

School of Life Sciences

**Tokyo University of Pharmacy
and Life Sciences**

**東京薬科大学生命科学部
研究年報(平成31年/令和元年度)**

**Annual Report
2019**

CONTENTS

分子生命科学科 (Department of Molecular Life Sciences)

1. 生物有機化学研究室.....	1
(Laboratory of Bioorganic Chemistry)	
2. 分子神経科学研究室.....	6
(Laboratory of Molecular Neuroscience and Neurology)	
3. 生命分析化学研究室.....	14
(Laboratory of Bioanalytical and Environmental Chemistry)	
4. 生物情報科学研究室.....	22
(Laboratory of Bioinformatics)	
5. 分子生物化学研究室.....	24
(Laboratory of Molecular and Chemical Biology)	
6. 生命物理科学研究室.....	30
(Laboratory of Computational Biophysics)	
7. 細胞情報科学研究室.....	36
(Laboratory of Cell Signaling)	
8. 言語科学研究室.....	44
(Laboratory of Language Sciences)	
9. 教職課程研究室.....	46
(Laboratory of Teacher Training Course)	

応用生命科学科 (Department of Applied Life Sciences)

1. 生物工学研究室.....	50
(Laboratory of Bioengineering)	
2. 食品科学研究室.....	61
(Laboratory of Food Science and Technology)	

3. 環境応用植物学研究室	65
(Laboratory of Plant Science)	
4. 環境応用動物学研究室	70
(Laboratory of Environmental Molecular Physiology)	
5. 応用生態学研究室	74
(Laboratory of Applied Ecology)	
6. 生命エネルギー工学研究室	80
(Laboratory of Bioenergy Science and Technology)	
7. RI 共同実験室	88
(Radioisotope Laboratory)	

生命医科学科 (Department of Medical Sciences)

1. ゲノム病態医科学研究室	90
(Laboratory of Genome and Biosignals)	
2. 分子生化学研究室	95
(Laboratory of Molecular Biochemistry)	
3. 分子細胞生物学研究室	104
(Laboratory of Molecular Cell Biology)	
4. 心血管医科学研究室	107
(Laboratory of Cardiovascular Medicine)	
5. 腫瘍医科学研究室	114
(Laboratory of Oncology)	
6. 免疫制御学研究室	120
(Laboratory of Immune Regulation)	
7. 細胞制御医科学研究室	124
(Laboratory of Cellular Regulation)	

分子生命科学科

Department of Molecular Life
Sciences

1. 生物有機化学研究室

(Laboratory of Bioorganic Chemistry)

(1) スタッフ, 研究内容

教 授 伊藤 久央 (博士 (薬学))

准教授 小林 豊晴 (博士 (理学))

助 教 川本 諭一郎 (博士 (薬学))

ある機能を持った有機化合物を機能性有機分子という。世の中には様々な機能性有機分子が存在し、人々の生活に役立っている。人間が開発した生体に作用する機能性分子として最も代表的なものの一つは医薬品であり、他にも様々なところで機能性有機分子が活躍している。生命科学の領域では、医薬品はもとより、特定の組織に対する生理活性を持った分子、生体内の分子と結合して蛍光を発する分子など小さな機能性有機分子が生命現象解明のためのツールとして活躍している。このような機能を持った有機分子は、生命科学の発展に大いに寄与してきた。当研究室では、医薬品をはじめとする新たな機能性分子の創製と、生理活性が期待される興味深い分子の探索と効率的な人工的合成法の開発をめざし、以下に示すテーマについて研究を行っている。

1) 生理活性が期待される天然有機化合物の全合成法の開発

生物が作り上げた複雑な骨格を有する天然有機化合物を人工的に効率的に作り上げ、天然物や類縁体の生理活性検定を行い、医薬品の候補化合物を探索する。当研究室では主に海洋生物由来の天然物の合成を行っており、他にも植物、微生物が作り上げた天然物の合成も行う。

2) 医薬品の開発

医薬品の開発を目的とした生理活性化合物（ヒット化合物）の構造最適化研究を行う。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Abe, H., Fujimaki, M., Goto, E., Yokosuka A., Mimaki, Y., Kobayashi,

- T., Ito, H. Total synthesis and determination of the absolute configuration of paralemnolin C and biological studies of eremophilane derivatives, *Tetrahedron Lett.* 60, 1604-1606 (2019).
2. Abe, H., Sato, S., Oishi, W., Tamura, M., Kobayashi, T., Ito, H. Total synthesis of the tricyclic humulanolide wilfolide B, *Tetrahedron Lett.* 60, 2059-2062 (2019).
 3. Kawamoto, Y., Kobayashi, T., Ito, H. Enantioselective Total Synthesis of Diocollettines A, *Org. Lett.* 21, 5813-5816 (2019).
 4. Uchida, K., Kawamoto, Y., Kobayashi, T., Ito, H. Total Synthesis of Applanatumol B, *Org. Lett.* 21, 6199-6201 (2019).
 5. Kobayashi, T., Takizawa, I., Kawamoto, Y., Ito, H. Sequential Condensation-6 π -electrocyclization Reaction of a Chiral 1,3-Diketone Possessing C_2 Symmetry, *Tetrahedron Lett.* 61, 151897 (2020).

総説：

1. Kobayashi, T., Abe, H., Ito, H. Synthetic Studies of Polycyclic Terpenoids Using Intramolecular Aldol Type Cyclization Reaction, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 77, 1086-1095 (2019).
2. Nakatsu, Y., Matsunaga, Y., Ueda, K., Yamamotoya, T., Inoue, Y., Inoue, M., Mizuno, Y., Kushiya, A., Ono, H., Fujishiro, M., Ito, H., Okabe, T., Asano, T. Development of Pin1 inhibitors and their potential as therapeutic agents, *Current Medicinal Chemistry* 27, 3314-3326 (2020).

特許：

1. 発明者 浅野知一郎, 中津祐介, 伊藤久央, 岡部隆義 特願 2020-043237

国内学会発表：

1. 内田恭平, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, 三環性メロテルペノイド Applanatumol B の全合成研究, 第 77 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (横浜シンポジウム), 2019/5/18, 横浜
2. 内田恭平, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, 三環性メロテルペノイド Applanatumol B の全合成, 第 61 回天然有機化合物討論会, 2019/9/11, 広島

3. 小曾根大貴, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, 非対称化アルドール反応を用いた Chondrosterin I の全合成, 第 63 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2019/9/28, 秋田
4. 富田結, 山野上琴乃, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央, seco-ドラスタン型ジテルペノイド Isolinearol の合成研究, 第 45 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2019/10/28, 倉敷
5. 富田結, 山野上琴乃, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央, 三環性ジテルペノイド Isolinearol の合成研究, 第 116 回有機合成シンポジウム, 2019/11/1, 東京
6. 神谷昭寛, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, 三環性骨格を有するジテルペノイド Callilongisin B の合成研究, 第 78 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム), 2019/11/30, 新津
7. 梅野今日子, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央, セスキテルペノイド Corianol の合成研究, 第 78 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム), 2019/11/30, 新津
8. 古橋昂明, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央, 海産ジテルペノイド kitungolide B の三環性骨格の合成研究, 日本薬学会第 140 年会, 2020/3/26, 京都
9. 軽部楓花, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, Mollebenzylnol A の全合成に向けた二環性ラク톤の合成研究, 日本薬学会第 140 年会, 2020/3/26, 京都
10. 阿部秀樹, 森川明希乃, 井出義磨, 小林豊晴, 伊藤久央, カルカソン A および B の全合成, 日本薬学会第 140 年会, 2020/3/28, 京都

国際学会発表：

1. Kyohei Uchida, Yuichiro Kawamoto, Toyoharu Kobayashi, Hisanaka Ito, Total Synthesis of Applanatumol B, 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 2019/9/2, Kyoto
2. Yuichiro Kawamoto, Toyoharu Kobayashi, Hisanaka Ito, Enantioselective Total Synthesis of Diocollettines A, 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 2019/9/2, Kyoto

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究

1. 伊藤久央 「Pin1 阻害活性化合物の最適化」
共同研究者 浅野知一郎 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)
共同研究者 岡部隆義, 小島宏建 (東京大学創薬機構)
2. 伊藤久央, 川本諭一郎 「ビタミン B3 類似物質による神経保護メカニズムの解析」
共同研究者 荒木敏之 (国立精神・神経医療研究センター)
3. 伊藤久央, 川本諭一郎 「軸索変性を特徴とする神経疾患および神経変性疾患に対する治療分野における新規治療薬創出の研究」
共同研究者 荒木敏之, 若月修二 (国立精神・神経医療研究センター), 川田治良, 徳永慎治 (株式会社 Jiksak Bioengineering)

学内共同研究

1. 伊藤久央, 川本諭一郎 「CBX2 阻害剤の開発」
共同研究者 伊藤昭博 (細胞情報科学研究室)

(4) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 伊藤久央, 基盤研究 (C), 「多環性天然有機化合物の効率的全合成法の開発」,
130 万円 (直接経費), 代表
2. 小林豊晴, 基盤研究 (C), 「抗腫瘍活性を有するジテルペノイドの効率的合成法の開発」, 90 万円 (直接経費), 代表

(5) その他の資金の導入状況

1. 伊藤久央, 私立大学研究ブランディング事業, 「健康社会の実現に向けた創薬化学の展開と人材育成」, 分担

(6) 学会活動への参加状況

伊藤久央 加入学会：日本薬学会, 有機合成化学協会 (関東支部幹事), アメリカ化学会

小林豊晴 加入学会：日本化学会, 日本薬学会, 有機合成化学協会, アメリカ化学会

川本諭一郎 加入学会：日本薬学会, 日本薬学会医薬化学部会, 有機合成化

学協会

(7) 海外出張

伊藤久央, 韓国 (ソウル), 2019年9月8日～10日
Anenti Therapeutics 社設立のため

2. 分子神経科学研究室

(Laboratory of Molecular Neuroscience and Neurology)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 山内 淳司 (理学博士)
准教授 森本 高子 (理学博士)
講 師 井上 雅司 (獣医学博士)
助 教 関 洋一 (理学博士)

分子神経科学研究室では、神経系（脳や脊髄、感覚神経等）をターゲットとし、遺伝子工学を用いた基礎的研究法を発生工学や電気生理およびイメージング技術へと応用することで、① どのように神経系がつくられるのか ② どのように神経変性や障害を改善できるのかということを探求しています。

そのために、神経系の幹細胞（神経細胞やグリア細胞）や多能性幹細胞を用い、哺乳類（マウスやラット）や昆虫（ショウジョウバエ）をモデル動物として研究を進めています。時期および組織特異的遺伝子改変モデルショウジョウバエやマウスの作成やゲノム編集を用いたモデルの作成、多能性幹細胞を用いたヒト型組織の構築技術の開発にも着手しています。

(2) 研究成果の発表状況

欧文原著論文

1. Naoto Matsumoto, Natsumi Watanabe, Noriko Iibe, Yuriko Tatsumi, Kohei Hattori, Yu Takeuchi, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Tomohiro Torii, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2019) Hypomyelinating leukodystrophy-associated mutation of RARS leads it to the lysosome, inhibiting oligodendroglial morphological differentiation. *Biochem. Biophys. Rep.* 20, 100705
2. Kenji Tago, Megumi Funakoshi-Tago, Satoshi Ohta, Hirotoshi Kawata, Hiroshi Saitoh, Hisanaga Horie, Chihiro Aoki-Ohmura, Junji Yamauchi, Akira Tanaka, Jitsuhiro Matsugi, and Ken Yanagisawa (2019) Oncogenic Ras mutant causes the hyperactivation of NF- κ B via acceleration of its transcriptional activation. *Mol. Oncol.* 2019 13, 2493-2510

3. Akio Kamiyo, Yurika Saitoh, Takeharu Sakamoto, Hiroshi Kubota, Junji Yamauchi, and Nobuo Terada (2019) Scaffold protein Lin7 family in membrane skeletal protein complex in mouse seminiferous tubules. *Histochem. Cell Biol.* 152, 333–343
4. Naoko Imaizumi, Yu Takeuchi, Haruka Hiranoa, Tomohiro Torii, Yoichi Seki, Takako Morimoto, Yuki Miyamoto, Hiroyuki Sakagami, and Junji Yamauchi (2019) Data on the effects of Charcot-Marie-Tooth disease type 2N-associated AARS missense mutation (Arg329-to-His) on the cell biological properties. *Data Brief* 25, 104029
5. Yurika Saitoh, Akio Kamiyo, Junji Yamauchi, Takeharu Sakamoto, and Nobuo Terada (2019) The membrane palmitoylated protein, MPP6, is involved in myelin formation in the mouse peripheral nervous system. *Histochem. Cell Biol.* 151, 385–394
6. Yuriko Tatsumi, Naoto Matsumoto, Noriko Iibe, Natsumi Watanabe, Tomohiro Torii, Kazunori Sango, Keiichi Homma, Yuki Miyamoto, Hiroyuki Sakagami, and Junji Yamauchi (2019) CMT type 2N disease-associated AARS mutant inhibits neurite growth that can be reversed by valproic acid. *Neurosci. Res.* 139, 69–78
7. Kohei Hattori, Arisa Ochiai, Marina Tanaka, Sui Sawaguchi, Rimi Suzuki, Natsumi Watanabe, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2019) Inhibitory effect of spinocerebellar ataxia type 3-associated mutant ataxin-3 on oligodendroglial cell differentiation. *J. Clin. Neurol. Neurosurg. Spine* 2, 119
8. Minami Yamawaki, Masumi Akiba, Naoto Matsumoto, Natsumi Watanabe, Kohei Hattori, Yu Takeuchi, Takako Morimoto, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2019) Defective neuronal and oligodendroglial differentiation by FTD3- and ALS17-associated Ile29-to-Val mutation of CHMP2B. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 19, 100458
9. Nobuhiko Terada, Yurika Saito, Akio Kamiyo, Junji Yamauchi, Nobuhiko Ohno, Takeharu Sakamoto (2019) Structures and Molecular Composition of Schmidt-Lanterman Incisures. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1190, 181–198

10. Tomohiro Torii, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2019) Cellular Signal-Regulated Schwann Cell Myelination and Remyelination. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1190, 3-21
11. Masumi Akiba, Risa Aoki, Kentaro Sugimoto, Ryo Murakami, Tomoyuki Miyashita, Riho Hashimoto, Anna Hiranuma, Junji Yamauchi, Taro Ueno, and Takako Morimoto (2020) Dopamine modulates the optomotor response to unreliable visual stimuli in *Drosophila melanogaster*. *Eur J Neurosci.* 51 : 822-839
12. Ichiro Kato, Kenya Innamia, Koki Sakuma, Hiroyoshi Miyakawa, Masashi Inoue and Toru Aonish (2019) Frequency-dependent entrainment of spontaneous Ca transients in the dendritic tufts of CA1 pyramidal cells in rat hippocampal slice preparations by weak AC electric field. *Brain Res Bull.* 153 : 202-213
13. Taro Yonekura, Junji Yamauchi, Takako Morimoto, Yoichi Seki (2020) Spectral response properties of higher visual neurons in *Drosophila melanogaster*. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol.* 206(2) : 217-232

和文総説

1. 関洋一 (2019) 昆虫脳における匂い情報表現と嗅覚情報処理経路の構成比較生理生化学 36(1): 51-63.

国内学会発表

1. 落合愛理沙、山内淳司、ペリツェウス・メルツバッヘル病類似疾患責任産物 AIMP2 の疾患生物学的解析（ワークショップ）、日本ミエリン研究会、2020 年 2 月、横浜
2. 澤口 粹、鈴木李実、山内淳司、ペリツェウス・メルツバッヘル病類似疾患責任産物 POLR3A と POLR3B の疾患生物学的解析（ワークショップ）、日本ミエリン研究会、2020 年 2 月、横浜
3. 田中満梨奈、竹内 裕、服部耕平、松本直人、山内淳司、ペリツェウス・メルツバッヘル病類似疾患責任産物 EPRS の疾患生物学的解析（ワークショップ）、日本ミエリン研究会、2020 年 2 月、横浜

4. 福井康之、宮本 幸、三五一憲、山内淳司、低分子量 GTP 結合タンパク質 Arf6 と新規の Arf6 エフェクター DHPS は、シュワン細胞の分化とミエリン化を制御する（ワークショップ）、日本ミエリン研究会、2020 年 2 月、横浜
5. Kenji Tago, Megumi Funakoshi-Tago, Ken Fujiwara, Mayumi Komine, Satoshi Ohta, Chihiro Aoki-Ohmura, Hiroshi Saitoh, Kouki Ohtawa, Jitsuhiro Matsugi, Mamitaro Ohtsuki, Nobuhiko Ohno, Junji Yamauchi, and Ken Yanagisawa, Regulation of p27Kip1 expression by signaling crosstalk between Ras and ARF mediated by the expression of miR-222-3p in neurofibromatosis type I-derived cells. 分子生物学会、2019 年 1 2 月、福岡
6. Yurika Saitoh, Akio Kamijyo, Junji Yamauchi, Takeharu Sakamoto, Nobuo Terada. Role of membrane skeletal protein complex for myelin formation in mouse peripheral nerves. 分子生物学会、2019 年 1 2 月、福岡
7. 山下悟輝、西山壘、山内 淳司、森本 高子、関 洋一、ショウジョウバエ翅の薄膜干渉パターンの性質と行動学的役割の検討、第 20 回構造色シンポジウム、2019 年 12 月、東京
8. 松本直人、山内淳司、S6K 脱リン酸化酵素である PP1C と PP2A は中枢神経脱髄疾患（HLD12）によるオリゴデンドロサイト分化阻害を改善する、グリア研究会、2019 年 11 月、東京
9. 三沢智行、山内淳司、森本高子、関 洋一、Identification and functional analysis of higher order neurons underlying color vision in *Drosophila melanogaster*. 日本比較生理生化学会第 41 回大会 2019 年 11 月、東京
10. Masashi Inoue. Electric fields in the brain and implication for peripheral 'sour' sensation. The 48th Naito Conference, "Integrated Sensory Sciences—Pain, Itch, Smell and Taste", 2019 年 10 月、札幌
11. 浦井悠里、山内淳司、GTP 結合型 Sar1a のプルダウンアッセイは形態分化のその活性化を明らかにする、日本生化学会大会、2019 年 9 月、横浜
12. 松本直人、山内淳司、中枢神経脱髄疾患（HLD12）によるオリゴデンドロサイト分化阻害を改善する新規経路、日本生化学会大会、2019 年 9 月、横浜
13. 竹内 裕、山内淳司、3 型先天性大脳白質形成不全症の責任遺伝子 AIMP1 の疾患変異により、神経系前駆細胞の分化を阻害する、日本生化学会大会、2019 年 9 月、横浜

14. 服部 耕平、山内淳司、小児白質変性症に関連した C11orf73 変異タンパク質はリソソームに含まれ、シグナル伝達を下方制御し、オリゴデンドロサイト分化を阻害する、日本生化学会大会、2019 年 9 月、横浜
15. 宮本 幸、山内淳司、BIG1/Arfgef1 and Arf1 regulate the initiation of myelination by Schwann cells in mice (シンポジウム)、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019 年 7 月、新潟
16. 浦井悠里、山内淳司、Pull down assay for GTP-bound form of Sarla reveals its activation during morphological differentiation、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019 年 7 月、新潟
17. 松本直人、山内淳司、Hypomyelinating leukodystrophy 12-associated VPS11 mutants form cytoplasmic aggregates, inhibiting oligodendrocyte differentiation、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019 年 7 月、新潟
18. 塩島さゆり、松本祐太郎、山内淳司、森本高子、Pharmacological application to the defect in synaptic morphology and behavior of fragile X syndrome model fly、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019 年 7 月、新潟
19. 三沢智行、山内淳司、森本高子、関 洋一、Functional analysis of higher order neurons related to color vision in Drosophila、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019 年 7 月、新潟
20. 竹内裕、山内淳司、Atypical hypomyelinating leukodystrophy 3-associated mutations of AIMP1 leads to inhibition neuronal differentiation、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019 年 7 月、新潟
21. 服部耕平、山内淳司、Infantile leukodystrophy-associated C11orf73 mutant proteins are contained in the lysosome whose signaling is downregulated, inhibiting oligodendroglial differentiation、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019 年 7 月、新潟
22. 柏木秋典、杉本健太郎、山内淳司、山崎秀斗、森本高子、Establishment of a device to clarify the mechanism of visual perception in Drosophila、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019 年 7 月、新潟
23. 村上僚、秋葉真澄、杉本健太郎、上野太郎、松本祐太郎、山内淳司、森本高子、Functional analysis of the central complex in optomotor response and motion behavior of Drosophila、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019 年 7 月、新潟

24. 寺田信生、齊藤百合花、山内淳司、上條明生、坂本毅治、Relationship of a membrane skeletal complex, 4.1G-Lin7-MPP6-CADM4, in mouse PNS、日本神経科学会・日本神経化学会合同年会、2019年7月、新潟
25. 嶋崎晴雄、菅谷涼、益子貴史、小澤忠嗣、渡辺夏未、山内淳司、松菌耕佑、小出玲爾、田中亮太、藤本茂、TUBB4A 遺伝子の新規バリエーションを認めた、大脳白質髄鞘低形成を伴う痙性対麻痺の成人例、日本神経学会大会、2019年5月、大阪

国際学会発表

Yoishi Seki , Taro Yonekura, Yasuhiro Toriitsuka, Tomoyuki Misawa, Ayaka Zenzai, Tamaki Yamada, Junji Yamauchi, and Takako Morimoto. Neural circuits underlying color vision examined by electrophysiological and behavioral approaches in *Drosophila melanogaster*. Janelia Conference "Color Vision: Circuits and Behavior" Ashburn, USA, April 7 – 10 2019

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究

1. 山内淳司「中枢および末梢神経の発生と再生の分子機構に関する研究」
共同研究者 宮本 幸（国立成育医療研究センター）
2. 山内淳司「中枢および末梢神経の発生と再生の分子機構に関する研究」
共同研究者 鳥居知宏（同志社大学大学院脳科学研究科）
3. 山内淳司「人工神経組織の構築に関する研究」
共同研究者 三五一憲（東京都立医学研究所）
4. 山内淳司「中枢神経再生の分子機構に関する研究」
共同研究者 緒方 徹（国立障害者リハビリセンター）
5. 山内淳司「中枢神経疾患のモデルマウスの開発」
共同研究者 山本雅浩（株式会社ツムラ）
6. 山内淳司「化合物による神経障害後再生に関する研究」
共同研究者 下菌利恵子（東レ株式会社）
7. 山内淳司「多能性幹細胞を用いたヒト型の脳組織の構築技術の開発」
共同研究者 山下智子（田辺三菱製薬株式会社）
8. 森本高子「シナプス形成機構の解析・局所神経回路の機能解析」

共同研究者 能瀬聡直（東京大学大学院理学系研究科物理学専攻）

9. 森本高子「ショウジョウバエ視運動反応の数理的解析」

「ショウジョウバエ幼虫の行動解析」

共同研究者 青西 亨（東京工業大学大学院総合理工学研究科知能システム科学専攻）

10. 関洋一「フェロモン様物質の情報処理機構の解明にむけた鱗翅目昆虫の神経応答に関する研究」

共同研究者 藤井 毅（東京大学農学部 応用昆虫学研究室）、
神崎亮平（東京大学先端科学技術センター）

学内共同研究

1. 森本高子「ショウジョウバエ病態モデルを用いた天然物由来低分子作用薬の探索」 共同研究者 尹 永淑（分子生物化学）

（４）科学研究費の採択状況

1. 山内淳司 文部科学省 基盤研究 B「末梢神経系のミエリン再編を司る分子メカニズムの解明」 代表
2. 山内淳司 厚生労働省 成育医療開発研究事業「稀少性の神経成育疾患のモデルを作製して治療標的を解明する」 代表（取得後代表交代）
3. 関洋一 文部科学省 基盤研究 C「反対色細胞を基盤とする色覚生成機構の解明」 代表

（５）その他の資金導入状況

1. 山内淳司 A 株式会社アカデミックサポート 代表
2. 山内淳司 B 株式会社アカデミックサポート 代表
3. 山内淳司 C 株式会社アカデミックサポート 代表
4. 山内淳司 D 株式会社共同研究費 代表
5. 山内淳司 E 株式会社共同研究費 代表（取得後代表交代）
6. 山内淳司 私立大学研究ブランディング事業タイプ B「健康社会の実現に向けた創薬化学の展開と人財育成」 連携

(6) 学会活動への参加状況

- 山内淳司 加入学会：日本神経科学会、日本神経化学会、日本生化学会、北米神経科学会、米国科学振興協会、日本ミエリン研究会、日本 DDXs 研究会、日本グリア研究会
- 森本高子 加入学会：日本神経科学会、日本神経化学会、日本生物物理学会、北米神経科学会
- 井上雅司 加入学会：日本味と匂学会、日本神経科学会
- 関 洋一 加入学会：日本神経科学会、日本比較生理生化学会

3. 生命分析化学研究室

(Laboratory of Bioanalytical and Environmental Chemistry)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 梅村 知也 (博士 (工学)) 准教授 内田 達也 (博士 (理学))
講 師 熊田 英峰 (博士 (農学)) 助 教 青木 元秀 (博士 (生命科学))

生体・環境中の微量化学物質の分析法の開発を通じて、人々の健康の維持管理および環境問題の解決に貢献することを目指している。個々の研究テーマとしては、以下のごとくである。

1. 病態診断や環境分析に利用可能なマーカー化合物の探索とその高感度センシング技術の開発
2. 網羅的な化学計測法の開発とプロファイリング分析による超早期診断技術の開拓
3. 単一細胞オミックス解析技術基盤の構築
4. 三次元培養ヒト皮膚モデルの構築とそれを利用したセンシング技術の開発
5. 再生医療に貢献するナノ繊維の開発とその分析化学的応用に関する研究

(2) 研究成果の発表状況

原著論文:

1. Kishi, T., Kotani, A., Umemura, T., Hakamata, H., HPLC with Electrochemical Detection for Determining Homogentisic Acid and Its Application to Urine from Rats Fed Tyrosine-Enriched Food, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **186**, 113253 (2020)
2. Matsuo, Y., Sasaki, M., Fukaya, H., Miyake, K., Takeuchi, R., Kumata, H., Mimaki, Y., Chemical constituents of the terrestrial stems of Ephedra sinica and their PPAR- γ ligand-binding activity, *Planta Medica International Open*, **7(01)**, e12-e16 (2020)
3. Endo, S., Yoshimura, M., Kumata, H., Uchida, M., Yabuki, Y., Nakata, H., Reduced Bioavailability of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Sediments Impacted by Carbon Manufacturing Plant Effluent: Evaluation by Ex Situ Passive Sampling Method, *Environmental*

Pollution, **256**, 113448 (2020)

4. 曲 奎智, 森岡 和大, 東 奈穂, 長嶋 萌子, 辺見 彰秀, 東海林 敦, 村上 博哉, 手嶋 紀雄, 梅村 知也, 加藤 俊吾, 河西 奈保子, 内山 一美, 中嶋 秀, 自律送液が可能なマイクロチップと有機フォトダイオード検出器を用いる化学発光分析システムの開発, *分析化学*, **69**, 1-9 (2020)
5. Tani, H., Numajiri, A., Aoki, M., Umemura, T., Nakazato, T., Short-lived long noncoding RNAs as surrogate indicators for chemical stress in HepG2 cells and their degradation by nuclear RNases, *Sci. Rep.*, **9**, 20299 (2019)
6. Umemura, T., Elucidation of Ion-Pairing Elution Behavior of Anions and Cations in Electrostatic Ion Chromatography Using Water as a Mobile Phase, *Chromatography*, **40**, 143-148 (2019)
7. 竹内 理子, 力石 嘉人, 小川 奈々子, 風呂田 郷史, 大河内 直彦, 青木 元秀, 内田 達也, 梅村 知也, 熊田 英峰, 化合物レベル炭素安定同位体比分析のための高等植物中のステロールおよび脂肪酸の分離精製法の確立, *分析化学*, **68**(5), 297-306 (2019)
8. Nagashima, S., Takeda, K., Ohno, N., Ishido, S., Aoki, M., Saitoh, Y., Takada, T., Tokuyama, T., Sugiura, A., Fukuda, T., Matsushita, N., Inatome, R., Yanagi, S., MITOL deletion in the brain impairs mitochondrial structure and ER tethering leading to oxidative stress, *Life Science Alliance*, **2** (4), e201900308 (2019)
9. Murota, C., Fujiwara, S., Tsujishita, M., Urabe, K., Takayanagi, S., Aoki, M., Umemura, T., Eaton-Rye, J.J., Pitt, F.D., Tsuzuki, M., Hyper-resistance to arsenate in the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803 is influenced by the differential kinetics of its pst-ABC transporters and external phosphate concentration exposure, *Algal research*, **38**, 101410 (2019)

総説・著書など:

1. 青木 元秀, シングルプローブ質量分析法を用いた単一生細胞中の薬物の定量, *ぶんせき*, **2019**(12), 540, pp 558-559 (2019)

国内学会発表:

1. 森本 智香, 藤森 英治, 梅村 知也, 熊田 英峰, ICP-MS によるヒト尿及び

- 環境水中 Cd の高精度定量のための Tip-in 陰イオン交換モノリスを用いた MoO₄ 干渉の除去, 第 28 回環境化学討論会, 2019/6/12-14, さいたま会館 (埼玉)
2. 貴志 拓歩, 小谷 明, 梅村 知也, 袴田 秀樹, 電気化学検出 HPLC によるアルカプトン尿症モデルラットの尿中ホモゲンチジン酸の定量, 第 79 回分析化学討論会, 2019/5/18-19, 北九州国際会議場 (小倉)
 3. 青木 元秀, 末永 祐磨, 守屋 翔平, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 同軸型光ファイバーピックアップ内蔵 DBD プラズマ源の応用, 第 79 回分析化学討論会, 2019/5/18-19, 北九州国際会議場 (福岡)
 4. 吉田 真優子, 末永 祐磨, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, μ -TAS 用微小プラズマ発光源の放電電力制御電源の開発と基礎特性評価, 2019 年度日本分光学会年次講演会, 2019/5/14-16, 京都大学化学研究所 (京都)
 5. 守屋 翔平, 吉田 真優子, 末永 祐磨, 青木 元秀, 宮原 秀一, 沖野 晃俊, 超音速プラズマジェット用パルス同期電源の開発と分光特性評価, 2019 年度日本分光学会年次講演会, 2019/5/14-16, 京都大学化学研究所 (京都)
 6. 西島 公佳, 内海 利菜, 河本 梨夏, 岡部 すみれ, 朱 彦北, 安井 隆雄, 馬場 嘉信, 鹿籠 康行, 青木 元秀, 梅村 知也, LA-ICP-MS を用いた単一細胞メタロミクス研究手法の開発, プラズマ分光分析研究会 2019 つくばセミナー東京, 2019/7/11-12, 東京大学本郷キャンパス小柴会館 (東京)
 7. 宮崎 裕也, 高江 祥, 貴志 拓歩, 熊田 英峰, 内田 達也, 青木 元秀, 梅村 知也, 金属触媒および酵素固定化マイクロリアクターによる DNA の切断, プラズマ分光分析研究会 2019 つくばセミナー東京, 2019/7/11-12, 東京大学本郷キャンパス小柴会館 (東京)
 8. 吉田 真優子, 末永 祐磨, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 複素元素の高感度分析に向けた μ -TAS 用微小プラズマ励起源の放電条件最適化のための電源開発, プラズマ分光分析研究会 2019 つくばセミナー東京, 2019/7/11-12, 東京大学本郷キャンパス小柴会館 (東京)
 9. 吉田 真己, 吉田 真優子, 末永 祐磨, 青木 元秀, 岩井 貴弘, 島田 幹男, 松本 義久, 千葉 光一, 沖野 晃俊, 単一細胞に含まれる元素分析のためのドロプレット ICP 発光/質量同時分析装置の開発, プラズマ分光分析研究会 2019 つくばセミナー東京, 2019/7/11-12, 東京大学本郷キャンパス小柴会館 (東京)
 10. 青木 元秀, 吉田 真己, 末永 祐磨, 守屋 翔平, 吉田 真優子, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 光導波路内蔵型 ICP トーチを用いた単一細胞の原子スペクトル分析, 日本分析化学会第 68 年会, 2019/9/11-13, 千葉大学西千葉キャンパス (千葉)

11. 吉田 真己, 吉田 真優子, 末永 祐磨, 岩井 貴弘, 青木 元秀, 島田 幹男, 松本 義久, 千葉 光一, 沖野 晃俊, 単一ヒト細胞内元素分析のためのドロプレット ICP 発光/質量同時分析装置の開発, 日本分析化学会第 68 年会, 2019/9/11-13, 千葉大学西千葉キャンパス (千葉)
12. 吉田 真優子, 末永 祐磨, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 複数元素の高感度同時分析に向けた μ -TAS 用微小プラズマ励起源のインバータ電源開発, 日本分析化学会第 68 年会, 2019/9/11-13, 千葉大学西千葉キャンパス (千葉)
13. 横堀 伸一, 河口 優子, 鳴海 一成, 木下 伊織, 澁谷 美緒, 藤原 大祐, 矢田部 淳, 谷口 紀恵, 青木 元秀, 橋本 博文, 山岸 明彦, たんぽぽにおける *Deinococcus* 属真正細菌の宇宙曝露実験, 日本宇宙生物科学会第 33 回大会, 2019/9/21-22, 千葉市文化センター (千葉)
14. 今崎 龍之介, 青木 元秀, 長縄 豪, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 熊田 英峰, 内田 達也, 馬場 嘉信, 梅村 知也, ナノ構造体を用いる超薄層クロマトグラフィーシステムの特性評価, 第 56 回フローインジェクション分析講演会, 2019/10/11-12, 愛知工業大学自由が丘キャンパス (名古屋)
15. 小林 愛華, 青木 元秀, 内田 達也, 熊田 英峰, 梅村 知也, ジアステレオマー誘導体化-GC/MS 法による DL アミノ酸の分離分析: 誘導体化反応におけるエピメリ化の定量的評価, 第 56 回フローインジェクション分析講演会, 2019/10/11-12, 愛知工業大学自由が丘キャンパス (名古屋)
16. 梅村 知也 (招待講演), 令和時代のメタロミクス研究の行方, メタルバイオサイエンス研究会 2019, 2019/10/29-30, 東京理科大学神楽坂キャンパス (東京)
17. 吉田 真己, 吉田 真優子, 末永 祐磨, 青木 元秀, 岩井 貴弘, 島田 幹男, 松本 義久, 千葉 光一, 沖野 晃俊, 単一細胞分析用 ICP 発光/質量同時分析装置における脱溶媒の検討, メタルバイオサイエンス研究会 2019, 2019/10/29-30, 東京理科大学神楽坂キャンパス (東京)
18. 吉田 真優子, 末永 祐磨, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, インバータ電源を用いた μ -TAS 用微小プラズマ励起源の開発と分光特性評価, メタルバイオサイエンス研究会 2019, 2019/10/29-30, 東京理科大学神楽坂キャンパス (東京)
19. 高谷 華衣音, 久保田 萌, 川西 隆仁, 青木 元秀, 熊田 英峰, 梅村 知也, 内田達也, ヒアルロン酸ナノファイバーシートによる正常ヒト皮膚線維芽細胞の非伸展培養と不溶性細胞外マトリックスの生成, 第 41 回日本バイオマテリアル学会, 2019/11/24-26, つくば国際会議場 (つくば)
20. 久保田 萌, 高谷 華衣音, 梅村 知也, 熊田 英峰, 青木 元秀, 内田 達也, 川西 隆仁, 人工幹細胞ニッチとしてのヒアルロン酸ナノファイバーシート

の可能性, 第 41 回日本バイオマテリアル学会, つくば国際会議場(つくば), 2019/11/24-26

21. 横田 壮眞, 黒崎 雄大, 鈴木 啓一郎, 青木 元秀, 熊田 英峰, 梅村 知也, 内田 達也, 三次元培養ヒト表皮のメタボロミクスと薬剤機能評価への展開, 第 42 回日本分子生物学会年会, 2019/12/3-6, 福岡国際会議場・福岡サンパレス ホテル&ホール・マリンメッセ福岡 (福岡)
22. 貴志 拓歩, 小谷 明, 桃井 彩后, 青木 元秀, 熊田 英峰, 内田 達也, 袴田 秀樹, 梅村 知也, 陰イオン交換モノリスカラムによるリガーゼ検出反応によって生成したオリゴデオキシヌクレオチドの分離, 第 36 回イオンクロマトグラフィー討論会, 2019/12/12-13, 東京工業大学キャンパス・イノベーションセンター (東京)
23. 森 一将, 青木 元秀, 内田 達也, 熊田 英峰, 梅村 知也, GC/MS を用いた固相誘導体化法による代謝物の定量条件の検討, 新アミノ酸分析研究会第 9 回学術講演会, 2019/12/16, 大田区産業プラザ PiO, 東京
24. 小林 愛華, 青木 元秀, 内田 達也, 熊田 英峰, 梅村 知也, ジアステレオマー誘導体化-GC/MS 法における前処理過程でのエピメリ化の影響評価, 新アミノ酸分析研究会第 9 回学術講演会, 2019/12/16, 大田区産業プラザ PiO, 東京

国際学会発表:

1. Akitoshi Okino, Mako Yoshida, Mayuko Yoshida, Motohide Aoki, Takahiro Iwai, Tomonari Umemura, Koichi Chiba, Development of microplasma emission source and synchronization of plasma generation with droplet sample introduction, 2020 Winter Conference on Plasma Spectrochemistry, 2020/01/12-18, Tucson, Arizona.
2. Mako Yoshida, Mayuko Yoshida, Yuma Suenaga, Motohide Aoki, Takahiro Iwai, Yoshihisa Matsumoto, Tomonari Umemura, Yoshimasa Kawata, Koichi Chiba, Akitoshi Okino, Development of droplet injection ICP-AES/MS simultaneous measurement system for single human cell analysis, The 4th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE), 2019/ 11/14-15, Act City Hamamatsu Congress Center, Hamamatsu, Japan.
3. Mayuko Yoshida, Yuma Suenaga, Motohide Aoki, Tomonari Umemura, Akitoshi Okino, Development of inverter power supply for microplasma emission source on Micro Total Analysis System for multi-elemental analysis, 61st Annual Meeting of the APS Division of Plasma Physics, October 21-25, 2019, Fort Lauderdale, Florida.

研究会、シンポジウムの開催:

1. 熊田 英峰, 梅村 知也 (オーガナイザー), 第 36 回環境分析研究懇談会講演会, 日本分析化学会第 68 年会 2019/9/11-13, 千葉大学西千葉キャンパス (千葉)
2. 平田岳史, 梅村 知也 (オーガナイザー), メタロミクス, 第 67 回質量分析総合討論会 2019, 2019/5/17, 筑波国際会議場 (つくば)

(3) 共同研究の実施状況

【学内他研究室との共同研究】

1. 「HeLa 細胞ゴルジ体中のステロール分析」
熊田 英峰, 梅村 知也
共同研究: 若菜 裕一, 多賀谷 光男 (分子細胞生物学)
2. 「単一細胞代謝物抽出技術の構築」
熊田 英峰, 梅村 知也
共同研究: 東海林 敦 (生体分析化学)
3. 「白金結合能を持ったタンパク質ループ配列の創出と解析」
内田 達也
共同研究: 高須 昌子 (生命物理科学)
5. 「円石藻の石灰化機構の解明」
内田 達也
共同研究: 藤原 祥子 (環境応用植物学)
4. 「放射線耐性細菌の核酸塩基損傷分析」
青木 元秀
共同研究: 横堀 伸一 (生物工学研究室)
5. 「微細藻類の脂質の質量分析」
青木 元秀
共同研究: 佐藤 典裕, 藤原 祥子 (環境応用植物学)
6. 「ドーパミンアシル化酵素の探索」
青木 元秀
共同研究: 前本 佑樹, 伊藤 昭博 (細胞情報科学)

【学外者との共同研究】

1. 梅村 知也, 青木 元秀「単一細胞元素分析技術の構築に関する研究」
共同研究者 稲垣 和三, 朱 彦北 (産業技術総合研究所)
2. 熊田 英峰, 梅村 知也「単一細胞代謝物抽出技術に関する研究」
共同研究者 稲垣 和三 (産業技術総合研究所)
3. 熊田 英峰「森林大気および生態系における植物ステロールの分子レベル
安定炭素同位体比計測法に関する研究」、共同研究者 大河内直彦 (海洋研
究開発機構)
4. 熊田 英峰, 梅村 知也「人為起源分子マーカー及び多元素プロファイリン
グを用いた都市河川における人間活動の影響評価手法に関する研究」
共同研究者 藤森 英治 (環境調査研修所)
5. 青木 元秀, 梅村 知也「LA-ICP-MS を用いた細胞の元素マッピングに関す
る研究」
共同研究者 平田 岳史 (東京大学)
6. 青木 元秀, 梅村 知也「大気圧プラズマの応用分析に関する研究」
共同研究者 沖野 晃俊 (東京工業大学)

(4) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 梅村 知也, 科学研究費補助金 基盤研究 (B)「ナノワイヤデバイスが切り拓
く次世代二次元 TLC/ナノ構造支援 LDI-MS」420 万円, 代表
2. 熊田 英峰, 科学研究費補助金 基盤研究 (B) (海外学術調査)「中東・アフ
リカ・南米の水質汚染解析による都市排水ユニバーサルマーカーの開発」(研
究代表者 東京農工大学 高田秀重) 60 万円, 分担

(5) 受賞

1. 西島 公佳, プラズマ分光分析研究会 2019 筑波セミナー 英国王立化学会
JAAS ポスター賞, 2019/7/11-12
東京大学本郷キャンパス (東京)
LA-ICP-MS を用いた単一細胞メタロミクス研究手法の開発
2. 貴志 拓歩, 第 36 回イオンクロマトグラフィー討論会 ベストポスタープレ
ゼンテーション賞, 2019/12/13
東京工業大学キャンパス・イノベーションセンター (東京)

陰イオン交換モノリスカラムによるリガーゼ検出反応によって生成したオリゴデオキシヌクレオチドの分離

3. 森 一将, 新アミノ酸分析研究会第 9 回学術講演会 優秀発表賞,
2019/12/16

大田区産業プラザ PiO (東京)

GC/MS を用いた固相誘導体化法による代謝物の定量条件の検討

4. 小林 愛華, 新アミノ酸分析研究会第 9 回学術講演会 優秀発表賞,
2019/12/16,

大田区産業プラザ PiO (東京)

ジアステレオマー誘導体化-GC/MS 法における前処理過程でのエピメリ化の影響評価

(6) 学会活動への参加状況

梅村 知也 加入学会：日本分析化学会（環境分析研究懇談会委員長、日本学術会議 環境工学連合小委員会 委員、関東支部常任幹事、「分析化学」誌編集幹事）、クロマトグラフィー科学会（評議員）、プラズマ分光分析研究会（世話人）、日本化学会、日本微量元素学会

内田 達也 加入学会：日本化学会、日本生物工学会

熊田 英峰 加入学会：日本環境化学会（評議員、高校環境化学賞部会正幹事）、日本分析化学会（環境分析研究懇談会事務局 長）、日本地球化学会、日本環境共生学会、日本土壌微生物学会、アメリカ化学会、クロマトグラフィー科学会

青木 元秀 加入学会：日本化学会、日本分析化学会、クロマトグラフィー科学会、プラズマ分光分析研究会、日本脂質生化学会、日本植物学会、日本植物生理学会、国際光合成研究会

4. 生物情報科学研究室

(Laboratory of Bioinformatics)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 小島 正樹 (博士 (理学))

1) 疾患に関連するタンパク質の立体構造解析

X線溶液散乱 (SAXS) などの物理化学的手法と、計算科学的手法を組み合わせ、通常の方法では解析困難なタンパク質の立体構造を、迅速かつ簡便に構築する方法論を開発し、実際に応用している。

2) *in silico* 創薬

分子モデリング、分子動力学(MD)シミュレーション、定量的構造活性相関 (QSAR) などの手法を、高速汎用 (GPGPU) 計算機で行うことにより、有用な医薬品候補化合物分子を論理的に設計している。

3) VOLTES (Virtual Optimization of Local TErtiary Structures) プロジェクト

タンパク質の膨大な立体構造データを、バイオインフォマティクス、数学 (位相幾何学)、機械学習の手法を併用してマイニングし、新しい知見を得るとともに、構造解析、構造予測に応用するプロジェクトを進めている。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Akiyama, K., Miura, Y., Hayashi, H., Sakata, A., Matsumura, Y., Kojima, M., Tsuchiya, K., Nitta, K., Shiizaki, K., Kurosu, H., Kuro-O, M. Calciprotein particles regulate fibroblast growth factor-23 expression in osteoblasts, *Kidney Int.* **97**, 702-712 (2020)

国内学会発表：

1. Yoshitaka Matsumura, Masaki Kojima, Attempt to observe the structure of schizophyllan monomer by Small Angle X-ray Scattering and Molecular Dynamics simulation, 第28回日本バイオイメージング学会学術集会 (The 6th International Symposium on Bioimaging と合同開催), 2019/9, 東京
2. Anri Terabayashi, Momoka Nakamura, Kyosuke Sakata, Takuya Miyakawa,

Masaru Tanokura, Tohru Terada, Masaki Kojima, A new program to analyze protein structures based on the geometric context (幾何学に基づく新しいタンパク質構造解析プログラム), 第 57 回日本生物物理学会年会, 2019/9, 宮崎

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究:

1. 「固体 NMR によるアガリクス由来 β グルカンの構造解析の研究」

学内参加者 小島正樹、松村義隆

学外代表者 服部峰之 (国立研究開発法人産業総合技術研究所)

学内共同研究:

1. 「アガリクス由来 β グルカンの立体構造解析」小島正樹、松村義隆、共同研究: 大野尚仁、石橋健一 (薬学部免疫学教室)

(4) その他の資金の導入状況

1. 小島正樹 文部科学省 私立大学研究ブランディング事業「健康社会の実現に向けた創薬化学の展開と人財育成」
2. 小島正樹 株式会社明治共同研究「インシリコ創薬技術を利用した新規機能性素材の探索」

(5) 学会活動への参加状況

小島正樹 加入学会: 日本生物物理学会, 日本バイオイメーjing学会 (理事, 評議員, bioimages 誌編集委員長)

5. 分子生物化学研究室

(Laboratory of Molecular and Chemical Biology)

(1) スタッフ, 研究内容

教 授 井上 英史 (薬学博士)

助 教 尹 永淑 (薬学博士)

助 教 藤川 雄太 (博士 (薬学))

1) 脱ユビキチン化酵素群の機能

ユビキチン化によるタンパク質の修飾は、生体において様々な調節に関与している。ユビキチン化は脱ユビキチン化によって拮抗される。脱ユビキチン化を行う酵素には多数の分子種があるが、機能が明らかにされていないものが多い。そこで、*C.elegans* をモデル生物として、種々の脱ユビキチン化酵素について生化学・分子生物学・遺伝学の方法を用いて神経機能や器官形成における役割などの機能解析を行い、得られた結果をもとにヒトにおけるオーソログの機能解析を行っている。

2) 薬用植物由来の生物活性を有する天然有機化合物の探索

薬用植物の抽出物を用い、レポーター遺伝子を導入した培養細胞における生物活性のスクリーニングを行っている。スクリーニングの結果を指標として活性を示した抽出物について分離・精製し、活性化合物の構造を明らかにしている。現在、神経機能を維持する作用を示す化合物やアポトーシスを誘導する天然有機化合物をターゲットにしている。

3) 生物活性物質探索と作用機構の研究

少量の化合物で個体レベルの生物活性試験を行うことができること、遺伝学を併用することにより生物活性物質の標的因子を同定することが容易であるなどの利点を活かして、*C. elegans* を用いた生物活性物質探索を行っている。カカオ由来プロシアニジンが *C. elegans* の寿命を延長することを見出しており、メカニズムの詳細を明らかにすべく、遺伝学・分子生物学・生化学の方法を用いた研究を行っている。特に感覚神経と老化の関連を解析している。

4) 生体内のレドックスポテンシャルおよび活性酸素を可視化することによる生命現象の解析

酸化ストレスは老化や寿命と関連することが知られている。老化は全身的な現象であるが、体内のレドックスポテンシャルの分布が加齢や抗老化作用をもつ化合物の投与によりどのように変化するか等は不明である。我々は、培養細胞や生きている個体 (*C.elegans*) 中でのレドックスポテンシャルを可視化する

ことによりこの問題にアプローチしている。また、生体内において人為的制御のもとに活性酸素を発生させる方法の開発、および生体内における活性酸素の産生を可視化するプローブを開発し、生体内における役割やメカニズムを詳細に解析している。

5) GST サブタイプ特異的蛍光基質の開発と応用

グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) には多数のサブタイプがあり、薬物代謝以外にも機能を担っていることが想定されるが、その詳細は明らかになっていない。我々は、GST の各種サブタイプに特異的な基質をスクリーニングし、それをもとに蛍光基質をデザインしてアッセイ系を構築した。このアッセイ系を用いて、化合物ライブラリーから、種々のヒト GST サブタイプについて阻害剤をスクリーニングしている。また、がん細胞で高発現している GSTP の細胞内における挙動を解析することや GSTP を高発現しているがん細胞の検出を目的に、細胞内での GSTP の活性を高選択的にリアルタイムで可視化解析する蛍光プローブの開発と、病理組織における解析を進めている。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Mori, M., Fujikawa, Y., Kikkawa, M., Shino, M., Sawane, M., Sato, S. and Inoue, H. *Chem. Commun.* (2019) 55(56), 8122-8125. A highly selective fluorogenic substrate for imaging glutathione S-transferase P1: development, cellular applicability to epigenetic studies.
2. Fujikawa, Y., Terakado, K., Nampo, T., Mori, M., and Inoue, H. *Talanta* (2019) 204, 633-640. 4-Bromo-1,8-naphthalimide derivatives as fluorogenic substrates for live cell imaging of glutathione S-transferase (GST) activity.
3. Shoda, T., Ohoka, N., Tsuji, G., Fujisato, T., Inoue, H., Demizu, Y., Naito, M., Kurihara, M. *Pharmaceuticals* (2020) 13(3), 34. Targeted protein degradation by chimeric compounds using hydrophobic E3 ligands and adamantane moiety.

総説・著書など：

1. 井上英史 監修, 石飛昌光, 高須昌子, 宮川 毅, 森河良太 著, 基礎講義 物理学, 東京化学同人 (2019)
2. 藤川雄太, YAKUGAKU ZASSHI (2020) 140(1), 43-46. 誌上シンポジウム, ドイツでのポスドクとしての期間を振り返る.
3. 井上英史・都筑幹夫編, 基礎講義 生物学, 東京化学同人 (2020)
4. 井上英史訳, ダンラップ・ヒューリン著 長野哲雄監訳 創薬化学, 東京化学同人, 104-106. リバーロキサバンの開発.
5. 井上英史訳, ダンラップ・ヒューリン著 長野哲雄監訳 創薬化学, 東京化学同人, 145-158. 創薬標的としての酵素 (§ 7-1, 7-2) .
6. 井上英史訳, ダンラップ・ヒューリン著 長野哲雄監訳 創薬化学, 東京化学同人, 221-248. 抗がん薬.

国際学会発表：

1. Itoh, F., Nagata, A., Furuta, C. Hinata, H., Sasho, A., Itoh, S., and Inoue, H. Hypoxia potentiates TGF- β signaling by induction of deubiquitinase UCH-L1. FASEB Science Research Conference: The TGF- β Superfamily Conference: Signaling in Development and Disease. (2019/7-8, Florida, USA)

国内学会発表：

1. 藤川雄太、熊倉夏希、青山英由子、田村瑞希、井上英史、D-アミノ酸酸化酵素/D-アミノ酸ペアによるミトコンドリア局在型 H₂O₂ 産生系の構築とその応用、第 72 回日本酸化ストレス学会学術集会 (2019/6、札幌)
2. 森 雅矢、藤川雄太、井上英史、新規 GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブの開発. 第 8 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2019/8、東京)
3. 藤川雄太、熊倉夏希、池谷知美、青山英由子、田村瑞希、井上英史、ミトコンドリア局在型 H₂O₂ 産生系の構築と応用、第 8 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム (2019/8、東京)
4. 渡邊幸大、藤川雄太、森 雅矢、井上英史、高い選択性を持つ細胞膜透過型 GSTP1 活性検出蛍光プローブの開発. 第 63 回日本薬学会関東支部大会 (2019/9、東京)
5. 永田麻未、佐粧彩海、鈴木理子、鈴木映里、下田裕太、藤川雄太、渡部琢也、伊東史子、井上英史、脱ユビキチン化酵素 UCH-L1 は低酸素条件下で TGF- β シグナルを増強する. 第 92 回日本生化学会大会 (2019/9、横浜)
6. 永田麻未、伊東史子、藤川雄太、井上英史、脱ユビキチン化酵素 UCH-L1 は

TGF- β シグナルを増強し、肺がん形成に関与する. 第 78 回日本癌学会学術総会 (2019/9, 京都)

7. 森 雅矢、藤川雄太、井上英史、GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブの開発とがん細胞イメージング. 第 78 回日本癌学会学術総会 (2019/9, 京都)
8. 藤川雄太、南保泰希、今村理世、岡部隆義、小祝孝太郎、千田拓哉、井上英史、蛍光プローブを利用したスクリーニング系に基づく生細胞 GSTP1 選択的阻害剤の開発. 第 37 回メディシナルケミストリーシンポジウム (2019/11、八王子)
9. 小林咲里奈、定永魁人、遠谷修平、佐伯英昭、雨笠航介、角 公一郎、夏目 みどり、井上英史、カカオ・プロシアニジンが感覚神経を介して *C. elegans* の浸透圧ストレス耐性を向上させる. 第 42 回日本分子生物学会年会 (2019/12、福岡)
10. 池谷知美、熊倉夏希、藤川雄太、井上英史、赤色酵母由来 D-アミノ酸オキシダーゼを利用したミトコンドリア H_2O_2 産生系の構築およびその応用. 第 11 回大学コンソーシアム八王子学生発表会 (2019/12、八王子)
11. 森 雅矢、藤川 雄太、井上 英史、GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブの開発とその応用. 第 11 回大学コンソーシアム八王子学生発表会 (2019/12、八王子)
12. 森 雅矢、藤川 雄太、井上 英史、GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブの開発とその応用. 日本化学会第 100 春季年会 (2020/3、野田)
13. 池谷 知美、藤川 雄太、熊倉 夏希、井上 英史、D-アミノ酸オキシダーゼを用いたミトコンドリア H_2O_2 産生系の構築とその応用. 日本薬学会第 100 年会 (2020/3、京都)
14. 正田卓司、大岡伸通、辻 厳一郎、井上 英史、内藤 幹彦、出水 庸介、疎水性タグを利用した標的タンパク質分解誘導剤による E3 リガーゼ依存/非依存タンパク質分解に関する検討. 日本薬学会第 100 年会 (2020/3、京都)
15. 渡邊幸大、藤川雄太、森 雅矢、坂田 萌、井上 英史、プロドラッグ化に依らない細胞膜透過型 GSTP1 活性検出蛍光プローブの開発とその応用. 日本薬学会第 100 年会 (2020/3、京都)
16. 津田 萌菜、正田 卓司、井上 英史、出水 庸介、長鎖アルキル基を有するエストロゲン受容体分解誘導剤の ER サブタイプ選択性に関する検討. 日本薬学会第 100 年会 (2020/3、京都)
17. 森 雅矢、藤川雄太、井上英史、GSTP1 選択的活性検出蛍光プローブ群の開発とその応用. 日本薬学会第 100 年会 (2020/3、京都)
18. 中野朋美、尹 永淑、梅津 萌、松下暢子、三宅克典、淵野裕之、川原信夫、柳 茂、高橋勇二、井上 英史、HB01 の発現を抑制する天然化合物の探索. 日本薬学会第 100 年会 (2020/3、京都)

19. 藤川 雄太、中山 淳、一般シンポジウム、海外留学のススメ～海外での挑戦から考えること～、オーガナイザー、日本薬学会第 100 年会 (2020/3、京都)

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「カカオ抽出物の生理活性探索」
学内代表者 井上英史
学外代表者 夏目みどり ((株) 明治)
2. 「新規 GST 活性検出法を用いたショウジョウバエ GST 阻害剤の探索」
学内代表者 藤川雄太
学外代表者 丹羽隆介 (筑波大学)
3. 「薬用植物を用いたアポトーシス誘導剤のスクリーニング及び化合物の探索」
学内代表者 尹 永淑
学外代表者 渕野裕之 (薬用植物資源センター筑波研究部)
4. 「マオウの育種栽培研究及び化学的品質評価」
学内代表者 尹 永淑
学外代表者 中根孝久 (昭和薬科大学)
5. 「GSTP1 選択的阻害剤のスクリーニング」
学内代表者 藤川雄太
学外代表者 岡部隆義 (東京大学創薬機構)

学内共同研究：

1. 尹 永淑「転写因子の制御活性を標的とした天然物の探索」
環境応用動物学研究室 高橋 滋
2. 藤川雄太、井上英史「先天性末梢神経変性症 (Charcot-Marie-Tooth 病) 治療薬の開発」
分子神経科学研究室 山内淳司
3. 藤川雄太、井上英史「先天性中枢神経髄鞘変性症 (Pelizaeus-Merzbacher 病) 治療薬の開発」
分子神経科学研究室 山内淳司
4. 尹 永淑「HB01 の発現を阻害する天然物の探索」
分子生化学研究室 松下 暢子

5. 尹 永淑「YAP-TEAD 相互作用を阻害する天然物の探索」
細胞情報学研究室 伊藤 昭博
6. 尹 永淑「骨髄単球性白血病における HOXA9 を標的とした天然物由来の阻
害剤の探索」
細胞情報学研究室 伊藤 昭博

(4) その他の資金の導入状況

1. 井上英史, 私立大学研究ブランディング事業「健康社会の実現に向けた創薬
化学の展開と人材育成, 分担
2. 尹 永淑 基盤研究 (C) (一般) 老年期うつ症状を改善する脳由来神経栄
養因子を増加させる薬用植物由来の化合物の探索
3. 藤川雄太 基盤研究 (C) (一般) がん細胞における GSTP1 の機能解明を目指
す GSTP1 蛍光プローブ群の創製

(5) 学会活動への参加状況

井上英史	日本生化学会 (評議員), 日本分子生物学会, 日本薬学会, ケ ミカルバイオロジー学会
尹 永淑	日本薬学会
藤川雄太	日本薬学会, 酸化ストレス学会, ケミカルバイオロジー学会

(6) 受賞

1. 藤川雄太、水島昭二記念研究賞
2. TAMA サイエンスフェスティバル実行委員 (代表者 藤川雄太)、東京薬科
大学スピリッツ賞
3. 森 雅矢、ポスター発表優秀賞、第 11 回大学コンソーシアム八王子学生
発表会

6. 生命物理科学研究室

(Laboratory of Computational Biophysics)

(1) スタッフ, 研究内容

(所属などは 2020 年 3 月)

教 授 高須 昌子 (理学博士)

講 師 森河 良太 (博士 (理学))

助 教 宮川 毅 (博士 (理学)) (情報教育研究センター)

研究内容 :

1) 動脈硬化症に関係したタンパク質のシミュレーションによる研究

動脈硬化症に関係している Chemerin9 ペプチドの分子動力学シミュレーションを行った. また, この受容体である ChemR23 とのドッキング計算を行い, 結合エネルギーの大きいドッキングモデルを取得した. ペプチドと受容体のドッキングモデルの解析の結果, 特定のアミノ酸残基が結合に関わっていることがわかった.

2) 筋疾患に関係したタンパク質のシミュレーションによる研究

筋疾患に関係するタンパク質である FHL1 の LIM1, LIM2 および LIM3 ドメインが結合した構造を用意し, 野生型のタンパク質を水溶液条件下において分子動力学シミュレーションを行った. LIM1 と LIM2 ドメイン同士が接近し, ドメイン間において水素結合を形成していることが確認された.

3) Twitching 運動を行う細菌の形状とその走化性能力に関する研究

線毛を使って twitching 運動を行う細菌は, 球状の球菌と棒状の桿菌に大別できる. そしてそれらの体表から生える線毛の分布にも違いが見られ, 球菌の場合は周毛的に, 桿菌の場合は頭部または尾部にのみ線毛が生える. 本研究ではそれらの違いが細菌の走化性に与える影響をストークス動力学シミュレーションによって解析した.

4) 脂質二重膜ベシクルの形状に関する研究

コロイド粒子を内封したベシクルの特徴的な形状変化を引き起こす原因として, 内部粒子同士の斥力の冪級数的特徴に注目してモデルを作成し, メトロポリス法と分子動力学法を用いたシミュレーションをそれぞれ行った. また脂質

分子と水分子の粗視化モデルによるベシクルの形成のシミュレーションを、散逸粒子動力学法を用いて行った。

5) ソフトマターのシミュレーション

高分子ゲルは、人工筋肉、コンタクトレンズなど、人体にも役立つマテリアルである。高分子の架橋により 3 次元網目構造を作っている。高分子ゲルをモデル化し、両側から伸張した場合の破壊について解析した。

(2) 研究成果の発表状況

論文

1. Takeuchi, H., Okajima, H., Itoga, H., Nobuoka, K., Yamada, H., Miyakawa, T., Morikawa, R., Hayashi, Y. K., and Takasu, M., Molecular Dynamics Simulation of Myopathy-related Mutant FHL1 in Water and Analysis of Structure Stabilization, AIP Conf. Proc. 2186, 030012 (2019).
2. Miyakawa, T., Morikawa, R., Takasu, M., Sugimori, K., Kawaguchi, K., and Nagao H., Relationship between dynamics of structures and dynamics of hydrogen bonds in Hras-GTP/GDP complex, Proc. 10th Int. Conf Biosci, Biochem, Bioinf. (accepted)
3. Nobuoka, K., Yamada, H., Miyakawa, T., Morikawa, R., Watanabe, T., and Takasu, M., Docking simulation of Chemerin-9 and ChemR23 receptor, Proc. 10th Int. Conf Biosci, Biochem, Bioinf. (accepted)
4. Watabe, M., Nobuoka, K., Yamada, H., Miyakawa, T., Takasu, M., Uchida, T., Yamagishi, A., Analyses of interaction between platinum bonded LARFH and gold surface by molecular dynamics simulation, Proc. 10th Int. Conf Biosci, Biochem, Bioinf. (accepted)

総説

1. 高須 昌子, アクティブ・ラーニングによる論理力養成ー 八王子いちょう塾講座の報告ー, 東京薬科大学研究紀要, 23 (2020) 41-46.
2. 森河 良太, 倉田 香織, 山田 寛尚, 宮川 毅, 土橋 朗, TYCOON 仮想化基盤の構築とアカデミッククラウドへの道, 東京薬科大学研究紀要, 23 (2020)75-82.

3. 倉田 香織 , 山田 寛尚 , 宮川 毅 , 森河 良太 , 西田 洋平 , 佐藤 弘人 , 土橋 朗, 学部新入生の情報教育におけるパソコン利活用について ICT 環境調査結果報告, 東京薬科大学研究紀要, 23 (2020) 23 – 32.

教科書

4. 井上英史監修, 石飛昌光, 高須昌子, 宮川毅, 森河良太著, 基礎講義 物理学 -アクティブラーニングにも対応--, 2019.12, 東京化学同人.

その他

5. 高須昌子, 編集後記, 日本物理学会誌 74 巻 11 号.

国際学会

1. Takeuchi, H., Okajima, H., Itoga, H., Nobuoka, K., Yamada, H., Miyakawa, T., Morikawa, R., Takasu, M. (speaker), Hayashi, Y. K., Molecular dynamics simulation of myopathy-related mutant FHL1 in water and analysis of structure stabilization, ICCMSE 2019 (15th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering), 2019.5 Rhodes Island, Greece.
2. Miyakawa, T., Morikawa, R., Takasu, M., Sugimori, K., Kawaguchi, K., and Nagao, H., Relationship between dynamics of structures and dynamics of hydrogen bonds in Hras-GTP/GDP complex, 2020 10th Int. Conf Biosci, Biochem, Bioinf., 2020.1, Kyoto.
3. Nobuoka, K., Yamada, H., Miyakawa, T., Morikawa, R., Watanabe, T., and Takasu, M., Docking simulation of Chemerin-9 and ChemR23 receptor, 2020 10th Int. Conf Biosci, Biochem, Bioinf., 2020.1, Kyoto.
4. Watabe, M., Nobuoka, K., Yamada, H., Miyakawa, T., Morikawa, R., Takasu, M. (speaker), Uchida, T., and Yamagishi, A., Analyses of interaction between platinum bonded LARFH1 and gold surface by molecular dynamics simulation, 2020 10th Int. Conf Biosci, Biochem, Bioinf., 2020.1, Kyoto.

国内学会

1. 森河良太, 玉腰雅忠, 宮川毅, 高須昌子, 線毛を使って移動するバクテリアの運動パターンと走化性, 第87回形の科学シンポジウム, 2019/6, 東京.
2. 糸賀響「計算機を用いた脂質二重膜ベシクルの形状解析」, 第 87 回形の科学シンポジウム, 2019/6, 東京.
3. 信岡慶一, 川井俊祐, 山田寛尚, 宮川毅, 森河良太, 渡部琢也, 高須昌子, 動脈硬化症関連タンパク質ChemerinとChemR23受容体のドッキングシミュレーション, 第8回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム, 2019/8, 東京.
4. T. Miyakawa, R. Morikawa, M. Takasu, K. Sugimori, K. Kawaguchi, H. Nagao, Molecular dynamics study of simultaneous relaxation modes between structures and the hydrogen bonds in the Hras-GTP/GDP complexes, 第57回日本生物物理学会年会, 2019.9, 宮崎.
5. 森河良太, 玉腰雅忠, 宮川毅, 高須昌子, 線毛を使って移動するバクテリアの形状と走化性の研究, 第20回日本数理生物学会, 2019/9, 東京.
6. 宮川毅, 森河良太, 高須昌子, 杉森公一, 川口一朋, 長尾秀実, Hras-GTP/GDP 系での水素結合と構造との同時緩和モードの分子動力学シミュレーションによる研究, 日本物理学会 2019 年秋季大会, 2019.9, 岐阜.
7. 信岡慶一, 山田寛尚, 宮川毅, 森河良太, 渡部琢也, 高須昌子, Chemerin9 ペプチドとChemR23受容体のドッキングシミュレーション, 日本物理学会 2019 年秋季大会, 2019.9, 岐阜.
8. 宮川毅, 森河良太, 高須昌子, 杉森公一, 川口一朋, 長尾秀実, 分子動力学法を用いた Hras-GTP/GDP 複合体の各部の構造変化と各部の水素結合との同時緩和モードの研究, 第33回分子シミュレーション討論会, 2019.12, 名古屋.
9. 森河良太, 玉腰雅忠, 宮川毅, 高須昌子, 線毛を使って移動する細菌の走化性と線毛の先端の脱着条件に関する研究, 日本物理学会第75回年次大会, 2020/3, 名古屋 (現地開催中止) .
10. 糸賀響, 森河良太, 植田毅, 宮川毅, 夏目ゆうの, 高須昌子 「脂質二重膜ベシクルと反発する内部粒子のシミュレーション」, 2020/3, 名古屋 (現地開催中止) .
11. 宮川毅, 森河良太, 高須昌子, 杉森公一, 川口一朋, 長尾秀実, 生体高分子等の各部分の緩和の関係を探るためのモデルによる研究, 日本物理学会第75回年次大会, 2020/3, 名古屋 (現地開催中止) .

その他の講演

12. 高須昌子，論理力をつけるー勉強・仕事・日常生活の問題を解決する手法を学ぶー，八王子いちょう塾，2019. 4，八王子学園都市センター.
13. 高須昌子，生命科学とコンピュータ，東京薬科大学オープンキャンパス，2019. 8.

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究

1. 高須昌子 「筋疾患に関するタンパク質のシミュレーションによる研究」
共同研究者 林由起子 (東京医科大学 病態生理学)
2. 森河良太 「ベシクルの変形のシミュレーションによる研究」
共同研究者 植田毅 (慈恵医科大学)，夏目ゆうの (宇都宮大学)
3. 宮川毅 「Ras タンパク質の分子動力学および量子化学計算による研究」
共同研究者 長尾秀実 (金沢大学 理工)

学内共同研究

1. 森河良太 「高温平面で細胞の移動を促す線毛運動のメカニズム」
共同研究者：玉腰雅忠 (RI 共同実験室)
2. 高須昌子，宮川毅「Branching Enzyme の耐熱化に関する構造解析」
共同研究者：藤原祥子 (環境応用植物学研究室)
3. 高須昌子，宮川毅「ゴシユ由来エボカルピンのシミュレーション」
共同研究者：松尾侑希子 (薬学部，漢方資源応用学教室)
4. 高須昌子，宮川毅「動脈硬化に関連したペプチドおよびタンパク質の分子動力学によるシミュレーション」
共同研究者：渡部琢也 (旧：心血管医科学研究室)

(4) 学外学生，研究生受け入れ状況

客員研究員 野口瑤，森咲季子，岡嶋大樹，竹内裕紀，渡部真央

(5) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

高須昌子, 基盤研究(C) 「筋疾患に関係したタンパク質のシミュレーションによる研究」直接経費: 50 万円, 間接経費: 15 万円, 代表

(6) 学会活動への参加状況

高須昌子 加入学会: 日本物理学会, 日本学術会議 (連携会員), 教育のための TOC (ジャーナル編集委員長), 高分子学会, 日本生物物理学会, 分子シミュレーション学会, 日本ペプチド学会, 日本薬学会

森河良太 加入学会: 日本物理学会, 日本生物物理学会, 日本数理生物学会

宮川 毅 加入学会: 日本物理学会, 日本生物物理学会, 分子シミュレーション研究会

(7) 海外出張

高須昌子, ICCMSE2019 (15th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering), 2019/5, Rhodes, Greece.

(8) 受賞

- 1) 高須昌子, Best Presentation, Session 5: Bioinformatics, 10th International Conference on Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics, 2020.1, Kyoto.
- 2) 井上勝央, 高須昌子, 寺島美則, 篠田陽, 井上弘樹, 谷口亮, 松倉緑郎, 木場克詩, 原智啓, 2019 年度東京薬科大学スピリッツ賞, 団体受賞, 大学ホームページ構築など

7. 細胞情報科学研究室

(Laboratory of Cell Signaling)

(1) スタッフ、研究内容

教 授	伊藤 昭博	(博士 (薬学))
助 教	前本 佑樹	(博士 (農学))
特定助教	高瀬 翔平	(博士 (農学))
特定助教	則次 恒太	(博士 (農学))

タンパク質の機能はゲノム DNA 中にコードされているアミノ酸配列に基づいていますが、多くのタンパク質は翻訳時あるいは翻訳後に修飾を受けることによってその機能が調節されていることが知られています。タンパク質の翻訳後修飾には様々な種類がありますが、リジン残基はアセチル化、メチル化などの化学修飾に加え、ユビキチン、SUMO (small ubiquitin-like modifier) などのタンパク質による修飾も受け、非常に多様な翻訳後修飾を受けることが知られています。これらの修飾は、タンパク質の活性、安定性、細胞内局在、タンパク質間相互作用などを変化させ、タンパク質を介した細胞内シグナルに重要な働きをしています。また、これら修飾の異常は、がんなどの疾患の原因になります。当研究室では、リジン残基上で起こる多様な翻訳後修飾の中でもアセチル化、メチル化に加えて、長鎖アシル化に注目し研究を行っています。

1. タンパク質リジンアシル化に関する研究

近年、リジン残基はミリスチル化やパルミトイル化などの長鎖アシル化を含む様々なアシル化修飾されることが分かってきましたが、その生理的役割や制御機構はほとんど分かっていません。リジンアシル化タンパク質の検出系を構築し、細胞内のリジンアシル化タンパク質を網羅的に同定するアシローム研究を実施することにより、リジンアシル化修飾の生物学的意義の全貌の解明に挑んでいます。

2. エピジェネティック因子を標的とした化合物開発研究

がんの原因は、遺伝子の変異だけでなく、エピジェネティックな遺伝子の発現の異常も関与することが明らかになってきました。エピジェネティックな遺伝子発現を制御する分子基盤は、ヒストンのリジン残基上で起こるアセチル化やメチル化などの化学修飾です。これらの化学修飾は修飾酵素によって可逆的

に制御されており、このバランスがくずれるとがんの原因に繋がると考えられています。また、修飾部位と結合するリーダータンパク質によって、修飾の情報が認識されることが知られています。したがって、これら修飾酵素あるいは、リーダータンパク質は創薬分子標的として有望です。我々は、これら疾患に関わるエピジェネティクス制御因子の阻害剤探索研究を行うことにより、がんなどの疾患の治療薬の開発を目指しています。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文

1. Nakahara, K., Fujikawa, K., Hiraoka H., Miyazaki, I., Asanuma, M., Ito, A., Takasugi, N., Uehara, T. Attenuation of macrophage migration inhibitory factor-stimulated signaling via S-nitrosylation. *Biol. Pharm. Bull.* **42**, 1044–1047, 2019
2. Radwan MO, Ciftci HI, Ali TFS, Ellakwa DE, Koga, R., Tateishi, H., Nakata, A., Ito, A., Yoshida, M., Okamoto, Y., Fujita, M., Otsuka, M. Antiproliferative S-Trityl-L-Cysteine -Derived Compounds as SIRT2 Inhibitors: Repurposing and Solubility Enhancement. *Molecules*. **24**, pii: E3295, 2019
3. Nomura, Y., Thuaud F., Sekine, D., Ito, A., Maeda, S., Koshino, H., Hashizume, D., Muranaka, A., Cruchter T., Uchiyama, M., Ichikawa, S., Matsuda, A., Yoshida, M., Hirai, G., Sodeoka, M. Synthesis of All Stereoisomers of Monomeric Spectomycin A1/A2 and Evaluation of Their Protein SUMOylation-Inhibitory Activity. *Chemistry* **25**, 8387-8392, 2019
4. Mitsui, E., Yoshida, S., Shinoda, Y., Matsumori, Y., Tsujii, H., Tsuchida, M., Wada, S., Hasegawa, M, Ito, A., Mino, K., Onuki, T., Yoshida, M., Sasaki, R., Mizukami, T. Identification of ryuvidine as a KDM5A inhibitor. *Sci Rep.* **9**, 9952, 2019
5. Ali TFS, Ciftci HI, Radwan MO, Koga, R., Ohsugi, T., Okiyama, Y., Honma, T., Nakata, A., Ito, A., Yoshida, M., Fujita, M., Otsuka, M. New SIRT2 inhibitors: Histidine-based bleomycin spin-off. *Bioorg. Med. Chem.* **27**, 1767-1775, 2019
6. Hayashi, Y., Harada, Y., Kagiya, Y., Nishikawa, S., Ding, Y., Imagawa, J., Shingai, N., Kato, N., Kitaura, J., Hokaiwado, S., Maemoto, Y., Ito, A.,

Matsui, H., Kitabayashi, I., Iwama, A., Komatsu, N., Kitamura, T., Harada, H. NUP98-HBO1-fusion generates phenotypically and genetically relevant chronic myelomonocytic leukemia pathogenesis. *Blood Adv.* **3**, 1047-1060, 2019

総説：

1. 高瀬翔平、伊藤昭博、吉田稔、「阻害剤によるヒストンアセチル化の調節」、エピジェネティクスと疾患 医学のあゆみ **272**(1), 115-122, 2020

国際学会発表：

1. Ito, A. Kato, R., Noritsugu, K., Suzuki, T., Dohmae, N., Yoshida, M., Comprehensive screening for lysine long-chain fatty acyl proteins, FASEB Science Research Conference: Reversible Protein Acetylation in Health and Disease, 2019/8, Lisbon, Portugal
2. Noritsugu, K., Ogawa, K., Suzuki, T., Dohmae, N., Yoshida, M., Ito, A., The role of lysine long-chain fatty acylation of TEAD transcription factors for transcriptional output of Hippo signaling pathway, FASEB Science Research Conference: Reversible Protein Acetylation in Health and Disease, 2019/8, Lisbon, Portugal
3. Hiranaka, S., Tega, Y., Higuchi, K., Kurosawa, T., Deguchi, Y., Arata, M., Tanaka, A., Hashizume, Y., Kudo, N., Ito, A., Yoshida, M., Nagaoka, Y., Sumiyoshi, T., Drug Discovery of Pyrillamine Derivatives as Blood-Brain Barrier Permeable Histone Deacetylase Inhibitors, 27th International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC) Congress, 2019/9, Kyoto
4. Sasaki, K., Suzuki, M., Ito, A., Nakao, Y., Yoshida, M., Development of fluorescent probes for visualizing an interaction between intra-nucleosomal histone H3 K9 tri-methylation and HP1 α chromodomain and live-cell imaging, CSH Asia 2019 Conference Chemical Biology and Drug Discovery, 2019/10, 2019, Suzhou, China

国内学会発表：

1. 松本健、黒川留美、Mohammad Tariq、Tilman Schneider-Poetsch、室井誠、鈴木健裕、堂前直、伊藤昭博、長田裕之、吉田稔、翻訳因子 eIF5A のハイプシン化阻害剤 GC7 によるミトコンドリア制御、日本ケミカルバイオロジー学会 第 14 回年会、2019/6、名古屋

2. 高瀬翔平、堂前直、新家一男、長田裕之、伊藤昭博、吉田稔、E1A 発現細胞選択的細胞死を誘導する JBIR-140 の作用機構解析、第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2019/6、大阪
3. (招待講演) 伊藤昭博、阻害剤開発研究から見出されたリジン長鎖アシル化修飾の新規機能、東京大学セミナー、2019/8、東京
4. (招待講演) 伊藤昭博、低分子化合物による解析から見えてきた SIRT2 の二重特異性酵素活性の調節機構、第 92 回日本生化学学会大会、2019/9、横浜
5. (招待講演) 伊藤昭博、阻害剤開発研究から見出されたリジン長鎖アシル化修飾による転写調節機構、Pioneering Project: Chemical Probe (生命現象探索分子) 第二回合同合宿セミナー、2019/10、埼玉
6. 伊藤昭博、創薬研究から見出されたリジン長鎖アシル化修飾の新規機能と新たな創薬研究への展開、BioJapan2019、2019/10、横浜
7. 加藤竜、則次恒太、鈴木健裕、堂前直、吉田稔、伊藤昭博、リジン長鎖アシル化タンパク質の網羅的探査法の開発、第 24 回化学生物学研究会、2019/11、東京
8. 石倉菜摘、前本佑樹、青木元秀、橘高敦史、上杉志成、吉田稔、伊藤昭博、内因性脂質代謝物 *N*-アシルドーパミンによる HIF-1 α 活性化機構、第 24 回化学生物学研究会、2019/11、東京
9. Taha F.S. Ali, Mohamed O. Radwan, Halil I. Ciftci, Koga, R., Doha E. Ellakwa, Tateishi, H., Nakata, A., Ito, A., Yoshida, M., Otsuka, M., Fujita, M., Novel bleomycin spin-off as potent and selective SIRT2 inhibitors, The 37th Medicinal Chemistry Symposium, 2019/11, Hachioji
10. 高瀬翔平、林瀬瑠奈、則次恒太、市川保恵、小川健司、吉田稔、伊藤昭博、TEAD-YAP 相互作用を標的とした化合物の探索、日本農芸化学会 2020 年度大会、2020/3、福岡
11. (招待講演) 伊藤昭博、リジン長鎖アシル化修飾による転写制御、日本薬学会第 140 年会、2020/3、京都
12. 松本健、黒川留美、Mohammad Tariq, Tilman Schneider-Poetsch、凌楓、室井誠、鈴木健裕、堂前直、伊藤昭博、長田裕之、吉田稔、ハイプシン化阻害剤 GC7 のミトコンドリアへの影響、日本薬学会第 140 年会、2020/3、京都

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 内因性脂質代謝物に関する研究

- 学内研究担当者 前本佑樹、伊藤昭博
学外研究担当者 吉田稔（理化学研究所）、上杉志成（京都大学）、橘高敦史（帝京大学）
2. リジン脱アセチル化酵素 SIRT2 阻害剤の開発研究
学内研究担当者 高瀬翔平、前本佑樹、伊藤昭博
学外研究担当者 白井文幸、吉田稔（理化学研究所）、川田学（微生物化学研究会）
3. CBX2 阻害剤の開発研究
学内研究担当者 伊藤昭博、伊藤久央（生物有機化学）
学外研究担当者 吉田稔、Kam Zhang（理化学研究所）
4. タンパク質リジンアシル化に関する研究
学内研究担当者 則次恒太、伊藤昭博
学外研究担当者 吉田稔、堂前直、袖岡幹子、どど孝介（理化学研究所）
5. 植物のストレス耐性に関する研究
学内研究担当者 伊藤昭博
学外研究担当者 関原明（理化学研究所）
6. インスリン受容体基質複合体を調節する化合物の探索研究
学内研究担当者 伊藤昭博
学外研究担当者 高橋伸一郎（東京大学）
7. シス테인修飾制御によるタンパク質機能調節と抗がん剤開発研究
学内研究担当者 伊藤昭博
学外研究担当者 上原孝（岡山大学）
8. ウイルス感染によるタンパク質翻訳後修飾制御
学内研究担当者 伊藤昭博
学外研究担当者 藤室雅弘（京都薬科大学）
9. 追いつき成長におけるサーチュインの機能解析
学内研究担当者 伊藤昭博
学外研究担当者 亀井宏泰（金沢大学）
10. GAS41 阻害剤の開発研究
学内研究担当者 高瀬翔平、伊藤昭博
学外研究担当者 梅原崇史、吉田稔（理化学研究所）
11. 鎌状赤血球症治療薬の開発
学内研究担当者 高瀬翔平、伊藤昭博
学外研究担当者 白井文幸、中村幸夫、吉田稔（理化学研究所）
12. 環境由来カルボン酸によるエピジェネティクス制御

学内研究担当者 則次恒太、伊藤昭博

学外研究担当者 堂前直、袖岡幹子、どど孝介（理化学研究所）

学内共同研究：

1. 慢性骨髄単球性白血病治療薬の開発研究
高瀬翔平、伊藤昭博
原田浩徳（腫瘍医科学研究室）
2. YAP-TEAD の相互作用を阻害する天然物の探索
高瀬翔平、伊藤昭博
尹永淑、井上英史（分子生物化学研究室）
3. 新規オンコメタボライトに関する研究
前本佑樹、伊藤昭博
青木元秀、梅村知也（生命分析化学研究室）
3. HOXA9 を阻害する天然物の探索
高瀬翔平、伊藤昭博
尹永淑、井上英史（分子生物化学研究室）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 伊藤昭博、科学研究費補助金 基盤研究（B）、2019-2021 年、研究課題名：リジン長鎖脂質修飾による細胞制御機構の解明、代表
2. 伊藤昭博、科学研究費補助金 基盤研究（S）、2018-2022 年、研究課題名：革新的化学遺伝学による内在性代謝物の新機能の解明と応用、分担（代表：吉田稔）
3. 伊藤昭博、科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)、2018-2020 年、研究課題名：転写因子 TEAD は初めてのタンパク質リジン長鎖アシル基転移酵素か？分担（代表：吉田稔）
4. 伊藤昭博、科学研究費補助金 基盤研究（B）、2018-2020 年、研究課題名：一酸化窒素誘発性エピゲノム変化の病態生理的意義の解明と特異的阻害薬の薬効評価、分担（代表：上原孝）
5. 伊藤昭博、科学研究費補助金 基盤研究（C）、2018-2020 年、研究課題名：エネルギーセンサーが操るインスリン様シグナルと追いつき成長、分担（代表：亀井宏泰）
6. 伊藤昭博、科学研究費補助金 基盤研究（A）、2018-2020 年、研究課題名：インスリン受容体基質のユビキチン修飾の制御機構とその生理的・病態的意義の解明、分担（代表：高橋伸一郎）

(5) その他の資金の導入状況

1. 前本佑樹、私東京薬科大学知的財産創成研究、研究課題名：癌内因性代謝物 N-アシルドーパミンの生合成酵素の同定と検出方法の確立、代表
2. 伊藤昭博、AMED-CREST「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」、平成 26-31 年、研究課題名：ケミカルバイオロジーによる脂質内因性分子の新機能研究、分担（代表：上杉志成）
3. 伊藤昭博、私立大学研究ブランディング事業「健康社会の実現に向けた創薬化学の展開と人財育成」、分担（代表：山内淳司）
4. 伊藤昭博、理化学研究所共同研究「エピゲノム因子制御化合物の開発研究」、2018-2020 年、代表

(6) 学会活動への参加状況

所属学会：

伊藤昭博：日本分子生物学会、日本生化学会、日本がん分子標的治療学会、(評議員)、日本癌学会、日本ア薬学会、日本薬理学会、日本ケミカルバイオロジー学会（世話人）日本農芸化学会、日本エピジェネティクス研究会

前本佑樹：日本生化学会、日本農芸化学会、日本脂質生化学会

高瀬翔平：日本がん分子標的治療学会、日本農芸化学会

則次恒太：日本農芸化学会、日本分子生物学会

(7) 海外出張

1. 伊藤昭博、2019/8/4-11 FASEB Science Research Conference "The Reversible Protein Acetylation in Health and Disease Conference “リスボン ポルトガル
2. 則次恒太、2019/8/4-11 FASEB Science Research Conference "The Reversible Protein Acetylation in Health and Disease Conference “リスボン ポルトガル

(8) 受賞

1. 高瀬翔平、第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会、優秀ポスター受賞

(9) その他

1. 伊藤昭博、オーガナイザー、「リバースキミカルジェネティクスによる生命現象の探究と創薬」、第 92 回日本生化学学会大会
2. 伊藤昭博、オーガナイザー、「革新的翻訳後修飾研究の最先端」、日本薬学会第 140 年会

8. 言語科学研究室

(Laboratory of Language Sciences)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 星野 裕子 (M. A.)
准教授 萩原 明子 (Ph. D.)

生命科学研究において使用される言語は主に国際科学英語 (ISE: International Scientific English) と呼ばれる英語の変種であるが、使用される環境、使用者、目的が極めて限定的であり、母語として一般的に使用される英語とは違った特徴が見られる。もちろん英語としての文法や語彙は共通しているものの、その用法や分布には大きな違いがあることが考えられる。このようなことから、生命科学の研究者を目指す学生に効果的な英語教育を行うためには、ISE の習得を目標とすることが現実的である。しかし、ISE を正確に記述することを目的とした言語研究は十分であるとは言えず、言語教育も豊富な知見に基づいて行われているとは言えないのが現状である。当研究室では、生命科学で使用される書き言葉をコーパスとして収集し、語彙や連語の特徴を数量的に分析することにより言語としての ISE を記述する試みをしている。とりわけ、第二言語習得研究や認知言語学において、言語の理解や産出に特に重要とされるチャンク処理と関わっている連語の使用頻度を分析することにより、第二言語使用者としての科学者の言語運用を調査し、得られた成果をもとに、生命科学を学ぶ学生に適切な英語教育を行うための教育工学の研究を行っている。これらの研究テーマに加えて、コーパス言語学の方法論を活用して日本の現代社会における多言語主義の実証研究、および電子媒体における情報伝達を語用論の視点で分析している。

現在の研究テーマ：

1. 生命科学分野で頻繁に使用される語彙・連語の数量的分析
2. 生命科学関連論文の著者の母語の違いによる語彙・連語の使用頻度の違いの分析

3. 生命科学を学ぶ学生にふさわしい英語教育プログラムの構築のための基礎研究
4. 生命科学研究者の使用言語の語用論的分析
5. 言語景観研究

(2) 研究成果の発表状況

国内学会発表:

1. 国内学会発表:

Hagiwara, A., K. Kobayashi. Does the impact factor influence the language use in scientific research abstracts? 日本言語科学会 (JSLS) 2019 年 年次大会 (仙台 東北大学川内キャンパス 2019 年 7 月 6 日-7 月 7 日) (Poster)

(3) 共同研究の実施状況

1. 生命科学分野の英語コーパス研究 (東京農業大学 生命科学部 小林薫先生)

(4) 学会活動の参加状況

星野裕子 加入学会: 国際融合文化学会, AAS、INEER

萩原明子 加入学会: 大学英語教育学会, 全国語学教育学会, AAAL (American Association for Applied Linguistics)、全国メディア教育学会, 言語科学会, 社会言語科学会

9. 教職課程研究室

(Laboratory of Teacher Training Course)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 田子 健 (教育学修士)
講 師 内田 隆 (博士 (教育学))

今日の教育改革の焦点のひとつである教員養成改革に関する研究を行っている。教員の専門性の内容が大きく変化するなかで、大学学部・大学院における教員養成の高度化、教員育成のための大学・教育委員会連携等、制度設計のグランドデザインを描く研究を行っている。本学部における理科教員養成、教員免許更新制による講習の実施に対して基幹的な役割を果たしている。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. 内田 隆 「「総合的な探究の時間」の探究の過程を支援する手法の検討ー科学技術の社会的課題を核とするカリキュラム・マネジメントー」『文理シナジー』第23巻 第2号、197-208 頁、2019 年 10 月
2. 内田 隆 「炊飯を起源としパン粉製造に続く電気パンの歴史(1)ー陸軍炊事自動車と厚生式電気炊飯器とタカラオハチー電極式調理」『東京薬科大学研究紀要』第23号、1-14 頁、2020 年 3 月

総説：著書など

1. 田子 健 「『教職実践演習』の授業方法に関する工夫」『私立大学の特色ある教職課程事例集』Ⅳ、一般社団法人全国私立大学教職課程協会、29-30 頁、2019 年 10 月。
2. 田子 健 文部科学省委託研究「教員の養成・採用・研修の一体的改革推進事業」報告書『私立大学における教職課程質保証評価の在り方に関する研究』一般社団法人全国私立大学教職課程協会教職課程質保証に関する特別委員会 2020 年 3 月、全 86 頁。

3. 内田 隆「日本における STS 教育に関する研究・実践の傾向と課題」鶴岡義彦編『科学的リテラシーを育成する理科教育の創造』大学教育出版、128-152 頁、2019 年 9 月
4. 内田 隆「参加型手法『コンセンサス会議』を活用した『生殖補助医療の法制化』についての学習プログラムの開発と実践」鶴岡義彦編『科学的リテラシーを育成する理科教育の創造』大学教育出版、260-276 頁、2019 年 9 月
5. 内田 隆「参加型手法『シナリオワークショップ』を活用した『未来のエネルギー政策』についての学習プログラムの開発と実践」鶴岡義彦編『科学的リテラシーを育成する理科教育の創造』大学教育出版、277-290 頁、2019 年 9 月
6. 内田 隆「主体的・対話的で深い学び（アクティブ・ラーニング）」、日本環境教育学会・日本国際理解教育学会・日本社会教育学会・日本学校教育学会・SDGs 市民社会ネットワーク編『事典 持続可能な社会と教育』教育出版、220 頁-221 頁、2019 年 7 月

教材作成等：

1. 内田 隆「遺伝子組換え技術を利用した農作物・食品について考えるコンセンサス会議」（全 22 頁）

資料集等編纂：

1. 田子 健ほか編『私立大学の特色ある教職課程事例集』Ⅳ、一般社団法人全国私立大学教職課程協会、全 105 頁、2019 年 10 月。
2. 田子 健、一般社団法人全国私立大学教職課程協会『教師教育研究』第 32 号、全 135 頁、2020 年 1 月、(株) 東信堂。

国内学会発表：

1. 内田 隆「現代科学技術社会の課題を探究する『総合的な学習・探究の時間』の考察」第 46 回文理シナジー学会令和元年度春の大会、2019 年 5 月（筑波大学）
2. 内田 隆「炊飯・電気パン・パン粉製造にいたる日本の電極式調理の歴史ー陸軍「炊事自動車」を起源とする電気パン実験」日本科学教育学会第 43 回年会、2019 年 8 月（宇都宮大学）
3. 内田 隆「電気パン実験の起源『炊事自動車』ーパンより先に炊飯が実用化されていた日本の電極式調理の歴史ー」日本理科教育学会第 69 回全国大会、

2019 年 9 月（静岡大学）

（３）共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 田子 健「教育法」（日本教育法学会・研究委員）
2. 田子 健「教員養成制度」（一般社団法人全国私立大学教職課程協会・研究委員会副委員長）
3. 田子 健「教員養成制度」（関東地区私立大学教職課程研究連絡協議会・研究委員）
4. 内田 隆「原発事故後の福島を考える（PJ-F）」（一般社団法人日本環境教育学会・プロジェクト研究委員）

（４）日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 内田 隆、若手研究「科学技術の社会的課題の解決に向けた生徒の対話・協働による共創を支援する教材の開発」，52 万円

（５）学会への参加状況

田子 健：教育実践学会（常任理事）、日本教育学会、教育行政学会ほか、
一般社団法人全国私立大学教職課程協会（専務理事・事務局長、研究委員会副委員長）

内田 隆：日本理科教育学会、日本科学教育学会、日本環境教育学会（編集委員）、
文理シナジー学会、科学技術社会論学会

（６）教育実習指導・教員採用試験対策

東京近郊公立私立中高等学校訪問指導
課外における教員採用試験勉強会の実施

(7) その他

内田 隆：八王子市立秋葉台小学校サマースクール（講師）

コニカミノルタサイエンスドーム（八王子こども科学館）冬休みわく
わくサイエンス広場（企画運営及び講師）

埼玉県新座市教育委員会主催「新座っ子 ぱわーあっぷくらぶ
『エジソン』」（毎月 1 回の実験教室の企画運営及び講師）

新座科学と映画の会（講師）

児童養護施設 ひかりの子学園「科学工作教室」（企画運営及び講師）

横須賀学院高校サイエンスセミナー 6/18（講師）

調布市郷土博物館「昭和の炊飯体験－電極式炊飯器でごはんを炊い
て食べてみよう！」7/28（企画運営・講師）

埼玉県博物館連絡協議会西部地域会議後期研修会「坂戸市立歴史民
俗資料館が所蔵する電極式炊飯器『タカラオハチ』とは－陸軍炊事
自動車を起源とし現代のパン粉製造へと続く電極式調理の歴史－」
1/24（招待講演）

応用生命科学科

Department of Applied Life Sciences

1. 生物工学研究室

(Laboratory of Bioengineering)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 富塚 一磨 (博士 (生命科学))
講 師 横堀 伸一 (博士 (理学))
助 教 宇野 愛海 (博士 (再生医科学))

1) 生命の初期進化の研究

1. 無脊椎動物の進化と遺伝暗号の進化の研究

微生物や無脊椎動物の分子進化を調べている。化石の残らない生物の進化は未知の部分が多い。ミトコンドリアゲノムおよび小サブユニット rRNA 遺伝子の解析から無脊椎動物進化を解明している。また、ミトコンドリア tRNA 等の解析に基づき、遺伝暗号の進化機構の研究を進めている。

2. 全生物の共通の祖先以前の遺伝子の研究

現存する生物の遺伝子を元に、今から 40 億年前の祖先生物の遺伝子を推定することができる。祖先生物の遺伝子を作ることから、地球最古の生物の姿を明らかにしようとしている。生命が 20 種類のアミノ酸を使うようになる前に、どのように進化してきたのかを全生物の共通の祖先以前の酵素（アミノアシル tRNA 合成酵素）を再生してその性質を調べている。全生物共通祖先の ARS 活性の再生に成功した。

3. 真核生物誕生過程の研究

生命誕生から 20 億年ほどして、その元となった生物にミトコンドリアが共生して真核生物が誕生した。しかし、共生の宿主となった生物は不明である。我々は、全生物がもつ翻訳系の重要酵素アミノアシル tRNA 合成酵素の分子系統解析をすることから、真核生物細胞の祖先を明らかにした。

4. 大気圏および宇宙空間での微生物の研究

国際宇宙ステーションの日本棟「きぼう」曝露部で地球微生物を宇宙空間で曝露して、3 年間以上生存できることを確認した（たんぽぽ計画）。現在は、たんぽぽ計画を発展させ、よりフレキシブルな地球微生物の宇宙曝露実験のための準備を進めている。

2) ゲノム・染色体工学

生命の精巧なデザインとその設計原理を理解するため、巨大遺伝子を操作できるヒト人工染色体（Human artificial chromosome：HAC*）の設計・構築を行っている。さらにそこで得られる知識を活用し、新規バイオ医薬品創出や再生医療の発展に貢献する新技術の開発を目指している。

*HAC はヒト染色体の安定維持・分配に必要なセントロメアやテロメアという配列のみを含むよう操作・改変されたミニ染色体である。HAC には、従来の遺伝子工学技術（～十萬塩基対が対象）では扱うことが難しかった、百万～一千万塩基対の巨大な DNA 断片（アプリケーション）が搭載可能であり、ヒト細胞やマウス個体に様々な機能を付与することができる。

1. 再生医療用ヒト人工染色体ベクター開発

再生医療は、難治性疾患に対する画期的な治療法になると期待されているが、細胞に望みの性質を付与するための遺伝子改変用ベクターには、ウイルスなどゲノム挿入型以外の選択肢が少なく、宿主ゲノムに傷をつけることや発現の安定性という点が課題である。正常染色体同様に単一コピーが宿主ゲノムと独立して維持され、導入遺伝子のサイズに制約がない HAC を使えば、複数の遺伝子を適切な制御のもと発現させることも可能になる。具体的には、HAC を用いて組織再生因子を多く産生する細胞をつくったり、臨床応用可能な HAC ベクターを構築するなどの研究を行っている。

2. ゲノムライティング基盤技術開発

ゲノム研究はいよいよ塩基配列を読む時代から、それを書く時代が変わろうとしている。設計・合成された DNA 配列が実際に細胞の中でどのような機能を発揮するかを解析することは、ゲノムサイズが小さな微生物以外では困難であったが、これをヒト細胞で可能にするという目的においても HAC は威力を発揮すると期待されている。私たちは HAC を活用して、ヒト染色体が正常に機能するために必要な最小領域の特定（ミニマル化）や、他の動物種との比較による、ヒトをヒトたらしめている配列を特定する研究を進めている。

3. 次世代バイオ医薬創成のための人工進化システム。

無限ともいえる病原体の攻撃から身を守る多様な抗体を作り出す免疫系は、まさに有能な分子進化システムと言えるものだが、この分子進化を人工的に再現し、バイオ医薬品として期待される次世代抗体医薬の候補品を効率的に取得する技術の開発に取り組んでいる。

4. バイオ医薬を望みの組織に送達する新技術（AccumBody）の開発

脳、腸、筋肉組織移行性抗体と生理活性分子（抗体、増殖因子・サイトカイン、核酸等）の組み合わせにより、生理活性分子単体では達成し得なかった薬効、動態を実現し、多発性硬化症、炎症性腸疾患、Duchenne 型筋ジストロフィー等に対して画期的な治療効果をもたらす次世代複合バイオ医薬品を創出する研究を進めている。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Akanuma S, Bessho M, Kimura H, Zhou X-t, Furukawa R, Yokobori S, Yamagishi A. Establishment of mesophilic-like catalytic properties on a thermophilic enzyme without the expense of its thermal stability. *Scientific Reports* 9: 9346 (2019) DOI: 10.1038/s41598-019-45560-x.
2. Harada M, Nagano A, Yagi S, Furukawa R, Yokobori S, Yamagishi A. Planktonic adaptive evolution to the sea surface temperature in the Neoproterozoic inferred from ancestral NDK of marine cyanobacteria. *Earth and Planetary Science Letters* 522: 98-106 (2019)
3. Chandhini S, Yamanoue Y, Yokobori S, Thampy S, Rejish Kumar VJ. Mitogenome analysis of dwarf pufferfish (*Carinotetraodon travancoricus*) endemic to southwest India and its implications in the phylogeny of Tetraodontidae. *J. Genet.* 98:105 (2019)
4. 橋本博文、今井栄一、矢野創、横堀伸一、山岸明彦. たんぽぽミッションでの機械式温度計による宇宙環境温度測定。Viva Origino 47(4) (http://www.origin-life.gr.jp/2019_47/2019474_hashimoto.pdf) (2019)
5. Yonezawa R, Itoi S, Igarashi Y, Yoshitake K, Oyama H, Kinoshita S, Suo R, Yokobori S, Sugita H, Asakawa S. Characterization and phylogenetic position of two sympatric sister species of toxic flatworms *Planocera multitentaculata* and *Planocera reticulata* (Platyhelminthes: Acotylea). *Mitochondrial DNA Part B: Resources* (in press)
6. Tomita-Yokotani K, Kimura S, Ong M, Ajioka R, Igarashi Y, Fujishiro H, Katoh H, Hashimoto H, Mita H, Yokobori S, Ohmori M. Tolerance of dried cells of a terrestrial cyanobacterium, *Nostoc* sp. HK-01 to temperature cycles, helium-ion beams, ultraviolet radiation (172 and 254 nm), and gamma rays: Primitive analysis for space experiments. *Eco-engineering* (in press)
7. Ohira T, Miyauchi K, Uno N, Shimizu N, Kazuki Y, Oshimura M, Kugoh H. An efficient protein production system via gene amplification on a human artificial chromosome and the chromosome transfer to CHO cells. *Sci Rep.* 18;9(1):16954 (2019)

総説 著書など：

1. 横堀伸一. 第12章 生物の系統と進化, 「基礎講義 生物学」. 井上英史、都筑幹夫編, p.176-192, 東京化学同人 (2020)

国際学会発表：

1. Yamagishi A, Hashimoto H, Yano H, Kebukawa Y, Yokobori S, Kobayashi K, Mita H, Yabuta H, Higashide M, Tabata M, Kawai H, Imai E, Secondary-year Report of Tanpopo: Astrobiology Exposure and Micrometeoroid Capture Experiments at ISS. 32nd ISTS International Symposium on Space Technology and Science. June 15-21, 2019, Fukui, Japan.
2. Yokobori S, Kawaguchi Y, Yatabe J, Fujiwara D, Hayashi R, Kinoshita I, Murano Y, Shibuya M, Narumi I, Hashimoto H, Yamagishi A, Survival and DNA damage of deinococcal species in space: Three years of microbe space exposure experiment of Tanpopo Mission at Exposure Facility of Japanese Experiment Module of International Space Station, EANA Astrobiology Conference (EANA 2019). 2019/09, Orleans, France.
3. Mita H, Yano H, Sakon I, Kobayashi K, Kebukawa Y, Nakagawa K, Endo I, Tomita-Yokotani K, Kimura S, Ong M, Kato H, Abe T, Yokoo T, Sato T, Nakayama M, Yokobori S, Yamagishi A, Exposure experiments in the 2nd Japanese astrobiology experiment, Tanpopo2, EANA Astrobiology Conference (EANA 2019). 2019/09, Orleans, France.
4. Kobayashi K., Mita H, Kebukawa Y, Sato T, Yokoo T, Nakayama M, Takahashi J, Shibata H, Nakagawa K, Imai E, Yano H, Hashimoto H, Yokobori S, Yamagishi A, Space exposure of amino acids and their precursors in the Tanpopo Mission: Results and future prospects, EANA Astrobiology Conference (EANA 2019). 2019/09, Orleans, France.
5. Kobayashi, K. and “Tanpopo and Post-Tanpopo Research” Team (Mita, H., Yano, H., Sakon, I., Kebukawa, Y., Bessho, Y., Nakagawa, K., Minematsu, S., Sato, T., Yokoo, T., Endo, I., Imai, E., Hashimoto, H., Yokobori, S., and Yamagishi, A.), Astrobiology experiments in Earth orbit to examine formation, alteration and delivery of organic

- compounds: Results of the Tanpopo mission and future prospects, COSPAR 2018. 2018/07, Pasadena, California, USA
6. Hashimoto H., Imai, E., Yano, H., Yokobori, S., and Yamagishi, A. Temperature measurement with mechanical space thermometer for TANPOPO, EANA 2018. 2018/09, Berlin, Germany
 7. Kobayashi, K., Sato, T., Asano, S., Kuramoto, S., Enomoto, S., Kebukawa, Y., Mita, H., Nakagawa, K., Yoshida, S., Fukuda, H., Oguri, Y., Hashimoto, H., Yano, H., Yokobori, S., and Yamagishi, A., Characterization of Amino Acid Precursors Synthesized from Interstellar Ice Analogues and Their Stability in Space, EANA 2018. 2018/09, Berlin, Germany
 8. Yokobori, S., Furukawa, R., and Yamagishi, A., Quest for ancestors of eukaryotic cells; Implications from evolution of aminoacyl tRNA synthetases, EANA 2018. 2018/09, Berlin, Germany
 9. Kawaguchi Y., Shibuya, M., Kinoshita, I., Hayashi, R., Yatabe, J., Narumi, I., Fujiwara, D., Hashimoto, H., Yokobori, S., and Yamagishi, A., Survival and DNA damage of cell-aggregate of *Deinococcus* spp. exposed to KIBOISS for two-years in Tanpopo mission, EANA 2018. 2018/09, Berlin, Germany
 10. Yokobori, S., Furukawa, R., Yokogawa, T., and Yamagishi, A., Evolutionary pathway of genetic code inferred from molecular phylogeny and ancient sequence resurrection of aminoacyl tRNA synthetases, Hadean Bioscience International Symposium 2018. 2018/11, Tokyo, Japan
 11. Masatada Tamakoshi The bacteriophages infectious to *Thermus thermophilus*, International workshop on “50th anniversary of *Thermus thermophilus* discovery”, 2018/9, Shizuoka, Japan

国内学会等発表：

1. Yamagishi A, Hashimoto H, Yano H, Yokobori S, Kobayashi K, Mita H, Yabuta H, Higashide M, Tabata M, Kawai H, Imai E. The third year sample return of Tanpopo: Capture and Exposure Experiment of Micrometeorite and Microbes on Exposure Facility of International Space Station, 日本地球惑星科学連合 2019 年大会、2019/5、幕張
2. 岡田朋華、吉村義隆、宮川厚夫、村野由佳、横堀伸一、山岸明彦、小林憲正、癸生川陽子。Discrimination of organic compounds and mineral particles

by fluorescent microscopy for the detection of Martian life. 日本地球惑星科学連合 2019 年大会、2019/5、幕張

3. 横堀伸一, 馬場 紘, 笹本峻弘, 松田直樹, 橋本ちひろ, 村松あやか, 佐藤陸, 遠藤有紀, 宮下奈津実, 丸山真歩, 横川隆志, 古川龍太郎, 山岸明彦。祖先アミノアシル tRNA 合成酵素の復元に基づく遺伝暗号の進化の解析。第 21 回進化学会年会、2019/8、札幌
4. 横堀伸一。遺伝暗号は進化する。2019 年度生命の起原・アストロバイオロジー夏の学校、2019/08、横浜
5. 笠原享祐、足立千尋、望月遊、大塚玄航、西野敦雄、小沼健、西田宏記、横堀 伸一。オタマボヤ綱ミトコンドリアゲノムの進化。日本動物学会第 90 回大会、2019/09、大阪
6. 横堀伸一、河口優子、鳴海一成、木下伊織、澁谷美緒、藤原大祐、矢田部淳、青木元秀、橋本博文、山岸明彦。たんぽぽにおける *Deinococcus* 属真正細菌の宇宙曝露実験。第 33 回宇宙生物科学学会年会、2019/09、千葉
7. 岡田朋華、吉村義隆、宮川厚夫、村野由佳、横堀伸一、山岸明彦、小林憲正、癸生川陽子。火星生命探査顕微鏡における有機物と鉱物の識別法の検討。第 33 回宇宙生物科学学会年会、2019/09、千葉
8. 山岸明彦、橋本博文、矢野創、河口優子、横堀伸一、小林憲正、三田肇、藪田ひかる、東出真澄、田端誠、河合秀幸、今井栄一。有機物・微生物の宇宙曝露と宇宙塵・微生物の捕集(たんぽぽ)3 年目試料解析報告。第 63 回宇宙科学技術連合講演会、2019/10、徳島
9. 小林憲正、横堀伸一、春山純一。UZUME 計画: 月縦孔環境を用いる宇宙実験への期待。第 63 回宇宙科学技術連合講演会、2019/10、徳島
10. 横堀伸一、時下進一、志賀靖弘、鳴海一成、杉本学、今井栄一、三田肇、橋本博文。地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築。極限環境生物学会第 20 回年会、2019/11、京都
11. 山岸明彦、橋本博文、矢野創、河口優子、横堀伸一、小林憲正、三田肇、藪田ひかる、東出真澄、田端誠、河合秀幸、今井栄一。有機物・微生物の宇宙曝露と宇宙塵・微生物の捕集(たんぽぽ)の概要と曝露試料の解析の現状。極限環境生物学会第 20 回年会、2019/11、京都
12. 山岸明彦、橋本博文、矢野創、河口優子、横堀伸一、小林憲正、三田肇、藪田ひかる、東出真澄、田端誠、河合秀幸、今井栄一。「有機物・微生物の宇宙曝露と宇宙塵・微生物の捕集(たんぽぽ)」の初期解析の現状。2019 年度アストロバイオロジーネットワークワークショップ、2019/11-12、福岡
13. 横堀伸一、古川龍太郎、松田直樹、笹本峻弘、横川隆志、山岸明彦。祖先配列復元とその解析に基づく Class Ia アミノアシル tRNA 合成酵素の進化。2019 年度アストロバイオロジーネットワークワークショップ、2019/11-12、福岡

14. 三田肇、矢野創、左近樹、小林憲正、癸生川陽子、中川和道、遠藤いずみ、横谷香織、木村駿太、オン碧、加藤浩、横尾卓哉、佐藤智仁、中山美紀、横堀伸一、山岸明彦。アストロバイオロジー実験「たんぽぽ2」。2019年度アストロバイオロジーネットワークショップ、2019/11-12、福岡
15. 古川龍太郎、馬場柊、松田直樹、笹本峻弘、横川隆志、横堀伸一、山岸明彦。祖先 Class Ia アミノアシル tRNA 合成酵素の基質特異性に基づく初期翻訳系の進化。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡
16. 横堀伸一。「地球生命の起源に迫る」ワークショップ総合討論 (WS 地球生命の起源に迫る: 分子生物学と地球化学の融合。オーガナイザー: 横堀伸一、加藤真悟)。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡
17. 橋本博文、横堀伸一。ISSを利用する簡易短期宇宙曝露実験システムの提案。第20回宇宙科学シンポジウム、2020/01、相模原
18. 矢野創、山岸明彦、佐々木聡、山本啓太、水上恵利香、膽澤宏太、武田悠希、EITEL Max、田端誠、奥平恭子、三田肇、東出真澄、今井栄一、横堀伸一、橋本博文、新井和吉、富田勝、癸生川陽子、小林憲正、たんぽぽ実験チーム。たんぽぽ捕集パネル解析による2015-9年の宇宙塵・微小デブリフラックスの変遷。第20回宇宙科学シンポジウム、2020/01、相模原
19. 小林憲正、三田肇、癸生川陽子、峰松沙綾、佐藤智仁、横尾拓也、中川和道、横堀伸一、今井栄一、矢野創、橋本博文、山岸明彦。たんぽぽ1: 有機物宇宙曝露実験。第20回宇宙科学シンポジウム、2020/01、相模原
20. 横堀伸一、河口優子、富田-横谷香織、木村駿太、鳴海一成、矢田部純、藤原大佑、橋本博文、今井栄一、山岸明彦。たんぽぽ1: 微生物宇宙曝露実験。第20回宇宙科学シンポジウム、2020/01、相模原
21. 三田肇、矢野創、左近樹、小林憲正、癸生川陽子、遠藤いずみ、横谷香織、木村駿太、オン碧、加藤浩、阿部智子、横尾卓哉、佐藤智仁、中川和道、中山美紀、横堀伸一、山岸明彦、奥平恭子。アストロバイオロジー実験2「たんぽぽ2」の概要報告。第20回宇宙科学シンポジウム、2020/01、相模原
22. 横堀伸一、鳴海一成、時下進一、志賀靖弘、杉本学、今井栄一、三田肇、橋本博文。地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築。第34回宇宙環境利用シンポジウム、2020/01、相模原
23. 山岸明彦、橋本博文、矢野創、横堀伸一、河口優子、小林憲正、三田肇、藪田ひかる、東出真澄、田端誠、河合秀幸、今井栄一。たんぽぽ計画: 全宇宙曝露試料の帰還と試料解析の現状。第34回宇宙環境利用シンポジウム、2020/01、相模原
24. 矢野創、三田肇、左近樹、小林憲正、癸生川陽子、遠藤いずみ、横谷香織、木村駿太、オン碧、加藤浩、安部智子、横尾卓哉、佐藤智仁、中川和道、中山美紀、横堀伸一、山岸明彦、小平聡、内堀幸夫、奥平恭子、田端誠、藤島

- 皓介、高萩航、佐々木聰、今井栄一、新井和吉、富田勝、高井研、たんぽぽ2プロジェクトチーム。ExHAM を利用した新たなアストロバイオロジー宇宙実験「たんぽぽ2」。第34回宇宙環境利用シンポジウム、2020/01、相模原
25. 横堀伸一。祖先 tRNA の復元と蛋白質合成系の祖先型化。第8回宇宙における生命ワークショップ、2020/02、東京
26. 大平崇人、宮内孝一、宇野愛海、清水典明、香月康宏、押村光雄、久郷裕之。高タンパク産生細胞の樹立に向けた人工染色体搭載遺伝子増幅システムの開発。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡
27. 宇野愛海、富塚一磨、鈴木輝彦、水谷英二、平塚正治、里深博幸、香月康宏。ヒト/マウス人工染色体技術応用(1)：効率的遺伝子導入技術の開発とゲノムライティングへの応用。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡
28. 鈴木輝彦、阿部智志、富塚一磨、岡田茜、香月加奈子、押村光雄、原孝彦、香月康宏。ヒト/マウス人工染色体技術応用(2)：巨大合成配列を導入する技術の開発。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡
29. 宮本人丸、宇野愛海、梶谷尚世、香月加奈子、阿部智志、矢倉裕奈、澤田千明、高田修汰、尾崎充彦、鈴木輝彦。ヒト/マウス人工染色体技術応用(3)：麻疹ウイルスタンパクを用いたヒト iPS 細胞への人工染色体導入技術の開発と疾患モデル・遺伝子再生医療への応用。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡。
30. 高田修汰、宇野愛海、宮本人丸、古本真也、中山裕二、佐久間哲史、山本卓、鈴木輝彦、中島芳浩、押村光雄、香月康宏。ヒト/マウス人工染色体技術応用(5)：ヒト細胞株への複数因子同時導入法の適応。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡。
31. 菅原正貴、永島佑一、宇野愛海、福本健、中願寺風香、國里篤志、高柳晋一郎、上田樹、入口翔一、阿部智志、押村光雄、富塚一磨、金子新、香月康宏。ヒト/マウス人工染色体技術応用(6)：iPS 細胞における効率的遺伝子導入技術の開発。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡。
32. 山川三穂、Feng Gao、平松敬、富田幸子、阿部智志、香月加奈子、梶谷尚世、宇野愛海、嵩原昇子、滝口正人、長谷川敦史、清水律子、松倉智子、野田尚宏、越後貫成美、小倉淳郎、押村光雄、Roger H. Reeves、香月康宏。ヒト/マウス人工染色体技術応用(9)：新規ダウン症候群モデルマウスの作製。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡
33. 里深博幸、森脇崇史、田中博志、阿部智志、山崎匡太郎、富塚一磨、押村光雄、香月康宏。ヒト/マウス人工染色体技術応用(11)：完全ヒト抗体産生マウスの免疫応答に関する解析。第42回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡。

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「後生動物ミトコンドリアゲノムの解析と後生動物の分子系統解析」
学内代表：横堀伸一
学外代表：広瀬裕一（琉球大学）、國枝武和（東京大学）、西野敦雄（弘前大学）、西田宏紀（大阪大学）、
2. 「アミノアシルtRNA合成酵素の進化的、構造生物学的解析」
学内代表：横堀伸一
学外代表：横川隆志（岐阜大）、別所義隆（理研）
3. 「翻訳系の初期進化に関する研究：アミノ酸レパートリーと遺伝暗号表の進化」
学内代表：横堀伸一
学外代表：赤沼哲史（早稲田大）、木賀大介（早稲田大）
4. 「国際宇宙ステーション等を利用したアストロバイオロジー研究」
学内代表：横堀伸一
学外代表：癸生川陽子（横浜国大）、橋本博文（JAXA）、矢野創（JAXA）、三田肇（福岡工大）、鳴海一成（東洋大）
5. 「ヒト／マウス人工染色体を用いたゲノムライティングと応用」
学内代表：冨塚一磨
学外代表：香月康宏（鳥取大）、鈴木輝彦（東京都医学総合研究所）、水谷英二（東大 医科学研究所）
6. 「ヒト人工染色体（HAC）ベクターによる組織再生能を高めた間葉系幹細胞の造成」
学内代表：冨塚一磨
学外代表：香月康宏（鳥取大）
7. 「動物由来成分を排除可能なヒト人工染色体ベクター構築法の開発」
学内代表：宇野愛海
学外代表：香月康宏（鳥取大）
8. 「培養細胞における「多様化誘導型」抗体ディスプレイシステムの開発」
学内代表：冨塚一磨
学外代表：堀田秋津（京大 iPS細胞研究所）、香月康宏（鳥取大）
9. 「完全ヒト抗体×ファージライブラリによる組織特異的移行性抗体 AccumBodyの開発と次世代複合バイオロジクスへの応用」

学内代表：富塚一磨

学外代表：伊東祐二（鹿児島大）、香月康宏（鳥取大）

学内他研究室との共同研究：

1. 「デンプンブランチングエンザイム耐熱化」、横堀伸一、共同研究 藤原祥子（応用環境植物学）
2. 「地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築」、横堀伸一、共同研究 時下進一、志賀靖弘（食品科学）

（４）学外学生、研究生受け入れ状況

客員研究員：原田真理子、島田治男、宮川厚夫、森屋利幸

（５）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 横堀伸一、基盤研究（B）「初期翻訳系で使われたアミノ酸種類の時系列変化に関する研究」70 万円、分担
2. 富塚一磨、基盤研究（B）「培養細胞における「多様化誘導型」抗体ディスプレイシステムの開発」、530 万円、代表
3. 宇野愛海、若手研究「動物由来成分を排除可能なヒト人工染色体ベクター構築法の開発」、100 万円、代表

（６）その他の資金の導入状況

1. 横堀伸一、自然科学研究機構（ABC プロジェクト）、祖先 tRNA の復元と蛋白質合成系の祖先型化、240 万円、代表
2. 横堀伸一、自然科学研究機構（ABC サテライト）、生命の起源に関わる「鶏と卵のパラドックス」の解明と地球及び宇宙の生命誕生場の推定、70 万円、分担
3. 横堀伸一、宇宙科学技術開発機構、地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築、790 万円、代表
4. 富塚一磨、CREST、「ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出」領域、ヒト／マウス人工染色体を用いたゲノムライティングと応用、560 万円、分担

5. 富塚一磨、AMED、「完全ヒト抗体×ファージライブラリによる組織特異的移行性抗体 AccumBody の開発と次世代複合バイオロジクスへの応用」、1000 万円、分担

(7) 学会活動への参加状況

横堀伸一：日本分子生物学会、日本生化学会、日本 RNA 学会、日本進化学会、日本動物学会、極限環境生物学会、生命の起原および進化学会、日本アストロバイオロジーネットワーク、日本地球惑星科学連合、日本宇宙生物科学会、日本微生物生態学会、European Astrobiology Network Association

役職：生命の起原および進化学会 Viva Origino 編集委員 (2012-)、運営委員 (2016-)、会計責任者 (2018-)、日本宇宙生物科学会 評議員 (2017-)

富塚一磨：日本免疫学会、日本生化学会、Pharmaco-Hematology シンポジウム

役職：93 回生化学会大会幹事、Pharmaco-Hematology シンポジウム世話人

宇野愛海：日本再生医療学会、日本分子生物学会、日本人類遺伝学会、日本ゲノム編集学会

(8) 海外出張

横堀伸一： 2019/9/23-27, EANA 2019, オルレアン、フランス

2. 食品科学研究室

(Laboratory of Food Science and Technology)

(1) スタッフ、研究内容

教授 熊澤 義之 (博士 (水産学))

准教授 時下 進一 (博士 (農学))

助教 志賀 靖弘 (博士 (農学))

食品素材の機能や特性の酵素的改質、酵母の探索と新規発酵食品への応用、食資源としての生物の形態多様性や生育環境に関する基礎・応用研究に取り組んでいる。

1. 酵素修飾による食品タンパク質の機能改質

食品タンパク質の酵素的な架橋高分子化による物性改質や機能変化に着目して研究を進めている。タンパク質架橋酵素であるトランスグルタミナーゼ

(TG) は天然に広く分布する酵素であり、微生物、肉や魚卵等の食品原料にも存在し、食品加工と関連の深い酵素である。低温下でも高活性な酵素の創出や、魚肉練り製品や魚卵加工品製造における酵素の挙動解析、食品素材中の酵素阻害剤等について研究を進める。また、酸化還元酵素であるポリフェノールオキシダーゼ類による架橋高分子化にも着目し、TG とは異なる改質機構、機能変化をもたらす技術として評価解析を進めている。これらを通じて、酵素的食品素材の改質による新たな技術や素材創出へ繋げたい。

2. 自然酵母菌の探索と発酵食品への応用

出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* は古来より酒類やパンなどの発酵食品に利用されてきた。近年、食生活の多様化に伴い様々な嗜好に合わせた発酵食品の開発が求められるようになり、菌株によって生理学的性質が異なる天然酵母菌株が注目されるようになった。植物の花弁や果実を分離源とする天然酵母菌は、花や果実自体の色・形状・特色・薬効あるいは「花言葉」などによるパブリックイメージの醸成や、自治体の花や木を分離源とした地域特産の発酵食品による地域振興など、単なる「新しい発酵食品の開発」に留まらぬ、産官学の連携を含めた大きな可能性を秘めている。東京薬科大学のイメージアップに繋がる発酵食品の開発を最終目標とし、本学キャンパス内の植物や果実から『東薬酵母』の分離と生化学的特性評価を進めている。

3. 甲殻類生物の形態形成遺伝子群と形態多様性成立の関係の解明

現生の甲殻類生物（エビ、カニ、ミジンコ等）は非常に様々な形をした動物群で構成されている。このような「形態多様性」が進化の過程でどのように成立してきたのかを明らかにすることを目的として研究を行う。微小甲殻類（主にミジンコ）の胚発生時における形態形成遺伝子群や、その制御に関与することが予想される microRNA の時期および組織特異的な発現に関して *in situ* hybridization、免疫染色を用いて遺伝子やタンパク質のレベルで解析を進めている。また、ゲノム編集法や RNA 干渉法による形態形成遺伝子の機能解析を行っている。

4. 環境シグナルによる遺伝子発現調節

複合ストレスに対するヘモグロビン遺伝子の発現制御の解析を行っている。環境指標にも使用されるミジンコを複合的な環境ストレス（低酸素、補食圧、栄養欠乏、重金属）に暴露した環境で、形態やヘモグロビンの発現がどのように変化するかを解析する。これにより、より実際の水環境条件下での複合的な環境ストレスの評価を形態変化やタンパク質発現レベルで可能とする系の構築を目指す。

（2）研究成果の発表状況

総説・著書など：

1. 熊澤義之（2020）第8章 トランスグルタミナーゼ応用ゲル 「バイオ3D プリント関連技術と応用」堤慎司監修（シーエムシー出版）

国内学会発表：

1. 草場興起、成瀬大地、宮崎渚、志賀靖弘、Functional analyses of Hox and related genes by CRISPR/Cas9-mediated genome editing in the water flea, *Daphnia magna*, 第52回日本発生生物学会年会、大阪、2019/5
2. 草場興起、宮崎渚、志賀靖弘、CRISPR/Cas9によるゲノム編集を利用したオオミジンコ Hox 遺伝子群の機能解析、日本動物学会第90回大阪大会、2019/9、大阪
3. 成瀬大地、宮崎渚、志賀靖弘、オオミジンコにおける眼形成関連遺伝子の機能解析、日本動物学会第90回大阪大会、2019/9、大阪

4. 坂本正樹、福島侑樹、眞野浩行、時下進一、ミジンコの表現型可塑性に及ぼす生物的・非生物的環境ストレスの影響、第25回日本環境毒性学会、2019/9、つくば
5. 横堀伸一、時下進一、志賀靖弘、鳴海一成、杉本学、今井栄一、三田肇、橋本博文、地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築、極限環境生物学会第20回年会、京都、2019/11
6. 草場興起、成瀬大地、宮崎渚、志賀靖弘、オオミジンコ Hox/paraHox 遺伝子群の CRISPR/Cas9 法を用いたゲノム編集による機能解析、第42回日本分子生物学会年会、福岡、2019/12
7. 横堀伸一、鳴海一成、時下進一、志賀靖弘、杉本学、今井栄一、三田肇、橋本博文、地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築、第34回宇宙環境利用シンポジウム、神奈川、2020/1
8. 熊澤義之、魚介類タンパク質・酵素の産業利用とさらなる理解に向けて、水産加工におけるトランスグルタミナーゼの関与と利用、令和2年度日本水産学会秋季大会ミニシンポジウム、東京、2020/3

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「ミジンコのホメオボックス遺伝子クラスターの解析」
 学内研究代表者 志賀靖弘
 学外研究代表者 林 茂生（理研 BRD）
2. 「ミジンコ胚における RNA 干渉法の開発と形態形成遺伝子の機能解析」
 学内研究代表者 志賀靖弘
 学外研究代表者 井口泰泉（横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科）
3. 「節足動物における光受容体細胞の進化発生生物学的解析」
 学内研究代表者 志賀靖弘
 学外研究代表者 Andrew C. Zelhof (Indiana University)
4. 「ミジンコ類の表現型可塑性と化学物質による攪乱影響の評価」
 学内研究代表者 時下進一
 学外研究代表者 坂本政樹（富山県立大学）
5. 「ミジンコのオプシン遺伝子群の解析」
 学内研究代表者 志賀靖弘
 学外研究代表者 山下高廣（京都大学）

学内共同研究：

1. 時下進一、志賀靖弘「地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築」

共同研究者 横堀伸一（生物工学研究室）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 時下進一 基盤研究（C）「ミジンコ類の表現型可塑性と化学物質による攪乱影響の評価」30万円、分担

（５）学会活動への参加状況

熊澤義之 加入学会：日本水産学会、日本食品科学工学会（代議員、産学連携委員、受賞選考委員、英文誌編集員）、日本農芸化学会、Institute of Food Science and Technologist（ジャパンセクション評議員）

時下進一 加入学会：日本分子生物学会、日本動物学会、極限環境生物学会

志賀靖弘 加入学会：日本分子生物学会、日本発生生物学会、日本動物学会

3. 環境応用植物学研究室

(Laboratory of Plant Science)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 藤原祥子 (理学博士)

准教授 佐藤典裕 (博士 (理学))

助 教 岡田克彦 (博士 (理学))

シアノバクテリアや微細藻類は、酸素発生型光合成微生物で、水界生態系における一次生産者である。食物連鎖の起点であり、石油の起源となった生物群も含んでいることから、人類の食やエネルギー、そして地球環境に深く関わるきわめて重要な生物群である。また、シアノバクテリアは植物における葉緑体の起源であり、真核光合成生物となった微細藻類から高等植物へ進化し、一部は人の病原微生物を含む多様な原生動物も生じたと考えられるほど、生物進化の上でも重要な生物群である。近年、その光合成能力と多様な物質生産能力から、将来のエネルギー資源として、また、地球環境改善に役立つのではないかと、その技術開発が期待されている。こうした背景をもとに、本研究室ではこれらの生物群における光合成の最終産物に視点を置きながら、以下のテーマを中心に研究を行っている。

1. 光合成と呼吸のエネルギー代謝における遺伝子発現調節： シアノバクテリアにおける糖代謝関連遺伝子群の発現誘導におけるシグナル伝達系
2. 光合成機能発現に及ぼす無機イオンの影響： 硫黄含有脂質、ポリリン酸、ヒ酸等によるタンパク質の構造や活性などの生理影響
3. 光合成最終産物の決定要因と環境影響、及びその進化： ①脂質蓄積の環境影響、②蓄積多糖類の種間差とその進化
4. 円石藻における石灰化機構： 円石形成過程と関連遺伝子の探索
5. 光合成生物の産業利用化推進： 微細藻類等の汎用的大量生産技術の開発

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Murota, C., S. Fujiwara, M. Tsujishita, K. Urabe, S. Takayanagi, M. Aoki, T. Umemura, J. J. Eaton-Rye, F. D. Pitt, M. Tsuzuki: Hyper-resistance to arsenate in the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803 is influenced by the differential kinetics of its *pst*-ABC transporters and external phosphate concentration exposure. *Algal Res.* 38: 101410. (2019) doi: 10.1016/j.algal.2019.101410
2. Tsuzuki, M., K. Okada, H. Isoda, M. Hirano, T. Odaka, H. Saijo, R. Aruga, H. Miyauchi, S. Fujiwara: Physiological properties of photoautotrophic microalgae and cyanobacteria relevant to industrial biomass production. *Mar. Biotechnol.* 21: 406-415. (2019) doi: 10.1007/s10126-019-09890-1
3. 佐藤典裕：微細藻類のバイオ燃料化を目指した脂質研究-油性藻クロレラでの取り組み-. *Radioisotopes.* 67: 571-572. (2019) doi: 10.3769/radioisotopes.67.571
4. Otaki, R., Y. Oishi, S. Abe, S. Fujiwara, N. Sato: Regulatory carbon metabolism underlying seawater-based promotion of triacylglycerol accumulation in *Chlorella kessleri*. *Bioresour. Technol.* 289: 121686. (2019) doi: 10.1016/j.biortech.2019.121686
5. Hirai, K., M. Nojo, Y. Sato, M. Tsuzuki, N. Sato: Contribution of protein synthesis depression to poly- β -hydroxybutyrate accumulation in *Synechocystis* sp. PCC 6803 under nutrient-starved conditions. *Sci. Rep.* 9: 19944. (2019) <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56520-w>
6. Miyauchi, H., K. Okada, S. Fujiwara, M. Tsuzuki: Characterization of CO₂ fixation on algal biofilms with an infrared gas analyzer and importance of a space-rich structure on the structure. *Algal Res.* 46: 101814. (2020) doi: 10.1007/s10126-019-09890-1
7. Okada, K., S. Fujiwara, M. Tsuzuki: Energy conservation in photosynthetic microorganisms. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 66: 59-65. (2020) doi: 10.2323/jgam.2020.02.002

総説 著書など：

1. 佐藤典裕： 第4章 代謝とエネルギー（同化），「基礎講義 生物学」．井上英史，都筑幹夫編，p.48-61，東京化学同人（2020）
2. 藤原祥子，都筑幹夫： 第11章 植物の成長と環境応答，「基礎講義 生物学」．井上英史，都筑幹夫編，p.164-175，東京化学同人（2020）

国際学会発表：

1. Miyauchi, H., K. Harada, K. Okada, M. Tsuzuki, S. Fujiwara:
Phosphate uptake by the green alga *Chlorella* and its application.
Marine Biotechnology Conference 2019, 2019/9, Shizuoka, Japan.

国内学会発表：

1. 宮内啓喜, 岡田克彦, 都筑幹夫, 藤原祥子: トレボウクシア藻パラクロレラの気相中付着状態における光合成特性, 第10回日本光合成学会年会, 2019/5, 京都
2. 宮内啓喜, 岡田克彦, 都筑幹夫, 藤原祥子: 微細藻類の気相中付着状態における生理学的特徴および光合成特性, 第8回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム, 2019/8, 東京
3. 川島成貴, 宮内啓喜, 都筑幹夫, 藤原祥子, 油井信弘: 光合成微生物によるバイオ燃料生産のための壁面培養法の開発研究, 第8回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム, 2019/8, 東京
4. 犬飼菜由加, 勝股祐貴, 浅川航輝, 遠藤博寿, 藤原祥子, 都筑幹夫: 円石藻 *Pleurochrysis haptanemofera* における円石形成因子 (ConC12) の解析, 日本植物学会第83回大会, 2019/9, 仙台
5. 大石祐太郎, 大滝理恵, 熊谷映理, 青木元秀, 都筑幹夫, 藤原祥子, 佐藤典裕: クロレラにおけるリン欠乏下での脂質リモデリング, 日本植物学会第83回大会, 2019/9, 仙台
6. 大石祐太郎, 大滝理恵, 熊谷瑛理, 青木元秀, 都筑幹夫, 藤原祥子, 佐藤典裕: 緑藻クロレラにおけるリン欠乏下での脂質リモデリング, 第32回植物脂質シンポジウム, 2019/9, 埼玉
7. 犬飼菜由加, 勝股祐貴, 浅川航輝, 櫻田舜人, 藤原祥子: 円石藻 *Pleurochrysis* における石灰化関連因子 (ConC12) の解析, 第13回バイオミネラルリゼーションワークショップ, 2019/11, 柏
8. 日吉龍典, 佐藤典裕: リン欠乏下でのシアノバクテリアの脂質リモデリングとその分子機構, 第61回植物生理学会年会, 2019/3, 大阪
9. 宮内啓喜, 原田康平, 岡田克彦, 藤原祥子, 都筑幹夫: 緑藻クロレラバイオフィルムの光合成およびリン酸吸収特性, 日本藻類学会第44回大会, 2019/3, 鹿児島
10. 日吉龍典, 佐藤典裕: リン欠乏下での脂質リモデリングとその代謝機構, 日本藻類学会第44回大会, 2019/3, 鹿児島

(3) 共同研究の実施状況 (学外)

1. 「微細藻類のデンプン合成機構の解明とブランチングエンザイムの耐熱化」

学内研究代表者： 藤原祥子

学外研究代表者： 中村保典、鈴木英治、藤田直子（秋田県立大学生物資源科学部）

2. 「ハプト藻のゲノム解析」

学内研究代表者： 藤原祥子

学外研究代表者： 柴田大輔（かずさ DNA 研究所植物遺伝子第2研究室長）
矢野健太郎（明治大学農学部）

3. 「気生藻の光合成と利用」

学内研究代表者： 藤原祥子

学外研究代表者： 油井信弘（工学院大学先端工学部）

(4) 文部科学省及び日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 藤原祥子、科学研究費 基盤研究(C)、転写産物データベース・形質転換系を活用した円石藻石灰化カスケードの解明、117 万円、研究代表者.
2. 佐藤典裕、科学研究費 基盤研究(C)、地球温暖化防止と地域環境浄化の融合-油性藻クロレラの As ストレス応答での新展開、91 万円、研究代表者.

(5) その他の資金の導入状況

1. 佐藤典裕、住友電工グループ社会貢献基金、藻類の二元的活用 ～エネルギー生産と環境浄化に向けて～、110 万円、研究代表者.

(6) 学会活動への参加状況

藤原祥子 加入学会：日本植物学会、日本植物生理学会、マリンバイオテクノロジー学会、バイオミネラルリゼーション研究会、日本光合成学会

役員歴：Marine Biotechnology 編集委員（2018-）

佐藤典裕 加入学会：日本植物学会、日本植物生理学会、日本光合成学会
日本植物脂質科学研究会

役員歴：日本植物脂質科学研究会幹事（2014-）

岡田克彦 加入学会：日本植物学会、日本植物生理学会

4. 環境応用動物学研究室

(Laboratory of Environmental Molecular Physiology)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 高橋勇二 (農学博士)
准教授 高橋滋 (博士 (学術))
講 師 梅村真理子 (博士 (農学))
助 教 中野春男 (博士 (学術))

環境から受けるストレスに対して生物が恒常性を維持するためには、ストレスに対し適切に応答しなければならない。本研究室では、環境ストレスに対する動物個体や細胞の応答反応を分子レベルで解析し、ストレスへの応答機構を明らかにする研究を行っている。この様な研究を基にして、環境影響評価や環境保全のための基礎技術の開発を行うことを目指している。主要なテーマは以下である。

1. ストレス負荷による遺伝子発現の調節機構の解明：代表的な環境ストレスである酸化ストレス、低栄養ストレス、低酸素ストレスなどにより動物個体および細胞に発現する遺伝子の発現調節機構の解析を行う。
2. 軟体動物の内分泌系および内分泌かく乱化学物質の作用機構の解明：軟体動物のステロイドホルモンの受容機構と有機スズ化合物による内分泌攪乱機構の解析を行う。また、軟体動物の組織再生機構の解析を行う。
3. 細胞増殖と分化に及ぼすストレス負荷の影響：細胞の増殖と分化過程はストレス負荷影響の鋭敏な指標となる。細胞増殖と分化という側面からその応答機構を解明する。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Nakano H., Iida Y., Murase T., Oyama N., Umemura M., Takahashi S., Takahashi Y. Co-expression of C/EBP γ and ATF5 in mouse vomeronasal sensory neurons during early postnatal development. *Cell Tissue Res.* 2019, **378**, 427–440
2. Tobari, H., Takahashi, Y., Kazumasa Yamagishi K., Munetoshi Sugiura,

M. Tobacco cessation training in six-year pharmacy schools in Japan: A cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2019, **9**, e027971 .

3. Yoko-O T, Komatsuzaki A, Yoshihara E, Umemura M, Chiba Y. Mating type switching, formation of diploids, and sporulation in the methylotrophic yeast *Ogataea minuta*. *J Biosci Bioeng*. 2019, **127**, 1-7.

国内学会発表：

1. 畑綾乃、中野春男、梅村真理子、高橋滋、高橋勇二、マウス腸管の生後発生における嗅覚受容体発現解析、第 42 回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡
2. 高橋勇二、脱ニコチンを目指した歯科と薬剤師の連携を考える、第 13 回日本禁煙学会学術総会、(シンポジウム主催) 2019/11/、山形
- 3.
4. 清水誠、不野歩美、梅村真理子、高橋勇二、山内祥生、佐藤隆一郎、転写因子 ATF5 による脂肪肝制御、第 73 回日本栄養・食糧学会大会、2019/5、静岡
5. 島原喜子、梅村真理子、大嶋梨乃、中野春男、高橋滋、高橋勇二、胎児期の脳皮質の神経細胞移動における ATF5 の機能解析、NEURO2019 (第 42 回日本神経科学大会、第 62 回日本神経化学学会大会)、2019/7、新潟
6. 横尾岳彦、吉原瑛梨奈、小松崎亜紀子、梅村真理子、千葉靖典、メタノール資化性酵母 *Ogataea minuta* におけるアルコールオキシダーゼ遺伝子 AOX1 の発現解析、酵母遺伝学フォーラム第 52 回研究報告会、2019/9、静岡
7. 横尾岳彦、吉原瑛梨奈、小松崎亜紀子、梅村真理子、千葉靖典、メタノール資化性酵母 *Ogataea minuta* におけるアルコールオキシダーゼ遺伝子 AOX1 の発現解析、第 71 回日本生物工学会、2019/9、岡山
8. 横尾岳彦、吉原瑛梨奈、小松崎亜紀子、梅村真理子、千葉靖典、メタノール資化性酵母 *Ogataea minuta* におけるアルコールオキシダーゼ遺伝子 AOX1 の発現解析、第 42 回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡
9. 清水誠、不野歩美、梅村真理子、高橋勇二、山内祥生、佐藤隆一郎、非アルコール性脂肪肝を制御する新たな転写因子の同定、日本農芸化学学会年会 2020 年度大会、2020/3、福岡
10. 不野歩美、清水誠、梅村真理子、高橋勇二、佐藤隆一郎、寒冷刺激に応答する転写因子 ATF5 の機能解析、日本農芸化学学会年会 2020 年度大会、2020/3、福岡
11. 高橋勇二、矢野真和、AP 事業推進室、生命科学分野の卒業論文研究の広範な教育的意義と新たな教育評価の工夫、日本農芸化学学会年会 2020 年度大会、2020/3、福岡 (ポスター発表選出として選出された)

国際学会発表：

1. Tobari, H., Takahashi, Y., Aizawa, M., Murayama, K., Miyazaki, K., Minagawa, N., and Hori, Y. Comparison of two train-the-pharmacist programs for supporting tobacco-nicotine dependence in Japan. 15th Annual Conference of the International Society for the Prevention of Tobacco Induced Diseases, 2019/10/13, Tokyo

その他講演会：

1. 高橋勇二、禁煙サポート薬剤師養成ワークショップ（主催責任者）鳥取、2019/6/23 鳥取、2019/7/21 兵庫、2020/1/26 福島
2. 高橋勇二、タバコ問題の今昔と健康被害 ――今、健康寿命を延ばすために必要なこと―、2019/7/6、八王子市 いちよう塾
3. 高橋勇二、タバコ問題の今昔と健康被害―あなたがニコチンに支配されないために―、2019/11/19 法政大学小金井キャンパス、11/28 法政大学多摩キャンパス、11/28 法政大学市ヶ谷キャンパス
4. 高橋勇二、ルーブリック評価による卒業論文研究の質保証、大学教育再生加速プログラム テーマⅤ「卒業時における質保証の取組の強化」社会が求める資質・能力を育む学びとその課題～薬学・生命科学分野における学びの構造化を考える～ 2019/8/29、東京、新宿
5. 高橋勇二、大学教育再生加速プログラム テーマⅤ「卒業時における質保証の取組の強化」全国シンポジウム、2019/12/22、名古屋

（３）共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「無脊椎動物エストロゲン受容体の機能解析」
学内研究者代表 高橋勇二
学外研究者代表 松本才絵（独立行政法人水産総合研究センター養殖研究所）
2. 「メタノール資化性酵母 *Ogataea minuta* を用いた異種タンパク質発現系の構築」
学内研究者代表 梅村真理子、高橋勇二
学外研究者代表 横尾岳彦（独立行政法人 産業技術総合研究所）
3. 「ドーパミン神経系異常と心理的ストレスが引き起こす多動性障害の機構の解明（先端モデル動物支援プラットフォーム（病理形態解析支援）病理形態解析支援）」
学内研究者代表 梅村真理子
学外研究者代表 横平政直、今井田克己（香川大学）
4. 「栄養ストレスが代謝機能に及ぼす影響」
学内研究者代表 高橋勇二、梅村真理子、中野春男
学外研究者代表 清水誠、佐藤隆一郎（東京大学農学研究科）
5. 「加齢に伴う心臓の組織変化に関する研究」
学内研究者代表 梅村真理子、高橋勇二
学外研究者代表 板倉陽子、豊田雅士（東京都健康長寿医療センター研究所）

学内共同研究：

1. 学部内共同研究「転写因子を調節標的とした天然物の探索」

- 研究代表者 高橋滋（環境応用動物学研究室）
 共同研究者 尹永淑（分子生物科学研究室）
2. 学部内共同研究「ストレス応答性転写因子 ATF5 欠損マウスの神経発生過程の解析」
 研究代表者 梅村真理子（環境応用動物学研究室）
 共同研究者 福田敏史（分子生化学研究室）
3. 学内協同研究「大学における禁煙指導の向上」
 研究代表者 高橋勇二（環境応用動物学研究室）
 共同研究者 戸張裕子（薬学部 薬学実務実習教育センター）

（４）学外学生、研究生受け入れ状況

客員研究員：山崎高志

（５）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 梅村真理子 基盤研究（C） 143 万円、代表

（６）その他の資金導入状況

1. 高橋勇二、文部科学省平成 28 年度大学教育再生戦略推進費大学教育再生加速プログラム テーマ V「卒業時における質保証の取組の強化」（事業推進代表者 笹津備規 1802.4 万円）、事業推進責任者
2. 高橋勇二、「受動喫煙防止の輪を広げる禁煙サポート薬剤師の養成促進プログラム」Building Capacity for Tobacco Dependence Treatment in Japan、Pfizer Independent Grant for Learning & Change、50,000 米ドル

（７）学会活動への参加状況

高橋勇二 加入学会：日本内分泌攪乱化学物質学会、日本分子生物学会、
 日本生化学会、日本農芸化学会、日本貝類学会、
 日本禁煙学会（理事、薬剤師委員会委員長）、
 日本結合組織学会（評議委員）、
 マトリックス研究会、大学教育学会

高橋 滋 加入学会：日本分子生物学会、日本生化学会、日本農芸化学会、
 American Society of Biochemistry and Molecular Biology

梅村真理子 加入学会：日本生化学会、日本神経科学会

中野春男 加入学会：日本分子生物学会

5. 応用生態学研究室

(Laboratory of Applied Ecology)

(1) スタッフ、研究内容

教授 野口 航 (博士 (理学))

嘱託職員 尾崎 洋史 (博士 (生命科学)) (～2019 年 12 月)

嘱託助教 溝上 祐介 (博士 (理学)) (2019 年 12 月～)

陸上植物の生育や適応度に大きく影響する葉の光合成系や呼吸系の研究を進めている。特に光合成系と呼吸系の代謝の相互作用や、生物種のもつ多様性に注目し、栽培したモデル植物シロイヌナズナや絶滅危惧種、薬用植物種を用いて解析を進めている。

陸上植物の生育や適応度に大きく影響する葉の光合成系や呼吸系の研究を進めている。特に、エコタイプ (生態型) 間の違いなどの生物種のもつ多様性に注目し、栽培したモデル植物シロイヌナズナや絶滅危惧種、薬用植物種を用いて解析を進めている。

1) シロイヌナズナを用いた光化学系 I の頑健性の解析

低温ストレスや連続飽和パルス光 (rSP 光) 処理により、光化学系 I (PSI) が光化学系 II (PSII) よりも優先的に損傷を受ける。これまで、rSP 光処理により PSI の頑健性が解析できることが報告されている。しかし PSI の頑健性の違いをもたらすしくみやストレス環境による影響については不明であった。低温順化能力の異なるシロイヌナズナの複数のエコタイプを用いて、PSI の頑健性が低温ストレスによって変化するか、低温順化能力と PSI の頑健性は関連するかを解明することを目的とした。低温順化能力の異なるエコタイプを 23℃ で栽培し、一部の個体を低温に移動した。rSP 光処理を行い、PSII と PSI の量子収率 (YII, YI) を測定した。rSP 光処理により YI と YII の値が減少し、減少の程度は YI の方が大きく、PSI は優先的に損傷を受けた。PSI の損傷の程度はエコタイプ間で異なっていた。どのエコタイプでも低温生育期間が長いと PSI の頑健性が上昇したが、低温順化能力が低いエコタイプでは頑健性の上昇の程度が低かった。今後は、PSI の頑健性の低温順化のしくみを明らかにする予定である。

2) 圃場栽培のイネでの光化学系 I パラメータの解析

環境ストレス下で生育低下の早期診断マーカーが利用できれば、作業の効率化や経費削減が可能である。本研究では、広く使われている作物であるイネを用いて、光化学系 I パラメータを用いた窒素ストレス下での早期診断の可能性を検証した。農業環境変動研究センターの圃場で、コシヒカリを窒素無施肥区と施肥区で栽培し、生育途中で無施肥区の一部に追肥処理を行った。それぞれの条件下の展開葉の光化学系 I と II のパラメータ、SPAD 値を測定した。その結果、光化学系 I パラメータの 1 つである $Y(ND)$ には窒素条件による差があり、その差は他のパラメータよりも大きかった。人工気象器のデータと同様に、追肥 1 週間後すみやかに $Y(ND)$ が低下した。 $Y(ND)$ は SPAD 値と異なり、天候変化による光合成活性の変化を検出できた。 $Y(ND)$ は、窒素条件の変化だけではなく、実際の光合成活性も反映した診断パラメータに利用できると考えられた。

2) シロイヌナズナの葉の呼吸系の低温順化能力のエコタイプ間差の解析

植物呼吸鎖電子伝達系には ATP 産生と共役するシトクロム経路 (COX 経路) と、共役しないバイパス経路である AOX がある。シロイヌナズナ Col-0 では AOX は低温下で発現誘導されることが知られている。しかしエコタイプによって低温順化能力には多様性があるため、呼吸鎖の低温応答性にもエコタイプ間に違いがあると考えられる。しかしその生理的なしくみには不明な点が多い。シロイヌナズナを用いて、エコタイプ間における短期的および長期的ストレスへの応答戦略の違いや呼吸鎖と光合成系の相互作用のエコタイプ間の違いを解析した。複数のエコタイプに短期的または長期的な低温処理を施し、AOX や COX 量を調べた。その結果、短期的な低温下でも AOX 量が上昇しないエコタイプ、短期的な処理と長期的な低温処理では AOX 量の上昇が異なるエコタイプ、低温下で必ず AOX 量が上昇するエコタイプなど、低温への応答性は多様であった。また AOX や COX 経路の活性を一部阻害したときの光化学系 II パラメータを調べた。栽培光下よりも強光下で、呼吸鎖による光合成の阻害の影響が大きかったが、阻害の程度はエコタイプによって異なっていた。光化学系 II の活性が低下すると NPQ は上昇した。今後、低温下での呼吸鎖と光合成系の相互作用の重要性の違いを解析する予定である。

3) 絶滅危惧種タマノカンアオイの光合成系の季節変化

タマノカンアオイは多摩丘陵の落葉樹林の林床に自生し、春に展開した葉を翌年の春までつける。タマノカンアオイなどの林床草本は、高温だが光強度の弱い夏から低温で光強度が強い冬という季節によって変動する環境に適応している。しかし、光合成の順化機構や冬の低温・強光への応答機構の詳細は不明

であった。本年度は、タマノカンアオイの生育地の光・温度環境と葉の光合成系の季節変化を調べた。栽培環境とともに葉のガス交換・電子伝達パラメータの季節変化を測定した。飽和光下の CO_2 吸収速度、Rubisco 活性の指標である A-Ci カーブの初期勾配、電子伝達活性の指標である A-Ci カーブの最大値、光合成電子伝達速度はどれも夏は低く、秋・冬に増加した。一方、光合成系タンパク質は光合成速度ほど明確な季節変化は見られなかった。光合成速度が夏から秋・冬に増加するとき、光合成タンパク質は活性の変化も重要かもしれない。過剰な光エネルギーの熱散逸を示すパラメータ NPQ が夏から秋・冬に増加した。NPQ の増加には、光化学系 II の PsbS タンパク質やキサントフィルサイクルの色素が関与する。夏から秋・冬に PsbS 量が増加するとともに、熱散逸に関与する色素の量も増加した一方、夏に蓄積していた光捕集に関与する色素量は低下した。タマノカンアオイの葉では、生育場所の光や温度環境の変化とともに光合成系の色素組成が大きく変化し、光合成系が維持されていると考えられる。

4) 林床多年生草本オウレンの葉の光合成特性の季節変化の解析

キンポウゲ科オウレンは、春に展開した葉を約 1 年間光合成生産に利用している。オウレンの葉の光合成速度の季節変化のしくみや生育光環境への応答機構、変種間の違いは不明であった。本年度では、キクバオウレンとセリバオウレンの 2 種の葉の光合成特性の季節変化と光環境への応答機構を明らかにすることを目的とした。1 ヶ月おきに葉の光合成 CO_2 吸収速度と光合成電子伝達系の特性を測定した。薄暗い生育条件 (shade 条件) 下の個体では、 CO_2 吸収速度には明確な季節変化はなかったが、夏から秋にかけて光合成電子伝達速度が増加した。光化学系パラメータの測定結果から、両種とも shade 条件の葉ではシトクロム b_6f 複合体の電子伝達が活性化され、電子伝達速度が増加したと考えられる。一方、冬に林冠が明るくなると、両種とも明るい生育条件 (sun 条件) の個体の葉では光化学系 I も II も光阻害を示し、それに伴って光合成電子伝達速度や CO_2 吸収速度が低下した。Sun 条件の個体の葉では、どの時期でもセリバオウレンよりもキクバオウレンの方の CO_2 吸収速度が高かった。どちらの種も林床に自生するが、キクバオウレンの方がより明るい光環境に対する光合成の順化能力が高いと考えられる。

5) その他

水生植物の浮葉の表皮組織の hydropote の機能や薬用植物のインテルメディアマオウの施肥条件に対する光合成系の応答性などを調べている。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Fujita T, Noguchi K, Ozaki H, Terashima I (2019) Confirmation of mesophyll signals controlling stomatal responses by a newly devised transplanting method. *Functional Plant Biology*, **46**, 467-481.
2. Jiang Z, Watanabe CKA, Miyagi A, Kawai-Yamada M, Terashima I, Noguchi K (2019) Mitochondrial AOX supports redox balance of photosynthetic electron transport, primary metabolite balance, and growth in *Arabidopsis thaliana* under high light. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 3067.
3. Miyagi A, Noguchi K, Tokida T, Usui Y, Nakamura H, Sakai H, Hasegawa T, Kawai-Yamada M (2019) Oxalate contents in leaves of two rice cultivars grown at a free-air CO₂ enrichment (FACE) site. *Plant Production Science*, **22**, 407-411.
4. Mizokami Y, Noguchi K, Kojima M, Sakakibara H, Terashima I (2019) Effects of instantaneous and growth CO₂ levels, and ABA on stomatal and mesophyll conductances. *Plant, Cell and Environment*, **42**, 1257-1269.

国際学会発表：

1. Hiroshi Ozaki, Ko Noguchi "Repetitive light pulse-induced photoinhibition in Arabidopsis mutants deficient in energy balance" International Conference "Photosynthesis and Hydrogen Energy Research for Sustainability - 2019, 23-28 June 2019, Saint Petersburg (former Leningrad) old capital city of Russia, Saint Petersburg, Russia.
2. Ko Noguchi "Interaction between photosynthesis and respiration in illuminated leaves" Ecophysiological Frontiers of Photosynthesis Research, 5 Nov 2019, PKU Institute of Ecology, Peking University, Beijing, China. (招待講演)

国内学会発表：

1. 和田尚樹, 近藤壱星, 中田大暁, 岸本純子, 田中亮一, 野口 航「タマノカンアオイの葉の光合成系の季節変化の解析」第 67 回日本生態学会年会 2020/3/4-8 (名城大学天白キャンパス, 名古屋)
2. 井上智美, 赤路康朗, 野口 航「マングローブ植物の葉と根の呼吸速度温度依存性」第 67 回日本生態学会年会 2020/3/4-8 (名城大学天白キャンパス, 名古屋)
3. 野口 航, 川元豪基, 雪下起, 三宅克典「オウレンの葉の光合成特性の季節変化の解析」薬用植物栽培研究会第 2 回研究総会 2019/11/23-24 (高知市文化プラザかるぽーと, 高知)
4. 豊泉佳奈美, 三宅克典, 野口 航, 御影雅幸「*Ephedra intermedia* 栽培における新たな成長指標及び施肥条件の検討」薬用植物栽培研究会第 2 回研究総会 2019/11/23-24 (高知市文化プラザかるぽーと, 高知)
5. 野口 (舟山) 幸子, 野口 航, 寺島一郎「低リンストレスに対するシロバナ ルピナスとホソバナ ルピナスの呼吸系の応答機構」第 5 回植物の栄養研究会 2019/9/20-21 (広島大学東広島キャンパス, 東広島市)
6. 江頭 誠, 尾崎洋史, 野口 航「シロイヌナズナの異なるエコタイプにおける光化学系 I の低温への頑健性の違い」日本植物学会第 83 回大会 2019/9/15-17 (東北大学川内キャンパス, 仙台市)
7. 山田悠介, 尾崎洋史, 井上智美, 野口 航「シロイヌナズナの葉の呼吸系における温度依存性のエコタイプ間差の解析」日本植物学会第 83 回大会 2019/9/15-17 (東北大学川内キャンパス, 仙台市)
8. 和田尚樹, 近藤壱星, 尾崎洋史, 野口 航「絶滅危惧種タマノカンアオイの葉の光合成系の季節変化の解析」日本植物学会第 83 回大会 2019/9/15-17 (東北大学川内キャンパス, 仙台市)
9. 尾崎洋史, 野口 航「光合成電子伝達系に影響を与えうる変異の間歇閃光処理による光阻害への影響」日本植物学会第 83 回大会 2019/9/15-17 (東北大学川内キャンパス, 仙台市)

一般向け講演 :

1. インターナショナルイベント「ディオール スキンケア サイエンティフィック サミット 東京 2019」2019/11/1 (東京) (招待講演)

(3) 共同研究の実施状況

1. 「陸上植物の呼吸速度の温度依存性の解析」
学外代表者 井上智美 (国立環境研究所)
2. 「低リン環境に適応した植物の呼吸特性と有機酸分泌」

学外代表者 寺島一郎（東京大学）

3. 「シロイヌナズナ *pect1-4* 変異株の低温における AOX の関与の解析」

学外代表者 西田生郎（埼玉大学）

4. 「落葉樹林の林床の常緑草本の葉における低温ストレスへの光合成系の保護機構の解明」

学外代表者 田中亮一（北海道大学）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 野口 航、新学術領域研究（公募）「絶滅危惧種タマノカンアオイの葉の光合成系と過剰光エネルギー散逸系の季節変化の解析」代表

（５）その他の資金の導入状況

1. 野口 航、JST CREST 研究領域 環境変動に対する植物の頑健性の解明と応用に向けた基盤技術の創出「活性酸素生成抑制システムの非破壊評価系の確立とフィールドへの応用～危機早期診断システムの構築～」共同研究者

（６）学会活動への参加状況

野口 航 加入学会：日本植物学会（代議員）、日本植物生理学会（英文誌 Editorial Board Member、代議員）、日本生態学会、日本光合成学会（幹事）

尾崎洋史 加入学会：日本植物学会、日本植物生理学会、日本生態学会、日本光合成学会

6. 生命エネルギー工学研究室

(Laboratory of Bioenergy Science and Technology)

(1) スタッフ、研究内容

教授 渡邊 一哉 (理学博士)

助教 高妻 篤史 (博士 (農学))

生命エネルギー工学とは、生物のエネルギー代謝を我々の生活に利用するための学問である。生物は、発酵、呼吸、光合成、など様々なエネルギー代謝（エネルギーを獲得するための代謝）を行う。このうち発酵は、ヨーグルト、漬物、酒、など様々な食品の製造やメタン発酵としてバイオガスの製造に役立てられている。一方、下水処理場においては呼吸する微生物を利用して下水中の汚濁有機物を分解し、光合成は農業において作物を作るための基本となるエネルギー代謝である。これらに加え近年、呼吸の一環として細胞外に電子を放出する発電菌や電気エネルギーを使用して増殖する電気合成菌が発見され、電気化学活性菌として注目を集めている。生命エネルギー工学研究室では、電気化学活性菌に関する基礎的知見を拡充する研究に加え、省エネルギー型排水処理技術として期待される微生物燃料電池や新しい有用物質生産技術として注目される微生物電気合成法の開発やバイオマスエネルギー有効利用技術として普及するメタン発酵の高効率化に関する応用研究を行っている。

1) 電気化学活性菌の代謝制御機構の解明

電気化学活性菌は、他の生物はもたない細胞外電子伝達系と呼ばれるタンパク質複合体を持っている。これが細胞内外での電子のやり取りを可能にしており、その結果、細胞内の代謝で発生する電子を細胞外の電極に流して発電したり、細胞外の電極から電子を受けとって細胞内の代謝に利用したりすることができる。細胞外電子伝達系の構造はシュワネラ菌などいくつかの電気化学活性菌で明らかになってきているが、その制御機構については未だに分からないことが多い。そこで当研究室では、シュワネラ菌の細胞外電子伝達系や異化代謝系の発現制御機構の解明を目指した研究を行っている。最近の成果として、シュワネラ菌がもつ電極電位を感知する遺伝子発現制御機構を発見し、微生物が電極電位を認識できることを世界で初めて示した (Hirose et al. 2018)。また、この発現制御機構を使って微生物の遺伝子発現を電気により制御する新しい技術として、電気遺伝学を提唱した (Hirose et al. 2019)。また、細胞内情報伝達

物質である cAMP や c-di-GMP が関与する代謝制御機構の解明も進めており、cAMP が異化代謝系遺伝子やアミノ酸合成系遺伝子の発現制御に関与することを示した (Kasai et al. 2019; Kasai et al. 2018)。これらの知見は、電気化学活性菌をエネルギーや有用物質の生産に利用する際に役立つと期待される。

2) 電気化学活性菌を用いた発電

電気化学活性菌を用いた発電装置は微生物燃料電池と呼ばれ、バイオマス廃棄物発電や省エネ型廃水処理への応用が期待されている。現在廃水・下水処理に用いられている活性汚泥法は電力を多量に消費する（国内電力の 0.7%が使用されている）ため、これに替わる方法の開発が急務と言われている。そこで本研究室では、廃水処理に適したカセット電極微生物燃料電池を開発した。この装置は国家プロジェクトに採用され、現在は企業による大型化・実用化が図られている。

3) 電気化学活性菌を用いた有用物質生産

微生物の発酵によりアルコールや乳酸などの食品原料が生産されているが、発酵により生産できるものはこれら化合物に限られている。これは、細胞内の酸化還元バランスがとれる化合物しか発酵生産できないからである。つまり、余剰の電子を細胞から抜いたり、不足する電子を細胞外から補うことができれば、自在に物質生産ができるようになると考えられる。そこで我々の研究室では、電気化学活性菌を使い、電極により細胞内の電子を出し入れするバイオプロセス（電気制御発酵）を構築し、代謝工学と組み合わせることで、今までの発酵では生産できなかった化合物の微生物生産を目指している。これにより、バイオマスを原料とした化学・食品工業に新たな可能性を示していきたいと考えている。

最近、好酸性独立栄養細菌であり、窒素固定能をもつ電気化学活性菌の *Acidithiobacillus ferrooxidans* を用いて、空気中の窒素からアンモニアを生産することに成功した（論文執筆中）。現在アンモニアは、エネルギーを多量に消費するハーバーボッシュ法により製造されているが、微生物を使った生産には大きな期待が寄せられている。

4) 電気共生を利用した高効率メタン発酵技術の開発

バイオマス廃棄物の嫌気消化処理において用いられるメタン発酵微生物群集における共生的代謝を高効率化することを目的に、導電性微粒子の添加により電気共生を誘導する研究を行っている。今年度は、酸化鉄ナノ粒子の添加により土壌微生物群集のメタン発酵速度が上昇することを発見した。また、嫌気消化槽内で導電性担体上に形成される微生物群集のメタゲノム法による解析を行い、非独立栄養的代謝を行う水素資化性メタン菌が優占化することを発見した。メ

タゲノム法とは、多種の微生物が混在する微生物群集内に存在するゲノムをまとめて抽出し、その塩基配列の解読を基に、どのような微生物が存在し、それらが何をしているのかを知る方法である。次世代型高速シーケンサーの出現により可能になった方法である。現在、メタゲノム法により検出された新奇メタン菌を単離し、その性質を解明する研究を進めている。

5) 田んぼ発電

田んぼ発電の高効率化を目指し、アノード周辺に鉄粉を散布する検討を行った。その結果、鉄散布により出力が顕著に増大し、最大出力は 400 mW m^{-2} を超えた。この上昇は、鉄により発電菌が活性化されたことによると考えられる。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Hirose A, Kouzuma A, Watanabe K. (2019) Towards development of electrogenetics using electrochemically active bacteria. *Biotechnol. Adv.* 37:107351.
2. Kasai T, Suzuki Y, Kouzuma A, Watanabe K. (2019) Roles of D-lactate dehydrogenases in the anaerobic growth of *Shewanella oneidensis* MR-1 on sugars. *Appl. Environ. Microbiol.* 85:e02668-18.
3. Kasai T, Tomioka Y, Kouzuma A, Watanabe K (2019) Overexpression of the adenylate cyclase gene *cyaC* facilitates current generation by *Shewanella oneidensis* in bioelectrochemical systems. *Bioelectrochemistry* 129:100-105.
4. Fujinawa K, Nagoya M, Kouzuma A, Watanabe K (2019) Conductive carbon nano-particles inhibit methanogens and stabilize hydrogen production in microbial electrolysis cells. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 103:6385-6392.
5. Inaba R, Nagoya M, Kouzuma A, Watanabe K (2019) Metatranscriptomic evidences for magnetite nanoparticle-accelerated acetoclastic methanogenesis under continuous agitation. *Appl. Environ. Microbiol.* 85:e01733-19.
6. Suzuki Y, Kouzuma A, Watanabe K. (2020) CRISPR/Cas9-mediated genome editing of *Shewanella oneidensis* MR-1 using a broad-host-range pBBR1-based plasmid. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 66:41-45.

7. Inohana Y, Katsuya S, Koga R, Kouzuma A, Watanabe K (2020) *Shewanella algae* relatives capable of generating electricity from acetate contribute to coastal sediment microbial fuel cells treating complex organic matter. *Microbes Environ.* 35:ME19161.
8. Nagoya M, Kouzuma A, Ueno Y, Watanabe K (2020) Isolation of an obligate mixotrophic methanogen that represents the major population in thermophilic fixed-bed anaerobic digesters. *Microorganisms* 8:217.

総説、著書、等：

1. 名古屋美紗、渡邊一哉. (2019) 発電微生物を利用した水素生産. セラミックス 54:429.
2. Hirose A, Kasai T, Koga K, Suzuki Y, Kouzuma A, Watanabe K (2019) Understanding and engineering electrochemically active bacteria for sustainable biotechnology. *Bioresour. Bioprocess.* 6:10.
3. 渡邊一哉. (2019) 微生物発電. 日経 BP テクノロジー・ロードマップ 2019.
4. 渡邊一哉 (2020) 電気化学活性をもつ微生物の基礎と水処理への応用. バイオリファインリーと分離技術 (液体清澄化技術工業会)
5. 松元陽歩、名古屋美紗、富岡優樹、渡邊一哉 (2020) 14 章 微生物電池. 酵素トランスデューサーと酵素技術展開 (シーエムシー出版)

学会発表：

1. 富岡優樹, 笠井拓哉, 高妻篤史, 渡邊一哉. Cyclic AMP 合成促進による *Shewanella oneidensis* の電流生成能力の向上. 環境バイオテクノロジー学会 2019 年度大会, 大阪, 6 月 15 日 (ポスター発表)
2. 鈴木祐介, 高妻篤史, 渡邊一哉. CRISPR/Cas9 を用いた *Shewanella oneidensis* への遺伝子ノックイン技術の開発. 環境バイオテクノロジー学会 2019 年度大会, 大阪, 6 月 15 日 (ポスター発表)
3. Shohei Yamada, Atsushi Kouzuma, Kazuya Watanabe. Survival strategies of chemolithotrophic acidithiobacilli in nitrogen-limited environments. 日本微生物生態学会第 33 回大会特別セッション, 山梨, 9 月 11 日 (口頭発表)
4. 稲葉涼, 高妻篤史, 渡邊一哉. メタトランスクリプトーム解析を用いたマグネタイトナノ粒子が酢酸資化性メタン生成に与える影響の調査. 日本微生物生態学会第 33 回大会, 山梨, 9 月 12 日 (ポスター発表)
5. 猪鼻淑乃, 勝矢祥平, 高妻篤史, 渡邊一哉. 干潟土壤中での複合有機物分

- 解と発電に関与する微生物の同定. 日本微生物生態学会第33回大会, 山梨, 9月12日 (ポスター発表)
6. Atsushi Kouzuma, Atsumi Hirose, Hisae Mogi, Takuya Kasai, Kazuya Watanabe. A novel mode of regulation for electrochemical activities of *Shewanella oneidensis* MR-1. International Society for Microbial Electrochemistry and Technology (ISMET7), 沖縄, 10月8日 (口頭発表)
 7. Akiho Matsumoto, Ryota Koga, Robert Kanaly, Atsushi Kouzuma, Kazuya Watanabe. SO_1646 encodes a diguanylate cyclase that determines intracellular cyclic di-GMP levels and regulates biofilm formation and current generation by *Shewanella oneidensis* MR-1. International Society for Microbial Electrochemistry and Technology (ISMET7), 沖縄, 10月8日 (ポスター発表)
 8. Shohei Yamada, Atsushi Kouzuma, Kazuya Watanabe. Bioelectrochemical production of ammonia using an engineered iron-oxidizing bacterium. International Society for Microbial Electrochemistry and Technology (ISMET7), 沖縄, 10月10日 (口頭発表)
 9. 名古屋美紗, 高妻篤史, 上野嘉之, 渡邊一哉. 偏性混合栄養メタン菌の単離・解析. 第18回微生物研究会, 東京, 11月9日 (ポスター発表)
 10. 山田祥平, 高妻篤史, 渡邊一哉. 好酸性鉄酸化細菌による電気化学的アンモニア生産の高効率化. 極限環境生物学会 2019年度 (第20回) 年会, 京都, 11月16日 (ポスター発表)
 11. 名古屋美紗, 高妻篤史, 上野嘉之, 渡邊一哉. CODH/ACSを欠損した偏性混合栄養メタン菌の解析. 日本農芸化学会 2020年度大会, 福岡, 3月26日 (大会中止; 要旨にて発表)
 12. 廣瀬篤弥, 高妻篤史, 渡邊一哉. *Shewanella oneidensis* MR-1株における電極電位応答性プロモーターの同定. 日本農芸化学会 2020年度大会, 福岡, 3月26日 (大会中止; 要旨にて発表)
 13. 古賀亮太, 松元陽歩, 高妻篤史, 渡邊一哉. *Shewanella oneidensis* のバイオフィーム形成とシトクロム *c* 合成を制御する ECF シグマ因子の同定. *Shewanella oneidensis* MR-1株における電極電位応答性プロモーターの同定. 日本農芸化学会 2020年度大会, 福岡, 3月26日 (大会中止; 要旨にて発表)
 14. 松元陽歩, 名古屋美紗, 猪鼻淑乃, 土屋美愉, 須賀恵悟, 廣瀬篤弥, 山田翔平, 平野伸一, 伊藤由紀, 田中姿郎, 高妻篤史, 渡邊一哉. 水田 MFC における電極周辺土壌への鉄粉散布による出力向上メカニズムの解明. 日本農芸化学会 2020年度大会, 福岡, 3月26日 (大会中止; 要旨にて発表)

依頼講演・招待講演、等：

1. 渡邊一哉. 微生物燃料電池の基礎と新展開 ～発電メカニズムから、そのポテンシャル、実用化への課題と展望まで～. 情報機構、東京、5月27日
2. 高妻篤史. 微生物発酵の電気制御による革新的物質生産プロセスの構築. 第8回新化学技術研究奨励賞受賞講演、東京、6月6日
3. 渡邊一哉. 発電菌利用の研究開発動向・新展開と微生物燃料電池による排水処理・発電など応用・適用動向. 技術情報センター、東京、6月19日
4. 高妻篤史. 驚異の発電菌に賭ける未来～“電気遺伝学”の将来展望. バイオインダストリー協会“未来へのバイオ技術”勉強会、東京、7月30日
5. 高妻篤史. 電気で微生物を制御する：電気遺伝学の基礎と応用. 極限環境生物学会第20回シンポジウム、東京、8月3日
6. 高妻篤史, 廣瀬篤弥, 渡邊一哉. 電気活性細菌の電極電位認識機構とその応用. 2019年電気化学秋季大会シンポジウム、山梨、9月5日
7. 渡邊一哉. 水処理からのエネルギー生産について. 第41回高分子と水・分離に関する研究会講座案、栃木、9月6日
8. 廣瀬篤弥, 高妻篤史, 渡邊一哉. 電気を用いた微生物代謝制御法の確立に向けて. 日本微生物生態学会第33回大会微生物電気化学研究部会、山梨、9月13日
9. 渡邊一哉. 微生物燃料電池の基礎と応用展開および微生物電気分解・電気合成の最新動向. サイエンス&テクノロジー、東京、10月25日
10. 渡邊一哉. これからのエコ社会に向けて微生物が醸す自然エネルギー. 東京薬科大学東薬会神奈川支部講演会. 横浜、11月10日
11. 松元陽歩. 田んぼ発電. 東京薬科大学東薬会神奈川支部講演会. 横浜、11月10日
12. 高妻篤史. 電気活性細菌のエネルギー代謝と電流生成を制御する分子機構の解明. 日本農芸化学会関東支部例会、東京、12月7日
13. 渡邊一哉. 電気化学活性微生物の分子機構. 「構造材料の生物劣化の究明—診断と解析—」フォーラム 第7回セミナー(研究会) 主催: 日本鉄鋼協会、東京、2月13日

(3) 共同研究の実施状況

1. 「省エネルギー型排水処理デバイス及びシステムの実用化開発」
学内代表者 渡邊一哉
学外代表者 石井良和 (積水化学株式会社)
2. 「高温固定床式メタン発酵槽内の微生物の解析」

- 学内代表者 渡邊一哉
学外代表者 上野嘉之（鹿島技術研究所）
3. 「微生物燃料電池用カソード触媒の開発」
学内代表者 渡邊一哉
学外代表者 暁開真之（帝人株式会社）
4. 「工場廃水処理への微生物燃料電池の利用」
学内代表者 渡邊一哉
学外代表者 平岡利夫（ユニ・チャーム株式会社）
5. 「微生物燃料電池開発における発電性能評価」
学内代表者 渡邊一哉
学外代表者 岡部 晃博（三井化学株式会社）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

2. 高妻篤史、基盤研究（C）「微生物電気合成の基盤となる電気代謝制御工学の確立」代表
3. 廣瀬篤弥、特別研究員奨励費「電気スイッチによる微生物の代謝制御、その基礎と応用」

（５）その他の資金の導入状況

1. 高妻篤史、公益財団法人発酵研究所 2018 年度一般研究助成「空気と電気から含窒素有機化合物を製造する革新的発酵プロセスの創出に向けた基盤研究」代表
2. 高妻篤史、公益財団法人住友財団 2018 年度基礎科学研究助成「微生物発酵の電気制御に関する研究」代表
3. 高妻篤史、公益社団法人日本農芸化学会第 47 回研究奨励金「微生物代謝の電気制御による発酵プロセスの促進」代表

（６）受賞

1. 山田祥平、優秀ポスター発表賞、極限環境生物学会 2019 年度（第 20 回）年会
2. 名古屋美紗ら、優秀研究賞、日本農芸化学会 2020 年度大会
3. 廣瀬篤弥ら、優秀研究賞、日本農芸化学会 2020 年度大会

(7) 学会活動への参加状況

渡邊一哉 日本微生物生態学会、日本農芸化学会、American Society for Microbiology, International Society for Microbial Ecology
The ISME Journal, editor in chief
FEMS Microbiology Ecology, editorial board member
Environmental Microbiology, editorial board member

高妻篤史 日本微生物生態学会、日本生物工学会、日本農芸化学会、環境バイオテクノロジー学会、American Society for Microbiology

7. RI 共同実験室

(Radioisotope Laboratory)

(1) スタッフ、研究内容

准教授 玉腰 雅忠 (博士 (工学))

極限環境生物は、ヒトがそのままでは耐えられないような過酷な極限環境に適応し、高い耐性を示すばかりか、むしろそのような環境でこそ活発に増殖する生物である。その仕組みは知的好奇心をかき立てる一方、その生物自身もしくはその生体物質が産業利用されている。RI 共同実験室では、特に高度好熱菌を研究材料とし、好熱菌から安定性の高い膜タンパク質複合体を取り出す技術を開発してきた。それを用いて滑走運動のメカニズム解明や超分子複合体の立体構造解析を行っている。また、好熱菌に感染するウイルス、すなわち好熱菌ファージを高温泉水より独自に単離し、常温菌ファージのものとは異なるライフサイクルの解明と新しい遺伝子工学ツールの開発を目指している。

1. 好熱菌の線毛運動の解明
2. ATP 合成酵素の立体構造解析
3. 新規好熱菌ファージの単離と解析

(2) 研究成果の発表状況

総説、著書など：

1. Miyata, M., Robinson, R. C., Uyeda, T. Q. P., Fukumori, Y., Fukushima, S., Haruta, S., Homma, M., Inaba, K., Ito, M., Kaito, C., Kato, K., Kenri, T., Kinoshita, Y., Kojima, S., Minamino, T., Mori, H., Nakamura, S., Nakane, D., Nakayama, K., Nishiyama, M., Shibata, S., Shimabukuro, K., Tamakoshi, M., Taoka, A., Tashiro, Y., Tulum, I., Wada, H., and Wakabayashi, K. Tree of motility - A proposed history of motility systems in the tree of life. *Genes Cells*. **25**:6-21 (2020)

国内学会等発表：

1. 森河良太，玉腰雅忠，宮川毅，高須昌子、線毛を使って移動するバクテリアの形状と走化性の研究、日本数理生物学会年会、2019/9、東京
2. 右田恵、依田ひろみ、玉腰雅忠、小池あゆみ、*Thermus thermophilus* 由来 IV 型線毛複合体の生化学的および構造的解析、第 42 回日本分子生物学会年会、2019/12、福岡

（３）共同研究の実施状況

学外共同研究：

「液胞型 ATP 合成酵素の機能および構造解析」

学内代表者：玉腰 雅忠

学外代表者：横山 謙（京都産業大学・生命科学部・教授）

「バクテリア線毛の機能および構造形成に関わるタンパク質の解析」

学内代表者：玉腰 雅忠

学外代表者：小池 あゆみ（神奈川工科大学・応用バイオ科学部・教授）

学内共同研究

「高温平面で細胞の移動を促す線毛運動のメカニズム」

玉腰 雅忠、森河 良太（生命物理科学研究室）

（４）学会活動への参加状況

玉腰雅忠：日本生化学会、日本分子生物学会、極限環境生物学会、モデル生物丸ごと一匹学会（理事）、日本バイオ技術教育協会（理事）

生命医科学科

Department of Medical Sciences

1. ゲノム病態医科学研究室

(Laboratory of Genome and Biosignals)

(1) スタッフ、研究内容

教授 深見 希代子 (医学博士)
講師 佐藤 礼子 (理学博士)
講師 米田 敦子 (理学博士)
嘱託助教 北又 学 (理学博士) 2020 年 1 月～

イノシトールリン脂質代謝は細胞の増殖、分化制御に関わる細胞内情報伝達系の 1 つであり、個体発生や形態形成、癌化等に重要な役割を担っている。本研究室では、リン脂質代謝の要の酵素であるホスホリパーゼ C (PLC) とその基質であるホスフォイノシタイド PIP2 に焦点を当て、表皮や大腸等上皮細胞の機能維持における役割の解明とその破綻がもたらす疾病発症機構を解析している。また上皮間葉形質転換 (EMT) による癌細胞の悪性化に着目し、転移・がん幹細胞性質の獲得、薬剤耐性機構の解明を通じて癌治療への貢献を目指している。

現在の主なテーマは下記の通りである。

1. イノシトールリン脂質の上皮性維持における役割解明
2. 上皮間葉形質転換 (Epithelial-Mesenchymal Transitions : EMT) を介した癌細胞の悪性化 (浸潤転移能・薬剤耐性) 機構の解明

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Shiratori, K., Kanemaru, K., Ogura, T., Nakajima, A., Sugizaki, Y., Fukuyama, T., Iwakura, Y., Nakamura, Y., Fukami, K. Epidermal loss of phospholipase C δ 1 attenuates irritant contact dermatitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 511(2):330-335 (2019)
2. Kudo, K., Yoneda, A., Sakiyama, D., Kojima, K., Miyaji, T., Yamazaki, M., Yaita, S., Hyodo, T., Satow, R., Fukami, K. Cell surface CD63 increased by up-regulated polylectosamine modification sensitizes human melanoma cells to the BRAF inhibitor PLX4032. *FASEB J.* 33(3):3851-3869 (2019)
3. Fukuyama, T., Nakamura, Y., Kanemaru, K., Toyoda, C., Jang, H-J., Suh, P-G., Fukami, K. Phospholipase C γ 1 is required for normal

irritant contact dermatitis responses and sebaceous gland homeostasis. *Experimental Dermatology* 28, 1051–1057 (2019) doi: 10.1111/exd.14009.

4. Yoneda, A., Kanemaru, K., Matsubara, A., Takai, E., Shimozawa, M., Satow, R., Yamaguchi, H., Nakamura, Y., Fukami, K. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate is localized in the plasma membrane outer leaflet and regulates cell adhesion and motility. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 527, 1050–1056 (2020) doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.040.
5. Nakamura, Y., Kanemaru, K., Shoji, M., Totoki, K., Nakamura, K., Nakaminami, H., Nakase, K., Noguchi, N., Fukami, K. Phosphatidylinositol-specific phospholipase C enhances epidermal penetration by *Staphylococcus aureus*. *Sci. Rep.* 10, 17845. (2020) doi: 10.1038/s41598-020-74692-8.

総説・著書など：

1. 中村由和、深見希代子. 「ホスホリパーゼCによるイノシトールリン脂質代謝と疾患制御」、脂質クオリティ研究の基礎と臨床、有田誠 編集、医学のあゆみ(医歯薬出版株式会社) 1029–1034(2019)

国際学会発表：

- 1, Fukuyama, T., Toyoda, C., Kanemaru, K., Pann-Ghill, Suh., Nakamura, Y., Fukami, K. The role of phospholipase C (PLC) γ 1 in epidermis ICBL2019 2019/6 東京

国内学会等発表：

1. 深見希代子、がん細胞の悪性化を制御する分化機構、名古屋大学創薬科学研究科セミナー、2019/5、名古屋（招待講演）
2. 深見希代子、イノシトールリン脂質代謝による上皮細胞維持と分化制御機構、生化学会中部支部例会シンポジウム、2019/5、名古屋（招待講演）
3. 深見希代子、生命科学の発展が未来を変える、田園調布雙葉高校出張講義、2019/5、東京（招待講演）
4. Kojima, K., Kudo, K., Yoneda, A., Sakiyama, D., Miyajil, T., Fukami, K. Cell surface CD63 increased by upregulated polylectosamine modification suppresses human melanoma cell proliferation under PLX4032 treatment、第71回日本細胞生物学会、2019/6、神戸

5. 金丸 佳織、米田 敦子、松原 愛、中村 由和、深見 希代子、細胞膜外葉に存在するホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸の検出および生理機能の解析、第 61 回日本脂質生化学会、2019/7、札幌
6. 中村由和、下澤誠、金丸香織、萱野日菜子、須川結衣、千葉優希、福山堯嗣、深見希代子、上皮性の獲得・維持におけるホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸の役割の解析、2019/7、札幌
7. 佐藤礼子、EMT を介したがん細胞の悪性化機構、お茶ノ水癌学アカデミア集会、2019/7、東京（招待講演）
8. 工藤 光野、米田 敦子、崎山 大輝、小島 魁、宮地 建樹、深見 希代子、糖鎖変化により増加した細胞表面 CD63 はメラノーマ細胞の BRAF 阻害剤耐性を減弱させる、第 38 回日本糖質学会 2019/8、名古屋
9. 深見希代子、イノシトールリン脂質代謝による上皮細胞維持機構、医薬工シンポジウム、2019/8、東京（招待講演）
10. 中村由和、深見希代子、上皮性の制御におけるイノシトールリン脂質の役割、第92回日本生化学会 2019/9、横浜（招待講演）
11. 金丸佳織、米田敦子、松原愛、中村由和、深見希代子、細胞膜外葉におけるホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸の検出と機能解析、第92回日本生化学会 2019/9、横浜
12. 福山堯嗣、豊田千穂、金丸佳織、Suh Pann-Ghill、中村由和、深見希代子、マウス表皮におけるホスホリパーゼC (PLC) γ 1 の機能解析、第92回日本生化学会 2019/9、横浜
13. 須川結衣、下澤誠、萱野日菜子、金丸佳織、中村由和、深見希代子、上皮細胞と間葉細胞の形質膜におけるホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸量の比較、第92回日本生化学会 2019/9、横浜
14. 千葉優希、豊田千穂、福山堯嗣、中村由和、深見希代子、ホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸の細胞膜近傍に存在するタンパク質の探索、第 92 回日本生化学会 2019/9、横浜
15. 太田紗英、鈴木悠大、久保田汐里、麻田偲、佐藤礼子、深見希代子、大腸癌進展における Phospholipase C δ 1 の Protein Kinase C を介した作用機序の解明、第 92 回日本生化学会学術総会、2019/9、横浜
16. 渡邊尊、佐藤礼子、深見希代子、悪性黒色腫の薬剤耐性阻害を目指した ZIC5 阻害薬の探索、第 78 回日本癌学会学術総会、2019/9、京都
17. 深見希代子、イノシトールリン脂質代謝による細胞機能制御、千葉大学理学部 生物学科 集中講義、2019/9、千葉（招待講演）
18. 深見希代子、イノシトールリン脂質代謝による上皮細胞の分化と維持機構、東京医科歯科大学セミナー、2019/11、東京（招待講演）
19. 深見希代子、イノシトールリン脂質代謝による細胞機能制御、東京理科

大学「代謝生理学」講義、2019/11、千葉（招待講演）

（３）共同研究の実施状況

学外共同研究：

「抗がん剤耐性阻害薬の開発」

佐藤礼子、深見希代子

株式会社 LTT バイオファーマ

「がん細胞をターゲットとした核酸医薬の開発」

佐藤礼子、深見希代子

レナセラピューティクス株式会社

「リン脂質による細胞膜張力制御が細胞分化に果たす役割の解明」

学内代表 佐藤礼子、深見希代子

学外代表 辻田 和也 （神戸大学）

学内共同研究：

「黄色ブドウ球菌によるアトピー性皮膚炎悪化機構の解析」

深見希代子

共同研究：野口雅久、中南秀将、中瀬恵亮（薬学部病原微生物学教室）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 深見希代子、基盤研究(B) 「リン脂質が制御する上皮細胞の特性と疾患発症機構」 598 万円（直接経費 460 万円）、代表
2. 佐藤礼子、若手研究(A) 「がんにおける薬剤耐性の阻害を目指した ZIC5 標的薬の同定と検証」 585 万円（直接経費 450 万円）、代表
3. 米田敦子、基盤研究(C) 「インテグリン生存シグナルの新規制御機構による悪性黒色腫の BRAF 阻害剤耐性機構」182 万円（直接経費 140 万円）、代表

(5) その他の資金の導入状況

1. 深見希代子、公益財団法人高松宮妃癌研究基金「がん細胞の悪性化を制御するイノシトールリン脂質代謝情報伝達系」200 万円、代表
2. 佐藤礼子、公益財団法人高松宮妃癌研究基金、「抗がん剤耐性メカニズムの解明と新規治療標的の同定」200 万円、代表
3. 深見希代子、佐藤礼子、株式会社L T Tバイオファーマ共同研究費

(6) 学会活動への参加状況、外部委員等

深見希代子：日本脂質生化学会（幹事、年会運営委員長）、日本癌学会（評議員、女性科学者委員会委員長）、日本細胞生物学会（評議員）、文部科学省国立大学法人評価委員会専門委員、文部科学大臣表彰審査委員会科学技術賞審査部会委員、独立行政法人科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業」（CREST）領域アドバイザー、AMED 革新的先端研究開発支援事業評価委員、次世代がん医療創生研究事業課題評価委員会委員、JST ACT-X 研究領域「生命と化学」領域アドバイザー、JST・ERATO パネルオフィサー、内閣府・ムーンショット事業ガバニング委員会委員、慶応義塾大学病院治験審査委員会学外委員、神奈川県科学技術会議委員、広島市公立大学法人評価委員会委員、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団諮問委員会委員、日本学会会議連携会員

佐藤礼子：日本癌学会、日本生化学会

米田敦子：日本生化学会、日本糖質学会、日本細胞生物学会、The Histochemical Society、日本脂質生化学会

北又学：日本生化学会、日本細胞生物学会

(7) 受賞

米田敦子 お茶の水女子大学第4回保井コノ賞

2. 分子生化学研究室

(Laboratory of Molecular Biochemistry)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 柳 茂 (博士 (医学))
准教授 松下 暢子 (博士 (医学))
講 師 福田 敏史 (博士 (医学))
助 教 長島 駿 (博士 (生命科学))
嘱託助教 徳山 剛士 (博士 (生命科学)) 《2019. 9. 1～2020. 2. 29 嘱託職員》
嘱託職員 稲留 涼子 (博士 (医学))
嘱託職員 武田 啓佑 (博士 (生命科学)) 《2019. 12. 1～客員研究員》

当研究室はミトコンドリア新機能と老化関連疾患の研究を中心にすえつつ、精神疾患の分子病態の解明と治療、DNA 損傷修復と炎症、をテーマにした研究も精力的に進めている。

- 1) ミトコンドリア新機能と老化関連疾患
- 2) 精神疾患の分子病態の解明
- 3) DNA 損傷修復と炎症

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Matsuno, K., Nagashima, S., Shiiba, I., Taniwaka, K., Takeda, K., Tokuyama, T., Ito, N., Matsushita, N., Fukuda, T., Ishido, S., Inatome, R. and Yanagi, S.
MITOL dysfunction causes dwarfism with anterior pituitary hypoplasia.
J. Biochem. in press
2. Nagashima, S., Tábara, L.C., Tilokani, L., Paupe, V., Anand, H., Pogson, J.H., Zunino, R., McBride, H.M. and Prudent, J.
Golgi-derived PI(4)P-containing vesicles drive late steps of mitochondrial division.
Science **367**(6484), 1366-1371 (2020)
3. Tokuyama, T., Hirai, A., Shiiba, I., Ito, N., Matsuno, K., Takeda,

- K., Saito, K., Mii, K., Matsushita, N., Fukuda, T., Inatome, R. and Yanagi, S.
Mitochondrial Dynamics Regulation in Skin Fibroblasts from Mitochondrial Disease Patients.
Biomolecules **10**(3), E450 (2020)
4. Nagashima, S., Takeda, K., Shiiba, I., Higashi, M., Fukuda, T., Tokuyama, T., Matsushita, N., Nagano, S., Araki, T., Kaneko, M., Shioi, G., Inatome, R. and Yanagi, S.
Critical role of CRAG, a splicing variant of centaurin- α 3/AGAP3, in ELK1-dependent SRF activation at PML bodies.
Sci. Rep. **9**(1), 20107 (2019)
5. Nagashima, S., Takeda, K., Ohno, N., Ishido, S., Aoki, M., Saitoh, Y., Takada, T., Tokuyama, T., Sugiura, A., Fukuda, T., Matsushita, N., Inatome, R. and Yanagi, S.
MITOL deletion in the brain impairs mitochondrial structure and ER tethering leading to oxidative stress.
Life Sci. Alliance. **20192**(4), e201900308. (2019)
6. Fukuda, T., Nagashima, S., Inatome, R. and Yanagi, S. CAMDI interacts with the human memory-associated protein KIBRA and regulates AMPAR cell surface expression and cognition.
PLoS ONE **14**(11), e0224967 (2019)
7. Takeda, K., Nagashima, S., Shiiba, I., Uda, A., Tokuyama, T., Ito, N., Fukuda, Y., Matsushita, N., Ishido, S., Iwawaki, T., Uehara, T., Inatome, R. and Yanagi, S. MITOL prevents ER stress-induced apoptosis by IRE1 α ubiquitylation at ER-mitochondria contact sites.
EMBO J. **38**(15), e100999 (2019)

総説・著書など：

1. Takeda, T. and Yanagi, S. Mitochondrial retrograde signaling to the endoplasmic-reticulum regulates unfolded protein responses.
Mol. Cell. Oncolo. **6**(6), e1659078 (2019)
2. 吉村知久、徳山剛士、柳 茂 MITOL 活性化薬による抗老化作用。
実験医学増刊 「ミトコンドリアと疾患・老化 細胞内代謝プラントとしての役割を知り、ミトコンドリアを標的とした創薬に挑む」 **37**(12), 210-216 (2019)
この号は柳が編集を担当した。

3. Mariko Kinoshita-Kawada, M., Hasegawa, H., Hongu, T., Yanagi, S., Kanaho, Y., Masai, I., Mishima, T., Chen, X., Tsuboi, Y., Rao, Y., Yuasa-Kawada, J., and Y. Wu, J. Explant Culture of the Embryonic Mouse Spinal Cord and Gene Transfer by ex vivo Electroporation. Electroporation. *Bio-protoc.* **9(18)**, e3373 (2019)

国際学会発表：

(口頭発表)

1. Shigeru Yanagi : Roles of MITOL in mitochondrial dynamics, MAM functions and aging-related diseases. Symposium 5 “Mitochondria-related Diseases -Aging, Parkinson and Alzheimer’ s Disease” The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and The 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit) “Explore the Mito-World!” , 2019, 10/4, Fukuoka
2. Takeshi Tokuyama, Asei Hirai, Kanata Saito, Koki Mii, Shigeru Yanagi: Protective roles of MITOL in ischemic heart disease and heart aging partly via Drp1 regulatio., The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and The 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit) “Explore the Mito-World!” , YIA-01, 2019, 10/3, Fukuoka
3. Isshin Shiiba, Keisuke Takeda, Naoki Ito, Takeshi Tokuyama, Asei Hirai, Shigeru Yanagi : MITOL degrades Parkin to protect FKBP38 for cell survival in mitophag. The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and The 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit) “Explore the Mito-World!” , YIA-06, 2019, 10/3, Fukuoka

(ポスター発表)

1. Asei Hirai, Takeshi Tokuyama, Kanata Saito, Kouki Mii, Shigeru Yanagi: Abnormal mitochondrial dynamics in skin fibroblasts from mitochondrial disease patients. The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and The 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit) “Explore the Mito-World!” , P2-1-02, 2019, 10/4,

Fukuoka

2. Keigo Matsuno, Shun Nagashima, Issin Shiiba, Takeshi Tokuyama, Ryoko Inatome, Shigeru Yanagi: MITOL dysfunction in pituitary anterior lobe causes dwarfism by impaired STAT3/GH signaling pathway. The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and The 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit) “Explore the Mito-World!” , P2-2-07, 2019, 10/4, Fukuoka

国内学会発表：

(口頭発表)

1. 徳山剛士, 柳 茂:表皮におけるミトコンドリア機能異常は紫外線による皮膚老化を悪化させる ミトコンドリアサイエンスワークショップ 2019, 2019, 5/15, 京都
2. 伊藤直樹, 柳 茂:ミトコンドリア-ゴルジ体膜近接領域を介した MITOL によるゴルジ体タンパク質の品質管理機構 ミトコンドリアサイエンスワークショップ 2019, 2019, 5/15, 京都
3. 椎葉一心, 柳 茂: MITOL は Parkin の蓄積を回避し細胞保護的に働く ミトコンドリアサイエンスワークショップ 2019, 2019, 5/15, 京都
4. 柳 茂:ミトコンドリアダイナミクスの破綻による老化の亢進 シンポジウム 18「ミトコンドリア代謝とアンチエイジング」 第 19 回日本抗加齢医学会総会, 2019, 6/15, 横浜 (招待講演)
5. 柳 茂:ミトコンドリア機能賦活薬を用いた新たなアンチエイジング戦略 シンポジウム 2「ミトコンドリアと酸化ストレス・関連疾患」 第 72 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2019, 6/27, 横浜 (招待講演)
6. 柳 茂:ミトコンドリアダイナミクスを標的にしたアンチエイジング戦略 セッション 3「ミトコンドリア」 第 7 回がんと代謝研究会, 2019, 8/1, 仙台 (招待講演)
7. 柳 茂, 武田啓佑, 長島 駿: MITOL による MAM を介した小胞体ストレス調節機構 3S18m「ミトコンドリアによる高次生命機能の制御」 第 92 回日本生化学会大会, 2019, 9/20, 横浜
8. 平井亜整, 徳山剛士, 柳茂:ミトコンドリア病患者由来線維芽細胞におけるミトコンドリア機能異常 第 92 回日本生化学会大会 (2T18a-04) (2P-186) 2019, 9/19, 横浜

9. 平井亜整, 徳山剛士, 柳茂: ミトコンドリア病患者由来線維芽細胞におけるミトコンドリア機能異常 第92回日本生化学会大会 2019, 9/19, 横浜 (2T18a-04) (2P-186)
10. 三ツ堀樹大, 岩崎浩子, 武田啓佑, 稲留涼子, 柳茂: ミトコンドリアユビキチンリガーゼMITOLによるA β オリゴマー安定性制御機構の解明 第92回日本生化学会大会 2019, 9/19, 横浜 (2T17m-05) (2P-327)
11. 斎藤奏太, 平井亜整, 三井虹輝, 徳山剛士, 稲留涼子, 柳茂: 心筋梗塞におけるミトコンドリアユビキチンリガーゼMITOL発現低下メカニズムの解明 第92回日本生化学会大会 2019, 9/19, 横浜 (2T04m-03) (2P-154)
12. 松野圭悟, 長島駿, 椎葉一心, 徳山剛士, 稲留涼子, 柳茂: 下垂体におけるMITOL欠損はSTAT3-GH経路の低下による小人症を引き起こす 第92回日本生化学会大会 2019, 9/19, 横浜 9/19(2P-388) 9/18 (1T09m-06)
13. 三井虹輝, 斎藤奏太, 徳山剛士, 稲留涼子, 柳茂: 加齢におけるDrp1切断機構の解明 第92回日本生化学会大会 2019, 9/19, 横浜 (2P-288) (2T02a-02)

(ポスター):

1. 関口美優, 関根子竜, 藏本北斗, 佐藤愛華, 山崎 玲, 松下暢子, 柳 茂: DNA損傷修復機構におけるヒストンアセチル化酵素の機能解析 第42回日本分子生物学会年会 2019, 12/4, 福岡 (2P-0063)

(3) 共同研究の実施状況

学外:

(海外)

1. 「MITOL の機能解析」
学内: 柳 茂、徳山剛士、学外代表: Sagar Sengupta (National Institute of Immunology, India)
2. 「MITOL の機能解析」
学内: 柳 茂、武田啓佑、学外代表: Hae Young Chung (Pusan National University, Korea)

(国内)

1. 「MITOL の機能解析」
学内: 柳 茂、長島 駿、徳山剛士、学外代表: 天羽 拓 (防衛大学校)
2. 「SBF-SEM を用いた MAM の解析」

- 学内：柳 茂、長島 駿、学外代表：大野伸彦（自治医科大学）
3. 「MITOL 欠損マウスの電子顕微鏡」
学内：柳 茂、学外代表：若月修二、荒木敏之（国立精神・神経医療研究センター）
 4. 「MITOL 欠損マウスの新機能機能解析」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：佐野元昭、遠藤 仁（慶應義塾大学）
 5. 「MITOL 欠損マウスの新機能機能解析」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：筒井裕之、松島将士（九州大学）
 6. 「MITOL 欠損マウスの新機能機能解析」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：絹川真太郎、高田 真吾（北海道大学）
 7. 「近位尿細管特異的 MITOL 欠損マウスの作成」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：柳田素子、佐藤 拝（京都大学）
 8. 「造血幹細胞特異的 MITOL 欠損マウスの作成」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：須田年生（熊本大学）、久保田義顕（慶應義塾大学）
 9. 「心臓における MITOL の機能解析」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：毛利 聡、（川崎医科大学）
 10. 「MITOL 過剰発現ウイルスベクターの作成」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：平井宏和、今野 歩（群馬大学）
 11. 「心筋特異的 MITOL 欠損マウスにおける老化表現型の解析」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：西田基宏、西村明幸（自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター）
 12. 「MITOL 欠損マウスの作成」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：菅井 学、（福井大学）
 13. 「2 重欠損細胞の作成」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：清水重臣、本田真也（東京医科歯科大学）
 14. 「血管内皮細胞における MITOL 過剰発現の効果検証」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：渡部徹郎（東京医科歯科大学）
 15. 「皮脂腺分化増殖におけるミトコンドリア機能」
学内：柳 茂、徳山剛士、学外代表：永井 彩子（愛媛大学）
 16. 「ミトコンドリアを標的にした抗老化薬剤の探索」
学内：柳 茂、長島駿、徳山剛士、学外代表：武田弘資（長崎大学）
 17. 「CAMDI 遺伝子ノックアウトマウスのモノアミン解析」
学内：福田敏史、学外代表：一瀬 宏（東京工業大学）

18. 「CAMDI ノックアウトマウスの概日リズムの解析」
学内：福田敏史、学外代表：岡村 均、山口賀章（京都大学）
19. 「TAX1BP1 欠損ノックアウトマウスを用いた B 細胞活性化機構の解析」
学内：松下暢子、学外代表：伊波英克（大分大学）
20. 「ヒストンアセチル化酵素 HB01 機能解析」
学内：松下暢子、学外代表：丹伊田浩行（浜松医科大学）

学内他研究室との共同研究：

1. 「ミトコンドリアダイナミクス制御異常と骨髄異形成症候群の研究」
柳 茂、長島駿、徳山剛士、共同研究：原田浩徳、林嘉宏（腫瘍医科学研究室）
2. 「ミトコンドリア新規ユビキチンリガーゼ MITOL の表皮ケラチノサイトにおける機能解析」
柳 茂、長島駿、徳山剛士、共同研究：深見希代子、中村由和（ゲノム情報医科学研究室）
3. 「アフリカツメガエルを用いた MAM 解析」
柳 茂、長島駿、共同研究：橋本吉民（細胞制御医科学研究室）
4. 「ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL ノックアウトマウスを用いたミトコンドリア脂質の解析」
柳 茂、長島 駿、共同研究：青木元秀（生命分析化学研究室）
5. 「ストレス応答性転写因子 ATF5 欠損マウスの神経発生過程の解析」
福田敏史、共同研究：梅村真理子（環境応用動物学研究室）
6. 「自閉症関連分子 centaurin gamma 1A のショウジョウバエにおける機能解析」
福田敏史、共同研究：森本高子（分子神経科学研究室）
7. 「HB01 の発現を阻害する天然物の探索」
松下暢子、共同研究：尹 永淑（分子生物化学研究室）
8. 「ヒストンアセチル化酵素 HB01 のショウジョウバエにおける機能解析」
松下暢子、共同研究：森本高子（分子神経科学研究室）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 柳 茂、基盤研究（B）、「MITOL によるミトコンドリアダイナミクス制御と疾患」、直接経費 400 万円、代表
2. 柳 茂、新学術領域研究、「MITOL による MAM 形成の制御機構と生理機能」、

直接経費 290 万円、代表

3. 福田敏史、基盤研究 (C)、「CAMDI による中心体制御とストレス時の脳高次機能に与える影響の解析」、直接経費 110 万円、代表
4. 徳山剛士、若手研究、「ミトコンドリア動態に着目した心臓の生理的・病的老化の共通基盤の解明」、直接経費 1,600 万円、代表
5. 松下暢子、基盤研究 (C)、「ゲノム安定性維持機構の破綻による男性不妊の分子メカニズムの解明」、直接経費 130 万円、代表

(5) その他の資金の導入状況

1. 柳 茂、AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト 個体・臓器老化研究拠点、分担
2. 柳 茂、大正製薬株式会社
3. 柳 茂、小野薬品工業株式会社
4. 柳 茂、一般社団法人こいのぼり

(6) 学会活動への参加状況

- 柳 茂 加入学会：日本生化学会 (評議員)、日本癌学会、日本分子生物学会、日本神経科学学会、日本ミトコンドリア学会 (副理事長、評議員)、北米神経科学学会、日本細胞生物学会、日本脳科学会 (評議員)
JB Associate Editor、CSF Associate Editor、「生化学」誌 (企画委員)、The 16th Conference of ASMRM and The 19th Conference of Program Committees J-mit (Program Committees)、第 93 回日本生化学会大会 (総務委員長)、第 20 回日本ミトコンドリア学会年会 (年会長)
- 松下暢子 加入学会：日本分子生物学会、日本癌学会
- 福田敏史 加入学会：日本分子生物学会、日本神経科学学会、北米神経科学学会
- 長島駿 加入学会：日本生化学会、日本分子生物学会
- 徳山剛士 加入学会：日本生化学会、日本ミトコンドリア学会
- 稲留涼子 加入学会：日本生化学会、日本分子生物学会
- 武田啓佑 加入学会：日本生化学会、日本分子生物学会

(7) 受賞

1. Tokuyama, Asei Hirai, Kanata Saito, Koki Mii, Shigeru Yanagi : The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and The 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit) “Explore the Mito-World!” , Young Investigator Award “Protective roles of MITOL in ischemic heart disease and heart aging partly via Drp1 regulatio”
4. Isshin Shiiba, Keisuke Takeda, Naoki Ito, Takeshi Tokuyama, Asei Hirai, Shigeru Yanagi : The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and The 19th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit) “Explore the Mito-World!” , Young Investigator Award “MITOL degrades Parkin to protect FKBP38 for cell survival in mitophag”

3. 分子細胞生物学研究室

(Laboratory of Molecular Cell Biology)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 多賀谷 光男 (理学博士)
准教授 新崎 恒平 (博士 (生命科学))
講 師 井上 弘樹 (博士 (工学))
助 教 若菜 裕一 (博士 (生命科学))

動物細胞には膜によって囲まれた様々な区画 (オルガネラ) が存在している。オルガネラ間のタンパク質や脂質の輸送は小胞によって、また脂質の一部と Ca^{2+} は膜接触によって媒介されている。小胞輸送やオルガネラの接触・移動には細胞骨格が重要な役割を果たしている。私たちは小胞輸送と膜接触の機構を分子レベルで解明することを目的として研究を進めている。また、細菌感染やがん細胞の浸潤と小胞輸送との関連についても研究を進めている。

現在のプロジェクトは以下のとおりである。

- 1) 膜接触を介した小胞体と他のオルガネラ (ミトコンドリア、ゴルジ体、脂肪滴) の相互関係の解明
- 2) 小胞とオルガネラ膜との融合に関与する SNARE に関する研究
- 3) レジオネラの感染におけるオルガネラの役割
- 4) 浸潤性がん細胞における小胞輸送の役割

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Miyagawa, T., Hasegawa, K., Aoki, Y., Watanabe, T., Otagiri, Y., Arasaki, K., Wakana, Y., Asano, K., Tanaka, M., Yamaguchi, H., Tagaya, M., and Inoue, H. MT1-MMP recruits the ER-Golgi SNARE Bet1 for efficient MT1-MMP transport to the plasma membrane. *J. Cell Biol.* **218**, 3355-3371 (2019).

国内学会発表：

1. 村田美咲、多賀谷光男、新崎恒平、レジオネラエフェクターLpg1137 の局

- 在化機構、第 93 回日本細菌学会総会、2020/02、名古屋
2. 新崎恒平、レジオネラエフェクターの生化学ツールとしての応用 第 93 回日本細菌学会総会、2020/02、名古屋
 3. 新崎恒平、多賀谷光男、Syntaxin 17 と結合タンパク質が織りなす多様な機能、第 92 回日本生化学会大会、2019/09、横浜（招待講演）
 4. 村田美咲、多賀谷光男、新崎恒平、レジオネラエフェクターLpg1137 の局在化機構、第 92 回日本生化学会大会、2019/09、横浜
 5. 飯塚萌、多賀谷光男、新崎恒平、Syntaxin 17 は NLRP3 インフラマソームの形成に必要である、第 92 回日本生化学会大会、2019/09、横浜
 6. 木村葉那、野内優、多賀谷光男、Shaeri Mukherjee、新崎恒平、Role of endoplasmic reticulum proteins Bap31 and CLIMP-63 in maintaining the *Legionella pneumophila* replicative niche、第 92 回日本生化学会大会、2019/09、横浜
 7. 若菜裕一、渡邊千明、多賀谷光男、SCAP は小胞体-ゴルジ体接触部位を介し、コレステロール依存的に CARTS 形成を促進する、第 61 回日本脂質生化学会、2019/07、札幌
 8. 井上弘樹、Bet1 は浸潤性乳がん細胞においてコレステロール依存的に MT1-MMP と相互作用し、細胞外基質分解を促進する、第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2019/06、大阪

（３）共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「乳がん患者における転移浸潤関連タンパク質の発現機構解明研究」
学内研究代表者 井上弘樹
学外研究代表者 吉田正行（国立がん研究センター中央病院医師）
2. 「血管新生時の細胞外微小環境形成機構の解明」
学内研究代表者 井上弘樹
学外研究代表者 辛英哲（工学院大学先進工学部准教授）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 多賀谷光男、基盤研究 (B)、「小胞体 MAM の構築と多様な機能の解明」、468 万円 (直接経費 360 万円)、代表
2. 新崎恒平、基盤研究 (B)「宿主細胞内におけるレジオネラの多彩な生存戦略の解明」、546 万円 (直接経費 420 万円)、代表
3. 井上弘樹、基盤研究 (C)、「がん細胞浸潤突起における小胞輸送と微小管、アクチン繊維のクロストーク」、143 万円 (直接経費 110 万円)、代表
4. 若菜裕一、基盤研究 (C)、「オルガネラ膜接触によるゴルジ体機能調節」、156 万円 (直接経費 120 万円)、代表

(6) 学会活動への参加状況

多賀谷光男	加入学会：日本生化学会 (評議員)、日本細胞生物学会 (評議員)、米国細胞生物学会
新崎恒平	加入学会：日本生化学会、日本細菌学会
井上弘樹	加入学会：日本生化学会、日本分子生物学会、日本がん分子標的治療学会
若菜裕一	加入学会：日本生化学会、日本細胞生物学会、日本脂質生化学会

4. 心血管医科学研究室

(Laboratory of Cardiovascular Medicine)

(1) スタッフ、研究内容

教 授 渡部 琢也 (博士 (医学)) ~2019 年 8 月 31 日

准教授 伊東 史子 (博士 (医学))

助 教 佐藤 健吾 (博士 (保健学)) ~2019 年 12 月 31 日

当研究室は「ペプチドサイエンスを駆使した心血管病治療戦略の構築」を主なテーマに、循環器領域の基礎から臨床を橋渡すトランスレーショナルリサーチを行なっている。既存の心血管作動性ペプチドおよび新規配列ペプチドの動脈硬化発症機序への関与を調べている。数十種類の上記ペプチドを動脈硬化に対し悪玉か善玉かに識別し、悪玉であれば受容体拮抗剤や中和抗体、善玉であれば低分子アナログ製剤を精製し、動脈硬化性疾患の治療戦略の構築を図っている。同時に上記ペプチドの動脈硬化性疾患（冠動脈疾患）の病勢を反映するバイオマーカーとしての有用性も検討している。

その他、血管・リンパ管形成制御、幹細胞の運命制御を目標に Transforming Growth Factor- β (TGF- β) ファミリーに注目し、その分子メカニズムの解明に重点をおいて研究を推進している。培養細胞を用いた実験と遺伝子改変マウスを用いた生体解析の融合により、生理的な現象の解明を目指している。

- 1) インクレチン (GLP-1, GIP)、インクレチン製剤 (DPP-4 阻害剤) の心血管保護作用
- 2) 冠動脈疾患のバイオマーカーとしての新しいペプチドホルモンの有用性
- 3) 新規配列ペプチドの動脈硬化制御作用
- 4) ファイトケミカル (植物ホルモン) の動脈硬化予防作用
- 4) TGF- β シグナルによる正常および腫瘍血管・リンパ管新生の制御機構の解明
- 5) 新規 TGF- β ファミリーシグナル抑制剤の開発

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Kojima, M., Ozawa, N., Mori, Y., Takahashi, Y., Watanabe-Kominato, K., Shirai, R., Watanabe, R., Sato, K., Matsuyama, T., Ishibashi-Ueda, H., Koba, S., Kobayashi, Y., Hirano, T., and Watanabe, T. Catestatin prevents macrophage-driven atherosclerosis but not arterial injury-induced neointimal hyperplasia. *Thromb. Haemost.*, **118**, 182-194 (2018).
2. Shirai, R., Sato, K., Yamashita, T., Yamaguchi, M., Okano, T., Watanabe-Kominato, K., Watanabe, R., Matsuyama, T., Ishibashi-Ueda, H., Koba, S., Kobayashi, Y., Hirano, T., and Watanabe, T. Neopterin counters vascular inflammation and atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.*, **7**, e007359 (2018).
3. Takahashi, Y., Watanabe, R., Sato, Y., Ozawa, N., Kojima, M., Watanabe-Kominato, K., Shirai, R., Sato, K., Hirano, T., and Watanabe T. Novel phytopeptide osmotin mimics preventive effects of adiponectin on vascular inflammation and atherosclerosis. *Metabolism*, **83**, 128-138 (2018).
4. Sato, K.*, Yamashita, T.*, Shirai, R., Shibata, K., Okano, T., Yamaguchi, M., Mori, Y., Matsuyama, T., Ishibashi-Ueda, H., Hirano, T., and Watanabe, T. Adropin contributes to anti-atherosclerosis by suppressing monocyte-endothelial cell adhesion and smooth muscle cell proliferation. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 1293 (2018). [*equally contribution]
5. Sato, K., Shirai, R., Yamaguchi, M., Yamashita, T., Shibata, K., Okano, T., Mori, Y., Matsuyama, T., Ishibashi-Ueda, H., Hirano, T., and Watanabe, T. Anti-atherogenic effects of vaspin on human aortic smooth muscle cell/macrophage responses and hyperlipidemic mouse plaque phenotype. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 1732 (2018).
6. Sato, Y., Watanabe, R., Uchiyama, N., Ozawa, N., Takahashi, Y., Shirai, R., Sato, K., Mori, Y., Matsuyama, T., Ishibashi-Ueda, H., Hirano, T., and Watanabe, T. Inhibitory effects of vasostatin-1 against atherogenesis. *Clin. Sci.* **132**, 2493-2507 (2018).
7. Terasaki, M., Hiromura, M., Mori, Y., Kohashi, K., Kushima, H., Koshibu, M., Saito, T., Yashima, H., Watanabe, T., and Hirano, T. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor suppresses macrophage foam cell formation in diabetic db/db mice and type 2 diabetes patients. *Int. J. Endocrinol.* **2018**, 8458304 (2018).

8. Ozawa, N., Sato, Y., Mori, Y., Masuda, H., Yamane, M., Yamamoto, Y., Shirai, R., Watanabe, R., Sato, K., Mori, Y., Hirano, T., and Watanabe, T. Legumain promotes atherosclerotic vascular remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 2195 (2019).
9. Ikeno, S., Nakano, N., Sano, K., Minowa, T., Sato, W., Akatsu, R., Sakata, N., Hanagata, N., Fujii, M., Itoh, F., and Itoh, S. PDZK1-interacting protein 1 (PDZK1IP1) traps Smad4 protein and suppresses transforming growth factor- β (TGF- β) signaling. *J. Biol. Chem.* **294**, 4966-4980 (2019).

総説・著書など：

1. Watanabe, R., Sato, Y., Ozawa, N., Takahashi, Y., Koba, S., and Watanabe, T. Emerging roles of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 in the pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 465 (2018).
2. Watanabe, T., Konii, H., Sato, K. Emerging roles of cardiotrophin-1 in the pathogenesis and biomarker of atherosclerosis. *JZOOpen Access Journal of Multidisciplinary Science* **1**, 94-105 (2018).
3. Itoh, S. and Itoh, F. TMEPAI family: involvement in regulation of multiple signalling pathways. *J. Biochem.* **164**, 195-204 (2018).

国際学会発表：

1. Itoh, F., Takagi, T., Saito, Y., Miyamoto, T., Inagawa, T., Nakano, Y., Sano, K., Watanabe, T., Fruttiger, M., and Itoh, S. Endothelial TGF- β signaling inhibits tumor angiogenesis and metastasis. 20th International Vascular Biology Meeting. 2018/7, Helsinki, Finland
2. Itoh, F. Endothelial TGF- β /BMP signaling is essential for maintaining vascular function. 12th International BMP Conference. 2018/10, Tokyo Japan
3. Ishibashi, M., Inagawa, T., Saito, Y., Watanabe, T., Kubota, T., Itoh, S., Zwijsen, A., and Itoh, F. Endothelial specific depletion of BMP-Smad signaling affects vascular function. 12th International BMP Conference. 2018/10, Tokyo Japan
4. Nagata, A., Sasyo, A., Suzuki, R., Suzuki, E., Simoda, Y., Fujikawa, Y., Watanabe, T., Itoh, F., and Inoue, H. Ubiquitin carbonyl-terminal

hydrolase-L1 positively regulates TGF- β /BMP signaling. 12th International BMP Conference. 2018/10, Tokyo Japan

国内学会発表：

1. 伊東史子、内皮細胞のTGF- β ファミリーシグナルは生命維持に必須である.
第42回 日本リンパ学会総会、2018/6、弘前
2. Shirai, R., Yamaguchi, M., Yamashita, T., Shibata, K., Okano, T., Sato, K., and Watanabe, T. Anti-atherogenic effects of vaspin on human aortic smooth muscle cell/macrophage responses and hyperlipidemic mouse plaque phenotype, 第50回 日本動脈硬化学会学術集会、2018/7、大阪
3. 永田麻未、佐粧彩海、鈴木理子、鈴木映里、下田裕太、藤川雄太、渡部琢也、伊東史子、井上英史、ユビキチン C 末端加水分解酵素 UCH-L1 は Smad2 を介して TGF- β シグナルを正に制御する、第91回 日本生化学会大会、2018/9、京都
4. 信岡慶一、山田寛尚、宮川毅、森河良太、渡部琢也、高須昌子、動脈硬化症関連タンパク質Chemerinの分子動力学シミュレーション、日本物理学会2018年秋季大会、2018/9、京都
5. 佐藤裕希、内山のぞみ、小澤奈菜、白井玲美奈、佐藤健吾、渡部琢也、Vasostatin-1の動脈硬化抑制作用、第7回 医薬工3大学包括連携推進シンポジウム、2018/10、東京
6. 白井玲美奈、佐藤健吾、松山高明、木庭新治、平野勉、植田初江、渡部琢也、血管炎症と動脈硬化に対するNeopterinの抑制作用、東京薬科大学生命科学部 25周年記念シンポジウム、2018/10、東京
7. 伊東史子、井上勝央、高木教夫、根岸洋一、馬場広子、林良雄、三浦剛、野水基義、筋疾患に対する統合的アカデミア創薬を目指して 私立大学戦略的基盤形成支援事業「ペプチド工学とDDS技術を基盤とした筋疾患に対する統合創薬の研究拠点形成、東京薬科大学生命科学部 25周年記念シンポジウム、2018/10、東京
8. 伊東 史子、BMP シグナルによるリンパ管の機能維持、第41回 日本分子生物学会年会、(ワークショップオーガナイザー) 2018/12、横浜
9. 渡橋弘貴、稲川俊彦、渡部琢也、伊東進、伊東史子、血行性高転移 LLC 細胞の樹立と転移の分子メカニズム解明、第41回 日本分子生物学会年会、2018/12、横浜
10. 石橋美穂、大熊映美、渡部琢也、伊東進、久保田義顕、伊東史子、内皮細胞特異的 BMP シグナルの欠損は血管の機能に影響を与える、第26回 日本血管

生物医学会学術集会、2018/12、東京

11. 佐藤裕希、内山のぞみ、小澤奈菜、白井玲美奈、佐藤健吾、渡部琢也、新規ペプチド Vasostatin-1 の動脈硬化抑制作用、第 10 回 大学コンソーシアム八王子学生発表会、2018/12、東京
12. 伊東史子、BMP シグナルはリンパ管の機能維持に必須である、第 43 回 日本リンパ学会総会、2019/3、東京
13. 信岡慶一、山田 寛尚、宮川毅、森河良太、渡部琢也、高須 昌子、動脈硬化症関連タンパク質 Chemerin と ChemR23 受容体のドッキングシミュレーション、日本物理学会 第 74 回年次大会、2019/3、福岡

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「インクレチンの心血管保護作用の臨床応用」
学内研究代表者 渡部琢也
学外研究代表者 平野 勉（昭和大学医学部内科学教授）
2. 「新規配列ペプチドの動脈硬化制御作用」
学内研究代表者 渡部琢也
学外研究代表者 七里眞義（北里大学医学部内科学教授）
3. 「TGF- β シグナルによる血管新生制御機構の解明」
学内研究代表者 伊東史子
学外研究代表者 伊東 進（昭和薬科大学学生化学教授）
学外研究代表者 久保田義顕（慶應大学医学部教授）
学外研究代表者 An Zwijsen（KU Leuven, ベルギー）
4. 「サリュースイン β 分画の動脈硬化に対する制御作用」
学内研究代表者 佐藤健吾
学外研究代表者 七里眞義（北里大学医学部内科学教授）

学内共同研究：

1. 「インクレチンの安定的構造の解明」
当研究室代表者 渡部琢也
生命物理科学研究室 高須昌子
2. 「ミオスタチン阻害ペプチドの開発」
当研究室代表者 伊東史子
薬学部薬品化学教室 林 良雄

3. 「ペプチド工学と DDS 技術を基盤とした筋疾患に対する統合創薬」

当研究室代表者 伊東史子

病態生化学教室 野水基義

4. 「TGF β シグナルにおける UCH-L1 の重要性」

当研究室代表者 伊東史子

分子生物化学教室 井上英史

(4) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 渡部琢也、基盤研究 C、「動脈硬化保護作用をもつ新規善玉ペプチド：虚血性心疾患の診断及び治療薬への応用」、169 万円、代表
2. 伊東史子、基盤研究 C、「血管内皮細胞の恒常性制御における TGF- β ファミリーの役割解明」、156 万円、代表
3. 佐藤健吾、基盤研究 (C)、「次世代の動脈硬化バイオマーカーの探索」、130 万円、代表
4. 佐藤健吾、基盤研究 (C)、「動脈硬化保護作用をもつ新規善玉ペプチド：虚血性心疾患の診断及び治療薬への応用」、10 万円、分担（代表：渡部琢也）

(5) その他の資金の導入状況

1. 伊東史子 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「ペプチド工学と DDS 技術を基盤とした筋疾患に対する統合創薬の研究拠点形成」、441 万円、分担

(6) 学会活動への参加状況

渡部琢也 加入学会：日本動脈硬化学会、日本高血圧学会

役職：日本動脈硬化学会の評議員

伊東史子 加入学会：日本血管生物医学会、日本リンパ学会、日本癌学会、日本分子生物学会、日本薬学会

役職：日本血管生物医学会の評議員、日本リンパ学会の評議員

佐藤健吾 加入学会：日本動脈硬化学会、日本心血管内分泌代謝学会、日本心臓血管作動物質学会、European Society of Cardiology (Professional Member)

(7) 海外出張

伊東史子：20th International Vascular Biology Meeting, 2018/7,
Helsinki, Finland

(8) その他

伊東史子：12th International BMP Conference、プログラム委員

渡部琢也：昭和大学医学部内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科学部門）客
員教授

渡部琢也：国際誌の編集長および編集委員 (Editor & Editorial Board)

Journal of Translational Science (Former Editor-in-Chief, -
3/31), Journal of Biochemistry and Physiology (Former Editor, -3/31),
Journal of Heart and Cardiovascular Medicine, -3/31), Open Journal of
Urology (-3/31), Journal of Heart Research, Science Postprint, Trends
in Hypertension and Nephrology, International Archives of Vascular
Medicine, American Journal of Biometrics & Biostatistics, Journal of
Hypertension and Immunotherapy, Translational Medicine: Current
Research, World Journal of Cardiology, Open Journal of Cardiology, SM
Vascular Medicine, International Journal of Clinical Therapeutics and
Diagnosis, Annals of Circulation, Annals of Hypertension, Annals of
Atherosclerosis and Thrombosis, Annals of Cardiology and
Cardiovascular Diseases, Annals of Vascular Medicine and Research,
Austin Cardiology, Austin Diabetes Research, Journal of Cardiovascular
Disorders, Journal of Chronic Diseases and Management, Journal of
Integrative Cardiology, Journal of Cardiovascular Diseases and Cardiac
Surgery, Clinics in Surgery

5. 腫瘍医科学研究室

(Laboratory of Oncology)

(1) スタッフ、研究内容

教授 原田浩徳 (博士 (医学))

講師 林 嘉宏 (博士 (医学))

助教 新谷直樹 (博士 (医学)) ～2020 年 2 月 29 日

第二の白血病と呼ばれている難治性の血液疾患「骨髄異形成症候群 (MDS)」を中心に、造血器腫瘍の発症機序の解明と新たな治療薬の開発を目指している。学内外の医療・研究機関・製薬企業との共同研究体制を確立し、患者の検体を用いた次世代シーケンサーによる網羅的なゲノム異常・遺伝子発現解析を行い、そこから得られた結果についてモデルマウスを使って検証してゆくトランスレーショナルリサーチを実践している。

- 1) *RUNX1* 遺伝子変異と協調遺伝子異常による MDS 発症機序の解明
- 2) 家族性白血病家の発症プロセスの解明
- 3) 骨髄微小環境制御異常による造血器腫瘍発症機序の解明
- 4) 慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 発症機序の解明
- 5) 骨髄線維化の発症機序の解明
- 6) がん悪液質の分子機序の解明

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Yoshimi A, Trippett TM, Zhang N, Chen X, Penson AV, Arcila ME, Pichardo J, Baik J, Sigler A, Harada H, Fajgenbaum DC, Dogan A, Abdel-Wahab O, Xiao W. Genetic basis for iMCD-TAFRO. *Oncogene*. 2020 Feb 12. doi: 10.1038/s41388-020-1204-9. [Epub ahead of print] (査読あり)
2. Nagata A, Doki N, Harada H, Takezaki T, Konishi T, Yamada Y, Kaito S, Kurosawa S, Yoshifuji K, Harada K, Sakaguchi M, Yasuda S, Yoshioka

- K, Watakabe-Inamoto K, Toya T, Igarashi A, Najima Y, Muto H, Kobayashi T, Kakihana K, Harada Y, Sakamaki H, Ohashi K. Late appearance of eosinophilia in myeloid blast phase of myeloid neoplasm with rearrangement of PDGFR β . *Leuk Lymphoma*. 2020 Feb 26:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1731499. [Epub ahead of print] (査読あり)
3. Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: a multicenter retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2020 Mar 11:1-7. doi: 10.1080/10428194.2020.1734595. [Epub ahead of print] (査読あり)
 4. Harada Y, Shingai N, Ding Y, Sadato D, Hayashi Y, Yamaguchi M, Okuyama Y, Shimoyama T, Ohashi K, Harada H. Gene Rearrangements of MLL and RUNX1 Sporadically Occur in Normal CD34+ Cells Under Cytokine Stimulation. *Cancer Sci*. 2020 Mar 25. doi: 10.1111/cas.14392. [Epub ahead of print] (査読あり, オープンアクセス)
 5. 原田浩徳, 萩原政夫, 名島悠峰: 低リスク MDS に対する治療選択 MDS 治療をどう改善するか? *臨床血液*. 2020;61(2):156-165. (査読無し)

総説・著書など:

1. 原田浩徳. 動物の体内環境. 基礎講義生物学, 井上英史, 都筑幹夫編, pp95-130, 東京化学同人, 東京, 2020 年 3 月, 分担執筆.
2. 林嘉宏. 動物の体内環境の維持機構. 基礎講義生物学, 井上英史, 都筑幹夫編, pp111-107, 東京化学同人, 東京, 2020 年 3 月, 分担執筆.

国際学会発表:

1. Bai J, Yokomizo-Nakano T, Kubota S, Kanai A, Yuqi S, Harada H, Iwama A, Sashida G. Tet2 loss reshapes the binding regions of Hmga2 and promotes the development of MDS. The 15th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Tivoli Hotel & Congress Center, Copenhagen (Denmark), 2019/5/8-11.
2. Konishi T, Harada Y, Sadato D, Otsuka Y, Konuma R, Adachi H, Wada A, Kishida Y, Nagata A, Yamada Y, Marumo A, Noguchi Y, Mukae J, Inamoto K, Toya T, Igarashi A, Najima Y, Kobayashi T, Kakihana K, Haraguchi

- K, Okuyama Y, Harada H, Ohashi K, Doki N, Clinical and Genetic Characteristics of Adolescent and Young Adult Patients with Myelodysplastic Syndromes. The 61th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando (FL, USA), 2019/12/7-10.
3. Bai J, Kubota S, Yokomizo T, Kanai A, Sun Y, Iimori M, Harada H, Nakagata N, Iwama A, Sashida G. Hmga2 Functions As an Oncogene upon the Deletion of Tet2 and Promotes the Pathogenesis of Myelodysplastic Syndrome. The 61th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando (FL, USA), 2019/12/7-10.
 4. Yamatani K, Ai T, Saito K, Yang H, Suzuki K, Hori A, Murakami-Tonami Y, Zhang W, Carter BZ, Kinjo S, Ikeo K, Katayama K, Harada H, Miida T, Shah NP, Konopleva MY, Hayashizaki Y, Andreeff M, Tabe Y. Cage Transcriptome Analysis Reveals BCL2A1 Upregulation in FLT3-ITD/D835 Dual Mutated AML Cells Harboring Complex Co-Mutations. The 61th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando (FL, USA), 2019/12/7-10.
 5. Kiguchi T, Sato S, Usuki K, Ishiyama K, Ito Y, Suzuki T, Taguchi J, Chiba S, Dobashi N, Tomita A, Harada H, Handa H, Horiike S, Maeda T, Matsuda M, Ichikawa M, Hata T, Honda S, Iyama S, Suzushima S, Moriuchi Y, Kurokawa T, Yamauchi T, Kiyoi H, Naoe T, Miyazaki Y. Prospective Comparison of Azacitidine Treatment between 7-Days and 5-Days Schedules for Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes; Results of Japan Adult Leukemia Study Group MDS212 Trial. The 61th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando (FL, USA), 2019/12/7-10.

国内学会発表：

1. 青柳泰成, 林嘉宏, 新谷直樹, 原田結花, 原田浩徳. 骨髓不全症をきたす骨髓異形成症候群におけるミトコンドリア電子伝達系制御異常の役割. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019/9/26-28, 京都.
2. 嬉野博志, 渡邊達郎, 蒲池和晴, 倉橋祐樹, 倉橋佑紀, 通山薫, 岡田誠治, 原田浩徳, 牛島俊和, 木村晋也. 新規デシタビンプロドラッグ OR21 は分化およびがん抑制遺伝子の発現を誘導する. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019/9/26-28, 京都.
3. 指田吾郎, 横溝貴子, 久保田翔, 原田浩徳, 大里元美, 岩間厚志. Tet2 欠損による Hmga2 機能制御と骨髓異形成症候群発症の分子基盤. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019/9/26-28, 京都.
4. 横溝貴子, 久保田翔, 岩間厚志, 原田浩徳, 大里元美, 指田吾郎. RUNX3 発

現による骨髓異形成症候群発症の分子基盤解明. 第 78 回日本癌学会学術総会, 2019/9/26-28. 京都.

5. 篠田大輔, 中島やえ子, 大島基彦, 原田浩徳, 古関明彦, 下田和哉, 指田吾郎, 岩間厚志. PRC1 機能不全は骨髓線維症を著明に促進させる. 第 81 回日本血液学会学術集会, 2019/10/11-13, 東京.
6. 新谷直樹, 原田 浩徳, 原田 結花, 林 嘉宏, 茅野 秀一, 小松 則夫. 骨髓線維化を伴う骨髓異形成症候群での巨核球集簇の意義. 第 81 回日本血液学会学術集会, 2019/10/11-13, 東京.
7. 林嘉宏, 青柳泰成, 新谷直樹, 原田結花, 原田浩徳. ミトコンドリア電子伝達系制御異常による MDS 骨髓不全症の発症機序. 第 81 回日本血液学会学術集会, 2019/10/11-13, 東京.
8. 嬉野博志, 渡邊達郎, 蒲池和晴, 倉橋祐樹, 倉橋佑紀, 通山薫, 岡田誠治, 原田浩徳, 牛島俊和, 木村晋也. 経ロデシタビンのプロドラッグは CEBPE と GATA1 を介し MDS の分化誘導を行う. 第 81 回日本血液学会学術集会, 2019/10/11-13, 東京.
9. Ogawa K, Asano K, Yotsumoto S, Yamane T, Arita M, Hayashi Y, Harada H, Fukuyama H, Tanaka M. Neutrophil convert into atypical Ly6G⁺SiglecF⁺ cells with neurosupportive properties in olfactory neuroepithelium. 第 48 回日本免疫学会学術集会, 2019/12/11-13, 浜松.

その他 :

1. 原田浩徳. 放射線とがん. 立川市民交流大学「健康と遺伝子の話」立川女性総合センター・アイム (東京都立川市) 2019/8/17.

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究 :

1. 「家族性骨髓異形成症候群の分子発症機構の解析」
学内代表者 原田浩徳
学外代表者 原田結花 (都立駒込病院・臨床研究支援室・室長)
学外代表者 土岐典子 (都立駒込病院・血液内科・科長)
学外代表者 中島秀明 (横浜市立大学・血液リウマチ感染症内科・教授)
学外代表者 黒川峰夫 (東京大学・血液・腫瘍内科・教授)
2. 「骨髓異形成症候群の発症機序の解明」

学内代表者 原田浩徳
学外代表者 原田結花（都立駒込病院・臨床研究支援室・室長）
学外代表者 松下弘道（がん研究センター・病理・臨床検査科・医長）
学外代表者 松井啓隆（熊本大学・生体情報分析医学・教授）
学外代表者 北林一生（がん研究センター・造血器腫瘍研究分野・分野長）
学外代表者 岩間厚志（千葉大学・細胞分子医学・教授）
学外代表者 小松則夫（順天堂大学・血液内科学・教授）
学外代表者 土岐典子（都立駒込病院・血液内科・科長）
学外代表者 萩原政夫（永寿総合病院・血液内科・診療部長）

3. 「被ばく被害の国際比較研究」

学内代表者 原田浩徳
学外代表者 川野徳幸（広島大学・平和科学研究センター・教授）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 原田浩徳 基盤研究（B）「被ばく被害の国際比較研究：セミパラチンスク，チェルノブイリ，広島，長崎，福島」（代表者 川野徳幸）20 万円，分担
2. 原田浩徳 AMED 革新的がん医療実用化研究事業基盤研究「骨髓異形成症候群の最適医療に有用な転写ネットワークバイオマーカーの同定と臨床的有用性の検証」100 万円，（代表者 岩間厚志）分担
3. 原田浩徳 基盤研究（C）「RUNX1 変異モデルマウスを用いた低リスク骨髓異形成症候群の分子発症機序の解明」90 万円
4. 林嘉宏 若手研究 「炎症性マクロファージ表面に誘導されるカルレティキュリンが持つ自己防衛効果の解析」190 万円

（５）その他の資金の導入状況

1. 原田浩徳 日本血液学会「慢性骨髓単球性白血病（CMML）の新規分子標的療法の開発」30 万円
2. 原田浩徳 第一三共「慢性骨髓単球性白血病（CMML）におけるボトルネック因子同定による新規分子標的療法の開発」30 万円
3. 原田浩徳 ファイザー 「Academic Contributions」 25 万円
4. 原田浩徳 アステラス 「Research Support」 40 万円
5. 原田浩徳 セルジーン 「Clinical impact of ring sideroblast in

patients with MDS」 220 万円

6. 原田浩徳 日本新薬 「異常単球に着目した骨髓異形成症候群 (MDS) 合併症に対する創薬研究」 200 万円

(6) 学会活動への参加状況

原田浩徳 加入学会：日本内科学会，日本血液学会（評議員），日本癌学会（評議員），日本造血細胞移植学会，日本臨床腫瘍学会，American Society of Hematology (米国血液学会)，Society for Hematology and Stem Cells (国際実験血液学会)

林 嘉宏 加入学会：日本内科学会，日本血液学会，日本癌学会，American Society of Hematology (米国血液学会)

新谷直樹 加入学会：日本内科学会，日本血液学会，日本癌学会，日本造血細胞移植学会，日本臨床腫瘍学会，American Society of Hematology (米国血液学会)

6. 免疫制御学研究室

(Laboratory of Immune Regulation)

(1) スタッフ、研究内容

教授 田中 正人 (博士 (医学))
准教授 浅野 謙一 (博士 (医学))
助教 四元 聡志 (博士 (薬学))

種々の組織における CD169 マクロファージの役割

CD169 マクロファージは、ことなる組織間、あるいは外界と組織の境界部位に局在し、自然免疫系のセンチネル細胞として機能している可能性が考えられている。我々は各組織における CD169 マクロファージの機能と疾患との関連について検討を進めている。

- 1) がん死細胞貪食によるがん免疫活性化機構における CD169 マクロファージの役割
- 2) 炎症性腸疾患におけるマクロファージサブセットの役割
- 3) 虚血性腎障害におけるマクロファージの抗炎症作用

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Weiqiang Jing, Xing Guo, Ganyu Wang, Yuxuan Bi, Lihui Han, Qingfen Zhu, Chunhong Qiu, Tanaka, M., Yunxue Zhao. Breast cancer cells promote CD169+ macrophage-associated immunosuppression through JAK2-mediated PD-L1 upregulation on macrophages. *International immunopharmacology*. **78**. 106012-106012. 2020.
2. Dodo, K., Kuboki, E., Shimizu, T., Imamura, R., Magarisawa, M., Takahashi, M., Tokuhito, T., Yotsumoto, S., Asano, K., Nakao, S., et al. Development of a Water-Soluble Indolylmaleimide Derivative IM-

- 93 Showing Dual Inhibition of Ferroptosis and NETosis. *ACS medicinal chemistry letters*. **10**. 9. 1272-1278. 2019.
3. Miyagawa, T., Hasegawa, K., Aoki, Y., Watanabe, T., Otagiri, Y., Arasaki, K., Wakana, Y., Asano, K., Tanaka, M., Yamaguchi, H., et al. MT1-MMP recruits the ER-Golgi SNARE Bet1 for efficient MT1-MMP transport to the plasma membrane. *J. Cell Biol.* Published online. 2019.
 4. Camara A, Cordeiro OG, Alloush F, Sponsel J, Chypre M, Onder L, Asano K, Tanaka, M., Yagita, H., Ludewig B, et al. Lymph Node Mesenchymal and Endothelial Stromal Cells Cooperate via the RANK-RANKL Cytokine Axis to Shape the Sinusoidal Macrophage Niche. *Immunity*. **50**. 6. 1467-1481.e6 2019.
 5. Takeya, H., Ohnishi, K., Shiota, T., Saito, Y., Fujiwara, Y., Yagi, T., Kiyozumi, Y., Baba, Y., Yoshida, N., Asano, K., Tanaka, M., Baba, H., Komohara. Y., Maf expression in human macrophages and lymph node sinus macrophages in patients with esophageal cancer. *Journal of clinical and experimental hematopathology*. **59**. 3. 112-118. 2019.

国内学会発表：

1. 田中正人、マクロファージの多様性と機能、Advanced Seminar Series on microbiology and immunology、2019/5、大阪
2. (招待講演)、田中正人、好中球細胞外トラップ形成における脂質酸化の関与、第20回Pharmaco-Hematology シンポジウム、2019/6、東京
3. 四元 聡志、Hyperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation (ポスター)、ICBL2019、2019/6、東京
4. 田中 正人、組織傷害におけるマクロファージの形質転換機構、感染研・学友会共催セミナー、2019/6、東京
5. (招待講演) 田中 正人、免疫制御性単球の同定と組織傷害における役割、第40回日本炎症再生医学会シンポジウム、2019/7、神戸
6. 田中 正人、ネトーシスにおけるリン脂質酸化の関与、第92回日本生化学会大会、2019/9、横浜
7. 徳弘 拓斗、Myeloperoxidase-dependent lipid peroxidation plays a critical role in neutrophil extracellular trap formation (ポスター)、第48回日本免疫学会学術集会、2019/12、浜松

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

「死細胞応答性マクロファージ制御による臓器虚血の克服」

学内代表者： 田中 正人

学外代表者： 山崎 晶（九州大学・生体防御医学研究所・教授）

学外代表者： 清水 重臣（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

学外代表者： 中野 裕康（東邦大学・医学部生化学講座・教授）

学外代表者： 須田 貴司（金沢大学・がん進展制御研究所・教授）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 田中 正人、新学術領域研究（研究領域提案型）、「細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明」300 万、領域代表
2. 田中 正人、基盤研究（B）、「組織傷害におけるマクロファージの形質転換機構とその意義」530 万、代表
3. 浅野 謙一、基盤研究（B）、「腸上皮死細胞の発信する腸炎促進シグナル」420 万、代表
4. 浅野 謙一、基盤研究（B）、「マクロファージのM1/M2 バランスに関わる分子基盤解明と診断・治療への応用」30 万、分担
5. 四元 聡志、基盤（C）、ラップ形成におけるリン脂質酸化制御の分子機構とその意義の解明」100 万、代表
6. 菊池健太、特別研究員奨励費、「マクロファージの分化・形質制御機構の解明」120 万、

（５）その他の資金の導入状況

1. 田中 正人、革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「NASH における肝リモデリングを制御する細胞間相互作用の解明と革新的診断・治療法創出への応用」、1,800 万、分担

（６）学会活動への参加状況

田中 正人 加入学会：日本免疫学会、日本生化学会、日本 Cell Death 学
会、マクロファージ分子細胞生物学会、日本分子
生物学会

浅野 謙一 加入学会：日本免疫学会、日本内科学会、日本腎臓学会、日本分
子生物学会

四元 聡志 加入学会：日本免疫学会、日本生化学会

7. 細胞制御医科学研究室

(Laboratory of Cellular Regulation)

(1) スタッフ、研究内容

教授 田中 弘文 (歯学博士)

助教 橋本 吉民 (博士 (理学))

細胞増殖の制御機構は細胞周期の各ステップの進行を正の方向に押しすすめる因子と進行を抑制する働きのある因子のバランスによって厳密に制御されており、その制御のもとに各分子が時間・空間的に正しくその機能を発揮しなければならない。まず遺伝情報を正確に伝達するためには正確な DNA 複製が必須である。DNA 修復機構は増殖中の細胞において DNA 複製過程と連携することにより正確な複製に寄与しているが、その詳細な仕組みについてはよく分かっていない。特に、組換え修復経路は崩壊した複製フォークの再生や複製中に生じた一本鎖 DNA ギャップの修復に必要であると考えられており、その制御機構について主にアフリカツメガエル卵抽出液を用いて解析を行っている。

次に分裂期は細胞周期の中で最もダイナミックな時期であり、染色体の凝縮・配列・分離が起こると同時に細胞内の多くの構造が崩壊し二分された後に再構築されるが、生物はこの作業を 1 時間という短い時間でいとも簡単にこなす。しかも正確に遺伝情報を保持し続けなければならない。このドラマティックな過程を解明するため、関連遺伝子の探索とその機能解明を目的に、主に培養ヒト細胞を用いて分子生物学、細胞生物学、細胞工学的手法を駆使して研究を行っている。

現在の主なテーマは下記の通りである。

1. DNA 複製と修復のカップリング機構の解析
2. 姉妹染色分体の接着や分離に関与する新たな因子の解析
3. 細胞周期の進行を制御するユビキチン依存性蛋白分解系の解析

(2) 研究成果の発表状況

国内学会発表：

1. 橋本吉民、田中弘文、分裂期レプリソーム脱離機構の解析、第42回日本分子生物学会年会、2019年12月、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡

(3) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

橋本吉民、基盤研究(C)、「分裂期レプリソーム脱離機構の解明」、100万円、代表

(4) 学会活動への参加状況

田中弘文 加入学会：日本分子生物学会，日本生化学会

橋本吉民 加入学会：日本分子生物学会