

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(令和4年度)

Annual Report
2022

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.....	12
(Laboratory of Bioanalytical and Environmental Chemistry)	
4. 生物情報科学研究室.....	23
(Laboratory of Bioinformatics)	
5. 分子生物化学研究室.....	26
(Laboratory of Molecular and Chemical Biology)	
6. 生命物理科学研究室.....	31
(Laboratory of Computational Biophysics)	
7. 細胞情報科学研究室.....	37
(Laboratory of Cell Signaling)	
8. 言語科学研究室.....	45
(Laboratory of Language Sciences)	
9. 教職課程研究室.....	48
(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	73
(Laboratory of Applied Ecology)	
6. 生命エネルギー工学研究室	78
(Laboratory of Bioenergy Science and Technology)	

生命医科学科 (Department of Medical Sciences)

1. ゲノム情報医科学研究室	84
(Laboratory of Computational Genomics)	
2. 再生医科学研究室	93
(Laboratory of Regenerative Medicine)	
3. 分子細胞生物学研究室	98
(Laboratory of Molecular Cell Biology)	
4. 幹細胞制御学研究室	102
(Laboratory of Stem Cell Regulation)	
5. 腫瘍医科学研究室	107
(Laboratory of Oncology)	
6. 免疫制御学研究室	117
(Laboratory of Immune Regulation)	
7. 細胞制御医科学研究室	122
(Laboratory of Cellular Regulation)	

教育研究施設(Education and Research Facility)

1. 生命科学実習センター	124
(Life Science Research and Education Center)	

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。
- 3) 光学活性体合成のための新規な触媒と不斉合成反応の開発を行う。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Kawamoto, Y., Kobayashi, T., Ito, H., Total synthesis of halogenated spirocyclic polyketide ($\pm$)-actinospirol A, *Tetrahedron Lett.* 103, 153975 (2022).
2. Kanna, M., Nakatsu, Y., Yamamotoya, T., Encinas, J., Ito, H., Okabe, T., Asano, T., Sakaguchi, T., Roles of peptidyl prolyl isomerase Pin1 in viral propagation, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 3389 (2022).
3. Kawamoto, Y., Yomura, S., Karube, F., Kobayashi, T., Ito, H., The first total synthesis of Leptosperol B through stereocontrolled intramolecular 1,4-addition to construct octahydronaphthalene framework, *J. Org. Chem.* 88, 3217-3227 (2022).
4. Kawamoto, Y., Noguchi, N., Kobayashi, T., Ito, H., Total Synthesis of Lucidumone through Convenient One-pot Preparation of the Tetracyclic Skeleton by Claisen Rearrangement and Subsequent Intramolecular Aldol Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.* in press.
5. Uchida, K., Kawamoto, Y., Kobayashi, T., Ito, H., Total Synthesis of Applanatumol A, *Chem. Commun.* accepted.
6. Kobayashi, T., Teshigahara, Y., Sakakibara, M., Murakami, K., Kawamoto, Y., Ito, H., Total Synthesis of Asperaculin A, *Org. Lett.* accepted.

国内学会発表：

1. 坂口 剛正, 黒瀬 美羽子, 神名 麻智, 浅野 知一郎, 岡部 隆義, 伊藤 久央, Jeffrey Encinas, Pin1 阻害剤の SARS-CoV-2 に対する有効性とその作用機構の解明, 第 35 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム, 2022/7/8, 新潟 (オンライン)
2. 川本 諭一郎, 橘川 英輝, 小林 豊晴, 伊藤 久央, 連続アセタール環化反応を利用した Nesteretal A の不斉全合成, 第 64 回天然有機化合物討論会, 2022/9/8, 静岡
3. 余村 晨一郎, 川本 諭一郎, 軽部 楓花, 小林 豊晴, 伊藤 久央, Leptosperol B のオクタヒドロナフタレン骨格構築のための合成研究, 第 66 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2022/11/5, 沖縄

4. 早野 双葉, 神谷 昭寛, 小林 豊晴, 川本 諭一郎, 伊藤 久央, Lemnardosinane A の合成研究, 第 66 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2022/11/5, 沖縄
5. 黒瀬 美羽子, 森田 智子, 神名 麻智, 浅野 知一郎, 岡部 隆義, 伊藤 久央, Jeffrey Encinas, 坂口剛正, Pin1 阻害剤の SARS-Cov-2 に対する有効性とその作用機構の解明, 第 69 回日本ウイルス学会学術集会, 2022/11/14, 長崎
6. 内田 恭平, 川本 諭一郎, 小林 豊晴, 伊藤 久央, Applanatumol A の全合成, 第 83 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), 2022/11/26, 新津
7. 西谷 彩花, 吉村 ゆかり, 川本 諭一郎, 小林 豊晴, 伊藤 久央, Phomopsol B の合成研究, 第 83 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), 2022/11/26, 新津
8. 田中 友基, 小林 豊晴, 川本 諭一郎, 伊藤 久央, Amijiol 類の三環性骨格構築法の開発研究, 日本化学会第 103 春季年会, 2022/3/23, 野田
9. 佐藤 萌恵, 小林 豊晴, 川本 諭一郎, 伊藤 久央, 特異な骨格を有するセスキテルペノイド Purpurolide A の合成研究, 日本化学会第 103 春季年会, 2022/3/23, 野田
10. 内田 恭平, 川本 諭一郎, 小林 豊晴, 伊藤 久央, 四環性メロテルペノイド Applanatumol A の全合成, 日本薬学会第 143 年会, 2022/3/27, 札幌

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究:

1. Pin1 阻害活性化合物の最適化

学内研究担当者: 伊藤 久央

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. ビタミン B3 類似物質による神経保護メカニズムの解析

学内研究担当者: 伊藤 久央, 川本 諭一郎

共同研究者：荒木 敏之（国立精神・神経医療研究センター）

3. 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

学内研究担当者：伊藤 久央，川本 諭一郎

共同研究者：共同研究者：荒木 敏之，若月 修二，徳永 慎治（国立精神・神経医療研究センター），川田 治良，（株式会社 Jiksak Bioengineering）

（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. 小林 豊晴，基盤研究（C），「11 β -HSD1 阻害活性を有する新規多環式メロテルペノイド類の収束的合成法の開発」，80万円（直接経費），代表
2. 内田 恭平，日本学術振興会特別研究員（DC2），70万円（直接経費），代表

（5）その他の資金の導入状況

1. 伊藤 久央，AMED 慢性の痛み解明研究事業，「神経軸索保護剤による神経障害性疼痛治療法開発研究」（代表者 荒木敏之），150万円，分担
2. 伊藤 久央，AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する研究），「新型コロナウイルスに有効な治療薬としての Pin1 阻害薬の開発を加速するための基礎研究」（代表者 坂口剛正），250万円，分担。

（6）学会活動への参加状況

伊藤 久央 所属学会：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 所属学会：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 所属学会：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）受賞

1. 内田 恭平, 優秀発表賞, 第 83 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
2. 内田 恭平, 学生優秀発表賞 (口頭発表の部), 日本薬学会第 143 年会

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 (博士 (理学))
准教授 森本 高子 (博士 (理学))
講 師 関 洋一 (博士 (理学))
嘱託助教 白井 玲美奈 (博士 (生命科学))

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

原著論文:

1. Tomohiro Torii, Remina Shirai, Risa Kiminami., Satoshi Nishino, Takanari Sato, Sui Sawaguchi, Nana Fukushima, Yoichi Seki, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2022) Hypomyelinating leukodystrophy 10 (HLD10)-associated mutations of PYCR2 form large size mitochondria, inhibiting oligodendroglial cell morphological differentiation. *Neurol. Int.* 14, 1062-1080.
2. Shiori Memezawa, Takanari Sato, Arisa Ochiai, Miku Fukawa, Sui Sawaguchi, Kazunori Sango, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2022) The antiepileptic valproic acid ameliorates Charcot-Marie-Tooth 2W (CMT2W) disease-associated HARS1 mutation-induced inhibition of neuronal cell morphological differentiation through c-Jun N-terminal kinase. *Neurochem. Res.* 47, 2684-2702.
3. Takanari Sato, Remina Shirai, Mikinori Isogai, Masahiro Yamamoto, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2022) Hyaluronic acid and its receptor CD44,

acting through TMEM2, inhibit morphological differentiation in oligodendroglial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 624, 102-111.

4. Satoshi Nishino, Yoko Fujiki, Takanari Sato, Yukino Kato, Remina Shirai, Hiroaki Oizumi, Masahiro Yamamoto, Katsuya Ohbuchi, Yuki Miyamoto, Kazushige Mizoguchi, and Junji Yamauchi (2022) Hesperetin, a citrus flavonoid, ameliorates inflammatory cytokine-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Neurol. Int.* 14, 471-487.
5. Yukino Kato, Kenji Tago, Shoya Fukatsu, Miyu Okabe, Remina Shirai, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2022) CRISPR/CasRx-mediated RNA knockdown reveals that ACE2 is involved in the regulation of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Non-coding RNA* 8, 42.
6. Arisa Ochiai, Sui Sawaguchi, Shiori Memezawa, Yoichi Seki, Takako Morimoto, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2022) Knockdown of Golgi stress-responsive caspase-2 ameliorates HLD17-associated AIMP2 mutant-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Neurochem. Res.* 47, 2617-2631.
7. Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Keiichi Homma, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Shou Takashima, and Junji Yamauchi (2022) The adaptor SH2B1 and the phosphatase PTP4A1 regulate the phosphorylation of cytohesin-2 in myelinating Schwann cells in mice. *Sci. Signal.* 15, eabi5276.
8. Sui Sawaguchi, Rimi Suzuki, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2022) Hypomyelinating leukodystrophy 8 (HLD8)-associated mutation of POLR3B leads to defective oligodendroglial morphological differentiation whose effect is reversed by ibuprofen. *Neurol. Int.* 14, 212-244.
9. Sui Sawaguchi, Kenji Tago, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Masahiro Yamamoto, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2022) Hypomyelinating leukodystrophy 7 (HLD7)-associated mutation of POLR3A is related to defective oligodendroglial cell differentiation, which is ameliorated by ibuprofen. *Neurol. Int.* 14, 11-33.
10. Kotaro Furuya, Yuki Katsumata, Masayuki Ishibashi, Yutaro Matsumoto, Takako Morimoto, Toru Aonishi. (2022) Computational model predicts the neural mechanisms of prepulse inhibition in *Drosophila* larvae. *Sci. Rep.* 12, 15211.

国内学会発表：

1. Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Shuji Takada, Hironori Katoh, and Junji Yamauchi, Rnd2 differentially regulates oligodendrocyte myelination at different developmental periods. 日本神経科学会・日本神経化学会合同年会, 2022/7, 沖縄 (オンライン・ハイブリッド)
2. 宮本 幸, 山内淳司. サイトヘジン 2 (Arf6 交換因子) -SH2B1 (アダプター) -PTP4A1 (ホスファターゼ) からなるシグナル複合体による末梢神経系の有髄神経発生とその関係疾患の治療標的分子としての基礎的な役割 (シンポジウム: 企画/座長 三五一憲, 山内淳司), 日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋
3. 加藤有希乃, 白井玲美奈, 多胡 憲治, 山内淳司. SARS-CoV-2 受容体である ACE2 は, Ras を制御することでオリゴデンドロサイトの分化を制御する, 日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋
4. 大川真歩, 白井玲美奈, 山内淳司. 遺伝性のオリゴデンドロサイト疾患 (大脳白質変性症) における UFM 化経路の検証, 日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋
5. 深津翔矢, 加藤 裕教, 白井玲美奈, 山内淳司, Rnd2 は Pragmin を介してオリゴデンドロサイトの分化を制御する, 日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋
6. 府川実紅, 白井玲美奈, 山内淳司, 新規の小胞体由来タンパク質が神経細胞から分泌され, その分化を阻害する, 日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋
7. 山内淳司. ヘスペリジンは炎症性サイトカインによるオリゴデンドログリア細胞の分化阻害を改善する, 日本ヘスペリジン研究会, 2022/11, お茶の水
8. Sui Sawaguchi, Junji Yamauchi, Hypomyelinating leukodystrophy 8 (HLD8)-associated mutation of POLR3B leads to defective oligodendroglial morphological differentiation whose effect is reversed by ibuprofen. 日本分子生物学会大会, 2022/11, 幕張

9. Yoichi Seki, Nobuki Okabe, Tatsuhiro Yamamoto, Naoya Fujimoto, and Junji Yamauchi, The hoverfly *Episyrphus balteatus* as a neuroethological model for flower pollination and aphid detection. 日本比較生理生化学会, 2022/22, 高知
10. 福島那奈, 白井玲美奈, 山内淳司. Rab7B のノックダウンはオリゴデンドロサイト変性疾患を再現する薬理モデルを改善する (ワークショップ) 日本ミエリン研究会, 2023/2, 横浜
11. 加藤有希乃, 白井玲美奈, 山内淳司. SARS-CoV-2 受容体 ACE2 のオリゴデンドロサイトにおける役割 (ワークショップ), 日本ミエリン研究会, 2023/2, 横浜
12. 深津翔矢, 白井玲美奈, 山内淳司. Rnd2 複合体はオリゴデンドロサイトの形態分化を制御する (ワークショップ), 日本ミエリン研究会, 2023/2, 横浜
13. 宮田若菜, 宮本 幸, 山内淳司. エキソサイトーシス複合体はオリゴデンドロサイトの形態分化を制御する (ワークショップ), 日本ミエリン研究会, 2023/2, 横浜

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究:

1. 「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」
学内研究担当者: 山内 淳司
共同研究者: 宮本 幸 (国立成育医療研究センター)
2. 「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」
学内研究担当者: 山内 淳司
共同研究者: 鳥居 知宏 (同志社大学大学院脳科学研究科)
3. 「人工神経組織の構築に関する研究」
学内研究担当者: 山内 淳司
共同研究者: 三五 一憲 (東京都立医学研究所)
4. 「中枢神経再生の分子機構に関する研究」
学内研究担当者: 山内 淳司
共同研究者: 緒方 徹 (国立障害者リハビリセンター/東京大学医学部整形外科)
5. 「新規中枢神経疾患治療に関する研究」

学内研究担当者：山内 淳司

共同研究者：溝口 和臣（株式会社ツムラ）

6. 「中枢神経疾患のモデルマウスの開発」

学内研究担当者：山内 淳司

共同研究者：山本 雅浩（株式会社ツムラ）

7. 「化合物による神経障害後再生に関する研究」

学内研究担当者：山内 淳司

共同研究者：下藺 利恵子（東レ株式会社）

8. 「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」

学内研究担当者：山内 淳司

共同研究者：山下 智子（田辺三菱製薬株式会社）

9. 「シナプス形成機構の解析・局所神経回路の機能解析」

学内研究担当者：森本 高子

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）

10. 「ショウジョウバエ幼虫の行動解析」

学内研究担当者：森本 高子

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）

11. 「人工神経組織の構築に関する研究」

学内研究担当者：関 洋一

共同研究者：木下 充代（総合研究大学院大学）

学内共同研究：

1. 「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」

研究担当者：森本 高子

共同研究者：尹 永淑（分子生物化学）

（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. 山内淳司，厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」分担.
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（これは取得後代表交代）.
3. 山内淳司，白井玲美奈 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業

(CREST)「クライオ電顕による DOCK シグナルソームの動的構造の解明」

4. 関洋一, 科学研究費 基盤研究 C「花認識の視覚神経機構の解明」 代表.
5. 白井玲美奈, 科学研究費 若手研究「ヒト血液脳関門のモデル構築を基礎にしたゴーシェ病神経機能障害の病態解明」 代表.
6. 白井玲美奈, 科学研究費 基盤研究 C「動脈硬化制御作用をもつ新規血管作動性物質による虚血性心疾患バイオマーカーの創出」 分担.

(6) その他の資金の導入状況

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 株式会社共同研究費, 代表
4. 山内淳司, D 株式会社共同研究費, 代表 (これは取得後代表交代)
5. 山内淳司, D 株式会社共同研究費, 代表 (これは取得後代表交代)
6. 山内淳司, 武田科学振興財団生命科学研究助成, 代表

(7) 学会活動への参加状況

山内 淳司	所属学会：日本生化学会，日本神経科学会，日本神経化学会， 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	所属学会：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
関 洋一	所属学会：日本神経科学会，日本比較生理生化学会
白井 玲美奈	所属学会：日本生化学会，日本神経化学会，日本ミエリン研 究会，日本グリア研究会，日本心血管内分泌代謝学会， 日本動脈硬化学会

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. Uchida, M., Mantoku, K., Kumata, H., Kaneyasu, N., Handa, D., Arakaki, T., Kobayashi, T., Hatakeyama, S., Shibata, Y., Kawamura, K. Source apportionment of black carbon aerosols by isotopes (^{14}C and ^{13}C) and Bayesian modeling from two remote islands in east Asian outflow region. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*, 538, 64-74, (2023), doi: 10.1016/j.nimb.2023.02.002.
2. Murakami, H., Iida, K., Oda, Y., Umemura, T., Nakajima, H., Esaka, Y., Inoue, Y., Teshima, N. Hydrophilic Interaction Chromatography-Type Sorbent prepared by

the Modification of Methacrylate-Base Resin with Polyethyleneimine for Solid-phase Extraction of Polar Compounds. *Anal. Sci.*, 39(3), 375-381 (2023), doi: 10.1007/s44211-022-00250-z.

3. Miki, Y., Murakami, H., Gotoh, M., Umemura, T., Esaka, Y., Inoue, Y., Teshima, N. Novel Chemically Cross-Linked Self-Molding Particulate Sorbents as Solid-Phase Extraction Media. *Anal. Sci.*, 39(5), 749-754 (2023), doi: 10.1007/s44211-022-00179-3.
4. Oishi, Y., Otaki, R., Iijima, Y., Kumagai, E., Aoki, M., Tsuzuki, M., Fujiwara, S., Sato, N. Diacylglycerol-*N,N,N*-trimethylhomoserine-dependent lipid remodeling in a green alga. *Chlorella kessleri*, *Commun. Biol.*, 5 (1), 19 (2022), doi: 10.1038/s42003-021-02927-z.
5. Miki, Y., Murakami, H., Iida, K., Umemura, T., Esaka, Y., Inoue, Y., Teshima, N. Preparation and Evaluation of Molding-type Solid-phase Extraction Media Binding with Commercially Available Adhesives. *Anal. Sci.*, 38(2), 307-315 (2022), doi: 10.2116/analsci.21P265.
6. Ishii, R., Morioka, K., Mizumoto, T., Yamasaki, N., Hemmi, A., Shoji, A., Murakami, H., Teshima, N., Umemura, T., Uchiyama, K., Nakajima, H. Development of Portable Fluorescence Microplate Reader Equipped with Indium Tin Oxide Glass Heater for Loop-mediated Isothermal Amplification. *Sens. Mater.*, 34, 971-985 (2022), doi: 10.18494/SAM.2022.3618.
7. Shoji, A., Nakajima, M., Morioka, K., Fujimori, E., Umemura, T., Yanagida, A., Hemmi, A., Uchiyama, K., Nakajima, H. Development of a Surface Plasmon Resonance Sensor Using an Optical Fiber Prepared by Electroless Displacement Gold Plating and Its Application to Immunoassay, *Talanta*, 240, 123162 (2022), doi: 10.1016/j.talanta.2021.123162.
8. Morioka, K., Osashima, M., Azuma, N., Qu, K., Hemmi, A., Shoji, A., Murakami, H., Teshima, N., Umemura, T., Uchiyama, K., Nakajima, H. Development of a Fluorescence Microplate Reader Using an Organic Photodiode Array with a Large Light Receiving Area, *Talanta*, 238, 122994 (2022), doi: 10.1016/j.talanta.2021.122994.

総説 著書：

1. 梅村 知也, 久保 拓也, 轟木 堅一郎, 北川 慎也. 液体クロマトグラフィー, 分析化学実技シリーズ, 共立出版, 2022, 日本分析化学会編

国内学会発表：

1. 竹本 尚史, 熊田 英峰, 梅村 知也. 土壌中遊離型エルゴステロールと真菌由来リン脂質脂肪酸の関係, 日本生態学会第 70 回全国大会, 仙台国際センター, 2023/3/17-21, (オンライン+現地ハイブリッド開催, オンライン参加)
2. 青木 元秀, 不破 瞳, 梅村 知也, 沖野 晃俊. 大気圧プラズマ処理が生物の脂質組成に及ぼす影響の解析, 令和 4 年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会. 2023/3/3. 東京工業大学すずかけ台キャンパス (横浜)
3. 梅村 知也 (依頼公演). 金属及び金属酸化物のナノ構造基板の作製とレーザー脱離イオン化質量分析イメージングへの応用, 第 2 回生体分子ナノ解析・イメージング研究会 (BioNI), 2022/12/16-17 (関西学院大学三田キャンパス)
4. 田中 杏奈, 落合 陽香, 熊田 英峰, 梅村 知也. ペンタフルオロベンジルエステル誘導体化-GC/MS 法を用いたアミノ酸分析法の構築, 新アミノ酸分析研究会第 12 回学術講演会, 2022/12/9, 大田区産業プラザ PiO
5. 落合 陽香, 田中 杏奈, 平野 沙恵, 熊田 英峰, 梅村 知也. ペンタフルオロベンジル誘導体化-GC/MS 法によるアミノ酸一斉分析にむけた誘導体化物の安定性評価, 新アミノ酸分析研究会第 12 回学術講演会, 2022/12/9, 大田区産業プラザ PiO
6. Akitoshi Okino, Takashi Ohta, Yuya Shimizu, Kai Fukuchi, Motohide Aoki, Mikio Shimada, Yoshihisa Matsumoto, Tomonari Umemura, Takafumi Hirata. Trace Element Analyzer in Single Human Cells Using Flow Cytometer and High Temperature Plasma Mass Spectrometer, 第 32 回日本 MRS 年次大会国際シンポジウム, 2022/12/5-7, 産業貿易センター他 (横浜)
7. 有田 俊輔, 渡邊 未峰, 石田 千晶, 近藤 啓太, 内田 達也, 安井 隆雄, 梅村 知也, ホスホン酸誘導体を化学修飾した酸化亜鉛ナノワイヤプレートの超薄層クロマトグラフィーへの応用, 第四回 生体膜デザインコンファレンス, 2022/12/5, 東京たま未来メッセ (東京)
8. 西原雅史, 石田 千晶, 渡邊 未峰, 森岡 和大, 内田 達也, 東海林 敦, 梅村 知也, 白金スパッタスライドガラスを用いた表面支援レーザー

脱離イオン化質量分析による二層構造の成分分析の可能性，第四回 生体膜デザインコンファレンス，2022/12/5，東京たま未来メッセ（東京）

9. 打越 大雅，石田 千晶，渡邊 未峰，内田 達也，東海林 敦，安井 隆雄，梅村 知也，酸化亜鉛ナノワイヤを基軸としたレーザー脱離イオン化質量分析における再現性の獲得と直径が及ぼすイオン化効率の影響の調査，第四回 生体膜デザインコンファレンス，2022/12/5，東京たま未来メッセ（東京）
10. 馬島 露子，田本 流那，相馬 美紀，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を足場とした線維芽細胞の球状形態培養と機能促進，第9回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム，2022/11/20，東薬大（東京）
11. 庄司 拓海，合田 奈央，田中 彩衣，青木 元秀，熊田 英峰，梅村 知也，内田 達也，アシルセラミドの存在量はヒト表皮角層の深さ方向に依存する，第9回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム，2022/11/20，東薬大（東京）
12. 合田 奈央，庄司 拓海，田中 彩衣，青木 元秀，熊田 英峰，梅村 知也，内田 達也，腕三部位におけるヒト表皮角層中セラミド成分の多変量解析，第9回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム，2022/11/20，東薬大（東京）
13. 石田 千晶，渡邊 未峰，森岡 和大，東海林 敦，嶋田 泰佑，安井 隆雄，梅村 知也，再現性の高いレーザー脱離イオン化質量分析を実現するための酸化亜鉛ナノワイヤプレートの開発，令和4年度 日本分析化学会関東支部若手交流会，2022/11/12，日本大学津田沼キャンパス（千葉）
14. 梅村 知也（依頼公演），分離と検出を一枚のプレートで実現する酸化亜鉛ナノワイヤの魅力，第53回中部化学関係学協会支部連合秋季大会，2022/11/5-6（オンライン開催）
15. 福智 魁，太田 高志，清水 祐哉，前本 佑樹，青木 元秀，梅村 知也，千葉 光一，沖野 晃俊，単一細胞分析用赤外線脱溶媒装置における高いドロレット周波数での脱溶媒効果の調査，プラズマ分光分析研究会第117回講演会，2022/10/13，友の会福祉会館（八戸）

16. 清水 祐哉, 吉田 大輝, 福智 魁, 太田 高志, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 複数条件での連続的な発光分光分析に向けた 3 段階強度変調プラズマの生成, プラズマ分光分析研究会 第 117 回講演会, 2022/10/13, 友の会福祉会館 (八戸)
17. 有田 俊輔, 渡邊 未峰, 石田 千晶, 近藤 啓太, 内田 達也, 安井 隆雄, 梅村 知也, ホスホン酸誘導体を用いた酸化亜鉛ナノワイヤの化学修飾と超薄層クロマトグラフィーへの応用, プラズマ分光分析研究会 第 117 回講演会, 2022/10/13, 八戸市 友の会福祉会館 (青森) + Zoom ライブ配信
18. 西原 雅史, 石田 千晶, 渡邊 未峰, 森岡 和大, 内田 達也, 東海林 敦, 梅村 知也, 白金蒸着スライドガラスを用いた表面支援型レーザー脱離イオン化質量分析による指紋分析の可能性, プラズマ分光分析研究会 第 117 回講演会, 2022/10/13, 八戸市 友の会福祉会館 (青森) + Zoom ライブ配信
19. 打越 大雅, 渡邊 未峰, 石田 千晶, 内田 達也, 東海林 敦, 森岡 和大, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, 酸化亜鉛ナノワイヤ被覆ガラスプレートの作製とその表面支援型レーザー脱離イオン化特性の評価, プラズマ分光分析研究会 第 117 回講演会, 2022/10/13, 八戸市 友の会福祉会館 (青森) + Zoom ライブ配信
20. 近藤 美鞠, 青木 元秀, 平井 一帆, 相模 拓, 伊藤 凌, 都筑 幹夫, 佐藤 典裕, シアノバクテリアの新規中性脂質合成能欠損株の生理生化学的解析, 日本植物学会第 86 回大会, 2022/9/15, 17-19, 京都府立大学下鴨キャンパス (京都)
21. 石田 千晶, 渡邊 未峰, 内田 達也, 森岡 和大, 東海林 敦, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, 酸化亜鉛ナノワイヤプレートを用いたレーザー脱離イオン化質量分析における試料負荷方法の検討, 日本分析化学会 第 71 年会, 2022/9/14-16, 岡山大学津島キャンパス (岡山)
22. 渡邊 未峰, 石田 千晶, 内田 達也, 東海林 敦, 森岡 和大, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, 様々な結晶形状を持つ超薄層酸化亜鉛プレートの分離特性評価, 日本分析化学会 第 71 年会, 2022/9/14-16, 岡山大学津島キャンパス (岡山)

23. 福智 魁, 太田 高志, 清水 祐哉, 前本 佑樹, 青木 元秀, 梅村 知也, 千葉 光一, 沖野 晃俊, 単一細胞分析用赤外線脱溶媒装置におけるドロブレット周波数と脱溶媒効果の関係調査, 日本分析化学会 第 71 年会, 2022/9/14-16, 岡山大学津島キャンパス (岡山)
24. 清水 祐哉, 吉田 大輝, 福智 魁, 太田 高志, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 複数元素の高感度分析に向けた 3 段階強度変調マイクロプラズマの特性測定, 日本分析化学会 第 71 年会, 2022/9/14-16, 岡山大学津島キャンパス (岡山)
25. 福智魁, 太田高志, 清水祐哉, 前本佑樹, 青木元秀, 梅村知也, 沖野晃俊. 赤外線を用いた単一細胞分析用ドロブレットの高速脱溶媒, 電気学会 東京支部主催 第 12 回学生研究発表会, 2022/8/26, オンライン開催
26. 清水 祐哉, 吉田 大輝, 福智 魁, 太田 高志, 青木 元秀, 梅村 知也, 平田 岳史, 千葉 光一, 沖野 晃俊. 複数元素の高感度分析のための強度変調マイクロプラズマの特性測定, プラズマ分光分析研究会若手セミナー, 2022/7/2, つくば国際会議場 (茨城)
27. 福智 魁, 太田 高志, 清水 祐哉, 前本 佑樹, 青木 元秀, 梅村 知也, 平田 岳史, 千葉 光一, 沖野 晃俊. メタルサイトメーターの開発計画と赤外線脱溶媒装置の開発状況, プラズマ分光分析研究会若手セミナー, 2022/7/2, つくば国際会議場 (茨城)
28. 清水 祐哉, 吉田 大輝, 福智 魁, 太田 高志, 青木 元秀, 梅村 知也, 平田 岳史, 千葉 光一, 沖野 晃俊. 複数元素の高感度分析に向けた 3 段階強度変調マイクロプラズマ, プラズマ分光分析研究会 2022 つくばセミナー, 2022/6/30-7/1, つくば国際会議場 (茨城)
29. 福智 魁, 太田 高志, 清水 祐哉, 前本 佑樹, 青木 元秀, 梅村 知也, 平田 岳史, 千葉 光一, 沖野 晃俊. メタルサイトメーターの開発計画, プラズマ分光分析研究会 2022 つくばセミナー, 2022/6/30-7/1, つくば国際会議場 (茨城)
30. 打越 大雅, 渡邊 未峰, 石田 千晶, 近藤 啓太, 内田 達也, 小川 寛之, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, 酸化亜鉛ナノワイヤプレー

トを用いた表面支援レーザー脱離イオン化質量分析，プラズマ分光分析研究会 2022 つくばセミナー，2022/6/30-7/1，つくば国際会議場（茨城）

31. 前本 佑樹，前田 萌羽，青木 元秀，宇山 徹，梅村 知也，上田 夏生，吉田 稔，伊藤 昭博．新規ドーパミンアシル基転移酵素の同定，第 64 回日本脂質生化学会，2022/6/23-24，昭和大学上條記念館（東京）
32. 熊田英峰，内田昌男，万徳佳菜子．高緯度北極圏土壌における CT0-375 分離ブラックカーボン(BC)の ^{14}C プロファイル，環境化学物質 3 学会合同大会（第 30 回環境化学討論会），2022/6/14-16，富山国際会議場（富山）
33. 渡邊未峰，石田千晶，近藤啓太，東海林敦，森岡和大，小川覚之，嶋田泰佑，安井隆雄，梅村知也，酸化亜鉛ナノワイヤを分離場とする超薄層クロマトグラフィーにおける展開速度の改善，第 29 回クロマトグラフィーシンポジウム，2022/6/8-10，石垣市民会館（石垣）
34. 石田 千晶，渡邊 未峰，近藤 啓太，内田 達也，嶋田 泰佑，安井隆雄，梅村 知也．レーザー脱離イオン化質量分析における酸化亜鉛ナノワイヤプレートのレーザー脱離およびイオン化特性の評価，第 82 回分析化学討論会，2022/5/14-15，茨城大学水戸キャンパス（茨城）
35. 渡邊 未峰，石田 千晶，近藤 啓太，内田 達也，嶋田 泰佑，安井隆雄，梅村 知也．酸化亜鉛製のナノワイヤを分離場とする TLC の分離特性の評価，第 82 回分析化学討論会，2022/5/14-15，茨城大学水戸キャンパス（茨城）
36. 田中 杏奈，平野 沙恵，熊田 英峰，梅村 知也．GC/MS による遊離アミノ酸分析の前処理としてのペンタフルオロベンジルエステル誘導体化法の反応系比較，第 82 回分析化学討論会，2022/5/14-15，茨城大学水戸キャンパス（茨城）
37. 熊田 英峰，廣瀬 歩美，嶋澤 雅光，宮城 清弦，日高 八重，江坂幸宏，原 英彰，梅村 知也．第 82 回分析化学討論会，2022/5/14-15，茨城大学水戸キャンパス（茨城）

38. 熊田 英峰, 渋田 陽子, 林 菜那, 梅村 知也. 唾液中短鎖脂肪酸 (SCFAs) のベンジルエステル誘導体化-GC/MS 法による分析法の構築, 第 82 回分析化学討論会, 2022/5/14-15, 茨城大学水戸キャンパス (茨城)
39. 清水 祐哉, 石川 雄大, 柳井 優作, 吉田 大輝, 太田 高志, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊. 複数元素の高感度分析を連続的に実現するための, 強度変調マイクロプラズマの生成実験, 第 82 回分析化学討論会, 2022/5/14-15, 茨城大学水戸キャンパス (茨城)
40. 太田 高志, 柳井 優作, 清水 祐哉, 前本 佑樹, 青木 元秀, 岩井 貴弘, 梅村 知也, 千葉 光一, 沖野 晃俊. ICP 質量/発光分析用赤外線ドロプレット脱溶媒装置の集光光学系の検討, 第 82 回分析化学討論会, 2022/5/14-15, 茨城大学水戸キャンパス (茨城)

国外学会発表：

1. Fukuchi, K, Ohta, T, Shimizu, Y, Aoki, M, Umemura, T, Okino, A, Effect of gas species and flow rate on desolvation in droplet sample injection ICP- MS for single cell analysis, the 2023 European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry (EWCPS2023), January 29-February 3, 2023, Ljubljana, Slovenia.
2. Okino, A, Ohta, T, Shimizu, Y, Fukuchi, K, Aoki, M, Shimada, M, Matsumoto, Y, Umemura, T. Development of High-Throughput and High-Sensitive Single Cell Analysis System using Flow Cytometer and Inductively Coupled Plasma, International Congress on Pure & Applied Chemistry Kota Kinabalu 2022 (ICPAC KK 2022), November 22-27, 2022, The Magellan Sutura Resort, Sabah, Malaysia.
3. Xu, M, Fukuyama, Y, Ryu, C, Aoki, M, Okino, A. Developments of air purification device featured with dielectric barrier discharge for VOCs abatements, The 7th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE2022) , November 25, 2022, Online and On-demand, Japan.
4. Shimizu, Y, Fukuchi, K, Ohta, T, Maemoto, Y, Aoki, M, Umemura, T, Kawata, Y, Okino, A, Droplet desolvation system for high sensitivity single human cell

introduction to ICP AES/MS, The 7th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE2022), November 25, 2022, Online and On-demand, Japan.

5. Kumata, H, Uchida, M, Saha, M, Mantoku K, Kobayashi, T, Okuda, T, Shibata, Y, Takada, H, Source apportionment of atmospheric and sedimentary PAHs from Kolkata, India by using compound-class-specific radiocarbon analysis (CCSRA), The 24th Radiocarbon and the 10th Radiocarbon & Archaeology Conferences, Sept 11-16, 2022, ETH Zurich, Switzerland.
6. Aoki, M, Zhu, Y, Yasui, T, Okino, A, Umemura, T, Development of ICP-MS sampling equipment for single cell elemental analysis, The 8th International Symposium on Metallomics (ISM-8), July 11-14, 2022, Kanazawa, Japan.
7. Ohta, T, Yanagii, Y, Shimizu, Y, Kawade, K, Maemoto, Y, Aoki, M, Iwai, T, Umemura, T, Chiba, K, Okino, A, Development of an Infrared Droplet Desolvation System for Single Human Cell Introduction to ICP-AES/MS, The 8th International Symposium on Metallomics (ISM-8), July 11-14, 2022, Kanazawa, Japan.
8. Shimizu, Y, Ishikawa, Y, Yanagii, Y, Yoshida, D, Ohta, T, Aoki, M, Umemura, T, Okino, A, Inverter-modulated microplasma excitation source for high sensitive analysis of various elements, The 8th International Symposium on Metallomics (ISM-8), July 11-14, 2022, Kanazawa, Japan.

特許関連：

1. 安井 隆雄, 馬場 嘉信, 青木 元秀, 梅村 知也. サンプル中の元素の質量分析方法, 該質量分析方法に用いる分析用デバイス, および, サンプル捕捉用キット, 特許第 7199054 号 (登録日 令和 4 年 12 月 22 日)

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「神経変性疾患における網羅定量プロテオミクス解析」
学内研究担当者：梅村 知也
共同研究者：小川 覚之 (東京大学)
2. 「単一細胞元素分析技術の構築に関する研究」
学内研究担当者：梅村 知也, 青木 元秀

共同研究者：稲垣 和三，朱 彦北（産業技術総合研究所）

3. 「セラミド成分の一斉分析」

学内研究担当者：内田 達也，青木 元秀

共同研究機関：（株）伊勢半

4. 「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」

学内研究担当者：熊田 英峰，梅村 知也

共同研究者：藤森 英治（環境調査研修所）

5. 「大気圧プラズマの応用分析および単一細胞元素分析技術の構築に関する研究」

学内研究担当者：青木 元秀，梅村 知也

共同研究者：沖野 晃俊（東京工業大学）

学内共同研究：

1. 「円石藻の石灰化機構の解明」

研究担当者：内田 達也

共同研究者：藤原 祥子（環境応用植物学）

2. 「HeLa 細胞ゴルジ体中のステロール分析」

研究担当者：熊田 英峰，梅村 知也

共同研究者：若菜 裕一，多賀谷 光男（分子細胞生物学）

3. 「単一細胞代謝物抽出技術に関する研究」

研究担当者：熊田 英峰，梅村 知也

共同研究者：渡邊 一哉，高妻 篤史（生命エネルギー工学）

4. 「微細藻類の脂質の質量分析」

研究担当者：青木 元秀

共同研究者：佐藤 典裕，藤原 祥子（環境応用植物学）

（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）「酸化亜鉛ナノワイヤを基軸とする分離計測技術の開拓」440 万円，代表
2. 梅村 知也，科学研究費補助金 基盤研究（S）「超高感度ハイスループット単一細胞元素分析システム開発と単一細胞メタロミクスの創成」（研究代表者 東京工業大学 沖野 晃俊）100 万円，分担
3. 熊田 英峰，科学研究費補助金 基盤研究（B）「バイオマス燃焼起源有機分子マーカー・BC を用いた北極ツンドラ火災の検出手法の開発」390 万円，代表

4. 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一の開発」(研究代表者 東京農工大学 高田 秀重) 30 万円, 分担
5. 青木 元秀, 科学研究費補助金 基盤研究 (C)「細胞内共生成立過程における脂質代謝分析のためのリピドミクス解析基盤創製と機能解明」80 万円, 代表
6. 青木 元秀, 科学研究費補助金 基盤研究 (S)「超高感度ハイスループット単一細胞元素分析システム開発と単一細胞メタロミクスの創成」(研究代表者 東京工業大学 沖野 晃俊) 60 万円, 分担

(5) 学会活動への参加状況

梅村 知也 所属学会：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 所属学会：日本化学会、日本生物工学会

熊田 英峰 所属学会：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、アメリカ化学会、クロマトグラフィー科学会、新アミノ酸分析研究会

青木 元秀 所属学会：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

(6) 受賞

1. 西原 雅史, プレゼンテーション賞, プラズマ分光分析研究会 第 117 回講演会, 2022/10/13
2. 打越 大雅, アフタヌーンセミナープレゼンテーション 激励賞, プラズマ分光分析研究会 2022 筑波セミナー, 2022/6/30-7/1

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. またデータサイエンスと機械学習の手法を用いて, *in silico* で薬物動態 (ADME) や毒性を考慮した医薬品の設計を行っている.
- 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, 位相幾何学, AI (人工知能) 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, 分子の論理的構造設計やトポロジー解析に応用している.

(2) 研究成果の発表状況

総説 著書:

1. 小島 正樹, 松村 義隆, タンパク質変性データの熱力学的解析, 東京薬科大学研究紀要 **26**, 74-78 (2023)

国内学会発表:

1. 五味 晶彦, 脇 萌々花, 坂田 喬亮, 小島 正樹. データサイエンスに基づく COVID-19 治療薬の ADMET 特性と薬物有害反応標的の予測, 第 31 回日本バイオイメージング学会学術集会, 2022/9, 大阪

2. 佐々木 真大, 黒川 景, 小島 正樹. ゲノム解析に基づくコロナウイルス感染症の pandemic 予測, 第 31 回日本バイオイメーjing学会学術集会, 2022/9, 大阪
3. 松村 義隆, 井上 広大, 墨野倉 誠, 久保 美香子, 出村 茉莉子, 市岡 隆幸, 森本 康幹, 田代 充, 石橋 健一, 大野 尚仁, 服部 峰之, 小島 正樹. 物理化学的手法と計算機シミュレーションによるアガリクス由来 β グルカンの立体構造観測, 第 31 回日本バイオイメーjing学会学術集会, 2022/9, 大阪
4. Kouchi, Z., Kojima, M. *In silico* analysis of neuronal RhoGAP functions. 2022 年日本バイオイノフォーマティクス学会年会第 11 回生命医薬情報学連合大会, 2022/9, 大阪

国外学会発表：

1. Konno, S., Kobayashi, K., Senda, M., Funai, Y., Seki, Y., Tamai, I., Schäkel, L., Sakata, K., Thanigaimalai, P., Taguchi, A., Taniguchi, A., Gütschow, M., Müller, C., Takeuchi, K., Hirohama, M., Kawaguchi, A., Kojima, M., Senda, T., Shirasaka, Y., Kamitani, W., Hayashi, Y.. SARS coronavirus 3CL protease inhibitors with an electrophilic aryl-ketone warhead. 36th European and 12th International Peptide Symposium, 2022/8, Barcelona

(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」
学内研究担当者：小島 正樹, 松村 義隆
共同研究者：服部 峰之 (国立研究開発法人産業総合技術研究所)
2. 「高エネルギー加速器研究機構放射光共同利用実験「アルカリ活性型シゾフィランの溶液構造解析と構造転移」」
学内研究担当者：松村 義隆
3. 「発達障害に関わるタンパク質シグナル伝達系の *in silico* 解析」
学内研究担当者：小島 正樹
共同研究者：河内 全 (愛知県医療療育総合センター発達障害研究所)
4. 「メタゲノム解析に基づくウイルス感染症の pandemic 予測」

学内研究担当者：小島 正樹
共同研究者：黒川 景（愛知県立大学看護学部）

学内共同研究：

1. 「プロテアーゼ阻害剤による COVID-19 治療薬の開発」
研究担当者：小島 正樹
共同研究者：林 良雄，今野 翔（薬学部薬品化学教室）

（４）学会活動への参加状況

小島 正樹 所属学会：日本生物物理学会，日本バイオイメーjing学会
役員歴：（2021 年～理事，2000 年～評議員，2015 年～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)

准教授 藤川 雄太 (博士 (薬学))

助 教 尹 永淑 (薬学博士)

- 1) 高等植物由来の生物活性を有する天然有機化合物の探索：高等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。
- 2) 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。
- 3) 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な等は不明である。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。
- 4) 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. Yun, Y.S., Nakano, T., Fukaya, H., Hitotsuyanagi, Y., Nakamura, M., Umetsu, M., Matsushita, N., Miyake, K., Fuchino, H., Kawahara, N., Moriya, F., Ito, A., Takahashi, Y., Inoue, H. Retusone A, a Guaiane-Type Sesquiterpene Dimer from *Wikstroemia retusa* and Its Inhibitory Effects on Histone Acetyltransferase HBO1 Expression. *Molecules*. 27, 2909, 2022. doi: 10.3390/molecules27092909
2. Fujikawa, Y., Mori, M., Tsukada, M., Miyahara, S., Sato-Fukushima, H., Watanabe, E., Murakami-Tonami, Y., Inoue, H. Pi-class Glutathione S-transferase (GSTP1)-selective fluorescent probes for multicolour imaging with various cancer-associated enzymes. *ChemBioChem*. e202200443, 2022. doi: 10.1002/cbic.202200443
3. Watanabe, K., Fujikawa, Y., Murakami-Tonami, Y., Mori, M., Sakata, M., Inoue, H. Design and synthesis of versatile GSTP1-specific fluorogenic substrates for the highly sensitive detection of GSTP1 activity in living cells. *Talanta*. 251, 123796, 2023. doi: 10.1016/j.talanta.2022.123796
4. Fujikawa, Y., Terakado, K., Nezu, S., Noritsugu, K., Maemoto, Y., Ito, A., and Inoue, H. Improving reactivity of naphthalimide-based GST probe by imparting TPP cation: Development and application for live cell imaging. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 80, 129109, 2023. doi: 10.1016/j.bmcl.2022.129109

国内学会発表：

1. 藤川 雄太, 池谷 知美, 渡邊 栄太, 太田 胡桃, 椎葉 一心, 柳 茂, 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 H₂O₂ 産生系によるマイトファジーの誘導, 第 95 回日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋

2. 太田 胡桃, 藤川 雄太, 池谷 知美, 渡邊 栄太, 椎葉 一心, 柳 茂, 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 産生系を利用したマイトファジーの誘導, 第35回 日本酸化ストレス学会関東支部会, 2022/12, 東京
3. 小柴 明峰, 高瀬 翔平, 尹 永淑, 長澤 拓哉, 竹谷 孝一, 一柳 幸生, 松野 倫代, 川原 信夫, 伊藤 昭博, 井上 英史. GAS41 とヒストン H4 のタンパク質間相互作用を阻害する天然化合物の探索, 日本薬学会第143年会, 2023/3, 札幌
4. 大峰 京也, 堀内 寛人, 盛永 侑希, 小林 咲里奈, 定永 魁斗, 遠谷 修平, 佐伯 英昭, 角 公一郎, 夏目 みどり, 井上 英史. カカオ・プロシアニジンによる *C. elegans* の寿命延長における神経系の関与, 日本薬学会第143年会, 2023/3, 札幌
5. 山田 侑奈, 藤川 雄太, 大塩 聖, 椎葉 一心, 柳 茂, 井上 英史. 細胞内の鉄動態制御を可能にする鉄キレーターの開発, 日本薬学会第143年会, 2023/3, 札幌
6. 伊藤 海結, 関根 優莉奈, 正田 卓司, 橋井 則貴, 原園 景, 石井 明子, 井上 英史, 出水 庸介, エキシマー蛍光を利用した蛍光性糖鎖標識試薬の開発, 日本薬学会第143年会, 2023/3, 札幌
7. オーガナイザー 藤川 雄太, 浅沼 大祐. シンポジウム「薬学における生命指向型化学(先端的な分子イメージングを実現する機能性分子開発の最前線)」日本薬学会第143年会, 2023/3, 札幌

(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」
学内研究担当者：井上 英史
共同研究者：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」
学内研究担当者：藤川 雄太
共同研究者：丹羽 隆介 (筑波大学)
3. 「S-アデノシルメチオニン振動系の開発」

- 学内代表者 藤川 雄太
学外代表者 小松 徹（東京大学）
4. 「ウシ白血病ウイルス阻害薬の探索」
学内代表者 藤川 雄太
学外代表者 紙透 信治（麻布大学）
5. 「ミトコンドリア ROS 産生系によって誘導されるマイトファジーの評価」
学内代表者 藤川 雄太
学外代表者 椎葉 一心（学習院大学）
6. 「細胞内鉄動態を制御する鉄キレーターの開発と生物応用」
学内代表者 藤川 雄太
学外代表者 椎葉 一心（学習院大学）
7. 「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）
8. 「生薬の輸入品依存を減らす国内中山間地の家族栽培体系に関する研究開発」
学内代表者 尹 永淑
学外代表者 中根 孝久（昭和薬科大学）
学外代表者 山田 祐彰（東京農工大学）
9. 「HB01 の発現を阻害する天然物の探索」
学内代表者 尹 永淑
学外代表者 松下 暢子（麻布大学）

学内共同研究：

1. 「CHOP の制御活性を標的とした天然物の探索」
研究担当者：尹 永淑
共同研究者：高橋 滋（環境応用動物学研究室）
2. 「老化オルガノイドの作製」
研究担当者：藤川 雄太
共同研究者：長島 駿（再生医科学研究室）
3. 「骨髄単球性白血病における H0XA9 を標的とした天然物由来の阻害剤の探索」
研究担当者：尹 永淑
共同研究者：伊藤 昭博（細胞情報学研究室）

4. 「YEATS ドメインとヒストンの相互作用を標的とした化合物のスクリーニング系の確立」

研究担当者：尹 永淑

共同研究者：伊藤 昭博（細胞情報学研究室）

（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. 井上 英史，科学研究費（一般） プロシアニジンによる老化抑制のメカニズム、120 万円，研究代表者.
2. 尹 永淑，科学研究費 基盤研究(C)，（一般）「BDNF を標的としたうつ病様症状を改善する天然物由来の化合物の探索」、100 万円，研究代表者.

（6）その他の資金の導入状況

1. 尹 永淑，AMED，「生薬の輸入品依存を減らす国内中山間地の家族栽培体系に関する研究開発」，130 万円(該当時のみ)，分担.

（7）学会活動への参加状況

井上 英史 所属学会：日本生化学会（評議員），日本分子生物学会，日本薬学会，日本ケミカルバイオロジー学会

藤川 雄太 所属学会：日本薬学会、日本酸化ストレス学会，日本ケミカルバイオロジー学会，日本生化学会

尹 永淑 所属学会：日本薬学会

6. 生命物理科学研究室

(Laboratory of Computational Biophysics)

(1) スタッフ, 研究内容

教 授 高須 昌子 (理学博士)

准教授 森河 良太 (博士 (理学)) (情報教育研究センター)

助 教 野口 瑤 (博士 (生命科学))

- 1) 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: *FHL1* 遺伝子の変異が重篤な筋疾患患者において確認されている. *FHL1* タンパク質のジンクフィンガーの配位残基がチロシンに置き換わった変異体を対象に研究を進めている. 特にジンクフィンガーの配位残基が亜鉛に結合している場合と結合していない場合について, それぞれ分子動力学シミュレーションを行った. 特に重症例が報告されている H123Y と C150Y 変異体モデルにおいて, 大きな構造の変化が確認されている. また, ゼブラフィッシュ由来 *fh11* タンパク質の安定構造探索に関する計算を進めている.
- 2) 祖先配列を導入した耐熱化タンパク質のシミュレーションによる研究: シアニディオシゾン由来の Starch Branching Enzyme (CmeBE) に祖先生物のアミノ酸配列 (祖先配列) を導入することによって耐熱性の向上が実験的に示されている. そこで, 祖先配列導入による耐熱化のタンパク質の立体構造からの原因究明のために, 粗視化および全原子による分子動力学シミュレーションを行い, 野生型の CmeBE と祖先配列を導入した変異型の CmeBE の構造を解析した. 祖先配列導入型では野生型には見られない特異な水素結合の形成が観察された.
- 3) 生薬由来アルカロイドとタンパク質との結合に関する研究: 肥満症治療薬の候補として腓リパーゼ阻害剤が検討されている. 漢方に含まれる生薬のうちゴシュユより単離されたキノロンアルカロイドがブタ腓リパーゼに対して阻害活性を有することが本学薬学部の漢方資源応用学教室において実験的に示された. 本研究ではヒト腓リパーゼを対象とし, ゴシュユ由来キノロンアルカロイドのドッキングシミュレーションを行なっている. また, キノロンアルカロイドの構造活性相関を明らかにするために, 確率的自然言語モデルを利用した分子構造生成器を構築し, パラメータの調整を行なった. また, PDE5 とゴシュユ由来アルカロイドであるエボジアミンの複合体について MD シミュレーションを行なっている. エボジアミン

の結合によりタンパク質の 2 つのループ構造の構造が変化することを明らかにした。

- 4) DPD (散逸粒子動力学) 法を用いた成長するベシクルの形状変化の研究：細胞壁を持たない枯草菌等の変異株である L 型菌は，細胞分裂時において tubulation や budding のような特徴的な形状変化を示す．本研究では，DPD 粒子を用いて構築した脂質二重膜モデルを用い，脂質分子の増加によって成長するベシクルのシミュレーションを行い，その形状変化を解析した．その結果，脂質分子を増加させる脂質二重膜の層（内層・外層の片層，または両層）の違いにより，ベシクルは球形から budding または tubulation にそれぞれ変形することが示された．
- 5) 膜融合におけるナノベシクルの形状依存性の DPD 法による解析：DDS (drug delivery system) への応用の観点から，3 種類の形状 (sphere, prolate, oblate) をもつナノサイズベシクルと脂質二重層との間における膜融合のシミュレーションを，DPD 法を用いて行なった．その結果，ベシクルに内包された水粒子の流出速度および脂質二重層との融合速度は，oblate 型のベシクルが最も速く prolate 型が最も遅いことが分かった．
- 6) 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．散逸粒子動力学法を用いて，ゲルの生成過程に関するシミュレーションを行い，結合数などの解析を行った．
- 7) データ駆動型科学による高機能ポリマーの設計：確率的自然言語モデルによる分子構造生成によってポリオレフィンやポリスチレンのような 22 分類それぞれのモノマー分子構造ライブラリーを構築した．これらの分子構造は「富岳」成果創出加速プログラムにおいて MD シミュレーションが行われている．また、生分解性ポリマーとしてのセルロース誘導体について、仮想分子ライブラリーを作成した．
- 8) 酸素濃度勾配を考慮した磁性細菌の走性運動のシミュレーション：楕円体粒子をバクテリア個体とみなすストークス動力学モデルと走化性情報伝達システムを粗視化した SPECS モデルを組み合わせ，走磁性と走気性の 2 つの走性を持つ磁性細菌の運動をモデル化した．そして磁性細菌の運動に対する 2 つの走性の影響を解析し，走磁性と走気性の関係性について定量的な考察を行なった．その結果，磁性細菌のもつ磁気モーメントは，走気性による運動を適切に制御することのできる大きさであることが示され，物理的・生物学的パラメータを含めた本モデルの妥当性を確認することができた．

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Mitsuhashi H., Morikawa R., Noguchi Y. and Takasu M. Dissipative Particle Dynamics Simulations for Shape Change of Growing Lipid Bilayer Vesicles. *Life* (2023) 13, 306; <https://doi.org/10.3390/life13020306>
2. Kobayashi A., Nakajima M., Noguchi Y., Morikawa R., Matsuo Y. and Takasu M. Molecular Dynamics Simulation of the Complex of PDE5 and Evodiamine. *Life* (2023) 13, 578; <https://doi.org/10.3390/life13020578>
3. Nariyama, K., Noguchi, Y., Nakajima, M., Yamada, H., Morikawa, R., Takasu, M., and Fujiwara, S., Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation of Thermostable Starch Branching Enzyme, accepted for publication in *Proc. 13rd Int. Conf BioSci, Biochem, Bioinf.*

総説 著書：

1. 森河 良太, 山田 寛尚, 倉田 香織, 東京薬科大学における電子メールシステムの歴史と Web 3.0, 東京薬科大学研究紀要, 26 (2023) 66-73.
2. 高須 昌子, 会誌編集委員長として (巻頭言), 日本物理学会誌, 77 (2022) 589.
3. 高須 昌子, 研究室だより「東京薬科大学生命科学部 生命物理科学研究室」分子シミュレーション学会誌 アンサンブル 25 (2023) 1, 101.

国内学会発表：

1. 中島 基邦, 野口 瑤, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 林 由起子, FHL1 タンパク質の LIM2 ドメインにある亜鉛配位残基が変異することによる構造変化に関する MD シミュレーション, 日本物理学会, 2022 年 9 月 14 日, 大岡山.
2. 成山 幸助, 野口 瑤, 中島 基邦, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 藤原 祥子, 高温条件下におけるシアニディオシゾン由来 Starch Branching Enzyme の MD シミュレーション, 日本物理学会, 2022 年 9 月 14 日, 大岡山.

3. 應 佳苒, 野口 瑤, 中島 基邦, 森河 良太, 松尾 侑希子, 高須 昌子, キノロンアルカロイド類とヒト腓リパーゼのドッキングシミュレーション, 日本物理学会, 2022 年 9 月 14 日, 大岡山.
4. 関根 舞美, 中島 基邦, 野口 瑤, 森河 良太, 高須 昌子, 川原 玄理, 林 由起子, ゼブラフィッシュ由来 FHL1 タンパク質の構造解析, 日本物理学会, 2022 年 9 月 14 日, 大岡山.
5. Kosuke Nariyama, Yoh Noguch, Motokuni Nakajima, Hironao Yamada, Ryota Morikawa, Masako Takasu, Shoko Fujiwara, Molecular Dynamics Simulation of Heat-Resistant Starch Branching Enzyme under High Temperature Conditions, 日本生物物理学会年会, 2022 年 9 月 28-30 日, 函館.
6. 土屋 開音, 森河 良太, 野口 瑤, 高須 昌子, 散逸粒子動力学法による膜融合を引き起こすベシクルの形状解析, 第 10 回ソフトマター研究会, 2022 年 11 月 21-23 日, 福岡.
7. 佐藤 秀, 森河 良太, 野口 瑤, 高須 昌子, 散逸粒子動力学法による二重架橋ゲルの構造解析, 第 10 回ソフトマター研究会, 2022 年 11 月 21-23 日, 福岡.
8. 土屋 開音, 森河 良太, 野口 瑤, 高須 昌子, DPD 法を用いた膜融合におけるベシクルの形状依存性の解析, 日本物理学会 2023 年春季大会, 2023 年 3 月 22 日, オンライン.
9. 佐藤 秀, 森河 良太, 野口 瑤, 高須 昌子, 散逸粒子動力学法による二重架橋ゲルの一軸伸長シミュレーション, 日本物理学会 2023 年春季大会, 2023 年 3 月 22 日, オンライン.
10. 三橋 弘美, 森河 良太, 野口 瑤, 高須 昌子, 成長する脂質二重膜ベシクルのトポロジー変化と脂質分子の形状に関する DPD シミュレーション, 日本物理学会 2023 年春季大会, 2023 年 3 月 22 日, オンライン.
11. 成山 幸助, 野口 瑤, 中島 基邦, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 藤原 祥子, MD シミュレーションによる祖先配列を導入した Starch Branching Enzyme の構造解析, 日本物理学会 2023 年春季大会, 2023 年 3 月 22 日, オンライン.

12. 関根 舞美, 中島 基邦, 野口 瑤, 森河 良太, 高須 昌子, 川原 玄理, 林 由起子, MD シミュレーションによるゼブラフィッシュ由来 fh11 タンパク質の構造解析, 日本物理学会 2023 年春季大会, 2023 年 3 月 22 日, オンライン.
13. 深澤 亜子, 森河 良太, 野口 瑤, 高須 昌子, 酸素濃度勾配を考慮した磁性細菌の走性運動のシミュレーション, 日本物理学会 2023 年春季大会, 2023 年 3 月 22 日, オンライン.

国外学会発表：

1. Kosuke Nariyama, Yoh Noguchi, Motokuni Nakajima, Hironao Yamada, Ryota Morikawa, Masako Takasu (presenter) and Shoko Fujiwara, Molecular Dynamics Simulation of Starch Branching Enzyme with Ancestral Sequence, 18th International Conference of Computational Methods in Science and Engineering 2022, October 2022, Crete, Greece (招待講演).
2. Kosuke Nariyama, Yoh Noguchi, Motokuni Nakajima, Hironao Yamada, Ryota Morikawa, Masako Takasu and Shoko Fujiwara, Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation of Thermostable Starch Branching Enzyme, ICBBS2023, 2023.1, Tokyo.

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 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
学内研究担当者：高須 昌子, 野口 瑤
共同研究者：林 由起子 (東京医科大学 病態生理学)
2. 「機械学習を用いた高熱伝導性ポリマーの探索」
学内研究担当者：野口 瑤
共同研究者：吉田亮 (統計数理研究所)

学内共同研究：

1. 「高温平面で細胞の移動を促す線毛運動のメカニズム」
研究担当者：森河 良太
共同研究者：玉腰雅忠 (生命科学実習センター)
2. 「Branching Enzyme の耐熱化に関する構造解析」
研究担当者：高須 昌子, 野口 瑤

共同研究者：藤原祥子(環境応用植物学研究室)

3. 「ゴシユユ由来アルカロイドのシミュレーションによる結合様式の解析」

研究担当者：高須 昌子，野口 瑠

共同研究者：松尾 侑希子(薬学部，漢方資源応用学教室)

(4) 学外学生，研究生の受け入れ状況

客員研究員 糸賀 響，三橋 弘美，小林 彩芽

(5) 学会活動への参加状況

高須 昌子 所属学会：日本物理学会（理事，物理学会誌編集委員長），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

森河 良太 所属学会：日本物理学会，日本生物物理学会，日本数理生物学会

野口 瑠 所属学会：日本物理学会，人工知能学会

(6) 海外出張

1. 高須 昌子 18th International Conference of Computational Methods in Science and Engineering, 2022/10, Crete, Greece.

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 則次 恒太 (博士 (農学))
客員研究員 高瀬 翔平 (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, がんなどの様々な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シル化, メチ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し, 同定したリジンアシル化タンパク質の機能を明らかにすることにより, リジンアシル化修飾の生物学的意義の解明に挑んでいます. 加えて, 外来性化合物による新規アシル化修飾の解析にも取り組んでいます.
- 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、がんや鎌状赤血球症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. Nishigaya, Y., Takase, S., Sumiya, T., Kikuzato, K., Sato, T., Niwa, H., Sato, S., Nakata, A., Sonoda, T., Hashimoto, N., Namie, R., Honma, T., Umehara, T., Shirouzu, M., Koyama, H., Yoshida, M., Ito, A., and Shirai, F. Discovery of Novel Substrate-Competitive Lysine Methyltransferase G9a Inhibitors as Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* **66**, 4059-4085, 2023. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c02059.
2. Sekine, S., Takase, S., Hayase, R., Noritsugu, K., Maemoto, Y., Ichikawa, Y., Ogawa K., Kondoh, Y., Osada, H., Yoshida, M., and Ito, A. Identification of a derivative of the alkaloid emetine as an inhibitor of the YAP-TEAD interaction and its potential as an anticancer agent. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **87**, 501-510, 2023. doi: 10.1093/bbb/zbad022.
3. Okuda, K., Nakahara, K., Ito, A., Kumar, A., Nomura, R., Iijima, Y., Takasugi, N., Adachi, K., Shimada, Y., Fujio, S., Onuma, K., Osaki, M., Okada, F., Ukegawa, T., Takeuchi, Y., Yasui, N., Yamashita, A., Marusawa, H., Katagiri, T., Shibata, T., Uchida, K., Nakamura, T., Zhang, KYZ., Lipton, S.A., and Uehara, T. Pivotal role 1 for S-nitrosylation of DNA methyltransferase in epigenetic regulation. *Nat. Commun.* **14**, 621, 2023. doi: 10.1038/s41467-023-36232-6.
4. Takase, S., Hiroyama, T., Shirai, F., Maemoto, Y., Nakata, A., Arata, M., Matsuoka, S., Sonoda, T., Niwa, H., Sato, S., Umehara, T., Shirouzu, M., Nishigaya, Y., Sumiya, T., Hashimoto, N., Namie, R., Usui, M., Ohishi, T., Ohba, S., Kawada, M., Hayashi, Y., Harada, H., Yamaguchi, T., Shinkai, Y., Nakamura, Y., Yoshida, M., and Ito, A. A specific G9a inhibitor unveils BGLT3 lncRNA as a universal mediator of chemically induced fetal globin gene expression. *Nat. Commun.* **14**, 23, 2023. doi: 10.1038/s41467-022-35404-0.
5. Fujikawa, Y., Terakado, K., Nezu, S., Noritsugu, K., Maemoto, Y., Ito, A., and Inoue, H. Improving reactivity of naphthalimide-based GST probe by imparting TPP cation: Development and application for live cell imaging. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **80**, 129109, 2023. doi: 10.1016/j.bmcl.2022.129109.

6. Takase, S., Yun, YS., Moriya, F., Sekine, S., Yotsumoto, S., Miyake, K., Yahagi, T., Ito, A., and Inoue, H. 17 β -neriifolin from unripe fruits of *Cerbera manghas* suppressed cell proliferation via the inhibition of HOXA9-dependent transcription and the induction of apoptosis in the human AML cell line THP-1. *J. Nat. Med.* **77**, 180-187, 2023. doi: 10.1007/s11418-022-01659-6.
7. Hashimoto, K., Ide, S., Arata, M., Nakata, A., Ito, A., Ito, TK., Kudo, N., Lin, B., Nunomura, K., Tsuganezawa, K., Yoshida, M., Nagaoka, Y., and Sumiyoshi, T. Discovery of Benzylpiperazine Derivatives as CNS-Penetrant and Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **13**, 1077-1082, 2022. doi: 10.1021/acsmmedchemlett.2c00081.
8. Sasaki, K., Suzuki, M., Sonoda, T., Schneider-Poetsch, T., Ito, A., Takagi, M., Fujishiro, S., Sohtome, Y., Dodo, K., Shin-ya, K., Nakao, Y., Sodeoka, M., and Yoshida, M. A novel FRET probe visualizes the dynamic interaction between nucleosomal histone H3K9 tri-methylation and the HP1 α chromodomain in living cells. *Cell Chem. Biol.* **29**, 1153-1161, 2022. doi: 10.1016/j.chembiol.2022.05.006.
9. Yun, YS., Nakano, T., Fukaya, H., Hitotsuyanagi, Y., Nakamura, M., Umetsu, M., Matsushita, N., Miyake, K., Fuchino, H., Kawahara, N., Moriya, F., Ito, A., Takahashi, Y., and Inoue, H. Retusone A, a Guaiane-Type Sesquiterpene Dimer from *Wikstroemia retusa* and its Inhibitory Effects on Histone Acetyltransferase HBO1 Expression. *Molecules*. **27**, 2909, 2022. doi: 10.3390/molecules27092909.

国内学会発表：

1. 土肥 沙弥香, 高瀬 翔平, 尹 永淑, 三宅 克典, 矢作 忠弘, 伊藤 昭博, 井上 英史, 一柳 幸生. CBX2 とヒストン H3 のタンパク質間相互作用を標的とした天然物の探索, 日本薬学会第 143 年会, 2023/3, 札幌
2. 小柴 明峰, 高瀬 翔平, 尹 永淑, 長澤 拓哉, 竹谷 孝一, 一柳 幸生, 松野 倫代, 川原 信夫, 伊藤 昭博, 井上 英史. GAS41 とヒストン H4 のタンパク質間相互作用を阻害する天然化合物の探索, 日本薬学会第 143 年会, 2023/3, 札幌
3. 伊藤 昭博. ヒストンメチル化酵素を標的とした鎌状赤血球症治療薬の開発, 第 96 回日本薬理学会年会, 2022/11-12, 横浜 (招待講演)

4. 前田 萌羽, 前本 佑樹, 青木 元秀, 宇山 徹, 梅村 知也, 上田 夏生, 吉田 稔, 伊藤 昭博. N -アシルドーパミン合成酵素の発見, 第 45 回分子生物学会年会, 2022/11-12, 幕張
5. 則次 恒太, 玉田 南, 鈴木 健裕, 堂前 直, 伊藤 昭博. システインパルミトイル化によるリジン脱アセチル化酵素 SIRT1 の活性制御, 第 45 回分子生物学会年会, 2022/11-12, 幕張
6. 天野 日菜子, 平中 誠弥, 式田 亮史, 中田 明子, 新 真由美, 工藤 紀雄, 伊藤 孝, 伊藤 昭博, 吉田 稔, 布村 一人, 長岡 康夫, 住吉 孝明. HDAC6 選択的阻害活性を有するピリラミン誘導体の探索研究, 第 39 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2022/11, 名古屋
7. 関根 咲彩, 高瀬 翔平, 則次 恒太, 黒川 留美, 市川 保恵, 小川 健司, 松本 健, 長田 裕之, 吉田 稔, 伊藤 昭博. Hippo 経路における YAP-TEAD 間相互作用を標的とした阻害剤探索研究, 第 95 回 日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋
8. 青木 康明, 則次 恒太, 鈴木 健裕, 堂前 直, 伊藤 昭博. 外来性カルボン酸由来の新規ヒストンリジンアシル化修飾の探索, 第 32 回新薬創製談話会, 2022/9, 熱海
9. 加藤 孝大, 前本 佑樹, 五月女 宜裕, 袖岡 幹子, 眞貝 洋一, 吉田 稔, 伊藤 昭博. ヒストンメチル化酵素 SETDB1 の阻害剤探索, 第 32 回新薬創製談話会, 2022/9, 熱海
10. 鈴木 健裕, 則次 恒太, 伊藤 昭博, 堂前 直. 転写因子 TEAD の新規翻訳後修飾リジン長鎖アシル化, 日本プロテオーム学会 2022 年大会, 2022/8, 相模原
11. 伊藤 昭博. 食品添加物に特化した限定エクスポソーム研究, 第 49 回日本毒性学会学術年会, 2022/6-7, 札幌 (招待講演)
12. 関根 咲彩, 高瀬 翔平, 則次 恒太, 長田 裕之, 吉田 稔, 伊藤 昭博. YAP-TEAD 間相互作用を標的とした阻害剤開発, 第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2022/6-7, 金沢

- 1 3. 則次 恒太, 堂前 直, 吉田 稔, 伊藤 昭博. リジン長鎖アシル化修飾による転写因子 TEAD の機能制御機構の解析, 第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2022/6-7, 金沢
- 1 4. 高瀬 翔平, 大石 智一, 大庭 俊一, 川田 学, 吉田 稔, 伊藤 昭博. ヒストンメチル化酵素 G9a 阻害剤 RK-701 による白血病細胞の増殖抑制機構, 第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2022/6-7, 金沢
- 1 5. 清水 勇希, 則次 恒太, 鈴木 健裕, 小池 晃太, 閼 孝介, 袖岡 幹子, 堂前 直, 伊藤 昭博. ソルビン酸により惹起されるヒストンリジンソルビル化修飾による遺伝子発現制御, 第 15 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2022/6, 福岡
- 1 6. 伊藤 昭博, 高瀬 翔平, 寛山 隆, 白井 文幸, 西ヶ谷 洋輔, 角谷 龍展, 中田 明子, 園田 健, 丹羽 英明, 梅原 崇史, 中村 幸夫, 吉田 稔. 鎌状赤血球症治療薬創製を目指したヒストンメチル化酵素 G9a 阻害剤の開発, 日本ケミカルバイオロジー学会第 16 回年会, 2022/5-6, 富山

国外学会発表：

1. Hakuno F, Isogai M, Yanano R, Nishi H, Fukushima S, Matsumoto E, Kawakami T, Nakura T, Ito A, Kataoka N, Takahashi S. Alternative splicing regulation of insulin receptor (IR) in response to amino acid, Gordon Research Conference, 2023/3, Ventura, USA
2. Kota Noritsugu, Takehiro Suzuki, Yasue Ichikawa, Kenji Ohgane, Naoshi Dohmae, Minoru Yoshida, Akihiro Ito. Lysine long-chain fatty acylation regulates the TEAD transcription factor in Hippo signaling pathway, ChemBioNara2023, 2023/2, Nara, Japan
3. Takashi Ohta, Yusaku Yanagii, Yuya Shimizu, Kiori Kawade, Yuki Maemoto, Motohide Aoki, Takahiro Iwai, Tomonari Umemura, Koichi Chiba, Akitoshi Okino. Development of an Infrared Droplet Desolvation System for Single Human Cell Introduction to ICP-AES/MS. The 8th International Symposium on Metallomics (ISM-8), 2022/7, Kanazawa, Japan

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. ヒストンメチル化酵素を標的とした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
共同研究者：白井 文幸，吉田 稔（理化学研究所）
2. SIRT2 阻害剤の開発研究
学内研究担当者：前本 佑樹，伊藤 昭博
共同研究機関：吉田 稔（理化学研究所）
3. 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：前本 佑樹，則次 恒太，伊藤 昭博
共同研究機関：堂前 直，どど 孝介（理化学研究所）
4. システイン修飾に関する研究
学内研究担当者：伊藤 昭博
共同研究機関：上原 孝（岡山大学）
5. 環境化学物質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
共同研究機関：どど 孝介，堂前 直（理化学研究所），熊谷 嘉人（筑波大学）
6. YAP-TEAD を標的としたケミカルバイオロジー研究
学内研究担当者：高瀬 翔平，伊藤 昭博
共同研究機関：吉田 稔（理化学研究所）
7. ヒストンメチル化酵素阻害剤の探索
学内研究担当者：伊藤 昭博
共同研究機関：眞貝 洋一，吉田 稔（理化学研究所）
8. 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
共同研究機関：亀井 宏泰（金沢大学）
9. YEATS ドメイン阻害剤の開発研究
学内研究担当者：高瀬 翔平，伊藤 昭博
共同研究機関：梅原 崇，吉田 稔（理化学研究所）

学内共同研究：

1. ヒストンメチル化酵素を標的とした血液がん治療薬の開発
研究担当者：高瀬 翔平，伊藤 昭博

- 共同研究者：小林 大貴，原田 浩徳（腫瘍医科学研究室）
2. 内因性脂質代謝物に関する研究
研究担当者：前本 佑樹，伊藤 昭博
共同研究者：青木 元秀，梅村 知也（生命分析化学研究室）
3. H0XA9 を標的とした天然物由来阻害剤の探索
研究担当者：高瀬 翔平，伊藤 昭博
共同研究者：尹 永淑（分子生物化学研究室）
4. クロモドメインを標的とした天然物由来阻害剤の探索
研究担当者：高瀬 翔平，伊藤 昭博
共同研究者：尹 永淑（分子生物化学研究室）
5. YEATS ドメインを標的とした天然物由来阻害剤の探索
研究担当者：高瀬 翔平，伊藤 昭博
共同研究者：尹 永淑（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 基盤研究(S), 「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」, (研究代表者 吉田稔), 400 万円, 分担.
2. 伊藤 昭博, 科学研究費 基盤研究(S), 「環境中親電子物質エクソソームとそれを制御する活性イオウ分子」, (研究代表者 熊谷嘉人), 300 万円, 分担.
3. 前本 佑樹, 科学研究費 若手, 「希少修飾を介した革新的なトランスフェリンレセプター制御メカニズムの解明」, 170 万円, 研究代表者.
4. 高瀬 翔平, 科学研究費 特別研究員奨励費, 「ヒストンメチル化酵素 G9a を分子標的とした疾患治療法の開発」, 90 万円, 研究代表者.

（５）学会活動への参加状況

伊藤 昭博 所属学会：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，日本癌学会，日本薬学会，日本薬理学会，日本ケミカルバイオロジー学会，日本農芸化学会，日本エピジェネティクス研究会，日本毒性学会，日本エピジェネティクス研究会

役員歴：日本がん分子標的治療学会（評議員），日本ケミカルバイオロジー学会（世話人），日本毒性学会（評議員），日本毒性学会付加体科学部会（常任幹事），日本薬理学会（評議員）

前本 佑樹 所属学会：日本生化学会，日本農芸化学会，日本脂質生化学会

則次 恒太 所属学会：日本農芸化学会，日本分子生物学会，日本がん分子標的治療学会，日本エピジェネティクス研究会

高瀬 翔平 所属学会：日本がん分子標的治療学会，日本ケミカルバイオロジー学会，日本農芸化学会，日本エピジェネティクス研究会，日本薬学会，日本生化学会

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.

- 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) 中間言語語用論
- 5) 言語景観研究

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Kobayashi, K., Hagiwara, A. Information That Promotes the Students' Uses of Appropriate Metadiscourse Markers and Moves in a Writing Task for Japanese Natural Science Majors. *Annual Report of JACET-SIG on ESP*. 24, 4-17, 2023.
2. 小林薫, 萩原明子. 科学論文で使用する談話標識の分析—科学英語教育への示唆—. 社会言語科学会第 47 回大会発表論文. 47, 103-106, 2023.
3. 萩原明子, 中村純子. 電子メールによる日本人大学生と中国人日本語学習者による弔意・見舞いの示し方の相違. 社会言語科学会第 47 回大会発表論文. 47, 67-70, 2023.
4. Hagiwara, A., Gonja, C., Kobayashi, K. A comparative corpus study on the use of personal pronouns in Japanese high school English textbooks. 東京薬科大学紀要. 26, 17-23, 2023.

国内学会発表：

1. Kobayashi, K., Hagiwara, A. Teaching frame markers for writing research reports. 48th Annual International Conference on Language Teaching and Learning & Educational Materials Exhibition, 2022 年 11 月, 福岡県福岡市.
2. 星野裕子. サイエンス専攻大学生の文学科目履修考察—背景・問題点・方法論を中心に—, 国際融合文化学会, 2023 年 1 月, 神奈川県熱海市.
3. 小林薫, 萩原明子. 科学論文で使用する談話標識の分析—科学英語教育への示唆—, 社会言語科学会第 47 回大会, 2023 年 3 月, 埼玉県川越市.
4. 萩原明子, 中村純子. 電子メールによる日本人大学生と中国人日本語学習者による弔意・見舞いの示し方の相違, 社会言語科学会第 47 回大会, 2023 年 3 月, 埼玉県川越市.

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 生命科学分野の英語コーパス研究

学内研究担当者：萩原 明子

共同研究者：小林 薫（東京農業大学生命科学部），内藤 麻緒
（聖マリアンナ医科大学）

2. 日本語母語話者、日本語学習者間での書き言葉の比較研究

学内研究担当者：萩原 明子

共同研究者：中村 純子（松本大学）

(4) 学外学生、研究生の受け入れ状況

客員研究員：権蛇 千香（マラヤ大学大学院博士課程）

(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. 萩原 明子，科学研究費 基盤研究(C)，科学論文に使用されるメタディスコースの習得，研究分担者．

(6) 学会活動への参加状況

星野 裕子 所属学会：国際融合文化学会

萩原 明子 所属学会：全国語学教育学会，大学英語教育学会，全国メディア教育学会，社会言語科学会，英語コーパス学会，言語科学会，日本英語英文学会

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）

准教授 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。またこの間の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た（同制度は2022年7月をもって発展的解消）。本学部における理科教員養成に引き続き中心的な役割を持つ。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. 内田 隆. 高校「化学基礎」「化学」教科書で使用する用語等とエンタルピーの扱いについて－熱化学方程式からエンタルピー変化の表記へ－，東京薬科大学研究紀要，26，44-53，2023

総説 著書：

1. 内田 隆，青木 孝. 電気パンの歴史・教育・科学－陸軍炊事自動車を起源とし現代のパン粉製造に続く日本の電極式調理－，2023，大学教育出版

国内学会発表：

1. 内田 隆，福井智紀. 科学技術の社会的課題に関する生徒の対話・協働による共創の支援－生殖補助医療を題材とする授業の「教師用手引書」の作成－，理科教育学会，2022/9，北海道教育大学オンライン開催

(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. 内田隆, 科学研究費 若手研究, 科学技術の社会問題に関する生徒の対話・協働による共創を支援する教材開発と教員養成, 39 万円.
2. 内田隆, 科学研究費 基盤研究(C), 科学技術社会における意思決定と合意形成に対応する科学教育・環境教育プログラム (代表者 福井智紀), 7 万円, 分担.

(5) 学会活動への参加状況

田子 健 所属学会：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 所属学会：日本理科教育学会，日本科学教育学会，日本環境教育学会，科学技術社会論学会，文理シナジー学会

(6) 教育実習指導・教員採用試験対策

1. 東京近郊公立私立中高等学校教育実習訪問指導
2. 課外における教員採用試験勉強会の実施

(7) その他・学外講座

1. 埼玉県新座市教育委員会主催「新座っ子 パワーあっぷくらぶ『エジソン』」（毎月 1 回の実験教室の企画運営及び講師）
2. 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）

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))
准教授 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. 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。また、全生物の共通祖先時代の祖先 tRNA 配列を復元し、そのコドン認識を解析している。
2. 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。
3. 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、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おり、2023年度に国際宇宙ステーション上での微生物宇宙曝露実験を行うために、2022年度にはJAXAにサンプルを引き渡した。
4. 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) 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となっている。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 導入 iPS 細胞から誘導される CAR-T 細胞を用いたガン治療用細胞医薬の開発や、組織再生因子を高産生する細胞医薬の開発、臨床応用可能な HAC ベクター構築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。
5. 免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立：COVID-19 の脅威を背景に、感染症に対する予防・治療薬の研究開発への社会的要請が高まっている。本研究課題では、重症化リスクの高い感染者や曝露後の予防等に有効な中和抗体療法の早期実現を目指し、独自開発した
(1) 完全ヒト抗体産生動物、(2) ゲノム合成技術、(3) mRNA 創薬技術等を融合して、様々な感染症に対する予防・治療用ヒト抗体医薬候補品を迅速に創成する「Express Hu-mAb システム」の確立に取り組んでいる。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Satoh K, Hagiwara K, Katsumata K, Kubo A, Yokobori S, Yamagishi A, Oono Y, Narumi I. Complete genome sequence of the radioresistant bacterium *Deinococcus aetherius* ST0316, isolated from the air dust collected in lower Stratosphere above Japan. Microbiology Resource Announcements 11(10), e0083622, 2022.
2. Hiramuki Y, Abe S, Uno N, Kazuki K, Takata S, Miyamoto H, Takayama H, Morimoto K, Takehara S, Osaki M, Tanihata J, Takeda S, Tomizuka K, Oshimura M, Kazuki Y. Full-length human dystrophin on human artificial chromosome compensates for mouse dystrophin deficiency in a Duchenne muscular dystrophy mouse model. Sci. Rep. 13(1), 4360, 2023.
3. Kyotaro Yamazaki, Kyosuke Matsuo, Akane Okada, Narumi Uno, Teruhiko Suzuki, Satoshi Abe, Shusei Hamamichi, Nanami Kishima, Shota Togai, Kazuma Tomizuka, Yasuhiro Kazuki. Simultaneous loading of PCR-based multiple fragments on mouse artificial chromosome vectors in DT40 cell for gene delivery. Sci. Rep., 12(1), 21790-21790, 2022.
4. Keiji Uehara, Toshimasa Harumoto, Asana Makino, Yasuo Koda, Junko Iwano, Yasuhiro Suzuki, Mari Tanigawa, Hiroto Iwai, Kana Asano, Kana Kurihara, Akinori Hamaguchi, Hiroshi Kodaira, Toshiyuki Atsumi, Yoji Yamada, Kazuma Tomizuka. Targeted delivery to macrophages and dendritic cells by chemically modified mannose ligand-conjugated siRNA. Nucleic Acids Res. 50(9), 4840-4859, 2022.

総説 著書：

国内学会発表：

1. 横堀 伸一，馬場 柁，橋本 ちひろ，松田 直樹，遠藤 有紀，佐藤 陸，笹本 峻弘，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，日本進化学会年大会第 24 回沼津大会，2022/8，沼津
2. 平山 佳奈，橋本 博文，山岸 明彦，三田 肇，横堀 伸一．*Deinococcus radiodurans* の国際宇宙ステーション上での直接宇宙曝露実験（口頭）．日本宇宙生物科学会第 36 回大会，2022/10，岐阜／オンライン
3. 小林 憲正，横堀 伸一，春山 純一，UZUME 計画：生命探査の場としての火星地下空洞，第 65 回宇宙科学技術連合講演会，2022/11
4. 三田 肇，矢野 創，横谷 香織，杉本 学，藤田 知道，T. Milojevic，横堀 伸一，別所 義隆，中川 和道，小林 憲正，癸生川 陽子，山岸 明彦，加藤 浩，阿部 智子，木村 駿太，オン 碧，Maeng Chang-Hyun，鈴木 利貞，浅野 眞希，日渡 祐二，久米 篤，奥平 恭子，たんぽぽチーム；ポストたんぽぽ計画での宇宙曝露実験～「たんぽぽ3」から「たんぽぽ5」へ～（ポスター），第 23 回宇宙科学シンポジウム，JAXA/ISAS，2023/1 月，オンライン
5. 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（ポスター）．第 23 回宇宙科学シンポジウム，JAXA/ISAS，2023/1，オンライン
6. 三田 肇，矢野 創，横谷 香織，杉本 学，藤田 知道，Tetyana Milojevic，横堀 伸一，別所 義隆，中川 和道，小林 憲正，癸生川 陽子，山岸 明彦，加藤 浩，安部 智子，木村 駿太，オン 碧，Maeng Chang-Hyun，鈴木 利貞，浅野 眞希，日渡 祐二，久米 篤，奥平 恭子，たんぽぽチーム：ポストたんぽぽ計画での宇宙曝露実験の進捗情報報告 2022（口頭），第 37 回宇宙環境利用シンポジウム，JAXA/ISAS，2023/1，オンライン

7. 横堀 伸一, 三田 肇, 癸生川 陽子, 藤田 知道, 横谷 香織, 矢野 創, 別所 義隆: 月軌道周回プラットフォーム・ゲートウェイ搭載アストロバイオロジー実験の実現に向けた準備研究 (Preparatory Research of Astrobiology Experiment on Lunar Orbital Platform Gateway) (口頭), 第 11 回宇宙における生命ワークショップ (令和 4 年度 ABC 公募研究成果発表会), 2023/2, 国立天文台三鷹キャンパス
8. 冨塚 一磨: 免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立 (口頭), 第 96 回日本感染症学会総会・学術講演会, シンポジウム 2 「感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出」, 2022/4, オンライン
9. 宇野 愛海, 里深 博幸, 宮本 人丸, 本間 和久, 鈴木 輝彦, 山崎 匡太郎, 伊東 涼太, 森脇 崇史, 冨塚 一磨, 押村 光雄, 香月 康宏: 染色体工学技術応用 (1): 染色体分配機構や分裂期チェックポイントの阻害剤を用いた CHO 細胞での微小核形成の効率化と染色体導入効率の改善 (ポスター), 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/11, 幕張メッセ, 千葉市
10. 田島 康椰, 宇野 愛海, 外岡 歩, 香月 康宏, 冨塚 一磨: 染色体工学技術応用 (4): 微小核融合法を軸とした Mb 規模の外来 DNA・染色体の水平伝達における分子機構の解明 (ポスター), 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/11, 幕張メッセ, 千葉市
11. 永川 真也, 宇野 愛海, 宮本 人丸, 大亀 裕介, 駒崎 里奈, 石津 由紀, 岡野 裕朔, 湯前 拓, 香月 康宏, 冨塚 一磨: 染色体工学技術応用 (5): ゲノム編集 (CRISPR/Cas9) によるメガベース削除法を用いたヒト iPS 細胞での 21 番染色体由来トップダウン型ヒト人工染色体の構築 (ポスター), 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/11, 幕張メッセ, 千葉市
12. 駒崎 里奈, 石津 由紀, 永川 真也, 岡野 裕朔, 湯前 拓, 大亀 裕介, 高田 修太, 吉松 千尋, 山崎 匡太郎, 鈴木 輝彦, 相澤 康則, 宇野 愛海, 香月 康宏, 冨塚 一磨: 染色体工学技術応用 (6): 21 番染色体部分モノソミーヒト iPS 細胞の構築と必須領域の探索 (ポスター), 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/11, 幕張メッセ, 千葉市

13. 中川 和奏, 森脇 崇史, 岸間 菜々美, 中山 祐二, 宇野 愛海, 冨塚 一磨, 香月 康宏. 染色体工学技術応用 (8) : 人工染色体とゲノム編集技術による HLA 遺伝子の置換 (ポスター), 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/11, 幕張メッセ, 千葉市
14. 岸間 菜々美, 森脇 崇史, 香月 加奈子, 中川 和奏, 宇野 愛海, 冨塚 一磨, 鈴木 輝彦, 香月 康宏. 染色体工学技術応用 (9) : HLA クラス I クラスター搭載マウス人工染色体を保持するヒト化マウスの作製と解析 (ポスター), 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/11, 幕張メッセ, 千葉市
15. 松岡 美伶, 森脇 崇史, 香月 加奈子, 濱道 修生, 阿部 智志, 冨塚 一磨, 押村 光雄, 香月 康宏. 染色体工学技術応用 (11) : 抗体提示増強を目指した完全ヒト抗体産生マウスの改良 (ポスター), 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/11, 幕張メッセ, 千葉市
16. 森脇 崇史, 里深 博幸, 阿部 智志, 田中 博志, 森本 佳世子, 冨塚 一磨, 押村 光雄, 馬場 義裕, 香月 康宏. 染色体工学技術応用 (12) : 完全ヒト抗体産生マウスの抗体親和性成熟プロセスの解析 (ポスター), 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/11, 幕張メッセ, 千葉市
17. 森脇 崇史, 里深 博幸, 阿部 智志, 田中 博志, 森本 佳世子, 冨塚 一磨, 押村 光雄, 馬場 義裕, 香月 康宏. 染色体工学技術の抗体研究への応用 (1) 完全ヒト抗体産生マウスにおける免疫応答と抗体親和性成熟の解析 (ポスター), 第 1 回日本抗体学会年会, 2022/11, 国内, 鹿児島大学, 鹿児島市
18. 小野寺 千紘, 宮崎 夏美, 若狭 由布子, 黛 亮太, 宇野 愛海, 押村 光雄, 香月 康宏, 冨塚 一磨. 染色体工学技術の抗体研究への応用 (4) 抗体ディスプレイ間葉系幹細胞による新規細胞治療法の開発 (ポスター), 第 1 回日本抗体学会年会, 2022/11, 国内, 鹿児島大学, 鹿児島市
19. 飛知和 弦輝, 嶋本 亮輔, Jatnika Feisal, 岩井 優実, 西田 昂平, 宇野 愛海, Rafique Abdur, 里深 博幸, 冨塚 一磨, 香月 康宏, 伊東 祐二. 染色体工学技術の抗体研究への応用 (5) 完全ヒト抗体産生動物とファージディスプレイ法を用いた腸組織移行性抗体の単離 (ポスター), 第 1 回日本抗体学会年会, 2022/11, 国内, 鹿児島大学, 鹿児島市

20. 瀧野 友紀子, 宇野 愛海, 香月 康宏, 飛知和 弦輝, 伊東 祐二, 冨塚 一磨. 染色体工学技術の抗体研究への応用(6) ヒト iPS 細胞由来筋細胞を用いた, エクソンスキップ核酸-抗体複合体の評価 (ポスター), 第1回日本抗体学会年会, 2022/11, 国内, 鹿児島大学, 鹿児島市
21. 藤原 有紗, 宮崎 夏美, 小野寺 千紘, 瀧野 友紀子, 櫻井 諒一, 香月 康宏, 早稲田 真澄, 南川 淳隆, 金子 新, 冨塚 一磨. 染色体工学技術の抗体研究への応用 (7) 単一コピーキメラ抗原受容体 (CAR) 機能評価系構築とゲノム編集による CAR 改変 (ポスター), 第1回日本抗体学会年会, 2022/11, 国内, 鹿児島大学, 鹿児島市
22. 円子 大夢, 奥山 優希, 橋本 七海, 宇野 愛海, 石津 由紀, 香月 康宏, 堀田 秋津, 冨塚 一磨. 染色体工学技術の抗体研究への応用(8) 多様化誘導型細胞ライブラリの開発と機能ペプチドの表現型スクリーニング (ポスター), 第1回日本抗体学会年会, 2022/11, 国内, 鹿児島大学, 鹿児島市
23. 櫻井 諒一, 円子 大夢, 橋本 七海, 宇野 愛海, 林 秀樹, 香月 康宏, 堀田 秋津, 冨塚 一磨. 染色体工学技術の抗体研究への応用 (9) 相補性決定領域を標的としたアミノ酸挿入型・置換型ゲノム編集による新規抗体の探索 (ポスター), 第1回日本抗体学会年会, 2022/11, 国内, 鹿児島大学, 鹿児島市
24. 冨塚 一磨, 宇野 愛海, 香月 康宏, 濱道 修生, 下谷 和人, 末次 正幸, 田中 浩揮, 秋田 英万. 染色体工学技術の抗体研究への応用 (10) 免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立 (ポスター), 第1回日本抗体学会年会, 2022/11, 国内, 鹿児島大学, 鹿児島市
25. 下谷 和人, 濱道 修生, 里深 博幸, 大安 知里, 遠藤 猛, 金澤 伊織, 森本 佳世子, 高山 悠, 嵩原 昇子, 押村 光雄, 冨塚 一磨, 香月 康宏. 染色体工学技術の抗体研究への応用(11)完全ヒト抗体産生マウスを用いた迅速なヒト抗体作製技術の開発 (ポスター), 第1回日本抗体学会年会, 2022/11, 国内, 鹿児島大学, 鹿児島市
26. 岸間 菜々美, 森 脇崇史, 香月 加奈子, 中川 和奏, 宇野 愛海, 冨塚 一磨, 鈴木 輝彦, 香月 康宏 (2022年9月18日, 開催), マウ

ス人工染色体ベクターを用いた HLA-A, B, C 遺伝子領域保持マウスの作製と解析（口頭，プレナリー発表），第 30 回日本組織適合性学会大会，2022/9，オンライン

4. 飛知和 弦輝, 岩井 優実, 西田 昂平, Jatnika Feisal, Rafique Abdur, 宇野 愛海, 里深 博幸, 冨塚 一磨, 香月 康宏, 伊東 祐二. 完全ヒト抗体産生動物と抗体部位特異的修飾技術の融合による次世代複合バイオロジクスの開発を目指した標的組織移行性抗体-AccumBody の単離法（ポスター），第 44 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム，2022/8

国外学会発表：

1. Yokobori S, Fujiwara D, Kawaguchi Y, Kinoshita I, Yatabe J, ashimoto H, Narumi I, Yamagishi A. Analysis of mutations in the rpob gene of the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans* R1 exposed to space during the "Tanpopo" experiment on the International Space Station, COSPAR 2022, 2022/07, Athens, Greece, and Online.

（３）共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「アミノアシル tRNA 合成酵素の進化的、構造生物学的解析」
学内研究担当者：横堀 伸一
共同研究者：横川 隆志（岐阜大）、別所 義隆（理研）、林 亘宏（東京工業大）
2. 「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」
学内研究担当者：横堀 伸一
共同研究機関：赤沼 哲史（早稲田大）、木賀 大介（早稲田大）
3. 「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」
学内研究担当者：横堀 伸一
共同研究機関：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）
4. 「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」
学内研究担当者：横堀 伸一
共同研究機関：広瀬 裕一（琉球大学）、國枝 武和（東京大学）

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」
 学内研究担当者：富塚 一磨
 共同研究機関：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. 「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」
 学内研究担当者：富塚 一磨
 共同研究機関：堀田 秋津（京大 iPS 細胞研究所）、香月 康宏（鳥取大）
7. 「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」
 学内研究担当者：富塚 一磨
 共同研究機関：伊東 祐二（鹿児島大）、香月 康宏（鳥取大）
8. 「次世代型ヒト人工染色体ベクターによる CAR 交換型高機能再生 T 細胞治療の開発」
 学内研究担当者：富塚 一磨
 共同研究機関：金子 新（京大 iPS 細胞研究所）、香月 康宏（鳥取大）
9. 「免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立」
 学内研究担当者：富塚 一磨
 共同研究機関：香月 康宏（鳥取大）、末次 正幸（立教大）、秋田 英万（東北大／千葉大）
10. 「R-Spondin による肝幹細胞を標的とした造血幹細胞移植後肝傷害の治療開発」
 学内研究担当者：富塚 一磨
 共同研究機関：豊嶋 崇徳（北海道大）
11. 「造血幹細胞移植後の免疫寛容と組織寛容の機序の解明とその制御法の開発研究」
 学内研究担当者：富塚 一磨
 共同研究機関：豊嶋 崇徳（北海道大）

学内共同研究：

1. 「デンプンブランチングエンザイム耐熱化」
 研究担当者：横堀 伸一
 共同研究者：藤原 祥子（応用環境植物学）
2. 「緑内障を対象とした神経保護薬の探索」
 研究担当者：宇野 愛海、富塚 一磨
 共同研究者：林 秀樹（薬学部 医療薬物薬学科 応用生化学教室）

(4) 学外学生，研究生の受け入れ状況

1. 島田 治男（客員研究員）
2. 宮川 厚夫（客員研究員）
3. 森屋 利幸（客員研究員）

(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，科学研究費 基盤研究(B)，「祖先アミノアシル tRNA 合成酵素の復元と段階的な祖先翻訳系の構築」，320 万円，研究代表者.
2. 冨塚 一磨，科学研究費 挑戦的研究（萌芽），「R-Spondin による肝幹細胞を標的とした造血幹細胞移植後肝傷害の治療開発」，20 万円，研究分担者（代表者：豊嶋 崇徳）.
2. 冨塚 一磨，科学研究費 基盤研究 (B)，「造血幹細胞移植後の免疫寛容と組織寛容の機序の解明とその制御法の開発研究」，40 万円，研究分担者（代表者：豊嶋 崇徳）.
2. 冨塚 一磨，科学研究費 基盤研究 (B)，「抗 LRP1 抗体搭載超音波ナノバブルによる非侵襲性緑内障治療システムの基盤構築」，60 万円，研究分担者（代表者：林 秀樹）.

(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 サテライト），月軌道プラットフォーム・ゲートウェイ搭載アストロバイオロジー実験の実現に向けた準備研究，400 万円，横堀 伸一.
2. 冨塚 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，648 万円，香月 康宏.
3. 冨塚 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リクスへの応用」，1070 万円，伊東 祐二.
4. 冨塚 一磨，AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患・組織別実用化研究拠点）（拠点 C），「次世代型ヒト人工染色体ベクターによる CAR 交換型高機能再生 T 細胞治療の開発拠点」，1000 万円，金子新.

5. 冨塚 一磨, AMED-CREST 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出」研究開発領域, 「免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立 (代表: 冨塚 一磨)」, 1250 万円, 冨塚 一磨.
6. 冨塚 一磨, 東京薬科大学萌芽的研究センターユニット, 30 万円, 林秀樹.

(7) 学会活動への参加状況

横堀 伸一 所属学会: 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、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、日本微生物生態学会、European Astrobiology Network Association

横堀 伸一 所属学会: 生命の起原および進化学会
役員歴: Viva Origino 編集委員 (2012-)、運営委員 (2016-2023)、会計責任者 (2018-2023)

横堀 伸一 所属学会: 日本宇宙生物科学会
役員歴: 評議員 (2017-)、選挙管理委員 (2019-)

冨塚 一磨 所属学会: 日本免疫学会、日本生化学会、日本分子生物学会

宇野 愛海 所属学会: 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) 受賞

1. 平山 佳奈. 日本宇宙生物科学会第 36 回大会発表奨励賞.

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等について研究を進めている。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 (好熱菌, 好冷菌, イカ墨由来等) 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を目指している。

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・花の酵母』の生化学的特性評価と発酵食品の開発を進めている。

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，他にカブトエビ，ブラインシュリンプ）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，CRISPR/Cas9 系を介したゲノム編集法や 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．

（２）研究成果の発表状況

原著論文：

1. Shiga, Y., Molecular Evolutionary Biology of Carapace Formation in Crustaceans. Proc. Arthropod. Embryol. Soc. Jpn. 54, 17–18 (2022)

国内学会発表：

1. 石橋 大暉, 小山 寛喜, 熊澤 義之, 石崎 松一郎 cDNA クローニングによる各種魚類内在性トランスグルタミナーゼの構造比較 令和4年度日本水産学会春季大会, 2022年3月 東京
2. 坂本 健太郎, 安藤 兼那太, 時下 進一, 熊澤 義之 ラッカーゼによるタンパク質架橋反応に対するタンパク質架橋メディエーターの効果 日本食品保蔵科学会 第71回大会, 22年6月 恵庭
3. 吉田 昌人, 宮本 宗和, 時下 進一, 熊澤 義之 イカスミチロシナーゼの生化学的特性とタンパク質架橋能の評価 日本食品保蔵科学会 第71回大会, 22年6月 恵庭
4. 赤木 美柚, 塩沢 希未子, 安藤 兼那太, 時下 進一, 熊澤 義之 酸化還元酵素によるカゼインの架橋重合 食品科学工学会 第69回大会, 22年8月 (オンライン)

5. 坂本 健太郎, 時下 進一, 横堀 伸一, 大島 泰郎, 熊澤 義之. 好冷性放線菌の有するラッカーゼのタンパク質架橋解析 食品科学工学会 第69回大会, 22年8月(オンライン)
6. 山下 高廣, 藤井 研吾, 藤藪 千尋, 酒井 佳寿美, 志賀 靖弘. 長波光感受性非視覚オプシンの解析 日本動物学会第93回早稲田大会, 22年9月 東京

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究:

1. 「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」
学内研究担当者: 志賀 靖弘
共同研究者: Andrew C. Zelhof (Indiana University)
2. ミジンコのオプシン遺伝子群の解析
学内研究担当者: 志賀 靖弘
共同研究者: 山下 高廣 (京都大学)

(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. 熊澤 義之, 科学研究費 基盤研究(C), 「酸化還元酵素による食品素材の機能改質と応用」, 91万円, 研究代表者.
2. 志賀 靖弘, 科学研究費 基盤研究(C), 「甲殻類生物の背甲の進化起源に関する古典的仮説の分子発生生物学的検証」, 60万円, 研究代表者.
3. 時下 進一, 科学研究費 基盤研究(C), 「酸化還元酵素による食品素材の機能改質と応用」, 研究分担者.
4. 時下 進一, 科学研究費 基盤研究(B), 「祖先アミノアシル tRNA 合成酵素の復元と段階的な祖先翻訳系の構築」, 20万円, 研究分担者.

(5) 学会活動への参加状況

熊澤 義之 所属学会: 日本水産学会, 日本食品科学工学会 (代議員, 産学連携委員, 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), 日本食品保蔵科学会 (代議員)

時下 進一 所属学会：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 所属学会：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. Oishi, Y., Otaki, R., Iijima, Y., Kumagai, E., Aoki, M., Tsuzuki, M., Fujiwara, S., and Sato, N. Diacylglyceryl-N,N,N-trimethylhomoserine-dependent lipid remodeling in a green alga, *Chlorella kessleri*. *Commun. Biol.* **5**, 19, 2022. doi: 10.1038/s42003-021-02927-z.
2. Maeno, T., Yamakawa, Y., Takiyasu, Y., Miyauchi, H., Nakamura, Y., Ono, M., Ozaki, N., Utsumi, Y., Cenci, U., Colleoni, C., Ball, S., Tsuzuki, M., and Fujiwara, S. One of the isoamylase isoforms, CMI294C, is required for semi-amylopectin synthesis in the rhodophyte *Cyanidioschyzon merolae*. *Front. Plant Sci.* **13**, 967165, 2022. doi: 10.3389/fpls.2022.967165.
3. Aburai, N., Kawashima, N., Morita, R., Miyauchi, H., Okada, K., Sato, N., Fujiwara, S., and Fujii K. Biomass and lipid production in the aerial microalga *Coccomyxa subellipsoidea* KGU-D001 in the liquid and aerial phases. *BioEnerg. Res.* 2023. doi: 10.1007/s12155-023-10569-8.
4. Ohnuki, S., Osawa, Y., Matsumoto, T., Tokishita, S., and Fujiwara, S. Utilization of piperonyl butoxide and 1-aminobenzotriazole for metabolic studies of toxic chemicals in *Daphnia magna* and *Chironomus yoshimatsui*. *Ecotoxicol.* **32**, 25-37, 2023. doi: 10.1007/s10646-022-02617-4.
5. Kondo, M., Aoki, M., Hirai, K., Sagami, T., Ito, R., Tsuzuki, M., and Sato, N. *slr2103*, a homolog of type-2 diacylglycerol acyltransferase genes, for plastoquinone-related neutral lipid synthesis and NaCl-stress acclimatization in a cyanobacterium, *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Front. Plant Sci.* **14**, 1181180, 2023. doi: 10.3389/fpls.2023.1181180.
6. Kondo, M., Aoki, M., Hirai, K., Ito, R., Tsuzuki, M., and Sato, N. Plastoquinone lipids: their synthesis via a bifunctional gene and physiological function in a euryhaline cyanobacterium, *Synechococcus* sp. PCC 7002. *Microorganisms* **11**, 11772023, 2023. doi.org/10.3390/microorganisms11051177.
7. Miyauchi, H., Ishikawa, T., Hirakawa, Y., Sudou, A., Okada, K., Hijikata, A., Sato, N., Tsuzuki, M., and Fujiwara, S. Cellular response of *Parachlorella kessleri* to a solid surface culture environment. *Front. Plant Sci.* in press.

国内学会発表：

1. 大貫 晋平, 大沢 陽子, 松本 建, 時下 進一, 藤原 祥子. ムレミカヅキモおよびイカダモにおける除草剤の代謝能の比較, 環境化学物質 3 学会合同大会, 2022/6, 富山

2. 近藤 美鞠, 青木 元秀, 平井 一帆, 相模 拓, 伊藤 凌, 都筑 幹夫, 佐藤 典裕. シアノバクテリアの新規中性脂質合成能欠損株の生理生化学的解析, 2022/9, 日本植物学会第 86 回大会, 京都
3. 近藤 美鞠, 青木 元秀, 平井 一帆, 相模 拓, 伊藤 凌, 都筑 幹夫, 佐藤 典裕. 種々の環境ストレス下, シアノバクテリアの新規中性脂質の量的挙動, 2022/9, 第 34 回植物脂質シンポジウム, 2022/9, 京都
4. 成山 幸助, 野口 瑶, 中島 基邦, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 藤原祥子. 高温条件下におけるシアニディオシゾン由来 Starch Branching Enzyme の MD シミュレーション, 日本物理学会 2022 年秋季大会, 2022/9, 岡山
5. 成山 幸助, 野口 瑶, 中島 基邦, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 藤原 祥子. 高温条件下における耐熱化デンプンブランチングエンザイムの MD シミュレーションによる構造解析, 第 60 回日本生物物理学会年会, 2022/9, 函館
6. 山本 昇吾, 犬飼 茉由加, 鈴木 重勝, 藤原 祥子. 円石藻 *Pleurochrysis* における石灰化関連タンパク質 ConC12 の解析, 第 17 回バイオミネラルイゼンションワークショップ, 2022/11, オンライン
7. 近藤 美鞠, 青木 元秀, 平井 一帆, 相模 拓, 伊藤 凌, 都筑 幹夫, 佐藤 典裕. シアノバクテリアの新規中性脂質とその役割, 第 9 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム, 2022/11, 東京
8. 石川 禎治, 平川 悠太郎, 宮内 啓喜, 岡田 克彦, 佐藤 典裕, 藤原祥子. 担持体に付着させた *Parachlorella* 細胞の環境応答, 第 64 回日本植物生理学会年会, 2022/3, オンライン
9. 近藤 美鞠, 青木 元秀, 平井 一帆, 相模 拓, 伊藤 凌, 都筑 幹夫, 佐藤 典裕. *Synechocystis* の新規中性脂質の合成における Slr2103 タンパク質の機能, 第 64 回日本植物生理学会年会, 2022/3, オンライン
10. 成山 幸助, 野口 瑶, 中島 基邦, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 藤原 祥子. MD シミュレーションによる祖先配列を導入した

Starch Branching Enzyme の構造解析, 日本物理学会 2023 春季大会, オンライン

国外学会発表:

1. Kosuke Nariyama, K., Yoh Noguchi, Motokuni Nakajima, Hironao Yamada, Ryota Morikawa, Masako Takasu, Shoko Fujiwara. Molecular dynamics simulation of starch branching enzyme: improvement of heat resistance by introducing ancestral sequence, CCP2022 – 33rd IUPAP Conference on Computational Physics, 2022/8, Austin, USA
2. Kosuke Nariyama, Yoh Noguchi, Motokuni Nakajima, Hironao Yamada, Ryota Morikawa, Masako Takasu, Shoko Fujiwara. Molecular dynamics simulation of starch branching enzyme with ancestral sequence, International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering, 2022/10, Heraklion, Greece
3. Shinpei Ohnuki, Yoko Osawa, Takeru Matsumoto, Ahinichi Tokishita, Shoko Fujiwara. Utilization of piperonyl butoxide and 1-aminobenzotriazole for metabolic studies of toxic chemicals in aquatic arthropods, SETAC north America 43rd annual meeting, 2022/11, 口頭発表, オンライン
4. Kosuke Nariyama, Yoh Noguchi, Motokuni Nakajima, Hironao Yamada, Ryota Morikawa, Masako Takasu, Shoko Fujiwara. Coarse-grained molecular dynamics simulation of thermostable starch branching enzyme, ICBBS 2023, 2023/1, Tokyo, Japan

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究:

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
学内研究担当者: 藤原 祥子, 横堀 伸一
共同研究者: 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
学内研究担当者: 藤原 祥子
共同研究機関: 鈴木 重勝 (国立環境研究所)
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)

学内共同研究：

1. 生態影響評価に用いられる試験生物における Cytochrome P450 による
農薬の代謝
研究担当者：藤原 祥子
共同研究者：時下 進一（食品科学研究室）
2. 固相表面を利用した微細藻類培養とその生理学的特性
研究担当者：藤原 祥子
共同研究者：土方 敦司（ゲノム情報医科学）

（４）学外学生，研究生の受け入れ状況

1. 研究生，前期，１名

（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. 藤原 祥子，科学研究費 環境水浄化型のバイオマス生産藻類工場ユニットの開発～低炭素社会実現に向けて，117 万円，研究代表者．

（６）学会活動への参加状況

藤原 祥子 所属学会：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 所属学会：日本植物学会，日本植物生理学会，日本植物脂質科学研究会（2014-）

役員歴：日本植物脂質科学研究会幹事

岡田 克彦 所属学会：日本植物学会，日本植物生理学会

1 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

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的ストレス, 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) 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.
- 3) ストレス応答因子の遺伝子改変動物の作出と機能解析: ストレス負荷によって発現量が変化する遺伝子の欠損, 変異導入動物を作出し, 生体におけるストレス応答因子の機能を解明する.

(2) 研究成果の発表状況

原著論文:

1. Yun YS, Nakano T, Fukaya H, Hitotsuyanagi Y, Nakamura M, Umetsu M, Matsushita N, Miyake K, Fuchino H, Kawahara N, Moriya F, Ito A, Takahashi Y, Inoue H. Retusone A, a Guaiane-Type Sesquiterpene Dimer from Wikstroemia retusa and Its Inhibitory Effects on Histone Acetyltransferase HBO1 Expression. *Molecules*. 27, 2909, 2022. doi: 10.3390/molecules27092909.

2. Itakura Y, Hasegawa Y, Kikkawa Y, Murakami Y, Sugiura K, Nagai-Okatani C, Sasaki N, Umemura M, Takahashi Y, Kimura T, Kuno A, Ishiwata T, Toyoda M. Spatiotemporal changes of tissue glycans depending on localization in cardiac aging., Regen Ther., 22, 68-78, 2023. doi: 10.1016/j.reth.2022.12.009.

国内学会発表：

1. 中島理子, 梅村真理子, 喜屋武諒, 高橋滋, 高橋勇二. ATF5 はマウス大脳皮質におけるインターニューロンの維持に関与している, NEURO2022 (第 45 回日本神経科学大会／第 65 回日本神経化学会大会／第 32 回日本神経回路学会大会), 2022/07, 沖縄
2. 石井千陽, 中野春男, 梅村真理子, 高橋滋, 高橋勇二: マウス嗅覚器における転写因子 ATF5 の新規標的遺伝子の探索, 第 95 回日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 栄養ストレスが代謝機能に及ぼす影響
学内研究担当者：高橋勇二, 梅村真理子, 中野春男
共同研究者：清水誠, 佐藤隆一郎 (東京大学 農学研究科)
2. 加齢に伴う心臓の組織変化に関する研究
学内研究担当者：梅村真理子
共同研究者：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. 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
研究担当者：梅村 真理子
共同研究者：福田 敏史 (再生医科学研究室)
2. CHOP の制御活性を標的とした天然物の探索
研究担当者：高橋 滋

共同研究者：尹 永淑（分子生物化学研究室）

（４）学外学生，研究生の受け入れ状況

1. 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，科学研究費 基盤研究(C)，大脳皮質の構築が異常の原因となる自閉症発症の分子機構の解明，169 万円，研究代表者.
2. 中野春男，科学研究費 基盤研究(C)，腸刷子細胞の 2 型免疫応答に関わるストレス応答因子 ATF5 の新規機能の解明，156 万円，研究代表者.

（６）学会活動への参加状況

高橋 滋	所属学会：日本分子生物学会，日本生化学会
梅村 真理子	所属学会：日本生化学会，日本神経科学会
中野 春男	所属学会：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))

助 教 溝上 祐介 (博士 (理学))

客員研究員 堀口 元気 (博士 (生命科学))

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, 水分生理特性の研究を進めている. 特に植物種の多様性とその生態学的な意義に注目し, 栽培したモデル植物シロイヌナズナやフラベリア, 絶滅危惧種, 薬用植物, 水陸両生植物を用いて解析を進めている.

- 1) 光合成系と呼吸系の相互作用の解析: 光照射下の植物の葉では, ミトコンドリア呼吸鎖が光合成系の機能に必須であると考えられている. 本年度は, ECS 解析から, 呼吸鎖の阻害により葉緑体 H^+ -ATPase の活性が低下し, リニア電子伝達が photosynthetic control によって抑制された可能性を明らかにした.
- 2) インテルメディアマオウの草質茎の光合成パラメータに及ぼす施肥条件の影響: 漢方生薬麻黄は近年日本国内での栽培供給の必要性が高まっている. 原植物のマオウ属植物は葉が退化し, 生育診断が難しい. 本年度は異なる施肥条件で栽培したインテルメディアマオウの草質茎の光合成系の複数のパラメータを非破壊的に測定し, 施肥条件間での比較を行った.
- 3) シロイヌナズナの光合成速度の温度依存性のエコタイプ間差の解析: シロイヌナズナの光合成速度はエコタイプ間で温度依存性が異なり, 低温生育地由来のエコタイプは低温下でも高い光合成速度を維持できる. その低温順化能力に Rubisco 特性や葉の解剖学的特性が影響している可能性を検討した.
- 4) 落葉樹林の林床草本の季節変化の解析: 落葉樹林の林床は季節により環境が大きく変わり, そこに生育する総本種は多様な葉の季節性 (フェノロジー) を示す. 本年度は春植物, 夏植物, 常緑草本から複数種を選び, 光合成電子伝達系の季節変化を比較した.

- 5) 水陸両生植物 *Hygrophila difformis* における水没後の葉の光合成系と解剖学的特性の変化: *H. difformis* の陸上葉, 水没させた陸上葉 (水没処理陸上葉), 水中葉の 3 種類の光合成特性と解剖学的特性を比較し, 短期的な水中順化と長期的な水中順化における光合成特性の違いをもたらす要因を明らかにした.
- 6) シロイヌナズナの夜間の気孔開閉制御機構と葉の水分特性の解析: 夜間の気孔の開口レベルは植物種によりことなる. しかし, どのようなメカニズムで開口レベルが制御されているかわかっていない. そこで夜間は葉の水ポテンシャルにより気孔開口レベルが決まるという仮説を立て, 検証した. 検証には気孔応答性変異体を用いて, 気孔開口レベルの制御機構にも注目した. 野生型では葉の水ポテンシャルを保つように気孔開口レベルが決まっている可能性を示唆した.
- 7) 葉の老化にともなう CO_2 と H_2O のフラックスバランス制御機構の解析: シロイヌナズナの葉は老化にともない, 葉の窒素量が低下し光合成速度が低下することが知られている. 老化した光合成速度の低い葉では, H_2O を多く失うと CO_2 と H_2O のフラックスバランスが崩れるが, どのようにバランスを制御しているかわかっていない. そこで, 葉の通水コンダクタンス (葉への水の供給しやすさ) に注目したところ, 葉の老化とともに葉の通水コンダクタンスが低下することが明らかになった.
- 8) C_3/C_4 フラベリアにおける気孔制御機構の違いの解析: フラベリア属の C_3 種と C_4 種では光合成型が異なるだけでなく, 気孔の開口レベル/開閉制御も異なる. 気孔の開閉制御の違いが, 葉の表裏それぞれの気孔応答性の違いによるという仮説を立て検証した. C_4 種は C_3 種に比べて気孔の応答性が良く, 特に表側の気孔は光刺激に対する応答が速いことが示唆された.
- 9) 水孔からの溢液現象と葉の通水性との関係の解析: 高湿度環境で気孔が閉鎖しているような環境では, 葉の周縁部の水孔とよばれる気孔に類似した組織で排水 (溢液) 現象が観察される. さまざまな草本種で溢液現象は報告されているが, 葉の通水性との関係性はわかっていない. 双子葉植物のイチゴと単子葉植物のポトスで比較したところ, 葉あたりの溢液速度, 葉の通水性はイチゴの方がポトスより高いことが明らかとなった.

(2) 研究成果の発表状況

原著論文:

1. Inoue, T., Akaji, Y., and Noguchi, K. Distinct responses of growth and respiration to growth temperatures in two mangrove species. *Annals of Botany*. 129, 15-28, 2022. doi: 10.1093/aob/mcab117.
2. Inoue, T., Yamada, Y., and Noguchi, K. Growth temperature affects O₂ consumption rates and plasticity of respiratory flux to support shoot growth at various growth temperatures. *Plant, Cell and Environment*. 45, 133-146, 2022. doi: 10.1111/pce.14217.
3. Mizokami, Y., Oguchi, R., Sugiura, D., Yamori, W., Noguchi, K., and Terashima, I. Cost-benefit analysis of mesophyll conductance - Diversities of anatomical, biochemical and environmental determinants. *Annals of Botany*. 130, 265-283, 2022. doi: 10.1093/aob/mcac100.
4. Ozaki, H., Takagi, D., Mizokami, Y., Tokida, T., Nakamura, H., Sakai, H., Hasegawa, T., and Noguchi, K. Low N level increases the susceptibility of PSI to photoinhibition induced by short repetitive flashes in leaves of different rice varieties. *Physiologia Plantarum*. 174, e13644, 2022. doi: 10.1111/ppl.13644.

総説 著書：

1. 野口 瑤, 森河 良太, 西田 洋平, 野口 航, 小島 正樹, 高須 昌子. 生命科学部における情報科学およびデータサイエンス教育について, 東京薬科大学研究紀要 25, 77-84, 2022.

国内学会発表：

1. 栗木 萌佳, 溝上 祐介, 野口 航. イチゴにおける水孔の役割の機能解析, 日本植物学会第 86 回大会, 2022/9, 京都府立大学下鴨キャンパス, 京都
2. 高井 菜々咲, 溝上 祐介, 野口 航. シロイヌナズナにおける気孔コンダクタンスと葉の水分特性の關係の解析, 日本植物学会第 86 回大会, 2022/9, 京都府立大学下鴨キャンパス, 京都
3. 堀口 元気, 溝上 祐介, 廣津 直樹, 野口 航. 水陸両生植物 *Hygrophila difformis* の短期的および長期的水中順応における葉の光合成特性の比較, 日本植物学会第 86 回大会, 2022/9, 京都府立大学下鴨キャンパス, 京都

4. 溝上 祐介, 田村 梨恩, 松原 広夢, 金田 ひなた, 野口 航. 林床に生育するタマノカンアオイにおける土壌呼吸由来 CO₂ の光合成利用の季節変化, 日本植物学会第 86 回大会, 2022/9, 京都府立大学下鴨キャンパス, 京都
5. 野口 航, 徳田 晴香, 金田 ひなた, 御影 雅幸, 三宅 克典. インテルメディアマオウの草質茎の光合成パラメータに及ぼす施肥条件の影響, 植物の栄養研究会第 7 回研究交流会, 2022/12, 東京大学弥生キャンパス, 東京
6. 小西 達久, 野口 航. ミトコンドリア呼吸鎖の阻害による光合成電子伝達系の制御機構への影響, 第 64 回日本植物生理学会年会, 2023/3, 東北大学川内キャンパス, 仙台
7. 野口 航, 尾崎 洋史, 溝上 祐介, 杉浦 大輔, 早乙女 孝行, 三宅 親弘, 酒井 英光. 窒素栄養条件に対するイネの葉の光化学系 I の応答性と頑健性, 第 64 回日本植物生理学会年会, 2023/3, 東北大学川内キャンパス, 仙台 (招待講演)
8. 堀口 元気, 溝上 祐介, 廣津 直樹, 野口 航. 水陸両生植物 *Hygrophila difformis* における水没後の葉の解剖学的特性の変化, 第 64 回日本植物生理学会年会, 2023/3, 東北大学川内キャンパス, 仙台
9. 溝上 祐介, 小口 理一, 杉浦 大輔, 矢守 航, 野口 航, 寺島 一郎. 葉緑体内の CO₂ 濃度を決定する葉肉コンダクタンスのコスト-ベネフィット解析, 第 64 回日本植物生理学会年会, 2023/3, 東北大学川内キャンパス, 仙台

国外学会発表：

1. Genki Horiguchi, Ryoma Oyama, Tatsuki Akabane, Nobuhiro Suzuki, Etsuko Katoh, Yusuke Mizokami, Ko Noguchi, Naoki Hirotsu. Cooperation of external carbonic anhydrase and HCO₃⁻ transporter provides underwater photosynthesis in submerged leaves of the amphibious plant, International Congress on Photosynthesis Research, 2022/7, Hybrid at the Dunedin Centre, Dunedin, New Zealand

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 陸上植物の呼吸速度の温度依存性の解析

学内研究担当者：野口 航

共同研究者：井上 智美（国立環境研究所）

2. 落葉樹林の林床草本の葉における光合成系の季節変化の機構の解明

学内研究担当者：野口 航

共同研究者：田中 亮一（北海道大学）

学内共同研究：

1. インテルメディアマオウの草質茎の光合成系に及ぼす施肥条件の影響

研究担当者：野口 航

共同研究者：三宅 克典（附属薬用植物園）

（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，科学研究費 基盤研究(B)，温帯落葉樹林の林床草本の葉の光合成電子伝達系の制御機構の多様性の解析，750 万円，研究代表者.

（5）学会活動への参加状況

野口 航 所属学会：日本植物学会（専務理事），日本植物生理学会（代議員），日本生態学会，日本光合成学会（常任幹事），薬用植物栽培研究会

溝上祐介 所属学会：日本植物生理学会，日本植物学会

堀口元気 所属学会：日本植物生理学会，日本植物学会

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、有用物質生産技術として注目される微生物電気合成や電気制御発酵、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や微生物電気分解による水素生産、などに関する応用研究を行っている。近年、人間社会を持続可能にする必要性が広く社会で議論されるようになり、バイオテクノロジーの貢献も期待されている。そこで我々は、ここ示す研究を“サステイナブルバイオテクノロジー”と総称し、それらの社会への普及活動を行っている。

- 1) 電気化学活性菌の代謝制御機構等の解明：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、代謝で発生する電子を電極に流して発電したり、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。この際に、電極上にバイオフィームを形成することが重要である。そこで当研究室では、シュワネラ菌の細胞外電子伝達機構やバイオフィーム形成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、シュワネラ菌のバイオフィーム形成に関与する細胞内情報伝達物質合成酵素をコードする遺伝子を発見し、この遺伝子の発現を増強してバイオフィームの形成を促進することで発電量を増加

させることに成功している (Matsumoto et al. 2021) . また、シュワネラ菌の電子受容能力を増強するため、高度に還元的環境のメタゲノムから発見された細胞外電子伝達系シトクロムをコードすると予想される遺伝子をシュワネラ菌で発現させたところ、電子受容能力が顕著に増強された。これらの知見は、シュワネラ菌を電気制御発酵などに利用する際に有用と考えられた。

2) 電気化学活性菌を用いた食品廃棄物の処理：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棄物処理への応用が期待されている。当研究室では、厨房などで発生する食品廃棄物のエネルギー利用を目指し、微生物燃料電池の検討を行っている。現在食品廃棄物はメタン発酵を利用した嫌気消化プロセスにより処理されているので、微生物燃料電池により嫌気消化を置き替えることが可能かの検討を行っている。また、それらの組み合わせによる効率の良い処理プロセスの構築を考え、嫌気消化槽から排出される残渣液の微生物燃料電池による処理が可能かの検討も行っている。

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引き抜いたり、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、ジオール化合物など、今までの発酵では効率の良い生産が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。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) 日本科学未来館サステイナブルバイオテクノロジープロジェクト：上記のように電気化学活性菌は様々な形で産業利用できる微生物である。また、土壌、底泥、動物の腸内などの様々な環境に生息し、多様な種が存在すると考えられるようになっている。そこで、環境中から未知の電気化学

活性菌を単離・培養できれば新たな産業応用に繋がると考え、当研究室では日本科学未来館に協力いただき、「スーパー発電菌をみんなでさがそうプロジェクト」を開始した。このプロジェクトでは、泥電池という泥中の微生物を利用した簡単な発電装置を全国からプロジェクトに応募してきた参加者に配布し、各地で泥電池を用いた発電実験をおこなっていただく。その後、高い出力の泥電池を当研究室に送っていただき、それらから電気化学活性菌（発電菌）を単離する。これにより、新種の電気化学活性菌や高活性のものを単離していく予定である。

（２）研究成果の発表状況

原著論文：

1. Yamada S, Kouzuma A, Watanabe K. (2022) Development of a CRISPR interference system for selective gene knockdown in *Acidithiobacillus ferrooxidans*. *J. Biosci. Bioeng.* 133:105-109.
2. Yoshizu D, Kouzuma A, Watanabe K (2023) Use of microbial fuel cells for the treatment of residue effluents discharged from an anaerobic digester treating food wastes. *Microorganisms*, 11, 598.

総説 著書：

1. Yamada S, Takamatsu Y, Ikeda S, Kouzuma A, Watanabe K. (2022) Towards application of electro-fermentation for the production of value-added chemicals from biomass feedstocks. *Front. Chem.* 9:805597

特許

1. 渡辺 一哉，高妻 篤史，山田 祥平，猪鼻 将睦．微生物電気合成用バイオリアクター．特願 2022-127686. 2022 年 8 月 10 日

国内学会発表：

2. 吉津 大智，渡邊 一哉，高妻 篤史．嫌気消化槽の発酵残渣を用いた微生物燃料電池内に形成された微生物群集．日本微生物生態学会第 35 回大会，11/1，札幌

5. 出水 智樹, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. *Shewanella oneidensis* による電極バイオフィーム形成に関与する σ 54 依存性転写因子の同定. 2022 年度環境バイオテクノロジー学会大会, 11/21, 東京
6. 吉津 大智, 渡邊 一哉, 高妻 篤史. 微生物燃料電池を用いた嫌気消化残渣処理への応用. 2022 年度環境バイオテクノロジー学会大会, 11/21, 東京
7. 原田 智香, 長谷川 優希, 猪鼻 将睦, 宇野 裕基, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. 水田型 MFC における鉄粉添加による発電促進機構の解明. 2022 年度環境バイオテクノロジー学会大会, 11/21, 東京
8. 池田 壮汰, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. *Shewanella oneidensis* MR-1 株における発酵経路の同定. 日本農芸化学会 2023 年度広島大会, 3/15, 広島 (オンライン発表)
9. 高松 由紀, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. *Shewanella oneidensis* MR-1 を用いた電気制御発酵によるコハク酸生産. 日本農芸化学会 2023 年度広島大会, 3/15, 広島 (オンライン発表)
10. 加藤 瑞貴, 遠藤 梨々花, 猪鼻 淑乃, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. 動物の腸内に生息する電気化学活性菌の探索. 日本農芸化学会 2023 年度広島大会, 3/16, 広島 (オンライン発表)
11. 猪鼻 将睦, 山田 祥平, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. ガス拡散電極リアクターを用いた *Acidithiobacillus ferrooxidans* の電気培養. 日本農芸化学会 2023 年度広島大会, 3/16, 広島 (オンライン発表)
12. 富田 啓介, 田中 勇吾, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. 微生物電気化学システムの効率化に向けた電極電位誘導性遺伝子発現系の構築. 日本農芸化学会 2023 年度広島大会, 3/16, 広島 (オンライン発表)
13. 川南 朱里, 渡邊 一哉, 高妻 篤史. ガス層カソードをもつ微生物電気分解槽の開発. 日本農芸化学会 2023 年度広島大会, 3/16, 広島 (オンライン発表)

国外学会発表 :

1. Yuki Takamatsu, Atsushi Kouzuma, and Kazuya Watanabe. Metabolic engineering of *Shewanella oneidensis* MR-1 towards bioelectrochemical succinate production from glucose, ISME18, 8/22, ローザンヌ (スイス)
2. Sota Ikeda, Atsushi Kouzuma, and Kazuya Watanabe. Supplementation with amino acid sources facilitates fermentative growth of *Shewanella oneidensis* MR-1 in laboratory media, ISME18, 8/22, ローザンヌ (スイス)
3. Atsushi Kouzuma, Shohei Yamada, and Kazuya Watanabe. Bioelectrochemical ammonia production by *Acidithiobacillus ferrooxidans* mutants with modified regulation of nitrogenase. ISMET8 2022 Global Conference, 9/22, ハニア (ギリシャ)

依頼講演・招待講演，等

1. 高妻 篤史，鉱物と相互作用する細菌の環境認識機構．日本微生物生態学会第 35 回大会，11/2，札幌

(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

1. 高妻 篤史，科学研究費 基盤研究(B)，「電気化学活性バイオフィルムの制御に関する基盤研究」，研究代表者．

(4) その他の資金の導入状況

1. 高妻 篤史，渡邊 一哉 科学技術振興機構未来社会創造事業（探索研究），「電気制御発酵による長鎖多価アルコール生産法の開発」，研究代表者．
2. 高妻 篤史，公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団第 32 回研究助成，「電気遺伝学による電気化学活性バイオフィルムの制御と高機能化」，研究代表者．

(5) 学会活動への参加状況

渡邊 一哉 所属学会：日本微生物生態学会(評議員)，日本農芸化学会，
American Society for Microbiology, International
Society for Microbial Ecology, FEMS Microbiology

Ecology, editorial board member, Environmental
Microbiology, editorial board member

高妻 篤史 所属学会：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

生命医科学科

Department of Medical Sciences

21. ゲノム情報医科学研究室

(Laboratory of Computational Genomics)

(1) スタッフ, 研究内容

教 授 細道 一善 (博士 (畜産学))
准教授 土方 敦司 (博士 (理学))
講 師 佐藤 礼子 (博士 (理学))
講 師 米田 敦子 (博士 (理学))

次世代シーケンサー(NGS)を始めとしたゲノム解析技術は急速な進歩を遂げ、個人のゲノム情報に基づいた診断・治療・予防のための医療応用が期待されている。本研究室では【医学×データサイエンス】をテーマに NGS を中心としたデータ解析を通じて疾患の発症メカニズムを解明や臨床応用を目指している。ゲノム DNA 配列や網羅的転写産物などの生体情報を解析対象とする上で重要となる臨床情報および臨床サンプルについては臨床現場と密に連携した体制で進め、研究成果を社会に還元するための実用化、事業化のため企業との産学連携研究を実施している。現在の主なテーマは下記の通りである。

- 1) NGS を駆使したマルチオミックス解析と機械学習によるヒト疾患の理解と予防医学への応用
- 2) 機械学習と分子ネットワーク解析にもとづくヒト疾患メカニズムの予測およびその治療薬の探索
- 3) 癌の薬剤耐性, アトピー性皮膚炎の分子機構解明と新たな分子標的薬の開発
- 4) 固形癌悪性化に関わる細胞接着・遊走・共食いに共通する新規分子機構の解明と標的分子の同定

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Nayema Z, Sato T, Kannon T, Tsujiguchi H, Hosomichi K, Nakamura H, Tajima A. Genetic factors associated with serum amylase in a Japanese population: combined

- analysis of copy-number and single-nucleotide variants. *J Hum Genet.* 2023. doi: 10.1038/s10038-022-01111-3.
2. Calvache CA, Vásquez EC, Romero VI, Hosomichi K, Pozo JC. Novel SRY-box transcription factor 9 variant in campomelic dysplasia and the location of missense and nonsense variants along the protein domains: A case report. *Front Pediatr.* **10**:975947, 2022. doi: 10.3389/fped.2022.975947.
 3. Park H, Hosomichi K, Kim YI, Hikita Y, Tajima A, Yamaguchi T. Comprehensive genetic exploration of fused teeth by whole exome sequencing. *Applied Sciences.* **12**(23) 11899-11899, 2022. doi: 10.3390/app122311899
 4. Saito S, Hosomichi K, Yamanaka MP, Mizutani T, Takeshima SN, Aida Y. Visualization of clonal expansion after massive depletion of cells carrying the bovine leukemia virus (BLV) integration sites during the course of disease progression in a BLV naturally-infected cow: a case report. *Retrovirology.* **19**(1):24, 2022. doi: 10.1186/s12977-022-00609-0.
 5. Roboon J, Hattori T, Nguyen DT, Ishii H, Takarada-Iemata M, Kannon T, Hosomichi K, Maejima T, Saito K, Shinmyo Y, Mieda M, Tajima A, Kawasaki H, Hori O. Isolation of ferret astrocytes reveals their morphological, transcriptional, and functional differences from mouse astrocytes. *Front Cell Neurosci.* **16**:877131, 2022. doi: 10.3389/fncel.2022.877131.
 6. Revathidevi S, Hosomichi K, Natsume T, Nakaoka H, Fujito NT, Akatsuka H, Sato T, Munirajan AK, Inoue I. AMBRA1 p.Gln30Arg Mutation, Identified in a Cowden Syndrome Family, Exhibits Hyperproliferative Potential in hTERT-RPE1 Cells. *Int J Mol Sci.* **23**(19):11124, 2022. doi: 10.3390/ijms231911124.
 7. Tsuboi H, Matsunaga M, Tsujiguchi H, Kannon T, Hosomichi K, Sato T, Tajima A, Yoshida N, Hara A, Nakamura H. Elevated ratio of serum anandamide to arachidonic acid intake in community-dwelling women with high depressive symptoms. *Neuro Endocrinol Lett.* **43**(3):145-153, 2022.
 8. Park H, Hosomichi K, Kim YI, Tajima A, Yamaguchi T. Exploring the Genetic Basis of Dens Evaginatus Using Whole-Exome Sequencing *Applied Sciences.* **12**(18) 8962-8962, 2022. doi: 10.3390/app12188962
 9. Yamamura Y, Sato Y, Takahashi K, Nguyen Canh H, Zihan L, Hosomichi K, Tajima A, Terada T, Nakanuma Y, Harada K. A case of hepatic small vessel neoplasm without previously reported hotspot mutation of alpha subfamily of G proteins. *Human Pathology Reports.* **29**:300660-300660, 2022. doi: 10.1016/j.hpr.2022.300660

10. Yamaguchi T, Hosomichi K, Shiota T, Miyamoto Y, Ono W, Ono N. Primary failure of tooth eruption: Etiology and management. *Jpn Dent Sci Rev.* **58**:258-267, 2022. doi: 10.1016/j.jdsr.2022.08.002.
11. Goto RM, Warden CD, Shiina T, Hosomichi K, Zhang J, Kang TH, Wu X, Glass MC, Delany ME, Miller MM. The Gallus gallus RJF reference genome reveals an MHC haplotype organized in gene blocks that contain 107 loci including 45 specialized, polymorphic MHC class I loci, 41 C-type lectin-like loci, and other loci amid hundreds of transposable elements. *G3.* **12**(11):jkac218, 2022. doi: 10.1093/g3journal/jkac218.
12. Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akutsu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, Ogata T, Kagami M. Familial Pseudohypoparathyroidism Pham LT, Peng H, Ueno M, Kohno S, Kasada A, Hosomichi K, Sato T, Kurayoshi K, Kobayashi M, Tadokoro Y, Kasahara A, Shoulkamy MI, Xiao B, Worley PF, Takahashi C, Tajima A, Hirao A. Type IB Associated with an SVA Retrotransposon Insertion in the GNAS Locus. *J Bone Miner Res.* **37**(10):1850-1859, 2022. doi: 10.1002/jbmr.4652.
13. Pham LT, Peng H, Ueno M, Kohno S, Kasada A, Hosomichi K, Sato T, Kurayoshi K, Kobayashi M, Tadokoro Y, Kasahara A, Shoulkamy MI, Xiao B, Worley PF, Takahashi C, Tajima A, Hirao A. RHEB is a potential therapeutic target in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Biochem Biophys Res Commun.* **621**:74-79, 2022. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.06.089.
14. Castillo MI, Freire E, Romero VI, Arias-Almeida B, Reyes C, Hosomichi K. Novel Variation in Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 6 (ACSL6) Results in Protein Structural Modification and Multiple Non-Related Neoplasia in a 46-Year-Old: Case Report. *Front Oncol.* **12**:899579, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.899579.
15. Suzuki K, Tsujiguchi H, Hara A, Pham OK, Miyagi S, Nguyen TTT, Nakamura H, Suzuki F, Kasahara T, Shimizu Y, Yamada Y, Kambayashi Y, Tsuboi H, Sato T, Kannon T, Hosomichi K, Tajima A, Takamura T, Nakamura H. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations, CDX2 Polymorphism in Promoter Region of Vitamin D Receptor Gene, and Chronic Pain in Rural Japanese Residents. *J Pain Res.* **15**:1475-1485, 2022. doi: 10.2147/JPR.S356630.
16. Yamanaka MP, Saito S, Hosomichi K, Aida Y. Comprehensive Comparison of Novel Bovine Leukemia Virus (BLV) Integration Sites between B-Cell Lymphoma Lines BLSC-KU1 and BLSC-KU17 Using the Viral DNA Capture High-Throughput Sequencing Method. *Viruses.* **14**(5):995, 2022. doi: 10.3390/v14050995.

17. Pham KO, Hara A, Tsujiguchi H, Suzuki K, Suzuki F, Miyagi S, Kannon T, Sato T, Hosomichi K, Tsuboi H, Nguyen TTT, Shimizu Y, Kambayashi Y, Nakamura M, Takazawa C, Nakamura H, Hamagishi T, Shibata A, Konoshita T, Tajima A, Nakamura H. Association between Vitamin Intake and Chronic Kidney Disease According to a Variant Located Upstream of the PTGS1 Gene: A Cross-Sectional Analysis of Shika Study. *Nutrients*. **14**(10):2082, 2022. doi: 10.3390/nu14102082.
18. Yamanaka MP, Saito S, Hara Y, Matsuura R, Takeshima SN, Hosomichi K, Matsumoto Y, Furuta RA, Takei M, Aida Y. No evidence of bovine leukemia virus proviral DNA and antibodies in human specimens from Japan. *Retrovirology*. **19**(1):7, 2022. doi: 10.1186/s12977-022-00592-6.
19. Nanjo S, Wu W, Karachaliou N, Blakely CM, Suzuki J, Chou YT, Ali SM, Kerr DL, Olivas VR, Shue J, Rotow J, Mayekar MK, Haderk F, Chatterjee N, Urisman A, Yeo JC, Skanderup AJ, Tan AC, Tam WL, Arrieta O, Hosomichi K, Nishiyama A, Yano S, Kirichok Y, Tan DS, Rosell R, Okimoto RA, Bivona TG. Deficiency of the splicing factor RBM10 limits EGFR inhibitor response in EGFR-mutant lung cancer. *J Clin Invest*. **132**(13):e145099, 2022. doi: 10.1172/JCI145099.
20. Sakai K, Ishida C, Hayashi K, Tsuji N, Kannon T, Hosomichi K, Takei N, Kakita A, Tajima A, Yamada M. Familial idiopathic basal ganglia calcification with a heterozygous missense variant (c.902C>T/p.P307L) in SLC20A2 showing widespread cerebrovascular lesions. *Neuropathology*. **42**(2):126-133, 2022. doi: 10.1111/neup.12781.
21. Takahashi M, Hosomichi K, Nakaoka H, Sakata H, Uesato N, Murakami K, Kano M, Toyozumi T, Matsumoto Y, Isozaki T, Sekino N, Otsuka R, Inoue I, Matsubara H. Biased expression of mutant alleles in cancer-related genes in esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*. **19**(2):294-302, 2022. doi: 10.1007/s10388-021-00900-7.
22. Nomura N, Iizuka K, Goshima E, Hosomichi K, Tajima A, Kubota S, Liu Y, Takao K, Kato T, Mizuno M, Hirota T, Suwa T, Horikawa Y, Yabe D. Glucokinase-maturity onset diabetes mellitus in the young suggested by factory-calibrated glucose monitoring data: a case report. *Endocr J*. **69**(4):473-477, 2022. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0526.
23. Gau M, Suga R, Hijikata A, Kashimada A, Takagi M, Nakagawa R, Takasawa K, Shirai T, Kashimada K, Morio T. A novel variant of NR5A1, p.R350W implicates potential interactions with unknown co-factors or ligands. *Front Endocrinol*. **13**:1033074, 2023. doi: 10.3389/fendo.2022.1033074.
24. Hayashi T, Yano N, Kora K, Yokoyama A, Maizuru K, Kayaki T, Nishikawa K, Osawa M, Niwa A, Takenouchi T, Hijikata A, Shirai T, Suzuki H, Kosaki K, Saito

MK, Takita J, Yoshida T. Involvement of mTOR pathway in neurodegeneration in NSF-related developmental and epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet.* **16**:ddad008, 2023. doi: 10.1093/hmg/ddad008.

25. Hara T, Yamada I, Ohashi T, Tamura M, Hijikata A, Watanabe T, Gao M, Ito K, Kawamata S, Azuma S, Yoshigai E, Sumiyoshi Y, Yasuhiro N, Ohara O, Santos HGD, Fukada T. Role of Scl39a13/ZIP13 in cardiovascular homeostasis. *PLoS One.* **17**(10):e0276452, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0276452.
26. Satow R, Suzuki Y, Asada S, Ota S, Idogawa M, Kubota S, Ikeo N, Yoneda A, Fukami K. Downregulation of protein kinase C gamma reduces epithelial property and enhances malignant phenotypes in colorectal cancer cells. *iScience.* **25**(12):105501, 2022. doi: 10.1016/j.isci.2022.105501.
27. Satow R, Watanabe T, Nomura M, Inagaki S, Yoneda A, Fukami K. Patulin and LL-Z1640-2 induce apoptosis of cancer cells by decreasing endogenous protein levels of Zic family member 5. *J Cell Mol Med.* **26**(22):5680-5689, 2022. doi: 10.1111/jcmm.17598.
28. Satow R, Aiga Y, Watanabe T, Ishizuka N, Yoneda A, Fukami K. Zic family member 5 promotes survival in human pancreatic cancer and cholangiocarcinoma cells. *Biochem Biophys Rep.* **31**:101289, 2022. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101289.

国内学会発表：

1. 細道 一善, ヒトゲノムの解読困難領域の解析, 日本人類遺伝学会第 67 回大会 シンポジウム, パシフィコ横浜(横浜市), 2022/12/15
2. 堀川 幸男, 窪田 紗希, 今井 理紗子, 細道 一善, 矢部 大介, 1 型糖尿病にウォルフラム様障害が併存した若年発症糖尿病家系の遺伝学的分析, 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会, パシフィコ横浜ノース(横浜市), 2022/11/01
3. 川嶋 明香, 湯野 暁子, 佐野 伸一郎, 中村 明枝, 石渡 啓介, 川崎友之, 細道 一善, 中林 一彦, 阿久津 英憲, 才津 浩智, 深見 真紀, 臼井 健, 緒方 勤, 鏡 雅代, GNAS 遺伝子座へのレトロトランスポゾン挿入によって発症した偽性副甲状腺機能低下症 1B 型兄妹例, 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会, パシフィコ横浜ノース(横浜市), 2022/11/01

4. 細道 一善, 現代に受け継がれる古代人 HLA ハプロタイプ, 第 76 回 日本人類学会大会・第 38 回 日本霊長類学会大会 連合大会 シンポジウム, 京都産業会館ホール(京都市), 2022/09/18
5. 岩内 陽子, 奥平 裕子, 梶屋 安里, 朝治 桜子, 葉畑 美和, 法花津 匠, 福島 香織, 中島 文明, 細道 一善, 微量および断片化 DNA におけるキャプチャー法による HLA タイピング, 第 30 回日本組織適合性学会大会, オンライン, 2022/09/18
6. 奥平 裕子, 朝治 桜子, 梶屋 安里, 葉畑 美和, 法花津 匠, 岩内 陽子, 中島 文明, 野口 博司, Nuntana Kasitanon, Worawit Louthrenoo, 細道 一善, 竹内 二士夫, 猪子 英俊, 繰り返し配列の違いを伴う新規 HLA アレル配列の精度の検証, 第 30 回日本組織適合性学会大会, オンライン, 2022/09/18
7. 朝治 桜子, 奥平 裕子, 梶屋 安里, 岩内 陽子, 葉畑 美和, 法花津 匠, 福島 香織, 中島 文明, 竹嶋 伸之輔, 細道 一善, 間 陽子, NGS を用いた新たな BoLA-DRB3 遺伝子タイピングフローの構築, 第 30 回日本組織適合性学会大会, オンライン, 2022/09/18
8. 梶屋 安里, 奥平 裕子, 岩内 陽子, 朝治 桜子, 葉畑 美和, 法花津 匠, 福島 香織, 細道 一善, 中島 文明, NGS リードデータの繰り返し配列は新たな ambiguity を生じ判定結果に影響する, 第 30 回日本組織適合性学会大会, オンライン, 2022/09/18
9. 葉畑 美和, 奥平 裕子, 梶屋 安里, 朝治 桜子, 法花津 匠, 岩内 陽子, 福島 香織, 細道 一善, 中島 文明, NGS 法によるイラン人集団の HLA 11Loci タイピングおよびハプロタイプ調査, 第 30 回日本組織適合性学会大会, オンライン, 2022/09/18
10. 坪井 宏仁, 松永 昌宏, 辻口 博聖, 細道 一善, 観音 隆幸, 佐藤 丈寛, 田嶋 敦, 原 章規, 中村 裕之, 血清アナンダミド/摂取アラキドン酸比は精神的抑うつ度と正に関連する:志賀町研究から(予備調査), 第 63 回日本心身医学会総会 ならびに学術講演会, 幕張メッセ国際会議場(千葉市), 2022/06/26

11. 野村 奈央, 飯塚 勝美, 五島 英一, 細道 一善, 田嶋 敦, 窪田 創大, 劉 彦言, 鷹尾 賢, 加藤 丈博, 水野 正巳, 廣田 卓男, 諏訪 哲也, 堀川 幸男, 矢部 大介, GCK p. E442X 変異による GCK-MODY の一例, 第 95 回日本内分泌学会学術総会, 別府国際コンベンションセンター (別府市), 2022/06/03
12. 小野幹太, 土方敦司 タンパク質複合体構造情報に基づく抗体医薬品標的ヒトタンパク質におけるゲノムバリエーションの網羅的解析 第 45 回日本分子生物学会年会 幕張メッセ (千葉市), 2022/12/02
13. Chiaki Yamada, Noi Ikeo, Sae Ota, Reiko Satow, Kiyoko Fukami. Mechanism of Epithelial Maintenance by PKC in Colorectal Cancer Cells. 第 95 回日本生化学会, 名古屋, 2022/11/09
14. 岡村優花, 米田敦子, 矢板咲音里, 深見希代子, インテグリン $\beta 1$ のコンフォメーションと細胞膜 PIP_2 量の関係解析, 第 95 回日本生化学会大会, 名古屋国際会議場 (名古屋市), 2022/11/10

国外学会発表：

1. Atsuko Yoneda, Cancer cell adhesion regulated by phosphoinositide in the plasma membrane outer leaflet, JSPS 二国間交流事業 2 国間交流セミナー「ヒト疾患における細胞外マトリックスの新しい役割の解明」, 大韓民国, KUMHO JEJU RESORT, 2022/10/21

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「牛伝染性リンパ腫の疾患感受性を規定する牛の遺伝的背景の解析」
学内研究担当者：細道 一善
共同研究者：間 陽子 (東京大学 農学生命科学研究科・特任教授) ㍿
2. 「キャプチャー法による遺伝子多型解析」
学内研究担当者：細道 一善

共同研究者：ジェノダイブファーマ株式会社

3. 「新規抗がん剤の創製」

学内研究担当者：佐藤 礼子

共同研究者：日本農薬株式会社総合研究所，大阪大学大学院薬学研究
科付属創薬センター

4. 「抗がん剤耐性阻害薬の開発」

学内研究担当者：佐藤 礼子

共同研究者：株式会社 L T T バイオファーマ

その他 1 件

(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. 細道 一善，新学術領域研究（研究領域提案型）「HLA ハプロタイプの多
様性にもとづくヤポネシア人進化の解明」，370 万円，研究代表者.
2. 細道 一善，AMED 「ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノ
ム研究開発」，100 万円，研究分担者.
3. 細道 一善，基盤研究（C）「トロンボポエチン受容体作動薬ロミプロ
スチムの造血への影響と DNA 修復効果の検証」，20 万円，研究分担者.
4. 細道 一善，挑戦的研究(萌芽)「腸内細菌叢相互ネットワークを標的に
した生活習慣病改善フレームワークの開発」，20 万円，研究分担者.
5. 細道 一善，国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）「糖尿病人
口急増地域における糖尿病発症リスクのゲノム解析：バングラデシュ調
査研究」，15 万円，研究分担者.
6. 細道 一善，基盤研究（C）「免疫チェックポイント阻害薬の治療有効
性・抵抗性の要因評価～宿主腫瘍 HLA 環境解析」，5 万円，研究分担者.
7. 土方 敦司，基盤研究（C）「抗体医薬標的におけるミスセンスレアバ
リアントの結合親和性変化を評価する手法の確立」，170 万円，研究代表
者.
8. 土方 敦司，基盤研究（B）「疾患関連変異のタンパク質構造上の三次
元分布を基点とした未知の機能部位探索法の確立」，40 万円，研究分担
者.
9. 佐藤 礼子，基盤研究（C）「膵臓癌の生存や抗がん剤耐性を亢進させ
る新たな分子機構の解明」，117 万円，研究代表者.
10. 米田 敦子，基盤研究（C）「細胞膜イノシトールリン脂質の反転の
分子機構と癌悪性化におけるその機能の解明」，195 万円，研究代表者.

その他 1 件

(6) その他の資金の導入状況

1. 細道 一善, ジェノダイブファーマ株式会社 共同研究費, 600 万円, 研究代表者.
2. 細道 一善, 2022 年度教育改革 次世代型ゲノム医療を担うメディカルデータサイエンティスト育成プロジェクト, 150 万円, 研究代表者.
3. 佐藤 礼子, 公益財団法人小柳財団研究助成金「表皮ケラチノサイトの健全性維持機構の解明」, 100 万円, 研究代表者.
4. 米田 敦子, 公益財団法人 日本応用酵素協会「細胞接着・遊走制御機構に関わる細胞膜脂質反転酵素の解析」, 100 万円, 研究代表者.

2. 再生医科学研究室

(Laboratory of Regenerative Medicine)

(1) スタッフ, 研究内容

教 授 山口 智之 (博士 (医学))
准教授 福田 敏史 (博士 (医学))
助 教 長島 駿 (博士 (生命科学))
助 教 及川 真実 (博士 (理学))

当研究室はヒト iPS 細胞を使い、ゲノム編集、異種間キメラ動物、さらにオルガノイドなどの最新技術を駆使し、ヒトの発生原理を理解することで、ヒト臓器創出技術の開発および様々な疾患治療への応用を目指している。

- 1) iPS 細胞からの臓器創出と医療応用に関する研究
- 2) 精神疾患の分子基盤に関する研究
- 3) ミトコンドリア生物学に関する研究
- 4) 生殖細胞および初期胚の再生と発生に関する研究

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Yamazaki K, Kubara K, Ishii S, Li P, Dairiki R, Hihara T, Ishizuka Y, Izumi Y, Kumai M, Kamisako T, Ishizaki H, Sato H, Masaki H, Mizuno N, Mitsunashi K, Ito M, Hamanaka S, Yamaguchi T, Watanabe M, Sugiyama F, Nakauchi H. In vitro and in vivo functions of T cells produced in complemented thymi of chimeric mice generated by blastocyst complementation. Sci Rep. 2022 Feb 25;12(1):3242.
2. Okuda, R., Gjeta, B., Popovic, D., Maynard, A., Yu, Q., He, Z., Santel, M., Seimiya, M., Morinaga, S., Miyagi, Y., Yamaguchi, T., Ueno, Y., Taniguchi, H., Treutlein, B., Camp, J.G. Reconstructing cell interactions and state trajectories in pancreatic cancer stromal tumoroids. BioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.14.480334>
3. Tsuzuki, S., Yamaguchi, T., Okumura, T., Toshiharu Kasai and Taniguchi, H. PDGF Receptors and Signaling Are Required for 3D-Structure Formation and

- Differentiation of Human iPSC-Derived Hepatic Spheroids. *Int.J.Mol.Sci.* 2023, 24(8),7075
4. Ito N., Takahashi T., Shiiba I., Nagashima S., Inatome R., Yanagi S. MITOL regulates phosphatidic acid-binding activity of RMDN3/PTPIP51. *J Biochem.* 2022 May 11; 171(5):529-541
 5. Tokuyama T., Uosaki H., Sugiura A., Nishitai G., Takeda K., Nagashima S., Shiiba I., Ito N., Amo T., Mohri S., Nishimura A., Nishida M., Konno A., Hirai H., Ishido S., Yoshizawa T., Shindo T., Takada S., Kinugawa S., Inatome R., Yanagi S. Protective roles of MITOL against myocardial senescence and ischemic injury partly via Drp1 regulation. *iScience* 2022 Jun 11; 25(7):104582
 6. Zecchini V., Paupe V., Herranz-Montoya I., Janssen J., Wortel IMN., Morris JL., Ferguson A., Roy Chowdury S., Segarra-Mondejar M., Costa ASH., Pereira GC., Tronci L., Young T., Nikitopoulou T., Yang M., Bihary D., Caicci F., Nagashima S., Speed A., Bokea K., Baig Z., Samarajiwah S., Tran M., Mitchell T., Johnson M., Prudent J., Frezza C. Fumarate induces vesicular release of mtDNA to drive innate immunity. *Nature* 2023 Mar; 615(7952):499-506
 7. Oikawa M, Nagae M, Mizuno N, Iwatsuki K, Yoshida F, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Nakauchi H, Hirabayashi M, Kobayashi T. Generation of Tfap2c-T2A-tdTomato knock-in reporter rats via adeno-associated virus-mediated efficient gene targeting. *Mol Reprod Dev.* 2022 Mar;89(3):129-132.
 8. Oikawa M, Kobayashi H, Sanbo M, Mizuno N, Iwatsuki K, Takashima T, Yamauchi K, Yoshida F, Yamamoto T, Shinohara T, Nakauchi H, Kurimoto K, Hirabayashi M, Kobayashi T. Functional primordial germ cell-like cells from pluripotent stem cells in rats. *Science.* 2022 Apr 8;376(6589):176-179.
 9. Richard Albert J, Kobayashi T, Inoue A, Monteagudo-Sánchez A, Kumamoto S, Takashima T, Miura A, Oikawa M, Miura F, Takada S, Hirabayashi M, Korthauer K, Kurimoto K, Greenberg MVC, Lorincz M, Kobayashi H. Conservation and divergence of canonical and non-canonical imprinting in murids. *Genome Biol.* 2023 Mar 14;24(1):48.

国内学会発表：

1. 山口 智之. 招待講演「キメラ動物を用いた異種移植による臓器再生医療の最前線」, 第103回日本獣医麻酔外科学会オンライン学術集会, 特別企画「機能再建外科」, 2022年3月18~20日

2. 山口 智之. 「異種間キメラにおける免疫反応」, 第 21 回日本再生医療学会総会, シンポジウム 17 再生医療時代の免疫制御, オンライン.
3. 山口 智之. 招待講演「動物発生環境を利用した臓器創出における課題」, 第 10 回実験動物科学シンポジウム, 2022 年 11 月 18 日.
4. 長島 駿. 招待講演「ミトコンドリアダイナミクスの制御機構と生体内における役割」, 第 740 回北里医学会招待学術講演会 2023 年 3 月 29 日.
5. 及川 真実. 「ラット PGCLC の精子形成を目的とした生体内移植条件の検討」, 第 25 回日本異種移植研究会 2023 年 2 月 18 日.

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「新規膵がんオルガノイドの創出」
学内研究担当者：山口 智之
共同研究者：谷口英樹（東京大学）
2. 「卵巣胚癌発症機序の解明」
学内研究担当者：山口 智之
共同研究者：葉山智工（横浜市立大学）
3. 「新規 PLC の神経細胞移動における機能解析」
学内研究担当者：福田 敏史
共同研究者：中村由和（東京理科大学）
4. 「新規セマフォリンのスパイン形成における機能解析」
学内研究担当者：福田 敏史
共同研究者：谷口雅彦（札幌医科大学）
5. 「MITOL の機能解析」
学内研究担当者：長島 駿
共同研究者：柳 茂、椎葉 一心（学習院大学）
6. 「皮膚におけるミトコンドリアダイナミクスの解析」
学内研究担当者：長島 駿
共同研究者：中村 由和、金丸 佳織（東京理科大学）
7. 「尿細管におけるミトコンドリアダイナミクスの解析」
学内研究担当者：長島 駿
共同研究者：小幡 史明（RIKEN BDR）

8. 「ラット生殖細胞の分化誘導に係る研究」

学内研究担当者：及川 真実

共同研究者：小林 俊寛（東京大学）

学内共同研究：

1. 「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」

研究担当者：福田 敏史

共同研究者：梅村 真理子（環境応用動物学研究室）

2. 「嚢胞生線維症の新規病態メカニズムの解明と創薬ツールの開発」

研究担当者：長島 駿

共同研究者：岸本 久直（薬物動態制御学教室）

3. 「老化オルガノイドの開発」

研究担当者：長島 駿

共同研究者：藤川 雄太（分子生物化学教室）

（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. 山口 智之，科学研究費 基盤研究(B)，「動物発生環境を利用したヒト臓器創出」直接経費 430 万円，研究代表者.
2. 福田 敏史，科学研究費 基盤研究(C)，「脈絡叢特異的 CAMDI ノックアウトマウスを用いた自閉症様病理との関連解析」、直接経費 110 万円，研究代表者.
2. 長島駿，科学研究費 基盤研究(C)，ミトコンドリア動態制御因子による褐色脂肪細胞の分化制御機構の解明」、直接経費 120 万円，研究代表者.

（5）その他の資金の導入状況

1. 山口 智之，公益財団法人武田科学振興財団.
2. 長島 駿，大正製薬株式会社.
3. 長島 駿，公益財団法人武田科学振興財団.
4. 長島 駿，公益財団法人住友財団.
5. 長島 駿，公益財団法人上原記念生命科学財団.
6. 及川 真実，AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題、分担.

(6) 学会活動への参加状況

山口 智之 所属学会：日本分子生物学会、日本再生医療学会、日本異種
移植研究会、日本臓器保存生物医学会

福田 敏史 所属学会：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 所属学会：日本生化学会、日本ミトコンドリア学会

及川 真実 所属学会：日本分子生物学会、日本繁殖生物学会

3. 分子細胞生物學研究室

(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

総説 著書:

1. Wakana Y, Tagaya M. CARTS Formation Assay. *Methods Mol Biol.* 2557, 573-581 (2023).

国内学会発表:

1. 新崎 恒平. Ubiquitination of Rab5 as a Legionella PLAMP, 第 20 回あわじ感染と免疫国際フォーラム, 2022/9, 大阪
2. 加藤 駿, 新崎 恒平, 多賀谷 光男. Acyl-CoA 合成酵素 ACSL3 のオートファゴソーム形成への関与, 第 95 会日本生化学会大会, 2022/10, 名古屋
3. 棟長 遼太, 和田 朋之, 神田 拓, 多賀谷 光男, 井上 弘樹. 浸潤突起形成因子 Tks5 の微小管局在化機構, 第 95 会日本生化学会大会, 2022/10, 名古屋
4. 長谷川 純平, 小平 凌太郎, 奥崎 大介, 多賀谷 光男, 井上 弘樹, 浸潤突起における Arf6 GAP ACAP の機能, 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/12, 千葉
5. 加藤 駿, 新崎 恒平, 多賀谷 光男. Involvement of Acyl-CoA synthase ACSL3 in autophagosome formation, 日本薬学会第 134 年会, 2023/3, 北海道

国外学会発表：

1. Shun Kato, Kohei Arasaki, Mitsuo Tagaya, Different roles of ACSL3 and ACSL4 in autophagosome formation, EMBO Workshop: The endoplasmic reticulum; The master regulator of membrane Trafficking, 2022/10, Lucca, Italy
2. 3. Yuichi Wakana, Felix Campelo, and Mitsuo Tagaya, The ER cholesterol sensor SCAP promotes CARTS biogenesis from the TGN through ER-Golgi membrane contact sites, EMBO Workshop: The endoplasmic reticulum; The master regulator of membrane Trafficking, 2022/10, Lucca, Italy

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「線虫における Stx17 の役割」
学内研究担当者：多賀谷 光男
共同研究者：佐藤 美由紀（群馬大学生体調節研究所教授）
2. 「レジオネラ含有小胞（LCV）の細胞内輸送機構の解明」
学内研究担当者：新崎 恒平

共同研究者：永井 宏樹（岐阜大学医学部教授）

3. 「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」

学内研究担当者：井上 弘樹

共同研究者：吉田 正行（国立がん研究センター中央病院医員）

4. 「血管新生時の細胞外微小環境形成機構の解明」

学内研究担当者：井上 弘樹

共同研究者：辛 英哲（工学院大学先進工学部准教授）

5. 「オルガネラコンタクトを介した構成性分泌制御メカニズムの解明」

学内研究担当者：若菜 裕一

共同研究者：Felix Campelo（ICFO-Institut de Ciències Fòniques,
Independent Senior Research Fellow）

（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，科学研究費 基盤研究(B)，「栄養状態によって変化する syntaxin17 の機能と機能変換機構」，650 万円，研究代表者.
2. 新崎 恒平，学術変革領域研究(B)，「レジオネラの宿主細胞内における自己化 PLAMP の解明」，1495 万円，研究代表者.
3. 新崎 恒平，学術変革領域研究(B)，「PLAMP 班研究のマネジメントと研究支援」，30 万円，研究分担者.
4. 井上 弘樹，科学研究費 基盤研究(B)，「がん細胞の増殖，浸潤転移を促進する小胞輸送 - 細胞骨格ネットワークの解明」，416 万円，研究代表者.
5. 若菜 裕一，科学研究費 基盤研究(C)，「小胞体コレステロールセンサーによるオルガネラ膜接触を介したタンパク質分泌制御」，143 万円，研究代表者.

（5）その他の資金の導入状況

1. 新崎 恒平，持田記念医学薬学振興財団研究助成，「細胞内小胞輸送を基盤とした新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）治療薬の探索」，300 万円，研究代表者.
2. 新崎 恒平，上原記念生命科学財団研究助成，「小胞輸送で理解する SARS-CoV-2 のウイルス粒子形成機構」，500 万円，研究代表者.

（6）学会活動への参加状況

多賀谷 光男 所属学会：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 所属学会：日本生化学会，日本細菌学会

井上 弘樹 所属学会：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 所属学会：日本生化学会，日本細胞生物学会，日本脂質生化学会

4. 幹細胞制御学研究室

(Laboratory of Stem Cell Regulation)

(1) スタッフ, 研究内容

教 授 平位 秀世 (博士 (医学))

准教授 伊東 史子 (Ph.D. (Faculty of Medicine))

助 教 横田 明日美 (博士 (医学))

当研究室では, 生涯にわたり全ての機能的な血液細胞を適切に供給する事によって生体の恒常性を維持する造血幹細胞と, 全身への血液の循環以外にも多彩な生理機能を担う血管・リンパ管の理解を通して, 健康維持のメカニズムのみならず, さまざまな疾患の病態解明と制御・予防法の確立とともに, 新たな細胞療法の開発を目指している.

- 1) ストレス負荷時の造血幹細胞制御機構
- 2) 造血幹細胞の制御異常による疾患の病態解明
- 3) 幹細胞分化制御と新規造血細胞の探索・細胞療法・再生医療の開発
- 4) 腫瘍血行性・リンパ行性転移における TGF- β ファミリーシグナルの役割

(2) 研究成果の発表状況

原著論文:

1. Ikeda, N., Kubota, H., Suzuki, R., Morita, M., Yoshimura, A., Osada, Y., Kishida, K., Kitamura, D., Iwata, A., Yotsumoto, S., Kurotaki, D., Nishimura, K., Nishiyama, A., Tamura, T., Kamatani, T., Tsunoda, T., Murakawa, M., Asahina, Y., Hayashi, Y., Harada, H., Harada, Y., Yokota, A., Hirai, H., Seki, T., Kuwahara, M., Yamashita, M., Shichino, S., Tanaka, M., Asano, K. The early neutrophil-committed progenitors aberrantly differentiate into immunoregulatory monocytes during emergency myelopoiesis. *Cell Rep.* 2023 Mar 28;42(3):112165.
2. Sugimoto, N., Kanda, J., Nakamura, S., Kitano, T., Hishizawa, M., Kondo, T., Shimizu, S., Shigemasa, A., Hirai, H., Arai, Y., Minami, M., Tada, H., Momose, D., Koh, K.R., Nogawa, M., Watanabe, N., Okamoto, S., Handa, M., Sawaguchi, A.,

- Matsuyama, N., Tanaka, M., Hayashi, T., Fuchizaki, A., Tani, Y., Takaori-Kondo, A. and Eto, K. iPLAT1: The first-in-human clinical trial of iPSC-derived platelets as a phase 1 autologous transfusion study. *Blood*, 140(22):2398-2402, 2022.
3. Kamio, N., Yokota, A., Tokuda, Y., Ogasawara, C., Nakano, M., Nagao, M., Tashiro, K., Maekawa, T., Onai, N. and Hirai, H*. A novel CD135+ subset of mouse monocytes with a distinct differentiation pathway and antigen-presenting properties. *J Immunol*, 209 (3): 498-509, 2022
 4. Hanada, K., Fukasawa, K., Hinata, H., Imai, S., Takayama, K., Hirai, H., Ohfusa, R., Hayashi, Y. & Itoh, F*. Combination therapy of anamorelin with a myostatin inhibitor is advantageous for cancer cachexia in a mouse model. *Cancer Sci*, 113:3547-3557, 2022.
 5. Tahmina, K., Hikawa, N., Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C.T., Sato, K., Itoh, F. & Hatakeyama, M*. Transgenically expressed *Helicobacter pylori* CagA in vascular endothelial cells accelerates arteriosclerosis in mice. *BBRC*, 618:79-85, 2022
 6. Itoh, F.* & Watabe, T*. TGF- β signaling in lymphatic vascular vessel formation and maintenance. *Front in Physiol*, 1081376, 2022.

国内学会発表：

1. Yokota, A., Kamio, N., Tokuda, Y., Ogasawara, C., Nakano, M., Tashiro, K., Onai, N., Hirai, H. A novel mouse monocyte subset with a distinct differentiation path and antigen-presenting properties 第 84 回日本血液学会学術集会（福岡）2022 年 10 月 14 日
2. 丹羽 香央里, 岩本 彰太郎, 花木 良, 天野 敬史郎, 豊田 秀実, 丸山 和晃, 今中 恭子, 榊屋 正浩, 俵 功, 平位 秀世, 平山 雅浩
The role of macrophages in acute graft-versus-host disease after murine bone marrow transplantation. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会（名古屋）2023 年 2 月 10 日～12 日
3. 伊東 史子. TGF- β シグナルによるリンパ管内皮細胞制御. 第 46 回日本リンパ学会総会, 12 月 16 日 東京（オンライン）
4. 花田 賀子, 齋藤 裕紀, 久保田 義顕, 平位 秀世, 伊東 史子. TGF- β I 型・II 型受容体欠損が腫瘍血管・リンパ管に与える影響. 第 46 回日本リンパ学会総会, 12 月 16 日 東京（オンライン）

5. 多川 なつ美, 高橋 花音, 平位 秀世, 伊東 史子. Smad7+/-マウスを利用した血栓症モデルマウスの解析. 第30回日本血管生物医学会, 12月16日 東京
6. 花田 賀子, 斎藤 裕紀, 久保田 義顕, 平位 秀世, 伊東 史子. 内皮細胞特異的 TGF- β I 型・II 型受容体欠損が腫瘍転移に与える影響. 第30回日本血管生物医学会, 12月16日 東京
7. 深沢 薫平, 郷 光葵, 平位 秀世, 伊東 史子. 血管内皮細胞特異的 TGF- β シグナルの欠損が血管に与える影響. 第30回日本血管生物医学会, 12月16日 東京
8. 伊東 史子. 内皮特異的 TGF- β シグナルの欠損が腫瘍転移に与える影響. 第21回光音響イメージング技術専門委員会, 3月29日 東京 (招待講演)

国外学会発表：

1. Itoh, F. Disruption of Endothelial TGF- β /BMP signal balance impairs vascular Homeostasis. TGF- β Meeting in Uppsala. 2022 年 8 月 17 日
2. Itoh, F. BMP, but not TGF- β , signal is important for vascular homeostasis. 13th BMP Conference 2022. Dubrovnik, Croatia. 2022 年 10 月 9 日

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「新規経口 DNA メチル化阻害剤の抗白血病作用」
学内研究担当者：平位 秀世
共同研究者：木村 晋也 (佐賀大学)
2. 「消化器癌の進展における骨髓球系細胞の機能解明」
学内研究担当者：平位 秀世
共同研究者：河田 健二 (京都大学)
3. 「高脂肪食誘発性骨髓造血異常における SOCS3 の機能解明」
学内研究担当者：平位 秀世
共同研究者：牛木 隆志 (新潟大学)
4. 「TGF- β ファミリーシグナルによる血管恒常性制御機構の解明」

学内研究担当者：伊東 史子

共同研究者：伊東 進（昭和薬科大学）

共同研究者：渡部 徹郎（東京医科歯科大学）

共同研究者：中岡 良和（国立循環器病センター）

共同研究者：An Zwijsen（KU Leuven, ベルギー）

5. 「葉酸結合シクロデキストリンの脳室内浸潤白血病モデルへの治療効果

学内研究担当者：横田 明日美

共同研究者：木村 晋也（佐賀大学）

6. 「新規単球の分化制御機構の解明」

学内研究担当者：平位 秀世，横田 明日美

共同研究者：田村 智彦（横浜市立大学）

共同研究者：西山 晃（横浜市立大学）

共同研究者：奥田 博史（横浜市立大学）

学内共同研究：

1. 「ミオスタチン阻害ペプチドの開発」

研究担当者：伊東 史子

共同研究者：林 良雄（薬学部薬品化学教室）

2. 「子宮内膜症の新規治療薬の創出を目指した研究」

研究担当者：伊東 史子

共同研究者：草間 和哉（内分泌薬理学教室）

（4）学外学生，研究生の受け入れ状況

客員研究員：神尾 尚馨（京都府立医科大学）

（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. 平位 秀世，科学研究費 基盤研究(B)，「慢性炎症下の造血幹細胞制御におけるストレス造血制御因子 C/EBP β の機能解明」，350 万円，代表者．

2. 平位 秀世，科学研究費 挑戦的萌芽，「新規単球の分化制御機構と機能の解明」，339 万円，代表者．

3. 平位 秀世，科学研究費 基盤研究(C)，「形質転換時の代謝リプログラミングにおける C/EBP β の機能解明と治療戦略の開発」，10 万円，分担（代表者 横田明日美）．

4. 伊東 史子, 科学研究費 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」, 143 万円, 代表者.
5. 横田 明日美, 科学研究費 基盤研究(C), 「形質転換時の代謝リプログラミングにおける C/EBP β の機能解明と治療戦略の開発」, 120 万円, 代表者.
6. 横田 明日美, 科学研究費 基盤研究(B), 「慢性炎症下の造血幹細胞制御におけるストレス造血制御因子 C/EBP β の機能解明」, 100 万円, 分担 (代表者 平位秀世).
7. 横田 明日美, 挑戦的萌芽, 「新規単球の分化制御機構と機能の解明」 100 万円, 分担 (代表者 平位秀世).

(6) その他の資金の導入状況

1. 伊東 史子, Scientific Research Network WOG Flanders FWO, Belgium. 「BMP signaling in vascular biology and disease signaling」 2,560 Euro (2020-2025 年), 分担 (研究代表者 An Zwijsen).
2. 伊東 史子, 東京薬科大学萌芽的研究センターユニット「子宮内膜症の新規治療薬の創出を目指した研究」 50 万円 (2022~2023 年度) 分担 (代表者 草間 和哉).
3. 横田 明日美, 日本血液学会助成金 2022 年度研究助成, 「宿主の栄養状態と免疫システムを繋ぐ新規単球の造血制御機構および機能の解明」, 50 万円, 代表者.

(7) 学会活動への参加状況

平位 秀世 所属学会：日本血液学会(評議員・プログラム企画委員・専門医), 日本輸血細胞治療学会(評議員・専門医), 日本感染症学会(評議員), 日本免疫学会, 日本内科学会(認定内科医), 日本癌学会, American Society of Hematology, International Society of Experimental Hematology

伊東 史子 所属学会：日本血管生物医学会 (評議員), 日本リンパ学会 (評議員), 日本分子生物学会, 日本癌学会, 日本生化学会

横田 明日美 所属学会：日本血液学会, 日本癌学会, 日本分子生物学会

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))
准教授 林 嘉宏 (博士 (医学))
助 教 小林 大貴 (博士 (理学))

骨髄異形成症候群や白血病などの造血器腫瘍における発症機序の解明およびがん悪液質の病態解明とそれらに対する新たな治療薬の開発を目指している。患者の検体を用いた次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行い、その結果を基に新規モデルマウスを樹立し、網羅的遺伝子発現解析とケミカルバイオロジー技術を駆使して病態解明と創薬開発を目標にしたトランスレーショナルリサーチを実践している。

- 1) ミトコンドリアダイナミックス異常に基づく MDS 発症機序の解明
- 2) 新規低リスク MDS モデルマウスを用いた創薬開発
- 3) MDS 随伴症状の分子病態解明
- 4) がん悪液質の分子病態解明
- 5) 骨髄線維化発症機序の解明
- 6) 慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 発症機序の解明
- 7) 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
- 8) 家族性白血病家の発症プロセスの解明

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Hayashi, Y., Harada, Y., and Harada, H. Myeloid neoplasms and clonal hematopoiesis from the RUNX1 perspective. *Leukemia*. **36**(5), 1203-1214, 2022. doi: 10.1038/s41375-022-01548-7.

2. Miyazaki, Y., 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, H., Moriuchi, Y., Kurokawa, T., Yokota, K., Ohtake, S., Yamauchi, T., Matsumura, I., Kiyoi, H., and Naoe, T. Japan Adult Leukemia Study Group. Prospective comparison of 5- and 7-day administration of azacitidine for myelodysplastic syndromes: a JALSG MDS212 trial. *Int J Hematol.* **116**(2), 228-238, 2022.doi: 10.1007/s12185-022-03347-3.
3. Tanabe, K., Najima, Y., Inokuchi, T., Endo, M., Nishio, Y., Sadato, D., Kanbara, Y., Atsuta, Y., Konuma, R., Adachi, H., Wada, A., Kishida, Y., Uchibori, Y., Noguchi, Y., Mukae, J., Shingai, N., Toya, T., Shimizu, N., Kobayashi, T., Harada, H., Sakamaki, H., Ohashi, K., Harada, Y., Yamaguchi, T., Akizuki, N., and Doki, N. Klinefelter's syndrome diagnosed at the onset of acute myeloid leukemia with inv (16) following treatment for germ cell tumor. *Rinsho Ketsueki.* **63**(7), 746-752, 2022. doi: 10.11406/rinketsu.63.746.
4. Uchida, T., Fujii, T., Ohara, S., Imai, Y., Inoue, M., Harada, Y., Harada, H., and Hagihara, M. Novel germline SAMD9 mutation in an elderly patient with myelodysplastic syndrome. *Rinsho Ketsueki.* **63**(8), 865-869, 2022. doi: 10.11406/rinketsu.63.865.
5. Mukae, J., Sadato, D., Toya, T., Watanabe, S., Hirama, C., Konuma, R., Shimizu, H., Najima, Y., Kobayashi, T., Kato, M., Ohki, K., Oboki, K., Harada, H., Ohashi, K., Deguchi, T., Harada, Y., and Doki, N. Labile CD22 and CD19 expression in a case of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* **63**(13), 3261-3264, 2022. doi: 10.1080/10428194.2022.2116936.
6. Toya, T., Harada, H., Harada, Y., and Doki, N. Adult-onset hereditary myeloid malignancy and allogeneic stem cell transplantation. *Front Oncol.* **12**, 997530, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.997530.
7. Takase, S., Hiroyama, T., Shirai, F., Maemoto, Y., Nakata, A., Arata, M., Matsuoka, S., Sonoda, T., Niwa, H., Sato, S., Umehara, T., Shirouzu, M., Nishigaya, Y., Sumiya, T., Hashimoto, N., Namie, R., Usui, M., Ohishi, T., Ohba, S.I., Kawada, M., Hayashi, Y., Harada, H., Yamaguchi, T., Shinkai, Y., Nakamura, Y., Yoshida, M., and Ito, A. A specific G9a inhibitor unveils BGLT3 lncRNA as a universal mediator of chemically induced fetal globin gene expression. *Nat Commun.* **14**(1), 23, 2023. doi: 10.1038/s41467-022-35404-0.
8. Konishi, T., Sadato, D., Toya, T., Hirama, C., Kishida, Y., Nagata, A., Yamada, Y., Shingai, N., Shimizu, H., Najima, Y., Kobayashi, T., Haraguchi, K., Okuyama, Y., Harada, H., Ohashi, K., Harada, Y., and Doki, N. Impact of gene alterations on

clinical outcome in young adults with myelodysplastic syndromes. *Sci Rep.* **13**(1), 2641, 2023. doi: 10.1038/s41598-023-29794-4.

9. Ikeda, N., Kubota, H., Suzuki, R., Morita, M., Yoshimura, A., Osada, Y., Kishida, K., Kitamura, D., Iwata, A., Yotsumoto, S., Kurotaki, D., Nishimura, K., Nishiyama, A., Tamura, T., Kamatani, T., Tsunoda, T., Murakawa, M., Asahina, Y., Hayashi, Y., Harada, H., Harada, Y., Yokota, A., Hirai, H., Seki, T., Kuwahara, M., Yamashita, M., Shichino, S., Tanaka, M., and Asano, K. The early neutrophil-committed progenitors aberrantly differentiate into immunoregulatory monocytes during emergency myelopoiesis. *Cell Rep.* **42**(3), 112165, 2023. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112165.

総説 著書：

1. 原田浩徳. 骨髓異形成症候群. 血液疾患診療ハンドブック. 神田善伸編, pp243-249, 中外医学社, 東京, 2022.
2. 原田結花, 原田浩徳. 加齢とクローン性造血. EBM 血液疾患の治療. 木崎昌弘, 鈴木律朗, 神田善伸, 大森司, 山崎宏人, pp95-97, 中外医学社, 東京, 2022.
3. 原田結花, 原田浩徳. 薬剤による血球異常. 日本医師会雑誌特集号「血液疾患のすべて」151(特別号1):89-91, 2022.
4. 原田結花, 原田浩徳. DLBCL や寛解期 AML に対する経口 azacitidine の効果. 血液内科 85(5): 740-746, 2022.
5. 林嘉宏, 原田浩徳. ミトコンドリア異常による骨髓異形成症候群発症機構. 実験医学 41(5): 132-137, 2023.
6. 川端 浩, 清井 仁, 黒川峰夫, 高折晃史, 千葉 滋, 遠山 薫, 富田章裕, 中崎久美, 南谷泰仁, 原田浩徳, 張替秀郎, 松田 晃, 松村 到, 三谷絹子, 森田泰慶, 宮崎泰司. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血器障害に関する調査研究班. 骨髓異形成症候群の参照ガイド 令和4年改訂版.

国内学会発表：

1. 新谷直樹, 和田敦司, 貞任大地, 平間千津子, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 中島詩織, 内堀雄介, 尾内大志, 西島暁彦, 迎 純一, 遠矢 嵩, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 大保木啓介, 原田浩徳, 坂巻 壽, 大橋一輝, 原田結花, 土岐典子. 骨髓異形成症候群患者において免疫病態合併が同種移植の予後に与える影響についての検討. 第 44 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2022/5/13, 横浜.
2. 迎 純一, 遠矢 嵩, 貞任大地, 平間千津子, 元井 亨, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 中島詩織, 和田敦司, 内堀雄介, 尾内大志, 西島暁彦, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 大保木啓介, 原田浩徳, 坂巻 壽, 大橋一輝, 原田結花, 土岐典子. B リンパ性急性転化した慢性好中球性白血病の 1 例. 第 44 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2022/5/13, 横浜.
3. 加藤千賀, 名島悠峰, 貞任大地, 平間千津子, 酒井知史, 神原康弘, 小沼亮介, 熱田雄也, 和田敦司, 村上大介, 中島詩織, 内堀雄介, 尾内大志, 西島暁彦, 迎 純一, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 清水啓明, 小林 武, 大保木啓介, 原田浩徳, 坂巻 壽, 大橋一輝, 原田結花, 土岐典子. 急性骨髓性白血病に対する同種移植周術期のベネトクラクス併用救援療法の検討. 第 44 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2022/5/14, 横浜.
4. 中島詩織, 遠矢 嵩, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 村上大介, 熱田雄也, 小沼亮介, 和田敦司, 内堀雄介, 尾内大志, 西島暁彦, 迎 純一, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原田浩徳, 坂巻 壽, 大橋一輝, 土岐典子. 末梢血幹細胞採取後に発症した骨髓異形成症候群の一例. 第 44 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2022/5/14, 横浜.
5. 松沼菜摘, 林 嘉宏, 青柳泰成, 新谷直樹, 原田結花, 原田浩徳. HMGA2 promotes the platelet-neutrophil complexes formation and causes organizing pneumonia in myelodysplastic syndromes. 第 81 回日本癌学会学術総会, 2022/9/29, 横浜.
6. 林 嘉宏, 松沼菜摘, 青柳泰成, 新谷直樹, 原田結花, 原田浩徳. HMGA2-mediated platelet activation promotes neutrophil death and causes organizing pneumonia in MDS. 第 84 回日本血液学会学術集会, 2022/10/14, 福岡.

7. 佐々木優李, 清水啓明, 貞任大地, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 和田敦司, 村上大介, 中島詩織, 内堀雄介, 濱村貴史, 西島暁彦, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 名島悠峰, 小林 武, 原田結花, 原田浩徳, 大橋一輝, 土岐典子. TP53 gain-of-function or non- gain-of-function mutations in adult patients with myeloid neoplasms. 第84回日本血液学会学術集会, 2022/10/14, 福岡.
8. 尾内大志, 清水啓明, 貞任大地, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 和田敦司, 村上大介, 中島詩織, 内堀雄介, 濱村貴史, 西島暁彦, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 名島悠峰, 小林 武, 原田結花, 原田浩徳, 大橋一輝, 土岐典子. Poor treatment response to azacitidine in adult myelodysplastic syndrome patients with mutated NPM1. 第84回日本血液学会学術集会, 2022/10/14, 福岡.
9. Naoki Ikeda, Ayaka Iwata, Takashi Kamatani, Tatsuhiko Tsunoda, Yoshihiro Hayashi, Hironori Harada, Yuka Harada, Masato Tanaka, Kenichi Asano. Identification of differentiation pathway for neutrophil-like monocytes during emergency hematopoiesis. 第51回日本免疫学会学術集会, 2022/12/8, 熊本.
10. 青柳泰成, 林 嘉宏, 松沼菜摘, 小林大貴, 原田結花, 原田浩徳. ミトコンドリア動態異常に着目したクローン性造血およびMDSの新規診断法開発. 第27回造血器腫瘍研究会, 2023/1/20, 広島.
11. 大島基彦, 高山直也, 中島やえ子, 小出周平, 原田浩徳, 原田結花, 岩間厚志. クロマチン特性解析による骨髓異形成症候群の病態解明. 第27回造血器腫瘍研究会, 2023/1/20, 広島.
12. 濱村貴史, 貞任大地, 名島悠峰, 近藤花織, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 小沼亮介, 熱田雄也, 島袋将志, 厚井聡志, 神宮寺敦史, 細田 譲, 尾内大志, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 清水啓明, 小林 武, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子. DDX41 変異を有する骨髓性腫瘍の移植症例における予後について. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2023/2/12, 名古屋.
13. 新谷直樹, 貞任大地, 平間千津子, 近藤花織, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮司淳史, 細田

讓, 厚井聡志, 尾内大志, 濱村貴史, 遠矢 嵩, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子.

Association of isolated trisomy 8 with graft-versus-host disease in patients with MDS. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2023/2/12, 名古屋.

14. 加藤千賀, 新谷直樹, 貞任大地, 平間千津子, 近藤花織, 貞賀泰孝, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮司淳史, 細田讓, 厚井聡志, 尾内大志, 濱村貴史, 遠矢 嵩, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子.

Prognostic value of complex karyotype for transplant outcome in patients with MDS. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2023/2/12, 名古屋.

15. 神原康弘, 遠矢 嵩, 貞任大地, 本田 晃, 加藤せい子, 平間千津子, 原口京子, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 大保木啓介, 奥山美樹, 大橋一輝, 原田浩徳, 高橋 聡, 黒川峰夫, 原田結花, 土岐典子. NGS analysis of 25 patients with very late relapse after allogeneic stem cell transplantation. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2023/2/12, 名古屋.

16. 細田 讓, 名島悠峰, 貞任大地, 平間千津子, 貞賀泰孝, 近藤花織, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮司淳史, 厚井聡志, 尾内大志, 濱村貴史, 新谷直樹, 遠矢 嵩, 清水啓明, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子. Analysis of transplant outcomes in TP53 mutation-positive myeloid neoplasm. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2023/2/12, 名古屋.

17. 熱田雄也, 遠矢 嵩, 貞任大地, 平間千津子, 近藤花織, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 小沼亮介, 島袋将志, 厚井聡志, 神宮司淳史, 細田 讓, 尾内大志, 濱村貴史, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子. Three cases of normal karyotype AML harboring KMT2A rearrangement detected by NGS analysis. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2023/2/12, 名古屋.

18. 近藤花織, 遠矢 嵩, 貞任大地, 平間千津子, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮司淳史, 細田 讓, 厚井聡志, 尾内大志, 濱村貴史, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子. A case of donor-derived NPM1 mutated AML after unrelated bone marrow transplant for CBFB-MYH11 mutated AML. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2023/2/10, 名古屋.
19. 尾内大志, 遠矢 嵩, 貞任大地, 平間千津子, 近藤花織, 貞賀泰孝, 加藤千賀, 酒井知史, 神原康弘, 熱田雄也, 小沼亮介, 島袋将志, 神宮寺淳史, 細田 讓, 厚井聡志, 濱村貴史, 新谷直樹, 清水啓明, 名島悠峰, 小林 武, 原口京子, 奥山美樹, 原田浩徳, 原田結花, 土岐典子. AML with germline CEBPA mutations in the C-terminal region: A case report. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 2023/2/12, 名古屋.
20. 片桐誠一郎, 荒井勇弥, 若松昇平, 大月俊輔, 須藤ありさ, 森山 充, 山田晃子, 勝呂多光子, 浅野倫代, 吉澤成一郎, 赤羽大悟, 田中裕子, 古屋奈穂子, 藤本博昭, 岡部聖一, 後藤守孝, 伊藤良和, 原田結花, 原田浩徳, 後藤明彦. 骨髓異形成症候群の遺伝子解析を契機に診断された Shwachman-Diamond syndrome. 第 18 回日本血液学会関東甲信越地方会, 2023/03/11, 東京.
21. 林 嘉宏, 原田浩徳. 骨髓異形成症候群におけるミトコンドリア動態異常. 第 21 回日本ミトコンドリア学会年会, 2023/03/17, 東京.

(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

学内研究担当者：原田浩徳

共同研究者：原田結花（都立駒込病院・臨床検査科・部長）

共同研究者：土岐典子（都立駒込病院・血液内科・部長）

共同研究者：中島秀明（横浜市立大学・血液リウマチ感染症内科・教授）

共同研究者：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

学内研究担当者：原田浩徳

共同研究者：原田結花（都立駒込病院・臨床検査科・部長）

共同研究者：松井啓隆（熊本大学・生体情報分析医学・教授）

共同研究者：北林一生（がん研究センター・造血器腫瘍研究分野・分野長）

共同研究者：岩間厚志（東京大学医科学研究所・幹細胞分子医学・教授）

共同研究者：土岐典子（都立駒込病院・血液内科・部長）

共同研究者：萩原政夫（永寿総合病院・血液内科・診療部長）

共同研究者：後藤明彦（東京医科大学・血液内科・教授）

3. 被ばく被害の国際比較研究

学内研究担当者：原田浩徳

共同研究者：川野徳幸（広島大学・平和科学研究センター・教授）

4. ヒストンアセチル化酵素 KAT7 特異的阻害剤の開発

学内研究担当者：原田浩徳

共同研究者：山口時男（理化学研究所・創薬医療技術基盤プログラム・マネージャー）

共同研究者：梅原崇史（理化学研究所・生命機能科学研究センター創薬タンパク質解析基盤ユニット・上級研究員）

共同研究者：吉田稔（理化学研究所・環境資源科学研究センター創薬シード化合物探索基盤ユニット・基盤ユニットリーダー）

共同研究者：小山裕雄（理化学研究所・環境資源科学研究センター創薬化学基盤ユニット・基盤ユニットリーダー）

共同研究者：白井文幸（理化学研究所・環境資源科学研究センター創薬シード化合物探索基盤ユニット・上級研究員）

共同研究者：本間光貴（理化学研究所・生命機能科学研究センター創薬分子設計基盤ユニット・基盤ユニットリーダー）

共同研究者：遊佐宏介（京都大学・ウイルス再生医科学研究所・教授）

5. ミトコンドリア病に対する新規治療薬としてのホスホフルクトキナーゼ 1 (PFK1) 阻害剤の開発

学内研究担当者：小林大貴

共同研究者：橋爪良信（理化学研究所・創薬医療技術基盤プログラム・マネージャー）

共同研究者：白水美香子（理化学研究所・生命機能科学研究センター創薬タンパク質解析基盤ユニット・上基盤ユニットリーダー）

共同研究者：吉田稔（理化学研究所・環境資源科学研究センター創薬シード化合物探索基盤ユニット・基盤ユニットリーダー・環境資源科学

研究センターケミカルゲノミクス研究グループ・グループディレクター)

共同研究者：小山裕雄（理化学研究所・環境資源科学研究センター創薬化学基盤ユニット・基盤ユニットリーダー）

共同研究者：長田裕之（理化学研究所・環境資源科学研究センター創薬ケミカルバンク基盤ユニット・基盤ユニットリーダー）

共同研究者：本間光貴（理化学研究所・生命機能科学研究センター創薬分子設計基盤ユニット・基盤ユニットリーダー）

共同研究者：住吉孝明（関西大学・医薬品工学研究室・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，科学研究費 基盤研究(B)，血液がん発症におけるミトコンドリア断片化と炎症性シグナル経路活性化のクロストーク，530 万円，研究代表者．
2. 原田浩徳，科学研究費 挑戦的研究（萌芽），免疫担当細胞に着目したがん悪液質病態の発症機序解明と新規治療戦略の構築，250 万円，研究代表者．
3. 原田浩徳，科学研究費 基盤研究(B)，世界の核被害の地域間比較研究（代表者 川野徳幸），15 万円，分担．
4. 原田浩徳，科学研究費 基盤研究(C)，遺伝子パネル検査を用いた骨髓系腫瘍診断システムの開発と検証（代表者 原田結花），30 万円，分担．

（５）その他の資金の導入状況

1. 原田浩徳，次世代がん医療加速化研究事業，制御性単球を標的としたがん治療法の開発（代表者 田中正人），分担．
2. 原田浩徳，日本私立学校振興・共催事業団・学術研究振興資金，ミトコンドリア断片化に伴う血液がん病態形成の分子基盤解明，210 万円，研究代表者．
3. 原田浩徳，日本血液学会 2022 年度研究助成，骨髓異形成症候群におけるミトコンドリア断片化と炎症性シグナル経路活性化のクロストーク，50 万円，研究代表者．
4. 原田浩徳，第一三共奨学寄付，骨髓異形成症候群におけるミトコンドリア断片化と炎症性シグナル経路活性化のクロストーク，50 万円，研究代表者．

5. 林 嘉宏, 次世代がん医療加速化研究事業, ミトコンドリア動態異常を標的とする骨髄異形成症候群の新規治療法開発, 950 万円, 研究代表者.
6. 林 嘉宏, 第 34 回 (2022 年度) SGH がん研究助成, 難治性血液がん発症に関わるミトコンドリア異常と自然免疫・代謝・エピゲノム異常のクロストーク, 100 万円, 研究代表者.
7. 林 嘉宏, 第 54 回 (2022 年度) 内藤記念科学奨励金・研究助成, 血液がんにおけるミトコンドリア断片化を起点とした自然免疫異常とエピゲノム異常の分子基盤解明, 300 万円, 研究代表者.
8. 小林大貴, MSD 生命科学財団・がん領域若手研究者研究助成, 造血器腫瘍に挑むケミカルバイオロジー, 300 万円, 研究代表者.

(6) 学会活動への参加状況

原田浩徳 所属学会：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，日本免疫学会，American Society of Hematology（米国血液学会），Society for Hematology and Stem Cells（国際実験血液学会）

役員歴：日本血液学会評議員，日本癌学会評議員

林 嘉宏 所属学会：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），日本がん分子標的治療学会，日本免疫学会

小林大貴 所属学会：日本ケミカルバイオロジー学会，日本血液学会，日本癌学会，日本がん分子標的治療学会，日本農芸化学会，日本分子生物学会，日本ミトコンドリア学会

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))
講 師 四元 聡志 (博士 (薬学))
特定助教 池田 直輝 (博士 (生命科学))

免疫系とは, 体内に侵入した病原体を素早く感知し, これを排除する防御機構である. しかし, 免疫応答の過剰な活性化は, 組織傷害, 慢性炎症や自己免疫疾患の原因となる. したがって, 免疫細胞の働きを適正化することが, 様々な難治疾患の介入法策定に繋がる可能性がある. 免疫制御学研究室では, 自然免疫細胞, 特に, 単球, マクロファージや好中球の活性をコントロールする方法を開発し, それを治療応用するための研究を進めている.

- 1) 炎症を抑える単球の産生機構に関する研究
- 2) 単球, マクロファージを標的としたがん抑制療法の開発
- 3) 非アルコール性脂肪肝炎の進展に関わるマクロファージの研究
- 4) 好中球細胞外トラップとその制御機構に関する研究

(2) 研究成果の発表状況

原著論文:

1. Kurematsu, C., Sawada, M., Ohmuraya, M., Tanaka, M., Kuboyama, K., Ogino, T., Matsumoto, M., Oishi, H., Inada, H., Ishido, Y., Sakakibara, Y., Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Kohsaka, S., Ohno, N., M. K., Yamada, Asai, M., Sokabe, M., Nabekura, J., Asano, K. Tanaka, M., Sawamoto, K. Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine. *J. Exp. Med* 219(4), 2022.
2. Takase, S., Young Sook Yun, Moriya, F., Sekine, S., Yotsumoto, S., Miyake, K., Yahagi, T., Ito, A., Inoue H, 17 β -neriifolin from unripe fruits of *Cerbera manghas* suppressed cell proliferation via the inhibition of HOXA9-dependent transcription

and the induction of apoptosis in the human AML cell line THP-1. J. Nat Med 77(1) 180-187, 2023.

3. Ikeda, N., Kubota, H., Suzuki, R., Morita, M., Yoshimura, A., Osada, Y., Kishida, K., Kitamura, D., Iwata, A., Yotsumoto, S., Kurotaki, D., Nishimura, K., Nishiyama, A., Tamura, T., Kamatani, T., Tsunoda, T., Murakawa, M., Asahina, Y., Hayashi, Y., Harada, H., Harada, Y., Yokota, A., Hirai, H., Seki, T., Kuwahara, M., Yamashita, M., Shichino, S., Tanaka, M., Asano, K. The early neutrophil-committed progenitors aberrantly differentiate into immunoregulatory monocytes during emergency myelopoiesis. Cell Rep. 2023 28;42(3):112165. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112165
4. Abigail K. Grootveld, Wunna Kyaw, Veera Panova, Angelica W.Y. Lau, Emily Ashwin, Guillaume Seuzaret, Rama Dhenni, Nayan Deger Bhattacharyya, Weng Hua Khoo, Maté Biro, Tanmay Mitra, Michael Meyer-Hermann, Patrick Bertolino, Masato Tanaka, David A. Hume, Peter I. Croucher, Robert Brink, Akira Nguyen, Oliver Bannard, Tri Giang Phan. Apoptotic cell fragments locally activate tingible body macrophages in the germinal center, Cell 186(6) 1144-1161.e18.2023.

総説 著書：

1. 田中 正人. シン・マクロファージ：あらゆる疾患を制御する機能的多様性：新しい単球サブセットによるがん転移促進，実験医学増刊，40(5)，103-107，2022，羊土社
2. 四元 聡志，田中 正人. ネトーシスの誘導機構とその感染症における役割，細胞死のすべて-そのメカニズムと，生命現象・疾患との関わり，2022，医歯薬出版
3. 浅野 謙一. マクロファージによる死細胞貪食とその意義，細胞死のすべて-そのメカニズムと，生命現象・疾患との関わり，2022，医歯薬出版
4. 四元 聡志. 脂質酸化依存的に起こる細胞死，ファルマシア，59(1)，39-42，公益社団法人日本薬学会，2023

国内学会発表：

1. 四元 聡志. 酸化リン脂質による好中球細胞死の誘導，第64回日本脂質生化学会，2022/6，東京（招待講演）

2. 池田 直輝. 緊急造血における好中球様単球の分化経路の解明, AMED 適応・修復領域令和4年度若手主体の会議, 2022/10, 大阪
3. 浅野謙一. Tissue protection by immunoregulatory monocytes in the recovery phase of inflammation, 第95回日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋
4. 池田 直輝. 緊急造血における好中球様単球の分化経路の解明, 第95回日本生化学会大会, 2022/11, 名古屋
5. 池田 直輝. Identification of differentiation pathway for neutrophil-like monocytes during emergency hematopoiesis, 第51回日本免疫学会学術集会, 2022/12, 熊本

国外学会発表：

1. 浅野 謙一. Monocytes with immunoregulatory phenotype are generated from neutrophil-committed progenitors to suppress excess inflammation during emergency myelopoiesis, 第28回マクロファージ分子生物学国際シンポジウム, 2022/6, 東京 (招待講演)

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 制御性単球を標的としたがんの進展・転移に対する治療法の開発
学内研究担当者：田中 正人
共同研究者：長田 裕之 (環境資源科学研究センター)

(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, 科学研究費 基盤研究(B), 「制御性単球による組織修復機構の解明」, 390 万円, 研究代表者.
2. 田中 正人, 挑戦的研究 (萌芽), 「炎症によるがん転移促進の核心を担う制御性単球の機能」, 180 万円, 研究代表者.
3. 田中 正人, 科学研究費 基盤研究(S), 「脂質過酸化が関与するネクロシスの分子機構解明への化学的挑戦」(代表者 袖岡 幹子), 490 万円, 研究分担者.

4. 浅野 謙一, 学術変革領域研究 (A), 「自己成分変動に伴う自然免疫細胞産生経路の変化とその生理的意義」, 830 万円, 研究代表者.
5. 浅野 謙一, 科学研究費 基盤研究 (C), 「Ym1 陽性単球由来マクロファージによる肝線維症の進展機序解明」, 100 万円, 研究代表者.
6. 浅野 謙一, 学術変革領域研究 (A), 「生体防御における自己認識の「功」と「罪」」(代表者 山崎 晶), 210 万円, 研究分担者.
7. 浅野 謙一, 科学研究費 基盤研究 (B), 「がん免疫におけるマクロファージの役割に関する包括的な理解と診断・治療への応用」(代表者 菰原 義弘), 30 万円, 研究分担者.
8. 四元 聡志, 科学研究費 基盤研究 (C), 「制御性単球を標的とした新規がん治療法の開発」130 万, 研究代表者.
9. 池田 直輝, 若手研究, 「新規単球サブセットを標的とした組織修復機構の解明」, 120 万, 研究代表者.

(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」, 1,200 万円, 分担
2. 田中 正人, 次世代がん医療創生研究事業 (AMED), 「制御性単球を標的としたがんの進展・転移に対する治療法の開発」, 3,000 万円, 代表
3. 浅野 謙一, 難治性疾患実用化研究事業 (AMED), 「制御性単球の分化機構解明と炎症性腸疾患に対する治療応用」, 1,200 万円, 代表.
4. 四元 聡志, ムーンショット型研究開発事業 (JST), 「細胞内を用いた細胞内 CA の遠隔制御性の体内評価」, 300 万円, 分担
5. 浅野 謙一, 萌芽ユニット (東京薬科大学), 「炎症性腸疾患に対する制御性単球療法の開発に関する研究」, 200 万円, 代表
6. 四元 聡志, 萌芽ユニット (東京薬科大学), 「好中球細胞外トラップを標的とした新興感染症重症化予防薬の開発」, 200 万円, 代表
7. 池田 直輝, 持田記念研究補助金, 「制御性単球を介した免疫制御および組織修復機構の解明」, 300 万円, 代表

(6) 学会活動への参加状況

田中 正人 所属学会：日本免疫学会（評議委員），日本生化学会，日本 Cell Death 学会（理事），マクロファージ分子細胞生物物学会（幹事），日本分子生物学会

浅野 謙一 所属学会：日本免疫学会，日本内科学会，日本腎臓学会，日本 Cell Death 学会，日本分子生物学会，日本生化学会

四元 聡志 所属学会：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)

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.

- 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

原著論文:

1. Hashimoto, Y., and Tanaka, H. Mre11 exonuclease activity promotes irreversible mitotic progression under replication stress. *Life Sci. Alliance* (2022) 5(6) doi:10.26508/lsa.202101249.

国内学会発表：

1. 橋本 吉民, 定野 孝太, 宮田 寧々, 伊藤 晴香, 田中 弘文. 小頭症原因遺伝子 DONSON による DNA 複製開始機構の解析, 第 45 回日本分子生物学会年会, 2022/11-12, 幕張メッセ (千葉)

国外学会発表：

1. Hashimoto, Y., Sadano, K., Miyata, N., Itoh, H., Tanaka, H. DONSON is essential for the formation of CMG helicase complex in the initiation of DNA replication., Sussex Japan Genome Stability Meeting, 2023/1, Sussex (United Kingdom)

(3) 学会活動への参加状況

田中 弘文 所属学会：日本分子生物学会

教育研究施設

Education and Research Facility

28. 生命科学実習センター

(Life Science Research and Education Center)

(1) スタッフ, 研究内容

准教授 玉腰 雅忠 (博士 (工学))

助 教 橋本 吉民 (博士 (理学))

真核生物の DNA 複製は、細胞周期の S 期の間一度しか起きないよう厳密に制御されており、正確な遺伝情報の倍加が保証されています。一方で、複製ストレスと総称される様々な内的・外的要因により DNA 複製は常に正常な進行を妨げられるリスクに曝されています。我々は、DNA 複製を支える複製装置レプリソームが細胞周期進行や複製ストレス下でどのように制御されているのか研究しています。これに加え、高度好熱菌などの極限環境微生物やそのウイルスのゲノムを改変する技術を開発し、それらを用いて、極限環境微生物やウイルスの遺伝学的研究を行ったり、極限環境でも安定なタンパク質の創出を目指した研究なども行っています。

- 1) 複製ストレス下における分裂期進行の解析：細胞周期制御が破綻した一部のがん細胞では、複製未完了のまま分裂期へ進行する場合があります。このような暴走は、通常はチェックポイント機構により抑制されているが、実験的に分裂期へ強制誘導することが可能である。このとき、分裂期への進行に、複製フォークを切断するヌクレアーゼである Mre11 活性が重要な役割を果たすことを見出した。今後は、がん細胞での細胞周期異常との関係について調査する予定である。
- 2) 複製開始におけるレプリソーム形成機構の解析：小頭症原因遺伝子産物 DONSON は複製ストレス下でのレプリソーム安定化に働くと考えられていたが、我々は DONSON が複製開始因子としてレプリソーム形成に必須であることを初めて見出した。レプリソーム形成・安定化における DONSON の機能と小頭症原因変異との関係について研究を行っている。
- 3) 高度好熱菌およびそのファージの解析：好熱菌特異的な長鎖および分岐型ポリアミンの合成経路やその機能には不明な点が多い。また超分子膜複合体により形成される 4 型線毛は、滑走運動や細胞外 DNA の取込み、ファージ感染などに関わる多機能繊維だが、それらを発現するメカニズムに不明な点が多い。これらを解明するため、高度好熱菌のゲノム改変

技術を開発して変異株を作製し、それらの解析に取り組んでいる。また高度好熱菌に感染する新規のファージを各地の温泉水から単離し、ゲノム解析や未知遺伝子の機能解析などを行っている。

原著論文：

1. Hashimoto, Y., Tanaka, H. Mre11 exonuclease activity promotes irreversible mitotic progression under replication stress. *Life Sci. Alliance*. 5, e202101249, 2022. doi: 10.26508/lsa.202101249.
2. Sakamoto, A., Tamakoshi, M., Moriya, T., Oshima, T., Takao, K., Sugita, Y., Furuchi, T., Niitsu, M., Uemura, T., Igarashi, K., Kashiwagi, K., Terui, Y. Polyamines produced by an extreme thermophile are essential for cell growth at high temperature. *J. Biochem.* 172, 109-115, 2022. doi: 10.1093/jb/mvac048.

国内学会発表：

1. 上村 直輝, 玉腰 雅忠, 中根 大介. デュアルモーターがIV型線毛依存的な走流性を可能にする, 日本微生物生態学会 第35回大会, 2022/10~11, 札幌
2. 橋本 吉民, 定野 孝太, 宮田 寧々, 伊藤 晴香, 田中 弘文. 小頭症原因遺伝子 DONSON による DNA 複製開始制御機構の解析, 第45回日本分子生物学会年会, 2022/11-12, 幕張メッセ (千葉)
3. 上村 直輝, 玉腰 雅忠, 中根 大介. デュアルモーターがIV型線毛依存的な走流性を可能にする, 第96回日本細菌学会総会, 2023/3, 姫路

国外学会発表：

1. Hashimoto, Y., Sadano, K., Miyata, N., Ito, H., Tanaka, H. DONSON is essential for the formation of CMG helicase complex in the initiation of DNA replication, Sussex Japan Genome Stability Meeting, 2023/1, Sussex (United Kingdom)

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「高度好熱菌の産生するポリアミンの機能解析」

学内研究担当者：玉腰 雅忠

共同研究者：照井 祐介（千葉科学大学）

2. 「高度好熱菌の線毛による滑走運動の観察」

学内研究担当者：玉腰 雅忠

共同研究者：中根 大介（電気通信大学）

（４）学会活動への参加状況

玉腰 雅忠 所属学会：日本生化学会、日本分子生物学会、極限環境生物学会、日本バイオ技術教育学会（理事）

橋本 吉民 所属学会：日本分子生物学会

（５）海外出張

1. 橋本吉民：Sussex Japan Genome Stability Meeting, 2023/1, Sussex (United Kingdom)