

# **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2年度)**

**Annual Report  
2020**

## 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 .....                                        | 11 |
| (Laboratory of Bioanalytical and Environmental Chemistry) |    |
| 4. 生物情報科学研究室 .....                                        | 17 |
| (Laboratory of Bioinformatics)                            |    |
| 5. 分子生物化学研究室 .....                                        | 21 |
| (Laboratory of Molecular and Chemical Biology)            |    |
| 6. 生命物理科学研究室 .....                                        | 26 |
| (Laboratory of Computational Biophysics)                  |    |
| 7. 細胞情報科学研究室 .....                                        | 31 |
| (Laboratory of Cell Signaling)                            |    |
| 8. 言語科学研究室 .....                                          | 37 |
| (Laboratory of Language Sciences)                         |    |
| 9. 教職課程研究室 .....                                          | 39 |
| (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 .....                            | 42 |
| (Laboratory of Bioengineering)              |    |
| 2. 食品科学研究室 .....                            | 50 |
| (Laboratory of Food Science and Technology) |    |

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| 3. 環境応用植物学研究室                                      | 54 |
| (Laboratory of Plant Science)                      |    |
| 4. 環境応用動物学研究室                                      | 59 |
| (Laboratory of Environmental Molecular Physiology) |    |
| 5. 応用生態学研究室                                        | 63 |
| (Laboratory of Applied Ecology)                    |    |
| 6. 生命エネルギー工学研究室                                    | 69 |
| (Laboratory of Bioenergy Science and Technology)   |    |
| 7. RI 共同実験室                                        | 75 |
| (Radioisotope Laboratory)                          |    |

## 生命医科学科 (Department of Medical Sciences)

|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| 1. ゲノム病態医科学研究室                         | 77  |
| (Laboratory of Genome and Biosignals)  |     |
| 2. 分子生化学研究室                            | 82  |
| (Laboratory of Molecular Biochemistry) |     |
| 3. 分子細胞生物学研究室                          | 86  |
| (Laboratory of Molecular Cell Biology) |     |
| 4. 幹細胞制御学研究室                           | 89  |
| (Laboratory of Stem Cell Regulation)   |     |
| 5. 腫瘍医科学研究室                            | 94  |
| (Laboratory of Oncology)               |     |
| 6. 免疫制御学研究室                            | 100 |
| (Laboratory of Immune Regulation)      |     |
| 7. 細胞制御医科学研究室                          | 103 |
| (Laboratory of Cellular Regulation)    |     |

分子生命科学科

Department of Molecular Life  
Sciences



# 1. 生物有機化学研究室

(Laboratory of Bioorganic Chemistry)

## (1) スタッフ, 研究内容

教 授 伊藤 久央 (博士 (薬学))

准教授 小林 豊晴 (博士 (理学))

助 教 川本 諭一郎 (博士 (薬学))

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

### 1) 生理活性が期待される天然有機化合物の全合成法の開発

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

### 2) 医薬品の開発

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

### 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., Ozone, D., Kobayashi, T., Ito, H. Enantioselective total synthesis of chondrosterins I and J via catalytic asymmetric intramolecular aldol reaction using chiral diamine catalyst, *Euro. J. Org. Chem.* 4050–4058 (2020).
2. Kobayashi, T., Tomita, Y., Kawamoto, Y., Ito, H. Highly Stereocontrolled Total Synthesis of Secodolastane Diterpenoid Isolinearol, *Org. Biomol. Chem.* 18, 7316–7320 (2020).
3. Miyamoto, Y., Tanaka, M., Ito, H., Ooizumi, H., Ohbuchi, K., Mizoguchi, K., Torii, T., Yamauchi, J. Expression of kinase-deficient MEK2 ameliorates Pelizaeus-Merzbacher disease phenotypes in mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 531, 445–451 (2020).
4. Kawamoto, Y., Karube, F., Kobayashi, T., Ito, H. Enantioselective Total Synthesis of Mollebenzylnol A, *Org. Lett.* 22, 7609–7612 (2020).
5. Uchida, K., Kawamoto, Y., Kobayashi, T., Ito, H. E Total Synthesis of Applanatumols X and Y, *Tetrahedron Lett.* 61, 152611 (2020).
6. Kawamoto, Y., Karube, F., Kobayashi, T., Ito, H. Stereocontrolled Asymmetric Synthesis of Mollebenzylnols A and B Using Claisen Rearrangements, *Tetrahedron* 83, 131958 (2020).
7. Kawamoto, Y., Kobayashi, T., Ito, H. Total Synthesis of Stachyodin A via One-Pot Suzuki Coupling for Quick Construction of Carbon Skeleton, *Org. Lett.* 23, 3864–3867 (2021).
8. Matsunaga, Y., Hasei, S., Yamamotoya, T., Honda, H., Kushiya, A., Sakoda, H., Fujishiro, M., Ono, H., Ito, H., Okabe, T., Asano, T., Nakatsu, Y. Pathological role of Pin1 in the development of DSS-induced colitis, *Cells* accepted.

### 特許：

1. 発明者 浅野知一郎, 坂口剛正, 山本屋武, 中津祐介, 伊藤久央, 岡部隆義, エンシナスジェフリー  
特願 2020-191046
2. 発明者 浅野知一郎, 中津祐介, 伊藤久央, 岡部隆義  
PCT/JP2021/9233

国内学会発表：

1. 小林豊晴, 富田結, 川本諭一郎, 伊藤久央, (-)-Isolinearol の全合成, 第 62 回天然有機化合物討論会, 2020/9/23, 名古屋 (オンライン)
2. 軽部楓花, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, ジテルペノイド mollebenzyolanol A の合成研究, 第 49 回複素環化学討論会, 2020/9/24, 長野 (オンライン)
3. 荻野翔伍, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, ノルセンブラノイド Sinugyrosanolide A の 7 員環構築に向けた合成研究, 第 64 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2020/10/24, 浜松 (誌上開催)
4. 古橋昂明, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央, Kitungolide B の三環性骨格の合成研究, 第 64 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2020/10/24, 浜松 (誌上開催)
5. 内田恭平, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, Applanatumol 類の網羅的合成法の開発を志向した Applanatumol B の全合成研究, 第 117 回有機合成シンポジウム, 2020/10/30, 博多 (オンライン)
6. 川本諭一郎, 小曾根大貴, 小林豊晴, 伊藤久央, 不斉非対称化分子内アルドール反応を用いた Chondrosterin 類の合成研究, 反応と合成の進歩 2020 特別企画シンポジウム, 2020/11/10, (オンライン)
7. 橘川英輝, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, Nesteretal A の合成研究, 日本薬学会第 141 年会, 2021/3/27, 広島 (オンライン)
8. 古橋昂明, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央, 海産ジテルペノイド Kitungolide B の合成研究, 日本薬学会第 141 年会, 2021/3/27, 広島 (オンライン)
9. 榎本一輝, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央, 軟体サンゴ由来天然物 Clavubicyclone の不斉合成研究, 日本薬学会第 141 年会, 2021/3/27, 広島 (オンライン)
10. 軽部楓花, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, Mollebenzyolanol 類の合成研究, 日本薬学会第 141 年会, 2021/3/27, 広島 (オンライン)
11. 八戸優大, 松田理歩, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, ヨナラン骨格を有する四環性ノルジテルペノイド Yonarolide の合成研究, 日本薬学会第 141 年会, 2021/3/27, 広島 (オンライン)
12. 内田恭平, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, Applanatumol A の全合成に向けた七員環部の合成研究, 日本薬学会第 141 年会, 2021/3/27, 広島 (オンライン)
13. 神谷昭寛, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, 三環性骨格を有する

Callilongicin B の合成研究, 日本薬学会第 141 年会, 2021/3/27, 広島 (オンライン)

### (3) 共同研究の実施状況

#### 学外共同研究

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

#### 学内共同研究

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

### (4) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 伊藤久央, 基盤研究 (C), 「多環性天然有機化合物の効率的全合成法の開発」, 100 万円 (直接経費), 代表
2. 小林豊晴, 基盤研究 (C), 「11 $\beta$ -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」, 170 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」, 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), 「Pin1 阻害化合物を用いる新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 治療薬開発」, 分担

## (6) 学会活動への参加状況

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

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

川本諭一郎 加入学会：日本薬学会，日本薬学会医薬化学部会，有機合成化学協会

## 2. 分子神経科学研究室

(Laboratory of Molecular Neuroscience and Neurology)

### (1) スタッフ、研究内容

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

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

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

### (2) 研究成果の発表状況

#### 原著論文

- 1) Yuki Miyamoto, Marina Tanaka, Hisanaka Ito, Hiroaki Ooizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Tomohiro Torii, and Junji Yamauchi (2020) Expression of kinase-deficient MEK2 ameliorates Pelizaeus-Merzbacher disease phenotypes in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 531, 445-451.
- 2) Yu Takeuchi, Marina Tanaka, Nanako Okura, Yasuyuki Fukui, Ko Noguchi, Yoshihiro Hayashi, Tomohiro Torii, Hiroaki Ooizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2020) Rare neurologic disease-associated mutations of AIMP1 are associated with inhibitory neuronal differentiation which is reversed by ibuprofen. *Medicines* 7, 25.

- 3) Naoto Matsumoto, Yuki Miyamoto, Kohei Hattori, Akihiro Ito, Hironori Harada, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, and Junji Yamauchi (2020) PP1C and PP2A are p70S6K phosphatases whose inhibition ameliorates HLD12-associated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. *Biomedicines* 8, 89.
- 4) Masumi Akiba, Kentaro Sugimoto, Risa Aoki, Ryo Murakami, Tomoyuki Miyashita, Riho Hashimoto, Anna Hiranuma, Junji Yamauchi, Taro Ueno, and Takako Morimoto (2020) Dopamine Modulates the Optomotor Response to Unreliable Visual Stimuli in *Drosophila melanogaster*. *Eur. J. Neurosci.* 51, 822-839.
- 5) Taro Yonekura, Junji Yamauchi, Takako Morimoto, and Yoichi Seki (2020) Spectral response properties of higher visual neurons in *Drosophila melanogaster*. *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 206, 217-232.
- 6) Kohei Hattori, Yu Takeuchi, Arisa Ochiai, Marina Tanaka, Sui Sawaguchi, Naoko Imaizumi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2020) Inhibitory effects of early infantile epileptic encephalopathy 29 (EIEE29)-associated alanyl-tRNA synthetase 1 (AARS1) mutations on neuronal differentiation. *J. Clin. Mol. Med.* 3, 138.
- 7) Tomoko Shibuyaa, Takahisa Nakane, Akihito Takano, Junji Yamauchi, Takako Morimoto (2021) Dopamine modulation of chemotactic behavior in response to natural aroma substances in *Drosophila melanogaster* larvae. *Phytomedicine Plus* 1, 100007.

#### 国内学会発表

- 1) 宮本 幸、山内淳司、拡がる遺伝性のオリゴデンドロサイト疾患と治療標的分子のハンティング 入会会（シンポジウム：企画/座長 加藤裕教、山内淳司）2020年9月・日本生化学会年会・横浜
- 2) 宮本 幸、山内淳司、拡がるペリチェウス・メルツバッヘル病を改善する新しい分子経路（シンポジウム：企画/座長 高木教夫、山内淳司）2020年9月・日本神経化学会年会・八王子
- 3) 落合愛理沙、山内淳司、ペリツェウス・メルツバッヘル病類似疾患責任産物 AIMP2 の疾患生物学的解析（ワークショップ）2020年2月・日本ミエリン研究会・横浜

- 4) 澤口 稔、鈴木李実、山内淳司、ペリツェウス・メルツバッヘル病類似疾患責任産物 POLR3A と POLR3B の疾患生物学的解析 (ワークショップ) 2020 年 2 月・日本ミエリン研究会・横浜
- 5) 田中満梨奈、竹内 裕、服部耕平、松本直人、山内淳司、ペリツェウス・メルツバッヘル病類似疾患責任産物 EPRS の疾患生物学的解析 (ワークショップ) 2020 年 2 月・日本ミエリン研究会・横浜
- 6) 福井康之、宮本 幸、三五一憲、山内淳司、低分子量 GTP 結合タンパク質 Arf6 と新規の Arf6 エフェクターDHPS は、シュワン細胞の分化とミエリン化を制御する (ワークショップ) 2020 年 2 月・日本ミエリン研究会・横浜
- 7) Yoichi Seki, Taro Yonekura, Takako Morimoto, and Junji Yamauchi, Spectral response properties of higher visual neurons and mechanisms of photoreceptor contributions to wavelength and luminance discrimination in *Drosophila melanogaster*. 2020 年 11 月・日本比較生理生化学会大会・山形
- 8) 服部 耕平、山内淳司、Infatle leukodystrophy-associated C11orf73 mutant proteins are contained in the lysosome whose signaling is downregulated, inhibiting oligodendroglial differentiation. 2020 年 9 月・日本神経化学会大会・オンライン開催
- 9) 落合愛理沙、山内淳司、オリゴデンドロサイト疾患変異を有する AIMP2 はゴルジ体に蓄積し、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化を阻害する 2020 年 9 月・日本神経化学会大会・オンライン開催
- 10) 澤口 稔、山内淳司、オリゴデンドロサイト疾患変異を有する POLR3A はリソソームに蓄積し、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化を阻害する 2020 年 9 月・日本神経化学会大会・オンライン開催
- 11) 田中満梨奈、山内淳司、オリゴデンドロサイト疾患変異を有する EPRS は Rab7 に蓄積し、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化に影響する 2020 年 9 月・日本神経化学会大会・オンライン開催
- 12) Ryo Murakami, Risa Aoki, Junji Yamauchi, Takako Morimoto Elucidation of neural mechanisms controlling the movement speed by the central complex, a basal ganglia-like motion and cognitive center in *Drosophila*. 2020 年 7 月・第 43 回日本神経科学大会・オンライン開催
- 13) Risa Aoki, Ryo Murakami, Junji Yamauchi, Takako Morimoto Role of tachykinin signaling in the optomotor response of *Drosophila*. 2020 年 7 月・第 43 回日本神経科学大会・オンライン開催
- 14) Akinori Kayanoki, Yoichi Seki, Junji Yamauchi, Takako Morimoto Effects of essential oils on learning and memory in *Drosophila*. 2020 年 7 月・第 43 回日本神経科学大会・オンライン開催

15) 関 洋一、米倉 太郎、森本 高子、山内 淳司、ショウジョウバエにおける高次視覚神経の波長応答特性と波長と輝度の識別に対する光受容体の寄与のしくみ 2020 年 7 月・日本神経科学大会・オンライン開催

### (3) 共同研究の実施状況

#### 学外共同研究

1. 山内淳司「中枢および末梢神経の発生と再生の分子機構に関する研究」  
共同研究者 宮本 幸 (国立成育医療研究センター)
2. 山内淳司「中枢および末梢神経の発生と再生の分子機構に関する研究」  
共同研究者 鳥居知宏 (同志社大学大学院脳科学研究科)
3. 山内淳司「人工神経組織の構築に関する研究」  
共同研究者 三五一憲 (東京都立医学研究所)
4. 山内淳司「中枢神経再生の分子機構に関する研究」  
共同研究者 緒方 徹 (国立障害者リハビリセンター)
5. 山内淳司「中枢神経疾患のモデルマウスの開発」  
共同研究者 山本雅浩 (株式会社ツムラ)
6. 山内淳司「化合物による神経障害後再生に関する研究」  
共同研究者 下菌利恵子 (東レ株式会社)
7. 山内淳司「多能性幹細胞を用いたヒト型の脳組織の構築技術の開発」  
共同研究者 山下智子 (田辺三菱製薬株式会社)
8. 森本高子「シナプス形成機構の解析・局所神経回路の機能解析」  
共同研究者 能瀬聡直 (東京大学大学院理学系研究科物理学専攻)
9. 森本高子「ショウジョウバエ幼虫の行動解析」  
共同研究者 青西 亨 (東京工業大学大学院総合理工学研究科知能システム科学専攻)
10. 関洋一 「フェロモン様物質の情報処理機構の解明にむけた鱗翅目昆虫の神経応答に関する研究」  
共同研究者 藤井 毅 (摂南大学農学部)、並木重宏、神崎亮平 (東京大学先端科学技術センター)

#### 学内共同研究

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

#### (4) 科学研究費の採択状況

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

#### (5) その他の資金導入状況

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

#### (6) 学会活動への参加状況

山内淳司 加入学会：日本神経科学会、日本神経化学会、日本生化学会、北米神経科学会、米国科学振興協会、日本ミエリン研究会、日本 DDXs 研究会、日本グリア研究会

森本高子 加入学会：日本神経科学会、日本神経化学会、日本生物物理学会、北米神経科学会

井上雅司 加入学会：日本味と匂学会、日本神経科学会

関 洋一 加入学会：日本神経科学会、日本比較生理生化学会

### 3. 生命分析化学研究室

(Laboratory of Bioanalytical and Environmental Chemistry)

#### (1) スタッフ、研究内容

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

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

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

#### (2) 研究成果の発表状況

原著論文:

1. 今崎 龍之介, 近藤 啓太, 谷 夏海, 青木 元秀, 熊田 英峰, 内田 達也, 長縄 豪, 嶋田 泰佑, 田口 嘉彦, 佐藤 浩明, 安井 隆雄, 梅村 知也, 超薄層クロマトグラフィー用の水平式ミニチュア TLC 展開槽の試作と評価, *分析化学*, **69**, 553-558 (2020)
2. Murakami, H., Sugiyama, T., Miki, Y., Umemura, T., Esaka, Y., Inoue, Y., Teshima, N., Development and Evaluation of HILIC Type Sorbents Modified with Hydrophilic Copolymer s for Solid Phase Extraction, *Anal. Sci.*, **36**, 1185-1190 (2020)
3. Murakami, H., Omiya, M., Miki, Y., Umemura, T., Esaka, Y., Inoue, Y., Teshima, N., Evaluation of the Adsorption Properties of Nucleobase-Modified Sorbents for a Solid-Phase Extraction of Water-Soluble Compounds, *Talanta*, **217**, 121052 (2020)

4. Miki, Y., Murakami, H., Iida, K., Umemura, T., Esaka, Y., Inoue, Y., Teshima, N., Molding-type Solid-phase Extraction Media Glued with Commercially Available Adhesives, *Anal. Sci.*, **36**, 1153-1155 (2020)
5. Kumata, H., Morimoto, C., Horie, A. Tanabe, A., Fujimori, E., Umemura, T., Elimination of interfering molybdenum oxyanion with an anion-exchange monolithic spin tip (AXTip) for precise determination of cadmium in human urine by ICP-MS, *Talanta Open*, **2**, 100009 (2020)
6. Wakana, Y., Hayashi, K., Nemoto, T., Watanabe, C., Taoka, M., Angulo-Capel, J., Garcia-Parajo, M., Kumata, H., Umemura, T., Inoue, H., Arasaki, K., Campelo, F., Tagaya, M., The ER cholesterol sensor SCAP promotes CARTS biogenesis at ER-Golgi membrane contact sites, *Journal of Cell Biology*, **220**, e202002150 (2020)
7. Kishi, T., Kotani, A., Umemura, T., Hakamata, H., HPLC with Electrochemical Detection for Determining Homogentisic Acid and Its Application to Urine from Rats Fed Tyrosine-Enriched Food, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **186**, 113253 (2020)
8. 曲 奎智, 森岡 和大, 東 奈穂, 長嶋 萌子, 辺見 彰秀, 東海林 敦, 村上 博哉, 手嶋 紀雄, 梅村 知也, 加藤 俊吾, 河西 奈保子, 内山 一美, 中嶋 秀, 自律送液が可能なマイクロチップと有機フォトダイオード検出器を用いる化学発光分析システムの開発, *分析化学*, **69**, 1-9 (2020)

総説・著書など:

1. 熊田 英峰, タイヤ摩耗粒子マーカーを用いた道路面発生粒子状物質の水環境への影響評価, *水環境学会誌*, **43**, 298-302 (2020)
2. 梅村 知也, 研究開発の俯瞰報告書 環境・エネルギー分野 (2021 年), 有機化学物質分析・毒性評価 (分担執筆), 発行元 国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター (2021 年 3 月)
3. 沖野 晃俊, 梅村 知也, 平田岳史, 研究会へようこそ! プラズマ分光分析研究会 一元素・同位体を“化学する”新時代への分析技術ー, *化学*, **76**, 39-41 (2021)

国内学会発表:

1. 日南田奈生, 田中杏奈, 渋谷陽子, 熊田英峰, 梅村知也, GC-FID を用いたアミノ酸のエトキシカルボニル/エチルエステル誘導体化反応の収率評価, 新アミノ酸分析研究会第 10 回学術講演会、2020/11/30, オンライン開催
2. 渋谷陽子, 熊田英峰, 梅村知也, ベンジルエステル誘導体化を用いた生体内有機酸の GC-MS 分析, 新アミノ酸分析研究会第 10 回学術講演会、

2020/11/30, オンライン開催

3. 東 慶紀, 青木 元秀, 河本 梨夏, 岡部 すみれ, 西島 公佳, 内海 利菜, 安井 隆雄, 馬場 嘉信, 朱 彦北, 熊田 英峰, 内田 達也, 末永 祐磨, 沖野 晃俊, 鹿籠 康行, 梅村 知也, ICP を利用した単一細胞元素分析に向けた試料導入アブレーション装置の開発, 2020/11/6-7, Consortium of Metal Biosciences 2020 (ConMetal 2020), 千葉大学けやき会館 (千葉 オンライン併用)
4. 川口 航平, 青木 元秀, 河本 梨夏, 岡部 すみれ, 西島 公佳, 内海 利菜, 安井 隆雄, 馬場 嘉信, 朱 彦北, 熊田 英峰, 内田 達也, 末永 祐磨, 沖野 晃俊, 鹿籠 康行, 梅村 知也, ICP を利用した単一細胞元素分析に向けた細胞整列デバイスの開発, 2020/11/6-7, Consortium of Metal Biosciences 2020 (ConMetal 2020), 千葉大学けやき会館 (千葉 オンライン併用)
5. 太田 高志, 吉田 真己, 柳井 優作, 末永 祐磨, 青木 元秀, 岩井 貴弘, 梅村 知也, 千葉 光一, 沖野 晃俊, 単一ヒト細胞中の微量元素分析のための ICP 発光/質量同時分析装置の開発, 2020/11/6-7, Consortium of Metal Biosciences 2020 (ConMetal 2020), 千葉大学けやき会館 (千葉 オンライン併用)
6. 柳井 優作, 吉田 真己, 太田 高志, 末永 祐磨, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, ハイスループット単一細胞分析のための近赤外線脱溶媒ドロプレット ICP 分析装置の開発, 2020/11/6-7, Consortium of Metal Biosciences 2020 (ConMetal 2020), 千葉大学けやき会館 (千葉 オンライン併用)
7. 吉田 真己, 太田 高志, 柳井 優作, 末永 祐磨, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 高スループット単一細胞発光/質量分析のための近赤外線ドロプレット脱溶媒装置の評価, 2020 年度日本分光学会年次講演会, 2020/10/26-28, オンライン開催
8. 梅村 知也 (依頼公演), 長さ 5  $\mu\text{m}$  のナノワイヤを分離場とする超薄層クロマトグラフィーの開発, 日本分析化学会第 69 年会, 2020/9/16-18, 名古屋工業大学御器所キャンパス (オンライン開催)
9. 林 美奈, 三木 雄太, 足立 雅典, 村上 博哉, 梅村 知也, 井上 嘉則, 手嶋 紀雄, セレン(IV)-2, 3-ジアミノナフタレン錯体の逆相イオン交換型固相抽出剤への吸着挙動, 日本分析化学会第 69 年会, 2020/9/16-18, 名古屋工業大学御器所キャンパス (オンライン開催)
10. 梅村 知也 (依頼公演), ウィンウィンの関係構築に向けて, 日本分析化学会第 69 年会付設 ものづくり技術交流会 2020 ~分析に役立つ基礎技術, 2020/9/18, 名古屋商工会議所 (名古屋)

11. 吉田 真己, 末永 祐磨, 青木 元秀, 岩井 貴弘, 梅村 知也, 川田 善正, 千葉 光一, 沖野 晃俊, 単一細胞中の微量元素分析のための赤外線脱溶媒装置の開発, 日本分析化学会 第 69 年会, 2020/9/16-18, オンライン開催
12. 梅村 知也 (依頼公演), 1 細胞元素分析用シングルセル・ハンドリングデバイスの開発, フォーラム 2020: 衛生薬学・環境トキシコロジー (フォーラム IV: 薬学領域における生命金属科学研究 Up-to-date), 2020/9/4-5, 愛知学院大学 (愛知) オンライン開催
13. 渋谷 陽子, 熊田 英峰, 梅村 知也, 微生物生産プロセスにおける有機酸類モニタリングのための GC/MS 分析法の検討, 環境化学オンライン研究発表会 2020, 2020/9/4, オンライン開催
14. 中谷 明日香, 熊田 英峰, 梅村 知也, GC-MS を用いた海水中のアミノポリカルボン酸系キレート剤の分析法の開発, 環境化学オンライン研究発表会 2020, 2020/9/4, オンライン開催
15. 梅村 知也 (依頼公演), 酸化亜鉛ナノワイヤプレートを用いる超薄層クロマトグラフィー/表面支援 LDI-MS システムの開発, 第 28 回クロマトグラフィーシンポジウム, 2020/6/3-5, 徳島大学常三島キャンパス (徳島) 誌上開催
16. 青木 元秀, 吉田 真己, 内海 利菜, 西島 公佳, 末永 祐磨, 梅村 知也, 沖野 晃俊, ICP を利用した単一細胞元素分析に向けた細胞試料導入装置の開発, 第 80 回分析化学討論会, 2020/5/23-24, 北海道教育大学札幌キャンパス (北海道) 誌上開催
17. 吉田 真己, 吉田 真優子, 末永 祐磨, 青木 元秀, 岩井 貴弘, 松本 義久, 梅村 知也, 川田 善正, 千葉 光一, 沖野 晃俊, ハイスループット細胞分析のための赤外線ドロプレット脱溶媒装置の開発, 第 80 回分析化学討論会, 2020/5/23-24, 北海道教育大学札幌キャンパス (北海道) 誌上開催
18. 貴志 拓歩, 小谷 明, 青木 元秀, 熊田 英峰, 内田 達也, 袴田 秀樹, 梅村 知也, カラムのダウンサイジングと電気化学検出におけるフローセルの最適化, 第 80 回分析化学討論会, 2020/5/23-24, 北海道教育大学札幌キャンパス (北海道) 誌上開催

#### 国際学会発表:

1. Mako Yoshida, Takashi Ohta, Yusaku Yanagii, Yuma Suenaga, Akitoshi Okino, Motohide Aoki, Tomonari Umemura, ICP MS/AES simultaneous analysis system for trace elements in a single human cell, 2020 IEEE International Conference on Plasma Science (ICOPS), 2020/12/6-10, Singapore (Online Virtual).

### (3) 共同研究の実施状況

#### 【学外者との共同研究】

1. 梅村 知也, 青木 元秀「単一細胞元素分析技術の構築に関する研究」  
共同研究者 稲垣 和三, 朱 彦北 (産業技術総合研究所)
2. 青木 元秀, 梅村 知也「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」  
共同研究者 沖野 晃俊 (東京工業大学)
3. 熊田 英峰, 梅村 知也「人為起源分子マーカー及び多元素プロファイリングを用いた都市河川における人間活動の影響評価手法に関する研究」  
共同研究者 藤森 英治 (環境調査研修所)
4. 梅村 知也「神経変性疾患における網羅定量プロテオミクス解析」  
共同研究者 小川 覚之 (東京大学)

#### 【学内他研究室との共同研究】

1. 熊田 英峰, 梅村 知也「HeLa 細胞ゴルジ体中のステロール分析」  
共同研究者 若菜 裕一, 多賀谷 光男 (分子細胞生物学)
2. 熊田 英峰, 梅村 知也「単一細胞代謝物抽出技術に関する研究」  
共同研究者 渡邊 一哉, 高妻 篤史 (生命エネルギー工学)
3. 内田 達也「白金結合能を持ったタンパク質ループ配列の創出と解析」  
共同研究者 高須 昌子 (生命物理科学)
4. 内田 達也「円石藻の石灰化機構の解明」  
共同研究者 藤原 祥子 (環境応用植物学)
5. 青木 元秀「微細藻類の脂質の質量分析」  
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)「ナノワイヤデバイスが切り拓く次世代二次元 TLC/ナノ構造支援 LDI-MS」420 万円, 代表
2. 梅村 知也, 科学研究費補助金 新学術領域研究「生命金属科学」公募研究「生命金属科学研究を牽引する一細胞ハンドリング・サンプリングツールの開発」240 万円, 代表
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」360 万円, 代表

4. 熊田 英峰, 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)「 $^{14}\text{C}$  同位体を用いた海洋古細菌による化学合成代謝による炭素固定量算出手法の開発」(研究代表者 国立環境研 内田昌男) 10 万円, 分担
5. 熊田 英峰, 科学研究費補助金 基盤研究(B)(海外学術調査)「中東・アフリカ・南米の水質汚染解析による都市排水ユニバーサルマーカースの開発」(研究代表者 東京農工大学 高田秀重) 30 万円, 分担

## (5) 受賞

1. 東 慶紀, Consortium of Metal Biosciences 2020 (ConMetal 2020) 実行委員長賞, 2020/11/6-7, 千葉大学けやき会館(オンライン)  
ICP を利用した単一細胞元素分析に向けた試料導入アブレーション装置の開発

## (6) 学会活動への参加状況

- 梅村 知也 加入学会：日本分析化学会（環境分析研究懇談会委員長、日本学術会議 環境工学連合小委員会 委員、関東支部常任幹事、「分析化学」誌編集幹事）、クロマトグラフィー科学会（評議員）、プラズマ分光分析研究会（世話人）、日本化学会、日本微量元素学会
- 内田 達也 加入学会：日本化学会、日本生物工学会
- 熊田 英峰 加入学会：日本環境化学会（評議員、高校環境化学賞部会正幹事）、日本分析化学会（環境分析研究懇談会事務局長）、日本地球化学会、日本環境共生学会、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 加入学会：日本化学会、日本分析化学会、クロマトグラフィー科学会、プラズマ分光分析研究会、日本脂質生化学会、日本植物学会、日本植物生理学会、国際光合成研究会

## 4. 生物情報科学研究室

(Laboratory of Bioinformatics)

### (1) スタッフ、研究内容

教 授 小島 正樹 (博士 (理学) )

研究員 加藤 有介 (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

原著論文：

1. Rachadech W, Kato Y, Abou El-Magd RM, Shishido Y, Kim SH, Sogabe H, Maita N, Yorita K, Fukui K. P219L substitution in human D-amino acid oxidase impacts the ligand binding and catalytic efficiency. *J. Biochem.* **168**, 557- 567 (2020)
2. Kato Y, Takahashi K, Ito F, Suzuki S, Fukui K, Mimaki M, and Suzuki K. Novel oseltamivir- resistant mutations distant from the active site of

- influenza B neuraminidase. *J. Biomol. Struct. Dyn. in press* (2021)
3. Ikeda, H., Uchida, H., Okubo, Y., Shibata, T., Sasaki, Y., Suzuki, T., Hamada-Uematsu, M., Hamasaki, R., Okuda, K., Yamaguchi, M., Kojima, M., Tanaka, M., Hamada, H., Tahara, H. Antibody screening system using an HSV-based probe to identify a novel target for receptor-retargeted oncolytic HSVs, *Journal of Virology, in press* (2021)
  4. 寺林杏理, 東海林暁貴, 小島正樹, LISP プログラミングによるグラフ理論の諸問題の効率的なアルゴリズム, 東京薬科大学研究紀要 **24**, 33-37 (2021)

総説・著書など：

1. 小島正樹, 対面授業を超えたオンライン授業を目指して, とうやく (東京薬科大学東薬会会報) **420**, 18-20 (2021)

国内学会発表：

1. Anri Terabayashi, Kyousuke Sakata, Toshitaka Shoji, Masaki Kojima, Application of VOLTES to topological analyses of protein structures based on graph theory (グラフ理論に基づくタンパク質立体構造の位相解析への VOLTES 法の応用), 日本生物物理学会第 58 回年会, 2020/9, 群馬 (オンライン開催)
2. 星まどか, 椎野颯真, 五味晶彦, Pillaiyar Thanigaimalai, 今野翔, 林良雄, 小島正樹, ドッキングシミュレーションによる SARS-CoV-2 プロテアーゼ阻害剤の *in silico* 設計, 第 29 回日本バイオイメーキング学会学術集会, 2020/11, 岡崎 (オンライン開催)
3. 坂田喬亮, 今野翔, 林良雄, 小島正樹, ケモインフォマティクスと機械学習に基づく COVID-19 治療薬の探索, 第 29 回日本バイオイメーキング学会学術集会, 2020/11, 岡崎 (オンライン開催)
4. 松村義隆, 小島正樹, アルカリ性 pH におけるシゾフィラン単量体の X 線小角散乱溶液による構造観測, 第 29 回日本バイオイメーキング学会学術集会, 2020/11, 岡崎 (オンライン開催)
5. 松村義隆, 小島正樹, X 線小角溶液散乱と分子動力学シミュレーションによるスエヒロタケ由来  $\beta$  グルカン・シゾフィラン単量体構造の観測, 第 10 回日本生物物理学会関東支部会, 2021/3, 八王子 (オンライン開催)
6. 青柳詠美, 小島正樹, アクセント単位形の推測を用いた日本語複合名詞のアクセント句の合成, 情報処理学会第 83 回全国大会, 2021/3, 大阪 (オンライン開催)
7. 林良雄, 今野翔, 小林清孝, 神谷亘, 千田俊哉, 千田美紀, 小島正樹, 白坂坂善之, COVID-19 治療のためのコロナウイルス 3CL プロテアーゼ阻害剤の

開発，日本薬学会第 141 年会，2021/3，広島（オンライン開催）

### （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  $\beta$  グルカンの構造解析の研究」  
学内参加者 小島正樹、松村義隆  
学外代表者 服部峰之（国立研究開発法人産業総合技術研究所）
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」  
実験責任者 松村義隆

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」小島正樹、加藤有介、  
共同研究：林良雄、今野翔（薬学部薬品化学教室）

### （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. 加藤有介 基盤研究（C）「分子表面の有用構造を標的とした D-アミノ酸酸化酵素阻害剤の創出」
2. 小島正樹 文部科学省 私立大学研究ブランディング事業「健康社会の実現に向けた創薬化学の展開と人財育成」

### （５）その他の資金の導入状況

1. 小島正樹 株式会社明治共同研究「インシリコ創薬技術を利用した新規機能性素材の探索」
2. 小島正樹 日本医療研究開発機構 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する治療薬開発「肺胞細胞増殖および重症化抑制を目指した超多重ガイド RNA 発現ゲノム編集アデノベクターとプロテアーゼ阻害剤の併用による抗 COVID-19 療法の戦略的開発」（代表：群馬大学 神谷亘）

### （６）学会活動への参加状況

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

加藤有介 加入学会：日本生物物理学会，日本生化学会，日本バイオイメーシ  
ング学会（評議員，バイオイメーシング誌編集委員，男女  
共同参画委員）

## 5. 分子生物化学研究室

(Laboratory of Molecular and Chemical Biology)

### (1) スタッフ, 研究内容

教 授 井上 英史 (薬学博士)

助 教 尹 永淑 (薬学博士)

助 教 藤川 雄太 (博士 (薬学))

#### 1) 脱ユビキチン化酵素群の機能

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

#### 2) 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。

#### 3) 生物活性物質探索と作用機構の研究

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

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

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

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

#### 5) GST サブタイプ特異的蛍光基質の開発と応用

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

## (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Mori, M., Fujikawa, Y., Inoue, H. (2020) *Tetrahedron*, **76**(15) Article 131087. Convenient synthesis of regioisomerically pure 5- and 6-functionalized xanthene dyes via SNAr reaction and comparison of their reactivity towards click reaction.
2. Koiwai, K., Inaba, K., Morohashi, K., Enya, S., Arai, R., Kojima, H., Okabe, T., Fujikawa, Y., Inoue, H., Yoshino, R., Hirokawa, T., Kato, K., Fukuzawa, K., Shimada-Niwa, Y., Nakamura, A., Yumoto, F., Senda, T., and Niwa, R. (2020) *J. Biol. Chem.*, **295**(20) 7154-7167. An integrated approach to unravel a crucial structural property required for the function of the insect steroidogenic Halloween protein Noppera-bo.
3. Nagata, A., Itoh, F., Sasho, A., Sugita, K., Suzuki, R., Hinata, H., Shimoda, Y., Suzuki, E., Maemoto, Y., Inagawa, T., Fujikawa, Y., Ikeda, E., Fujii, C., and Inoue, H. *J. Biol. Chem.*, **295**(27) 9105-9120. The evolutionarily conserved deubiquitinase UBH1/UCH-L1 augments DAF7/TGF- $\beta$  signaling, inhibits dauer larva formation, and

enhances lung tumorigenesis.

総説・著書など：

1. 井上英史 編, 井上英史 (4~10, 12~14, 18 章), 井上弘樹, 岡田克彦, 佐藤典裕, 田中弘文, 玉腰雅忠, 深見希代子 著, 基礎講義 生化学, 東京化学同人 (2020)
2. 田中弘文・井上英史編, 基礎講義 分子生物学, 東京化学同人 (2020)

国内学会発表：

1. 盛永侑希、小林咲里奈、定永魁人、遠谷修平、佐伯英昭、角 公一郎、夏目みどり、井上英史、カカオ・プロシアニジンは感覚神経を介して *C. elegans* の慢性浸透圧耐性を高める、第 93 回日本生化学会大会 (2020/9、Web)
2. 池谷 知美, 藤川 雄太, 熊倉 夏希, 井上 英史、ミトコンドリア H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 産生系を用いた PINK1/Parkin を介したマイトファジーへの H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の影響の評価、第 93 回日本生化学会大会 (2020/9、Web)
3. 藤川 雄太、小松 徹 (オーガナイザー)、シンポジウム 化学で攻める新しい創薬のカタチ、第 93 回日本生化学会大会 (2020/9、Web)
4. 池谷知美、熊倉夏希、藤川雄太、井上英史、D-アミノ酸/D-アミノ酸オキシダーゼを利用したミトコンドリア H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>産生系および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>がミトコンドリアに及ぼす影響の評価、第 12 回大学コンソーシアム八王子学生発表会 (2020/12、八王子)
5. 池谷知美、藤川雄太、熊倉夏希、井上英史、ミトコンドリア H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 産生系の構築および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> がミトコンドリアに及ぼす影響の評価、日本薬学会第 142 年会 (2021/3、広島、Web)
6. 渡邊幸大、藤川雄太、森 雅矢、坂田 萌、井上英史、プロドラッグ化に依らない細胞膜透過型 GSTP1 活性検出蛍光プローブの開発と MRP 阻害剤を併用したライブセルイメージング、日本薬学会第 142 年会 (2021/3、広島、Web)
7. 森屋風来、高瀬翔平、尹 永淑、三宅克典、矢作忠弘、伊藤昭博、井上英史、骨髄性白血病における NUP98-HOXA9 を標的とした阻害剤探索のための評価系の確立、日本薬学会第 142 年会 (2021/3、広島、Web)
8. 中野朋美、尹 永淑、梅津 萌、松下暢子、三宅克典、瀧野裕之、川原信夫、高橋勇二、井上英史、HB01 ヒストンアセチルトランスフェラーゼの発現を抑制する天然化合物の探索、日本薬学会第 142 年会 (2021/3、広島、Web)

### (3) 共同研究の実施状況

#### 学外共同研究：

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

#### 学内共同研究：

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

細胞情報学研究室 伊藤 昭博

6. 尹 永淑「骨髄単球性白血病における HOXA9 を標的とした天然物由来の阻害剤の探索」

細胞情報学研究室 伊藤 昭博

#### (4) その他の資金の導入状況

1. 井上英史, 私立大学研究ブランディング事業「健康社会の実現に向けた創薬化学の展開と人財育成, 分担
2. 尹 永淑 基盤研究 (C) (一般) 老年期うつ症状を改善する脳由来神経栄養因子を増加させる薬用植物由来の化合物の探索、90 万円
3. 藤川雄太 基盤研究 (C) (一般) がん細胞における GSTP1 の機能解明を目指す GSTP1 蛍光プローブ群の創製、140 万円

#### (5) 学会活動への参加状況

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

## 6. 生命物理科学研究室

(Laboratory of Computational Biophysics)

### (1) スタッフ, 研究内容

(2021 年 3 月)

教 授 高須 昌子 (理学博士)

講 師 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

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

#### 2) アルカロイドとタンパク質との結合に関する研究

ルテカルピンと呼ばれるインドールアルカロイドの誘導体が PDE5 を阻害することが示された. ルテカルピンはゴシュユと呼ばれる生薬の成分の 1 つであり, 他に構造の類似しているエボジアミンの含有が知られている. そこでエボジアミンと PDE5 のドッキングを行い, 分子動力学シミュレーションを行なった. リガンドと結合したタンパク質では特定のループ構造の揺らぎが大きくなることが観察された.

#### 3) ボロノイ図を用いたがん幹細胞の平衡分布に関するシミュレーション

多細胞系における細胞の空間配置を決定する数理モデルとして, ボロノイ図の考え方を導入することが有効である. 本研究では, 組織内におけるがん幹細胞の分布に関する汎用的なモデルを, ボロノイ図を用いて構築し, エネルギー一定の保存系において動力学シミュレーションを行なった. この結果, 細胞同士が密に配置された環境において空間を取り合うことで反発し合い, 移動する様子を再現できた.

#### 4) 散逸粒子動力学 (DPD) 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、球形から budding に移行するような形状変化や、ベシクル内部が膜で区分されたような形状が得られた。

#### 5) 血管中における白血球の回転運動に関するシミュレーション

白血球が血管を模した円筒状の流路を回転しながら移動する物理モデルを流体力学に基づいて構築し、計算機シミュレーションを行なっている。モデルには、白血球表面に複数存在する微絨毛がセレクトインを介して血管壁と接着・脱離する要素を取り入れている。

#### 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。サクランと呼ばれる多糖類をモデル化し、両側から伸張した場合の形状変化について解析した。

#### 7) 化合物の仮想ライブラリーの構築

既存の化学構造のデータ (Zinc15 など) を利用し、例えばイミド構造のような特定の構造を有する仮想の化学構造群を生成した。

## (2) 研究成果の発表状況

### 論文

1. Miyakawa, T., Morikawa, R., Takasu, M., Sugimori, K., Kawaguchi, K., and Nagao H., Relationship between dynamics of structures and dynamics of hydrogen bonds in Hras-GTP/GDP complex, *Proc. 10th Int. Conf Biosci, Biochem, Bioinf.* 1-7 (2020).
2. Nobuoka, K., Yamada, H., Miyakawa, T., Morikawa, R., Watanabe, T., and Takasu, M., Docking simulation of Chemerin-9 and ChemR23 receptor, *Proc. 10th Int. Conf Biosci, Biochem, Bioinf.* 22-27 (2020).
3. Watabe, M., Nobuoka, K., Yamada, H., Miyakawa, T., Takasu, M., Uchida, T., Yamagishi, A., Analyses of interaction between platinum bonded LARFH and gold surface by molecular dynamics simulation, *Proc. 10th Int. Conf Biosci, Biochem, Bioinf.* 101-106 (2020)

### 総説

1. 高須 昌子, 物理教科書のブランチを用いた理解, 東京薬科大学研究紀要, 24 (2021) 58-62.
2. 森河 良太, 倉田 香織, 山田 寛尚, 土橋 朗, TYCOON におけるインターネットの回線の歴史とコロナ禍における利用形態の変化について, 東京薬科大学研究紀要, 24 (2021) 94-101.
3. 倉田 香織, 山田 寛尚, 森河 良太, 土橋 朗, 東京薬科大学における ICT 環境に関する実態調査-オンライン授業前夜の薬学部学生の BYON 機活用に関する報告-, 東京薬科大学研究紀要, 24 (2021) 25-32.

#### 国際学会

1. Watabe, M., Nobuoka, K., Yamada, H., Miyakawa, R., Takasu, M., Uchida, T., Akihiko Yamagishi, A., Molecular Dynamics Simulation of LARFH Protein with Metal, International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering 2020 (ICCMSE 2020), 2020.4, 2020.9 にオンライン開催

#### 国内学会

1. 糸賀響, 柳川寛夢, 森河良太, 高須昌子, 細胞組織モデルとしての重み付きボロノイ図の最適化, 日本物理学会 2020年秋季大会, 2020/9/8, オンライン.
2. 柳川寛夢, 糸賀響, 森河良太, 高須昌子, ボロノイ図を用いた細胞組織の動力学シミュレーション, 日本物理学会 2020年秋季大会, 2020/9/8-11, オンライン.
3. 川井俊祐, 山田寛尚, 野口瑶, 宮川毅, 森河良太, 高須昌子, 林由起子, 分子動力学シミュレーションによるFHL1タンパク質の構造とダイナミクスの研究, 日本物理学会 2020年秋季大会, 2020/9/8-11, オンライン.
4. 三橋弘美, 糸賀響, 森河良太, 高須昌子, 散逸粒子動力学法を用いたベシクルの脂質二重膜の成長に伴う形状変化解析, 日本物理学会 2020年秋季大会, 2020/9/8-11, オンライン.
5. 川井俊祐, 山田寛尚, 野口瑶, 宮川毅, 森河良太, 高須昌子, 林由起子, 分子動力学シミュレーションで示す筋疾患関連タンパク質 FHL1 のダイナミクス, 第 34 回分子シミュレーション討論会, 2020/12/15, オンライン.

6. 三橋弘美, 糸賀響, 野口瑤, 森河良太, 高須昌子, ベシクルの脂質膜増大に伴う DPD を用いた形状変化解析, 第 34 回分子シミュレーション討論会, 2020/12/15, オンライン.
7. 三橋弘美, 糸賀響, 野口瑤, 森河良太, 高須昌子, DPD法を用いた成長する脂質二重膜ベシクルの圧力一定における形状変化シミュレーション, 日本物理学会 第76回年次大会, 2021/3/15, オンライン.
8. 中島基邦, 野口瑤, 山田寛尚, 森河良太, 高須昌子, 林由起子, FHL1タンパク質におけるLIM2ドメイン変異体の動的な解析, 日本物理学会 第76回年次大会, 2021/3/12-15, オンライン.
9. 川井俊祐, 野口瑤, 山田寛尚, 宮川毅, 森河良太, 高須昌子, 林由起子, 分子シミュレーションによる筋疾患関連タンパク質FHL1の野生型とLIM2ドメインにおける変異型の構造とダイナミクスの解析, 日本物理学会 第76回年次大会, 2021/3/12-15, オンライン.
10. 高橋昌大, 野口瑤, 山田寛尚, 森河良太, 高須昌子, 林由起子, 分子動力学法シミュレーションによるHSPB8タンパク質の立体構造探索, 日本物理学会 第76回年次大会, 2021/3/12-15, オンライン.

#### その他の講演

11. 高須昌子 物理の教科書でブランチを書いてみよう, 教育のためのTOC日本支部主催, おうちでTOCfe, 2020年9月, オンライン.

### (3) 共同研究の実施状況

#### 学外共同研究

1. 高須昌子, 野口瑤 「筋疾患に関するタンパク質のシミュレーションによる研究」

共同研究者 林由起子 (東京医科大学 病態生理学)

2. 野口 瑤 「機械学習を用いた高熱伝導性ポリマーの探索」

共同研究者 吉田亮 (統計数理研究所)

#### 学内共同研究

1. 森河良太 「高温平面で細胞の移動を促す線毛運動のメカニズム」

共同研究者: 玉腰雅忠 (RI 共同実験室)

2. 高須昌子, 野口瑤「Branching Enzyme の耐熱化に関する構造解析」  
共同研究者：藤原祥子(環境応用植物学研究室)
3. 高須昌子, 野口瑤「ゴシユユ由来エボジアミンのシミュレーション」  
共同研究者：松尾侑希子(薬学部, 漢方資源応用学教室)

#### (4) 学外学生, 研究生受け入れ状況

客員研究員 森咲季子, 岡嶋大樹

#### (5) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

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

#### (6) 学会活動への参加状況

高須昌子 加入学会：日本物理学会 (物理学会誌 副編集委員長), 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 加入学会：日本物理学会, 日本生物物理学会, 日本数理生物学会  
野口 瑤 加入学会：日本物理学会

## 7. 細胞情報科学研究室

(Laboratory of Cell Signaling)

### (1) スタッフ、研究内容

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

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

#### 1. タンパク質リジンアシル化に関する研究

近年、リジン残基はミリスチル化やパルミトイル化などの長鎖アシル化を含む様々なアシル化修飾されることが分かってきましたが、その生理的役割や制御機構はほとんど分かっていません。リジンアシル化タンパク質の検出系を構築し、細胞内のリジンアシル化タンパク質を網羅的に同定するアシローム研究を実施することにより、リジンアシル化修飾の生物学的意義の全貌の解明に挑んでいます。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. Ikeda M, Watanabe T, Ito A, Fujimuro M. Herpes simplex virus 1 infection induces ubiquitination of UBE1a. *Biochem. J.* 478, 261-279, 2021
2. Dileep KV, Sakai N, Ihara K, Kato-Murayama M, Nakata A, Ito A, Sivaraman DM, Shin JW, Yoshida M, Shirouzu M, Zhang KYJ. Piperidine-4-carboxamide as a new scaffold for designing secretory glutaminy cyclase inhibitors. *Int. J. Biol. Macromol.* 170, 415-423, 2021
3. Ikeda M, Ito A, Sekine Y, Fujimuro M. UBE1a Suppresses Herpes Simplex Virus-1 Replication. *Viruses* 12, 1391, 2020
4. Shiroma Y, Fujita G, Yamamoto T, Takahashi RU, Kumar A, Zhang KYJ, Ito A, Osada H, Yoshida M, Tahara H. Identification of a Selective RelA Inhibitor Based on DSE-FRET Screening Methods. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 9150, 2020
5. Maemoto Y, Maruyama T, Nemoto K, Baba T, Motohashi M, Ito A, Tagaya M, Tani K. DDHD1, but Not DDHD2, Suppresses neurite outgrowth in SH-SY5Y and PC12 cells by regulating protein transport from recycling endosomes. *Front. Cell Dev. Biol.* 8, 670, 2020.
6. Radwan MO, Ciftci HI, Ali TFS, Koga R, Tateishi H, Nakata A, Ito A, Yoshida M, Fujita M, Otsuka M. Structure activity study of S-trityl-cysteamine dimethylaminopyridine derivatives as SIRT2 inhibitors: Improvement of SIRT2 binding and inhibition. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 30, 127458, 2020
7. Matsumoto N, Miyamoto Y, Hattori K, Ito A, Harada H, Oizumi H, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Yamauchi J. PP1C and PP2A are p70S6K Phosphatases Whose Inhibition Ameliorates HLD12-Associated

Inhibition of Oligodendroglial Cell Morphological Differentiation. Biomedicines 8, 89, 2020

8. Fujikawa K, Nakahara K, Takasugi N, Nishiya T, Ito A, Uchida K, Uehara T. S-Nitrosylation at the active site decreases the ubiquitin-conjugating activity of ubiquitin-conjugating enzyme E2 D1 (UBE2D1), an ERAD-associated protein. Biochem. Biophys. Res. Commun. 524, 910-915, 2020.
9. Nagata A, I Fumiko, Sasho A, Sugita K, Suzuki R, Hinata H, Shimoda Y, Suzuki E, Maemoto Y, Inagawa T, Fujikawa Y, Ikeda E, Fujii C, Inoue H. The evolutionarily conserved deubiquitinase UBH1/UCH-L1 augments DAF7/TGF- $\beta$  signaling, inhibits dauer larva formation, and enhances lung tumorigenesis. J Biol Chem. 295, 9105-9120, 2020

#### 特許

1. 角谷龍展、西ヶ谷洋輔、浪江亮介、橋本憲明、伊藤昭博、白井文幸、喜久里貢、吉田稔、G9a 阻害剤、PCT/JP2020/ 43966、2020 年 11 月 26 日

#### 国内学会発表

1. 伊藤昭博、リジンアシル化修飾研究の新展開 –食品成分カルボン酸によるリジンアダクトエキスポソームの可能性–、第 47 回日本毒性学会学術年会、2020/6（招待講演）
2. 高瀬翔平、長田裕之、吉田稔、伊藤昭博、Hippo 経路における YAP-TEAD 相互作用を標的とした阻害剤探索、第 24 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2020/10/6-8、徳島
3. 高瀬翔平、高橋未帆、園田健、菊地正樹、近藤恭光、梅原崇史、長田裕之、吉田稔、伊藤昭博、エピジェネティクスリーダータンパク質 GAS41 の阻害剤探索、第 93 回日本生化学会大会、2020/9、横浜
4. 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、2020 年度ケミカルプローブ成果報告会、2020/12
5. 伊藤昭博、ケミカルバイオロジー研究から見出されたリジンアシル化修飾研究の新展開、発生工学研究センターセミナー、2021/1/27（招待講演）
6. 伊藤昭博、リジンアシル化修飾研究からリジンアダクトエキスポソームへ、第 94 回日本薬理学会年会、2021/3、札幌（招待講演）
7. 清水勇希、則次恒太、鈴木健裕、小池晃太、瀧田孝介、袖岡幹子、堂前直、伊藤昭博、ソルビン酸由来リジン修飾による遺伝子発現制御機構の解明、日本農芸化学会 2021 年度大会、2021/3/21、仙台
8. 伊藤昭博、リジン長鎖アシル化修飾の新規機能、日本薬学会第 141 年会、

2021/3、広島（招待講演）

9. 森屋風来、高瀬翔平、尹永淑、三宅克典、矢作忠弘、伊藤昭博、井上英史、  
骨髄性白血病におけ NUP98-HOXA9 を標的とした阻害剤探索のための評価系  
の確立、日本薬学会第 141 年会、2021/3、広島

### （３）共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 内因性脂質代謝物に関する研究  
学内研究担当者：前本佑樹、伊藤昭博、青木元秀（生命分析化学研究  
室）、梅村知也（生命分析化学研究室）  
学外共同研究機関：理化学研究所、京都大学、帝京大学
2. SIRT2 阻害剤の開発研究  
学内研究担当者：高瀬翔平、前本佑樹、伊藤昭博  
学外共同研究機関：理化学研究所、微生物化学研究会
3. クロモ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、伊藤久央（生物有機化学）  
学外共同研究機関：理化学研究所
4. タンパク質リジンアシル化に関する研究  
学内研究担当者：則次恒太、伊藤昭博  
学外共同研究機関：理化学研究所
5. インスリン受容体基質複合体を調節する化合物の探索研究  
学内研究担当者：伊藤昭博  
学外共同研究機関：東京大学
6. システイン修飾制御によるタンパク質機能調節と抗がん剤開  
発研究  
学内研究担当者：伊藤昭博  
学外共同研究機関：岡山大学
7. ウイルス感染によるタンパク質翻訳後修飾制御  
学内研究担当者：伊藤昭博  
学外共同研究機関：京都薬科大学
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  
学外共同研究機関：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  
学外共同研究機関：理化学研究所

10. 鎌状赤血球症治療薬の開発  
 学内研究担当者：高瀬翔平、伊藤昭博  
 学外共同研究機関：理化学研究所
11. 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  
 学外共同研究機関：理化学研究所
12. ヒストンメチル化酵素阻害剤の探索  
 学内研究担当者：前本佑樹、伊藤昭博、尹永淑（分子生物化学研究室）、井上英史（分子生物化学研究室）  
 学外共同研究機関：理化学研究所

学内共同研究：

1. 慢性骨髄単球性白血病治療薬の開発研究  
 高瀬翔平、伊藤昭博  
 原田浩徳（腫瘍医科学研究室）
2. YAP-TEAD の相互作用を阻害する天然物の探索  
 高瀬翔平、伊藤昭博  
 尹永淑、井上英史（分子生物化学研究室）
3. HOXA9 を阻害する天然物の探索  
 高瀬翔平、伊藤昭博  
 尹永淑、井上英史（分子生物化学研究室）

#### （４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

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

6. 伊藤昭博、科学研究費補助金 基盤研究 (A)、2018-2020 年、「インスリン受容体基質のユビキチン修飾の制御機構とその生理的・病態的意義の解明」、分担 (代表：高橋伸一郎)
7. 高瀬翔平、科学研究費補助金 若手研究、2020-2021 年、「ヒストンメチル化酵素 G9a による胎児型ヘモグロビンの制御機構解析」、代表
8. 則次恒太、科学研究費補助金 若手研究、2020-2021 年、「TEAD のアセチル化、長鎖アシル化修飾間クロストークによる新規活性制御機構の解明研究課題」、代表

#### (5) その他の資金の導入状況

1. 伊藤昭博、武田科学振興財団、「疾患特異的単球サブセットを標的としたがんに対する新規治療法の開発」、2020 年、分担 (代表：田中正人)
2. 伊藤昭博、理化学研究所共同研究「エピゲノム因子制御化合物の開発研究」、2018-2020 年、代表

#### (6) 学会活動への参加状況

所属学会：

伊藤昭博： 日本分子生物学会、日本生化学会、日本がん分子標的治療会 (評議員)、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 (世話人) 日本農芸化学会、日本エピジェネティクス研究会

前本佑樹： 日本生化学会、日本農芸化学会、日本脂質生化学会

高瀬翔平： 日本がん分子標的治療学会、日本農芸化学会、日本生化学会、日本ケミカルバイオロジー学会、日本生化学会、日本ケミカルバイオロジー学会

則次恒太： 日本農芸化学会、日本分子生物学会

#### (7) その他

1. 伊藤昭博、オーガナイザー、「薬理学・毒性学視点からアプローチするエクスポソーム研究」、第 94 回日本薬理学会年会
2. 伊藤昭博、オーガナイザー、「異分野融合から切り拓く翻訳後修飾研究の新展開」、日本薬学会第 141 年会

## 8. 言語科学研究室

(Laboratory of Language Sciences)

### (1) スタッフ、研究内容

教 授      星野 裕子 (M. A.)  
准教授      萩原 明子 (Ph. D.)

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

現在の研究テーマ：

1. 生命科学分野で頻繁に使用される語彙・連語の数量的分析
2. 生命科学関連論文の著者の母語の違いによる語彙・連語の使用頻度の違いの分析
3. 生命科学を学ぶ学生にふさわしい英語教育プログラムの構築のための基礎研究
4. 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. 中村純子、萩原明子. メディアの違いによるメールの長さの意味公式の差異. 「松本大学 地域総合研究」(第 21 号), 77-84 頁

国際学会発表：

1. Yuko Hoshino, Literature for Science, The 5<sup>th</sup> IAFOR International Conference on Education Hawaii, January, 2020

国内学会発表：

1. Yuko Hoshino, Language Learning during The COVID-19 Pandemics: Thoughts and Experiences, 日本言語文化学会第 27 回研究大会、大妻女子大学、2020 年 9 月 20-21 日

## (3) 共同研究の実施状況

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

## (4) 学会活動の参加状況

星野裕子 加入学会：国際融合文化学会，AAS、INEER

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

## 9. 教職課程研究室

(Laboratory of Teacher Training Course)

### (1) スタッフ、研究内容

教 授 田子 健 (教育学修士)

講 師 内田 隆 (博士 (教育学))

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

### (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. 内田 隆：「炊飯を起源としパン粉製造に続く電気パンの歴史(2)－終戦後の電気パンから現代のパン粉製造まで－」,『東京薬科大学研究紀要』, 24, 1-16, 2021. 3
2. 内田 隆：教職課程学生の ICT 活用指導力の現状と課題－中学高校理科教員免許取得希望学生の事例－」,『日本科学教育学会研究会研究報告』, 35(5), 69-74, 2021. 3
3. 内田 隆：「電極式のパン焼き器・炊飯器」,『民具マンスリー』, 53(10), 19-23, 神奈川大学日本常民文化研究所, 2021. 1

総説：著書など

1. 田子 健 文部科学省委託事業「教員の養成・採用・研修の一体的改革推進事業」報告書『運営の責任体制と自己点検・評価を核とした教職課程質保証評価に関する研究』一般社団法人全国私立大学教職課程協会教職課程質保証に関する特別委員会 全 151 頁、2021 年 3 月。

2. 内田 隆：「高校は「総合的な学習の時間」から「総合的な探究の時間」へ」，小玉敏也・金馬国晴・岩本泰編『総合的な学習／探究の時間』，74，学文社，2020.9

教材作成等：

田子 健「教員免許状更新講習 e-tamago 必修講座ほか 19 講座の教材改訂」2021 年 3 月、一般社団法人教員育成研究機構、玉川大学。

資料集等編纂：

田子 健、一般社団法人全国私立大学教職課程協会『教師教育研究』第 33 号、全 113 頁、2021 年 3 月、(株) 東信堂。

国内学会発表：

1. 田子 健「今後の教職課程の質的向上と質保証・評価の在り方」2020 年度一般社団法人全国私立大学教職課程協会研究交流集会、2020 年 12 月、玉川大学・オンライン。
2. 内田 隆：教職課程学生の ICT 活用指導力の現状と課題ー中学高校理科教員免許取得希望学生の事例ー，令和 2 年度日本科学教育学会第 5 回研究会，2021.3(オンライン開催)

### (3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 田子 健「運営の責任体制と自己点検・評価を核とした教職課程質保証評価に関する研究」(一般社団法人全国私立大学教職課程協会受託文部科学省委託事業・協会特別委員会事務局長として全体取りまとめ)
2. 内田 隆「原発事故後の福島を考える (PJ-F)」(一般社団法人日本環境教育学会・プロジェクト研究委員)

### (4) 日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 内田 隆、若手研究「科学技術の社会的課題の解決に向けた生徒の対話・

協働による共創を支援する教材の開発」, 39 万円

2. 内田 隆、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」(研究代表者 福井智紀麻布大学), 7 万円 (分担)

## (5) その他の資金導入状況

1. 田子 健ほか「教員育成制度の総合的研究」(一般社団法人教員育成研究機構令和 2 年度研究助成(令和 3 年 2 月研究開始) 400 万円)
2. 田子 健ほか 令和 2 年度文部科学省委託事業「教員の養成・採用・研修の一体的改革推進事業」『運営の責任体制と自己点検・評価を核とした教職課程質保証評価に関する研究』(一般社団法人全国私立大学教職課程協会教職課程質保証に関する特別委員会 385 万円)

## (6) 学会への参加状況

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

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

## (7) 教育実習指導・教員採用試験対策

東京近郊公立私立中高等学校訪問指導（本年度はコロナ禍のため実地の訪問はほぼ中止）

課外における教員採用試験勉強会の実施



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。

##### 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）。現在は、たんぽぽ計画を発展させ、よりフレキシブルな地球微生物の宇宙曝露実験のための準備を進めている。

##### 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。

## (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Yonezawa R, Itoi S, Igarashi Y, Yoshitake K, Oyama H, Kinoshita S, Suo R, Yokobori S, Sugita H, Asakawa S. Characterization and phylogenetic position of two sympatric sister species of toxic flatworms *Planocera multitentaculata* and *Planocera reticulata* (Platyhelminthes: Acotylea). *Mitochondrial DNA Part B: Resources* 3: 2352-2354 (2020)
2. Tomita-Yokotani K, Kimura S, Ong M, Ajioka R, Igarashi Y, Fujishiro H, Katoh H, Hashimoto H, Mita H, Yokobori S, Ohmori M. Tolerance of dried cells of a terrestrial cyanobacterium, *Nostoc* sp. HK-01 to temperature cycles, helium-ion beams, ultraviolet radiation (172 and 254 nm), and gamma rays: Primitive analysis for space experiments. *Eco-engineering* 32: 47-53 (2020)
3. Kawaguchi Y, Shibuya M, Kinoshita I, Yatabe J, Narumi I, Shibata H, Hayashi R, Fujiwara D, Murano Y, Hashimoto H, Imai E, Kodaira S, Uchihori Y, Nakagawa K, Mita H, Yokobori S, Yamagishi A. DNA damage and survival time course of deinococcal cell pellets during 3 years of exposure to outer space. *Frontiers in Microbiology* 11: 2050. doi: 10.3389/fmicb.2020.02050 (2020)
4. Satofuka H, Abe S, Moriwaki T, Okada A, Kazuki K, Tanaka H, Yamazaki Y, Hichiwa G, Morimoto K, Takayama H, Nakayama Y, Hatano S, Baba Y, Oshimura M, Tomizuka K, and Kazuki Y., Efficient human-like antibody repertoire and hybridoma production in trans-chromosomic mice carrying megabase-sized human immunoglobulin loci. Preprint (version 1) available at Research Square, (2020) <https://www.researchsquare.com/article/rs-103241/v1>.
5. Kazuki Y, Uno N, Abe S, Kajitani N, Kazuki K, Yakura Y, Sawada C, Takata S, Sugawara M, Nagashima Y, Okada A, Hiratsuka M, Osaki M, Ferrari G, Tedesco FS, Nishikawa S, Fukumoto K, Takayanagi SI, Kunisato A, Kaneko S, Oshimura M, Tomizuka K. Engineering of human induced pluripotent stem cells via human artificial chromosome vectors for cell therapy and disease modeling. *Mol Ther Nucleic*

Acids. 2020 23:629-639.

6. Kazuki Y, Gao FJ, Li Y, Moyer AJ, Devenney B, Hiramatsu K, Miyagawa-Tomita S, Abe S, Kazuki K, Kajitani N, Uno N, Takehara S, Takiguchi M, Yamakawa M, Hasegawa A, Shimizu R, Matsukura S, Noda N, Ogonuki N, Inoue K, Matoba S, Ogura A, Florea LD, Savonenko A, Xiao M, Wu D, Batista DA, Yang J, Qiu Z, Singh N, Richtsmeier JT, Takeuchi T, Oshimura M, Reeves RH. A non-mosaic transchromosomal mouse model of down syndrome carrying the long arm of human chromosome 21. *Elife*. 2020 9:e56223.

#### 総説 著書など：

1. 冨塚一磨 第7章 遺伝的組み換え (7・1～7・4), 「基礎講義 分子生物学」. 田中弘文、井上英史、編, p.80-86, 東京化学同人 (2020)
2. 横堀伸一 第9章 翻訳 (9・1～9・5), 「基礎講義 分子生物学」. 田中弘文、井上英史、編, p.101-120, 東京化学同人 (2020)

#### 国際学会発表：

1. Yamagishi A, Hashimoto H, Yano H, Kawaguchi Y, Yokobori S, Kobayashi K, Mita H, Yabuta H, Higashide M, Tabata T, Imai E, Third year results and current status of Tanpopo: Capture and exposure experiment of micrometeoroids and microbes on Exposure Facility of International Space Station, JpGU 2020, 2020/07, Online.
2. Yokobori S, Kawaguchi Y, Yatabe J, Fujiwara D, Hayashi R, Kinoshita I, Murano Y, Shibuya M, Narumi I, Hashimoto H, Yamagishi A, Exposure Experiment of Deinococcal Species in Tanpopo Mission at Exposure Facility of Japanese Experiment Module of International Space Station, EANA 2020, 2020/09, Online.
3. Kobayashi K, Hashimoto H, Mita H, Yokobori S, Kanda K, Yamagishi A, Shibata S, Sakon I, Sato T, Nakagawa K, Kebukawa S, Yoda I, Nakayama M, Fukuda H, Oguri Y, Yoshida Y, Yokoo T, Terasawa K, Takahashi J, Space Exposure of Amino Acids and Amino Acid Precursors in the Tanpopo and the Tanpopo 2 Missions, COSPAR 2020, 2021/01-02, Online.

#### 国内学会等発表：

1. 横堀伸一、馬場柁、橋本ちひろ、古川龍太郎、松田直樹、遠藤有紀、佐藤陸、笹本峻弘、横川隆志、山岸明彦、祖先アミノアシル tRNA 合成酵素の復元、第 93 回日本生化学会大会、2020/09、Online。
2. 小林憲正、横堀伸一、春山純一、UZUME 計画：月縦穴環境での宇宙実験と有機物・微生物探査、第 64 回宇宙科学技術連合講演会、2020/10、Online。
3. 横堀伸一、藤原大祐、河口優子、富樫油香、木下伊織、矢田部純、鳴海一成、橋本博文、山岸明彦、国際宇宙ステーションにおけるたんぽぽミッションで宇宙曝露された放射線耐性菌 *Deinococcus radiodurans* R1 の *rpoB* 遺伝子変異分析、第 20 回極限環境生物学会年会、Online。
4. 河口優子、澁谷美緒、木下伊織、矢田部純、鳴海一成、柴田裕美、林梨沙子、藤原大祐、村野由佳、橋本博文、今井栄一、小平聡、内堀幸夫、中川和道、三田肇、横堀伸一、山岸明彦、宇宙空間で 3 年間曝露したデイノコッカス細胞塊の生存曲線と DNA 損傷、第 20 回極限環境生物学会年会、Online。
5. 横堀伸一、祖先アミノアシル tRNA 合成酵素の復元から考える翻訳系の進化、第 43 回日本分子生物学会年会（フォーラム「RNA とタンパク質の接点からみるアストロバイオロジー」）、2020/12、Online。
6. 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微生物試料解析の現状、第 21 回宇宙科学シンポジウム、2021/01、Online。
7. 横堀伸一、時下進一、志賀靖弘、鳴海一成、三田肇、今井栄一、杉本学、橋本博文、地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築、第 35 回宇宙環境利用シンポジウム、2021/01、Online。
8. 橋本博文、今井栄一、矢野創、横堀伸一、山岸明彦、たんぽぽ曝露パネル温度測定のとめ、第 35 回宇宙環境利用シンポジウム、2021/01、Online。
9. 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、横谷香織、木村駿太、鳴海一成、矢田部純、藤原大祐、加藤浩、オン碧、鵜田未来、たんぽぽ計画：全宇宙曝露試料の帰還と微生物試料解析の現状、第 35 回宇宙環境利用シンポジウム、2021/01、Online。（招待講演）
10. 横堀伸一、馬場柁、橋本ちひろ、笹本峻弘、松田直樹、村松あやか、佐藤陸、遠藤有紀、宮下奈津実、丸山真歩、横川隆志、古川龍太郎、山岸明彦、祖先タンパク質復元に基づくタンパク質合成系初期進化の解析、第 35 回宇宙環境利用シンポジウム、2021/01、Online。（招待講演）
11. 横堀伸一、祖先 tRNA の復元と蛋白質合成系の祖先型化。第 9 回宇宙における生命ワークショップ、2021/02、Online。

12. 横堀伸一、生命の歴史をさかのぼる、Keio Astrobiology Camp 2021、2021/03、Online。(招待講演)
13. 横堀伸一、たんぼぼ計画の成果と将来計画、2021 年惑星保護シンポジウム、2021/03、Online。(招待講演)

### (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」  
学内代表：横堀伸一  
学外代表：横川隆志（岐阜大）、別所義隆（理研）
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」  
学内代表：横堀伸一  
学外代表：赤沼哲史（早稲田大）、木賀大介（早稲田大）
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」  
学内代表：横堀伸一  
学外代表：癸生川陽子（横浜国大）、橋本博文（JAXA）、矢野創（JAXA）、三田肇（福岡工大）、鳴海一成（東洋大）
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」  
学内代表：横堀伸一  
学外代表：広瀬裕一（琉球大学）、國枝武和（東京大学）、西野敦雄（弘前大学）、西田宏紀（大阪大学）、
5. 「ヒト／マウス人工染色体を用いたゲノムライティングと応用」  
学内代表：富塚一磨  
学外代表：香月康宏（鳥取大）、鈴木輝彦（東京都医学総合研究所）、水谷英二（東大 医科学研究所）
6. 「ヒト人工染色体（HAC）ベクターによる組織再生能を高めた間葉系幹細胞の造成」  
学内代表：富塚一磨  
学外代表：香月康宏（鳥取大）
7. 「動物由来成分を排除可能なヒト人工染色体ベクター構築法の開発」  
学内代表：宇野愛海  
学外代表：香月康宏（鳥取大）
8. 「培養細胞における多様化誘導型抗体ディスプレイシステムの開発」  
学内代表：富塚一磨  
学外代表：堀田秋津（京大 iPS細胞研究所）、香月康宏（鳥取大）

9. 「完全ヒト抗体×ファージライブラリによる組織特異的移行性抗体：AccumBodyの開発と次世代複合バイオロジクスへの応用」  
学内代表：富塚一磨  
学外代表：伊東祐二（鹿児島大）、香月康宏（鳥取大）
10. 「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」  
学内代表：富塚一磨  
学外代表：金子新（京大 iPS細胞研究所）、香月康宏（鳥取大）

学内他研究室との共同研究：

1. 「デンプンブランチングエンザイム耐熱化」、横堀伸一、共同研究 藤原祥子（応用環境植物学）
2. 「地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築」、横堀伸一、共同研究 時下進一、志賀靖弘（食品科学）
3. 「染色体工学技術を用いた血液がんの分子発症機序解明」、宇野愛海、富塚一磨、原田浩徳、林嘉宏、小林大貴（腫瘍医科学）

#### （４）学外学生、研究生受け入れ状況

客員研究員：島田治男、宮川厚夫、森屋利幸

#### （５）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 横堀伸一、基盤研究（B）「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」、750 万円、代表
2. 富塚一磨、基盤研究（B）「培養細胞における「多様化誘導型」抗体ディスプレイシステムの開発」、280 万円、代表
3. 宇野愛海、若手研究「動物由来成分を排除可能なヒト人工染色体ベクター構築法の開発」、100 万円、代表
4. 富塚一磨、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（代表：豊嶋崇徳）」、20 万円、分担

#### （６）その他の資金の導入状況

1. 横堀伸一、自然科学研究機構（ABC プロジェクト）、祖先 tRNA の復元と蛋白質合成系の祖先型化、150 万円、代表
2. 横堀伸一、自然科学研究機構（ABC サテライト）、生命の起源に関わる「鶏と卵のパラドックス」の解明と地球及び宇宙の生命誕生場の推定、120 万円、分担
3. 横堀伸一、宇宙科学技術開発機構、地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築、600 万円、代表
4. 富塚一磨、CREST、「ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出」領域、ヒト／マウス人工染色体を用いたゲノムライティングと応用、1260 万円、分担
5. 富塚一磨、AMED、「完全ヒト抗体×ファージライブラリによる組織特異的移行性抗体 AccumBody の開発と次世代複合バイオリジクスへの応用」、1070 万円、分担
6. 富塚一磨、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（代表：金子新）」、1000 万円、分担

## （7）学会活動への参加状況

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

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

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

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

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

## 2. 食品科学研究室

(Laboratory of Food Science and Technology)

### (1) スタッフ、研究内容

教授 熊澤 義之 (博士 (水産学))

准教授 時下 進一 (博士 (農学))

助教 志賀 靖弘 (博士 (農学))

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

#### 1. 酵素修飾による食品タンパク質の機能改質

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

#### 2. 自然酵母菌の探索と発酵食品への応用

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

### 3. 甲殻類生物の形態形成遺伝子群と形態多様性成立の関係の解明

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

### 4. 環境シグナルによる遺伝子発現調節

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

## （2）研究成果の発表状況

#### 原著論文：

1. Oda Y, Nakamura H, Tokishita S, Mano H, Chang KY, Sakamoto M. (2021) Phenotypic changes in *Daphnia pulex* under oxygen deficiency, resource limitation and predation risk. *Ecological Research*, 36, 533–544.

#### 総説・著書など：

1. 「食品製造」 実教出版（熊澤義之 分担執筆 第9章 「食品製造の実践と企業経営」）

#### 国内学会発表：

- ・ 草場興起、宮崎渚、大澤郁摩、志賀靖弘、CRISPR/Cas9-mediated functional analyses of Hox/paraHox genes in the water flea, *Daphnia magna*, 第53回日本発生生物学会年会、熊本、2020年6月（コロナ禍により開催中止、講演要旨のWEB公開をもって成立）

- ・ 横堀伸一、鳴海一成、時下進一、志賀靖弘、杉本学、今井栄一、三田肇、橋本博文 「地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築」 第 35 回宇宙環境利用シンポジウム、2021 年 1 月、オンライン
- ・ 安藤兼那太、時下進一、熊澤義之 「好熱菌ラッカーゼによる食品タンパク質の架橋解析」 日本農芸化学会 2021 年度大会、2021 年 3 月、オンライン

### (3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「ミジンコのホメオボックス遺伝子クラスターの解析」  
 学内研究代表者 志賀靖弘  
 学外研究代表者 林 茂生（理研 BRD）
2. 「ミジンコ胚における RNA 干渉法の開発と形態形成遺伝子の機能解析」  
 学内研究代表者 志賀靖弘  
 学外研究代表者 井口泰泉（横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科）
3. 「節足動物における光受容体細胞の進化発生生物学的解析」  
 学内研究代表者 志賀靖弘  
 学外研究代表者 Andrew C. Zelhof (Indiana University)
4. 「ミジンコのオプシン遺伝子群の解析」  
 学内研究代表者 志賀靖弘  
 学外研究代表者 山下高廣（京都大学）

学内共同研究：

1. 時下進一、志賀靖弘「地球生物の宇宙生存可能性検証のための短期宇宙曝露実証実験システムの構築」  
 共同研究者 横堀伸一（生物工学研究室）

### (4) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 熊澤義之、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」代表
2. 志賀靖弘 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」代表

3. 時下進一 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」  
分担

4. 時下進一 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」 分担

## (5) 学会活動への参加状況

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

時下進一 加入学会：日本分子生物学会、日本動物学会、極限環境生物学会

志賀靖弘 加入学会：日本分子生物学会、日本発生生物学会、日本動物学会

### 3. 環境応用植物学研究室

(Laboratory of Plant Science)

#### (1) スタッフ、研究内容

教 授 藤原祥子 (理学博士)

准教授 佐藤典裕 (博士 (理学))

助 教 岡田克彦 (博士 (理学))

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

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

#### (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Miyauchi, H., K. Okada, S. Fujiwara, M. Tsuzuki: Characterization of CO<sub>2</sub> fixation on algal biofilms with an infrared gas analyzer and importance of a space-rich structure on the structure. *Algal Res.* 46: 101814. (2020) doi: 10.1007/s10126-019-09890-1
2. Hiyoshi, T., K. Oyanagi, T. Niki, S. Fujiwara, N. Sato: Requirement of the exopolyphosphatase gene for cellular acclimation to phosphorus starvation in a cyanobacterium, *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 540: 16-21. (2021) doi: 10.1016/j.bbrc.2020.12.095
3. Miyauchi, H., K. Harada, Y. Suzuki, K. Okada, M. Aoki, T. Umemura, S. Fujiwara, M. Tsuzuki: Development of an algal cell-attached solid surface culture system for simultaneous wastewater treatment and biomass production. *Algal Res.* 58: 102394. (2021) doi: 10.1016/j.algal.2021.102394
4. Oishi, Y., R. Otaki, Y. Iijima, E. Kumagai, M. Aoki, M. Tsuzuki, S. Fujiwara, N. Sato: Diacylglyceryl-*N,N,N*-trimethylhomoserine-dependent lipid remodeling in a green alga, *Chlorella kessleri*. Preprint (version 1) available at Research Square (2021) doi: 10.21203/rs.3.rs-558352/v1

#### 総説 著書など：

1. Okada, K., S. Fujiwara, M. Tsuzuki: Energy conservation in photosynthetic microorganisms. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 66: 59-65. (2020) doi: 10.2323/jgam.2020.02.002
2. 佐藤典裕： 第4章 代謝とエネルギー（同化），「基礎講義 生物学」．井上英史，都筑幹夫編，p.48-61，東京化学同人（2020）
3. 藤原祥子，都筑幹夫： 第11章 植物の成長と環境応答，「基礎講義 生物学」．井上英史，都筑幹夫編，p.164-175，東京化学同人（2020）
4. 佐藤典裕： 第4章 代謝とエネルギー（同化），「基礎講義 生化学」．井上英史編，p.163-180，東京化学同人（2020）
5. 岡田克彦： 第16章 光合成，「基礎講義 生化学」．井上英史編，p.153-162，東京化学同人（2020）
6. 藤原祥子： 第8章 転写，「基礎講義 分子生物学」．田中弘文，井上英史編，p.87-96，東京化学同人（2020）

国内学会発表：

1. 松本寛子、藤原祥子、都筑幹夫：ゼブラフィッシュ胚を用いた炭酸脱水酵素 阻害剤の催奇形性評価，第 60 回日本先天異常学会学術集会，2020/7，オンライン開催
2. 犬飼茉由加，浅川航輝，櫻田舜人，藤原祥子：円石藻 *Pleurochrysis* における円石形成関連因子 (ConC12) の機能解析，日本植物学会第 84 回大会，2020/9，オンライン開催
3. 山川宥紀，藤原祥子，中村保典，小野雅美，尾崎紀昭，宮内啓喜，前野俊樹：原始紅藻 *Cyanidioshyzon merolae* のイソアミラーゼ変異株の解析，日本植物学会第 84 回大会，2020/9，オンライン開催
4. 宮内啓喜，原田康平，岡田克彦，都筑幹夫，藤原祥子：固相上クロレライオフィルムの光合成およびリン吸収特性，日本植物学会第 84 回大会，2020/9，オンライン開催
5. 飯島裕加里，大石裕太郎，大滝理恵，藤原祥子，佐藤典裕：緑藻クロレラにおける核の発現ベクター構築，日本植物学会第 84 回大会，2020/9，オンライン開催
6. 日吉 龍典，佐藤 典裕：シアノバクテリアの環境応答と脂質代謝，日本植物学会第 84 回大会，2020/9，オンライン開催
7. 松本寛子、藤原祥子、都筑幹夫：ゼブラフィッシュ発生毒性試験における耳石観察の意義，第 6 回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会，2020/10，オンライン開催
8. 犬飼茉由加，藤原祥子：円石藻 *Pleurochrysis* における円石形成関連因子 (ConC12) の解析，第 15 回バイオミネラルイゼーションワークショップ，2020/11，オンライン開催
9. 藤原祥子：Mysterious cell covering formation in the coccolithophorids，第 43 回日本分子生物学会年会，2020/12，オンライン開催，(招待講演)
10. 飯島裕加里，大石裕太郎，藤原祥子，佐藤典裕：ヒ素ストレス誘導性の油脂蓄積を支える炭素とエネルギーの代謝，第 62 回日本植物生理学会年会，2021/3，オンライン開催
11. 近藤美鞠，飯島裕加里，大滝理恵，藤原祥子，佐藤典裕：クロレラでの油脂蓄積を支える炭素代謝と光合成の制御，第 62 回日本植物生理学会年会，2021/3，オンライン開催
12. 日吉龍典，佐藤典裕：シアノバクテリアのリン欠乏への適応におけるホスファチジルグリセロールの役割，第 62 回日本植物生理学会年会，2020/3，オンライン開催
13. 犬飼茉由加，浅川航輝，藤原祥子：円石藻 *Pleurochrysis* における石灰化

関連タンパク質の機能解析，日本藻類学会第 45 回大会，2021/3，オンライン開催

14. 宮内啓喜，石川禎治，岡田克彦，藤原祥子，都筑幹夫：固相表面上培養におけるトレボウクシア藻綱 *Parachlorella* 細胞の光合成特性および環境応答，日本藻類学会第 45 回大会，2021/3，オンライン開催

### （３）共同研究の実施状況（学外）

1. 「微細藻類のデンプン合成機構の解明とブランチングエンザイムの耐熱化」  
学内研究代表者： 藤原祥子  
学外研究代表者： 中村保典、鈴木英治、藤田直子（秋田県立大学生物資源科学部）
2. 「ハプト藻のゲノム解析」  
学内研究代表者： 藤原祥子  
学外研究代表者： 矢野健太郎（明治大学農学部）
3. 「気生藻の光合成と利用」  
学内研究代表者： 藤原祥子  
学外研究代表者： 油井信弘（工学院大学先端工学部）

### （４）文部科学省及び日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 藤原祥子、科学研究費 基盤研究(C)、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.
2. 佐藤典裕、科学研究費 基盤研究(C)、地球温暖化防止と地域環境浄化の融合-油性藻クロレラの As ストレス応答での新展開、91 万円、研究代表者.

### （５）学会活動への参加状況

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

役員歴：Marine Biotechnology 編集委員（2018-）

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

役員歴：日本植物脂質科学研究会幹事（2014-）

岡田克彦 加入学会：日本植物学会、日本植物生理学会

## 4. 環境応用動物学研究室

(Laboratory of Environmental Molecular Physiology)

### (1) スタッフ、研究内容

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

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

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

### (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Nakano H., Kawai S., Ooki Y., Chiba T., Ishii C., Nozawa T., Utsuki H., Umemura M., Takahashi S., Takahashi Y. Functional validation of epitope-tagged ATF5 knock-in mice generated by

improved genome editing of oviductal nucleic acid delivery (i-GONAD). *Cell Tissue Res.* 2021, <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03450-7>

2. Umemura M., Kaneko Y., Tanabe R., Takahashi Y. ATF5 deficiency causes abnormal cortical development. *Sci Rep.* 2021, 11, 7295, doi: 10.1038/s41598-021-86442-5.
3. Yun Y., Shioura M., Hitotsuyanagi Y., Yotsumoto S., Takahashi Y., Aoyagi Y., Kinoshita T., Takeya K., Inoue H. Garcinielliptone G from *Garcinia subelliptica* Induces Apoptosis in Acute Leukemia Cells. *Molecules.* 2021, 26, 2422. doi: 10.3390/molecules26092422.

#### 国内学会発表：

1. 中野 春男, 河合 志栞, 大木 勇作, 野澤 拓実, 宇津木 壽子, 梅村 真理子, 高橋 滋, 高橋 勇二 Generation of knock-in mice expressing hemagglutinin tagged ATF5 by i-GONAD、第 93 回日本生化学会大会, 2020/9, Web 開催
2. 梅村 真理子, 星野 考郁, 島原 喜子, 中野 春男, 高橋 勇二, 転写因子 ATF5 による中心体制御と大脳皮質発達期の神経細胞移動への影響, 第 93 回日本生化学会大会, 2020/9, Web 開催
3. 高橋勇二、新時代の薬剤師禁煙サポートスタイル、第 14 回日本禁煙学会学術総会、(薬剤師部会セミナーコーディネーター) 2020/11、福島
4. 横尾 岳彦, 小松崎 亜紀子, 吉原 瑛梨奈, 趙 松, 梅村 真理子, 高 暁冬, 千葉 靖典, メタノール資化性酵母 *Ogataea minuta* におけるアルコールオキシダーゼ遺伝子の転写調節因子の解析, 第 43 回 日本分子生物学会年会, 2020/12, Web 開催
5. 中野 朋美, 尹 永淑, 梅津 萌, 松下 暢子, 三宅 克典, 渕野 裕之, 川原 信夫, 高橋 勇二, 井上 英史, HB01 ヒストンアセチルトランスフェラーゼの発現を抑制する天然化合物の探索, 日本薬学会第 142 年会, 2021/3, Web 開催

#### その他講演会：

1. 高橋勇二、禁煙サポート薬剤師養成ワークショップ（主催責任者）、2020/10/4、愛媛（Web とのハイブリッド開催）

2. 高橋勇二、卒業生調査から考える生命科学教育ワークショップ、  
2021/2/27、東京薬科大学（Web とのハイブリッド開催）
3. 高橋勇二、大学教育再生加速プログラム：テーマⅤ「卒業時における質保証の取組の強化」成果報告会 卒業生調査の意義とその有効性、  
2021/3/10、東京薬科大学（Web とのハイブリッド開催）

### （３）共同研究の実施状況

#### 学外共同研究：

1. 「メタノール資化性酵母 *Ogataea minuta* を用いた異種タンパク質発現系の構築」  
学内研究者代表 梅村真理子、高橋勇二  
学外研究者代表 横尾岳彦（独立行政法人 産業技術総合研究所）
2. 「栄養ストレスが代謝機能に及ぼす影響」  
学内研究者代表 高橋勇二、梅村真理子、中野春男  
学外研究者代表 清水誠、佐藤隆一郎（東京大学農学研究科）
3. 「加齢に伴う心臓の組織変化に関する研究」  
学内研究者代表 梅村真理子、高橋勇二  
学外研究者代表 板倉陽子、豊田雅士（東京都健康長寿医療センター研究所）

#### 学内共同研究：

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

#### (4) 学外学生、研究生受け入れ状況

客員研究員：山崎高志

#### (5) その他の資金導入状況

1. 高橋勇二、「受動喫煙防止の輪を広げる禁煙サポート薬剤師の養成促進プログラム」Building Capacity for Tobacco Dependence Treatment in Japan、Pfizer Independent Grant for Learning & Change、10,000 米ドル

#### (6) 学会活動への参加状況

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

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

梅村真理子 加入学会：日本生化学会、日本神経科学会

中野春男 加入学会：日本分子生物学会

## 5. 応用生態学研究室

(Laboratory of Applied Ecology)

### (1) スタッフ、研究内容

教授 野口 航 (博士 (理学))

嘱託助教 溝上 祐介 (博士 (理学))

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の研究を進めている。特に光合成系と呼吸系の代謝の相互作用や、生物種のもつ多様性に注目し、栽培したモデル植物シロイヌナズナや絶滅危惧種、薬用植物種を用いて解析を進めている。

#### 1) シロイヌナズナを用いた光化学系 I の頑健性の解析

低温ストレスや連続飽和パルス光 (rSP 光) 処理により、光化学系 I (PSI) が光化学系 II (PSII) よりも優先的に損傷を受けることや、rSP 光処理により PSI の頑健性が解析できることが報告されている。低温順化能力の異なるシロイヌナズナの複数のエコタイプを用いて、低温ストレス下の PSI の頑健性の変化とそのしくみについて解明することを目的とした。常温条件で栽培した個体と低温ストレス処理を施した個体を用いて、PSI の頑健性と光合成電子伝達系との関連について検討した。

#### 2) 圃場栽培のイネでの光化学系 I パラメータの解析

環境ストレス下で生育低下の早期診断マーカーが利用できれば、作業の効率化や経費削減が可能である。名古屋大学東郷フィールドの圃場で、イネの 2 品種 (コシヒカリとタカナリ) を窒素無施肥区と施肥区で栽培し、生育途中で無施肥区の一部に追肥処理を行った。それぞれの条件下の展開葉の PSI パラメータや SPAD 値などを測定し、PSI パラメータを用いた窒素ストレス下での早期診断の可能性を検証した。

#### 3) シロイヌナズナの呼吸系と光合成系の相互作用のエコタイプ間差の解析

植物の呼吸鎖電子伝達系には ATP 産生と共役するシトクロム経路 (COX 経路) と、共役しないバイパス経路の AOX がある。シロイヌナズナ Col-0 では AOX は低温下で発現誘導されることが知られている。しかしエコタイプによって低温順化能力には多様性があるため、呼吸鎖の低温応答性にもエコタイプ間に違い

があると考えられる。しかしその生理的なしくみには不明な点が多い。複数のエコタイプの個体に低温処理を施し、エコタイプ間における低温ストレスへの呼吸鎖の応答戦略の違いや呼吸鎖と光合成系の相互作用の違いを解析した。

#### 4) 絶滅危惧種タマノカンアオイの光合成系の温度応答性の季節変化

タマノカンアオイは多摩丘陵の落葉樹林の林床に自生し、春に展開した葉を翌年の春までつける。タマノカンアオイなどの常緑草本は、高温だが光強度の弱い夏から低温で光強度が強い冬という季節によって変動する環境に適応している。しかし、光合成系の順化機構の詳細は不明であった。光合成速度の測定温度への応答性や光合成系の鍵酵素である Rubisco の測定温度への応答性について、1 年間の季節変化について検討した。

#### 5) 林床多年生草本オウレンの葉の光合成特性の季節変化の解析

キンポウゲ科オウレンは、春に展開した葉を約 1 年間光合成生産に利用している。オウレンの葉の光合成速度の季節変化のしくみや生育光環境への応答機構、変種間の違いは不明であった。キクバオウレンとセリバオウレンの 2 変種の葉の光合成特性の季節変化の応答機構を明らかにすることを目的とし、葉の光合成電子伝達系の特性の季節変化を測定した。

#### 6) 林床植物の土壌呼吸由来 $\text{CO}_2$ の光合成利用とその季節変化

地表近くに葉を展開するタマノカンアオイは、土壌呼吸により地表面から放出される  $\text{CO}_2$  の影響を大きく受けると考えられるが、光合成にどの程度利用されていかは不明であった。そこで、地表近くと、地上 25 cm における  $\text{CO}_2$  濃度などの環境の季節変化を測定した。同時にタマノカンアオイの光合成特性の季節変化を測定し、季節ごとにどの程度土壌呼吸由来  $\text{CO}_2$  が光合成に利用されているのかを評価した。

#### 7) 葉における $\text{CO}_2$ 拡散と水分特性の解析

葉は光合成に必要な  $\text{CO}_2$  を取り込む際に多くの  $\text{H}_2\text{O}$  を失うが、適切にそのバランスを調整している。細胞膜局在型アクアポリン (PIP) には  $\text{H}_2\text{O}/\text{CO}_2$  透過型のアイソフォームがあり、それらが協調して葉の  $\text{CO}_2$  拡散と水分特性に重要であると考えているが、詳細はわかっていない。そこで PIP の変異体を用いて、同時に葉の  $\text{CO}_2$  拡散と水分特性をさまざまな環境下で測定した。

#### 8) 夜間の気孔開閉制御機構の解明

多くの植物の気孔は暗所で閉鎖することは知られているが、完全に閉鎖しているわけではない。暗所で少しだけ気孔を開けている生態学的意義や、そのメ

カニズムはわかっていない。そこで、暗所でも気孔をあまり閉鎖しないシロイヌナズナの変異体を用いて、気孔の開閉速度などを測定した。同時に変異遺伝子を同定するための準備を進め、暗所での気孔閉鎖メカニズムの解明を目指した。さらに、暗所で少しだけ気孔を開けている生態学的意義を明らかにするために、原因遺伝子が特定されている気孔応答性変異体を用いて、葉の水ポテンシャルの変化など、水分特性の観点からも解析した。

#### 9) C3/C4 植物を用いた光合成系と水分特性の解析

C4 植物は C3 植物とは異なる発達した維管束鞘細胞による CO<sub>2</sub>濃縮機能を持ち、高い光合成能力を有する。そのため光合成における水利用効率が C3 植物に比べて高い。これまでに、C4 植物の葉の形態と水分特性に着目した研究はあまりなかった。そこで C3/C4 フラベリアを用いて、葉の形態と水分特性、同時に光合成特性を解析した。

#### 10) その他

水生植物の浮葉の表皮組織の hydropote の機能や薬用植物のインテルメディアマオウの施肥条件に対する光合成系の応答性、裸子植物の葉の FLV タンパク質への電子伝達の冬季の応答性などを調べた。

## (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

- 1) Furutani R, Ifuku K, Suzuki Y, Noguchi K, Shimakawa G, Wada S, Makino A, Sohtome T, Miyake C (2020) P700 oxidation suppresses the production of reactive oxygen species in photosystem I. *Advances in Botanical Research*, **96**, 151-176.
- 2) Makino Y, Inoue J, Wang H-W, Yoshimura M, Maejima K, Funayama-Noguchi S, Yamada T, Noguchi K (2020) Induction of terminal oxidases of electron transport chain in broccoli heads under controlled atmosphere storage. *Foods*, **9**, 380.
- 3) Ozaki H, Tokida T, Nakamura H, Sakai H, Hasegawa T and Noguchi K (2020) Atmospheric CO<sub>2</sub> concentration and N availability affect the balance of the two photosystems in mature leaves of rice plants grown at a Free-Air CO<sub>2</sub> Enrichment site. *Frontiers in Plant Science*, **11**, 786.

- 4) Sako K, Futamura Y, Shimizu T, Matsui A, Hirano H, Kondoh Y, Muroi M, Aono H, Tanaka M, Honda K, Shimizu K, Kawatani M, Nakano T, Osada H, Noguchi K, Seki M (2020) Inhibition of mitochondrial complex I by the novel compound FSL0260 enhances high salinity-stress tolerance in *Arabidopsis thaliana*. *Scientific Reports*, **10**, 8691.
- 5) Takagi D, Miyagi A, Tazoe Y, Suganami M, Kawai-Yamada M, Ueda A, Suzuki Y, Noguchi K, Hirotsu N, Makino A (2020) Phosphorus toxicity disrupts Rubisco activation and reactive oxygen species defence systems by phytic acid accumulation in leaves. *Plant, Cell and Environment*, **43**, 2033-2053.
- 6) Takeuchi Y, Tanaka M, Okura N, Fukui Y, Noguchi K, Hayashi Y, Torii T, Ooizumi H, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Miyamoto Y, Yamauchi J (2020) Rare neurologic disease-associated mutations of AIMP1 are associated with inhibitory neuronal differentiation which is reversed by ibuprofen. *Medicines*, **7**, 25.
- 7) Yamada S, Ozaki H, Noguchi K (2020) The mitochondrial respiratory chain maintains the photosynthetic electron flow in *Arabidopsis thaliana* leaves under high-light stress. *Plant and Cell Physiology*, **61**, 283-295.

#### 総説（英文・査読付き）

- 1) Nakamura M, Noguchi K (2020) Tolerant mechanisms to O<sub>2</sub> deficiency under submergence conditions in plants. *Journal of Plant Research*, **133**, 343-371.

#### その他

- 1) 野口 航（2020）生物の生態と多様性「基礎講義 生物学」（井上英史，都筑幹夫編），東京化学同人（分担執筆）

#### 国際学会発表：

1. Ko Noguchi "Interaction between photosynthesis and respiration in illuminated leaves" RIKEN Seminar, 2 Nov 2020, On-line seminar. (招待講演)

#### 国内学会発表：

1. 溝上祐介, 吉野英舜, 野口 航「葉の  $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$  フラックス制御における PIP アクアポリンの役割の解析」第 62 回日本植物生理学会年会 2021/3/14-16 (オンライン開催)
2. 江頭誠, 溝上祐介, 野口 航「シロイヌナズナの光化学系 I の光阻害耐性の低温環境への順化」第 62 回日本植物生理学会年会 2021/3/14-16 (オンライン開催)
3. 和田尚樹, 近藤壱星, 中田大暁, 岸本純子, 田中亮一, 野口 航「常緑草本種タマノカンアオイの葉の光合成系の季節変化の解析」日本植物学会第 84 回大会 2020/9/19-21 (オンライン開催)
4. 溝上祐介, 松原広夢, 金田ひなた, 野口 航「林床植物における土壌呼吸由来  $\text{CO}_2$  の光合成への利用」日本植物学会第 84 回大会 2020/9/19-21 (オンライン開催)

### (3) 共同研究の実施状況

1. 「陸上植物の呼吸速度の温度依存性の解析」  
学外代表者 井上智美 (国立環境研究所)
2. 「低リン環境に適応した植物の呼吸特性と有機酸分泌」  
学外代表者 寺島一郎 (東京大学)
3. 「落葉樹林の林床の常緑草本の葉における低温ストレスへの光合成系の保護機構の解明」  
学外代表者 田中亮一 (北海道大学)

### (4) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 野口 航、新学術領域研究 (公募)「絶滅危惧種タマノカンアオイの葉の光合成系と過剰光エネルギー散逸系の季節変化の解析」代表
2. 溝上祐介、研究活動スタート支援「個葉レベルの  $\text{H}_2\text{O}/\text{CO}_2$  フラックスを制御するコンダクタンスの分子生理学的研究」代表

### (5) その他の資金の導入状況

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

## （６）学会活動への参加状況

野口 航 加入学会：日本植物学会（代議員、学会賞選考委員）、日本植物生理学会（代議員、英文誌 Editorial Board Member）、日本生態学会、日本光合成学会（幹事）、薬用植物栽培研究会

溝上 祐介 加入学会：日本植物学会、日本植物生理学会

## 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、バイオマスエネルギー有効利用技術として普及するメタン発酵の高効率化、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、細胞内の代謝で発生する電子を細胞外の電極に流して発電したり、細胞外の電極から電子を受けとって細胞内の代謝に利用したりすることができる。細胞外電子伝達系の構造はシュワネラ菌などいくつかの電気化学活性菌で明らかになってきているが、その制御機構については未だに分からないことが多い。そこで当研究室では、シュワネラ菌の細胞外電子伝達系や異化代謝系の発現制御機構の解明を目指した研究を行っている。最近の成果として、シ

シュワネラ菌がもつ電極電位を感知する遺伝子発現制御機構を発見し、微生物が電極電位を認識できることを世界で初めて示した。また、この発現制御機構を使って微生物の遺伝子発現を電気により制御する新しい技術として、電気遺伝学を提唱した。また、細胞内情報伝達物質である cAMP や c-di-GMP が関与する代謝制御機構の解明も進めており、cAMP が異化代謝系遺伝子やアミノ酸合成系遺伝子の発現制御に関与することを示した。さらに、バイオフィーム形成において重要な役割を果たすと予想されている c-di-GMP を介したシグナル伝達系の解析を行い、シュワネラにおいて c-di-GMP の合成を担う酵素の同定に成功した。これらの知見は、電気化学活性菌をエネルギーや有用物質の生産に利用する際に役立つと期待される。

## 2) 電気化学活性菌を用いた発電

電気化学活性菌を用いた発電装置は微生物燃料電池と呼ばれ、バイオマス廃棄物発電や省エネ型廃水処理への応用が期待されている。現在廃水・下水処理に用いられている活性汚泥法は電力を多量に消費する（国内電力の 0.7% が使用されている）ため、これに替わる方法の開発が急務と言われている。そこで本研究室では、廃水処理に適したカセット電極微生物燃料電池を開発した。この装置は国家プロジェクトに採用され、現在は企業による大型化・実用化が図られている。さらに、カセット電極微生物燃料電池の有用性を高めるための検討を行い、膜ばっ気型カセットとの組み合わせにより窒素除去能が上昇することを見出した。

## 3) 電気化学活性菌を用いた有用物質生産

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

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

が寄せられている。

#### 4) 電気共生を利用した高効率メタン発酵技術の開発

バイオマス廃棄物の嫌気消化処理において用いられるメタン発酵微生物群集における共生的代謝を高効率化することを目的に、導電性微粒子の添加により電気共生を誘導する研究を行っている。今年度は、酸化鉄ナノ粒子の添加により土壌微生物群集のメタン発酵速度が上昇することを発見した。また、嫌気消化槽内で導電性担体上に形成される微生物群集のメタゲノム法による解析を行い、非独立栄養的代謝を行う水素資化性メタン菌が優占化することを発見した。メタゲノム法とは、多種の微生物が混在する微生物群集内に存在するゲノムをまとめて抽出し、その塩基配列の解読を基に、どのような微生物が存在し、それらが何をしているのかを知る方法である。次世代型高速シーケンサーの出現により可能になった方法である。今年度は、メタゲノム法により検出された新奇メタン菌の単離に成功し、その性質を解明した。このメタン菌は新種と考えられたので、*Methanothermobacter thermomixotrophicus* sp. nov. と命名した。

#### 5) 田んぼ発電

田んぼ発電の高効率化を目指し、アノード周辺に鉄粉を散布する検討を行った。その結果、鉄散布により出力が顕著に増大し、最大出力は  $120 \text{ mW m}^{-2}$  を超えた。この値は、鉄粉を散布しない場合の約 3 倍である。この上昇は、鉄により発電菌が活性化されたことによるものと考えられる。

## (2) 研究成果の発表状況

### 原著論文：

- ・ Suzuki Y, Kouzuma A, Watanabe K. (2020) CRISPR/Cas9-mediated genome editing of *Shewanella oneidensis* MR-1 using a broad-host-range pBBR1-based plasmid. J. Gen. Appl. Microbiol. 66:41-45.
- ・ Inohana Y, Katsuya S, Koga R, Kouzuma A, Watanabe K (2020) *Shewanella algae* relatives capable of generating electricity from acetate contribute to coastal sediment microbial fuel cells treating complex organic matter. Microbes Environ. 35:ME19161.
- ・ Nagoya M, Kouzuma A, Ueno Y, Watanabe K (2020) Isolation of an obligate mixotrophic methanogen that represents the major population in thermophilic fixed-bed anaerobic digesters. Microorganisms 8:217.
- ・ Koga R, Matsumoto A, Kouzuma A, Watanabe K (2020) Identification of

an ECF sigma factor that facilitates c-type cytochrome maturation and current generation under electrolyte-flow conditions in *Shewanella oneidensis* MR-1. *Environ. Microbiol.* 22:3671-3684

- ・ Mstumoto A, Nagoya M, Tsuchiya M, Suga K, Inohana Y, Yamada S, Hirose A, Kouzuma A, Watanabe K (2020) Enhanced electricity generation in rice paddy-field microbial fuel cells supplemented with iron powders. *Bioelectrochemistry* 136:107625
- ・ Hirose A, Kouzuma A, Watanabe K (2021) Hydrogen-dependent current generation and energy conservation by *Shewanella oneidensis* MR-1 in bioelectrochemical systems. *J. Biosci. Bioeng.* 131:23-33
- ・ Matsumoto A, Koga R, Kanaly R, Kouzuma A, Watanabe K (2021) Identification of a diguanylate cyclase that facilitates biofilm formation on electrodes by *Shewanella oneidensis* MR-1. *Appl. Environ. Microbiol.* 87:e00201-21

#### 総説、著書、等：

- ・ 渡邊一哉. (2020) 微生物発電. 日経 BP テクノロジー・ロードマップ 2020.
- ・ 渡邊一哉 (2020) 電気化学活性をもつ微生物の基礎と水処理への応用. バイオリファイナリーと分離技術 (液体清澄化技術工業会)
- ・ 松元陽歩、名古屋美紗、富岡優樹、渡邊一哉 (2020) 14 章 微生物電池. 酵素トランスデューサーと酵素技術展開 (シーエムシー出版)
- ・ Inohana Y, Matsumoto A, Nagoya M, Hirose A, Kouzuma A, Watanabe K. (2020) Rice paddy-field microbial fuel cells: fundamental and recent progress. In *Bio-electrochemical systems: A sustainable platform for fuels and chemicals*. Springer/nature, 287-298.
- ・ 山田祥平、渡辺一哉 (2020) 微生物燃料電池の基礎と応用. 燃料電池 (燃料電池開発情報センター) 20:17-22.
- ・ Ikeda S, Takamatsu Y, Tsuchiya M, Suga K, Tanaka Y, Kouzuma A, Watanabe K (2021) *Shewanella oneidensis* MR-1 as a bacterial platform for electro-biotechnology. *Essays Biochem.* EBC20200178
- ・ Kouzuma A (2021) Molecular mechanisms regulating the catabolic and electrochemical activities of *Shewanella oneidensis* MR-1. *Biosci Biotechnol Biochem.* doi: 10.1093/bbb/zbab088.

#### 学会発表：

- ・ 松元 陽歩, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. c-di-GMP の合成促進による電気化学

活性バイオフィルムの活性化. 日本農芸化学会 2021 年度大会, 3 月 19 日 (オンライン発表)

- ・ 土屋 美愉, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. *Aeromonas hydrophila* における低電位電極からの電子を利用した還元的代謝. 日本農芸化学会 2021 年度大会, 3 月 20 日 (オンライン発表)
- ・ 山田 祥平, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. *Acidithiobacillus ferrooxidans* における CRISPR システムを用いた遺伝子発現抑制技術の開発. 日本農芸化学会 2021 年度大会, 3 月 21 日 (オンライン発表)
- ・ 田中 勇吾, 富岡 優樹, 鈴木 志野, 石井 俊一, 高妻 篤史, 渡邊 一哉. 電気制御発酵に向けた *Shewanella oneidensis* MR-1 株の電子受容能力の向上. 日本農芸化学会 2021 年度大会, 3 月 21 日 (オンライン発表)

依頼講演・招待講演、等：

- ・ 渡辺一哉. 微生物燃料電池と関連技術～電気化学活性微生物を用いた発電と有用物質生産～. 情報機構セミナー. 11 月 13 日 (オンライン講演)
- ・ 渡辺一哉. サステナブルバイオテクノロジー. JST サイエンスアゴラ. 11 月 21 日 (オンライン講演)
- ・ 渡辺一哉. 発電菌利用の研究開発動向と今後の展望. 情報技術センターセミナー. 12 月 11 日 (オンライン講演)
- ・ 高妻篤史. 電気で微生物を制御する“電気遺伝学”の将来展望”. 野口遵研究助成金講演会, 3 月 15 日 (オンライン講演)
- ・ 高妻篤史, 廣瀬篤弥, 渡邊一哉. 電気を感じるバクテリア: 電気化学活性細菌の電位応答機構とその応用. 日本農芸化学会 2021 年度大会シンポジウム, 3 月 21 日 (オンライン講演)

### (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

- ・ 高妻篤史、基盤研究 (C)「微生物電気合成の基盤となる電気代謝制御工学の確立」代表

### (4) その他の資金の導入状況

- ・ 高妻篤史、公益社団法人日本農芸化学会第 47 回研究奨励金「微生物代謝の電気制御による発酵プロセスの促進」代表
- ・ 高妻篤史、公益財団法人野田産業科学研究所 2020 年度奨励研究助成「微生物代謝の電気制御技術の開発と発酵生産への応用」代表

## (5) 受賞

- ・ 山田祥平、第1回農芸化学研究企画賞 夢にチャレンジ企画賞（ピッチコンテスト最優秀賞）、日本農芸化学会 2021 年大会
- ・ 山田祥平、奨励賞、21 回比較グライコーム研究会 2020 online シンポジウム

## (6) 学会活動等への参加状況

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

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

## 7. RI 共同実験室

(Radioisotope Laboratory)

### (1) スタッフ、研究内容

准教授 玉腰 雅忠 (博士 (工学))

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

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

### (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Kishikawa JI, Nakanishi A, Furuta A, Kato T, Namba K, Tamakoshi M, Mitsuoka K, Yokoyama K., Mechanical inhibition of isolated V o from V/A-ATPase for proton conductance. *Elife* 9:e56862 (2020)

### (3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

「液胞型 ATP 合成酵素の機能および構造解析」

学内代表者：玉腰 雅忠

学外代表者：横山 謙（京都産業大学・生命科学部・教授）

#### 学内共同研究

「高温平面で細胞の移動を促す線毛運動のメカニズム」

玉腰 雅忠、森河 良太（生命物理科学研究室）

#### （４）学会活動への参加状況

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



生命医科学科

Department of Medical Sciences



## 1. ゲノム病態医科学研究室

(Laboratory of Genome and Biosignals)

### (1) スタッフ、研究内容

|      |    |     |        |
|------|----|-----|--------|
| 教授   | 深見 | 希代子 | (医学博士) |
| 講師   | 佐藤 | 礼子  | (理学博士) |
| 講師   | 米田 | 敦子  | (理学博士) |
| 嘱託助教 | 北又 | 学   | (理学博士) |

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

現在の主なテーマは下記の通りである。

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

### (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Zhang, J., Matsumura, Y., Kano, Y., Yoshida, A., Kawamura, T., Hirakawa, H., Inagaki, T., Tanaka, T., Kimura, H., Yanagi, S., Fukami, K., Doi, T., Osborne, T., Kodama, T., Aburatani, H. and Sakai, J. Ubiquitination dependent and independent repression of target genes by SETDB1 reveals a context dependent role for its methyltransferase activity during adipogenesis. *Genes Cells* in press

2. Park, S. J., Haan, K., Nakamura, Y., Fukami, K., and Fisher, T. PLC  $\delta 1$  plays central roles in the osmotic activation of  $\Delta N$ -TRPV1 channels in mouse supraoptic neurons and in murine osmoregulation. *J. Neurosci.* 41, 3579–3587. (2021) doi: 10.1523/JNEUROSCI.2892–20.2021. Epub 2021 Mar 11.
3. Nagamura, Y., Miyazaki, M., Nagano, Y., Yuki, M., Fukami, K., Yanagihara, K., Sasaki, K., Sakai, R., and Yamaguchi, H. PLEKHA5 regulates the survival and peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma cells with Met gene amplification. *Oncogenesis* 10, 25. (2021). doi: 10.1038/s41389-021-00314-1.
4. Yoneda, A., Kanemaru, K., Matsubara, A., Takai, E., Shimozawa, M., Satow, R., Yamaguchi, H., Nakamura, Y., and Fukami, K. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate is localized in the plasma membrane outer leaflet and regulates cell adhesion and motility. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 527, 1050–1056. (2020) doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.040.
5. Nakamura, Y., Kanemaru, K., Shoji, M., Totoki, K., Nakamura, K., Nakaminami, H., Nakase, K., Noguchi, N., and Fukami, K. Phosphatidylinositol-specific phospholipase C enhances epidermal penetration by *Staphylococcus aureus*. *Sci. Rep.* 10, 17845. (2020) doi: 10.1038/s41598-020-74692-8.

国内学会等発表：

1. 米田敦子、金丸佳織、中村由和、深見希代子、細胞膜外葉 PIP<sub>2</sub> の存在検証と細胞接着における機能、第 72 回日本細胞生物学会大会、2020/6、誌上開催
2. 森田萌佳、米田敦子、金丸佳織、中村由和、深見希代子、イノシトールリン脂質 PI(4,5)P<sub>2</sub> の細胞膜外葉における機能解析、第 93 回日本生化学会大会、2020/9、web 開催
3. 浅野亜由美、佐藤礼子、深見希代子、悪性黒色腫の薬剤耐性阻害を目指した ZIC5 阻害薬の探索、第 93 回日本生化学会大会、2020/9、web 開催
4. 小田川真実、太田紗英、鈴木悠大、久保田汐里、麻田惇、佐藤玲子、深見希代子、ホスホリパーゼ C  $\delta 1$  はプロテインキナーゼ C を介して大

腸がん悪性形質を制御する、第 93 回日本生化学会大会、2020/9、web 開催

5. 米田敦子、金丸佳織、高井えりか、中村由和、深見希代子、細胞膜内葉と外葉に局在するイノシトールリン脂質 PIP2 による細胞―基質接着の制御、第 93 回日本生化学会大会、2020/9、web 開催
6. 高井えりか、米田敦子、深見希代子、細胞膜外葉イノシトールリン脂質 PIP2 が関わる細胞―基質接着の分子メカニズム、第 93 回日本生化学会大会、2020/9、web 開催
7. 高橋正光、米田敦子、深見希代子、破骨細胞形成過程における細胞膜 イノシトールリン脂質 PIP2 の動態解析、第 93 回日本生化学会大会、2020/9、web 開催
8. 佐藤礼子、深見希代子、The mechanisms of Phospholipase C  $\delta 1$  in Colorectal Cancer Progression. 第 79 回日本癌学会学術総会、2020/10、広島

### (3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

「新規抗がん剤の創製」

学内代表；佐藤礼子、深見希代子

学外代表；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

「抗がん剤耐性阻害薬の開発」

学内代表 佐藤礼子、深見希代子

学外代表 株式会社 L T T バイオファーマ

「がん細胞をターゲットとした核酸医薬の開発」

学内代表 佐藤礼子、深見希代子

学外代表 レナセラピューティクス株式会社

「リン脂質による細胞膜張力制御が細胞分化に果たす役割の解明」

学内代表 佐藤礼子、深見希代子

学外代表 辻田 和也 (神戸大学)

学内共同研究：

「黄色ブドウ球菌によるアトピー性皮膚炎悪化機構の解析」

深見希代子

共同研究：野口雅久、中南秀将、中瀬恵亮（薬学部病原微生物学教室）

#### （４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 佐藤礼子、若手研究(A) 「がんにおける薬剤耐性の阻害を目指した ZIC5 標的薬の同定と検証」 520 万円（直接経費 400 万円）、代表
2. 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」 117 万円(直接経費 90 万円)、代表
3. 佐藤礼子、日本医療研究開発機構、次世代がん医療創生研究事業「がん治療における薬剤耐性阻害を目指した ZIC5 標的 HD0 の開発」 650 万円（直接経費 500 万円）、代表

#### （５）その他の資金の導入状況

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

#### （６）学会活動への参加状況、外部委員等

深見希代子：日本脂質生化学会（幹事、年会運営委員長）、日本癌学会（評議員、女性科学者委員会委員長）、日本細胞生物学会（評議員）、文部科学省国立大学法人評価委員会専門委員、文部科学大臣表彰審査委員会科学技術賞審査部会委員、独立行政法人科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業」（CREST）領域アドバイザー、AMED 革新的先端研究開発支援事業評価委員、次世代がん医療創生研究事業課題評価委員会委員、JST ACT-X 研究領域「生命と化学」領域アドバイザー、JST・ERATO パネルオフィサー、内閣府・

ムーンショット事業ガバナリング委員会委員、慶応義塾大学病院治験審査委員会学外委員、神奈川県科学技術会議委員、広島市公立大学法人評価委員会委員、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団諮問委員会委員、日本学术会议連携会員

佐藤礼子 : 日本癌学会、日本生化学会

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

北又学 : 日本生化学会、日本細胞生物学会

## 2. 分子生化学研究室

(Laboratory of Molecular Biochemistry)

### (1) スタッフ、研究内容

准教授 松下 暢子 (博士 (医学))  
講 師 福田 敏史 (博士 (医学))  
助 教 長島 駿 (博士 (生命科学))

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

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

### (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Kaitsuka T, Matsushita M, Matsushita N\*.  
SIRT2 inhibition activates hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  signaling and mediates neuronal survival.  
*Biochem and Biophys Res Commun.* 2020 529(4):957-962.  
\*Corresponding author
2. Skine S, Sekiguchi M, Matsushita N\*.  
Enhanced transcription activity of histone acetyltransferase HB01 after genotoxic stress.  
*Gene Reports* 21, 2020, 100815.  
\*Corresponding author
3. Nagashima S\*, Ito N, Kobayashi R, Shiiba I, Shimura H, Fukuda T, Hagiwara H, Miyakawa T, Inatome R, Yanagi S\*.  
Forebrain-specific deficiency of the GTPase CRAG/Centaurin- $\gamma$  3 leads to immature dentate gyri and hyperactivity in mice

*J Biol Chem.* In press

\*Corresponding author

4. Mitsubori M<sup>#</sup>, Takeda K<sup>#</sup>, Nagashima S<sup>#</sup>, Ishido S., Matsuoka M., Inatome R., Yanagi S.

Identification of highest neurotoxic amyloid- $\beta$  plaque type showing reduced contact with astrocytes

*Biochem Biophys Res Commun.* 549:67-74 (2021)

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work

5. Takeda K., Uda A., Mitsubori M., Nagashima S., Iwasaki H., Ito N., Shiiba I., Ishido S., Matsuoka M., Inatome R., Yanagi S.

Mitochondrial ubiquitin ligase alleviates Alzheimer's disease pathology via blocking the toxic amyloid- $\beta$  oligomer generation

*Commun Biol.* 4(1) 192 (2021)

6. Shiiba I., Takeda K., Nagashima S., Ito N., Tokuyama T., Yamashita S., Kanki T., Komatsu T., Urano Y., Fujikawa Y., Inatome R., Yanagi S.

MITOL promotes cell survival by degrading Parkin during mitophagy

*EMBO Rep.* 22(3) e49097 (2021)

7. Matsuno K<sup>#</sup>, Nagashima S<sup>#</sup>, Shiiba I., Taniwaka K., Takeda K., Tokuyama T., Ito N., Matsushita N., Fukuda T., Ishido S., Inatome R., Yanagi S<sup>\*</sup>.

MITOL dysfunction causes dwarfism with anterior pituitary hypoplasia.

*J Biochem.* 168(3) 305-312 (2020)

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work

\*Corresponding author

総説・著書など：

国際学会発表：

(口頭発表)

(ポスター発表)

国内学会発表：

(口頭発表)

1. 長島 駿：PI(4)P 依存的なゴルジ体由来の小胞によるミトコンドリアの分裂制御 第93回日本生化学会大会，2020，9/15，オンライン
2. 長島 駿：PI(4)P 依存的なゴルジ体由来の小胞によるミトコンドリアの分裂制御 日本ミトコンドリア学会主催 J-mit オンラインシンポジウム，2021，2/13，オンライン

(ポスター)：

### (3) 共同研究の実施状況

学外：

(海外)

(国内)

1. 「TAX1BP1 欠損ノックアウトマウスを用いた B 細胞活性化機構の解析」  
学内：松下暢子、学外代表：伊波英克（大分大学）
2. 「ヒストンアセチル化酵素 HB01 機能解析」  
学内：松下暢子、学外代表：丹伊田浩行（浜松医科大学）
3. 「CAMDI 遺伝子ノックアウトマウスのモノアミン解析」  
学内：福田敏史、学外代表：一瀬 宏（東京工業大学）
4. 「CAMDI ノックアウトマウスの概日リズムの解析」  
学内：福田敏史、学外代表：岡村 均、山口賀章（京都大学）
5. 「ヒト iPS 細胞を用いた CAMDI 欠損脈絡叢の解析」  
学内：福田敏史、学外代表：加藤英政（愛媛大学）、元野誠（大阪医科大学）
6. 「MITOL の機能解析」  
学内：長島 駿、学外代表：柳 茂、椎葉 一心（学習院大学）
7. 「皮膚におけるミトコンドリアダイナミクスの解析」  
学内：長島 駿、学外代表：中村 由和、金丸 佳織（東京理科大学）

学内他研究室との共同研究：

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」  
福田敏史、共同研究：梅村真理子（環境応用動物学研究室）

2. 「自閉症関連分子 centaurin gamma 1A のショウジョウバエにおける機能解析」  
福田敏史、共同研究：森本高子（分子神経科学研究室）
3. 「HB01 の発現を阻害する天然物の探索」  
松下暢子、共同研究：尹 永淑（分子生物化学研究室）
4. 「ヒストンアセチル化酵素 HB01 のショウジョウバエにおける機能解析」  
松下暢子、共同研究：森本高子（分子神経科学研究室）

#### （４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 福田敏史、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 130 万円、代表
2. 松下暢子、基盤研究（C）、「ゲノム安定性維持機構の破綻による男性不妊の分子メカニズムの解明」、直接経費 130 万円、代表

#### （５）その他の資金の導入状況

1. 長島 駿、大正製薬株式会社
2. 長島 駿、公益財団法人第一三共生命科学研究振興財団

#### （６）学会活動への参加状況

松下暢子 加入学会：日本分子生物学会、日本癌学会  
 福田敏史 加入学会：日本分子生物学会、日本神経科学学会、北米神経科学学会  
 長島駿 加入学会：日本生化学会、日本ミトコンドリア学会

#### （７）受賞

1. 優秀発表賞  
 “PI(4)P 依存的なゴルジ体由来の小胞によるミトコンドリアの分裂制御”  
 日本ミトコンドリア学会主催 J-mit 特別 オンラインシンポジウム，2021 年 2 月

### 3. 分子細胞生物学研究室

(Laboratory of Molecular Cell Biology)

#### (1) スタッフ、研究内容

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

動物細胞には膜によって囲まれた様々な区画（オルガネラ）が存在している。オルガネラ間のタンパク質や脂質の輸送は小胞によって、また脂質の一部と  $\text{Ca}^{2+}$  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する SNARE に関する研究
- 3) レジオネラの感染におけるオルガネラの役割
- 4) 浸潤性がん細胞における小胞輸送の役割

#### (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Kawabata, M., Matsuo, H., Koito, T., Murata, M., Kubori, T., Nagai, H., Tagaya, M., and Arasaki, K. Legionella hijacks the host Golgi-to-ER retrograde pathway for the association of Legionella-containing vacuole with the ER. *PLoS Pathog.* **17**, e1009437 (2021).
2. Klionsky, D. J. et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy* **17**, 1-382 (2021).
3. Wakana, Y., Hayashi, K., Nemoto, T., Watanabe, C., Taoka, M., Angulo-Capel, J., Garcia-Parajo, M. F., Kumata, H., Umemura, T., Inoue, H., Arasaki, K.,

- Campelo, F., and Tagaya, M. The ER cholesterol sensor SCAP promotes CARTS biogenesis at ER-Golgi membrane contact sites. *J. Cell Biol.* **220**, e202002150 (2021).
4. Kitao, T., Taguchi, K., Seto, S., Arasaki, K., Ando, H., Nagai, H., and Kubori, T. *Legionella* manipulates non-canonical SNARE pairing using a bacterial deubiquitinase *Cell Rep.* **32**, 108107 (2020).
  5. Maemoto, Y., Maruyama, T., Nemoto, K., Baba, T., Motohashi, M., Ito, A., Tagaya, M., and Tani, K. DDHD1, but not DDHD2, suppresses neurite outgrowth in SH-SY5Y and PC12 cells by regulating protein transport from recycling endosomes. *Front Cell Dev Biol.* **8**, 670 (2020).

#### 国内学会発表：

1. 加藤駿、新崎恒平、多賀谷光男、異種生物 Syntaxin 17 の局在および機能解析、第 93 回日本生化学会大会、2020/09、横浜
2. 岡田直樹、大畑俊貴、新崎恒平、多賀谷光男、飢餓時の脂肪滴と隔離膜の形成は syntaxin17-ACSL3 軸によって調節されている、第 93 回日本生化学会大会、2020/09、横浜
3. 新崎恒平、杉沢優太、堂前直、多賀谷光男、Syntaxin 17 の機能を制御するリン酸化部位の同定、第 93 回日本生化学会大会、2020/09、横浜（招待講演）
4. 若菜裕一、Campelo Felix、多賀谷光男、小胞体膜のコレステロールセンサーである SCAP は、小胞体-ゴルジ体接触部位において TGN からの CARTS 輸送小胞の形成を促進する、第 93 回日本生化学会大会、2020/09、横浜
5. 神田拓、林楽人、多賀谷 光男、井上 弘樹、浸潤突起形成因子 Tks5 と微小管の相互作用、第 93 回日本生化学会大会、2020/09、横浜

### （３）共同研究の実施状況

#### 学外共同研究：

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

#### (4) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 多賀谷光男、基盤研究 (B)、「小胞体 MAM の構築と多様な機能の解明」、429 万円 (直接経費 330 万円)、代表
2. 新崎恒平、基盤研究 (B)「宿主細胞内におけるレジオネラの多彩な生存戦略の解明」、546 万円 (直接経費 420 万円)、代表
3. 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」、1625 万円 (直接経費 1250 万円)、代表
4. 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、39 万円 (直接経費 30 万円)、分担
5. 井上弘樹、基盤研究 (C)、「がん細胞浸潤突起における小胞輸送と微小管、アクチン繊維のクロストーク」、143 万円 (直接経費 110 万円)、代表
6. 若菜裕一、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 (直接経費 110 万円)、代表

#### (5) 学会活動への参加状況

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

## 4. 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 (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、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) 幹細胞分化制御と細胞療法・再生医療の開発
- 4) 難治性血管疾患解析 (TGF- $\beta$ シグナル系分子遺伝子改変マウス)
- 5) 腫瘍血行性・リンパ行性転移における TGF- $\beta$ 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. Sato, A., Kamio, N., Yokota, A., Hayashi, Y., Tamura, A., Miura, Y., Maekawa, T. and Hirai, H. C/EBP  $\beta$  isoforms sequentially regulate regenerating mouse hematopoietic stem/progenitor cells. *Blood Advances*, **4**(14):3343-3356 (2020).
2. Kiyasu, Y., Kawada, K., Hirai, H., Ogawa, R., Hanada, K., Masui, H., Nishikawa, G., Yamamoto, T., Mizuno, R., Itatani, Y., Kai, M., Taketo, MM., Sakai, Y. Disruption of CCR1-mediated myeloid cell accumulation suppresses colorectal cancer progression in mice. *Cancer Letters*, **487**: 53-62 (2020).
3. Tai-Nagara, I., Hasumi, Y., Kusumoto, D., Hasumi, H., Okabe, K., Ando, T., Matsuzaki, F., Itoh, F., Saya, H., Liu, C., Li, W.,

- Mukouyama, Y., Linehan, W.M., Liu, X., Hirashima, M., Suzuki, Y., Funasaki, S., Satou, Y., Furuya, M., Baba, M., Kubota, Y. Blood and lymphatic systems are segregated by the FLCN 2 tumor suppressor. *Nat. Commun.*, **11**:6324 (2020).
4. Ojima, C., Noguchi, Y., Miyamoto, T., Saito, Y., Orihashi, H., Yoshimatsu, Y., Watabe, T., Takayama, T., Hayashi, Y., Itoh, F.<sup>\*</sup> Peptide - 2 from mouse myostatin precursor protein alleviates muscle wasting in cancer - associated cachexia. *Cancer Sci.*, **111**:2954-2964 (2020). \* corresponding author
  5. Nagata, A.<sup>§</sup>, Itoh, F.<sup>§\*</sup>, Sasho, A., Sugita, K., Suzuki, R., Hinata, H., Shimoda, Y., Suzuki, E., Maemoto, Y., Inagawa, T., Fujikawa, Y., Ikeda, E., Fujii, C., Inoue, H.\* The evolutionarily conserved deubiquitinase UBH1/UCH-L1 augments DAF7/TGF- $\beta$  signaling, inhibits dauer larva formation, and enhances lung tumorigenesis. *J Biol Chem.*, **95**:9105-9120 (2020). <sup>§</sup>equally contributed, \* corresponding author
  6. Yokota, A., Huo, L., Lan, F., Huang, G. The Clinical, Molecular, and Mechanistic Basis of RUNX1 Mutations Identified in Hematological Malignancies. *Mol Cells*, **43**(2):145-152 (2020).

#### 国際学会発表：

1. Itoh, F., Takagi, T., Saito, Y., Hanada, K., Fruttiger, M., Itoh, S. Depletion of Endothelial TGF- $\beta$  Signaling Induces Tumor Angiogenesis and Metastasis. The 21<sup>st</sup> international Vascular biology Meeting IVBM, Selected short talk, 2020年9月9日 Online (Seoul, Korea)
2. Hanada, K., Saito, Y., Kubota, Y., Itoh, F. Lack of Endothelial TGF- $\beta$  signaling inhibits tumor angiogenesis in vivo. The 21<sup>st</sup> international Vascular biology Meeting IVBM, E-Poster, 2020年9月9日 Online (Seoul, Korea)

#### 国内学会発表：

1. 平位 秀世. CAR-T療法--- アフェレーシス・細胞療法部門の現場から、令和元年度血液製剤の使用適正化講演会、2020年2月1日、京都（招待講演）

2. 平位 秀世. 転写因子 C/EBP $\beta$ によるストレス負荷時の造血幹細胞の分化増殖制御機構、鶴岡カンファレンス 2020「がんにおける遺伝子発現と代謝のメカニズム」、2020 年 11 月 7-8 日、山形（招待講演）
3. 諫田淳也、杉本直志、中村壮、北野俊行、菱澤方勝、近藤忠一、清水伸、重政亜紀子、平位秀世、南学、渡邊直英、野川誠之、半田誠、岡本真一郎、谷慶彦、江藤浩之、高折晃史. An interim report of the clinical trial of autologous iPSC-derived platelets (iPLAT1). 第 82 回日本血液学会学術集会 Plenary Session 口演、10 月 11 日 WEB 開催
4. 伊東 史子. 内細胞特異的 TGF- $\beta$ シグナルファミリー欠損がマウスリンパ管に与える影響、第 41 回 日本炎症・再生医学会 シンポジスト口演、7 月 8 日 東京
5. 日向 宏輝、尾嶋 千遥、野口 百合、高山 健太郎、林 良雄、伊東 史子. ミオスタチン阻害ペプチドを用いたがん悪液質改善効果、口演、9 月 14 日 第 93 回 日本生化学会大会 WEB 開催
6. 伊東 史子. 腫瘍血管新生における TGF- $\beta$ ファミリーシグナルの役割、シンポジウムオーガナイザー 口演、9 月 16 日 第 93 回 日本生化学会大会 WEB 開催

### （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」  
学内研究代表者 平位 秀世  
学外研究代表者 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」  
学内研究代表者 平位 秀世  
学外研究代表者 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」  
学内研究代表者 平位 秀世  
学外研究代表者 牛木 隆志（新潟大学）
4. 「TGF- $\beta$ ファミリーシグナルによる血管恒常性制御機構の解明」  
学内研究代表者 伊東 史子  
学外研究代表者 伊東 進（昭和薬科大学学生化学教授）  
学外研究代表者 渡部 徹郎（東京医科歯科大学）  
学外研究代表者 中岡 良和（国立循環器病センター）

学外研究代表者 An Zwijsen (KU Leuven, ベルギー)

5. 「骨髓異形成症候群の病態形成におけるコハク酸脱水素酵素(SDH) の役割」

学内研究代表者 横田 明日美

学外共同研究者 : Gang Huang (シンシナティ小児病院医療センター、米国)

学内共同研究 :

1. 「ミオスタチン阻害ペプチドの開発」

当研究室代表者 伊東 史子

薬学部薬品化学教室 林 良雄

(4) 学外学生、研究生の受入れ状況

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、基盤研究 C、「転写因子 C/EBP $\beta$ によるストレス造血制御機構の解明」、225 万円、代表
2. 平位 秀世、基盤研究 C、「SOCS3 が制御する高脂肪誘発性 myeloid hematopoiesis の機序」、10 万円、分担(代表者 牛木隆志)
3. 伊東 史子、基盤研究 C、「血管内皮細胞の恒常性制御における TGF- $\beta$  ファミリーの役割解明」、156 万円、代表

(6) その他の資金の導入状況

1. 平位 秀世、日本血液学会助成金 2020 年度研究助成、「C/EBP $\beta$ アイソフォーム LIP による細胞周期の転写制御機構の解明」、代表
2. 平位 秀世、2020 年度武田科学振興財団特定研究助成、「疾患特異的単球サブセットを標的としたがんに対する新規治療法の開発」、分担、(研究代表者 免疫制御学研究室教授 田中 正人)

3. 伊東 史子、Scientific Research Network WOG Flanders FW0, Belgium.  
「BMP signaling in vascular biology and disease signaling」2,560  
Euro (2020-2025 年)、分担 (研究代表者 An Zwijsen)

## (7) 学会活動への参加状況

平位 秀世

加入学会： 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  
日本がん分子標的治療学会  
American Society of Hematology  
International Society of Experimental Hematology

伊東 史子

加入学会： 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 (第 93 回日本生化学会組織委員会幹事)

横田 明日美

加入学会： 日本血液学会  
日本癌学会  
日本分子生物学会  
American Society of Hematology

## (8) 受賞

日向 宏輝 第 93 回日本生化学会大会 若手優秀賞

## 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)) 2020 年 9 月 1 日～

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と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ゲノム異常・遺伝子発現解析を行い、その結果を基に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) *RUNX1* 遺伝子変異と協調遺伝子異常による MDS 発症機序の解明
- 2) がん悪液質の分子機序の解明
- 3) 骨髄線維化の発症機序の解明
- 4) 慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 発症機序の解明
- 5) 骨髄微小環境制御異常による造血器腫瘍発症機序の解明
- 6) 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. Yokomizo-Nakano T, Kubota S, Bai J, Hamashima A, Morii M, Sun Y, Katagiri S, Iimori M, Kanai A, Tanaka D, Oshima M, Harada Y, Ohyashiki K, Iwama A, Harada H, Osato M, Sashida G. Overexpression of RUNX3 represses RUNX1 to drive transformation of myelodysplastic syndrome. *Cancer Res.* 2020 Jun 15;80(12):2523-2536. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3167. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32341038 (査読あり)
2. Takeuchi Y, Tanaka M, Okura N, Fukui Y, Noguchi K, Hayashi Y, Torii T, Ooizumi H, Ohbuchi K, Mizoguchi K, Miyamoto Y, Yamauchi J. Rare Neurologic Disease-Associated Mutations of AIMP1 are Related with Inhibitory Neuronal Differentiation Which is Reversed by Ibuprofen.

- Medicines (Basel). 2020 May 6;7(5):25. doi: 10.3390/medicines7050025. PMID: 32384815 (査読あり)
3. Sato A, Kamio N, Yokota A, Hayashi Y, Tamura A, Miura Y, Maekawa T, Hirai H. C/EBP  $\beta$  isoforms sequentially regulate regenerating mouse hematopoietic stem/progenitor cells. *Blood Adv.* 2020 Jul 28;4(14):3343-3356. doi: 10.1182/bloodadvances.2018022913. PMID: 32717031 (査読あり)
  4. Najima Y, Sadato D, Harada Y, Oboki K, Hirama C, Toya T, Doki N, Haraguchi K, Yoshifuji K, Akiyama M, Inamoto K, Igarashi A, Kobayashi T, Kakihana K, Okuyama Y, Sakamaki H, Harada H, Ohashi K. Prognostic impact of TP53 mutation, monosomal karyotype, and prior myeloid disorder in nonremission acute myeloid leukemia at allo-HSCT. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Feb;56(2):334-346. doi: 10.1038/s41409-020-01016-9. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32760007 (査読あり)
  5. Bai J, Yokomizo-Nakano T, Kubota S, Sun Y, Kanai A, Iimori M, Harada H, Iwama A, Sashida G. Overexpression of Hmga2 activates Igf2bp2 and remodels transcriptional program of Tet2-deficient stem cells in myeloid transformation. *Oncogene.* 2021 Feb;40(8):1531-1541. doi:10.1038/s41388-020-01629-w. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33452460 (査読あり)
  6. Hirano T, Tsuruda T, Tanaka Y, Harada H, Yamazaki T, Ishida A. Long noncoding RNA CCDC26 as a modulator of transcriptional switching between fetal and embryonic globins. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021 Mar;1868(3):118931. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118931. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33340546 (査読あり)
  7. Ogawa K, Asano K, Yotsumoto S, Yamane T, Arita M, Hayashi Y, Harada H, Makino-Okamura C, Fukuyama H, Kondo K, Yamasoba T, Tanaka M. Frontline Science: Conversion of neutrophils into atypical Ly6G + SiglecF + immune cells with neurosupportive potential in olfactory neuroepithelium. *J Leukoc Biol.* 2021 Mar;109(3):481-496. doi: 10.1002/JLB.1HI0620-190RR. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32725843 (査読あり)

#### 総説・著書など：

1. 林嘉宏, 原田浩徳. 造血器腫瘍における HIF1A/ARNT シグナル経路とがん幹細胞制御【治療標的としてのがん幹細胞】. *医学のあゆみ.* 2020 May;273(5):404-409. (査読無し)

2. 林嘉宏, 原田浩徳. 骨髓異形成症候群の病態形成における自然免疫系制御異常の役割【造血器腫瘍学(第2版)-基礎と臨床の最新研究動向-】. 日本臨牀. 2020 Aug;78(増刊3):378-383. (査読無し)
3. 林嘉宏. MDS 病態形成における HIF1A/ARNT シグナル経路の中心的役割. 血液内科. 2020 Oct;81(4):535-540. (査読無し)

国際学会発表：

無し

国内学会発表：

1. 安達弘人, 遠矢嵩, 貞任大地, 平間千津子, 原口京子, 大塚友貴, 小沼亮介, 和田敦司, 岸田侑也, 永田啓人, 山田裕太, 小西達矢, 永田亮平, 丸毛淳史, 野口侑真, 迎 純一, 五十嵐愛子, 名島悠峰, 小林 武, 垣花和彦, 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. 同種造血幹細胞移植後の性染色体欠失. 第82回日本血液学会学術集会, 国立京都国際会館(京都府京都市), 2020/10/9-11. (オンデマンド配信)
2. 丸毛淳史, 貞任大地, 原田結花, 大塚友貴, 小沼亮介, 安達弘人, 和田敦司, 岸田侑也, 小西達矢, 永田啓人, 山田裕太, 野口侑真, 迎 純一, 稲本恭子, 遠矢嵩, 五十嵐愛子, 名島悠峰, 小林 武, 垣花和彦, 原田浩徳, 坂巻 壽, 大橋一輝, 土岐典子. 非定型慢性骨髓性白血病4例の臨床的および遺伝的特徴. 第82回日本血液学会学術集会, 国立京都国際会館(京都府京都市), 2020/10/9-11. (オンデマンド配信)
3. 黒澤修平, 遠矢嵩, 貞任大地, 平間千津子, 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. 分類不能な成熟B細胞腫瘍から発症したびまん性大細胞性B細胞リンパ腫の細胞遺伝学的検討. 第82回日本血液学会学術集会, 国立京都国際会館(京都府京都市), 2020/10/9-11. (オンデマンド配信)
4. 小林大貴, 畠山英之, 西村はる菜, 横田睦美, 鈴木禎史, 苔米地由里, 白水美香子, 長田裕之, 三牧正和, 後藤雄一, 吉田稔. 機能低下したミトコンドリアを活性化させる化合物の発見. 第43回分子生物学会年会, Web 開催, 2020/12/4.
5. 林嘉宏, 青柳泰成, 小林大貴, 貞任大地, 原田結花, 原田浩徳. ミトコンドリア断片化によるMDS無効造血発症機序の解明. 第25回造血器腫瘍研究会. 千葉大学血液内科 Web 開催. 2021/1/23.
6. 小林大貴, 畠山英之, 西村はる菜, 横田睦美, 鈴木禎史, 苔米地由里, 白水

美香子，長田裕之，三牧正和，後藤雄一，吉田稔. 機能低下したミトコンドリアを活性化させる化合物の発見とその応用. 日本ミトコンドリア学会主催 J-mit 特別オンラインシンポジウム, Web 開催, 2021/2/13. (最優秀発表賞)

7. 迎純一，遠矢嵩，貞任大地，渡部悟，平間千津子，小沼亮介，清水啓明，名島悠峰，小林武，加藤元博，大木健太郎，大保木啓介，原田浩徳，大橋一輝，出口隆生，原田結花，土岐典子. 再発時に表面抗原の変化を認めた Ph-like 急性リンパ性白血病に対して同種移植をおこなった 1 例. 第 43 回日本造血細胞移植学会総会，東京国際フォーラム（東京），2021/3/5-7. (オンデマンド配信)
8. 内堀雄介，遠矢嵩，貞任大地，平間千津子，神原康弘，熱田雄也，須崎賢，安達弘人，小沼亮介，和田敦司，岸田侑也，野口侑真，丸毛淳史，迎純一，新谷直樹，五十嵐愛子，清水啓明，名島悠峰，小林武，坂巻 壽，大保木啓介，原田浩徳，大橋一輝，原田結花，土岐 典子. 同種造血幹細胞移植後晚期発症 EBV 関連リンパ増殖性疾患としての Burkitt リンパ腫の一例. 第 43 回日本造血細胞移植学会総会，東京国際フォーラム（東京），2021/3/5-7. (オンデマンド配信)
9. 遠矢嵩，貞任大地，平間千津子，原口京子，神原康弘，熱田雄也，須崎賢，小沼亮介，安達弘人，和田敦司，岸田侑也，内堀雄介，丸毛淳史，野口侑真，迎純一，新谷直樹，五十嵐愛子，清水啓明，名島悠峰，小林武，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. 同種移植後長期生存者のクローン造血. 第 43 回日本造血細胞移植学会総会，東京国際フォーラム（東京），2021/3/5-7. (オンデマンド配信)

その他：

1. 原田浩徳. 骨髄異形成症候群の分子病態と治療. 第 10 回宮崎造血フォーラム. シェラトングランデオーシャンリゾート，2020/9/26，宮崎.
2. 原田浩徳. 骨髄異形成症候群の分子発症機序解明を目指して. 第 10 回都医学研シンポジウム. 東京都医学総合研究所主催. Web 開催. 2020/11/27.
3. 原田浩徳. 骨髄異形成症候群の治療. 日本新薬ビダーザ 10 周年記念講演会. 日本新薬 Web 開催，2021/2/26.
4. 原田浩徳. 骨髄異形成症候群の治療. 武田薬品 MDS 医学教育会. 武田薬品 Web 開催，2021/3/5.

### (3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「家族性骨髓異形成症候群の分子発症機構の解析」

学内代表者 原田浩徳

学外代表者 原田結花（都立駒込病院・臨床検査科・部長）

学外代表者 土岐典子（都立駒込病院・血液内科・科長）

学外代表者 中島秀明（横浜市立大学・血液リウマチ感染症内科・教授）

学外代表者 黒川峰夫（東京大学・血液・腫瘍内科・教授）

2. 「骨髓異形成症候群の発症機序の解明」

学内代表者 原田浩徳

学外代表者 原田結花（都立駒込病院・臨床検査科・部長）

学外代表者 松井啓隆（熊本大学・生体情報分析医学・教授）

学外代表者 北林一生（がん研究センター・造血器腫瘍研究分野・分野長）

学外代表者 岩間厚志（東京大学医科学研究所・幹細胞分子医学・教授）

学外代表者 小松則夫（順天堂大学・血液内科学・教授）

学外代表者 土岐典子（都立駒込病院・血液内科・科長）

学外代表者 萩原政夫（永寿総合病院・血液内科・診療部長）

学外代表者 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」

学内代表者 原田浩徳

学外代表者 川野徳幸（広島大学・平和科学研究センター・教授）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 原田浩徳 基盤研究 (B) 「被ばく被害の国際比較研究：セミパラチンスク，チェルノブイリ，広島，長崎，福島」（代表者 川野徳幸），分担
2. 原田浩徳 AMED 革新的がん医療実用化研究事業基盤研究「骨髓異形成症候群の最適医療に有用な転写ネットワークバイオマーカーの同定と臨床的有用性の検証」（代表者 岩間厚志），分担
3. 原田浩徳 基盤研究 (C) 「RUNX1 変異モデルマウスを用いた低リスク骨髓異形成症候群の分子発症機序の解明」，代表
4. 原田浩徳 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），分担
5. 林嘉宏 若手研究「ミトコンドリアダイナミクス制御異常による骨髓不全症発症の分子基盤解明」，代表

6. 小林大貴 若手研究「解糖系代謝フロー切替によるがん悪性形質獲得機序の解析」，代表

## （５）その他の資金の導入状況

1. 原田浩徳 日本血液学会「難治性造血器腫瘍における骨髓線維化進展に関与する新規免疫細胞の機能解析 と治療法の開発」
2. 原田浩徳 第一三共「骨髓異形成症候群（MDS）のミトコンドリアダイナミックス制御異常による分子病態解明」
3. 原田浩徳 セルジーン「Clinical impact of ring sideroblast in patients with MDS」
4. 原田浩徳 日本新薬「異常単球に着目した骨髓異形成症候群（MDS）合併症に対する創薬研究」
5. 原田浩徳 公益財団法人武田科学振興財団 2020 年度特定研究助成「疾患特異的単球サブセットを標的としたがんに対する新規治療法の開発」（分担）
6. 林嘉宏 公益財団法人武田科学振興財団 2019 年度医学系研究助成（癌領域・基礎）「骨髓性造血器腫瘍における線維化誘導細胞の同定と機能解析」
7. 林嘉宏 公益財団法人 MSD 生命科学財団 研究助成 2019ーがん領域ー若手研究者「新規に同定した線維化関連免疫細胞を標的とした骨髓線維化を伴う骨髓性血液がんの治療戦略」

## （６）学会活動への参加状況

原田浩徳 加入学会：日本内科学会，日本血液学会（評議員），日本癌学会（評議員），日本造血細胞移植学会，日本臨床腫瘍学会，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）

林 嘉宏 加入学会：日本内科学会，日本血液学会，日本癌学会，American Society of Hematology（米国血液学会），日本がん分子標的治療学会，日本免疫学会

小林大貴 加入学会：日本ケミカルバイオロジー学会，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))  
助教        四元 聡志 (博士 (薬学))

種々の組織における CD169 マクロファージの役割

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

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

### (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Ogawa K, Asano K, Yotsumoto S, Yamane T, Arita M, Hayashi Y, Harada H, Makino-Okamura C, Fukuyama H, Kondo K, Yamasoba T, Tanaka M. Frontline Science: Conversion of neutrophils into atypical Ly6G(+) SiglecF(+) immune cells with neurosupportive potential in olfactory neuroepithelium. *J Leukoc Biol* 109; 481-96, 2021.  
10.1002/JLB.1HI0620-190RR
2. Uchida Y, Nishitai G, Kikuchi K, Shibuya T, Asano K, Tanaka M. CD204-positive monocytes and macrophages ameliorate septic shock by

- suppressing proinflammatory cytokine production in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 23; 100791, 2020. 10.1016/j.bbrep.2020.100791
3. Maeta M, Miura N, Tanaka H, Nakamura T, Kawanishi R, Nishikawa Y, Asano K, Tanaka M, Tamagawa S, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Harashima H, Akita H. Vitamin E Scaffolds of pH-Responsive Lipid Nanoparticles as DNA Vaccines in Cancer and Protozoan Infection. *Mol Pharm* 17; 1237-47, 2020. 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01262
  4. Jing W, Guo X, Wang G, Bi Y, Han L, Zhu Q, Qiu C, Tanaka M, Zhao Y. Breast cancer cells promote CD169(+) macrophage-associated immunosuppression through JAK2-mediated PD-L1 upregulation on macrophages. *Int Immunopharmacol* 78; 106012, 2020. 10.1016/j.intimp.2019.106012
  5. Arai Y, Asano K, Mandai S, Ando F, Susa K, Mori T, Nomura N, Rai T, Tanaka M, Uchida S, Sohara E. WNK1-TAK1 signaling suppresses lipopolysaccharide-induced cytokine production and classical activation in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 533; 1290-7, 2020. 10.1016/j.bbrc.2020.10.007

国内学会発表：

1. 炎症制御性単球による組織修復，浅野謙一，池田直輝，田中正人，第48回 日本臨床免疫学会総会（オンライン開催）、2020/10/15-17，国内、口頭発表

### （３） 共同研究の実施状況

学外共同研究：

「死細胞応答性マクロファージ制御による臓器虚血の克服」

学内代表者： 田中 正人

学外代表者： 山崎 晶（九州大学・生体防御医学研究所・教授）

学外代表者： 清水 重臣（東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授）

学外代表者： 中野 裕康（東邦大学・医学部生化学講座・教授）

学外代表者： 須田 貴司（金沢大学・がん進展制御研究所・教授）

### （４） 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 田中 正人、基盤研究 (B)、「制御性単球による組織修復機構の解明」510 万、代表
2. 浅野 謙一、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」35 万、分担
3. 四元 聡志、基盤 (C)、「好中球細胞外トラップ形成におけるリン脂質酸化制御の分子機構とその意義の解明」150 万、代表
4. 菊池健太、特別研究員奨励費、「腸管マクロファージの分化・形質制御機構の解明」110 万、

#### (5) その他の資金の導入状況

1. 田中 正人、革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「NASH における肝リモデリングを制御する細胞間相互作用の解明と革新的診断・治療法創出への応用」、1,400 万、分担
2. 田中 正人、次世代がん医療創生研究事業「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」800 万、代表

#### (6) 学会活動への参加状況

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

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

四元 聡志 加入学会：日本免疫学会、日本生化学会

## 7. 細胞制御医科学研究室

(Laboratory of Cellular Regulation)

### (1) スタッフ、研究内容

教授 田中 弘文 (歯学博士)

助教 橋本 吉民 (博士 (理学))

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

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

現在の主なテーマは下記の通りである。

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

### (2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Hashimoto, Y., and Tanaka, H. Ongoing replication forks delay the nuclear envelope breakdown upon mitotic entry. *J. Biol. Chem.* (2020) 296:100033. Doi:10.1074/jbc.RA120.015142.

### (3) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

橋本吉民、基盤研究(C)、「分裂期レプリソーム脱離機構の解明」、130万円、代表

### (4) 学会活動への参加状況

田中弘文 加入学会：日本分子生物学会

橋本吉民 加入学会：日本分子生物学会