

関西医科大学
附属生命医学研究所紀要

第 19 号

2025 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、モデル動物といった領域に加え、神経機能、侵襲反応制御、ゲノム編集、ゲノム解析、がん生物学などの先端分野へと研究領域を拡充してまいりました。総合研究施設・実験動物飼育共同施設・アイソトープ実験施設との緊密な連携により、基礎から臨床応用に至る多様な研究を柔軟かつ機動的に推進しています。

2025 年度も、各部門において独創性の高い研究が報告されました。分子遺伝学部門ではインテグリンの機能を制御する新規細胞内領域を発見して特許出願に至り、がん生物学部門では E3 ユビキチンリガーゼ RNF126 が卵巣がんの腹膜播種を促進する機構を解明しました。このほか、生体情報部門による Arf 経路を介した免疫応答の制御機構の解明、モデル動物部門による糖尿病性角膜神経障害の病態解析、ゲノム編集部門によるマイナーイントロンの生理的意義の解明など、基礎から臨床までを貫く多彩な成果が結実しています。

とりわけ本年度の特筆すべき出来事として、2025 年大阪・関西万博への本学の出展が挙げられます。万博会場内「ギャラリーWEST」において先進医療研究紹介セミナーが開催され、本研究所からは神経機能・侵襲反応制御部門による「感覚創薬」とゲノム解析部門による「ゲノム個別化医療」を発信いたしました。国内外から多くの来場者にご参加いただき、最先端分野に対する関心の高さを実感するとともに、数多くのご質問を頂戴しました。セミナー終了後も展示ブースは常に満員となり、終了間際まで説明に追われるほどの盛況ぶりでした。本学が推進する最先端研究を広く社会へ発信することの重要性を改めて認識できた貴重な機会であり、研究所としても今後、広報活動等を通じて研究成果の積極的な発信に一層力を注いでまいりたいと考えております。

本紀要では、2025 年度における各部門の研究成果をご紹介します。本研究所の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（2026 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.....9

准教授 松田 達志 (2007.7～)

助教 住吉 麻美 (2016.4～)

○モデル動物部門.....12

准教授 李 成一 (2007.4～)

講師 村山 正承 (2019.5～)

○神経機能部門.....14

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.....17

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	20
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	24
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	27
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	31
助教 田宮 寛之 (2023.12～)	
〔共同利用研究部門〕	
○総合研究施設	34
講師 松尾 禎之 (2016.9～)	
再雇用教員 松村 伸治 (2025.5～)	
再雇用教員 大高 時文 (2025.11～)	
○実験動物飼育共同施設	39
○アイソトープ実験施設	43

○分子遺伝学部門

<研究概要>

3D ライブイメージングと単一細胞発現解析を統合した増殖モード多様性の解明と発がん機構解析

格子光シート顕微鏡による高精度 3D ライブイメージング解析と、単一細胞発現データを基盤とした情報解析を両輪として、発生・組織維持・発がんに関わる細胞状態の定量的理解を進めた。これまでに、空間統計学および機械学習を応用した画像特徴抽出技術を発展させ、がん遺伝子変異が細胞構造や分裂動態に及ぼす影響を可視化・定量する解析基盤を構築してきた。本年度はこれに加え、腸管上皮をはじめとする多様な細胞種および腫瘍組織の発現データ解析を展開し、前年度までに同定した腸管 transit-amplifying (TA) 細胞に特異的に発現する増殖モード指標遺伝子を起点として、TA 様細胞に特徴的な増殖プログラムの定義と位置づけを進めた。特に、正常組織内の細胞状態、各種増殖細胞集団、腫瘍組織内の細胞集団を横断的に比較することで、TA 様増殖モードが単なる細胞周期活性ではなく、分化状態、組織環境、腫瘍化に応じて変容する発現プログラムとして捉えられることを明らかにした。さらに、腫瘍組織において正常 TA 細胞と類似した発現特徴を示すがん TA 細胞様集団を見出し、発がん過程において正常増殖プログラムが再利用・再編成される可能性を示した。加えて、染色体再編成や発現プログラムの変化が腫瘍細胞の増殖様式と連動することを見出し、新たな発がん促進機構の理解につながる知見を得た。今後は画像情報と発現情報を統合した解析により、がん化を許容・促進する細胞内・細胞間ネットワークの解明と、診断指標・創薬標的の開発へ展開する。

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

インテグリン活性化因子 Rap1 とその下流分子のアダプター分子 RIAM およびインテグリン結合分子 Talin1 そしてインテグリン LFA1 による T 細胞の活性化制御をノックアウトマウスを用いて検討するために、欠損マウス由来の T 細胞を TCR 刺激と CD28 共刺激により刺激した。その結果、T 細胞の活性化・増殖は LFA1 非依存的であるが、Rap1 および Talin1, RIAM に依存的であることを明らかにした。また、T 細胞の分化における影響を検討すると Talin1 欠損では、ヘルパー T 細胞への分化が Th1, Th2, Th17 ともに緩和されることが明らかとなった。Talin1 は LFA1 以外のインテグリンにも結合するため、Talin1 による T 細胞活性化の制御には LFA1 以外のインテグリンの関与も考えられる。これを証明するためにインテグリンの結合部位に変異を入れてインテグリン結合を低下させた Talin1 の変異体のノックインマウスを作製し、T 細胞を単離して抗原受容体刺激に対する増殖を検討したところ、部分的に回復したため、インテグリン非依存的経路と LFA1 以外の他のインテグリンに依存する経路の存在が明らかとなった。加えて Talin1 や RIAM のノックアウトでは二次元表面上の TCR 刺激における TCR シグナル分子のリン酸化の低下が観察され

たため、Rap1 や Talin1 は二次元の TCR シグナル調節に関わることが明らかとなった。二次元の TCR の活性化にはアクチン骨格制御を介した TCR の張力を調節が関わっているため、DNA を用いた TCR の張力センサーを開発し、現在 Rap1 シグナル分子の改変による TCR 張力影響を検討している。

リンパ球接着シグナルにおける力学刺激の可視化と接着光操作

細胞接着を制御する Rap1 の一連研究成果から、インテグリン LFA1 とそのリガンド 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、FRET（蛍光共鳴エネルギー移動）の原理で Talin1 での分子内張力を測定するバイオセンサー（Tension Sensor）を導入した遺伝子組換えマウスの作出を行った。アクチン骨格も蛍光で可視化し、LFA1 を介して ICAM1 に接着するフェーズでのアクチン骨格と細胞内張力との関連性、アクチン重合/脱重合阻害剤の影響について調べている。また血中を流れるリンパ球が 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レクチン分子が局在することが重要だと考えられる。この microvilli の可視化ツールやマイクロ流路系を作成し、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。これらインテグリン活性化に繋がる inside-out と outside-in シグナルからなる双方向性細胞接着シグナルをさらに解明・操作するため、青色光で Rap1 活性を操作する iLID ベースのオプトジェネティクスツール『Opto-Rap II』を開発した。

インテグリンの機能を制御する新規細胞内領域「WN linker」の発見

接着分子インテグリンは現在までに 24 種類同定されており、リガンド特異性は異なるが、その活性化機構には共通性がある。特に、アダプター分子 talin1 が細胞内でインテグリンと直接相互作用することで活性化を誘導することが、多くのインテグリンで示されている。本年度は、独自に開発した talin1 の細胞内一分子計測系[Kondo *et al.* (2021) *Sci. Signal.*]を用い、インテグリン種による talin1 結合キネティクスの違いを解析した。HaloTag 融合 talin1 を発現するマウス由来 T 細胞と特異的リガンドを用いた解析により、 $\alpha L\beta 2$ に対する talin1 結合能および細胞接着能は、 $\alpha 4\beta 7$ や $\alpha V\beta 3$ より高いことが分かった。さらに、リガンド種の影響を排除するため、細胞外領域を $\alpha L\beta 2$ に統一し、細胞内領域のみを他のインテグリンに置換した変異体を解析したところ、同様の結果が得られた。以上から、インテグリン間の接着能の違いは、細胞内領域を介した talin1 結合能の差に起因することが示された。さらに、2つの保存された talin1 結合モチーフ間に位置し、配列多様性に富む領域を WN linker と名付け、変異体解析を行った。その結果、WN linker が talin1 結合能およびインテグリン依存的細胞接着能を制御することが明らかになった。WN linker は新規インテグリン機能制御配列であり、本成果について特許出願を行った(出願番号 2025-137388)。

<List of Publication>

① 論文・総説等

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*. 33 (6): 1007-1015.e45, 2025.
2. **Mimori-Kiyosue Y**, Journey from Image Acquisition to Biological Insight: Handling and Analyzing Large Volumes of Light-Sheet Imaging Data, *Microscopy*, 74(3): 164–178., 2025.
3. Baba K, Fukushi-Kumagai A, Morisaki M, Takeuchi R, Xiao Z, Nagashima Y, Sakai M, Higashiguchi Y, Katsuno-Kambe H, Katsuma A, **Ueda Y**, **Kamioka Y**, Kawauchi D, **Kinashi T**, Kanemura Y, Inagaki N, Weak and Tunable Adhesion-Clutch Drives Rapid Cell Migration and Glioblastoma Invasion, *Adv Sci (Weinh)*. 13:e02074, 2025.
4. **Kondo N**, Fukui K, **Kamioka Y**, **Ueda Y**, Ikeda Y, Matsushita T, Yazaki R, Kinashi T, The non-conserved integrin cytoplasmic region determines integrin subtype-specific characteristics by modulating talin1 binding kinetics. *J Biol Chem*. 301(11):110793, 2025.
5. **Ueda Y**, **Kondo N**, **Kamioka Y**, **Kinashi T**, ARAP1 fine-tunes F-actin polymerization level in lymphocytes through RhoA inhibition. *Front Immunol*. 18(16):1591450, 2025.
6. Yamamoto T, Ishibashi T, **Mimori-Kiyosue Y**, Hiver S, Tokushige N, Tarama M, Takeichi M, Shibata T, Epithelial cell chirality emerges through the dynamic concentric pattern of actomyosin cytoskeleton, *eLife*, 14:e102296, 2025.

②学会発表

1. Mitani T, **Mimori-Kiyosue Y**, Closing, WS11 : Light-Sheet Microscopy and Multidimensional Data Analysis for Elucidating Biological Functions 第 77 回日本細胞生物学会・第 58 回日本発生生物学会合同大会（オーガナイズーション）、愛知 2025 年 7 月 16-17
2. Chen Z, Suetsugu S, **Mimori-Kiyosue Y**, Nagahara H, Self Supervised 3D image

Deburring for Lattice Light Sheet Microscopy, International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA 2025), Kagawa Internation Conference Hall, Takamatsu, Poster, Kagawa, Japan(20-21 March 2025)

3. Chen Z, Suetsugu S, **Mimori-Kiyosue Y**, Nagahara H, Self-supervised 3D Image Deburring for Lattice Light Sheet Microscopy, International Conference on Machine Vision Applications (MVA 2025), ORAL presentation, Kyoto Internation Conference Center, Kyoto, Japan(26-2 July 2025)
4. **Kondo N.** Immune "HANA-BI" to regulate the symphony of immune response, BioMed 2025, ORAL presentation, University of Ferrara, Italy (25-28 Aug 2025)
5. 藤原斗希雄、皆川真美圭、**清末優子**、戸谷美夏、佐藤政充、格子光シート顕微鏡 LLSM による分裂酵母の細胞内微小管の動態観察, 酵母遺伝学フォーラム, ポスター, 千葉, 2025 年 9 月 3 日-5 日
6. **上岡裕治**, リンパ球インテグリンの活性制御メカニズム, 第 3 回 細胞接着研究会, 口頭発表, 神奈川, 2025 年 9 月-5 日
7. **清末優子**, Microtubule Dynamic Instability 3.1: From Imaging to Insight into Hidden Functions, 第 63 回日本生物物理学会, 招待講演, 奈良, 2025 年 9 月 25 日
8. **Mimori-Kiyosue Y**, Tokushige N, Sakai S, Hayashi A, Nakatake, R Matsu-ura T, Hayashi T, Akiyama T, Kawasaki Y, HMMR による TA 細胞特異的な細胞分裂挙動を持つ細胞集団の同定, 第 84 回日本癌学会学術総会, 口頭発表, 金沢 2025 年 9 月 26 日
9. **近藤直幸**, **木梨達雄**, 新規非典型オートファジー制御経路 LAPTIN の発見, The 98th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, 口頭・ポスター発表京都, 2025 年 11 月 3 日-5 日
10. **Kondo N**, Yamamoto M, **Kinashi T**, Autophagy-related ATG8 family protein are required for integrin LFA1-mediated immunological synapse formation, The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Poster, Hyogo, Japan (10-12 December 2025)

11. **Kamioka Y, Kinashi T**, Measuring and controlling immune cell adhesion by light, Poster, The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Poster, Hyogo, Japan (10-12 December 2025)
12. **Ueda Y, Kondo N, Kamioka Y**, Murayama M, and **Kinashi T**, The role of talin1 binding to beta2 integrin in T cell migration and activation. Poster, The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Poster, Hyogo, Japan (10-12 December 2025)
13. Nagai H, Ota K, Numa C, Nagai M, Qiu W, Taniguchi M, Yamashita T, Mizuta K, Kawashima Y, Ohno N, Kataoka Y, Shimma S, **Mimori-Kiyosue Y**, Kato T, Hayashi Y, Soga T, Furuyashiki T. Stress-induced alterations in synaptic metabolism and their behavioral relevance. American College of Neuropsychopharmacology (January 2026) Poster presentation, 米国神経精神薬理学会 (American College of Neuropsychopharmacology, ACNP) , Bahamas, (January 2025)
14. **近藤直幸**, 一分子イメージングで解剖するリンパ球接着の制御原理, 第12回先進イメージング研究会, 招待講演、神戸, 2026 年3月13日-14日

③著書

なし

○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しの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主な研究対象に、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る低分子量 G タンパク質であり、T 細胞では Arf1 と Arf6 が高発現している。これまでの解析から、Arf1/Arf6 を二重欠損させた T 細胞は、抗原刺激に伴う代謝リプログラミングの過程に障害を持ち、活性化に伴い速やかにアポトーシスが誘導されることが明らかになっている。一方で、T 細胞特異的に Arf1/Arf6 を欠損させたマウス (Arf1/6-TKO マウス) では、抗体産生に関わるヘルパー機能が維持される一方、Th17 を介した各種の免疫病態がほぼ完全に抑制される。その分子機序を調べるべく、Arf 欠損 T 細胞におけるアポトーシス誘導機構について詳細な解析を行った結果、Arf 欠損 T 細胞では活性化に伴い mTORC1/ER ストレス経路が過剰に亢進しており、その結果アポトーシス誘導に関わる CHOP 分子の発現誘導が生じていることが明らかとなった。興味深いことに、この mTORC1/ER ストレスによって誘導される CHOP の発現は、抗体産生に関わる Tfh 細胞の誘導に必須と考えられる IL-21 刺激に伴い有意に抑制された。一方、一般的に Th17 分化を誘導するサイトカイン環境下では mTORC1 シグナルの活性化が誘導されることが知られており、実際 mTORC1 経路の障害により Th17 細胞の出現が抑制されるとの報告が複数のグループからなされている。以上の知見から、Arf1/6-TKO マウスにおいては、Th17 細胞が誘導される条件下では mTORC1/ER ストレス経路がブーストされることでアポトーシスが亢進し、結果として Th17 応答が消失したのに対し、mTORC1/ER ストレスの解消によって Tfh 細胞の機能は維持されたものと推察される。

T 細胞に加え、B 細胞特異的 Arf1 欠損マウス (Arf1-BKO マウス) を用いた解析にも取り組んだ。Arf1-BKO マウスの血中抗体価を測定したところ、IgG1 をはじめとした IgG サブクラスがほぼ完全に消失していたのに対し、IgM ならびに IgA は野生型マウスに比べて量は少ないながらも維持されていることが明らかとなった。実際、B 細胞の分化過程を詳細に調べたところ、骨髄における proB/preB 分化段階に障害が認められ、結果として末梢 B 細胞の数が野生型マウスの半分程度に減少していることが明らかとなった。すなわち、IgM・IgA の血中抗体レベルの低下は B 細胞数の低下によって説明可能である一方、IgG1 レベルの著しい低下の背景には別の要因が存在する可能性が示唆された。そこで卵白アルブミン (OVA)

を抗原としてマウスを免疫したところ、OVA 特異的 IgG1 の誘導が全く認められなかったのに対し、OVA 特異的 IgM は野生型マウスと同程度に誘導されることが明らかとなった。興味深いことに、本来であれば OVA 免疫に伴い所属リンパ節に形成されるはずの胚中心が Arf1-BKO マウスではほとんど認められず、Arf1 が B 細胞の胚中心応答に必須の役割を果たしていることが示唆された。現在、その分子機序について解析を進めている。

さらに、本年度から研究医養成コースの受け入れ学生として飯島さんが研究をスタートさせた。Arf1-CreERT2 マウスから樹立した Arf1 欠損 MEF を対象に各種の解析に取り組んだ結果、Arf1 欠損に伴い MEF の細胞増殖能が低下すること、ならびに代表的な自然免疫応答である LPS 刺激に伴う IL-6 産生反応が著しく亢進していることが明らかとなった。特に後者の現象はこれまでに報告のある Arf1 の生理機能からは予想のつかない現象であり、Arf1 経路を介した自然免疫応答の制御機構に焦点を当てて研究を進めることとした。まず、各種のリガンドに対する Arf1 欠損 MEF の IL-6 産生能を調べたところ、LPS と同様に MyD88 経路を介して IL-6 産生を引き起こす Pam3CSK4 や IL-1 β で刺激した際には著しい IL-6 産生亢進が確認されたのに対し、TRAF を介する TNF α /IL-6 産生経路や MDA5 を介する polyI:C/IL-6 産生経路には大きな影響が認められず、Arf1 欠損の効果は MyD88 経路特異的と考えられた。実際、生化学的に MyD88 経路の下流で機能するシグナル伝達分子の解析を行ったところ、Arf1 欠損 MEF では JNK 経路・IKK 経路のシグナル増強が確認された。現在、Arf1 を介した MyD88 シグナルの制御メカニズム解明を目指すと共に、Arf1 欠損に伴う MyD88 シグナルの亢進が他の免疫細胞でも認められるか研究を進めている。

<List of Publication>

①論文・総説等

- 1) Masashi Ohtani, Hideki Fujii, Takashi Watanabe, Osamu Ohara, Mikako Maruya, Sidonia Fagarasan, Takayuki Hoshii, Atsushi Hirao, Shigeo Koyasu, Masato Kubo, and *Satoshi Matsuda. mTORC1-Independent IgA Production: A Unique Pathway for Gut Immune Homeostasis. *Int. Immunol.* **38**: 185-196 (2025)
- 2) Mami Sumiyoshi, Yui Kotani, Chikako Shimokawa, Sukhonthip Khueangchiangkhwang, Yoichi Maekawa, Yoshiyuki Matsuo, Yoshiki Yasukochi, Koichiro Higasa, Yasunori Kanaho, Toshio Watanabe, and *Satoshi Matsuda. The Arf pathway is required for resolving ER stress during T cell activation. *Int. Immunol.* **37**: 611-624 (2025)

②学会発表

- 1) Mami Sumiyoshi and Satoshi Matsuda. Arf1 negatively regulates inflammatory cytokine production via the MyD88 pathway. 第 54 回日本免疫学会学術集会・姫路 (2025)

- 2) Yui Kotani, Mami Sumiyoshi, Madoka Ozawa, Tomkoya Katakai, and Satoshi Matsuda. Arf1 regulates B cell survival and germinal center formation. 第 54 回日本免疫学会学術集会・姫路 (2025)
- 3) 飯島大貴、住吉麻実、伊藤量樹、松田達志 低分子量 G タンパク質 Arf1 を介した自然免疫応答制御機構の解明 第 48 回日本分子生物学会年会・横浜 (2025)
- 4) 住吉麻実、松田達志 T 細胞における低分子量 G タンパク質 Arf の役割解明に向けた Arf 経路阻害剤の探索 第 34 回 KYOTO T CELL CONFERENCE (KTCC)・京都 (2025)

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。

マクロファージ除去は糖尿病性神経麻痺性角膜炎の神経病態を改善する(村山正承)

健常な角膜は密な神経組織と疎な血管構造により透明性が保たれ光を透過させる。眼組織にある神経領域; 角膜三叉神経の障害により、角膜上皮層の菲薄化・角膜穿孔・血管新生・免疫細胞の浸潤が特徴的な神経麻痺性角膜炎が生じる。この角膜炎は慢性炎症状態にある 2 型糖尿病においても生じる合併症であり知覚低下や失明の危険性のある難治疾患である。角膜において神経再生と血管新生は互いに制御し合うことが知られるが、角膜三叉神経の恒常性維持機構の理解は不十分である。

炎症により角膜に浸潤したマクロファージが血管新生を促すことから、本研究では糖尿病モデルマウスの角膜神経障害に対するクロドロン酸処理によるマクロファージ除去の効果を検討した。マクロファージの減少により神経組織の再生が認められたが、このとき神経が再生した角膜では神経恒常性維持に重要なサイトカイン IL-1 β および IL-34 の mRNA 発現量が増加した。そこで、IL-1 β および IL-34 を眼球内に投与したところ、糖尿病性神経障害の改善が認められた。これらの結果から、糖尿病性神経障害の改善にクロドロン酸投与を起点とする神経恒常性維持が重要な役割を果たすことが明らかとなった。

<List of Publication>

①論文・総説等

1. Nakajima S, Goto M, Lee S-I, Odaka T, Hino M, Tezuka K, Takenouchi N, Ueno T, Admadiani F, Takahashi R, Hamaguchi I, Takahashi T, Ito M, Okuma K. An HTLV-1-Infected Humanized Mouse Model Expressing HLA-

A*02:01 Demonstrates Effective CTL-Mediated Suppression of HTLV-1. 2025 Sep 16; Viruses 17(9): 1249

2. Ueno H, Hattori T, Chi HH, Miyabe Y, Murayama MA. Clodronate liposome treatment contributes to the nerve regeneration in corneal nerve involvement of diabetic mice . Exp Anim. 2025 Jan 10;74(1):58-65.

②学会発表

1. 大高 時文, 小山 遼, 竹之内 徳博, 中嶋 伸介, 李 成一, 上野 孝治, FHAHIRA RIZKHIKA, ADMADIANI, 松尾 禎之, 藤澤 順一 大隈 和. Bleomycin は HTLV-1 感染細胞の HLA class I の発現を増強する. 第 11 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2025 年 11 月 8 日. ポスター発表
2. 宮部千恵, 村山正承, 宮部斉重, 遊道和雄. 溶連菌抗原投与による新規血管炎モデルマウス. 第 55 回日本皮膚アレルギー学会学術大会, 東京都, 2025 年 11 月 28-30 日.
3. Ueda Y, Kondo N, Murayama MA, Kamioka Y, Kinashi T. The role of talin1 binding to beta2 integrin in T cell migration and activation. 第 54 回日本免疫学会学術集会, 岐阜県, 2025 年 12 月 10-12 日. ポスター発表.
4. 宮部千恵, 大橋彩香, 紀熙華, 尾田高志, 宮部斉重, 小池淳樹, 遊道和雄, 村山正承. 溶連菌抗原投与による新規マウス血管炎モデルにおける細胞動態の解析. 第 7 回血管炎病因病態研究会, 岐阜県, 2026 年 2 月 14 日. 口頭発表

○神経機能部門

<研究概要>

神経変性疾患は、中枢神経系の神経細胞が徐々に機能を失い、最終的に脱落する疾患群であり、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症などが含まれる。これらの疾患では、記憶障害、認知機能低下、運動障害などが進行し、患者の生活の質を大きく損なう。高齢化の進行に伴い患者数は増加しているが、現在の治療は多くの場合、症状を一時的に緩和する対症療法にとどまっている。アルツハイマー病ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬や NMDA 受容体拮抗薬が用いられ、パーキンソン病ではドーパミン補充療法が行われるが、いずれも神経細胞死そのものを十分に抑制する治療とは言い難い。近年、神経変性疾患の原因としてアミロイドなど異常タンパク質の蓄積が注目され、アミロイド除去を目的とした治療薬の開発が進められてきた。しかし、アミロイド斑を減少させても認知機能の改善効果が限定的であることから、既に形成されたアミロイドを除去するだけでは、神経変性疾患の進行を十分に抑えられない可能性が示されている。また、アミロイド β などの分子は正常脳にも存在し、生理機能の一部を担う可能性がある。したがって、本部門では、病理産物の除去のみを標的とするのではなく、神経細胞が本来備えるエネルギー維持機構や神経保護機構を高めることが、より根本的な治療につながるのではないかと考えた。

神経細胞の機能維持には多量のエネルギーが必要であり、その中心となる分子が ATP である。神経変性疾患ではミトコンドリア機能障害、酸化ストレス、炎症などにより ATP 産生が低下し、神経ネットワークの情報処理機能が損なわれると考えられる。さらに ATP は、タンパク質の折りたたみを助けるシャペロン機能や、凝集を抑制する生体ハイドロトロープとしての作用にも関与するため、ATP の低下はアミロイド形成の促進にもつながり得る。一方、アセチルコリン (ACh) は記憶、学習、注意、覚醒などの認知機能を支える神経伝達物質であり、認知症やせん妄では ACh シグナルの低下が重要な病態要因とされる。加えて、本部門では、低酸素負荷下で ACh シグナルが低下すると神経細胞死が誘導されるという現象に着目し、ACh 増加が単なる認知機能改善にとどまらず、神経細胞保護にも関与し得ると考えた。以上を踏まえ、当部門は、チアゾリン類恐怖臭／チアゾリン類縁匂い分子 (以下、TF0) が、脳内 ACh および ATP を増加させ、神経変性疾患に関連する病態を改善し得るかを検討した。TF0 は感覚神経に発現する TRPA1 などの感覚受容体を介して脳へ情報を伝え、低酸素抵抗性や抗炎症作用を誘導することがこれまでに示されている。本研究では、この感覚入力を利用して脳の統合的な生体防御応答を賦活し、神経変性疾患に対する新たな治療原理を見出すことを目的とした。

研究では、代表的な TF0 である 2-メチル-2-チアゾリン (2MT) およびチオモルホリン (TMO) を中心に、脳内代謝物の変化を解析した。実験方法の詳細は省略するが、匂い暴露または投与後の脳組織における ACh 関連代謝物、ATP などの高エネルギー分子、低酸素負荷時の代謝

変化、さらに海馬神経細胞内 ATP の変動を総合的に評価した。その結果、TMO 投与および 2MT 匂い暴露により、脳内の ACh およびその前駆体であるコリンが増加することが確認された。既存のコリンエステラーゼ阻害薬は ACh の分解を抑制することで ACh 量を増加させるが、この場合にはコリンが減少しやすい。これに対し、TF0 では ACh とコリンが同時に増加し、CDP コリンやグリセロホスホリルコリンなどの上流代謝物が減少する傾向がみられた。このことから、TF0 は ACh 分解を抑えるのではなく、ACh とコリンの合成または供給経路そのものを高めている可能性が示された。さらに、TMO 投与により脳内 ATP、GTP、UTP が増加し、脳のエネルギー状態が高まることが明らかになった。低酸素環境では通常、ATP などの高エネルギー分子が低下し、その分解産物が増加する。しかし、TMO を投与した条件では、低酸素負荷下でも ATP や GTP の低下が抑えられ、UTP はむしろ増加傾向を示した。また、2MT 投与によって大脳 ATP が増加し、複数の TF0 関連化合物でも海馬神経細胞内 ATP の増加が観察された。これらの結果は、TF0 が脳内 ACh と ATP を同時に高め、低酸素などのストレス条件下でも神経細胞のエネルギー状態を維持する作用を持つことを示している。

本研究の意義は、神経変性疾患に対する治療標的を、アミロイド除去や単一の神経伝達物質補充に限定せず、脳全体の防御的代謝状態を誘導するという新しい方向に拡張した点にある。TF0 による ACh 増加は認知機能改善に寄与し得るだけでなく、ATP 増加を介した神経細胞保護、低酸素抵抗性、抗炎症作用とも結びつく可能性がある。すなわち、TF0 は神経細胞の情報処理機能を支えるとともに、アミロイド凝集、エネルギー枯渇、炎症、低酸素障害という複数の病態要因を同時に緩和する候補となる。今後は、TF0 による ACh・ATP 増加が長期的な神経細胞保護や認知機能改善にどの程度つながるかを、疾患モデルを用いて検証する必要がある。また、鼻腔投与など低侵襲な投与法、安全性、作用時間、反復使用時の効果を明らかにすることが重要である。昨年度の研究により、TF0 が神経変性疾患の根本的治療薬開発につながる可能性を持つことが示され、本部門の今後の研究基盤が形成された。

<List of Publication>

① 論文・総説等

特許

- 1) 小早川 高、小早川 令子、松田 烈士「鎮痛薬」PCT/JP2025/018661
- 2) 小早川 高、小早川 令子「神経変性又はせん妄の予防または治療剤」PCT/JP2025/023088
- 3) 小早川 高、小早川 令子「抗肥満剤、体重再増加の抑制剤、又はサルコペニアの予防又は治療剤」特願 2026-019499

② 学会発表

- 1) Yuichiro Hayashi, Tomohiko Matsuo, Reiko Kobayakawa, Ko Kobayakawa
“Parabrachial sensory integration to avoid hypoxic brain death via

acetylcholine signaling” Cell Symposia : Neurometabolism in health and disease, April 6-8, 2025, Shenzhen, China

- 2) Tomohiko Matsuo, Riko Kobayakawa, Ko Kobayakawa “Thiazoline-related innate fear stimuli activate the brain stem-midbrain pathway and suppress excessive inflammatory responses in peripheral tissues during LPS-induced endotoxic shock in mice” Cell Symposia : Neurometabolism in health and disease, April 6-8, 2025, Shenzhen, China
- 3) Yuichiro Hayashi, Reiko Kobayakawa, Ko Kobayakawa “Different spatial representation in the mPFC and CA1” The 48th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society July 24-27, 2025, Nigata, Japan
- 4) 小早川 令子「先天的恐怖臭が誘導する低酸素抵抗性とその分子神経メカニズム」日本生理学会, 2026 年 3 月 12 日, 東京
- 5) 山田 新太郎「匂い」刺激による冬眠様低体温誘導とその分子基盤」日本生理学会, 2026 年 3 月 12 日, 東京

③著書

- 1) 小早川高、他著者 76 名「生き物と匂い・フェロモンの事典」(朝倉書店) 2025 年 6 月 1 日

○侵襲反応制御部門

<研究概要>

侵襲制御反応部門ではチアゾリン類先天的恐怖(Thiazoline-related fear odors: TF0s)臭刺激を利用し危機状態での生存を司る脳幹経路の機能を制御することで、潜在的な保護作用を伴う人工冬眠・生命保護状態を誘導する感覚創薬・医学の概念を提唱している。その動作原理の解明と早期の臨床実用化を目指した研究開発を進めた。本年度の研究により、低酸素や虚血での神経細胞と個体の死がエネルギー破綻により発生する受動的な現象ではなく、ATP を残したままの神経細胞がアセチルコリンシグナルの指令による致死的な Ca^{2+} 流入を契機に崩壊に向かうシグナル死であることを解明した。感覚創薬ではこの ACh- Ca^{2+} -ATP 軸に介入することで神経保護効果を発揮することができる。

低酸素や虚血による脳障害では、神経細胞はエネルギーである ATP を失うことで死に至ると考えられてきた。この「ATP-first」モデルでは、酸素と基質の供給が絶たれると ATP が枯渇し、ATP 依存性のイオンポンプや Ca^{2+} 排出機構が破綻し、細胞内の Ca^{2+} が致死的に上昇して神経細胞死が進行すると説明される。この考え方は、神経細胞の生死に関する基礎概念だけでなく、低体温療法や代謝抑制による神経保護戦略の理論的基盤にもなってきた。しかし、心停止後の低体温療法は初期臨床試験では有望視されたものの、その後の大規模試験やメタ解析では一貫した有効性が確認されていない。私たちは、この治療法そのものではなく、その背後にある「ATP 枯渇が神経細胞死を開始する」という細胞レベルの前提を、生体脳で直接検証した。

2 光子顕微鏡を用いた in vivo live imaging でマウスの生体脳内で ATP と Ca^{2+} を同時に可視化し、神経細胞が終末破綻へ入る瞬間の順序を追跡した。その結果、従来の予想とは逆に、海馬 CA1 や大脳皮質の低酸素条件、さらに心停止による完全虚血条件でも、致死性 Ca^{2+} surge は ATP がまだ十分に保たれている段階で始まり、急速な ATP 低下はその後に起こった。ATP センサーを変えた実験や、PMCA など Ca^{2+} 排出ポンプの ATP 依存性を考慮した解析でも、 Ca^{2+} surge 開始時の ATP はポンプ活性を基質制限する水準より高かった。さらに、空間的にも Ca^{2+} surge の波が先に進み、ATP 低下の波が後から追隨した。すなわち ATP 枯渇は終末破綻の重要な構成要素ではあるが、少なくとも本研究で観察された低酸素・虚血性神経細胞死では、致死性 Ca^{2+} 破綻を開始する原因ではなかった。

この結果により、新たな問題が浮かび上がった。ATP が保たれているにもかかわらず、何が神経細胞を致死性 Ca^{2+} surge へ入らせるのか、という問題である。私たちは、低酸素耐性を誘導する TF0 保護状態と通常の高酸素破綻状態を比較し、メタボローム解析からコリン作動性シグナルに注目した。さらにアセチルコリン受容体の活性化をモニターするセンサー GCh を用いた生体イメージングにより、致死性 Ca^{2+} surge の数百秒前から GCh/ACh シグナルがゆっくり低下することを発見した。

この GCh/ACh 低下は、海馬全体の ACh 量が単純に枯渇したことや、覚醒・注意・学習など

に関わる通常の一過性 ACh 活動が消失したことでは説明できなかった。麻酔は一過性 GCh/ACh transients をほぼ消失させたが、終末期に見られる持続的な GCh/ACh baseline 低下は再現しなかった。したがって、本研究で同定された ACh 信号は、従来の神経活動依存的なコリン作動性信号とは異なる、生存に結びついた前終末状態を表すと考えられる。

GCh/ACh 低下は、脳領域の脆弱性も説明した。同じ低酸素条件下で、低酸素に脆弱であることが知られる海馬 CA1 と大脳皮質では GCh/ACh 低下から Ca^{2+} surge、ATP 低下へ進んだが、比較的抵抗性の高い嗅球では GCh/ACh は低下せず、 Ca^{2+} surge や急速な ATP 低下も起こらなかった。さらに、完全虚血モデルでも、血流停止から Ca^{2+} surge までの時間は条件により大きく異なったが、 Ca^{2+} surge が起こる時点では GCh/ACh が共通して低い状態に達していた。すなわち、低酸素や虚血の持続時間そのものよりも、神経細胞が低 GCh/ACh 状態へ入るかどうか、終末破綻への進入を予測した。

最後に、私たちはこの GCh/ACh trajectory が単なる神経終末のマーカーではなく神経細胞と個体の生死に対する制御点であることを示した。中枢コリン作動性シグナルを維持・増強すると、GCh/ACh 低下、 Ca^{2+} surge、ATP 低下と続く神経終末シークエンスが遅延または阻止され、低酸素下での個体生存も延長した。一方、中枢アセチルコリン受容体を遮断すると、通常なら生存可能な低酸素条件が致命的となり、そこでは低 GCh/ACh から Ca^{2+} surge への trajectory の進行が確認された。なお、深い低体温と神経活動抑制をもたらす三種麻酔では低酸素耐性が得られなかったことから、この保護は単なる代謝抑制では説明できない。

以上から本研究は、低酸素・虚血性神経細胞死を「ATP 枯渇から始まるエネルギー破綻」としてではなく、「ACh- Ca^{2+} -ATP 軸により制御される終末進入」として再定義する。中枢コリン作動性シグナルは、下流で損傷を修飾する保護因子ではなく、ATP を保持した神経細胞が終末 Ca^{2+} -ATP 破綻へ入るか、そして低酸素負荷が個体にとって生存可能か致命的かを左右する、薬理的に介入可能な制御点である。本研究は、神経保護の標的を「エネルギー崩壊後の救済」から「死の入口への進入阻止」へ移す新しい原理を提示する。

<List of Publication>

① 論文・総説等

特許

- 1) 小早川 高、小早川 令子、松田 烈士「鎮痛薬」PCT/JP2025/018661
- 2) 小早川 高、小早川 令子「神経変性又はせん妄の予防または治療剤」PCT/JP2025/023088
- 3) 小早川 高、小早川 令子「抗肥満剤、体重再増加の抑制剤、又はサルコペニアの予防又は治療剤」特願 2026-019499

② 学会発表

- 1) Yuichiro Hayashi, Tomohiko Matsuo, Reiko Kobayakawa, Ko Kobayakawa
“Parabrachial sensory integration to avoid hypoxic brain death via acetylcholine signaling” Cell Symposia : Neurometabolism in health and disease, April 6-8, 2025, Shenzhen, China
- 2) Tomohiko Matsuo, Riko Kobayakawa, Ko Kobayakawa “Thiazoline-related innate fear stimuli activate the brain stem-midbrain pathway and suppress excessive inflammatory responses in peripheral tissues during LPS-induced endotoxic shock in mice” Cell Symposia : Neurometabolism in health and disease, April 6-8, 2025, Shenzhen, China
- 3) Yuichiro Hayashi, Reiko Kobayakawa, Ko Kobayakawa “Different spatial representation in the mPFC and CA1” The 48th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society July 24-27, 2025, Nigata, Japan
- 4) 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” 脳神経回路の形成・動作と制御 2025, 2025 年 7 月 22-23 日, 新潟
- 5) 小早川高 “先天的恐怖臭を利用した感覚創薬による人工冬眠・生命保護医療” 農芸化学会シンポジウム, 2026 年 3 月 11 日, 京都
- 6) 小早川 高 “嗅覚刺激による生体の機能調節と新しい治療” 上原記念生命科学財団 40 周年記念講演会, 2025 年 7 月 26 日, 東京

③著書

- 1) 小早川高、他著者 76 名 「生き物と匂い・フェロモンの事典」 (朝倉書店) 2025 年 6 月 1 日

○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。本年度は、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人を抽出と全ゲノムシーケンス解析を進め、データベースへの登録と公開を達成した。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。

プレスリリース：https://www.kmu.ac.jp/news/laaes7000000zqe7-att/20251211Press_Release.pdf

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。永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に居住する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。エピジェネティクスの観点から、DNAメチル化（DNAm）データ

を取得し、同集団特有の DNAm パターンの探索や高地適応遺伝形質との関連を調査している。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。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、エビジェネティクスの観点から研究を推進している。主に乗鞍岳・畳平(標高 2702 m)等を調査地とし、日本人の急性低圧低酸素応答に関与する遺伝子群の探索を実施し、高地順応分子メカニズムの解明を目指している。

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。

<List of Publication>

① 論文・総説等

1. **Higasa K***, Kamatani Y, Kawaguchi T, Kawaguchi S, Sakaue S, Yang TY, Okada Y, Momozawa Y, Yamaguchi I, Nelson D, Gravel S, Murakami Y, Yamada R, Matsuo K, Yamano Y, Kim C, Seo JS, Kubo M, Matsuda F. Whole-genome sequencing of 3135 individuals representing the genetic diversity of the Japanese population. *J Hum Genet* 71:223–230, 2026.
2. Tada M, Ikeda S, Nakamura M, Hayashi M, **Yasukochi Y**, **Higasa K**, Nonaka M, Takahashi M, Yakushiji Y. Novel Pathogenic Variant of ZFYVE26 in Hereditary Spastic Paraplegia. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 14:102-104, 2026.
3. Nakamoto T, Yoshida T, Ohe C, **Yasukochi Y**, Atsumi N, Sano T, **Higasa K**, Uchida K, Tsuta K, Kinoshita H. HMGA2 links morphological evolution and microenvironment dynamics to systemic therapy response in clear cell renal cell carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 13(11): e012568, 2025.
4. Boku S, Yasuda T, Ikoma T, Matsumori E, Yoshiuchi S, Matsuo Y, **Higasa K**, Kurata T. Anamorelin in Cancer Cachexia: Gut Microbiota Effects and CONUT Score as a Predictor of Response. *In Vivo* 39(6):3626-3635, 2025

5. Sakamoto H, Murakami A, Kono Y, Nakamura M, **Higasa K**, Yakushiji Y. Elderly-onset iatrogenic cerebral amyloid angiopathy presenting with lobar and deep haemorrhages. *BMJ Case Rep.* 18(10):e267435, 2025
6. Takaori A, Ikeura T, Hashimoto D, Maruo M, Ikeda M, Ito T, Nakamaru K, Masuda M, Nakayama S, Miyazaki H, Matsumura K, Yamaki S, Yasuda T, Kanai M, Akagawa S, Tsuji S, **Higasa K**, Satoi S, Naganuma M. Fecal Bifidobacterium serves as a predictor of postoperative recurrence after neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Gastro Hep Adv.* 5(1):100779, 2025
7. Sonehara K, Watanabe R, Matsumura Y, Mitsui Y, Ogawa Y, Odomari K, Sakaue S, Namba S, Komuro M, Edamoto M, Watanabe J, Hirota T, Arase N, Nakamura Y, Nakajima K, Okamoto T, Nishikawa R, Yamamoto K, Suzuki K, Kishikawa T, Edahiro R, Shirai Y, Naito T, Sasa N, Ishitsuka Y, Furuta J, Kunimoto K, Kajihara I, Fukushima S, Miyachi H, Matsue H, Kamata M, Momose M, Miyagawa I, Tanaka H, Ueno M, Bito T, Nagai H, Ikeda T, Horikawa T, Adachi A, Matsubara T, Nishida E; Biobank Japan Project; Matsuda K, Shojima N, Nakagawa I, Asano Y, Sato S, Imafuku S, Tada Y, Nishigori C, Jinnin M, Ihn H, Asahina A, Saeki H, Yamauchi T, Kadowaki T, Kawamura T, Shimada S, Katayama I, **Higasa K**, Noguchi E, Sano S, Tanaka Y, Matsuda F, Kumanogoh A, Tamari M, Satoh T, Fujimoto M, Morita A, Okada Y. Whole-genome sequencing reveals rare and structural variants contributing to psoriasis and identifies CERCAM as a risk gene. *Cell Genom.* 5(10):100978, 2025.
8. Sumiyoshi M, Kotani Y, Shimokawa C, Khueangchiangkhwang S, Maekawa Y, Matsuo Y, **Yasukochi Y**, **Higasa K**, Kanaho Y, Watanabe T, Matsuda S. The Arf pathway is required for resolving endoplasmic reticulum stress during T-cell activation. *International Immunology*, 37(10):611-624, 2025.
9. Kunieda S, Fukui M, Kuro A, Mitsui T, Li H, Sun Z, Ueda T, Taketani S, **Higasa K**, Kakudo N. Molecular Insights into the Superiority of Platelet Lysate over FBS for hASC Expansion and Wound Healing. *Cells.* 25;14(15):1154, 2025

② 学会発表

1. 島本優太郎, **安河内彦輝**, 緒方治彦, 船槻紀也, 越川陽介, 村瀬雄士, 前川将大, 吉村玲児, 岩田仲生, 齋藤竹生, 池田匡志, 木村大樹, 嶽北佳輝, **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)、および縦断的データに対し一般化推定方程式(GEE)を用いた薬物治療反応性に関する GWAS, BPCNPNP2025 合同年会 第 47 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本臨床精神神経薬理学会・第 55 回日本神経精神薬理学会, P08-6, 京都, 2025 年 11 月 13 日

2. Shimamoto Y, Yasukochi Y, Ogata H, Funatsuki T, Murase Y, Maekawa M, Ikeda M, Kimura H, Takekita Y, Higasa K, Kato M. Genome-wide Association Study (GWAS) of Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder in Japanese Population, World Congress of Psychiatric Genetics (WCPG) 2025, Poster, Cancún, Mexico (19-23 October 2025)
3. 安河内彦輝, 溝上秀明, 日笠幸一郎. 機械学習を用いた 2 型糖尿病・高血圧の遺伝的リスク予測モデルの開発, 日本遺伝学会第 97 回大会, 2E-5, 神戸, 兵庫, 2025 年 9 月 11 日
4. 溝上秀明, 池浦司, 安河内彦輝, 日笠幸一郎. EfficientNetB3 ベースの深層学習モデルを用いた乳頭形態画像からの胆管カニキュレーション難度予測技術の検討, 第 7 回日本メディカル AI 学会学術集会, P-1-16, 京都, 2025 年 6 月 27 日
5. 安河内彦輝, 有馬弘晃, 溝上秀明, Sweta Koirala, Kishor Pandey, Basu Dev Pandey, 日笠幸一郎, 山本太郎. 機械学習を用いた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, 第 45 回日本登山医学会学術集会, 4-3, 石巻, 宮城, 2025 年 6 月 8 日

③ 著書

1. 安河内彦輝. 日本哺乳類学会編 (2025) 哺乳類の遺伝【解毒代謝】—『哺乳類学の百科事典』, 第 5 章, 丸善出版, pp194-195, ISBN978-4-621-31196-7. 2025 年 11 月 30 日発行 (分担執筆)

＜研究概要＞

遺伝子改変マウスを用いた哺乳類の受精現象の解明

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 9 つの遺伝子 (*Ay761185*, *Defb25*, *Pom121l2*, *Pom121l12*, *Prss42*, *Prss43*, *Tas2r119*, *Wdr27*, *Wdr95*) 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や副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。特に苦味知覚における役割で知られていた第 2 型味受容体 (TAS2R) は、雌雄の多様な生殖組織に存在していることが報告されている。(Lu P. et al., J Cell Physiol. 2024 239(2):e31179)。我々は、*Tas2r119* 遺伝子が精巣及び小腸で高発現することを発見した。しかしながら、*Tas2r119* 遺伝子を含む 8 系統の遺伝子欠損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、これらと相似の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 症候群などの原因とされ、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る。また、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。しかし、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、哺乳類でおよそ 600 あるマイナーイントロン含有遺伝子のうち、100 個ほどが精子形成関連遺伝子であると知られている (Olthof A et al., *BMC Genomics*, 20(1), s128-019-6046-x, 2019)。

今年度は、それらのマイナーイントロンの位置は脊椎動物の相同遺伝子で高度に保存されていること、精子形成期特異的なマイナースプライセオソーム阻害で、精子形成関連および体細胞関連遺伝子のマイナーイントロンのスプライス異常が起き、減数分裂期特異的な染色体構造の維持ができなくなることから、マイナーイントロンを持つ利点が、少なくとも精子形成において存在することを報告した (Takemoto K et al., *Nucleic Acids Research*, 54(5), gkag159, 2026)。また、それらスプライス異常を起こす遺伝子に、CRL4 E3 ユビキチンライゲース複合体や、Eed などの多くのタンパク質レベルでの相互作用を持つ重要な因子を見出し、マイナーイントロンの生体における重要性が少し見いだせた。

精子形成過程の異常は個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生体で解析できる。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。現在はプラスミドベクターでの遺伝子発現解析を開始し、マイナーイントロンの有無の影響を受ける遺伝子のスクリーニングを行っており、マイナーイントロンの除去、メジャーイントロンへの置き換えを試みている。その解析の後、近年隆盛著しいゲノム編集技術を以て個体レベルでマイナーイントロンの除去、置き換えを行い、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. K. Takemoto, K. N. Girardini, A. Boria, J. R. T. Konakanchi, S. Vachhani, S. Springer, R. N. Kanadia

Minor spliceosome inhibition via ablation of its U11 snRNA gene results in multiple defects in murine spermatogenesis.

Nucleic Acids Res. 54(5): gkag159. 2026

②学会発表

1. T. T. T. Nguyen, K. Takemoto, K. Tokuhito

「Mtmr6 is essential for the maintenance of male fertility」

The IFFS World Congress 2025, 2025 年 4 月 26 日～4 月 29 日 Tokyo

2. 徳弘 圭造

「遺伝子改変マウスを用いた多精子受精阻害機構の解明」

第 44 回平成不妊研究会, 2025 年 6 月 11 日 東京

3. 竹本 一政

「精子形成過程とマイナーイントロンによる遺伝子発現制御」

日本アンドロロジー学会 第 44 回学術大会, 2025 年 6 月 20 日～6 月 21 日 神戸

4. Kazumasa Takemoto

「Minor intron and minor spliceosome in spermatogenesis.」

第 53 回 内藤コンファレンス 生殖細胞学：有限な命の永続性をひも解く, 2025 年 7 月 8 日
～7 月 11 日 札幌

5. 池田 幸樹, 松浦 徹, 吉田 真子, 小林 達也, Pham Thi Tam, 岡部 美紀, 樋口 香子,
高橋 敬一, 徳弘 圭造, 橋本 佳子, 岡田 英孝, 蔦 幸治

「不妊症治療薬の開発と展開」

第 16 回スクリーニング学研究会, 2025 年 11 月 28 日 船橋

6. Y. Ikeda, T. Matsu-ura, N. Yoshida, T. Kobayashi, P. T. Tam, K. Higuchi, K.
Takahashi, K. Tokuhiko, Y. Hashimoto, H. Okada, K. Tsuta

「不妊症治療薬の世界展開に向けて」

第 48 回日本分子生物学会年会, 2025 年 12 月 3 日～12 月 5 日 横浜

7. T. T. T. Nguyen, K. Takemoto, K. Tokuhiko

「MTMR6 is essential for the maintenance of male fertility.」

関西実験動物研究会 第 159 回研究会, 2025 年 12 月 19 日 京都

③著書

該当なし

＜研究概要＞

E3 ユビキチンリガーゼ RNF126 による卵巣がんのアノイキス耐性と腹膜播種促進機構の解明

卵巣がんは婦人科悪性腫瘍の中で最も死亡率が高いがんであり、世界で年間 20 万人以上が死亡している。5 年生存率は依然として 40%未満と低く、特に進行期症例では予後不良である。卵巣がんの大きな特徴は、早期から腹膜播種を起こしやすい点にある。初期症状が腹部膨満感や軽度の腹痛など非特異的であるため、多くの患者は発見時すでに FIGO stage III/IV に進行している。実際、患者の 70%以上が腹膜播種を伴った状態で診断される。卵巣がんは他の固形がんと異なり、血行性転移やリンパ行性転移だけでなく、腹腔内への直接播種を主要な転移様式とする。卵巣表面は腹腔内に露出しているため、腫瘍細胞は比較的容易に原発巣から剥離し、腹水中へ放出される。腹腔内に脱落したがん細胞は、単一細胞あるいはスフェロイドと呼ばれる細胞塊として存在し、腹水の流れや腸管蠕動によって腹腔内全体へ運ばれる。その後、腹膜中皮へ接着し、浸潤・増殖することで播種病変を形成する。この腹膜播種こそが卵巣がん患者の予後を著しく悪化させる主要因である。通常、上皮細胞は細胞外基質との接着を失うと「アノイキス」と呼ばれる細胞死を起こす。これは、本来異所性増殖を防ぐための重要な生体防御機構である。しかし、卵巣がん細胞はアノイキス耐性を獲得することで、浮遊状態でも生存可能となり、腹膜播種を成立させる。したがって、アノイキス耐性を制御する分子機構を解明することは、卵巣がん腹膜播種の新たな治療戦略につながると期待されている。そこで本研究では、様々ながんで悪性化の促進に関わる E3 ユビキチンリガーゼである RNF126 がこの過程を促進する分子である可能性を検証した。

RNF126 は RING ドメインを持つ E3 ユビキチンリガーゼであり、標的タンパク質にユビキチンを付加して分解や機能制御を行う。これまでに代謝制御やがん進展への関与が報告されており、乳がんでは浮遊細胞の代謝適応を促進して転移能を高めることが知られていた。また卵巣がんでも RNF126 高発現が進行度や予後不良と相関することが報告されていたが、腹膜播種やアノイキス耐性との関係は不明であった。そこで卵巣がんでの RNF126 の機能を調べるため、まず漿液性卵巣がん由来 SKOV3 細胞と粘液性卵巣がん由来 MCAS 細胞の 2 種類の卵巣がん細胞株に対して、CRISPR/Cas9 を用いて RNF126 欠損卵巣がん細胞を作製した。通常の接着培養条件では、RNF126 欠損による細胞増殖への大きな影響は認められなかった一方、超低接着培養皿を用いた浮遊培養条件では、RNF126 欠損細胞の生存細胞数が約 40~50%減少した。さらに細胞死を評価したところ、RNF126 欠損細胞では浮遊条件下で死細胞が著明に増加していた。これらの結果から、RNF126 は通常増殖には必須ではないが、浮遊状態における生存、すなわちアノイキス耐性に重要であることが示された。次に、RNF126 が腹膜播種形成に与える影響をマウスモデルで解析した。卵巣がん細胞を腹腔内投与し、形成された腹膜腫瘍結節を評価したところ、RNF126 欠損細胞では腹膜播種巣

形成が著しく抑制された。これは RNF126 が単なる細胞増殖因子ではなく、腹膜環境での生存・定着に重要であることを示唆している。

RNF126 には C 末端に RING ドメインが存在し、これが E3 リガーゼ活性の中心となる。そこで、RNF126 欠損 SKOV3 細胞に野生型 RNF126 あるいは RING ドメイン変異体 (H252A 変異) を再導入した結果、野生型 RNF126 は浮遊増殖能やアノキス耐性、腹膜播種形成能を回復させたが、変異体にはその効果がなかった。したがって、RNF126 のユビキチンリガーゼ活性がこれらの機能に必須であることが示された。

続いて、アノキス耐性・腹膜播種促進に関わる RNF126 の下流シグナルを探索した。既報では RNF126 が p21、PDK1、ACAP2 などを標的としてがん進展を制御することが知られていたが、本研究ではこれらタンパク質の発現変化は認められなかった。そこで RNA-seq 解析を行った結果、RNF126 欠損細胞では NF- κ B 関連遺伝子群の発現低下が顕著であることが判明した。NF- κ B は炎症や細胞生存に関与する転写因子であり、多くのがんでアノキス耐性を促進することが知られている。NF- κ B レポーター解析では、接着条件下では RNF126 欠損の影響はほとんどなかったが、浮遊条件では NF- κ B 活性が著明に上昇し、この上昇は RNF126 欠損によって完全に抑制された。また、NF- κ B p65 サブユニットの核移行も RNF126 依存的であった。一方で、通常の NF- κ B 活性化に関与する I κ B α 分解には変化がみられなかったことから、RNF126 は I κ B α 分解非依存的な新規 NF- κ B 活性化機構を介して作用している可能性が示唆された。さらに、この NF- κ B 活性化にも RING ドメインが必要であった。最後に、NF- κ B 阻害剤 QNZ を用いて機能解析を行った。QNZ は通常接着条件では大きな毒性を示さなかったが、浮遊条件下では卵巣がん細胞の増殖を強く抑制した。また、腹腔内投与モデルでも、播種初期の 3 日間のみ QNZ を投与することで腹膜腫瘍形成が約半分に減少した。これらの結果から、RNF126 は NF- κ B 活性化を介してアノキス耐性と腹膜播種を促進していることが示された。

以上の結果より、RNF126 が卵巣がん細胞の浮遊環境適応を制御する重要因子であり、NF- κ B 依存的にアノキス耐性と腹膜播種形成を促進することが明らかになった。今後、RNF126 がどの分子を直接ユビキチン化して NF- κ B を活性化するのかを解明することで、卵巣がん腹膜播種に対する新たな分子標的治療の開発につながることを期待される。本研究成果について、*Int. J. Mol. Sci.* 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. Iwabuchi S*, Li Y, Sakamoto T, Imafuku T, Murai K, Tajima A, Honda M*, Hashimoto S. CEP290 is Associated With Chromatin Accessibility of Hepatitis B virus cccDNA. *J. Mol Biol.* 438, 169700, 2026.

2. Vu DA[#], Mori S[#], Akamatsu K, Nakayama J, Sakamoto T^{*}. Ring-Finger Protein 126 (RNF126) Promotes Anoikis Resistance and Peritoneal Colonization in Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 26, 12183, 2025.
3. Kawahara N*, Kuniyasu H*, Mori S, Kishi S, Sugimoto S, Maehana T, Yamanaka S, Kawaguchi R, Kimura F. Inhibition of glycolysis and stimulation of mitochondrial biogenesis lead to increased ROS levels and cell death in HNF-1 β positive clear cell carcinoma. *Cell Death Dis.* 16, 879, 2025.
4. Nakano Y, Tanaka M, Sakamoto T, Hashimoto M, Tobo T, Saito H, Abe T, Ikehara T, Ofuchi T, Kawata K, Masuda T, Ogino T, Uemura M, Eguchi H, Doki Y, Mimori K*. Epigenetic Regulation of G6PD Drives Metabolic Reprogramming in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 116, 3352–3366, 2025.
5. Okano T*, Ashida H, Tsukasaki M, Iida T, Yamamoto M, Takayanagi H, Sakamoto T, Suzuki T*. Hypoxia drives progression of multiple sclerosis by enhancing the inflammasome activation in macrophages with Porphyromonas gingivalis infection. *Cell Death Discov.* 11, 271, 2025.
6. Saitoh Y*, Motofuji S, Kamijo A, Suzuki T, Yoshizawa T, Sakamoto T, Kametani K, Terada N*. Involvement of membrane palmitoylated protein 6 (MPP6) in synapses of mouse cerebrum. *Histochem Cell Biol.* 163, 50, 2025.

② 学会発表

1. Shiori Mori, Vu Duc Anh, Takeharu Sakamoto. RNF126 promotes anoikis resistance and peritoneal dissemination in ovarian cancer. 第48回日本分子生物学会年会、2025年
2. 森 汐莉、心的ストレスが誘導する前転移ニッチ形成機構の解明、第8回転移シグナル若手研究会、2025年
3. Shiori Mori, Vu Duc Anh, Kanako Akamatsu, Yoshiki Yasukochi, Kouichiro Higasa, Takeharu Sakamoto. Exploring genes involved in anoikis resistance in ovarian cancer using the CRISPR/Cas9 libraries. 第84回日本癌学会学術総会、2025年

4. Tatsuki Ikoma, Shiori Mori, Takeharu Sakamoto. The Effect of Mint3 on Bladder Cancer Carcinogenesis and Lung metastasis. 第 84 回日本癌学会学術総会、2025 年
5. Vu Duc Anh, Shiori Mori, Noritaka Tanaka, Yoshiki Yasukochi, Kouichiro Higasa, Takeharu Sakamoto. Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies genes involved in acquired KRAS G12C inhibitor resistance. 第 84 回日本癌学会学術総会、2025 年
6. Takeharu Sakamoto. Chronic Inflammation and Tumor Microenvironment Research: Past and Future. 第 84 回日本癌学会学術総会、2025 年
7. Shiori Mori. Mechanism of Stress-mediated Pre-metastatic Niche formation. クロスラボ生命研究会、2025 年
8. 坂本毅治. Deciphering and Manipulating Physicochemical and Psychological Stress Responses in the Tumor Microenvironment. クロスラボ生命研究会、2025 年
9. 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 34 回日本がん転移学会学術集会・総会、2025 年
10. 生駒龍興, 森汐莉, 坂本毅治. 膀胱癌発がんから肺転移へ Mint3 が及ぼす影響の検討、第 34 回日本がん転移学会学術集会・総会、2025 年
11. 坂本 毅治、マクロファージによるがん悪性化. 量子生命科学会第 7 回大会、2025 年
12. Takeharu Sakamoto. Targeting the Regulatory Mechanisms of Oxygen Sensing to Control Cancer and Inflammatory Diseases. The 3rd China-Japan-Korea Forum on Frontiers of Precision Medicine, 2025 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調子も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

なし

②学会発表

1. (招待講演) ○田宮寛之. 概日リズムセンシングネットワークの解明を目指した時計中枢オルガノイドの研究開発. 関西医科大学眼科学教室講演会 2026 年 3 月 9 日 (関西医科大学校方キャンパス)
2. ○田宮寛之. 独自の時計中枢オルガノイド作製技術を用いた睡眠障害の治療法の開発. オルガノイド研究基盤フォーラム(ポスター) 2026 年 3 月 9 日(京都・京都大学)
3. (招待講演) ○田宮寛之. 独自の時計中枢オルガノイド作製技術を用いた睡眠障害の治療法の開発. Kansai Life Science Accelerator Program (KLSAP) 2025 報告会 & 交流会 研究シーズ発表 (口演・ポスター) 神戸商工会議所会館 2026 年 3 月 6 日
4. (シンポジスト採択) ○Tamiya H., Ukai H, Inokawa H, Ogawa S, Yagita K, Eiraku M. Formation of the central master clock from pluripotent stem cells. Keystone Symposia iPSCs: Progress, Opportunities, and Challenges. Symposia Spotlight 1. 2026 年 1 月 27 日. Oral, Short Talk (京都・国際会館)
5. (招待講演) ○Tamiya H. Formation of the Central Circadian Pacemaker from pluripotent stem cells. 第 32 回日本時間生物学会学術大会 Symposium 1. Homeodynamics through the Circadian System: Mechanisms and Pathological Impacts. 2025 年 10 月 4 日. (京都学歴彩館・京都)
6. (招待講演) ○田宮寛之. 試験管内で脳を創り概日リズムセンシングネットワークの解明を目指す. 北海道大学脳科学研究教育センター講演会 2025 年 9 月 25 日 (札幌・北大薬学部)
7. (招待講演) ○田宮寛之, 高橋牧郎, 柳本嘉時, 石崎優子, 島本優太郎, 加藤正樹, 日笠幸一郎. 時計中枢オルガノイドを用いた概日リズム障害の病態モデル化と治療標的の探索. 関西医科大学学術祭 KMU コンソーシアム成果発表. 2025 年 9 月 20 日
8. (セミファイナリスト) ○田宮寛之. 時計中枢オルガノイドを用いた体内時計創薬プラットフォームの開発. Kansai Life Science Accelerator Program (KLSAP) 2025 研究発表会ピッチイベント E Phase 研究発表 (口演) 神戸商工会議所会館 2025 年 9 月 12 日

② 著書

なし

以上

○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（以下綜研）は、平成 25 年 4 月の枚方学舎移転後、臨床系総合研究施設（以下臨床系綜研）を新設し、運営してきた。臨床系綜研の責任者が副施設長を兼ねること、綜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、臨床系綜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（綜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～令和 7 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～	人見浩史 大隈和
臨床系綜研連絡会で選出された委員		
	平成 26 年度～令和 6 年度	塚口裕康
利用代表者会議で選出された委員		
	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
	令和 7 年度～	佐竹敦志 大江総一
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

齋藤育・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たが、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。また、令和 7 年 4 月に寺谷明恵が入職、令和 7 年度 11 月に権田が退職。以降宮田が事務処理全般、齊藤が顕微鏡に関する業務、徳山が標本作製、森部はバイオインフォマティクス、寺谷が FCM を主に担当し、臨床綜研の管理運営業務・DNA シーケンス・臨床系委託業務等は、それぞれ分担して行っている。

受託業務	令和6年9月～ R7年度	
	受託件数	
核酸抽出	299	462
cDNA作製	36	330
qPCR請負	81	157
DNAシーケンス請負	38	34
血清・血漿・PBMC 回収		10
ELISA請負	36	0
電験標本作製	2	0
標本作製（包埋・薄切・HE）	1,394	4,262
バイオインフォマティクス請負	5	378
サポート業務		
マイクロダイセクション	11	0
BONDIII	125	
FCMサポート		6
その他（実験指導・技術相談等）	27	82
合計	2,054	5,721

予決算

予算は、令和 3 年度は 32,187,000 円。令和 4 年度は 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 7 年度は画像支援モデル開発関係費が綜研予算に組み込まれたことなどで、47,701,000 円。決算については、下記の通り。

		令和3年度	令和4年度	令和5年度	令和6年度	令和7年度
運営費	消耗品費	14,500,000	13,725,801	9,952,245	13,206,599	13,516,439
	消耗品費 画像支援モデル開発関係費	---	---	---	---	4,749,463
	修繕費	7,500,000	7,016,993	8,072,350	12,763,025	7,636,230
	業務委託費	6,200,000	6,381,680	8,843,725	7,282,484	9,914,479
	業務委託費 画像支援モデル開発関係費	---	---	---	---	1,264,813
	建物支出	---	---	---	---	399,300
	その他支出	0	3,636	34,510	304	1,320
	戻入金	-7,000,000	-6,627,092	-6,671,785	-7,717,275	-9,883,210
	小計	21,200,000	20,501,018	20,231,045	25,535,137	27,598,834
機器備品費		9,670,000	40,341,576	16,626,819	15,120,711	24,369,383
執行額合計		30,870,000	60,842,594	36,857,864	40,655,848	51,968,217

機器備品の整備

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。綜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ク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。綜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。薬用保冷库・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月から臨床系綜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プロック作製・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・綜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。

令和7年度：R6年度文科省1/2助成（補正予算含む）により SPR 顕微鏡システム及び多光子顕微鏡システム、同2/3助成（補正予算含む）によりナノ粒子解析システム・リアルタイムPCRシステムが導入された。間接経費により病院内に綜研管理スペースが臨床医の研究支援のため整備された。他間接経費により共焦点顕微鏡アップグレード・細胞外フラックスアナライザー・遺伝子導入装置の導入・HALO ソフトウェアアップグレード、綜研機器備品費により6件が導入された。iPS・幹細胞応用医学講座の閉鎖に伴い10台以上の装置を譲り受けた。

	設備名/機器名		システム総額	総研負担額
令和3年度	IMARIS upgrade	総研機器備品費		3,707,000
	高性能高速冷却遠心機 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	ジェネティックアナライザ 3500	総研機器備品費		17,446,000
	細胞破砕機 Picoruptor			4,092,000
	オーバーヘッドスカラー			282,150
	Attune 2laser&laser			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	間接経費		6,251,410
	Attune 1laser 4laser へ upgrade			12,868,900
令和5年度	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
	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
	プレートリーダー VarioskanLUX			5,252,500
	計器			584,430
	ハイスバ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
令和6年度	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 EYENCE 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
	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
	リトグラフ			1,356,300
	生化学実験室I 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 Cell13iMager			13,990,000
	ケミカルイメージングシステム FUSION solo S			7,447,000
	クライオスター CryoStar NX70			7,544,900
	クライオスター CryoStar NX70	iPS・幹細胞応用医学より移管		0
令和7年度	SPR顕微鏡システム	R7年度文科省1/2助成	57,060,300	0
	ナノ粒子解析システム	R7年度文科省2/3助成	22,128,920	7,376,920
	多光子顕微鏡システム	R7年度文科省1/2助成 補正予算	111,414,050	0
	リアルタイムPCRシステム	R7年度文科省2/3助成 補正予算	17,274,400	5,182,960
	微量分光・蛍光光度計	総研機器備品費		2,200,000
	超音波ホモジナイザー			1,174,250
	超低温フリーザー			2,530,000
	テーブステーションシステム			4,480,291
	自動分注装置 バージョンアップ			850,014
	CQ1 対物レンズ			574,948
	細胞外フラックスアナライザー			11,979,660
	遺伝子導入装置	間接経費		12,177,000
	HALOソフトウェア3ライセンス			11,485,100
	共焦点顕微鏡アップグレード			19,730,876
	管理スペース (病院内) 備品			7,168,876
	凍結切片作製装置	iPS・幹細胞応用医学より移管		
	Imaris解析用PC			
	ブロックインキュベータ			
	薬用冷蔵ショーケース			
	DNAゲル解析装置 (ブリンタ付き)			
	共焦点定量イメージサイトメーター			
	高級蛍光実体顕微鏡			
	正立蛍光顕微鏡			
	倒立蛍光顕微鏡			
	PCR			
	ブロックインキュベータ			
	ミクロトーム			
	正立蛍光顕微鏡			
	マクロ撮影装置			

綜研利用登録者数の変遷

	令和3年度	令和4年度	令和5年度	令和6年度	令和7年度
登録者数	389	406	410	420	478
登録者中 大学院生 (博士課程・修士課程)	77	91	87	90	113
登録者中 学部学生 (医学部・リハ学部・看護学部)	25	26	22	26	40

主な装置の使用状況

設置場所別に過去 10 年の主な装置の使用実績を示す。

購入年度	設備名	設置場所	2016年度～2025年度 (H28～R7) 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)	452
H28	3Dプリンターシステム (EDEN260VS)	オープンラボ1	378
H27	遺伝子解析装置 (nCounter DX Analysis System-FLEX)	オープンラボ1	101
R1	万能核酸精製装置 (Maxwell RSC)	オープンラボ1	606
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	584
H21	多光子顕微鏡 (FV1000)	多光子顕微鏡室	309
H24, R7	高度細胞機能解析蛍光イメージングシステム (ArrayScan)→R7年度まで 令和7年度 譲受 (CellVoyager CQ1)	生体分子イメージング室	176
H23, R5	HSオールインワン顕微鏡 (BZ9000) R5年度 後継機導入 (BZ-X810)	生体分子イメージング室	2, 140
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	289
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	381
H22	高速蛍光イメージングシステム (AF6500)	光学顕微鏡室	654
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	103
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	4, 174
R5	共焦点レーザー顕微鏡 (FV4000RS) R7年度 レーザーupgrade	光学顕微鏡室	1, 108
H25	共焦点顕微鏡 (LSM700)	光学顕微鏡室	4, 283
R2	倒立型リサーチ顕微鏡システム (DragonFly)	光学顕微鏡室	1, 443
H20, R4	デジタルスライドスキャナー (nanoZoomer) R4年度 後継機導入 バーチャルスライドシステム (VS200)	画像解析室	2, 747
R6	蛍光顕微鏡・解析ソフトウェア (Cell13iMager)	画像解析室	48
H18	細胞微細胞透過解析システム (JEM-1200A)	電顕室	293
R5	走査電顕 R66年度運用開始 (SU8600 MiniscopeTM4000Plus II)	電顕室	700
H20, R3	高性能高速冷却遠心機 (Avanti HP-301) R3年度 後継機導入 (Avanti JXN-30)	生化学実験室1	1, 487
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, 206
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	140
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	30, 995
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	6, 148
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	346
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	4, 191
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	76
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 Attune1laser, 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)	4, 332
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, 053
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, 713
R6	ハイスベックフローサイトメーターシステム (FACSDiscoverS8)	FCM(BSL2)	136
R6	低ダメージセルソーター (SONY SH800S)	FCM(BSL2)	33

○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 7 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 2 名（令和 7 年現在・高岩郁江・阪上起世）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 9 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 7 年現在・中邨智之・薬理学講座教授）、実験動物管理者（令和 7 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 7 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 に令和 2～令和 7 年度における、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*

	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	令和 7 年度
マウス	4633 匹	4504 匹	4633 匹	4707 匹	4271 匹	6494 匹
ラット	684 匹	784 匹	736 匹	469 匹	501 匹	290 匹
モルモット	0 匹	13 匹	17 匹	6 匹	0 匹	6 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	51 羽	77 羽	30 羽	52 羽	48 羽	51 羽
サル	12 頭	10 頭	11 頭	11 頭	10 頭	10 頭

*：年度末の統計

表 2. 利用登録研究者数*

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	令和 7 年 度
188 名	214 名	198 名	226 名	255 名	230 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 7 年度には、既存オートクレーブ 1 台を更新した。なお、令和 8 年には、オートクレーブ 2 台の更新を予定している。

○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および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、RI ならびに放射線発生装置の管理を行うとともに、RI を用いた実験や小動物の RI イメージングを支援している。

I. RI 実験施設利用

当施設では、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 専用飼育室における経時的な治療効果の判定まで、一連の研究を施設内で実施できる。施設にはハイレベル室、分析室および培養室を備え、SPECT-CT 装置による体内分布評価、透視装置を用いたウサギの心血管動態評価、ガンマセルによる細胞およびマウスへの照射実験などにも対応している。

近年は RI 専用飼育室を用いた動物実験が増加傾向にあり、同一個体を経時的に観察することで、再現性および精度の高い前臨床データの取得に寄与している。代替技術の普及により施設全体の利用は一時的に減少しているものの、放射線を用いた高度かつ精密な評価を要する研究においては、本施設の重要性が改めて認識されている。

II. 放射線安全管理

放射線取扱主任者を複数名選任して安全管理体制の継続性を確保するとともに、所轄機関とも防護体制について連携を図っている。

放射線測定器は、RI 規制法施行規則第 20 条に基づく校正・点検の 5 カ年計画により管理しており、点検は外部委託を基本としつつ、一部は導入した校正線源を用いて施設内で実施している。年 2 回の法定点検および日常の汚染検査・被ばく線量測定において、法定限度を超える事象や計画外の異常は生じていない。

本年度は、原子力規制庁による立入検査において、許可申請書の記載と施設の現状との間に齟齬の指摘を受けたが、所要の是正措置を完了し、両者の整合を図った。

III. 管理体制

令和 7 年度

施設長	谷川 昇
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（代理）	白石貴博（千崎道生）
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	令和７年度*
H-3	6	11	9	0	0	0	33
P-32	0	23	14	4.5	0	0	0
Y-90	194	0	0	116	25	202	176
I-123	0	464	0	0	0	13	108
I-125	106	149	618	0	119	220	322
I-131	0	760	102	0	0	20	0
Ga-67	0	0	377	37	33	0	0
Tc-99m	0	0	135	1110	105	20	0
Tl-201	0	0	0	0	20	0	0
In-111	0	0	0	10	0	191	282
At-211	0	0	0	0	13	10	0
Lu-177	0	0	0	0	0	20	0

＊小数点以下は四捨五入

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	令和７年度
照射時間	931	1470	1222	1795	1218	1177	1276

＊小数点以下は四捨五入

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	令和７年度
RI 登録者	40	47	48	42	40	40	31
ガンマセル登録者	44	33	18	21	18	19	17

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	令和７年度
ウサギ	0	10	54	43	71	54	51
ラット	36	0	26	60	65	60	0
マウス	4	88	45	36	38	157	289(98)＊
総件数	40	98	125	139	174	287	340

＊分子イメージングエリアでの動物実験の件数。内数はホルマリン固定標本マウス件数。

編集後記

本学とイタリア主要大学との包括的な学術連携に基づく国際交流は、着実に発展を続けており、研究所の国際化も一段と加速しています。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を軸に、学生の交換留学、教員間の異分野交流、共同研究や相互講義が進み、医工連携による新たな発想の創出と研究力の強化に確かな手応えを得つつあります。ベネチアに設置された国際共同研究拠点「アカデミックハブ」も、広域な医療分野の相互交流の場として活用が進んでいます。

そして来年度以降には、ダブルディグリープログラムを主軸とするイタリアとの国際交流会「BioMed」の開催が予定されています。ベネチア・カフオスカリ大学、フェラーラ大学、パドヴァ大学などイタリア各大学の研究者・大学院生を迎え、研究発表、学生によるポスター・口頭発表など、多彩なプログラムが企画されています。医学・薬学・農学から工学・情報科学に至る幅広い分野の研究者が一堂に会するこの交流会は、若手研究者に国際的な視野と刺激を与えるまたとない場となることが期待されます。

是非、こうした機会を活かし、国際的な視野を広げるとともに、独創的な研究課題の立案と推進、そしてその成果の積極的な発信に取り組んでいただければ幸いです。