

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3年度)

Annual Report
2021

CONTENTS

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

1. 生物有機化学研究室	1
(Laboratory of Bioorganic Chemistry)	
2. 分子神経科学研究室	6
(Laboratory of Molecular Neuroscience and Neurology)	
3. 生命分析化学研究室	12
(Laboratory of Bioanalytical and Environmental Chemistry)	
4. 生物情報科学研究室	20
(Laboratory of Bioinformatics)	
5. 分子生物化学研究室	23
(Laboratory of Molecular and Chemical Biology)	
6. 生命物理科学研究室, 情報教育研究センター	28
(Laboratory of Computational Biophysics)	
7. 細胞情報科学研究室	34
(Laboratory of Cell Signaling)	
8. 言語科学研究室	40
(Laboratory of Language Sciences)	
9. 教職課程研究室	43
(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	46
(Laboratory of Bioengineering)	
2. 食品科学研究室	55
(Laboratory of Food Science and Technology)	

3. 環境応用植物学研究室	59
(Laboratory of Plant Science)	
4. 環境応用動物学研究室	63
(Laboratory of Environmental Molecular Physiology)	
5. 応用生態学研究室	67
(Laboratory of Applied Ecology)	
6. 生命エネルギー工学研究室	72
(Laboratory of Bioenergy Science and Technology)	
7. RI 共同実験室	78
(Radioisotope Laboratory)	

生命医科学科 (Department of Medical Sciences)

1. ゲノム病態医科学研究室	80
(Laboratory of Genome and Biosignals)	
2. 再生医科学研究室	83
(Laboratory of Regenerative Medicine)	
3. 分子細胞生物学研究室	88
(Laboratory of Molecular Cell Biology)	
4. 幹細胞制御学研究室	91
(Laboratory of Stem Cell Regulation)	
5. 腫瘍医科学研究室	96
(Laboratory of Oncology)	
6. 免疫制御学研究室	105
(Laboratory of Immune Regulation)	
7. 細胞制御医科学研究室	109
(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. 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* 10, 1230 (2021).
2. Kamiya, A., Kawamoto, Y., Kobayashi, T., Ito, H., Total Synthesis of *ent*-Callilongisin B, *Org. Lett.* 23, 6916-6918 (2021).
3. Kawamoto, Y., Kitsukawa, H., Kobayashi, T., Ito, H., Total Synthesis of Nesteretal A, *Org. Lett.* 23, 7074-7078 (2021).
4. Yamamotoya, T., Nakatsu, Y., Hasei, S., Ohata, Y., Encinas, J., Ito, H., Okabe, T., Asano, T., Sakaguchi, T., Prolyl isomerase Pin1 plays an essential role in SARS-CoV-2 proliferation, implicating the possibility as a novel therapeutic target, *Sci. Rep.* 11, 18581 (2021).
5. Kawamoto, Y., Noguchi, N., Ozone, D., Kobayashi, T., Ito, H., Convenient preparation of synthetically useful chiral quaternary-carbon containing bicyclic compounds with organocatalysts, *Tetrahedron Lett.* 85, 153495 (2021).
6. Kawamoto, Y., Kobayashi, T., Ito, H., Asymmetric Total Synthesis of Stachyodins A and B, *Tetrahedron* 106-107, 132595 (2022).
7. Kamiya, A., Kawamoto, Y., Kobayashi, T., Ito, H., Asymmetric Syntheses of *ent*-Callilongisins B and C, *Tetrahedron* 111, 132712 (2022).

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
PCT/JP2021/42013

国内学会発表：

1. 坂口剛正, 黒瀬美羽子, 白川紘大, 山本屋武, 中津祐介, 浅野知一郎, 岡部隆義, 伊藤久央, Jeffrey Encinas, Pin1 阻害薬による新型コロナウイルスの増殖阻害, 第 34 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム, 2021/7/2, 岩手 (オンライン)

2. 神谷昭寛, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, Callilongisin B と C の不斉全合成研究, 第 63 回天然有機化合物討論会, 2021/9/15, 大阪 (オンライン)
3. 内田恭平, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, 三環性メロテルペノイド Applanatumol 類の全合成研究, 第 47 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2021/10/4, 札幌 (オンライン)
4. 橘川英輝, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, 生合成を模倣した nesteretal A の合成研究, 第 50 回複素環化学討論会, 2021/10/8, 静岡 (オンライン)
5. 内田恭平, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, 抗腎繊維化作用を有する Applanatumol 類の全合成研究, 第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2021/10/30, 山口
6. 神谷昭寛, 川本諭一郎, 小林豊晴, 伊藤久央, 三環性ジテルペノイド Callilongisin B と C の不斉全合成研究, 第 119 回有機合成シンポジウム, 2021/11/9, 早稲田 (オンライン)
7. 遠藤直矢, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央, 特異な骨格を有するメロテルペノイド Manginoid E の骨格構築法の開発研究, 日本薬学会第 142 年会, 2022/3/27, 名古屋 (オンライン)
8. 勅使河原祐弥, 村上和哉, 小林豊晴, 川本諭一郎, 伊藤久央, 特異な四環性骨格を有するセスキテルペノイド Asperaculin A の合成研究, 日本薬学会第 142 年会, 2022/3/27, 名古屋 (オンライン)
9. 中根良太, 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 の七員環構築のための合成研究, 日本薬学会第 142 年会, 2022/3/27, 名古屋 (オンライン)

国際学会発表

1. Kyohei Uchida, Yuichiro Kawamoto, Toyoharu Kobayashi, Hisanaka Ito, Total Synthesis of Applanatumol B, PACIFICHEM 2021 (2021 環太平洋国際化学会議), 2021/12/20, Honolulu, Hawaii (オンライン)
2. Akinobu Kamiya, Yuichiro Kawamoto, Toyoharu Kobayashi, Hisanaka Ito, Synthetic Study of Tricyclic Diterpenoid Callilongisin B, ACIFICHEM 2021 (2021 環太平洋国際化学会議), 2021/12/20, Honolulu, Hawaii (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, 徳永慎治 (国立精神・神経医療研究センター), 川田治良, (株式会社 Jiksak Bioengineering)

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 β -HSD1 阻害活性を有する新規多環式メロテルペノイド類の収束的合成法の開発」, 90 万円 (直接経費), 代表
3. 内田恭平, 日本学術振興会特別研究員 (DC2), 80 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
3. 神谷昭寛, JST 次世代研究者挑戦的プログラム (BUTTOBE) 特別研究員, 20 万円 (直接経費), 代表

(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)

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) Kenji Tago, Satoshi Ohta, Chihiro Aoki-Ohmura, Megumi Funakoshi-Tago, Miho Sashikawa, Takeshi Matsui, Yuki Miyamoto, Taeko Wada, Tomoyuki Oshio, Mayumi Komine, Jitsuhiro Matsugi, Yusuke Furukawa, Mamitaro Ohtsuki, Junji Yamauchi, and Ken Yanagisawa (2021) K15 promoter-driven enforced expression of NKIRAS exhibits tumor suppressive activity against the development of DMBA/TPA-induced skin tumors.

Sci. Rep. 11, 20658

2) Akiko Ito, Masahiro Fukaya, Takeyuki Sugawara, Yoshinobu Hara, Hirotsugu Okamoto, Junji Yamauchi, and Hiroyuki Sakagami (2021) Cytohesin-2 mediates group I metabotropic glutamate receptor-dependent mechanical allodynia through the activation of ADP ribosylation factor 6 in the spinal cord. **Neurobiol. Dis.** 159, 105466

3) Yukino Kato, Arisa Ochiai, Yoichi Seki, Takako Morimoto, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Masahiro Yamamoto, Hiroyuki Sakagami, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2021) Phospholipase D and phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase 1 are involved in the regulation of oligodendrocyte morphological differentiation. **Exp. Cell Res.** 405, 112654

4) Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Miho Terao, Shuji Takada, Akito Tanoue, Hironori Katoh, and Junji Yamauchi (2021) Rnd2 differentially regulates oligodendrocyte myelination at different developmental periods. **Mol. Biol. Cell** 32, 769–787

Picked up as ‘cover image’: Rnd2 differentially regulates oligodendrocyte myelination at different developmental periods. **Mol. Biol. Cell** Vol. 32, No. 10 (2021)

5) Sui Sawaguchi, Mizuki Goto, Yukino Kato, Marina Tanaka, Kenji Tago, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2021) Hypomyelinating leukodystrophy 15 (HLD15)-associated mutation of EPRS1 leads to its polymeric aggregation in Rab7-positive vesicle structures, inhibiting oligodendroglial cell morphological differentiation. **Polymers** 13, 1074

6) Kohei Hattori, Kenji Tago, Shiori Memezawa, Arisa Ochiai, Sui Sawaguchi, Yukino Kato, Takanari Sato, Kazuma Tomizuka, Hiroaki Oizumi, Katsuya Ohbuchi, Kazushige Mizoguchi, Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi (2021) The infantile leukoencephalopathy-associated mutation of C11ORF73/HIKESHI proteins generates *de novo* interactive activity with Filamin A, inhibiting oligodendroglial cell morphological differentiation. **Medicines** 8, 9

Picked up as ‘cover image’: The infantile leukoencephalopathy-associated mutation of C11ORF73/HIKESHI proteins generates *de novo* interactive activity with Filamin A, inhibiting oligodendroglial cell morphological differentiation. **Medicines** Vol. 8, No. 2 (2021)

7) Ruri Tsuneishi, Noriaki Saku, Shoko Miyata, Saeko Akiyama, Palaksha Kanive Javaregowda, Kenta Ite, Nagisa Takashima, Masashi Toyoda, Tohru Kimura, Masahiko Kuroda, Atsuko Nakazawa, Mureo Kasahara, Hidenori Nonaka, Akihide Kamiya, Tohru Kiyono, Junji Yamauchi, and Akihiro Umezawa (2021) Ammonia-based enrichment and long-term propagation of zone I hepatocyte-like cells. **Sci. Rep.** 11, 11381

国際学会発表

1) Yuki Miyamoto, and Junji Yamauchi. The roles of VCAM1 in oligodendrocyte myelination and the possible therapeutic target for Pelizaeus-Merzbacher disease. The

16th meeting of the Asian-Pacific Society Neurochemistry (Symposium as an APSN)
December 2021, MBS, Singapore

2) Akinori Kayanoki, Rina Ishii, Tomoko Hirose, Yoichi Seki, Junji Yamauchi, Takako Morimoto. Effects of essential oils on learning and memory in *Drosophila melanogaster*. Neurobiology of *Drosophila* 2021 Virtual Meeting, Cold Spring Harbor Laboratory, October 2021, Cold Spring Harbor, USA.

国内学会発表

1) 宮本 幸、山内淳司、Arf6 活性化因子サイトヘジンファミリーによる末梢神経のミエリン化制御 2022 年 2 月・日本ミエリン研究会・オンライン開催

2) 加藤有希乃、山内淳司、低分子量 GTP 結合蛋白質 Arf6 の下流分子によるオリゴデンドロサイトの分化制御 2022 年 2 月・日本ミエリン研究会・オンライン開催

3) 片山 愛、落合愛理沙、山内淳司、6 型大脳白質形成不全症の TUBB4A 疾患変異体の細胞内異局在と細胞分化阻害 2022 年 2 月・日本ミエリン研究会・オンライン開催

4) 西野 聡、藤木耀子、山内淳司、サイトカインがオリゴデンドロサイト分化に及ぼす影響 2022 年 2 月・日本ミエリン研究会・オンライン開催

5) 府川実紅、目々澤史織、山内淳司、新規の分泌蛋白質による神経分化の制御 2022 年 2 月・日本ミエリン研究会・オンライン開催

6) 落合愛理沙、山内淳司、Knockdown of Golgi stress-responsive caspase-2 ameliorates HLD17-associated AIMP2 mutant-mediated inhibition of oligodendroglial cell morphological differentiation. 2021 年 11 月・日本分子生物学会大会・横浜（オンライン・ハイブリッド）

7) 澤口 粹、山内淳司、Ibuprofen Ameliorates Differentiation Abnormalities of Oligodendrocyte Precursor Cells by HLD7-Associated POLR3A Mutant Proteins. 2021 年 11 月・日本分子生物学会大会・横浜（オンライン・ハイブリッド）

8) 目々澤史織、山内淳司、Charcot-Marie-Tooth disease-associated mutant proteins of HARS1 form aggresome to inhibit neuronal differentiation, which is reversed by antiepileptic drug valproic acid. 2021 年 11 月・日本分子生物学会大会・横浜（オンライン・ハイブリッド）

- 9) 加藤有希乃、山内淳司、Involvement of PLD and PIP5K in oligodendrocyte precursor cell differentiation. 2021 年 11 月・日本分子生物学会大会・横浜 (オンライン・ハイブリッド)
- 10) 後藤瑞稀、山内淳司、Hypomyelinating leukodystrophy 15-associated mutation of EPRS1 results in polymeric aggregation in the Rab7-positive vesicles, inhibiting oligodendrocyte differentiation. 2021 年 11 月・日本分子生物学会大会・横浜 (オンライン・ハイブリッド)
- 11) 佐藤宝成、山内淳司、Hyaluronan, acting through TMEM2, negatively regulates oligodendroglial cell differentiation. 2021 年 11 月・日本分子生物学会大会・横浜 (オンライン・ハイブリッド)
- 12) 藤木耀子、山内淳司、Interleukin-1 alpha inhibits oligodendrocyte differentiation. 2021 年 11 月・日本分子生物学会大会・横浜 (オンライン・ハイブリッド)
- 13) 多胡憲治、太田 聡、大村千尋、多胡めぐみ、松井 毅、宮本 幸、和田妙子、小宮根真弓、松儀実広、古川雄祐、大槻マミ太郎、山内淳司、柳澤 健 K15 promoter-driven enforced expression of NKIRAS exhibits tumor suppressive activity against the development of DMBA/TPA-induced skin tumors. 2021 年 11 月・日本分子生物学会大会・横浜 (オンライン・ハイブリッド)
- 14) 落合愛理沙、山内淳司、ゴルジストレス応答性のカスパーゼ 2 をノックダウンすると、HLD17 の原因遺伝子である AIMP2 の変異体が介在するオリゴデンドログリア細胞の形態的分化阻害が改善される 2021 年 10 月・日本生化学会大会・横浜 (オンライン・ハイブリッド)
- 15) 澤口 粹、山内淳司、イブプロフェンは、HLD7 関連 POLR3A 変異体タンパク質によるオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化異常を改善する 2021 年 10 月・日本生化学会大会・横浜 (オンライン・ハイブリッド)
- 16) 目々澤史織、山内淳司、シャルコー・マリー・トゥース病における責任遺伝子産物 HARS1 の変異体はアグリソームを形成し神経前駆細胞である N1E-115 細胞の分化形態を阻害する 2021 年 10 月・日本生化学会大会・横浜 (オンライン・ハイブリッド)
- 17) 加藤有希乃、山内淳司、オリゴデンドロサイト前駆細胞はホスホリパーゼ D と PIP5 キナーゼを介して分化する 2021 年 10 月・日本生化学会大会・横浜 (オンライン・ハイブリッド)
- 18) Masahiro Fukaya, Akiko Ito, Hirotsugu Okamoto, Junji Yamauchi, and Hiroyuki Sakagami. Cytohesin-2-Arf6 signaling pathway mediates group I

mGluR-dependent mechanical allodynia in the mouse spinal cord. 2021 年 7 月・日本神経科学大会・神戸（オンライン・ハイブリッド）

（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
/東京大学医学部整形外科）
5. 山内淳司「新規中枢神経疾患治療に関する研究」
共同研究者 溝口和臣（株式会社ツムラ）
6. 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）
7. 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 下藺利恵子（東レ株式会社）
8. 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）
9. 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）
10. 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）
11. 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 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」 分担
2. 山内淳司 厚生労働省 成育医療開発研究事業「稀少性の神経成育疾患のモデルを作製して治療標的を解明する」 代表 (取得後代表交代)
3. 関洋一 基盤研究C「花認識の視覚神経機構の解明」 代表

(5) その他の資金導入状況

1. 山内淳司 A 株式会社アカデミックサポート 代表
2. 山内淳司 B 株式会社アカデミックサポート 代表
3. 山内淳司 C 株式会社共同研究費 代表
4. 山内淳司 D 株式会社共同研究費 代表 (取得後代表交代)

(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、日本グリア研究会、日本ミエリン研究会、日本DDXs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

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. Ishii R, Morioka K, Mizumoto T, Yamasaki N, Hemmi A, Shoji A, Murakami H, Teshima N, Umemura T, Uchiyama K, Nakajima H, Development of Portable Fluorescence Microplate Reader Equipped with Indium Tin Oxide Glass Heater for Loop-mediated Isothermal Amplification, *Sens. Mater.*, 34, 971-985 (2022)
2. Shoji A, Nakajima M, Morioka K, Fujimori E, Umemura T, Yanagida A, Hemmi A, Uchiyama K, Nakajima H, Development of a Surface Plasmon Resonance Sensor Using an Optical Fiber Prepared by Electroless Displacement Gold Plating and Its Application to Immunoassay, *Talanta*, 240, 123162 (2022)
3. Morioka K, Osashima M, Azuma N, Qu K, Hemmi A, Shoji A, Murakami H, Teshima N, Umemura T, Uchiyama K, Nakajima H, Development of a Fluorescence Microplate

Reader Using an Organic Photodiode Array with a Large Light Receiving Area, *Talanta*, 238, 122994 (2022)

4. Miki Y, Murakami H, Iida K, Umemura T, Esaka Y, Inoue Y, Teshima N, Preparation and Evaluation of Molding-type Solid-phase Extraction Media Binding with Commercially Available Adhesives, *Anal. Sci.*, in press
5. 藤森 英治, 熊田 英峰, 梅村 知也, キレート樹脂固相抽出/ICP-MSにおける環境水中微量元素分析に及ぼす共存 EDTA の影響, *分析化学*, 70, 31-37 (2021)
6. Sabarudin A, Shu S, Yamamoto K, Umemura T, Preparation of Metal-Immobilized Methacrylate-Based Monolithic Columns for Flow-Through Cross-Coupling Reactions, *Molecules*, 26, 7346 (2021)
7. Miyauchi H, Harada K, Suzuki Y, Okada K, Aoki M, Umemura T, Fujiwara S, Tsuzuki M, Development of an algal cell-attached solid surface culture system for simultaneous wastewater treatment and biomass production, *Algal Research*, 58, 102394 (2021)
8. 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, Tagaya M, The ER Cholesterol Sensor SCAP Promotes CARTS Biogenesis at ER-Golgi Membrane Contact Sites, *J. Cell Biol.* **220**, e202002150 (2021)

総説・著書など:

1. 梅村 知也 (編集委員), 改訂6版 分析化学データブック, 丸善, 日本分析化学会編 (2021)
2. 熊田 英峰 (分担執筆), 改訂6版 分析化学データブック, 丸善, 日本分析化学会編 (2021)

国内学会発表:

1. 太田 高志, 柳井 優作, 清水 祐哉, 沖野 晃俊, 前本 佑樹, 青木 元秀, 梅村 知也, 岩井 貴弘, 千葉 光一, ICP 発光/質量同時分析用ドロップレット赤外線脱溶媒単一細胞試料導入システムの開発, 2021 生体医歯工学共同研究拠点成果報告会, 2022/3/4, オンライン開催
2. 徐 茂, 森 結登, 沖野 晃俊, 青木 元秀, 梅村 知也, 誘電体バリア放電プラズマを用いた大流量空気浄化装置の開発, 2021 生体医歯工学共同研究拠点成果報告会, 2022/3/4, オンライン開催
3. 高谷 華衣音, 田本 流那, 青木 元秀, 熊田 英峰, 梅村 知也, 内田 達也, ヒアルロン酸ナノファイバーシートを足場とした非伸展細胞培養による不溶性エラ

スチンの *in vitro* 生合成, 第 43 回バイオマテリアル学会, 2021/11/28-30, オンライン開催

4. 渋谷 陽子, 林 菜那, 熊田 英峰, 梅村 知也, ベンジルエステル誘導体化 GC/MS 法を用いた唾液内短鎖脂肪酸測定, 第 32 回クロマトグラフィー科学会議, 2021/11/25-27, 東京理科大学野田キャンパス・オンラインハイブリッド開催
5. 宮崎 裕也, 加茂田 玲奈, 江坂 幸宏, 梅村 知也, BAL31 固定化マイクロリアクターによるデオキシオリゴヌクレオチドの迅速切断, 第 32 回クロマトグラフィー科学会議, 2021/11/25-27, オンライン開催
6. 川崎 悠平, 横田 壮真, 青木 元秀, 熊田 英峰, 梅村 知也, 内田 達也, 再構築ヒト表皮の角層セラミド一斉定量分析による外用剤の有効性評価, 日本動物実験代替法学会 第 34 回大会, 2021/11/11-13, 沖縄科学技術大学院大学 (沖縄) ・オンラインハイブリッド開催
7. 田中 杏奈, 平野 沙恵, 熊田 英峰, 梅村 知也, ペンタフルオロベンジルエステル誘導体化-GC/MS 法を用いた アミノ酸分析法の構築に向けた実験条件の検討と最適化, 新アミノ酸分析研究会第 11 回学術講演会, 2021/11/9, オンライン開催
8. 田中 彩衣, 横田 壮真, 青木 元秀, 熊田 英峰, 梅村 知也, 内田 達也, 三次元培養ヒト表皮の角層代謝物解析, 第 73 回生物工学会大会, 2021/10/27-29, オンライン開催
9. 藤本 弥有希, 森岡 和大, 東海林 敦, 梅村 知也, 光ファイバー型表面プラズモン共鳴センサーによる単一細胞分析法の開発, プラズマ分光分析研究会 第 113 回講演会, 2021/10/15, 福山市生涯学習プラザ・オンラインハイブリッド開催
10. 清水 健吾, 森岡 和大, 東海林 敦, 梅村 知也, リボルビングノズルを用いる溶液分画を利用したポータブルデジタル PCR システムの作製, プラズマ分光分析研究会 第 113 回講演会, 2021/10/15, 福山市生涯学習プラザ (広島) ・オンラインハイブリッド開催
11. 石田 千晶, 渡邊 未峰, 近藤 啓太, 青木 元秀, 熊田 英峰, 内田 達也, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, 酸化亜鉛ナノワイヤを用いた表面支援レーザー脱離イオン化質量分析における検出特性の調査, 日本分析化学会 第 70 年会, 2021/9/22-24, オンライン開催
12. 近藤 啓太, 石田 千晶, 渡邊 未峰, 青木 元秀, 熊田 英峰, 内田 達也, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, ホスホン酸誘導体化試薬による酸化亜鉛ナノワイヤプレート表面の化学修飾が及ぼす脱離・イオン化能への影響の調査, 日本分析化学会 第 70 年会, 2021/9/22-24, オンライン開催

13. 渡邊 未峰, 近藤 啓太, 石田 千晶, 青木 元秀, 熊田 英峰, 内田 達也, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, 超薄層クロマトグラフィーに最適な酸化亜鉛ナノワイヤプレートの検討, 日本分析化学会 第70年会, 2021/9/22-24, オンライン開催
14. 清水 祐哉, 石川 雄大, 柳井 優作, 吉田 大輝, 太田 高志, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 異なる条件の原子励起を連続的に実現するための, 強度変調マイクロプラズマの生成実験, 日本分析化学会 第70年会, 2021/9/22-24, オンライン開催
15. 渋谷 陽子, 林 菜那, 熊田 英峰, 梅村 知也, ベンジルエステル誘導体化による生体内短鎖脂肪酸 GC/MS 分析法の構築, 日本分析化学会 第70年会, 2021/9/22-24, オンライン開催
16. 中谷 明日香, 中嶋 樹乃, 関口 智仁, 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と都市河川から沿岸海域における分布調査への適用, 日本分析化学会 第70年会, 2021/9/22-24, オンライン開催
17. 熊田 英峰, マーカー分析を通じたタイヤ摩耗粉じん汚染の実態把握, 日本分析化学会 第70年会 環境分析研究懇談会依頼講演, 2021/9/22-24, オンライン開催
18. 青木 元秀, 河本 梨夏, 岡部 すみれ, 西島 公佳, 内海 利菜, 東 慶紀, 川口 航平, 安井 隆雄, 沖野 晃俊, 梅村 知也, ICP-MS による単一細胞元素分析のための試料導入支援デバイスの開発, 新学術領域「生命金属科学」ルスツ夏合宿, 2021/9/4-6, ルスツリゾートホテル&コンベンション (北海道) ・オンラインハイブリッド開催
19. 日原 弘喜, 森 結登, 末永 祐磨, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 誘電体バリア放電を用いたトルエン分解におけるオゾン添加の効果検証, 電気学会東京支部カンファレンス第11回学生研究発表会, 2021/8/27, オンライン開催
20. 森 結登, 日原 弘喜, 末永 祐磨, 梅村 知也, 青木 元秀, 沖野 晃俊, 大流量排気ガス分解を目的とした多層型誘電体バリア放電処理装置の開発, 電気学会東京支部カンファレンス第11回学生研究発表会, 2021/8/27, オンライン開催
21. 梅村 知也 (依頼公演), 泥臭さと華麗さのバランス感覚を磨く, プラズマ分光分析研究会 2021 筑波セミナー, 2021/7/8-9, オンライン開催
22. 石田 千晶, 渡邊 未峰, 近藤 啓太, 青木 元秀, 熊田 英峰, 内田 達也, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, 酸化亜鉛ナノワイヤプレートをを用いた超薄層クロマトグラフィーと表面支援レーザー脱離イオン化質量分析, プラズマ分光分析研究会 2021 つくばセミナー, 2021/7/8-9, オンライン開催

23. 清水 祐哉, 石川 雄大, 柳井 優作, 吉田 大輝, 太田 高志, 青木 元秀, 梅村 知也, 沖野 晃俊, 異なる条件のプラズマを連続生成するための, インバータによるプラズマ生成実験, プラズマ分光分析研究会 2021 つくばセミナー, 2021/7/8-9, オンライン開催
24. 青木 元秀, ICP-MS による単一細胞元素分析のための試料導入手法の検討, 新学術領域研究「生命金属科学」領域会議 第四回地方巡業, 2021/7/3-4, L stay&grow 南砂町 (東京) ・オンラインハイブリッド開催
25. 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 2 報), 第 28 回クロマトグラフィーシンポジウム, 2021/6/10-12, オンライン開催
26. 熊田 英峰, 栗山 遥奈, 竹内 理子, 梅村 知也, 化合物レベル安定同位体比測定のための土壤中ステロールの分離精製法の検討, 第 29 回環境化学討論会, 2021/6/1-3, 千里ライフサイエンスセンター・オンラインハイブリッド開催
27. 熊田 英峰, 内田 昌男, 深海底堆積物における黒色炭素堆積履歴の燃焼指標としての有用性評価, 第 29 回環境化学討論会, 2021/6/1-3, 千里ライフサイエンスセンター・オンラインハイブリッド開催
28. 渋谷 陽子, 熊田 英峰, 梅村 知也, GC-MS 測定にむけた代謝関連低分子量有機酸のベンジルエステル誘導体化反応の最適化, 第 81 回分析化学討論会, 2021/5/22-23, オンライン開催
29. 石田 千晶, 渡邊 未峰, 近藤 啓太, 青木 元秀, 熊田 英峰, 内田 達也, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, 酸化亜鉛ナノワイヤのサイズ制御と SALDI-MS における脱離イオン化特性の評価, 第 81 回分析化学討論会, 2021/5/22-23, オンライン開催
30. 渡邊 未峰, 石田 千晶, 近藤 啓太, 青木 元秀, 熊田 英峰, 内田 達也, 嶋田 泰佑, 安井 隆雄, 梅村 知也, ランダムな方向性を有する酸化亜鉛ナノワイヤプレートの創製と薄層クロマトグラフィーにおける展開速度の改善, 第 81 回分析化学討論会, 2021/5/22-25, オンライン開催
31. 青木 元秀, 川口 航平, 東 慶紀, 三浦 僚介, 前本 佑樹, 伊藤 昭博, 安井 隆雄, 沖野 晃俊, 梅村 知也, ICP 発光・質量分析計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, 第 81 回分析化学討論会, 2021/5/22-23, オンライン開催
32. 柳井 優作, 吉田 真己, 太田 高志, 末永 祐磨, 前本 佑樹, 青木 元秀, 梅村 知

- 也, 沖野 晃俊, 単一細胞内微量元素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, 第 81 回分析化学討論会, 2021/5/22-23, オンライン開催
33. 太田 高志, 吉田 真己, 柳井 優作, 末永 祐磨, 前本 佑樹, 青木 元秀, 岩井 貴弘, 梅村 知也, 千葉 光一, 沖野 晃俊, 単一細胞内微量元素分析のための誘導結合プラズマ発光/質量同時分析システム, 第 81 回分析化学討論会, 2021/5/22-23, オンライン開催

国際学会発表:

1. Yusaku Yanagii, Yuya Shimizu, Takashi Ohta, Yuma Suenaga, Yuki Maemoto, Motohide Aoki, Tomonari Umemura, Akitoshi Okino, High-Throughput Droplet Desolvation System Using NIR Lamp for Single Human Cell Introduction to ICP-AES/MS, 2022 Winter Conference on Plasma Spectrochemistry, January 17-22, 2022, Tucson, Arizona, USA.
2. Motohide Aoki, Takao Yasui, Yanbei Zhu, Akitoshi Okino, Tomonari Umemura, Development of the single cell sampling device for ICP-MS elemental analysis, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) , December 16-21, 2021, Honolulu, Hawaii, USA (Online Virtual).
3. Yanbei Zhu, Tomonari Umemura, Akihito Itoh, Candidate calibrating strategies for quantitative analysis by LA-ICP-MS, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) , December 16-21, 2021, Honolulu, Hawaii, USA (Online Virtual).
4. Takashi Ohta, Mako Yoshida, Yusaku Yanagii, Yuki Maemoto, Motohide Aoki, Takahiro Iwai, Tomonari Umemura, Koichi Chiba, Akitoshi Okino, ICP AES/MS simultaneous analysis of single human cells applying high-throughput infrared desolvation system, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) , December 16-21, 2021, Honolulu, Hawaii, USA (Online Virtual).
5. Yuito Mori, Hiroki Hihara, Yuma Suenaga, Tomonari Umemura, Motohide Aoki, Akitoshi Okino, Development of a multilayer dielectric barrier discharge device for high flow medical exhaust gas decomposition, The 6th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE2021) , December 2-3, 2021, Held as an On-line Conference.

(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 寛之 (東京大学)
5. 内田 達也, 青木 元秀「セラミド成分の一斉分析」共同研究先 (株)伊勢半

【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「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)
4. 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)「酸化亜鉛ナノワイヤを基軸とする分離計測技術の開拓」470 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」250 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」330 万円, 代表
4. 熊田 英峰, 科学研究費補助金 基盤研究 (B) (海外学術調査)「中東・アフリカ・南米の水質汚染解析による都市排水ユニバーサルマーカートの開発」(研究代表者 東京農工大学 高田秀重) 20 万円, 分担
 5. 青木 元秀, 科学研究費補助金 基盤研究 (C)「細胞内共生成立過程における脂質代謝分析のためのリピドミクス解析基盤創製と機能解明」120 万円, 代表

(5) 受賞

1. 中谷 明日香, 若手ポスター賞, 日本分析化学会 第 70 年会, 2021/9/22-24
2. 石田 千晶, プラズマ分光分析研究会奨励賞, プラズマ分光分析研究会 2021 筑波セミナー, 2021/7/8-9
3. 渡辺 未峰, 若手ポスター賞, 第 81 回分析化学討論会 (日本分析化学会), 2021/5/22-23

(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. 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.* **39**, 3491-3500 (2021)
2. 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*, **95**, e01766-20 (2021)
3. Hoshi, M., Shiino, S., Gomi, A., Sakata, K., Konno, S., Hayashi, Y., Kojima, M. *In silico* design of inhibitor against SARS-CoV-2 protease by docking simulation and ADMET prediction. *bioimages* **29**, 11-21 (2021)

4. Konno, S., Kobayashi, K., Senda, M., Funai, Y., Seki, Y., Tamai, I., Schäkel, L., Sakata, K., Thanigaimalai, P., Taguchi, A., Taniguchi, A., Gütschow, M., Müller, C., Takeuchi, K., Hirohama, M., Kawaguchi, A., Kojima, M., Senda, T., Shirasaka, Y., Kamitani, W., Hayashi, Y. 3CL protease inhibitors with an electrophilic arylketone moiety as anti-SARS-CoV-2 agents. *J. Med. Chem.* **65**, 2926-2939 (2022)
5. Kouchi, Z., Kojima, M. Function of SYDE C2-RhoGAP family as signaling hubs for neuronal development deduced by computational analysis. *Sci. Rep.* **12**, 4325 (2022)

総説・著書など：

1. 加藤有介, 鈴木和男, 分子動力学を利用したインフルエンザウイルス薬物耐性機構の解析, シミュレーション **40**, 144-150 (2021)
2. 野口瑠, 森河良太, 西田洋平, 野口航, 小島正樹, 高須昌子, 生命科学部における情報科学およびデータサイエンス教育について, 東京薬科大学研究紀要 **25**, 77-84 (2022)
3. 小島正樹, 石塚海帆, downhill simplex 法による非線形最小二乗法について, 東京薬科大学研究紀要 **25**, 116-120 (2022)

国内学会発表：

1. 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 β グルカン構造観測の試み, 第 21 回日本蛋白質科学会年会, 2021/6, オンライン開催
2. 倉田香織, 山田寛尚, 成井浩二, 高須昌子, 小島正樹, 益山光一, 北垣邦彦, 土橋朗, 陳惠一, ヘルスケア・データサイエンティスト人材育成プログラム実施報告, 第 6 回日本薬学教育学会大会, 2021/8, オンライン開催
3. 松村義隆, 井上広大, 墨野倉誠, 久保美香子, 出村茉莉子, 市岡隆幸, 森本康幹, 田代充, 石橋健一, 大野尚仁, 小島正樹, 物理化学的手法と分子動力学シミュレーションによるアガリクス由来 β グルカンの立体構造観測, 第 30 回日本バイオイメーjing学会学術集会, 2021/9, オンライン開催
4. 椎野颯真, 五味晶彦, 星まどか, 今野翔, 林良雄, 小島正樹, ウイルスの変異を考慮した COVID-19 治療薬の *in silico* 設計, 第 30 回日本バイオイメーjing学会学術集会, 2021/9, オンライン開催
5. 五味晶彦, 坂田喬亮, 星まどか, 椎野颯真, 今野翔, 林良雄, 小島正樹, ADMET 特性を考慮した COVID-19 治療薬の *in silico* 設計, 第 30 回日本バイオイメーjing学会学術集会, 2021/9, オンライン開催
6. Konno, S., Kobayashi, K., Senda, M., Funai, Y., Seki, Y., Tamai, I., Schäkel, L., Sakata, K., Thanigaimalai, P., Taguchi, A., Taniguchi, A., Gütschow, M., Müller, C., Takeuchi, K., Hirohama, M., Kawaguchi, A., Kojima, M., Senda, T., Shirasaka, Y., Kamitani, W., Hayashi, Y., 3CL protease inhibitors with an arylketone warhead

group as anti-SARS-CoV-2 agents. 第 58 回ペプチド討論会, 2021/10, オンライン開催

7. 青柳詠美, 小島正樹, タンパク質立体構造の木表現と GCN に基づく EC 番号の推定, 情報処理学会第 84 回全国大会, 2022/3, 愛媛 (ハイブリッド開催)
8. 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語のアクセント句の合成, 言語処理学会第 28 回年次大会, 2022/3, 浜松 (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 β グルカンの構造解析の研究」
学内参加者 小島正樹、松村義隆
学外代表者 服部峰之 (国立研究開発法人産業総合技術研究所)
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
3. 「発達障害に関わるタンパク質シグナル伝達系の *in silico* 解析」
学外代表者 河内全 (愛知県医療療育総合センター発達障害研究所)
4. 「メタゲノム解析に基づくウイルス感染症の pandemic 予測」
学外代表者 黒川景 (愛知県立大学看護学部)

学内共同研究:

1. 「プロテアーゼ阻害剤による COVID-19 治療薬の開発」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」

(5) その他の資金の導入状況

(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jing学会 (理事, 評議員, bioimages 誌編集委員長)

加藤有介 加入学会: 日本バイオイメーjing学会 (評議員, バイオイメーjing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) 高等植物由来の生物活性を有する天然有機化合物の探索

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

2) 生物活性物質探索と作用機構の研究

少量の化合物で個体レベルの生物活性試験を行うことができること、遺伝学を併用することにより生物活性物質の標的因子を同定することが容易であるなどの利点を活かして、*C. elegans* を用いた生物活性物質探索を行っている。カカオ由来プロシアニジンが *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。

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

酸化ストレスは老化や寿命と関連することが知られている。老化は全身的な現象であるが、体内のレドックスポテンシャルの分布が加齢や抗老化作用をもつ化合物の投与によりどのように変化するか等は不明である。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。

3) 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

グシ、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. Koiwai, K., Morohashi, K., Inaba, K., Ebihara, K., Kojima, H., Okabe, T., Yoshino, R., Hirokawa, T., Nampo, T., Fujikawa, Y., Inoue, H., Yumoto, F., Senda, T., Niwa, R. (2021) *J. Pestic. Sci.* 46, 75–87. Non-steroidal inhibitors of *Drosophila melanogaster* steroidogenic glutathione S-transferase Noppera-bo.
2. Yun, Y.S., Shioura, M., Hitotsuyanagi, Y., Yotsumoto, S., Takahashi, Y., Aoyagi, Y., Kinoshita, T., Takeya, K., and Inoue, H. (2021) *Molecules* 26, 2422. Garcinielliptone G from *Garcinia subelliptica* induces a poptosis in acute leukemia cells.
3. Toyofuku, M., Fujinaga, D., Inaba, K., Funahashi, T., Fujikawa, Inoue, H., Kataoka, H., Niwa, R., Ono, H. (2021) *J. Insect Physiol.* 134, 104294. The plant-derived triterpenoid, cucurbitacin B, but not cucurbitacin E, inhibits the developmental transition associated with ecdysone biosynthesis in *Drosophila melanogaster*.
4. Inaba, K., Ebihara, K. , Senda, M. , Yoshino , R., Sakuma, C., Koiwai, K., Takaya, D., Watanabe,C., Watanabe, A., Kawashima, Y., Fukuzawa, K., Imamura, R., Kojima, H., Okabe, T., Uemura, N., Kasai, S., Kanuka, H., Nishimura, T., Watanabe, K., Inoue, H., Fujikawa, Y., Honma, T., Hirokawa, T., Senda, T., Niwa, R. (2022) *BMC Biology* 20, 43. Molecular action of larvicidal flavonoids on ecdysteroidogenic glutathione S-transferase Noppera-bo in *Aedes aegypti*.

総説・著書など：

1. 井上英史, 尹 永淑著, 基礎講義 天然物医薬品化学, 東京化学同人 (2022)

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、雨笠 航介、角 公一郎、夏目 みどり、井上 英史、カカオ・プロシアニジンは感覚神経を介して *C. elegans* の寿命を延長する、第 94 回日本生化学会大会 (2011/9、Web)
2. 盛永 侑希、小林 咲里奈、定永 魁人、遠谷 修平、佐伯 英昭、雨笠 航介、角 公一郎、夏目 みどり、井上 英史、カカオ・プロシアニジンは感覚神経を介して *C. elegans* の寿命を延長する、第 44 回日本分子生物学会年会 (2021/12、横浜)
3. 池谷 知美、藤川 雄太、渡邊 栄太、井上 英史、ミトコンドリア H2O2 産生系によって誘導されるマイトファジーの評価、日本薬学会第 142 年会 (2022/3、Web)
4. 津田 萌菜、正田 卓司*、平田 尚也、諫田 泰成*、井上 英史、出水 庸介、長鎖アルキル基を有するエストロゲン受容体 β 選択的分解誘導剤の開発、日本薬学会第 142 年会 (2022/3、Web)
5. 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、骨髄性白血病治療を目指した NUP98-HOXA9 の阻害剤探索、日本薬学会第 142 年会 (2022/3、Web)
6. 土肥 沙弥香、高瀬 翔平、尹 永淑、三宅 克典、矢作 忠弘、伊藤 昭博、井上 英史、一柳 幸生、CBX2 とヒストン H3 のタンパク質間相互作用を標的としたスクリーニング系の構築と天然物の探索、日本薬学会第 142 年会 (2022/3、Web)
7. 新村 俊介、尹 永淑、島村 実季、竹下 葵、武田 ゆかり、湊野 祐之*、川原 信夫*、高橋 勇二、井上 英史、ホルトソウ (*Euphorbia lathyris*) から単離された Euphorbia factor L1 と L3 は統合的ストレス応答を介して CHOP の発現を誘導する、日本薬学会第 142 年会 (2022/3、Web)
8. オーガナイザー 藤川 雄太、中山 淳、シンポジウム「薬学留学が拓く多様性溢れる未来」日本薬学会第 142 年会 (2022/3、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)
7. 「ミトコンドリア ROS 産生系によって誘導されるマイトファジーの評価」
 学内代表者 藤川雄太
 学外代表者 椎葉一心 (学習院大学)
8. 「HB01 の発現を阻害する天然物の探索」
 学内代表者 尹 永淑
 学外代表者 松下 暢子 (麻布大学)

学内共同研究：

1. 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「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

5. 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

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

細胞情報学研究室 伊藤 昭博

7. 尹 永淑「SETDB1 の阻害剤探索を目的としたスクリーニング系の確立」

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, 基盤研究 (C) (一般) プロシアニジンによる老化抑制のメカニズム、140 万円
2. 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、70 万円
3. 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」、30 万円、代表
4. 尹 永淑、AMED、「生薬の輸入品依存を減らす国内中山間地の家族栽培体系に関する研究開発」50 万円、分担

(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, 日本生化学会

6. 生命物理科学研究室, 情報教育研究センター

(Laboratory of Computational Biophysics)

(1) スタッフ, 研究内容

教 授 高須 昌子 (理学博士)

准教授 森河 良太 (博士 (理学)) (情報教育研究センター)

助 教 野口 瑤 (博士 (生命科学))

1) 筋疾患に関係したタンパク質のシミュレーションによる研究

FHL1 遺伝子の変異が重篤な筋疾患患者において確認されている. *FHL1* タンパク質のジンクフィンガーの配位残基がチロシンに変異した変異体を対象に研究を進めている. この時, ジンクフィンガーの配位残基が亜鉛に結合している場合と結合していない場合について, それぞれ分子動力学シミュレーションを行った. 特に重症例が報告されている H123Y と C150Y 変異体モデルにおいて, 大きな構造の変化が確認されている. また, ゼブラフィッシュ由来 *fh11* タンパク質の安定構造探索に関する計算を進めている.

2) 祖先配列を導入した耐熱化タンパク質のシミュレーションによる研究

シアニディオシゾン由来の Starch Branching Enzyme (CmeBE) に祖先生物のアミノ酸配列 (祖先配列) を導入することによって耐熱性の向上が示された. 分子構造の側面における耐熱化の原因究明のために, 分子動力学シミュレーションを行い, 野生型の CmeBE と祖先配列を導入した変異型の CmeBE の構造を解析した. N, C 末端領域において, 水素結合の形成の違いや形状の違いが観察された.

3) 生薬由来アルカロイドとタンパク質との結合に関する研究

肥満症治療薬の候補として腓リパーゼ阻害剤が検討されている. 漢方に含まれる生薬のうちゴシュユより単離されたキノロンアルカロイドがブタ腓リパーゼに対して阻害活性を有することが知られている. 本研究ではヒト腓リパーゼを対象とした, ゴシュユ由来キノロンアルカロイドのドッキングシミュレーションを行なっている.

また, PDE5 とゴシュユ由来アルカロイドであるエボジアミンの複合体について MD シミュレーションを行なっている.

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、脂質分子を増加させる脂質二重膜の層（内層・外層の片層、または両層）の違いにより、ベシクルは球形から budding または tubulation にそれぞれ変形することが示された。

5) ソフトマターのシミュレーション

高分子ゲルは、人工筋肉、コンタクトレンズなど、人体にも役立つマテリアルである。高分子の架橋により 3 次元網目構造を作っている。散逸粒子動力学法を用いて、ゲルの生成過程に関するシミュレーションを行っている。

6) データ駆動型科学による高機能ポリマーの設計

Zinc15 のような商用試薬データベースを用い、液晶性ポリイミドとなる可能性が高い仮想的な分子構造ライブラリーを生成した。高分子物性データベースを用いた機械学習モデルの予測結果から、所望の物性値を持つ分子構造を探索している。

また、確率的自然言語モデルによる分子構造生成によってポリオレフィンやポリスチレンのような 22 分類それぞれのモノマー分子構造ライブラリーを構築した。これらの分子構造は「富岳」成果創出加速プログラムにおいて MD シミュレーションが行われている。

7) 粘性流体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

白血球が血管壁上を回転しながら移動する現象を説明ための物理モデルを、それぞれストークス動力学法および散逸粒子動力学法に基づいて構築した。そして白血球の微絨毛の数や血管壁との解離速度定数を変化させて計算機シミュレーションを行い、微絨毛の数と白血球の軌跡、タンブリングステップやローリングステップの出現条件について解析を行った。

8) 腫瘍組織におけるがん幹細胞の分布シミュレーション

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、硬さの異なる細胞を混ぜた系における動力学シミュレーションを行なった。この結果、短時間では硬い細胞の変位が大きく、長時間では柔らかい細胞の変位が大きかったことが示された。

(2) 研究成果の発表状況

論文

1. Kobayashi, A., Noguchi, Y., Nakajima, M., Morikawa, R., Matsuo, Y., Takasu, M., Molecular Dynamics Simulation of the Complex of PDE5 and Evodiamine, submitted to *Life*.

総説

1. 高須 昌子, 石飛 昌光, 森河 良太, 宮川 毅, 生命科学の学生を対象とした物理学の教科書とアクティブラーニング教材の作成, 東京薬科大学研究紀要, 24 (2021) 71-76.
2. 野口 瑠, 森河 良太, 西田 洋平, 野口 航, 小島 正樹, 高須 昌子, 生命科学部における情報科学およびデータサイエンス教育について, 東京薬科大学研究紀要, 25 (2022) 77-84.
3. 森河 良太, 山田 寛尚, 倉田 香織, 情報教育のための学内 LAN 環境整備の在り方について, 東京薬科大学研究紀要, 25 (2022) 100-107.
4. 高須 昌子, 会誌編集委員長として (巻頭言), 日本物理学会誌, 76 (2021) 623.

国際学会

1. Motokuni Nakajima, Yoh Noguchi, Hironao Yamada, Ryota Morikawa, Masako Takasu, Yukiko K. Hayashi, Molecular Dynamics Simulation of Proteins Related to Myopathy, Quantum Science Symposium, ICCMSE 2021, 2021.9, Crete, Greece, online.
2. Hiromi Mitsunashi, Ryota Morikawa, Hibiki Itoga, Yoh Noguchi, Masako Takasu, Simulation study of shape change of growing lipid bilayer vesicles using DPD method, XXXII Conference on Computational Physics (CCP2021), 2021.8, online.
3. Ayame Kobayashi, Yoh Noguchi, Motokuni Nakajima, Ryota Morikawa, Yukiko Matsuo, Masako Takasu, Molecular Dynamics Simulation of the Complex of PDE5 and Evodiamine, XXXII Conference on Computational Physics (CCP2021), 2021.8, online.
4. Motokuni Nakajima, Yoh Noguchi, Hironao Yamada, Ryota Morikawa, Masako Takasu, Yukiko K. Hayashi, Molecular dynamics simulation for

LIM2 domain mutants in FHL1 protein, XXXII Conference on Computational Physics (CCP2021), 2021.8, online.

5. Mao Watabe, Hironao Yamada, Takeshi Miyakawa, Ryota Morikawa, Masako Takasu, Tatsuya Uchida and Akihiko Yamagishi, Molecular Dynamics Simulation of LARFH Protein with Metal, The 2020 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2020), held in 2021.12, online.

国内学会

1. 中島 基邦, 野口 瑤, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 林 由起子, LIM2ドメインの亜鉛配位残基の変異による構造と動的性質の変化, 日本物理学会 第76回年次大会, 2021/09/20~23, オンライン.
2. 成山 幸助, 野口 瑤, 中島 基邦, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 藤原 祥子, シアニディオシゾン由来Branching Enzymeの粗視化MDシミュレーションによる構造解析, 日本物理学会 第76回年次大会, 2021/09/20~23, オンライン.
3. 小林彩芽, 野口瑤, 中島基邦, 森河 良太, 松尾侑希子, 高須 昌子, PDE5とエボジアミン複合体のMDシミュレーション, 日本物理学会 第76回年次大会, 2021/09/20~23, オンライン.
4. 成山 幸助, 野口 瑤, 中島 基邦, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 藤原 祥子, Molecular Dynamics Simulation of Branching Enzyme Derived from Cyanidioschyzon merolae, 日本生物物理学会 第59回年次大会, 2021/11/25~27, オンライン.
5. 中島 基邦, 野口 瑤, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 林 由起子, 亜鉛配位残基が変異したLIM2ドメインのMDシミュレーション, 第35回分子シミュレーション討論会, 2021/11/29~12/1, オンライン.
6. 成山 幸助, 野口 瑤, 中島 基邦, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 藤原 祥子, 耐熱化Branching EnzymeのMDシミュレーションによる構造解析, 日本物理学会 第77回年次大会, 2022/3/20~19, オンライン.
7. 中島 基邦, 野口 瑤, 山田 寛尚, 森河 良太, 高須 昌子, 林 由起子, ジンクフィンガーを2つ持つ LIM2 ドメインの MD シミュレーションによる動的性質の解析, 日本物理学会 第77回年次大会, 2022/3/20~19, オンライン.
8. ウ ステファン, 野口 瑤, 林 慶浩, 難波江 裕太, 早川 晃鏡, 森川 淳子, 吉田 亮, 高分子のバーチャルスクリーニング, 統計関連学会連合大会, 2021.09.06, オンライン.

その他の講演

1. 高須 昌子, タンパク質の構造と動きに関するシミュレーションによる研究, 京都工芸繊維大学材料化学系 講演会, 2021年6月22日, オンライン.
2. 野口 瑤, 確率的自然言語モデルを用いた仮想ライブラリーの構築の進捗, MD高分子物性DB 第2回テクニカルミーティング, ものづくりデータ科学研究センター, 2021年8月10日, オンライン.
3. 高須 昌子, 大学教員としての仕事～理学部に進学してよかったこと～, 東京大学大学院理学系研究科・理学部, 東京大学理学部で考える 女子中高生の未来2021 Online, 2021年7月31日, オンライン.
4. 高須 昌子, 数学の教科書でブランチを書いてみよう, 教育のためのTOC, おうちでTOCfE, 2021年5月22日, 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)
3. 野口 瑤 「データ駆動型高分子材料研究を変革するデータ基盤創出(「富岳」成果創出加速プログラム)」
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「ゴシユ由来アルカロイドのシミュレーションによる結合様式の解析」
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 糸賀響, 三橋弘美, 小林彩芽

(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（理事, 物理学会誌編集委員長）,
日本学術会議（連携会員）, 教育のための TOC(ジャーナル編集委員長）,
高分子学会, 日本生物物理学会, 分子シミュレーション学会

森河良太 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 瑠 加入学会：日本物理学会, 人工知能学会

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))
客員研究員 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し、同定したリジンアシル化タンパク質の機能を明らかにすることにより、リジンアシル化修飾の生物学的意義の解明に挑んでいます。加えて、外来性化合物による新規アシル化修飾の解析にも取り組んでいます。

2. エピジェネティック因子を標的とした化合物開発研究

がんの原因は、遺伝子の変異だけでなく、エピジェネティックな遺伝子の発現の異常も関与することが明らかになってきました。エピジェネティックな遺伝子発現を制御する分子基盤は、ヒストンのリジン残基上で起こるアセチル化

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

(2) 研究成果の発表状況

原著論文

1. Aoyagi Y, Hayashi Y, Harada Y, Choi K, Matsunuma N, Sadato D, Maemoto Y, Ito A, Yanagi S, Starczynowski DT, Harada H. Mitochondrial Fragmentation Triggers Ineffective Hematopoiesis in Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Discov.* 12, 250-269, 2022
2. Kamimura S, Inoue K, Mizutani E, Kim JM, Inoue H, Ogonuki N, Miyamoto K, Ihashi S, Itami N, Wakayama T, Ito A, Nishino N, Yoshida M, Ogura A. Improved development of mouse SCNT embryos by chlamydocin analogues, class I and IIa histone deacetylase inhibitors. *Biol Reprod.* 105, 543-553, 2021

総説

1. Maemoto Y, Shimizu Y, Katoh R, Ito A. Naturally occurring small molecule compounds that target histone deacetylases and their potential applications in cancer therapy. *J Antibiot.* 74, 667-676, 2021

特許

1. 国立研究開発法人理化学研究所、学校法人東京薬科大学. G9a 阻害剤. 吉田稔、白井文幸、伊藤昭博、高瀬翔平. 特願 2021-092001 . 2021-6-01.

国内学会発表

1. 則次恒太、堂前直、吉田稔、伊藤昭博、転写因子 TEAD の転写活性を制御する新規翻訳後修飾リジン長鎖アシル化の解析、第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2021/5/26-28、オンライン
2. 高瀬翔平、関根咲彩、林瀬瑠奈、則次恒太、市川保恵、近藤恭光、小川健司

- 長田裕之、吉田稔、伊藤昭博、YAP-TEAD 分子間相互作用を標的とした阻害剤スクリーニング、日本ケミカルバイオロジー学会 第 15 回年会、2021/6/21-23、オンライン
3. 関根咲彩、高瀬翔平、林瀬瑠奈、則次恒太、市川保恵、近藤恭光、小川健司、長田裕之、吉田稔、伊藤昭博、YAP-TEAD 間相互作用を阻害する低分子化合物の探索、2021 年度日本生化学会関東支部例会、2021/6/19、誌上発表
 4. 清水勇希、則次恒太、鈴木健裕、小池晃太、闔闔孝介、袖岡幹子、堂前直、伊藤昭博、2021 年度日本生化学会関東支部例会、2021/6/19、誌上発表
 5. 伊藤昭博、食品中カルボン酸によるリジンアダクトエキスポソーム、第 48 回日本毒性学会学術年会、2021/7/7-9、神戸（招待講演）
 6. 高瀬翔平、鎌状赤血球症治療薬としての G9a 阻害剤 RK-701 の開発研究、第 31 回新薬創製談話会、2021/8/31
 7. 伊藤昭博、リジン残基に結合する環境化学物質に限定したリジンアダクトエキスポソーム研究、第 94 回日本生化学会大会、2021/11/3、横浜（招待講演）
 8. Akihiro Ito, Uncovering functions of novel lysine acyl modifications, Chemical Biology Luncheon Seminar, 2021/11/30, Online（招待講演）
 9. 菊地正樹、高瀬翔平、小沼剛、則次恒太、池上貴久、伊藤昭博、梅原崇史、第 44 回日本分子生物学会年会、GAS41 YEATS ドメインによるアセチル化ヒストン認識の構造基盤、2021/12/1-3、横浜
 10. 清水勇希、則次恒太、鈴木健裕、小池晃太、闔闔孝介、袖岡幹子、堂前直、伊藤昭博、ソルビン酸由来新規ヒストン修飾による遺伝子発現制御機構、第 44 回日本分子生物学会年会、2021/12/1-3、横浜
 11. 関根咲彩、高瀬翔平、林瀬瑠奈、則次恒太、市川保恵、近藤恭光、小川健司、長田裕之、吉田稔、伊藤昭博、YAP-TEAD 間相互作用を標的とした低分子阻害剤の探索、第 44 回日本分子生物学会年会、2021/12/1-3、横浜
 12. 前田萌羽、前本佑樹、青木元秀、梅村知也、吉田稔、伊藤昭博、新規 *N*-アシルドーパミン合成酵素の発見、日本農芸化学会 2022 年度大会、2022/3/17、オンライン
 13. 森屋風来、高翔平、尹永淑、三宅克典、矢作忠弘、伊藤昭博、井上英史、骨髓性白血病治療を目指した NUP98-HOXA9 の阻害剤探索、日本薬学会第 142 年会、2022/3/25-28、オンライン
 14. 相原敬太、宮坂大成、中田明子、伊藤孝、工藤紀雄、伊藤昭博、吉田稔、長岡康夫、住吉孝明、Sirtuin2 選択的阻害活性を有する長鎖脂肪酸アミド誘導体の合成、日本薬学会第 142 年会、2022/3/25-28、オンライン
 15. 橋本公佑、井手聡一郎、新真由美、中田明子、伊藤昭博、伊藤孝、工藤紀雄、吉田稔、長岡康夫、住吉孝明、中枢移行性を有する HDAC6 選択的阻害剤の開発、日本薬学会第 142 年会、2022/3/25-28、オンライン

16. 小池晃太、瀧澤孝介、則次恒太、伊藤昭博、袖岡幹子、タンパク質アシル化の同定を指向したアルキン修飾ペプチド直接濃縮法の開発、日本薬学会第142年会、2022/3/25-28、オンライン
17. 土肥沙弥香、高瀬翔平、尹永淑、三宅克典、矢作忠弘、伊藤昭博、井上英史、一柳幸生、CBX2 とヒストン H3 のタンパク質間相互作用を標的としたスクリーニング系の構築および天然物の探索、日本薬学会第142年会、2022/3/25-28、オンライン
18. 関根咲彩、高瀬翔平、林瀬瑠奈、則次恒太、黒川留美、市川保恵、近藤恭光、小川健司、松本健、長田裕之、吉田稔、伊藤昭博、YAP-TEAD の分子間相互作用を標的とした阻害剤探索、日本薬学会第142年会、2022/3/25-28、オンライン
19. 高瀬翔平、寛山隆、白井文幸、松岡聖二、西ヶ谷洋輔、丹羽英明、梅原崇史、中村幸夫、吉田稔、伊藤昭博、新規 G9a 阻害剤 RK-701 によるグロビンスイッチング制御機構解析、日本薬学会第142年会、2022/3/25-28、オンライン

国際学会発表：

1. Akihiro Ito, Function and regulation of novel lysine acyl modifications, The Kick-off Symposium of Core-to-Core International Collaboration, 9/22/21, Online

(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）、尹永淑（分子生物化学研究室）、一柳幸生（天然医薬品化学講座）
 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. シス테인修飾制御によるタンパク質機能調節と抗がん剤開発研究
学内研究担当者：伊藤昭博
学外共同研究機関：岡山大学
 6. 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
 7. 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
 8. 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、尹永淑（分子生物化学研究室）
学外共同研究機関：理化学研究所
 9. 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
 10. 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
 11. 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）
学外共同研究機関：理化学研究所
 12. YAP-TEAD の相互作用を阻害する化合物の探索
高瀬翔平、伊藤昭博
尹永淑（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. ヒストンメチル化酵素を標的とした血液がん治療薬の開発研究
高瀬翔平、伊藤昭博
小林大貴、原田浩徳（腫瘍医科学研究室）
2. HOXA9 を標的とした天然物由来阻害剤の探索
高瀬翔平、伊藤昭博
尹永淑（分子生物化学研究室）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 伊藤昭博、科学研究費補助金 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. 前本佑樹、科学研究費補助金 若手研究、2021-2022 年、「希少修飾を介した革新的なトランスフェリンレセプター制御メカニズムの解明研究代表者」、代表
4. 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
5. 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
6. 高瀬翔平、科学研究費補助金 特別研究員奨励費 2021 年-2023 年、「ヒストンメチル化酵素 G9a を分子標的とした疾患治療法の開発」

(5) 学会活動への参加状況

所属学会：

伊藤昭博： 日本分子生物学会、日本生化学会、日本がん分子標的治療学会 (評議員)、日本癌学会、日本薬学会、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、日本毒性学会

前本佑樹： 日本生化学会、日本農芸化学会、日本脂質生化学会

高瀬翔平： 日本がん分子標的治療学会、日本農芸化学会

則次恒太： 日本農芸化学会、日本分子生物学会、日本がん分子標的治療学会

(6) 受賞

則次恒太： 第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀演題賞

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. 「同情を含む談話」の研究. --日本人短大生と中国人日本語学習者のメールを比較して--「松本大学 教育総合研究」(第5号), 63-81 頁
2. 内藤麻緒、小林薫、萩原明子. 論文アブストラクトにおける日本人学生のメタディスコース使用：英語圏研究者との比較に基づく考察「日本英語英文学」(第31号), 19-45 頁
3. 萩原明子、小林薫、内藤麻緒. 科学論文における自己参照マーカー「we」の分析「東京薬科大学研究紀要」(第25号), 43-50 頁

国際学会発表：

1. Hagiwara, A & Kobayashi, K. A comparison of metadiscourse markers in scientific research abstracts: An interlanguage study. Paper presented at the 19th World Congress of Applied Linguistics on the Dynamics of Language, Communication and Culture in a Changing World. 2021 Aug.15-20 (Online Virtual)
2. Kobayashi, K., Hagiwara, A., Naito, M. & Arai K. The use of first-person pronoun “we” in science research articles. Paper presented at the Japan Association for Language Teaching 2021 International Conference. 2021 November 12-15 (Online Virtual)

（３）共同研究の実施状況

【学外者との共同研究】

1. 萩原明子「生命科学分野の英語コーパス研究」
共同研究者 小林薫（東京農業大学 生命科学部）内藤麻緒（聖マリアンナ医科大学）
2. 萩原明子「日本語母語話者、日本語学習者間での書き言葉の比較研究」
共同研究者 中村純子（松本大学）

（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. 萩原明子、科学研究費補助金 基盤研究（C）「科学論文に使用されるメタ

ディスコースの習得」(研究代表者 小林薫 東京農業大学) 分担 65 万円

(5) 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，LCA

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)

准教授 内田 隆 (博士 (教育学))

今日の教育改革の焦点のひとつである教員養成改革に関する研究を行っている。教員の専門性の内容が大きく変化するなかで、大学学部・大学院における教員養成の高度化、教員育成のための大学・教育委員会連携等、制度設計のグランドデザインを描く研究を行っている。またこの間の教員免許更新制による講習の実施に対して基幹的な役割を果たした (同制度は 2022 年 7 月をもって発展的解消)。本学部における理科教員養成に引き続き中心的な役割を持つ。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

内田 隆：「電気パン」実験の教育史、『東京薬科大学研究紀要』，25，1-10，2022. 3

総説：著書など

1. 田子 健ほか『「教職課程自己点検評価報告書」作成の手引き 令和4年度版 (改訂版)』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 105 頁、2022 年 2 月。
2. 内田 隆：「STS 教育と ESD—科学技術政策に市民の声をとどけるために—」，阿部治・朝岡幸彦監修 荻原彰・小玉敏也編『SDGs 時代の教育：社会変革のための ESD』，182-194，筑波書房，2022. 3

資料集等編纂：

1. 田子 健ほか『私立大学の特色ある教職課程事例集』V、一般社団法人全国私立大学教職課程協会、全 103 頁、2021 年 10 月。

2. 田子 健ほか『教員養成制度改革資料集』Ⅳ、一般社団法人全国私立大学教職課程協会、全 247 頁、2021 年 11 月。

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第 40 回記念大会シンポジウム(座長)、2021 年 5 月、玉川大学・オンライン。
2. 内田 隆：電気パンの理科実験教材としての活用の歴史，日本理科教育学会第 71 回全国大会，2021.9（群馬大学・オンライン開催）
3. 内田 隆：電気パンの歴史・教育・科学，第 50 回文理シナジー学会令和 3 年度秋の発表会，2021.11（日本橋公会堂）

（3）共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 田子 健「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教職課程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「科学技術の社会問題に関する生徒の対話・協働による共創を支援する教材開発と教員養成」，39 万円
2. 内田 隆、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 3 年度研究助成(令和 3 年 2 月研究開始) 400 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教育実習訪問指導
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（～十万塩基対が対象）では扱うことが難しかった、百万～一千万塩基対の巨大な DNA 断片（アプリケーション）が搭載可能であり、ヒト細胞やマウス個体に様々な機能を付与することができる。

1. 再生医療用ヒト人工染色体ベクター開発

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

2. ゲノムライティング基盤技術開発

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

3. 次世代バイオ医薬創成のための人工進化システム。

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

4. バイオ医薬を望みの組織に送達する新技術（AccumBody）の開発

脳、腸、筋肉組織移行性抗体と生理活性分子（抗体、増殖因子・サイトカイン、核酸等）の組み合わせにより、生理活性分子単体では達成し得なかった薬効、動態を実現し、多発性硬化症、炎症性腸疾患、Duchenne 型筋ジストロフィー等に

対して画期的な治療効果をもたらす次世代複合バイオ医薬品を創出する研究を進めている。

5. 免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立

COVID-19 の脅威を背景に、感染症に対する予防・治療薬の研究開発への社会的要請が高まっている。本研究課題では、重症化リスクの高い感染者や曝露後の予防等に有効な中和抗体療法の早期実現を目指し、独自開発した (1) 完全ヒト抗体産生動物、(2) ゲノム合成技術、(3) mRNA 創薬技術等を融合して、様々な感染症に対する予防・治療用ヒト抗体医薬候補品を迅速に創成する「Express HumAb システム」の確立に取り組んでいる。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Harada M, Akiyama A, Furukawa R, Yokobori S, Tajika E, Yamagishi A. Evolution of superoxide dismutases and catalases in Cyanobacteria: Occurrence of the antioxidant enzyme genes before the rise of atmospheric oxygen. *Journal of Molecular Evolution* 89(8): 527-543 (2021)
2. Fujiwara D, Kawaguchi Y, Togashi Y, Kinoshita I, Yatabe J, Narumi I, Hashimoto H, Yokobori S, Yamagishi A. Mutation analysis of the *rpoB* gene in the radiation-resistant bacterium *Deinococcus radiodurans* R1 exposed to space. *Astrobiology* 21(12): 1494-1504 (2021)
3. Kobayashi K, Mita H, Kebukawa Y, Nakagawa K, Kaneko T, Obayashi Y, Sato T, Yokoo T, Minematsu S, Fukuda H, Oguri Y, Yoda I, Yoshida S, Kanda K, Imai E, Yano H, Hashimoto H, Yokobori S, Yamagishi A. Space Exposure of Amino Acids and Their Precursors in the Tanpopo Mission. *Astrobiology* 21(12): 1479-1493 (2021)
4. Furukawa R, Yokobori S, Sato R, Kumagawa T, Nakagawa M, Katoh K, Yamagishi A. Amino acid specificity of ancestral aminoacyl tRNA synthetase prior to the last universal common ancestor *Commonote commonote*. *Journal of Molecular Evolution* 90(1):73-94 (2022)
5. Uno N, Takata S, Komoto S, Miyamoto H, Nakayama Y, Osaki M, Mayuzumi R, Miyazaki N, Hando C, Abe S, Sakuma T, Yamamoto T, Suzuki T, Nakajima Y, Oshimura M, Tomizuka K, Kazuki Y. Panel of human cell lines with human/mouse artificial chromosomes. *Sci Rep.* 2022 12(1):3009. doi: 10.1038/s41598-022-06814-3.
6. Satofuka H, Abe S, Moriwaki T, Okada A, Kazuki K, Tanaka H, Yamazaki

K, Hichiwa G, Morimoto K, Takayama H, Nakayama Y, Hatano S, Yada Y, Murakami Y, Baba Y, Oshimura M, Tomizuka K, Kazuki Y. Efficient human-like antibody repertoire and hybridoma production in trans-chromosomic mice carrying megabase-sized human immunoglobulin loci. Nat Commun. 2022 April 5. doi : 10.1038/s41467-022-29421-2.

総説 著書など :

1. Yamagishi A, Yokobori S, Kobayashi K, Mita H, Yabuta H, Tabata M, Higashide M, Yano H. Scientific targets of Tanpopo: Astrobiology exposure and micrometeoroid capture experiments at the Japanese Experiment Module Exposed Facility of the International Space Station. Astrobiology 21(12): 1451-1460 (2021)

国際学会発表:

1. Mita H, Yano H, Sakon I, Kebukawa Y, Kobayashi K, Tomita-Yokotani K, Nakagawa K, Sugimoto M, Milojevic T, Yamagishi A, Bessho Y, Kato H, Abe T, Endo I, Kimura S, Ong M, Yokoo T, Sato T, Nakayama M, Shiromizu M, Ohmori M, Fujita T, Suzuki T, Asano M, Hiwatashi Y, Kume A, Yokobori S, Kodaira S, Uchibori Y, Okudaira K, Imai E, Tanpopo Team. Space Exposure experiments in post-Tanpopo experiments; progress and future. 33rd International Symposium on Space Technology and Science, 2022/02-03, Beppu, Oita, Japan.

国内学会等発表 :

1. 横堀伸一、小林憲正、春山純一、火星の縦孔における生命の可能性と UZUME による探査、第 64 回宇宙科学技術連合講演会、2021/10、。
2. 横堀伸一、見渡空汰、守屋日向、全生物共通祖先 tRNA の復元、第 44 回日本分子生物学会年会、2021/12、横浜。
3. 橋本博文、横堀伸一、培養機能付き微生物曝露装置の開発、第 36 回宇宙環境利用シンポジウム、2022/01、Online。
4. 三田肇、矢野創、左近樹、小林憲正、癸生川陽子、横谷香織、中川和 道、杉本学、Tetyana Milojevic、山岸明彦、横堀伸一、別所義隆、加藤浩、阿部智子、遠藤いずみ、木村駿太、オン碧、大森正之、藤田知道、鈴木利貞、浅

- 野眞希、奥平恭子、今井栄一、ポストたんぼぼ計画の進捗状況。第 36 回宇宙環境利用シンポジウム、2022/01、Online
5. 横堀伸一、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 10 回宇宙における生命ワークショップ、2022/02、Online
 6. 古川龍太郎、横堀伸一、佐藤陸、熊川大夢、中川穂、加藤和貴、山岸明彦、最後の共通祖先コモノト以前の祖先型アミノアシル tRNA 合成酵素のアミノ酸特異性。生命の起原および進化学会第 46 回学術講演会、2022/03、Online
 7. 宇野愛海、宮本人丸、高田修汰、古本真也、黛亮太、宮崎夏美、中山祐二、尾崎 充彦、半藤千晶、阿部智志、佐久間哲史、山本卓、鈴木輝彦、中島芳浩、押村光雄、富塚一磨、香月康宏（2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市）染色体工学技術応用（1）：染色体工学技術普及に向けたヒト/マウス人工染色体を含むヒト細胞株パネルの構築、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
 8. 岸間菜々美、森脇崇史、香月加奈子、中川和奏、宇野愛海、富塚一磨、鈴木輝彦、香月康宏（2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市）染色体工学技術応用（3）：マウス人工染色体ベクターを用いた HLA クラスター保持モデルマウスの作製、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
 9. 森脇崇史、里深博幸、阿部智志、田中博志、森本佳世子、富塚一磨、押村光雄、馬場義裕、香月康宏（2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市）染色体工学技術応用（7）：完全ヒト抗体産生マウスにおける対立遺伝子排除機構の解析、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
 10. 飛知和弦輝、里深博幸、宇野愛海、Abdur Rafique、富塚一磨、伊東祐二、香月康宏（2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市）染色体工学技術応用（11）：完全ヒト抗体産生動物とファージディスプレイ法を組み合わせた治療用抗体の開発、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
 11. 若狭由布子、森脇崇史、阿部智志、矢島優子、宇野愛海、香月康宏、富塚一磨（2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市）染色体工学技術応用（12）：ヒト D 領域から化学合成した D 領域への置換による、ヒト抗体産生 Tc マウスの多様性拡張技術の開発、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
 12. 橋本七海、笹川航、宇野愛海、里深博幸、香月康宏、堀田秋津、富塚一磨（2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市）染色体工学技術応用（13）：抗体の表現型スクリーニングを可能にする、多様化誘導型抗体発現細胞ライブラリの開発、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
 13. 円子大夢、奥山優希、橋本七海、宇野愛海、石津由紀、香月康宏、堀田秋津、富塚一磨（2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市）染色体工学技術応用（14）：機能ペプチドの表現型スクリーニングを行う多様化誘導型発

現細胞ライブラリの開発、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表

14. 瀧野友紀子, 宇野愛海, 香月康宏, 伊東祐二, 冨塚一磨 (2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市) 染色体工学技術応用 (15): ヒト DMD 遺伝子全長を保持した C2C12 細胞でのエクソンスキップ評価系構築、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
15. 小野寺千紘, 宮崎夏美, 宇野愛海, 石津由紀, 若狭由布子, 黛亮太, 里深博幸, 香月康宏, 冨塚一磨 (2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市) 染色体工学技術応用 (16): ヒト人工染色体(HAC)を用いた高機能化間葉系幹細胞医薬のデザイン、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
16. 宮崎夏美、小野寺千紘、黛亮太、宇野愛海、石津由紀、竹内若菜、半藤千晶、大亀裕介、高田修太、香月康宏、冨塚一磨 (2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市) 染色体工学技術応用 (17): Housekeeping 遺伝子上流配列由来新規哺乳動物プロモーター活性増強配列の探索、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
17. 永川真也、宇野愛海、宮本人丸、大亀裕介、押村光雄、香月康宏、冨塚一磨 (2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市) 染色体工学技術応用 (18): CRISPR/Cas9 を用いたメガベーススケールの染色体切断によるヒト iPS 細胞でのトップダウン型ヒト人工染色体の構築、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表
18. 駒崎里奈, 石津由紀 1, 永川真也, 湯之前拓, 大亀裕介, 高田修太, 吉松千尋, 山崎匡太郎, 鈴木輝彦, 相澤康則, 宇野愛海, 香月康宏, 冨塚一磨 (2021 年 12 月 3 日、パシフィコ横浜、横浜市) 染色体工学技術応用 (20): 21 番染色体部分モノソミーヒト iPS 細胞の構築と、必須領域の探索、第 44 回日本分子生物学会年会、国内、ポスター発表

(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)、林亘宏 (東京工業大)
2. 「翻訳系の初期進化に関する研究: アミノ酸レパートリーと遺伝暗号表の進化」
学内代表: 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：冨塚一磨
学外代表：香月康宏（鳥取大）、鈴木輝彦（東京都医学総合研究所）、水谷英二（東大 医科学研究所）
6. 「ヒト人工染色体（HAC）ベクターによる組織再生能を高めた間葉系幹細胞の造成」
学内代表：冨塚一磨
学外代表：香月康宏（鳥取大）
7. 「動物由来成分を排除可能なヒト人工染色体ベクター構築法の開発」
学内代表：宇野愛海
学外代表：香月康宏（鳥取大）
8. 「培養細胞における多様化誘導型抗体ディスプレイシステムの開発」
学内代表：冨塚一磨
学外代表：堀田秋津（京大 iPS細胞研究所）、香月康宏（鳥取大）
9. 「完全ヒト抗体×ファージライブラリによる組織特異的移行性抗体：AccumBodyの開発と次世代複合バイオロジクスへの応用」
学内代表：冨塚一磨
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：冨塚一磨
学外代表：金子新（京大 iPS細胞研究所）、香月康宏（鳥取大）
11. 「免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立」
学内代表：冨塚一磨
学外代表：香月康宏（鳥取大）、末次正幸（立教大）、秋田英万（東北大／千葉大）
12. 「R-Spondinによる肝幹細胞を標的とした造血幹細胞移植後肝傷害の治療開発」
学内代表：冨塚一磨

学外代表：豊嶋崇徳（北海道大）

13. 「造血幹細胞移植後の免疫寛容と組織寛容の機序の解明とその制御法の開発研究」

学内代表：冨塚一磨

学外代表：豊嶋崇徳（北海道大）

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、冨塚一磨、原田浩徳、林嘉宏、小林大貴（腫瘍医科学）
4. 「緑内障を対象とした神経保護薬の探索」、宇野愛海、冨塚一磨、林秀樹（薬学部 医療薬物薬学科 応用生化学教室）

（４）学外学生、研究生受け入れ状況

客員研究員：島田治男、宮川厚夫、森屋利幸、石津由紀

（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」、320 万円、代表
2. 冨塚一磨、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. 冨塚一磨、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
4. 冨塚一磨、基盤研究（B）「造血幹細胞移植後の免疫寛容と組織寛容の機序の解明とその制御法の開発研究」、40 万円、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)、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、240 万円、代表
2. 富塚一磨、CREST、「ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出」領域、ヒト／マウス人工染色体を用いたゲノムライティングと応用、560 万円、分担
3. 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
4. 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
5. 富塚一磨、AMED-CREST 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「感染症創薬に向けた研究基盤の構築と新規モダリティ等の技術基盤の創出」研究開発領域、「免疫系ヒト化動物を活用した抗感染症ヒト抗体創成基盤の確立 (代表：富塚一磨)」、3651 万円、代表
6. 富塚一磨、東京薬科大学萌芽的研究センターユニット (代表：林秀樹)、30 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、日本分子生物学会

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

(8) 海外出張

2. 食品科学研究室

(Laboratory of Food Science and Technology)

(1) スタッフ、研究内容

教授 熊澤 義之 (博士 (水産学))

准教授 時下 進一 (博士 (農学))

助教 志賀 靖弘 (博士 (農学))

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

1. 酵素修飾による食品タンパク質の機能改質

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

2. 自然酵母菌の探索と発酵食品への応用

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

（2）研究成果の発表状況

原著論文：

1. Matsumoto, H., Miyagi, H., Nakamura, N., Shiga, Y., Ohta, T., Fujiwara, S., Tsuzuki, M., Carbonic anhydrase inhibitor induces otic hair cell apoptosis via an intrinsic pathway and ER stress in zebrafish larvae. *Toxicol Rep.* 26; 8:1937-1947 (2021).

国内学会発表：

- ・ 安藤兼邦太、赤木美柚、時下進一、熊澤義之、組換えラッカーゼによるシログチアクトミオシンの架橋 令和3年度 日本水産学会秋季大会、2021年9月（オンライン開催）
- ・ 奥村仁美、石橋大暉、志賀靖弘、時下進一、熊澤義之、魚筋肉由来組換えトランスグルタミナーゼの生産系確立 令和3年度 日本水産学会秋季大会、2021年9月（オンライン開催）
- ・ 大貫晋平、大沢陽子、松本建、時下進一、藤原祥子、Piperonyl butoxide および 1-aminobenzotriazole の水生節足動物の代謝研究への活用、令和3年度日本環境毒性学会、2021年8月（オンライン開催）
- ・ 志賀靖弘、甲殻類生物の背甲形成関連遺伝子群の分子進化生物学的解析、第57回日本節足動物発生学会、2021/7、牛久沼（オンライン）（シンポジウム「昆虫の機能多様性の獲得」・招待講演）

- ・ 大澤郁摩、時下進一、志賀靖弘、CRISPR/Cas9 によるオオミジンコ
Daphnia magna の Hox 遺伝子 *Deformed* の機能解析、日本動物学会第 92 回大会、2021/9、米子（オンライン）
- ・ 山下高廣、藤井研吾、藤藪千尋、酒井佳寿美、志賀靖弘、赤色光感受性非視覚オプシンの解析、第 59 回日本生物物理学会年会、2021/11、仙台

（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）、日本食品保蔵科学会（代議員）
- 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. 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
2. 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
3. Matsumoto, H., H. Miyagi, N. Nakamura, Y. Shiga, T. Ohta, S. Fujiwara, M. Tsuzuki: Carbonic anhydrase inhibitor induces otic hair cell apoptosis via an intrinsic pathway and ER stress in zebrafish larvae. *Toxicol. Rep.* 8: 1937-1947. (2021) doi: 10.1016/j.toxrep.2021.11.018
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*. *Commun. Biol.* 5: 19. (2022) doi: 10.1038/s42003-021-02927-z
5. Maeno, T., Y. Yamakawa, Y. Takiyasu, H. Miyauchi, Y. Nakamura, M. Ono, N. Ozaki, Y. Utsumi, U. Cenci, C. Colleoni, S. Ball, M. Tsuzuki, S. Fujiwara: One of the isoamylase isoforms, CMI294C, is required for semi-amylopectin synthesis in the rhodophyte *Cyanidioschyzon merolae*. *Front. Plant Sci.* in press

国内学会発表：

1. 石川禎治, 宮内啓喜, 岡田克彦, 藤原祥子, 都筑幹夫: *Parachlorella* 細胞の固相表面培養における光合成特性および環境応答, 第 21 回マリンバイオテクノロジー学会, 2021/5, オンライン開催
2. 大貫晋平, 大沢陽子, 松本建, 時下進一, 藤原祥子: Piperonyl butoxide および 1-aminobenzotriazole の水生節足動物の代謝研究への活用, 令和 3 年度日本環境毒性学会オンライン研究発表会, 2021/8
3. 小林直矢, 川上さつき, 永山璃祈, 山本昇吾, 犬飼菜由加, 藤原祥子: 円石藻 *Pleurochrysis* における石灰化関連遺伝子の解析, 日本植物学会第 85 回大会, 2021/9, オンライン開催
4. 宮内啓喜, 石川禎治, 須藤歩, 岡田克彦, 藤原祥子, 都筑幹夫: トレボウクシア藻綱 *Parachlorella* の固相表面上での光合成特性および環境応答, 日

本植物学会第 85 回大会, 2021/9, オンライン開催

5. 近藤美鞠, 飯島裕加里, 大滝理恵, 藤原祥子, 佐藤典裕: クロレラの混合ストレス誘導性の油脂蓄積を支える代謝基盤・エネルギー代謝と炭素代謝遺伝子発現の制御, 日本植物学会第 85 回大会, 2021/9, オンライン開催
6. 飯島裕加里, 大石裕太郎, 藤原祥子, 佐藤典裕: ヒ素ストレス条件下でのエネルギー代謝と脂質代謝の制御, 日本植物学会第 85 回大会, 2021/9, オンライン開催
7. 日吉龍典, 羽賀萌, 佐藤典裕: シアノバクテリアのリン欠乏応答 - リン脂質と細胞内リン源の量的挙動, 日本植物学会第 85 回大会, 2021/9, オンライン開催
8. 成山幸助, 野口瑤, 山田寛尚, 森河良太, 高須昌子, 藤原祥子: シアニデオシゾン由来 Branching Enzyme の粗視化 MD シミュレーションによる構造解析, 日本物理学会 2021 年秋季大会, 2021/9, オンライン開催
9. 小林直矢, 山本昇吾, 犬飼菜由加, 藤原祥子: 円石藻 *Pleurochrysis* における石灰化関連タンパク質の解析, 第 16 回バイオミネラライゼーションワークショップ, 2021/11, オンライン開催
10. 大貫晋平, 大沢陽子, 松本建, 時下進一, 藤原祥子: Piperonyl butoxide および 1-aminobenzotriazole の生態毒性試験生物の代謝研究への活用, 日本農薬学会第 46 回大会, 2021/3, オンライン開催
11. 飯島裕加里, 大石裕太郎, 藤原祥子, 佐藤典裕: ヒ素ストレス下のクロレラにおけるトリアシルグリセロール蓄積—炭素とエネルギーの代謝と関連遺伝子の発現の調節, 第 63 回日本植物生理学会年会, 2022/3, オンライン開催
12. 山川宥紀, 宮内啓喜, 前野俊樹, 中村保典, 小野雅美, 尾崎紀昭, 藤原祥子: 原始紅藻 *Cyanidioschyzon merolae* のイソアミラーゼ変異株の解析, 日本藻類学会第 46 回大会, 2022/3, オンライン開催
13. 飯島裕加里, 近藤美鞠, 大石裕太郎, 藤原祥子, 佐藤典裕: クロレラにおける As ストレス誘導性のトリアシルグリセロール蓄積—炭素とエネルギーの代謝調節, 日本藻類学会第 46 回大会, 2022/3, オンライン開催
14. 成山幸助, 野口瑤, 中島基邦, 山田寛尚, 森河良太, 高須昌子, 藤原祥子: 耐熱化 Branching Enzyme の MD シミュレーションによる構造解析, 日本物理学会第 77 回年次大会, 2022/3, オンライン開催
15. 平井一帆, 青木元秀, 西山佳孝, 都筑幹夫, 佐藤典裕: シアノバクテリア *Synechocystis* PCC 6803 が持つ 2 型ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼホモログ遺伝子 *slr2103* の機能, 第 63 回日本植物生理学会年会, 2022/3, 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、112 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。
4. ストレス応答因子の遺伝子改変動物の作出と機能解析：ストレス負荷によって発現量に変化する遺伝子の欠損、変異導入動物を作出し、生体におけるストレス応答因子の機能を解明する。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. 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, 385, 239-249.
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.
4. Yoko-O T, Komatsuzaki A, Yoshihara E, Zhao S, Umemura M, Gao XD, Chiba Y. Regulation of alcohol oxidase gene expression in methylotrophic yeast *Ogataea minuta*. *J Biosci Bioeng.* 2021, 132, 437-444. doi: 10.1016/j.jbiosc.2021.08.001. Epub 2021
5. Yun Y., Tomomi Nakano T., Fukaya H., Hitotsuyanagi Y., Nakamura M., Umetsu M., Matsushita N., Miyake K., Hiroyuki Fuchino H., Nobuo Kawahara N., Moriya F., Ito A., Takahashi Y., Inoue H. Retusone A, a Guaiane-Type Sesquiterpene Dimer from *Wikstroemia retusa* and Its Inhibitory Effects on Histone Acetyltransferase HB01 Expression. *Molecules.* 2022, 27, 2909. Doi:10.3390/molecules27092909

国際学会発表：

1. Tobari H., Takahashi Y., Aizawa M., Murayama K., Miyazaki K., Minagawa N., Hasegawa A., Hori Y. and the Pharmacists Committee of Japan Society for Tobacco Control. The effect of a train-the-pharmacist program for supporting tobacco-nicotine cessation in Japan: a quasi-experimental study. 13th Asia Pacific Conference on Tobacco or Health 2021 (APACT 2021) 2021.9. Bangkok, Thailandin (On line-Hybrid).

国内学会発表：

1. 中野春男, 畑綾乃, 石村宇里, 小杉遼, 村松拓実, 小笠原萌, 中村航汰, 宮本英奈, 梅村真理子, 高橋滋, 高橋勇二, 2型免疫応答によって誘導された腸刷子細胞と杯細胞の分化に及ぼす ATF5 欠損の影響, 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021/12, 横浜
2. 石井千陽, 中野春男, 梅村真理子, 高橋滋, 高橋勇二: 転写因子 ATF5-Hemagglutinin タグノックインマウスを用いた嗅覚器における ATF5 の機能解析, 第 44 回日本分子生物学会年会, 2021/12, 横浜
3. 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
4. 小林永和, 梅村真理子, 金子泰之, 中野春男, 高橋滋, 高橋勇二, 転写因子 ATF5 は大脳皮質発達に関与する, 第 94 回日本生化学会大会, 2021/11, Web 開催
5. 星野考郁, 梅村真理子, 本郷琳太郎, 島原喜子, 中野春男, 高橋滋, 高橋勇二, 大脳皮質発達期の神経細胞の移動と中心体機能における転写因子 ATF5 の役割, 第 94 回日本生化学会大会, 2021/11, Web 開催
6. 戸張裕子, 高橋勇二 大学における無煙環境推進活動, 第 15 回日本禁煙学会学術総会、2021/10、大分
7. 戸張裕子, 高橋勇二 COVID-19 予防における薬剤師の活躍と禁煙支援の可能性, 第 15 回日本禁煙学会学術総会、2021/10、大分

その他講演会：

1. 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）
2. 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「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）
2. 学部内共同研究「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）
3. 学部内共同研究「転写因子の制御活性を標的とした天然物の探索」
 研究代表者 尹 永淑（分子生物化学研究室）
 共同研究者 高橋 滋

（４）学外学生、研究生受け入れ状況

客員研究員：山崎高志

（５）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 梅村真理子、基盤研究（C）「大脳皮質の構築が異常の原因となる自閉症発症の分子機構の解明」、91 万円、代表

（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、

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))

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

1) シロイヌナズナの呼吸系と光合成系の相互作用の強光応答性の解析

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 は強光ストレス下で発現誘導されることが知られているが、呼吸鎖タンパク質の発現応答性にもエコタイプ間に違いがあると考えられる。しかしその生理的機構には不明な点が多い。葉に強光処理を施し、エコタイプ間における強光ストレスへの呼吸鎖の応答戦略や呼吸鎖と光合成系の相互作用の違いを解析した。

2) シロイヌナズナの光合成速度の温度依存性のエコタイプ間差の解析

シロイヌナズナの光合成速度はエコタイプ間で温度依存性が異なり、低温生育地由来のエコタイプは低温下でも高い光合成速度を維持できる。その低温順化能力に光合成系の鍵となる酵素 (Rubisco) の特性が影響している可能性を検討した。

3) インテルメディアマオウ栽培において異なる施肥条件が光合成速度に及ぼす影響

漢方生薬マオウは近年日本国内での栽培供給の必要性が高まっている。原植物のマオウ属植物は葉が退化し、外観での生育診断が難しいため、非破壊的な診断が求められている。異なる施肥条件で栽培したインテルメディアマオウの草質茎の光合成速度の複数のパラメータを非破壊的に測定し、施肥条件間での比較を行った。

4) 林床植物の土壌呼吸由来 CO₂ の光合成利用とその季節変化

地表近くに葉を展開する絶滅危惧種の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 CO₂ の影響を大きく受けると考えられる。そこで、光合成にどの程度呼吸由来 CO₂ が利用されているか定量的に評価した。地表近くと、地上 25 cm における CO₂ 濃度などの環境の季節変化を昨年度に続き 4 月から 2 ヶ月ごとに測定した。同時にタマノカンアオイの葉の光合成特性を測定した。得られた光合成曲線をもとに、季節ごとにどの程度土壌呼吸由来 CO₂ が光合成に利用されているのかを評価した。

5) 葉における CO₂ 拡散と水分特性の解析

葉は光合成に必要な CO₂ を取り込む際に多くの H₂O を失うが、適切にそのバランスを調整している。本年度はシロイヌナズナの H₂O/CO₂ 透過型チャンネル膜タンパク質のアクアポリン (PIP) の変異体、C3/C4 フラベリアを用いて大気の蒸散要求量が異なるときの、葉における CO₂ 拡散コンダクタンスと水分特性の変化を調べた。

6) 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。日中は光刺激により気孔開口レベルの大部分が決定されるが、光刺激のない夜間は葉の水ポテンシャルにより気孔開口レベルが決まるという仮説を立て、検証した。検証には気孔応答性変異体を用いて、気孔開口レベルの制御機構にも注目した。

7) 水孔からの溢液現象と葉の通水性との関係の解析

高湿度環境では葉の周縁部にある気孔に類似した組織、水孔から水が排出される溢液現象がみられる。溢液は根圧によると考えられているが、水の出口である葉の気孔や、水の流れを決める葉の通水性との関係は分かっていない。そこで、溢液現象の観察しやすいイチゴを用いて、葉の成長過程における溢液のしやすさや根圧、葉の水分特性などを測定した。

8) その他

水生植物の浮葉の表皮組織の hydropote の機能、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、薬用植物オウレンの葉の光合成系の季節変化などを調べた。

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

- 1) Funayama-Noguchi S, Shibata M, Noguchi K, Terashima I (2021)
Effects of root morphology, respiration and carboxylate exudation on carbon economy in two non-mycorrhizal lupines under phosphorus deficiency. *Plant, Cell and Environment*, **44**, 598-612.
- 2) Inoue T, Noguchi K (2021) Theoretical analysis of temperature-dependent model of respiratory O₂ consumption using the kinetics of the cytochrome and alternative pathways. *New Phytologist*, **229**, 1810-1821.
- 3) Otsuka K, Mamiya A, Konishi M, Nozaki M, Kinoshita A, Tamaki H, Arita M, Saito M, Yamamoto K, Hachiya T, Noguchi K, Ueda T, Yagi Y, Kobayashi T, Nakamura T, Sato Y, Hirayama T, Sugiyama M (2021)
Temperature-dependent fasciation mutants provide a link between mitochondrial RNA processing and lateral root morphogenesis. *eLife*, **10**, e61611.
- 4) Takagi D, Ishiyama K, Suganami M, Ushijima T, Fujii T, Tazoe Y, Kawasaki M, Noguchi K, Makino A (2021) Manganese toxicity disrupts indole acetic acid homeostasis and suppresses the CO₂ assimilation reaction in rice leaves. *Scientific Reports*, **11**, 20922.
- 5) Takahashi Y, Wada S, Noguchi K, Miyake C, Makino A, Suzuki Y (2021)
Photochemistry of photosystems II and I in rice plants grown under different N levels at normal and high temperature. *Plant and Cell Physiology*, **62**, 1121-1130.

総説（英文・査読付き）：

- 1) Flexas J, Clemente-Moreno MJ, Bota J, Brodribb TJ, Gago J, Mizokami Y, Nadal M, Perera-Castro AV, Roig-Oliver M, Sugiura D, Xiong D, Carriqui M (2021) Cell wall thickness and composition are involved in photosynthetic limitation. *Journal of Experimental Botany*, **72**, 3971-3986.

国内学会発表：

1. 高井菜々咲, 野口 航, 溝上 祐介「シロイヌナズナにおける暗所の気孔コンダクタンスと葉の水分特性の関係の解析」第 63 回日本植物生理学会年会 2022/3/22-24 (オンライン開催)
2. 野口 航, 徳田晴香, 金田ひなた, 御影雅幸, 三宅克典「インテルメディアマオウ栽培において異なる施肥条件が光合成速度に及ぼす影響」薬用植物栽培研究会第 3 回研究総会 2021/12/4 (オンライン開催)
3. 野口 航, 山田悠介, 井上智美「呼吸による酸素消費速度の温度依存性のシロイヌナズナのエコタイプ間の比較解析」日本植物学会第 85 回大会 2021/9/16-20 (オンライン開催)
4. 溝上祐介, 土ヶ内理乃, 白石優希, 野口 航「C3・C4 フラベリアの気孔応答と光合成応答における葉の水分特性の役割の解析」日本植物学会第 85 回大会 2021/9/16-20 (オンライン開催)
5. 吉田一翔, 溝上祐介, 野口 航「シロイヌナズナの葉の光合成速度の低温順化能力のエコタイプ間差」日本植物学会第 85 回大会 2021/9/16-20 (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. 溝上祐介、研究活動スタート支援 「個葉レベルの H_2O/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

なし

(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）、日本生態学会、日本光合成学会（常任幹事）、薬用植物栽培研究会

溝上 祐介 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や電気制御発酵、バイオマスエネルギー有効利用技術として普及するメタン発酵や微生物電気分解による水素生産、などに関する応用研究を行っている。

近年、人間社会を持続可能にする必要性が広く社会で議論されるようになり、バイオテクノロジーの貢献も期待されている。そこで我々は、ここ示す研究を“サステイナブルバイオテクノロジー”と総称し、それらの社会への普及活動を行っている。

1) 電気化学活性菌の代謝制御機構等の解明

電気化学活性菌は、他の生物はもたない細胞外電子伝達系と呼ばれるタンパク質複合体を持っている。これが細胞内外での電子のやり取りを可能にしており、その結果、代謝で発生する電子を電極に流して発電したり、電極から電子を受けとって細胞内の代謝に利用したりすることができる。この際に、電極上にバイオフィームを形成することが重要である。そこで当研究室では、シュワネラ菌の細胞外電子伝達機構やバイオフィーム形成機構の解明を目指した研究を行っている。最近の成果として、シュワネラ菌のバイオフィーム形成に関与する細胞内情報伝達物質合成酵素をコードする遺伝子を発見し、この遺伝子の発現を増強してバイオフィームの形成を促進することで発電量を増加

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

2) 電気化学活性菌を用いた食品廃棄物の処理

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

3) 電気化学活性菌を用いた有用物質生産

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

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

4) 日本科学未来館サステイナブルバイオテクノロジープロジェクト

上記のように電気化学活性菌は様々な形で産業利用できる微生物である。また、土壌、底泥、動物の腸内などの様々な環境に生息し、多様な種が存在すると考えられるようになっている。そこで、環境中から未知の電気化学活性菌を単離・培養できれば新たな産業応用に繋がると考え、当研究室では日本科学未来館に協力いただき、「スーパー発電菌をみんなでさがそうプロジェクト」を開始した。このプロジェクトでは、泥電池とい

う泥中の微生物を利用した簡単な発電装置を全国からプロジェクトに応募してきた参加者に配布し、各地で泥電池を用いた発電実験をおこなっていただく。その後、高い出力の泥電池を当研究室に送っていただき、それらから電気化学活性菌（発電菌）を単離する。これにより、新種の電気化学活性菌や高活性のものを単離していく予定である。

（２）研究成果の発表状況

原著論文：

1. 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
2. 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
3. Nagoya M, Kouzuma A, Watanabe K (2021) Codh/Acs-deficient methanogens are prevalent in anaerobic digesters. Microorganisms 9:2248
4. Yamada S, Kouzuma A, Watanabe K (2022) Development of a CRISPR interference system for selective gene knockdown in *Acidithiobacillus ferrooxidans*. J. Biosci. Bioeng. 133:105-109.

総説、著書、等：

1. 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
2. Kouzuma A (2021) Molecular mechanisms regulating the catabolic and electrochemical activities of *Shewanella oneidensis* MR-1. Biosci Biotechnol Biochem. doi: 10.1093/bbb/zbab088
3. 土屋美愉、川南朱里、落合一太、渡邊一哉（2021）発電菌利用の研究開発動向と今後の展望. バイオエネルギー再燃（シーエムシー出版）
4. 土屋美愉、渡邊一哉（2021）植物を利用した微生物発電. 微生物による発電・水素生産（シーエムシー出版）
5. 落合一太、川南朱里、渡邊一哉（2021）微生物電気分解槽による水素生産. 微生物による発電・水素生産（シーエムシー出版）
6. Yamada S, Takamatsu Y, Ikeda S, Kouzuma A, Watanabe K. (2022) Towards application of electro-fermentation for the production of value-added chemicals from biomass feedstocks. Front. Chem. 9:805597

学会発表：

1. 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)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. Yuki Takamatsu, Atsushi Kouzuma, Kazuya Watanabe. Fermentative succinate production from glucose by an engineered *Shewanella oneidensis* strain. World Microbe Forum, 6 月 20 日 (オンライン発表)
6. Sota Ikeda, Atsushi Kouzuma, Kazuya Watanabe. Supplementation with tryptone enables the fermentative growth of *Shewanella oneidensis* on sugars. World Microbe Forum, 6 月 20 日 (オンライン発表)
7. Yugo Tanaka, Atsumi Hirose, Atsushi Kouzuma, Kazuya Watanabe. Development of electrogenetics for facilitating electro-fermentation. World Microbe Forum, 6 月 20 日 (オンライン発表)
8. Shohei Yamada, Atsushi Kouzuma, Kazuya Watanabe. Development of a CRISPR interference system for specific and efficient gene knockdown in *Acidithiobacillus ferrooxidans*. World Microbe Forum, 6 月 20 日 (オンライン発表)
9. 田中勇吾, 廣瀬篤弥, 高妻篤史, 渡邊一哉. 電気遺伝学の開発に向けた電極電位応答性プロモーターの同定. 環境バイオテクノロジー学会 2021 年度大会, 9 月 2 日 (オンライン発表)
10. 池田壮汰, 高妻篤史, 渡邊一哉. *Shewanella oneidensis* の発酵能力の検証. 日本農芸化学会 2022 年度大会, 3 月 17 日 (オンライン発表)
11. 土屋美愉、高妻篤史、渡邊一哉. 低電位電極存在下における *Aeromonas hydrophila* の代謝発現変動. 日本農芸化学会 2022 年度大会, 3 月 17 日 (オンライン発表)
12. 山田祥平, 高妻篤史, 渡邊一哉. 遺伝子改変鉄酸化細菌によるアンモニアの電気

合成. 日本農芸化学会 2022 年度大会, 3 月 18 日 (オンライン発表)

依頼講演・招待講演、等：

1. 渡邊一哉. 微生物で電気をつくる？バイオテクノロジーがひらく持続可能な社会. 8 月 22 日 (Youtube live, Miraikan channel)
2. 渡邊一哉. 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, 9 月 13 日 (オンライン講演)
3. 山田祥平, 高妻篤史, 渡邊一哉. 電気化学活性を持つ鉄酸化細菌の産業利用に向けて. 日本微生物生態学会第 34 回大会, 10 月 30 日 (オンライン講演)
4. Atsushi Kouzuma, Shohei Yamada, Kazuya Watanabe. Bioelectrochemical nitrogen fixation by engineered chemolithotrophic bacteria. International Conference on Materials and Systems for Sustainability, 11 月 5 日 (オンライン講演)
5. 渡邊一哉. バイオインダストリー協会 発酵と代謝研究会 第 2 回勉強会. 微生物電気分解による水素生産. 11 月 22 日 (オンライン講演)
6. 渡邊一哉. 野田市市民セミナー 「気候変動時代に生きる」見て聞いて考えよう！気候、防災、エコ生活. 「地球温暖化を緩和するには・・・」微生物を活用したエコ生活. 12 月 10 日
7. 山田翔平. 微生物触媒を用いた電気と空気からの持続的物質生産. 日本農芸化学会 2022 年度大会産学官学術交流フォーラム, 3 月 18 日 (オンライン講演)

(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. 高妻篤史、基盤研究 (B) 「電気化学活性バイオフィルムの制御に関する基盤研究」
代表

(5) その他の資金の導入状況

1. 高妻篤史、渡邊一哉、科学技術振興機構未来社会創造事業 (探索研究) 「電気制御発酵による長鎖多価アルコール生産法の開発」
2. 高妻篤史、公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団第 32 回研究助成「電気遺伝学による電気化学活性バイオフィルムの制御と高機能化」
3. 渡邊一哉、発酵研究所大型研究助成「電気で微生物の代謝を制御する：電気遺伝学の創生」

(6) 受賞

1. 池田壮汰、ASM Student and Postdoctoral Travel Award、World Microbe Forum

(7) 学会活動等への参加状況

- 渡邊一哉 日本微生物生態学会(評議員)、日本農芸化学会、American Society for Microbiology, International Society for Microbial Ecology
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. R I 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。本研究室では、特に高度好熱菌を研究材料とし、そのゲノム改変技術を開発してきた。その技術を用いて好熱菌特有のポリアミンの機能解析や滑走運動のメカニズムの解明などを行っている。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. 高度好熱菌の線毛運動の解明
2. 好熱菌特異的なポリアミンの機能解析
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. Sakamoto, A., Tamakoshi, M., Moriya, T., Oshima, T., Takao, K., Sugita, Y., Furuchi, T., Niitsu, M., Uemura, T., Igarashi, K., Kashiwagi, K., Terui, Y. Polyamines produced by an extreme thermophile are essential for cell growth at high temperature. *J. Biochem.* (in press)

国内学会発表：

1. 前川 真澄、右田 恵、依田 ひろみ、玉腰 雅忠、小池あゆみ
「*Thermus thermophilus* IV 型線毛複合体の ATP 加水分解酵素に誘導される構造変化と機能解析」

第 44 回日本分子生物学会年会、2021/12、横浜

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「高度好熱菌が産生するポリアミンの機能解析」
学内代表者：玉腰 雅忠
学外代表者：照井 祐介（千葉科学大学 薬学部）
2. 「高度好熱菌の線毛に関する研究」
学内代表者：玉腰 雅忠
学外代表者：小池 あゆみ（神奈川工科大学 応用バイオ科学部）

(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学会（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

講師 佐藤 礼子 (博士 (理学))

講師 米田 敦子 (博士 (理学))

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. Tsujita K, Satow R, Asada S, Nakamura Y, Arnes L, Sako K, Fujita Y, Fukami K, Itoh T. Homeostatic membrane tension constrains cancer cell dissemination by counteracting BAR protein assembly. *Nature Commun.*, 12, 5930. (2021) doi: 10.1038/s41467-021-26156-4.
2. Shibuya T, Kamiyama A, Sawada H, Kikuchi K, Maruyama M, Sawado R, Ikeda N, Asano K, Kurotaki D, Tamura T, Yoneda A, Imada K, Satoh T, Akira S, Tanaka M, Yotsumoto S. Immunoregulatory Monocyte Subset Promotes Metastasis Associated With Therapeutic

Intervention for Primary Tumor. *Front Immunol.* 7, 663115.
(2021) doi: 10.3389/fimmu.2021.663115.

特許出願：

発明者；深見希代子、佐藤礼子 出願人：国立研究開発法人科学技術振興機構

出願番号：特願 2021-126154「膵臓がん及び胆管がんの治療のための医薬用組成物」出願日：令和3年7月30日

国内学会等発表：

1. 栗村 緑、米田敦子、深見希代子、細胞膜外葉 PIP_2 の動態解析とその細胞機能、第73回日本細胞生物学会大会、2021/6、web開催
2. 池尾乃衣、佐藤礼子、深見希代子、Mechanism of Epithelial Maintenance by Phospholipase C Delta 1 in Colorectal Cancer Cells. 第80回日本癌学会学術総会、2021/9、横浜
3. 相賀優那、佐藤礼子、深見希代子、Functional analysis of ZIC5 in pancreatic adenocarcinoma and cholangiocarcinoma. 第80回日本癌学会学術総会、2021/9、横浜
4. 栗村 緑、米田敦子、深見希代子、細胞膜外葉イノシトールリン脂質 PIP_2 依存的細胞接着の特徴づけ、第94回日本生化学会大会、2021/11、web開催

(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 LTT バイオファーマ

「がん細胞をターゲットとした核酸医薬の開発」

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)

(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. 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」130万円(直接経費100万円)、代表
2. 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」520万円(直接経費400万円)、代表

(5) その他の資金の導入状況

1. 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
2. 深見希代子、佐藤礼子、株式会社LTTバイオフィーマ共同研究費
3. 米田敦子、公益財団法人日本応用酵素協会「細胞接着・遊走制御機に関わる細胞膜脂質反転酵素の解析」50万円、代表
4. 佐藤礼子、公益財団法人小柳財団研究助成金、「表皮ケラチノサイトの健全性維持機構の解明」100万円、代表

(6) 学会活動への参加状況、外部委員等

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

2. 再生医科学研究室

(Laboratory of Regenerative Medicine)

(1) スタッフ、研究内容

教授 山口 智之 (博士 (医学))
講師 福田 敏史 (博士 (医学))
助教 長島 駿 (博士 (生命科学))

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

- 1) iPS 細胞からの臓器創出と医療応用に関する研究
- 2) 精神疾患の分子基盤に関する研究
- 3) ミトコンドリア生物学に関する研究

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Yamazaki K, Kubara K, Ishii S, Li P, Dairiki R, Hihara T, Ishizuka Y, Izumi Y, Kumai M, Kamisako T, Ishizaki H, Sato H, Masaki H, Mizuno N, Mitsuhashi K, Ito M, Hamanaka S, Yamaguchi T, Watanabe M, Sugiyama F, Nakauchi H.
In vitro and in vivo functions of T cells produced in complemented thymi of chimeric mice generated by blastocyst complementation. Sci Rep. 2022 Feb 25;12(1):3242.
2. Sone M, Nakamura S, Umeda S, Ginya H, Oshima M, Kanashiro MA, Paul SK, Hashimoto K, Nakamura E, Harada Y, Tsujimura K, Saraya A, Yamaguchi T, Sugimoto N, Sawaguchi A, Iwama A, Eto K, Takayama N. Silencing of p53 and CDKN1A establishes sustainable immortalized megakaryocyte progenitor cells from human iPSCs. Stem Cell Reports. 2021 Dec 14;16(12):2861-2870.

3. Harada S, Ando M, Ando J, Ishii M, Yamaguchi T, Yamazaki S, Toyota T, Ohara K, Ohtaka M, Nakanishi M, Shin C, Ota Y, Nakashima K, Ohshima K, Imai C, Nakazawa Y, Nakauchi H, Komatsu N.
Dual-antigen targeted iPSC-derived chimeric antigen receptor-T cell therapy for refractory lymphoma.
Mol Ther. 2021 Oct 8:S1525-0016(21)00500-1.
4. Okuda S, Sato M, Kato S, Nagashima S, Inatome R, Yanagi S, Fukuda T.
Oscillation of Cdc20-APC/C-mediated CAMDI stability is critical for cortical neuron migration.
J Biol Chem. 2021 Aug;297(2):100986.
5. Ito N., Takahashi T., Shiiba I., Nagashima S., Inatome R., Yanagi S.
MITOL regulates phosphatidic acid-binding activity of RMDN3/PTPIP51.
J Biochem. 2021 Dec 29;mvab153

国内学会発表：

(口頭発表)

1. 第42回日本炎症・再生医学会 2021年7月7日～8日
特別講演
演者：中内 啓光, 西村 俊哉, 正木 英樹, 山口 智之
演題：臓器ニッチおよび細胞競合ニッチを利用した異種個体内での移植臓器作出
2. 第94回日本生化学会大会 2021年11月3日～5日
シンポジウム「個体と臓器のスケーリング機構」招待講演
演者：山口智之
演題：Organ scaling using interspecies blastocyst complementation
3. 第103回日本獣医麻酔外科学会オンライン学術集会 2022年3月18～20日
特別企画「機能再建外科」招待講演
演者：山口智之
演題名：「キメラ動物を用いた異種移植による臓器再生医療の最前線」

4. 第21回日本再生医療学会総会 2022年3月19日
シンポジウム49「再生医療時代の免疫制御」招待講演
演者：山口智之
演題名：異種間キメラにおける免疫反応
5. 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム 2021年9月11日
Symposium3 「Bioenergetics」招待講演
演者：長島駿
演題名：Arf1/PI(4)KIII β -generated PI(4)P drives mitochondrial division
6. 第94回日本生化学会大会 2021年11月3日
受賞公演
演者：長島駿
演題名：ミトコンドリア-オルガネラ間コンタクトの制御機構と生理機能
7. 第44回日本分子生物学会年会 (MBSJ2021) 2021年12月2日
ワークショップ2AW-08「多様なミトコンドリアの戦略：強く健康なオルガネラ構築に向けて」
演者：長島駿
演題名：Arf1/PI(4)KIII β -generated PI(4)P drives mitochondrial division

(3) 共同研究の実施状況

学外：

(国内)

1. 「新規膵がんオルガノイドの創出」
学内：山口智之、学外代表：谷口英樹（東京大学）
2. 「新規 PLC の神経細胞移動における機能解析」
学内：福田敏史、学外代表：中村由和（東京理科大学）
3. 「新規セマフォリンのスパイン形成における機能解析」
学内：福田敏史、学外代表：谷口雅彦（札幌医科大学）
4. 「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）

5. 「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）
6. 「尿細管におけるミトコンドリアダイナミクスの解析」
学内：長島 駿、学外代表：小幡 史明（RIKEN BDR）

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. 「嚢胞生線維症の新規病態メカニズムの解明と創薬ツールの開発」
長島駿、共同研究：岸本久直（薬物動態制御学教室）

（４）文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 山口智之、基盤研究（B）「動物発生環境を利用したヒト臓器創出」直接経費 559 万円（代表）
2. 山口智之、基盤研究（B）「染色体移植によるヒトトリソミーモデルマウスの開発」100 万円（分担）
3. 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 110 万円、代表
4. 長島駿、基盤研究（C）、「ミトコンドリア動態制御因子による褐色脂肪細胞の分化制御機構の解明」、直接経費 120 万円、代表

（５）その他の資金の導入状況

1. 山口 智之、公益財団法人アステラス病態代謝研究会
2. 長島 駿、大正製薬株式会社
3. 長島 駿、公益財団法人第一三共生命科学研究振興財団
4. 長島 駿、日本私立学校振興・共済事業団
5. 長島 駿、公益財団法人武田科学振興財団
6. 長島 駿、公益財団法人住友財団
7. 長島 駿、公益財団法人上原記念生命科学財団

（６）学会活動への参加状況

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

福田敏史 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. 長島駿 : 2021年度 日本生化学会奨励賞（公益社団法人日本生化学会）
2. 長島駿 : 2021年度 東京薬科大学水島昭二記念研究賞（東京薬科大学）

3. 分子細胞生物学研究室

(Laboratory of Molecular Cell Biology)

(1) スタッフ、研究内容

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

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

現在のプロジェクトは以下のとおりである。

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

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Murata, M., Kanamori, R., Kitao, T., Kubori, T., Nagai, H., Tagaya, M., and Arasaki, K. Requirement of phosphatidic acid binding for distribution of the bacterial protein Lpg1137 targeting syntaxin 17. *J Cell Sci.* **135**, jcs259538 (2022).
2. Kato, S., Arasaki, K., Tokutomi, N., Imai, Y., Inoshita, T., Hattori, N., Sasaki, T., Sato, M., Wakana, Y., Inoue, H., and Tagaya M. Syntaxin 17,

an ancient SNARE paralog, plays different and conserved roles in different organism. *J. Cell Sci.* **134**, jcs258699 (2021).

総説：

1. Wakana, Y., and Campelo, F. The PKD-Dependent Biogenesis of TGN-to-Plasma Membrane Transport Carriers. *Cells* **10**, 1618 (2021).

国内学会発表：

1. 林楽人、神田拓、多賀谷光男、井上弘樹、Tks5 によるがん細胞の接着斑と浸潤突起の制御、第44回日本分子生物学会大会、2021/12、横浜
2. 新崎恒平、レジオネラは Rab カスケードを利用してレジオネラ含有小胞 (LCV) を小胞体へと移行させる、第94回日本生化学会大会、2021/11、横浜 (on-line)
3. 新崎恒平、レジオネラによる宿主輸送経路の多彩な制御機構、第31回・フォーラム・イン・ドージン、2021/08、on-line
4. 新崎恒平、レジオネラ感染における LCV リモデリング及び小胞体移行機構、第21回 Pharmaco-Hematology、2021/05、on-line

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「線虫における Stx17 の役割」
学内研究代表者 多賀谷光男
学外研究代表者 佐藤美由紀 (群馬大学生体調節研究所教授)
2. 「レジオネラ含有小胞 (LCV) の細胞内輸送機構の解明」
学内研究代表者 新崎恒平
学外研究代表者 永井宏樹 (岐阜大学医学部教授)
3. 「乳がん患者における転移浸潤関連タンパク質の発現機構解明研究」
学内研究代表者 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)
4. 「血管新生時の細胞外微小環境形成機構の解明」
学内研究代表者 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)

5. 「オルガネラコンタクトを介した構成性分泌制御メカニズムの解明」
学内研究代表者 若菜裕一
学外研究代表者 Felix Campelo (ICFO-Institut de Ciencies
Fotoniques, Independent Senior Research Fellow)

(4) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 多賀谷光男、基盤研究 (B)、「栄養状態によって変化する syntaxin17 の機能と機能変換機構」、767 万円 (直接経費 590 万円)、代表
2. 新崎恒平、学術変革領域研究 (B)、「レジオネラの宿主細胞内における自己化 PLAMP の解明」、1495 万円 (直接経費 1150 万円)、代表
3. 新崎恒平、学術変革領域研究 (B)、「PLAMP 班研究のマネジメントと研究支援」、30 万円、分担
4. 井上弘樹、基盤研究 (B)、「がん細胞の増殖、浸潤転移を促進する小胞輸送 - 細胞骨格ネットワークの解明」、468 万円 (直接経費 360 万円)、代表
5. 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) その他の資金の導入状況

1. 若菜裕一、武田科学振興財団ライフサイエンス研究助成、「オルガネラコンタクトによる構成性分泌制御」、200 万円、代表
2. 若菜裕一、第一三共生命科学研究振興財団海外共同研究支援助成、「オルガネラコンタクトを介した構成性分泌制御メカニズムの解明」、50 万円、代表

(6) 学会活動への参加状況

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

4. 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- β 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- β ファミリーシグナルの役割

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Kamachi, K., Ureshino, H., Watanabe, T., Yoshida, N., Yamamoto, Y., Kurahashi, Y., Fukuda-Kurahashi, Y., Hayashi, Y., Hirai, H., Yamashita, S., Ushijima, T., Okada, S., Kimura, S. Targeting DNMT1 by demethylating agent OR-2100 increases tyrosine kinase inhibitors-sensitivity and depletes leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia. *Cancer Letters*, 526:273-283
2. Masuda, T., Maeda, S., Shimada, S., Sakuramoto, N., Morita, K., Koyama, A., Suzuki, K., Mitsuda, Y., Matsuo, H., Kubota, H., Kato, I., Tanaka, K., Takita, J., Hirata, M., Kataoka, T.R., Nakahata, T., Adachi, S., Hirai, H., Mizuta, S., Naka, K., Imai, Y., Kimura,

- S., Sugiyama, H., Kamikubo, Y. RUNX1 transactivates BCR-ABL1 expression in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Science*, 113(2):529-539
3. Cho, K., Ushiki, T., Ishiguro, H., Tamura, S., Araki, M., Suwabe, T., Katagiri, T., Ohashi, R., Ajioka, Y., Shimizu, I., Okuda, S., Masuko, M., Nakagawa, Y., Hirai, H., Alexander, W.S., Shimano, H. and Sone, H. Altered microbiota by a high-fat diet accelerates lethal myeloid hematopoiesis associated with systemic Socs3 deficiency. *iScience*, 24(10):103117
 4. Fukasawa, K., Hanada, K., Ichikawa, K., Hirashima, M., Takagi, T., Itoh, S., Watabe, T., and Itoh, F.*. Endothelial-specific depletion of TGF- β signaling affects lymphatic function. *Inflamm Regen.*, 14:31 (2021).
 5. Ozawa, T., Morikawa, M., Morishita, Y., Ogikubo, K., Itoh, F., Koinuma, D., Nygren, PÅ. and Miyazono, K*. Systemic administration of monovalent follistatin-like 3-Fc-fusion protein increases muscle mass in mice. *iScience*, 24:102488 (2021).
 6. Tang, Y., Xu, Q., Hu, L., Feng, X., Yokota, A., Wang, W., Zhan, D., Krishnamurthy, D., Ochayon, DE., Wen, L., Huo, L., Zeng, H., Luo, Y., Huang, LF., Wunderlich, M., Zhang, J., Vivier, E., Zhou, J., Waggoner, SN., Huang, G. Tumor Microenvironment-Derived Spondins Enhance Antitumor Immunity to Suppress Tumor Growth and Sensitize for Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*, 11(12):3142-3157 (2021).

国際学会発表：

1. Sugimoto N., Kanda J., Nakamura S., Kitano T., Hishizawa M., Kondo T., Shimizu S., Shigemasa A., Hirai H., Tada H., Minami M., Watanabe N., Nogawa M., Handa M., Tani Y., Takaori-Kondo A., Eto K. The First-in-Human Clinical Trial of iPSC-Derived Platelets (iPLAT1): Autologous Transfusion to an Aplastic Anemia Patient with Alloimmune Platelet Transfusion Refractoriness. 63rd ASH annual meeting and exposition. 2021年12月11日(Atlanta, USA)
2. Itoh, F. TGF- β /BMP signal balance maintains vascular homeostasis. TGF- β Meeting in Uppsala. 2021年8月25日

国内学会発表：

1. 深沢薫平, 花田賀子, 市川圭, 高木尊大, 伊東進, 平位秀世, 伊東史子.
TGF- β シグナルが与えるリンパ管機能・恒常性維持への影響 第29回 日本血管生物医学会、12月10日 久留米
2. Itoh, F. Disruption of Endothelial TGF- β /BMP signal balance impairs vascular homeostasis. シンポジスト口演 12月2日 第44回 日本分子生物学会 横浜
3. 花田賀子, 齋藤裕紀, 宮本樹, Murcus Fruttiger, 平位秀世, 伊東史子.
血管内皮細胞特異的 TGF- β シグナルの欠損が血管に与える影響. 11月5日 第94回 日本生化学会大会 横浜
4. 伊東史子. リンパ管機能維持における TGF- β シグナルの役割. シンポジストオーガナイザー 口演 11月4日 第94回 日本生化学会大会 横浜
5. 伊東史子. 腫瘍転移経路における TGF- β シグナルの役割. シンポジスト口演 6月5日 第44回 日本リンパ学会 岡山

(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- β ファミリーシグナルによる血管恒常性制御機構の解明」
学内研究代表者 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. 「葉酸結合シクロデキストリンの脳室内浸潤白血病モデルへの治療効果」
 学内研究代表者 横田 明日美
 学外研究代表者 木村 晋也（佐賀大学）
6. 「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 B、「慢性炎症下の造血幹細胞制御におけるストレス造血制御因子 C/EBP β の機能解明」、400 万円、代表
2. 平位 秀世、挑戦的萌芽、「新規単球の分化制御機構と機能の解明」、220 万円、代表
3. 平位 秀世、基盤研究 C「形質転換時の代謝リプログラミングにおける C/EBP β の機能解明と治療戦略の開発」、10 万円、分担
4. 伊東 史子、基盤研究 C、「血管内皮細胞の恒常性制御における TGF- β ファミリーの役割解明」、143 万円、代表
5. 横田 明日美、基盤研究 C「形質転換時の代謝リプログラミングにおける C/EBP β の機能解明と治療戦略の開発」、120 万円、代表
6. 横田 明日美、基盤研究 B、「慢性炎症下の造血幹細胞制御におけるストレス造血制御因子 C/EBP β の機能解明」、100 万円、分担（代表者 平位秀世）
7. 横田 明日美、挑戦的萌芽、「新規単球の分化制御機構と機能の解明」、50 万円、分担（代表者 平位秀世）

(6) その他の資金の導入状況

1. 伊東 史子、Scientific Research Network WOG Flanders 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)
2. 横田 明日美、日本血液学会助成金 2021 年度研究助成、「ストレス造血の発
動と収束のプロセスにおける造血モードのスイッチ切り替え機構の解明」、
30 万円、代表

(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

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

5. 腫瘍医科学研究室

(Laboratory of Oncology)

(1) スタッフ、研究内容

教授 原田浩徳 (博士 (医学))
准教授 林 嘉宏 (博士 (医学))
助教 小林大貴 (博士 (理学))

骨髄異形成症候群や白血病などの造血器腫瘍における発症機序の解明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. Sadato D, Hirama C, Kaiho-Soma A, Yamaguchi A, Kogure H, Takakuwa S, Ogawa M, Doki N, Ohashi K, Harada H, Oboki K, Harada Y. Archival bone marrow smears are useful in targeted next-generation sequencing for diagnosing myeloid neoplasms. PLoS One. 2021 Jul 23;16(7):e0255257. doi: 10.1371/journal.pone.0255257. eCollection 2021. PMID: 34297770

(査読あり)

2. Ureshino H, Kurahashi Y, Watanabe T, Yamashita S, Kamachi K, Yamamoto Y, Fukuda-Kurahashi Y, Yoshida-Sakai N, Hattori N, Hayashi Y, Kawaguchi A, Tohyama K, Okada S, Harada H, Ushijima T, Kimura S. Silylation of Deoxynucleotide Analog Yields an Orally Available Drug with Antileukemia Effects. *Mol Cancer Ther*. 2021 Aug;20(8):1412-1421. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-1125. Epub 2021 May 27. PMID: 34045225
(査読あり)
3. Yamamoto K, Najima Y, Iizuka H, Harada Y, Sadato D, Kanai A, Matsui H, Inamoto K, Mukae J, Shingai N, Toya T, Igarashi A, Shimizu H, Kobayashi T, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K, Harada H, Doki N. Successful Cord Blood Transplantation for Idiopathic CD4+ Lymphocytopenia. *Acta Haematol*. 2021 Nov;144(6):698-705. doi: 10.1159/000516347. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34062545 (査読あり)
4. Adachi H, Sadato D, Toya T, Hirama C, Haraguchi K, Mukae J, Shingai N, Shimizu H, Najima Y, Kobayashi T, Okuyama Y, Oboki K, Harada H, Sakamaki H, Ohashi K, Harada Y, Doki N. Donor-derived gene mutations in sex chromosome loss after stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2021 Nov;195(3):e142-e146. doi: 10.1111/bjh.17716. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34312849 (査読あり)
5. Kurosawa S, Toya T, Sadato D, Hishima T, Hirama C, Najima Y, Kobayashi T, Haraguchi K, Okuyama Y, Oboki K, Harada H, Sakamaki H, Ohashi K, Harada Y, Doki N. Mutation profiles of diffuse large B-cell lymphoma transformation of splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable on whole-exome sequencing. *eJHaem*. 2021 Nov;2(4):854-860. doi: 10.1002/jha2.315. Epub 2021 Oct 13. (査読あり)
6. Shinoda D, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Koide S, Aoyama K, Saraya A, Harada H, Rahmutulla B, Kaneda A, Yamaguchi K, Furukawa Y, Koseki H, Shimoda K, Tanaka T, Sashida G, Iwama A. Insufficiency of non-canonical PRC1 synergizes with JAK2V617F in the development of myelofibrosis. *Leukemia*. 2022 Feb;36(2):452-463. doi: 10.1038/s41375-021-01402-2. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34497325 (査読あり)

り)

7. Sunami Y, Yokoyama T, Yoshino S, Takahara T, Yamazaki Y, Harada H, Nakamura T. BCL11A promotes myeloid leukemogenesis by repressing PU.1 target genes. *Blood Adv.* 2022 Mar 22;6(6):1827-1843. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004558. PMID: 34714913 (査読あり)
8. Aoyagi Y, Hayashi Y, Harada Y, Choi K, Matsunuma N, Sadato D, Maemoto Y, Ito A, Yanagi S, Starczynowski DT, Harada H. Mitochondrial Fragmentation Triggers Ineffective Hematopoiesis in Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Discov.* 2022 Jan;12(1):250-269. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0032. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34462274 (査読あり)
9. Yamatani K, Ai T, Saito K, Suzuki K, Hori A, Kinjo S, Ikeo K, Ruvolo V, Zhang W, Mak PY, Kaczkowski B, Harada H, Katayama K, Sugimoto Y, Myslinski J, Hato T, Miida T, Konopleva M, Hayashizaki Y, Carter BZ, Tabe Y, Andreeff M. Inhibition of BCL2A1 by STAT5 inactivation overcomes resistance to targeted therapies of FLT3-ITD/D835 mutant AML. *Transl Oncol.* 2022 Apr;18:101354. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101354. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35114569 (査読あり)
10. Wada A, Doki N, Otsuka Y, Adachi H, Konuma R, Kishida Y, Konishi T, Yamada Y, Nagata A, Nagata R, Marumo A, Noguchi Y, Mukae J, Toya T, Igarashi A, Najima Y, Kobayashi T, Harada H, Harada Y, Sakamaki H, Ohashi K. [A favorable clinical course of acute myeloid leukemia with t(6;21;8)(p23;q22;q22)]. *Rinsho Ketsueki.* 2022;63(2):104-107. doi: 10.11406/rinketsu.63.104. PMID: 35264498 (査読あり)
11. Kamachi K, Ureshino H, Watanabe T, Yoshida N, Yamamoto Y, Kurahashi Y, Fukuda-Kurahashi Y, Hayashi Y, Hirai H, Yamashita S, Ushijima T, Okada S, Kimura S. Targeting DNMT1 by demethylating agent OR-2100 increases tyrosine kinase inhibitors-sensitivity and depletes leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia. *Cancer letters.* 2022; 526: 273-283. doi: 10.1016/j.canlet.2021.11.032. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34875342 (査読あり)

総説・著書など：

1. 原田結花, 原田浩徳. 再生不良性貧血. 臨床薬学テキストシリーズ「血液・造血器／感染症／悪性腫瘍」乾 賢一監修, pp36-39, 中山書店, 2021/6/16 ISBN978-4-521-74455-1 (査読無し)
2. 原田結花, 原田浩徳. 発作性夜間ヘモグロビン尿症. 臨床薬学テキストシリーズ「血液・造血器／感染症／悪性腫瘍」乾 賢一監修, pp40-42, 中山書店, 2021/6/16 ISBN978-4-521-74455-1 (査読無し)
3. 原田結花, 原田浩徳. 骨髄異形成症候群. 臨床薬学テキストシリーズ「血液・造血器／感染症／悪性腫瘍」乾 賢一監修, pp43-46, 中山書店, 2021/6/16 ISBN978-4-521-74455-1 (査読無し)
4. 原田結花, 原田浩徳. 骨髄異形成症候群に対する分子標的治療. 医学のあゆみ, 278(13):1120-1126, 2021. 2021/9/25 (査読無し)
5. 林嘉宏: 骨髄線維化を伴う MDS (MDS-F) の病態と鑑別すべき疾患. 血液内科 83(5): 593-598, 2021. 2021/11/28 (査読無し)
6. 原田結花, 原田浩徳. 非定型慢性骨髄性白血病の病態と治療. 血液内科, 83(5):655-661, 2021. 2021/11/28 (査読無し)
7. 林嘉宏, 原田浩徳: ミトコンドリア異常による骨髄異形成症候群の発症機序. 血液内科 84(3): 375-380, 2022. 2022/3/28 (査読無し)
8. 原田浩徳. 治療関連骨髄性腫瘍. 専門医のための血液病学, 鈴木隆浩, 竹中克斗, 池添隆之編, pp141-144, 医学書院, 東京, 2022/3/15 ISBN978-4-260-04772-2 (査読無し)

国際学会発表：

無し

国内学会発表：

1. Takashi Toya, Daichi Sadato, Yasuhiro Kanbara, Chizuko Hirama, Kyoko Haraguchi, Hiroaki Shimizu, Yuho Najima, Takeshi Kobayashi, Yoshiki Okuyama, Keisuke Oboki, Hironori Harada, Kazuteru Ohashi, Yuka Harada, Noriko Doki. Mutation Analysis of Very Late Relapse of Myeloid

Malignancies after Stem Cell Transplantation. The 12th JSH International Symposium 2021, Kamakura, 2021/5/14.

2. 青田 泰雄, 森山 充, 及川 輝久, 岸 洋佑, 山田 ありさ, 岡部 雅弘, 赤羽 大悟, 原田 結花, 原田 浩徳, 大島 孝一, 後藤 明彦. Histiocytic sarcoma with coexisting follicular lymphoma. 第 83 回日本血液学会学術集会, Web 開催, 2021/9/23.
3. 大島 基彦, 高山 直也, 中島 やえ子, 小出 周平, 原田 浩徳, 原田 結花, Ye Ding, 明星 智洋, 岩間 厚志. Molecular pathogenesis in MDS stem and progenitor cells. 第 83 回日本血液学会学術集会, Web 開催, 2021/9/23.
4. 貞任 大地, 平間 千津子, 相馬 愛, 山口 綾香, 小暮 寛子, 小川 美奈, 土岐 典子, 大橋 一輝, 原田 浩徳, 大保木 啓介, 原田 結花. Bone marrow smears are eligible materials for targeted sequencing for diagnosing myeloid neoplasms. 第 83 回日本血液学会学術集会, Web 開催, 2021/9/24.
5. 林嘉宏, 青柳泰成, 松沼菜摘, 貞任大地, 原田結花, 原田浩徳. Excessive mitochondrial fragmentation as a fundamental trigger of ineffective hematopoiesis in MDS. 第 83 回日本血液学会学術集会, Web 開催, 2021/9/24.
6. 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, 迎 純一, 新谷 直樹, 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. Characteristics of clonal hematopoiesis in long-term survivors after allogeneic SCT. 第 83 回日本血液学会学術集会, Web 開催, 2021/9/25.
7. 新谷 直樹, 岸田 侑也, 小西 達矢, 貞任 大地, 平間 千津子, 神原 康弘, 熱田 雄也, 須崎 賢, 小沼 亮介, 安達 弘人, 和田 敦司, 内堀 雄介, 迎 純一, 遠矢 嵩, 清水 啓明, 名島 悠峰, 小林 武, 原口 京子, 奥山 美樹, 大保木 啓介, 原田 浩徳, 坂巻 壽, 大橋 一輝, 原田 結花, 土岐 典子. Cytogenetic and molecular genetic analysis in MDS with elevated ferritin levels. 第 83 回日本血液学会学術集会, Web 開催, 2021/9/25.
8. 貞任 大地, 平間 千津子, 小川 美奈, 大保木 啓介, 原田 浩徳, 原田 結花. 骨髓塗抹標本を利用したターゲットシーケンスによる骨髓系腫瘍変異解析. 第 80 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2021/9/30.
9. 遠矢 嵩, 貞任 大地, 平間 千津子, 大保木 啓介, 原田 浩徳, 原田 結花.

移植後超晩期再発骨髓系腫瘍の遺伝子変異動態. 第 80 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2021/10/2.

10. 青柳 泰成, 林 嘉宏, 松沼 菜摘, 貞任 大地, 原田 結花, 原田 浩徳. ミトコンドリアダイナミクス制御異常を標的とした MDS 骨髓不全症の新規治療戦略. 第 80 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2021/10/2.
11. 林嘉宏, 青柳泰成, 松沼菜摘, 貞任大地, 原田結花, 原田浩徳. 過剰なミトコンドリア断片化による炎症性シグナル経路の活性化が MDS 病態発症の引き金となる. 第 26 回造血器腫瘍研究会, Web 開催, 2022/1/21.
12. 松沼菜摘, 林嘉宏, 青柳泰成, 原田結花, 原田浩徳. HMGA2 高発現 MDS クローンによる NETosis を介した器質化肺炎発症機序. 第 26 回造血器腫瘍研究会, Web 開催, 2022/1/21.
13. 懸樋涼, 小林大貴, 西村はる菜, 吉田稔, 長岡 康夫, 住吉孝明. ホスホフルクトキナーゼ-1 阻害剤トリプトリナミドの立体異性体の合成と構造活性相関. 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, 2022/3/25.

その他：

1. 原田浩徳. 骨髓異形成症候群とはどのような病気か—治療法の現況、新薬の開発動向. NPO 法人血液情報広場・つばさ 2021 年特集セミナー「骨髓異形成症候群～基本から学ぼう & じっくり考えよう～」. フクラシア八重洲, 東京, 2021/10/6. (YouTube 配信)
2. 原田浩徳. 低リスク MDS の診断と治療～アザシチジンの位置づけを含めて～. Vidaza Web Conference -Lower-risk MDS-. 日本新薬 Web 開催, 2021/10/29.
3. 原田浩徳. 骨髓異形成症候群の分子病態と治療～低リスク MDS のアザシチジンの位置づけ～. 第 12 回 神奈川血液腫瘍研究会 MDS の基礎・診療の最前線. 日本新薬 Web 開催, 2021/11/12.

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「家族性骨髄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・部長）

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. 「骨髄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 土岐典子（都立駒込病院・血液内科・部長）

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. 「ヒストンアセチル化酵素 KAT7 特異的阻害剤の開発」

学内代表者 原田浩徳

学外代表者 山口時男（理化学研究所・創薬医療技術基盤プログラム・マネージャー）

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

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

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

学外代表者 白井文幸（理化学研究所・環境資源科学研究センター創薬シード

ド化合物探索基盤ユニット・上級研究員)

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

学外代表者 遊佐宏介 (京都大学・ウイルス再生医科学研究所・教授)

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

学内代表者 小林大貴

学外代表者 橋爪良信 (理化学研究所・創薬医療技術基盤プログラム・マネージャー)

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

学外代表者 吉田稔 (理化学研究所・環境資源科学研究センター創薬シード化合物探索基盤ユニット・基盤ユニットリーダー・環境資源科学研究センターケミカルゲノミクス研究グループ・グループディレクター)

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

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

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

学外代表者 住吉孝明 (関西大学・医薬品工学研究室・教授)

(4) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

1. 原田浩徳 基盤研究 (B) 「世界の核被害の地域間比較研究」 (代表者 川野徳幸), 分担
2. 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髄異形成症候群の分子発症機序の解明」, 代表
3. 原田浩徳 基盤研究 (C) 「遺伝子パネル検査を用いた骨髄系腫瘍診断システムの開発と検証」 (代表者 原田結花), 分担

4. 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髄不全症発症の分子基盤解明」，代表
5. 小林大貴 基盤研究 (C) 「HMGA2 高発現による骨髄異形成症候群の器質化肺炎誘導メカニズム解析」，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 2021 年度研究助成「骨髄異形成症候群における新規血小板減少症改善薬の開発」
2. 原田浩徳 第一三共「骨髄異形成症候群における新規血小板減少症改善薬の開発」
3. 原田浩徳 大鵬薬品工業「がん悪液質の誘導に関与する因子の探索」
4. 小林大貴 武田科学振興財団 2021 年医学系研究助成 精神・神経・脳領域「解糖系酵素ホスホフルクトキナーゼ 1 (PFK1) のミトコンドリア病治療標的としての有効性検証」
5. 小林大貴 SGH 財団 第 33 回 SGH がん研究助成「解糖系酵素 PFK1 のがん悪性化における役割解明とがん化学療法応用可能性の検討」

(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))
特定助教 池田 直輝 (博士 (生命科学))

研究の背景と目的

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

研究プロジェクト

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

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Camara A, Lavanant AC, Abe J, Desforges HL, Alexandre YO, Girardi E, Igamberdieva Z, Asano K, Tanaka M, Hehlhans T, Pfeffer K, Pfeffer S, Mueller SN, Stein JV, Mueller CG. CD169(+) macrophages in lymph node and spleen critically depend on dual RANK and LTbetaR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* **119**; 2022.
2. Xiaojia Song, Na Li, Yuan Liu, Zehua Wang, Tixiao Wang, Siyu Tan, Chunyang Li, Chunhong Qiu, Lifan Gao, Kenichi Asano, Tanaka M. Xiaohong Liang, Xinyong Liu, Chunhong Ma CD169-positive macrophages enhance abscopal effect of

radiofrequency ablation therapy in liver cancer. *Translational oncology* **15**(1) 101306-101306, 2022

3. Ilseyar Akhmetzyanova, Tonya Aaron, Phillip Galbo, Anastasia Tikhonova, Igor Dolgalev, Tanaka M. Iannis Aifantis, Deyou Zheng, Xingxing Zang, David Fooksman Tissue-resident macrophages promote early dissemination of multiple myeloma via IL-6 and TNF α . *Blood advances* **5**(18) 3592-3608, 2021
4. Honda F, Tsuboi H, Ono Y, Abe S, Takahashi H, Ito K, Yamada K, Kawano M, Kondo Y, Asano K, Tanaka M, Malissen M, Malissen B, Matsumoto I, Sumida T. Pathogenic roles and therapeutic potential of the CCL8-CCR8 axis in a murine model of IgG4-related sialadenitis. *Arthritis Res Ther* **23**; 214, 2021.
5. 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 a Herpes Simplex Virus (HSV)-Based Probe To Identify a Novel Target for Receptor-Retargeted Oncolytic HSVs. *J Virol* **95**; 2021
6. Tokuhito T, Ishikawa A, Sato H, Takita S, Yoshikawa A, Anzai R, Sato S, Aoyagi R, Arita M, Shibuya T, Aratani Y, Shimizu S, Tanaka M, Yotsumoto S. Oxidized Phospholipids and Neutrophil Elastase Coordinately Play Critical Roles in NET Formation. *Front Cell Dev Biol* **9**; 718586, 2021.
7. Shibuya T, Kamiyama A, Sawada H, Kikuchi K, Maruyama M, Sawado R, Ikeda N, Asano K, Kurotaki D, Tamura T, Yoneda A, Imada K, Satoh T, Akira S, Tanaka M, Yotsumoto S. Immunoregulatory Monocyte Subset Promotes Metastasis Associated With Therapeutic Intervention for Primary Tumor. *Front Immunol* **12**; 663115, 2021.

国内学会発表：

1. 田中正人、組織傷害における制御性単球の役割、第 85 回インターフェロン・サイトカイン学術集会、web 開催、2021/5、東京
2. 四元聡志、田中正人、新しい単球サブセットによる がん転移の促進とその機構 第 65 回日本薬学会関東支部大会 オンライン開催、2021/9 千葉
3. 四元聡志、田中正人、脂質酸化依存的ネトーシスの誘導機構 第 94 回日本生化学会大会 web 開催、2021/11

(3) 共同研究の実施状況

学外共同研究：

1. 「制御性単球を標的としたがんの進展・転移に対する治療法の開発」

学内代表者：田中 正人

学外代表者：長田 裕之（環境資源科学研究センター）

平野 裕之

（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」460万、代表
2. 田中 正人、挑戦的研究（萌芽）、「炎症によるがん転移促進の核心を担う制御性単球の機能」140万、代表
3. 田中 正人 基盤研究（S）、「脂質過酸化が関与するネクロシスの分子機構解明への化学的挑戦」560万、分担
4. 浅野 謙一、基盤（C）、「Ym1 陽性単球由来マクロファージによる肝線維症の進展機序解明」120万、代表
5. 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」30万、分担
6. 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」75万、代表
7. 池田 直輝 若手研究 「新規単球サブセットを標的とした組織修復機構の解明」110万、代表

（５）その他の資金の導入状況

1. 田中 正人、革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「NASHにおける肝リモデリングを制御する細胞間相互作用の解明と革新的診断・治療法創出への応用」、1,200万、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」981万、代表
3. 浅野謙一、難治性疾患実用化研究事業、「制御性単球の分化機構解明と炎症性腸疾患に対する治療応用」、**800**万、代表
4. 浅野 謙一、萌芽ユニット、「炎症性腸疾患に対する制御性単球療法の開発に関する研究」200万、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（評議委員）、日本生化学会、日本 Cell
Death 学会（理事）、マクロファージ分子細胞生物学研
究会（幹事）、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
Cell Death 学会、日本分子生物学会、日本生化学会

四元 聡志 加入学会：日本免疫学会、日本生化学会

7. 細胞制御医科学研究室

(Laboratory of Cellular Regulation)

(1) スタッフ、研究内容

教授 田中 弘文 (歯学博士)

助教 橋本 吉民 (博士 (理学))

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

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

現在の主なテーマは下記の通りである。

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

(2) 研究成果の発表状況

原著論文：

1. Hashimoto, Y., and Tanaka, H. Mre11 exonuclease activity promotes irreversible mitotic progression under replication stress. *Life Sci. Alliance* (2022) 5(6):e202101249. doi:10.26508/lsa.202101249.

(3) 文部科学省および日本学術振興会科学研究費の採択状況

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

(4) その他の資金の導入状況

(5) 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