与していると考えられている。これまでの研究で、オスの生殖器官で高発現している遺伝子が 1000~2000 ほど同定されているが、未だ機能が明らかとなっていないものが多数存在する。

今年度は、CRISPR/Cas9 system を活用し、雄性生殖機能に関連すると考えられる 4 つの遺伝子 (*Adam20*, *Adam25*, *Adam39*, *Sh3d21*) を欠損させたマウスを解析した。これらの遺伝子はいずれも精巣に高発現しており、男性生殖において重要な役割を担っていると推測されていた。特に *Adam20* に関しては、中国の研究グループが不妊男性のゲノム解析を行い、*ADAM20* のヘテロ変異によって精子卵子融合障害が引き起こされると報告している (Sha YW et al., *Oncotarget* 9(2) 2086-2091. 2018)。マウスの *Adam20* 遺伝子座に隣接する *Adam25* と *Adam39* は、ヒト *ADAM20* ホモログと考えられているため、我々は *Adam20*, *25*, *39* triple 欠損マウスの作製を試みた。

これらの遺伝子を欠損させたマウスを作成し繁殖実験を行った結果、いずれの遺伝子欠損マウスにおいても、精子の形態や運動能力、受精能力に異常は見られず、繁殖能力にも問題がないことが確認された。

次世代シーケンサーの技術革新により、ゲノム解析は大きく進展し、疾患の原因となるヒトゲノム変異を正確に同定することが可能になった。しかし、特定された遺伝子の欠損や異常が実際に生体内で疾患を引き起こしているかを検証することは不可欠である。

この検証において、遺伝子欠損マウスモデルの活用は疾患原因遺伝子を正確に特定するための強力な研究手法となっている。本学ではヒトの様々な疾患原因遺伝子を同定するために、ゲノム解析が推進されている。今後は遺伝子欠損マウスを用いた実験により、ゲノム解析で発見された変異と疾患との因果関係を生体レベルで証明するとともに、疾患メカニズムの理解や新たな治療標的の発見へと繋げていきたい。

配偶子形成過程におけるマイナーイントロン・スプライセオソームの機能解析

スプライシングは真核生物に特有の遺伝子発現機構であるが、大部分を占めるメジャーイントロン・メジャースプライセオソームに加え、これらとよく似たマイナーイントロン・マイナースプライセオソームという特異な経路がある。マイナーイントロンはマイナースプライセオソームでのみ切り出される。マイナースプライセオソームの点突然変異は MOPD1 や Roifman 症候群、Lowry-Wood 症候群の原因とされ、低身長、精神発達遅滞、骨形成異常など正常な組織の成長が阻害され、ノックアウトモデル動物は発生初期での致死性が認められるため、マイナーイントロン・スプライセオソームは組織の正常な成長に必要であると考えられるが、酵母や線虫などマイナーイントロン・スプライセオソームをほとんど持たな

い生物も存在し、メジャーイントロン・スプライセオソームとよく似た機構ながら、スプライシングをするだけの機構を追加で持つ生物学的意義は不明瞭である。近年のゲノム情報の高精度化に伴ってマイナーイントロンの遺伝子中での局在がより正確に明らかとなったが、600-700 あるそれら遺伝子のうち、100 個ほどが精子形成関連遺伝子であることが判明した (Olthof A et al., *BMC Genomics*, 20(1), s128-019-6046-x. 2019)。本研究では、精子形成におけるマイナーイントロン・マイナースプライセオソームの機能解析を行ってきており、①マイナースプライセオソームの発現が精子形成過程において一定の消長を示し、積極的な発現制御メカニズムがあること②精子形成特異的なマイナースプライセオソーム阻害実験から、マイナーイントロンのスプライシングが減数分裂特異的染色体構造の維持に重要なこと③精子形成遺伝子に脊椎動物特異的なマイナーイントロンの集積があり、精子形成過程の進化においてその獲得が重要であったことを見出した。

精子形成過程の異常は成体の生存に影響を及ぼさないため、上述のようにマイナーイントロン・スプライセオソームの異常を強く起こしても生体での解析ができる。ゆえに、既存の変異体解析よりも深くこれら因子の振る舞いを見ることができると、有用な系である。しかし、既存のスプライセオソームの阻害実験では直接その存在意義を問うことはできない。今後は、各マイナーイントロン保有遺伝子のマイナーイントロンの除去、メジャーイントロンへの改変を、近年隆盛著しいゲノム編集技術を以て個体レベルで行い、その遺伝子発現に及ぼす影響を探り、生殖医療における新しい判断基準としてのマイナーイントロン・スプライセオソームの全容を見ていきたい。

<List of Publication>

① 論文・総説等

1. Kondo N, Mimori-Kiyosue Y, Tokuhiro K, Pezzotti G, Kinashi T

The autophagy component LC3 regulates lymphocyte adhesion via LFA1 transport in response to outside-in signaling.

Nat Commun. 16(1):1343. 2025

2. Fujiwara K, Inoue T, Kimoto A, Zixian J, Tokuhiro K, Yasukochi Y, Akama TO, Cai CL, Shiojima I, Kimura H, Yoshimura SH, Nakamura T, Hirai M.

Spatial organizations of heterochromatin underpin nuclear structural integrity of ventricular cardiomyocytes against mechanical stress.

Cell Rep. 43(12):115048. 2024

3. Nguyen TTT, Tokuhiro K, Shimada K, Wang H, Mashiko D, Tonai S, Kiyozumi D, Ikawa M.

Gene-deficient mouse model established by CRISPR/Cas9 system reveals 15 reproductive organ-enriched genes dispensable for male fertility.

Front Cell Dev Biol. 12:1411162. 2024

4. Pham AH, Emori C, Ishikawa-Yamauchi Y, Tokuhiro K, Kamoshita M, Fujihara Y, Ikawa M.

Thirteen Ovary-Enriched Genes Are Individually Not Essential for Female Fertility in Mice.

Cells. M13(10):802. 2024

5. Suzuki A, Yabuta N, Shimada K, Mashiko D, Tokuhiro K, Oyama Y, Miyata H, Garcia TX, Matzuk MM, Ikawa M.

Individual disruption of 12 testis-enriched genes via the CRISPR/Cas9 system does not affect the fertility of male mice.

J Reprod Immunol. 163:104252. 2024

② 学会発表

1. 竹本 一政

「精子形成過程におけるマイナーイントロンの機能解析」

第5回有性生殖研究会「生殖研究の異分野融合」, 2024年3月6日～3月8日 三島

2. 徳弘 圭造

「哺乳類における多精子受精阻害機構の解明」

第42回日本受精着床学会総会・学術講演会, 2024年8月22日～8月23日 大阪

3. 嘉数 圭祐, 福成 温, 徳弘 圭造, 田中 宏光

「アルツハイマー病モデルマウス 5XFAD の認知症発症は、HASPIN 阻害剤クメストロールを多く含むモヤシの経口摂取により抑制される」

日本アンドロロジー学会 第43回学術大会, 2024年6月8日～6月9日 東京

③著書

＜研究概要＞

空間・一細胞トランスクリプトーム解析による大腸がん発がん過程での免疫抑制機構の解明

腺腫から孤発性大腸がん (colorectal cancer, CRC) への進行を促進する細胞間相互作用因子は未だ明らかになっておらず、それが患者の生存率の向上を妨げている要因となっている。私たちは、腺腫と癌を含む早期大腸がん 5 症例および進行大腸がん 1 症例を対象に空間トランスクリプトミクス解析を行った。腫瘍微小環境 (TME) 内の細胞間相互作用を明らかにするために、単一細胞レベルでの共局在解析に深層生成モデルを用い、さらに単一細胞トランスクリプトームデータと組み合わせて、CRC 患者における臨床的意義を評価した。その結果、大腸がん細胞は腺腫とがんの移行部位において制御性 T 細胞 (Treg) と共局在していることが明らかになった。早期の発がん過程において、腺腫およびがん上皮細胞と Treg との共局在に基づく細胞間相互作用の推定により、腫瘍上皮細胞から Treg に送られる代表的なシグナル分子としてミッドカイン (midkine, MDK) が浮上した。また、MDK 高発現の CRC 細胞と SPP1 陽性マクロファージおよび間質細胞との相互作用が、TME 内の免疫抑制機構の基盤であることが示された。さらに、MDK の受容体として Syndecan-4 (SDC4) を同定し、それが上皮細胞と Treg との共局在と関連していることが分かった。最後に、大腸がんの臨床データセットを用いた解析により、MDK および SDC4 の発現上昇は、全生存率の低下と相関することが示された。以上の結果より、MDK は、Treg による腫瘍増殖に対する免疫寛容に関与しており、MDK を介した TME 形成は、大腸がんの早期診断および治療における有望な標的となる可能性が示された。これらの研究成果について、*EBiomedicine* 誌に論文発表を行った。

B 型肝炎ウイルスの cccDNA 維持機構を標的とした核酸医薬の開発

B 型肝炎ウイルス (HBV) は、世界中で多くの人々に感染しているウイルスである。HBV 感染はしばしば肝線維症や発がんを引き起こすため、HBV に対する治療薬の開発は急務であった。HBV 感染を根本的に排除するには、共有結合環状 DNA (cccDNA) の産生を防ぐ治療薬が必要であったが、現在のところそのような薬剤は存在していなかった。宿主因子である DOCK11 (dedicator of cytokinesis 11) は、*in vitro* において HBV cccDNA の合成と維持に関与していることが知られていた。しかし、*in vivo* で HBV cccDNA を除去する標的としての DOCK11 の有効性は明らかではなかった。そこで本研究では、DOCK11 阻害剤が HBV 感染マウスモデルにおいて cccDNA の産生を抑制するかどうかを検討した。DOCK11 配列を標的とするトコフェロール結合ヘテロギャプマー (gapmer/相補 RNA からなる DNA/RNA 二重鎖) は、HBV 感染ヒト肝細胞キメラマウスの肝臓において DOCK11 の発現を部分的に抑制したが、HBV cccDNA の量は減少しなかった。また、この処置によりマウスの体重減少および血清中のヒ

トアルブミン濃度の低下が認められた。一方で、DOCK11 に特異的な化学修飾 siRNA をリポドナノ粒子に封入して投与したところ、副作用を伴わずに DOCK11 の発現が抑制され、HBV cccDNA の量も減少した。以上の結果から、肝細胞内の DOCK11 を標的とした核酸医薬は、HBV cccDNA を *in vivo* で減少させる有望な抗 HBV 治療薬となり得ることが示唆された。これらの研究成果について、Molecular Therapy Methods & Clinical Development 誌に論文発表を行った。

肝細胞がん発症における Mint3 の役割の解明

Mint3 は、好氣的 ATP 産生を促進し、その結果として低酸素誘導因子 1 (HIF-1) の核内移行と血管新生関連遺伝子の活性化を引き起こすことが知られている。ただし、Mint3 がいつ、どのように活性化されるのか、また肝細胞がん (HCC) の発がんに関与しているかどうかは明らかではなかった。本研究では、外科的に切除された HCC 組織における Mint3 の発現を解析した。さらに、Mint3 のノックダウンが患者由来 HCC 細胞株におけるスフェロイド形成能および免疫不全マウスにおける皮下腫瘍形成に与える影響を評価した。また、化学物質による HCC 発生モデルを用いて、Mint3 ノックアウトマウスにおける発がん抑制効果も検討した。その結果、Mint3 は高分化型 HCC において過剰に発現しており、血管新生が顕著でないにもかかわらず HIF-1 標的遺伝子の活性化が認められた。Mint3 のノックダウンは、患者由来 HCC 細胞株において HIF-1 標的遺伝子の発現を抑制し、スフェロイド形成能を低下させた。また、免疫不全マウスにおいても皮下腫瘍の形成が抑制された。さらに、N-ニトロソジエチルアミン (DEN) または DEN と CC1₄を用いて誘導された HCC モデルにおいて、Mint3 ノックアウトマウスでは対照マウスと比較して HCC の発生が著しく抑制されていた。以上の結果から、Mint3 は腫瘍が低酸素状態に至る前の早期 HCC の段階において、HIF-1 標的遺伝子を活性化することにより発がんに関与していることが明らかとなった。本研究により、Mint3 は、HCC の早期発生を防ぐための分子標的となり得ることが示された。これらの研究成果について、International Journal of Molecular Sciences 誌に論文発表を行った。

<List of Publication>

① 論文・総説等

原著論文

*: corresponding author

1. Nishitani M, Okada H, Nio K, Hayashi T, Terashima R, Iida N, Shimakami T, Takatori H, Honda M, Kaneko S, **Sakamoto T***, Yamashita T*. Mint3 as a Molecular Target Activated in the Early Stage of Hepatocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 26, 1430, 2025.

2. Nakano Y, Masuda T, Sakamoto T, Tanaka N, Tobo T, Hashimoto M, Tatsumi T, Saito H, Takahashi J, Koike K, Abe T, Ando Y, Ozato Y, Hosoda K, Hirose K, Higuchi S, Ikehara T, Hisamatsu Y, Toshima T, Yonemura Y, Ogino T, Uemura M, Eguchi H, Doki Y, Mimori K*. SHARPIN is a novel gene of colorectal cancer that promotes tumor growth potentially via inhibition of p53 expression. *Int J Oncol.* 65, 113, 2024.
3. Okada H*, Sakamoto T*, Nio K, Li Y, Kuroki K, Sugimoto S, Shimakami T, Doi N, Honda M, Seiki M, Kaneko S, Yamashita T. Lipid nanoparticle-encapsulated DOCK11-siRNA efficiently reduces hepatitis B virus cccDNA level in infected mice. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 32, 101289, 2024.
4. Hashimoto M, Kojima Y, Sakamoto T*, Ozato Y, Nakano Y, Abe T, Hosoda K, Saito H, Higuchi S, Hisamatsu Y, Toshima T, Yonemura Y, Masuda T, Hata T, Nagayama S, Kagawa K, Goto Y, Utou M, Gamachi A, Imamura K, Kuze Y, Zenkoh J, Suzuki A, Takahashi K, Niida A, Hirose H, Hayashi S, Koseki J, Fukuchi S, Murakami K, Yoshizumi T, Kadomatsu K, Tobo T, Oda Y, Uemura M, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Oshima M, Shibata T, Suzuki Y, Shimamura T*, Mimori K*. Spatial and single-cell colocalisation analysis reveals MDK-mediated immunosuppressive environment with regulatory T cells in colorectal carcinogenesis. *EBiomedicine*. 103, 105102, 2024.
5. Guo Y, Kasai Y, Tanaka Y, Ohashi-Kumagai Y, Sakamoto T, Ito T*, Murakami Y*. IGSF3 is a homophilic cell adhesion molecule that drives lung metastasis of melanoma by promoting adhesion to vascular endothelium. *Cancer Sci.* 115, 1936-1947, 2024.

② 学会発表

1. 森汐莉, Vu Duc Anh, 赤松香奈子, 安河内彦輝, 日笠幸一郎, 坂本毅治, CRISPR/Cas9 ライブラリーを用いた卵巣癌のアノイキス耐性遺伝子の探索、第 47 回日本分子生物学会年会、2024 年
2. 生駒 龍興, 坂本 毅治, 森 汐莉、膀胱癌発がんモデルにおける Mint3 が及ぼす影響、第 83 回日本癌学会学術総会、2024 年

3. Vu Duc Anh, 坂本 毅治, 森 汐莉, Exploring genes involved in anoikis resistance in ovarian cancer using the CRISPR/Cas9 libraries、第 83 回日本癌学会学術総会、2024 年
4. 河原舞理恵, 舩城桐子, 伊東剛, 坂本毅治, 片山量平, 村上善則、遺伝子改変マウスモデルを用いた細胞接着分子 CADM1 による小細胞肺癌悪性化機構の解析、第 83 回日本癌学会学術総会、2024 年
5. 橋本 雅弘, 小嶋 泰弘, 坂本 毅治, 増田 隆明, 井上 彬, 波多 豪, 植村 守, 江口 英利, 土岐 祐一郎, 鈴木 穰, 島村 徹平, 三森 功士、消化管がん治療と診断における分子メカニズムとバイオマーカー、第 83 回日本癌学会学術総会、2024 年
6. 田中 伯享, 坂本 毅治、KRAS 阻害剤による HIF-1A の発現制御機構、第 83 回日本癌学会学術総会、2024 年
7. Vu Duc Anh, 田中伯享, 坂本毅治、CRISPR/Cas9 ライブラリーを用いた卵巣がんのアノキス耐性に関わる遺伝子の網羅的探索、第 33 回日本がん転移学会学術集会・総会、2024 年
8. 生駒龍興, 森汐莉, 坂本毅治、Mint3 が膀胱癌の発がんから転移を促進させる、第 33 回日本がん転移学会学術集会・総会、2024 年
9. 田中伯享, 坂本毅治、KRAS 阻害剤による HIF-1alpha の翻訳制御、第 28 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2024 年

○テニユアトラック部門

<研究概要>

当部門では、体内時計の中核である視交叉上核（SCN）を多能性幹細胞（ES/iPS 細胞）から誘導する技術を確立しており、この実験系をヒト iPS 細胞に応用することでヒト SCN を試験管内で作製し、体内時計時刻を劇的に変化させる新規睡眠薬の創薬を目的としている。

体内時計について

私たちの体には、体内時計と呼ばれる体内の時間軸を調整するシステムが存在する。概日時計とも呼ばれるこのシステムによって、私たちは朝自然に目が覚め、夜は自然に眠くなる。このような睡眠覚醒リズム以外にも、喘息発作は明け方に多く、心筋梗塞や脳梗塞は午前中に多い、といったような様々な疾患の発症や、血圧・体温調節、ホルモン分泌、細胞分裂などの生理現象においても起こりやすい時間帯が存在し、体内時計によって制御されている。

体内時計の中核 視交叉上核

全身のほぼすべての細胞が時計を持っているが、それぞれがバラバラの時を刻んでは全身としての統率が取れない。そこで、中核として機能しているのが脳の視交叉上核（SCN）である。SCN は光など外界からの刺激を受け取り、液性因子や神経投射を介して全身の細胞の時計の制御と同調を担っている。

SCN オルガノイドの作製

われわれはこの概日リズムの中核である SCN に着目し、機能的な体内時計中核（視交叉上核：SCN）のオルガノイドでは、SCN の内部構造が再現され、SCN でしか観察できない細胞時計の同期持続振動が観察され、移植による行動リズム回復もみられている。さらに、成体視床下部のわずか 0.7%に過ぎない SCN が 20%以上誘導されており、時計中核はどのように分化してくるのかの観察のために時系列の scRNA Seq の解析をおこなったところ、SCN の系譜が明らかとなった。以上の通り、われわれは世界ではじめて多能性幹細胞から成熟機能的 SCN を高効率で誘導し、成熟させることに成功した。（Tamiya（責任著者），et al, submitted, 特願 2023-087986・PCT/JP2024/19660）。

ヒト iPS 細胞への応用 創薬へ

現代社会における夜間の光や交代勤務（就労人口の約 2 割）は体内時計を狂わせ、がん・精神疾患・生活習慣病、寿命短縮につながる。高齢者が入院時などに高頻度に発症する“せん妄”においても昼夜逆転は必発であり、概日時計とは密接な関係が存在する。概日リズム睡眠障害などの治療に処方される睡眠薬の大半は脳活動を抑えるが体内時計異常は是正できず、既存の体内時計作動薬の作用は弱く交代勤務等の急激な環境変化への適応は困難である。

体内時計の研究は細胞内でのネットワークは非常に解明されてきたものの、それぞれの細胞間ネットワークや全身の細胞への制御システム、ヒトにおける SCN の役割などは未解明点が多い。現状ではマウスを用いた研究以外はほとんどされておらず、ヒトでの研究は被験者を過酷な環境に 2～3 週間隔離するなどの必要があり、被験者の負担が大きく、倫理的制約が大きい。

そこで、マウス ES 細胞から作製した SCN オルガノイドの実験系をヒト iPS 細胞に応用することで、ヒトでの SCN による全身の体内時計の制御機構を解明するとともに、新規睡眠薬の創薬を目指している。具体的には、SCN オルガノイドを用いた体内時計時刻を劇的に変化させる新規薬剤の開発を目指している。そして、この薬を一粒飲めば、不規則な生

活をしても調子が良くて寿命も縮まず、快適な海外出張や交替勤務が可能になる、そんな薬剤の開発を目指していきたい。

(参考文献 株式会社 NTS 「オルガノイド研究」 2024)

<List of Publication>

①論文・総説等

1. **田宮寛之**, 体内時計中枢オルガノイドの作製. オルガノイド研究 ～培養・作製, 活用, 臨床応用～, 谷口英樹 (編) 株式会社エヌ・ティー・エス 2024 第1編 三次元オルガノイドに関連する基盤技術, 第4章多能性幹細胞由来オルガノイドの作製, 第1節, 77-86, 2024年8月.
2. **田宮寛之**, 時計遺伝子レポーターES/iPS細胞を用いた体内時計・睡眠覚醒リズム研究. オルガノイド研究 ～培養・作製, 活用, 臨床応用～谷口英樹 (編) 株式会社エヌ・ティー・エス 2024. 第2編 オルガノイドを用いた基礎研究, 第2章分析・解析手法の開発 第3節, 235-243, 2024年8月.

②学会発表

1. **Tamiya H**, Ukai H, Inokawa H, Ogawa S, Yagita K, Eiraku M. Establishment of In Vitro Induction Method for Functional Suprachiasmatic Nucleus. Sapporo Symposium on Biological Rhythm 2024 (生物リズムに関する札幌シンポジウム 2024) 2024/8/9-8/10, 札幌 (ポスター)
2. **Tamiya H**, Ukai H, Inokawa H, Ogawa S, Yagita K, Eiraku M. Establishment of In Vitro Induction Method for Functional Suprachiasmatic Nucleus. The 7th Asia Forum on Chronobiology 2024 (第7回アジア時間生物学フォーラム 2024) 2024/8/11-8/12, 札幌 (ポスター)
3. **田宮寛之**. ES/iPS細胞から試験管内で脳を創り, 体内時計創薬を目指す. 京都大学 iPS細胞研究所 愛知県立旭丘高校 理科特別講座. 2024/10/1, 京都 (招待講演)
4. **田宮寛之**. 体内時計中枢オルガノイドの製造方法. ACTjapan 医薬・医療機器 WISH&SEEDs マッチング会, 2024/11/17, 大阪 (招待講演)
5. **田宮寛之**. 試験管内で脳を創り、体内時計創薬を目指す. 関西医科大学 研究トークランチ. 2024/11/19, 大阪 (講演)
6. **田宮寛之**. 試験管内で脳を創り, 体内時計創薬を目指す. 関西医科大学 精神神経科講演会. 2025/1/20, 大阪 (招待講演)

7. 田宮寛之. 脳オルガノイドを用いた睡眠覚醒リズムの解析. 日本視覚学会 2025 年冬季大会セッション 9 シンポジウム 「感覚知覚の構築: 脳オルガノイドの視点より」 2025/1/23, 東京 (招待講演)
8. 田宮寛之. 新規眠剤創薬を目指した時計中枢オルガノイドの研究開発. 大阪大学大学院 医学系研究科細胞生物学セミナー, 2025/2/6, 大阪 (招待講演)

○総合研究施設

関西医科大学附属生命医学研究所総合研究施設（以下総研）は、平成 25 年 4 月の枚方学舎移転後、臨床系総合研究施設（以下臨床系総研）を新設し、運営してきた。臨床系総研の責任者が副施設長を兼ねること、総研の利用代表者は施設を利用する各講座・部門・教室等部署の教授又は所属長により推薦された代表者とする、総合研究施設運営委員会（施設長・副施設長・生体情報部門長と、大学院医学研究科委員会の互選による委員 2 名、臨床系総研連絡会で選出された委員 1 名、専門性を鑑みて施設長が指名する委員 1 名、利用代表者会議で選出された委員 2 名、事務長）が予算、運営に関わる制度の改廃、利用規則違反者の措置及び利用代表者会議で必要とされた審議事項の審議を行うこと、総合研究施設利用代表者会議（総研運営委員会の構成員と利用代表者）において施設の利用及び管理運営について協議及び審議し、必要と認めたものについては運営委員会の審議に付するための提案をすることはこれまでどおりである。なお規定改定により、令和 2 年度以降事務長は研究部部長が兼ねることとなった。

組織の変遷（令和 2 年度以降）

施設長	令和 2 年度～	小林拓也
副施設長	平成 25 年度～令和 4 年度	伊藤量基
	令和 5 年度～	神田晃
生体情報部門長	平成 23 年度～至現在	松田達志
大学院医学研究科委員会の互選による委員		
	令和 2 年度	人見浩史 木梨達雄
	令和 3 年度～令和 4 年度	人見浩史 六車恵子
	令和 5 年度～令和 6 年度	人見浩史 大隈和
臨床系総研連絡会で選出された委員		
	平成 26 年度～	塚口裕康
利用代表者会議で選出された委員		
	令和 2 年度	日笠幸一郎 神田晃
	令和 3 年度	海堀昌樹 小原圭吾
	令和 4 年度	海堀昌樹 坂本毅治
	令和 5 年度～令和 6 年度	佐竹敦志 松浦徹
事務長	令和 2 年度～令和 5 年度	奥田耕市
	令和 6 年度～	上田晴之

齊藤育、権田裕之、宮田かほるの 3 名の技師が機器の維持・管理、利用者への使用方法説明等の業務にあたっている（令和 5 年 11 月より権田休職）。光顕及び電顕の標本作製、DNA シーケンス等の受託業務は従来通り各担当技師が行っている。平成 25 年 6 月～令和

5 年 12 月坂田喜子研究支援者が臨床綜研・SpectCT・3D プリンターの管理運営を、令和 5 年 5 月～令和 6 年 8 月谷川佑加理研究支援者が主に臨床綜研・FCM 装置の管理運営を担当していた。令和 6 年 4 月病理学講座より徳山陽子が着任、森部江美子が入職。徳山は臨床綜研の管理運営業務と標本作製を、森部がバイオインフォマティクスと FCM をそれぞれ担当する運びとなった。同 9 月より臨床綜研が学内委託業務を行うことになり、主に両名によりそのサポートを行っている。令和 6 年度中の委託業務の内訳は下記の通り。

令和6年9月～

受託業務	件数
核酸抽出	299
cDNA作製	36
qPCR請負	81
DNAシーケンス請負	38
ELISA請負	36
電験標本作製	2
標本作製（包埋・薄切・HE）	1,394
バイオインフォマティクス請負	5
サポート業務	
マイクロダイセクション	11
BONDIII	125
その他（実験指導・技術相談等）	27
合計	2,054

予決算

令和 2、3 年度は 32,187,000 円。令和 4 年度予算は DNA シーケンサー・FCM 解析装置更新費用 30,000,000 円を含む 62,257,000 円。令和 5 年度予算は安全キャビネット点検費用・新規機種購入費用等を含む 38,294,000 円。令和 6 年度はオープンラボ 1 と光学顕微鏡室を P2 レベルにするための安全キャビネット購入費用を含む 40,194,000 円。

		令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度	令和6年度
運営費	消耗品費	14,998,164	14,500,000	13,725,801	9,952,245	13,206,599
	修繕費	10,826,230	7,500,000	7,016,993	8,072,350	12,763,025
	業務委託費	5,764,550	6,200,000	6,381,680	8,843,725	7,282,484
	その他支出	0	0	3,636	34,510	304
	戻入金	-10,231,824	-7,000,000	-6,627,092	-6,671,785	-7,717,275
	小計	21,357,120	21,200,000	20,501,018	20,231,045	25,535,137
機器備品費		10,829,760	9,670,000	40,341,576	16,626,819	15,120,711
執行額合計		32,186,880	30,870,000	60,842,594	36,857,864	40,655,848

機器備品の整備

令和 2 年度：令和 2 年度文科省 1/2 助成により倒立型リサーチ顕微鏡システム、令和 2 年度文科省 2/3 助成により Attune NxT フローサイトメーターアップグレードが導入された。機器備品費により超遠心機用アングルローターを購入した。

令和 3 年度：令和 2 年度文科省 2/3 助成により単一細胞解析システムを導入した。機器備品費により Imaris の upgrade 及び高機能高速冷却遠心機の更新を行った。

令和4年度：機器備品費により DNA シーケンサー・細胞解析機 2 台の増設を含む 7 件の機器更新等を行った。令和4年度私学助成予算・間接経費・各講座拠出金により質量分析装置 Orbitrap が設置された。間接経費により、バーチャルスライドシステム VS200 等 2 件の機器導入及び 1 件のバージョンアップが行われた。

令和5年度：R5 年度文科省 1/2 助成により高精度ハイスループット分子間相互作用解析 Octet RH96 の導入、R5 年度文科省 2/3 助成により共焦点レーザー走査型顕微鏡 FV3000 用多色レーザー・検出器増設が行われた。総研機器備品費によりリアルタイム PCR・FUSION solo S 蛍光アップグレード含む 5 件の機器更新等を行った。間接経費により走査電顕・共焦点レーザー顕微鏡の導入を含む 5 件の装置の導入もしくはアップグレードが行われた。

令和6年度：R6 年度文科省 1/2 助成によりハイスpek フローサイトメーターシステム BD FACSDiscover S8 の導入、R6 年度文科省 2/3 助成により低ダメージセルソーター SONY SH800 の導入が行われた。総研機器備品費により、生体試料の調製から観察まで一貫して P2 レベルで行う事ができるよう光学顕微鏡室・オープンラボ 1 にそれぞれ安全キャビネットを整備した。薬用保冷庫・実験台の更新及び顕微鏡ソフトウェアの更新を行った。9 月から臨床系総研で委託業務を開始するにあたり、研究医長会議で多数要望のあったパラフィンブロック作製・薄切、Dry 解析に関連する装置の整備・「研究課題の成果実現の為に支援して欲しい具体的なニーズ（機器購入）」のアンケートの結果導入された蛍光顕微鏡・解析ソフトウェア Cell3iMager・総研からの要望により FUSION solo S 及び CryoStar NX70 が間接経費により導入された。

	設備名/機器名		システム総額	総研負担額
令和2年度	スイングローター P40ST	総研機器備品費		2,191,200
	倒立型リサーチ顕微鏡システム IXドラゴンフライシステム	R2年度文科省1/2助成	69,534,300	大学負担
				34,767,300
	Attune NxT フローサイトメーターアップグレード	R2年度文科省2/3助成	11,820,930	4,773,930
令和3年度	IMARIS upgrade	総研機器備品費		3,707,000
	高機能高速冷却遠心機 Avanti JXN-30			3,498,000
	単一細胞解析システム			
	細胞・組織ピッキング装置 UnipicK+ (ブリッジ付)	R3年度文科省2/3助成	7,425,000	2,475,000
令和4年度	ジェネティクアナライザ 3500			17,446,000
	細胞破砕機 Picoruptor			4,092,000
	オーバーヘッドスターラー			282,150
	Attune 2laser&laser	総研機器備品費		12,512,500
	Attune autosampler追加			2,999,700
	ゲル撮影装置 GelDocGo			1,155,000
	総研モニターシステム LAN工事			1,854,226
	質量分析装置 Orbitrap	令和4年度私学助成予算 間接経費 各講座拠出金 以上により購入	83,061,000	0
	卓上超遠心機 OptimaMAX-XP			6,251,410
	Attune 1laser 4laser へ upgrade	間接経費		12,868,900
	バーチャルスライドシステム VS200			52,404,495
	シングルセル解析プラットフォーム Chromium iX	光免疫医学研究所予算		0

	設備名/機器名		システム総額	総研負担額
令和5年度	リアルタイムPCR RotorGeneQ 2plex system	総研機器備品費		2,324,960
	培養顕微鏡 CKX53			725,109
	FUSION solo S 蛍光アップグレード 近赤外・赤外落射光源			2,170,300
	LSM700 レーザー 488Laser			4,811,400
	ラボ用オートクレーブ LSX300			589,050
	高精度ハイスループット分子間相互作用解析 Octet RH96	R5年度文科省1/2助成	82,183,002	0
	共焦点レーザー走査型顕微鏡 FV3000用多色レーザー・検出器増設 514nm/594nm/730 Laser 赤外検出器 制御PC更新 3Dデコンボリューション	R5年度文科省2/3助成	18,018,000	6,006,000
	共焦点レーザー顕微鏡 FV4000RS	間接経費		39,363,500
	走査電顕 SU8600 MiniscopeTM4000Plus II			59,400,000
	Attune upgrade Yellow/Violet Lazer AutoSampler			12,743,500
令和6年度	プレートリーダー VariokanLUX			5,252,500
	什器			584,430
	ハイスベックフローサイトメーターシステム BD FACSDiscover S8(349/405/488/561/638nm)	R6年度文科省1/2助成	114,199,250	0
	低ダメージセルソーター SONY SH800 (488/561nm)	R6年度文科省2/3助成	23,415,711	7,805,711
	ハイブリッドセルカウント EVENCE BZ-X810 ソフトウェア	総研機器備品費		2,997,500
	CLASS II 安全キャビネット OL1			1,564,750
	CLASS II 安全キャビネット 光学顕微鏡室			1,679,150
	薬用保冷庫 FCM室 (標本作製室)			490,600
	特注サイド実験台 FCM室 (標本作製室)			583,000
	湯浴式パラフィン伸展器	間接経費	188,100	0
	インキュベーター 2台		375,870	
	密閉式自動固定包埋装置		6,732,022	
	パラフィン包埋ブロック作製装置		2,276,043	
	標本ブロック加湿器		237,600	
	パラフィン伸展器		267,300	
	リトラトーム		1,356,300	
	生化学実験室1 電源増設工事		220,000	
	総合研究施設 (6 階) パーテーション工事細胞解析室		385,000	
	SequencerHDD増設		3,039,300	
	ComputeNode		1,977,800	
	蛍光顕微鏡・解析ソフトウェア Cell3iMager		13,990,000	
	ケミルミイメーシングシステム FUSION solo S		7,447,000	
	クリオスター CryoStar NX70		7,544,900	
	クリオスター CryoStar NX70	iPS・幹細胞応用医学より移管		0

総研利用登録者数の変遷

	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度	令和6年度
登録者数	402	389	406	410	420
登録者中 大学院生 (博士課程・修士課程)	70	77	91	87	90
登録者中 学部学生 (医学部・リハ学部・看護学部)	38	25	26	22	26

主な装置の使用状況

設置場所別に過去 10 年の使用実績を次ページに示す。表に記載の機種以外にも総研は多数の機器・装置を所有しており、研究者のニーズに応えるべく努めている。

購入年度	設備名	設置場所	2015年度～2024年度 (H27～R6)までの 利用累計回数
H26	MACS組織細胞精製システム (AutoMacsPRO gentleMACS)	オープンラボ1・FCM(BSL1)	469
H28	3Dプリンターシステム (EDEN260VS)	オープンラボ1	290
H27	遺伝子解析装置 (nCounter DX Analysis System-FLEX)	オープンラボ1	99
H23	質量顕微鏡質量顕微鏡 (質量顕微鏡特型機)	質量顕微鏡室	740
H21	トータル細胞可視化解析システム (FV1000)	多光子顕微鏡室	456
H24	高度細胞機能解析蛍光イメージングシステム (ArrayScan)	生体分子イメージング室	158
H23, R5	HSオールインワン顕微鏡(BZ9000) R5年度 後継機購入(BZ-X810)	生体分子イメージング室	1,788
H24	高度細胞機能解析蛍光イメージングシステム (ImageStreamX MkII)	生体分子イメージング室	294
R2	マルチモードプレートリーダー (EnSight)	蛍光定量イメージング室	246
H22	高速蛍光イメージングシステム (AF6500)	光学顕微鏡室	773
H24	レーザーキャプチャーマイクロダイセクションシステム (ArcturusXT)	光学顕微鏡室	80
H29	共焦点レーザー走査型顕微鏡(FV3000) R5年度 多色レーザー・検出器増設	光学顕微鏡室	3,728
R5	共焦点レーザー顕微鏡 (FV4000RS)	光学顕微鏡室	419
H15	生体内分子機構画像解析システム(LSM510-META)	光学顕微鏡室	1,709
H25	共焦点顕微鏡 (LSM700)	光学顕微鏡室	4,593
R2	倒立型リサーチ顕微鏡システム (DragonFly)	光学顕微鏡室	1,280
H20, R4	デジタルスライドスキャナー(nanoZoomer) R4年度 後継機導入 パーチャルスライドシステム(VS200)	画像解析室	2,477
H18	細胞微細胞透過解析システム (JEM-1200A)	電顕室	290
R5	走査電顕 (SU8600 MiniscopeTM4000Plus II)	電顕室	172
H20, R3	高性能高速冷却遠心機(Avanti HP-30I) R3年度 後継機導入(Avanti JXN-30)	生化学実験室1	1,356
H21, R5	マルチラベルプレートリーダー(EnSpire) R5年度 後継機導入(VarioskanLUX)	生化学実験室1	3,003
R4	質量分析装置 間接経費及び講座からの拠出金で購入・綜研に設置 (Orbitrap)	生化学実験室2	106
H14, R4	生体機能のポストゲノム解析システム (GeneticAnalyzer3100 H23年度3130x1へupgrade) R4年度 修理不能につき廃棄処理 R4年度 DNAシーケンサー(GeneticAnalyzer3500)導入	生化学実験室2	39,735
H29	マイクロフォージ (MF-900)	生化学実験室2	105
H21, 24, R5	リアルタイムPCR(RotorGeneQ HRM) H24年度、R5年度に追加導入(RotorGeneQ)	生化学実験室2	5,961
H27, 30, R1	次世代シーケンサー H27年度 (ionPGM system)学内3講座で購入・綜研に設置 H30年度 次世代シーケンサー(MiSeq system) R1年度 (IonGeneStudio S5)法医学購入・綜研に設置	生化学実験室2	361
R1, 6	ケミルミイメージングシステム(FUSIONsoloS) R5年度 近赤外オプション追加 R6年度 蛍光オプション付新機種導入(FUSIONsoloS)	生化学実験室2	3,494
R1	万能核酸精製装置 (Maxwell RSC)	生化学実験室2	418
R5	高精度ハイスループット分子間相互作用解析 (Octet RH96)	生化学実験室2	61
H29, R4	フローサイトメーター(Attune NxT AF Cytometer Blue/Red Lasers) R2年度 4laser autosampleにupgrade R4年度 Attunelaser, 2laserno2台追加導入 同年 1laserを4laser autosampleにupgrade R5年度 2laserを4laser autosampleにupgrade	FCM(BSL1)・FCM(BSL2)	3,389
H19	先端医療開発のための高度細胞機能解析・評価システム (FacsCantoII)	FCM(BSL2)	4,708
H22, 23	セルソーター (付属品(H23)含む)(FGACSAriaIII) (FACSAriaIII 405nmレーザー増設(H23))	FCM(BSL2)	1,823

○実験動物飼育共同施設

<施設概要>

実験動物飼育共同施設は、昭和 49 年に滝井キャンパス 1 号館および 3 号館の地下に合計 550 m²の規模で開設された。平成 25 年 4 月の枚方市新町の学舎移転に伴い、学舎北棟の 7, 8 階の実験動物飼育共同施設（約 2,000 m²）に移転し、空調設備や研究者の動線確保等、構造的にも近代的な設備となり、本学における医科学研究の進展が大いに期待出来るようになった。実際、近年本学においては、文部科学省の私立大学研究ブランディング事業他、数々の大型研究費に採択されており、さらに令和 4 年度、本学には光免疫医学研究所が設置され、本施設を利用した動物実験が大きく貢献している。これらの研究を通じて本学発の世界的な研究成果が発信され続けている状況である。

本施設は、教授会により選出された施設長（令和 6 年現在・大隈 和・微生物学講座教授）の管轄のもと、専任の職員（令和 6 年現在・高岩郁江）および業務委託スタッフが担当している。施設内清掃、日常点検、飼育ケージの洗浄およびオートクレーブ業務に 8 名の委託業務員が雇用されている。また、平成 25 年度より、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「疾患モデル動物センター」（研究代表者：木梨達雄・当時分子遺伝学部門教授）に採択された事により施設がさらに整備され、飼育管理業務一般を請け負う 2 名の委託業務員を追加雇用し（現在 3 名）管理体制が強化されている。

また、平成 27 年より動物実験共同委員会（本施設長、動物実験委員会委員長（令和 6 年現在・中邨智之・薬理学講座教授）、実験動物管理者（令和 6 年現在・李 成一・モデル動物部門准教授）により構成）、動物実験管理委員会（令和 6 年現在 研究担当・木梨学長及び上記 3 名を含む他 11 名）、および利用講座等から推薦を受けた利用代表者からなる実験動物飼育共同施設利用代表者会議における審議を通じて、円滑な施設運営が図られている。

<利用状況>

表 1 に平成 31～令和 6 度における、動物別の年間搬入数（サルに関しては飼育数）を、表 2 に利用登録研究者数を示す。本施設が開設以来、マウスが飼育動物の大部分（70～80%）を占め、近年では特に遺伝子改変動物の飼育が増加している。また、本学の特徴として約 10 頭のサルが飼育されており、大脳高次機能（生理学講座）等の研究に寄与している。いずれの実験動物も、収容可能数の 70～80%が飼育されている状態であり、今後なお一層の計画的な運営が必

要となってきた。

表 1. 動物種別搬入数*

	平成 31 年度 (令和 元年度)	令和 2 年度	令和 3 年 度	令和 4 年 度	令和 5 年 度	令和 6 年 度
マウス	4950 匹	4633 匹	4504 匹	4633 匹	4707 匹	4271 匹
ラット	606 匹	684 匹	784 匹	736 匹	469 匹	501 匹
モルモット	31 匹	0 匹	13 匹	17 匹	6 匹	0 匹
スナネズミ	0 匹	0 匹	0 匹	0 匹	0 匹	0 匹
ハムスター	0 匹	0 匹	0 匹	0 匹	0 匹	0 匹
ウサギ	41 羽	51 羽	77 羽	30 羽	52 匹	48 匹
サル	12 頭	12 頭	10 頭	11 頭	11 頭	10 頭

*：年度末の統計

表 2. 利用登録研究者数*

平成 30 年 度	令和 2 年 度	令和 3 年 度	令和 4 年度	令和 5 年度	令和 6 年度
253 名	188 名	214 名	198 名	226 名	255 名

*：年度末の統計

◎ 飼育環境の改善

近年、社会的な動物愛護の意識の高まりと共に、実験動物の飼育管理に関する規制が厳しくなっている。平成 17 年の「動物の愛護及び管理に関する法律」改正に伴う「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成 18 年環境省告示）および「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年文部科学省告示）に従い、施設外での動物飼育の禁止および施設職員による飼育状況のチェックと指導等の取り組みを行っている。

動物実験計画については、毎年、教授会および准講会より選出された動物実験委員会委員による審査を受けることで、実験の適正化を確保するとともに、施設利用者には、毎年、大学院総合講座の一つとして開催される動物実験講習会の受講を義務づけ、この中で動物福祉、倫理、関連法令、実験動物の取り扱いに関する注意事項等の教育を行っている。

倫理的側面においては、本学では昭和 49 年の実験動物飼育共同施設開設以来、毎年、学長をはじめ動物実験に携わる研究者全員が参列し、実験動物慰霊祭が執り行われており、教育および研究のために供された実験動物の霊に対する感謝と弔意の念を示している。

実験動物の飼育については、枚方新施設移転時には全ての SPF マウスについて胚化によるクリーンアップを行うなど適正な飼育環境が実現された。しかし、SPF マウス室において、平成 25 年度に免疫不全マウスにおける緑膿菌感染事例（緑膿菌は本施設において SPF 検疫対象外）、平成 26 年度、平成 27 年度には消化管原虫による感染事故が 4 回に渡って起こった。これらを重く受け止め、外部からのマウス搬入時における検疫体制を強化するとともに、オートクレーブ可能なソックスカバー、ケージバック、台車の導入などを通じて内部伝播防止対策を進めたが、平成 30 年度にも、肺パスツレラ感染が起こった（薬剤投与、飼育室内の洗浄で終息した）。その後、IVC システムを導入している飼育室で緑膿菌、または黄色ブドウ球菌による感染が度々起きている。今後もさらなる感染防止措置に取り組んでいく必要がある。

また、平成 27 年には遺伝子改変マウスの飼育管理区域外逸走事案が発生し、文部科学省の立ち入り調査の対象となったことを反省し、利用規約改正によるケージ交換時の手順の徹底、遺伝子改変マウスを使用する実験室における適切な表示の徹底がなされた。

◎ 管理・教育体制の強化

現在の実験動物飼育共同施設では、全ての動物飼育区域への入退出がカードキーにより管理され、出入り口のビデオ撮影による監視を行っており、部外者の侵入防止や利用者の適切な使用を促している。

また、飼育区域の整備と感染対策については、現在は同一研究者の異なった飼育区域間の移動は、原則、禁止されている。また、胚操作室および関連飼育室、検疫室が整備されたことにより、実験動物の搬入時の微生物コントロールや万一の感染事故への対応が円滑に行われている。

近年の遺伝子解析研究の進展を反映し、本学においても、遺伝子改変動物の飼育が年々増加しているが、平成 16 年の「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」（いわゆるカルタヘナ法）の施行を受け、全てのマウス飼育室に逃亡防止用のネズミ返しを設置し、さらに遺伝子改変マウスの出入に関する書類は研究課および実験動物飼育共同施設で管理している。

動物の感染事故等の防止、動物の適切な飼育・実験、円滑な施設の利用のためには、利用者の理解と協力が不可欠である。

◎ 今後の展望

平成 25 年度の学舎移転に伴い、現在の近代的な実験動物共同飼育施設が開設された。これまで、本学の動物実験に関する自己点検・評価（毎年実施）および外部検証（平成 28 年、令和 4 年実施証明）を行い、社会的に認められる環境を構築・整備してきた。これからも健全な飼育環境を維持し、本学における医学研究を支援するために、関係教職員および利用者が一致団結して、適切な施設運用を遂行していくことが望まれる。

令和 6 年度には、新規オートクレーブ 1 台を増設、ロータリーウオッシャー機の更新を行った。なお、今後も他オートクレーブ 3 台、ロータリーウオッシャー機の更新を、順々に進めていきたい。

○アイソトープ実験施設

<施設概要>

アイソトープ実験施設は、放射性同位元素（以下、RI）を研究目的で使用するために本学に設置された共同利用型研究施設である。施設の人員は、施設長、副施設長、放射線取扱主任者、特定放射性同位元素防護管理者、専任職員および非常勤職員で構成される。

当施設では、関連法令、放射線障害予防規程、アイソトープ実験施設運営規則に基づき、放射線業務従事者の管理、RI および放射線発生装置の管理を実施している。また、RI を用いた実験支援や、前臨床 RI イメージング支援も行っている。

I. RI 実験施設利用

RI 実験施設では、放射性同位元素を用いた研究として、標識作業や生化学実験、細胞を用いた *in vitro* 評価、動物を用いた前臨床評価、さらに RI 専用飼育室による経時的な治療効果の判定まで一貫して実施可能な体制を備えている。

施設内には、RI 標識体の合成や精製を行うハイレベル室や分析室、細胞実験に対応した培養室が設けられており、各研究段階に応じた環境が整備されている。また、SPECT-CT 装置による放射性医薬品の体内分布評価、透視装置を使ったウサギの心血管機能に関する動態評価、ガンマセルによる細胞やマウスへの照射実験なども行われている。

近年では、RI 専用飼育室を活用した動物実験の件数が年々増加している。同一個体を継続的に観察できることで、経時的な治療効果の評価が可能となり、前臨床研究における再現性と精度の高いデータ取得に貢献している。なお、RI を用いずに代替できる技術の普及により施設全体の利用は一時的に減少傾向にあるものの、放射線を用いた高度かつ精密な評価を必要とする研究においては、本施設の重要性が再認識されつつある。

II. 放射線安全管理

RI 実験施設では、放射線取扱主任者および特定放射性同位元素防護管理者を複数名選任し、安全管理体制の継続性と柔軟性を確保している。地域の所轄機関とも、防護体制に関する情報共有や打ち合わせを通じて連携を図っている。

放射線測定器については、RI 規制法施行規則第 20 条に基づき、校正・点検の 5 年計画を策定し、法令に準じた管理体制を整えている。点検は外部委託を基本としつつ、校正線源を導入して一部を施設内で実施しており、今後は両者を併用しながら計画的に運用する予定である。年 2 回の法定点検では異常はなく、日常的な汚染検査や外部・内部被ばく線量測定でも、法定限度を超える事象や計画外の異常は発生していない。これらの運用を通じて、施設としては今後も安定した放射線管理体制の維持と測定信頼性の向上に取り組んでいく。

III. 管理体制

令和 6 年度

施設長	塩島 一朗
副施設長	花岡 宏史
副施設長	寿野 良二
選任第一種放射線取扱主任者	花岡宏史、白石貴博
特定放射性同位元素防護管理者	白石貴博、仙崎道生
健康管理医(産業医)	木村 穰
教務技師	白石 貴博
非常勤職員	井上 まゆみ

<利用状況>

表 1：核種別使用数量＊（単位：MBq）

	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度	令和 5 年度	令和 6 年度**
H-3	6	11	9	0	0	0
P-32	0	23	14	4.5	0	0
Y-90	194	0	0	116	25	202
I-123	0	464	0	0	0	13
I-125	106	149	618	0	119	220
I-131	0	760	102	0	0	20
Ga-67	0	0	377	37	33	0
Tc-99m	0	0	135	1110	105	20
Tl-201	0	0	0	0	20	0
In-111	0	0	0	10	0	191
At-211	0	0	0	0	13	10
Lu-177	0	0	0	0	0	20

＊小数点以下は四捨五入

＊＊令和 7 年 3 月 31 日現在の統計

表 2：ガンマセル照射時間＊（単位：分）

	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度	令和 5 年度	令和 6 年度**
照射時間	931	1470	1222	1795	1218	1177

＊小数点以下は四捨五入

＊＊令和 7 年 3 月 31 日現在の統計

表 3：利用登録者数

	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度	令和 5 年度	令和 6 年度**
RI 登録者	40	47	48	42	40	40
ガンマセル登録者	44	33	18	21	18	19

＊＊令和 7 年 3 月 31 日現在の統計

表 4：動物実験件数＊

	令和元年度	令和 2 年度	令和 3 年度	令和 4 年度	令和 5 年度	令和 6 年度**
ウサギ	0	10	54	43	71	54
ラット	36	0	26	60	65	60
マウス	4	88	45	36	38	157
総件数	40	98	125	139	174	287

＊分子イメージングエリアでの動物生体実験の件数

＊＊令和 7 年 3 月 31 日現在の統計

編集後記

今年度より本学は、イタリア主要大学との包括的な学術連携協定に基づく国際交流を本格的に開始し、研究所の国際化も加速しています。本協定は、バイオメカニクスやメディカルサイエンス分野における医工連携を推進するもので、新たな発想の創出や研究力の強化、国際的な競争力の向上に資する取り組みです。

中でも、トリノ工科大学およびベネチア大学とは、医学と工学の博士号を同時に取得できるダブルディグリープログラムが始動しています。両大学には医用工学、環境科学・数理情報科学・統計学を専門とする教員が在籍しており、学生の交換留学だけでなく、教員間の異分野交流や相互講義を通じて、人材やアイデアの循環、多様なオミックス解析技術の導入が進んでいます。医工学センターとも連携しながら、共著論文の増加など具体的な成果も表れつつあります。

更に、ベネチア大学には本学の国際共同研究拠点「アカデミックハブ」が設置されました。このハブは、研究の拠点としての活用に加え、近隣のサンカミロ病院やフェラーラ大学等を含めた定期的なスクールやセミナーの開催や、一定期間の滞在による研究者流動性の確保など、広域な医療分野との相互交流の活性化に役立てることを目指しています。

来年度には、大阪・関西万博への出展やイタリアでのサマースクールへの教員・学生の派遣も予定されています。是非、こうした機会を活かし、国際的な視野を広げると共に、独創的な研究課題の立案と推進に取り組んでいただければ幸いです。